

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-506674

(P2017-506674A)

(43) 公表日 平成29年3月9日(2017.3.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 271/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 271/12 C S P	4 C O 5 6
<b>C07D 413/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/04	4 C O 6 3
<b>C07D 413/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/14	4 C O 8 6
<b>C07D 413/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/12	
<b>C07D 417/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 259 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-572360 (P2016-572360)  
 (86) (22) 出願日 平成27年2月27日 (2015. 2. 27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年10月18日 (2016. 10. 18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/017939  
 (87) 国際公開番号 W02015/131021  
 (87) 国際公開日 平成27年9月3日 (2015. 9. 3)  
 (31) 優先権主張番号 61/945, 697  
 (32) 優先日 平成26年2月27日 (2014. 2. 27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 516257501  
 トレヴェンティス コーポレーション  
 アメリカ合衆国 19010 ペンシルベ  
 ニア州, プリンマー, フィールドストーン  
 レーン 10  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100122389  
 弁理士 新井 栄一  
 (74) 代理人 100111741  
 弁理士 田中 夏夫  
 (74) 代理人 100169971  
 弁理士 菊田 尚子

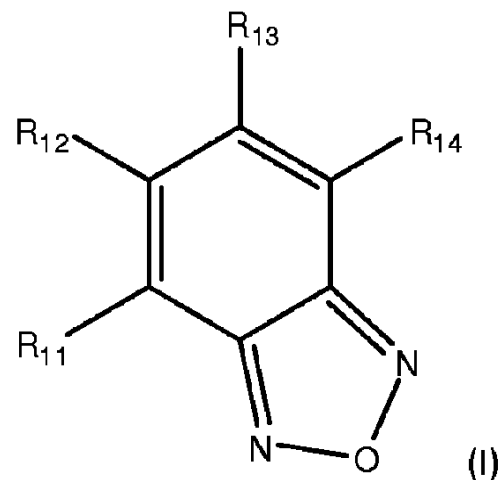
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾフラザンを含有する抗アミロイド化合物

## (57) 【要約】

一般に、特に式(I)[式中、 $R_{11}$ は、例えば、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミノ、 $N^1, N^1, N^3$ -トリメチルプロパン-1,3-ジアミノ、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノ、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメタン)アゼチジン-1-イル、又は3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イルであり、 $R_{13}$ は、例えば、任意選択で1つ以上の置換基で置換されたフェニルであり、 $R_{12}$ 及び $R_{14}$ はそれぞれ独立して水素又はアルキルである]の化合物が提供される。治療方法もまた提供される。

【化1】

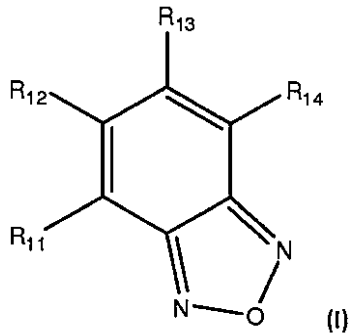


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I:

## 【化 1】



10

[式中、

R<sub>11</sub>は、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミノ、N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-トリメチルプロパン-1,3-ジアミノ、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノ、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメタノン)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(2-エタノールアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イル)ピロリジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、4-(エチルアミド)ピペリジン-1-イル、3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル、3-アミドアゼチジン-1-イル、3-(プロパン-2-オール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルスルホンアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、及び3-(メチルアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、

20

R<sub>13</sub>は、3-(ベンジルオキシ)-1-メチルシクロブタン-1-オール-1-イル、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいオキサゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいオキサジアゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいフェニル、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいチオフエン、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいチアゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいフラン、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいピラゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいN-メチルピラゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよい2-ピリジン、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよい3-ピリジン、及び1つ以上の置換基Aで置換されていてもよい4-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、アルキル、アルコキシ、アルクチオリル(alkthioly)、イソプロピル、t-ブチル、トリフルオロメチル、クロロ、シアノ、CF<sub>3</sub>O-、メタノニル(methanonyl)、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、1つ以上のアルキルで置換されていてもよい(どちらかの方向で結合した)アミド、-CH<sub>2</sub>OH、1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル、オキサタン-3-オール-3-イル、2-オール-プロパン-2-イル、及びシクロプロピルからなる群から選択され、

30

40

R<sub>12</sub>及びR<sub>14</sub>はそれぞれ独立して水素又はアルキルであり、ただしAが1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イルである場合、Aはフェニル又はチオフエンに結合できない]の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

R<sub>11</sub>が、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミノ、N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-トリメチルプロパン-1,3-ジアミノ、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノ、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメタノン)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、及び3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、

R<sub>13</sub>が、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいフェニル、1つ以上の置換基Aで置換

50

されていてもよいチオフエン、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいチアゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいフラン、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいピラゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいN-メチルピラゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよい2-ピリジン、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよい3-ピリジン、及び1つ以上の置換基Aで置換されていてもよい4-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、アルキル、アルコキシ、アルクチオリル、イソプロピル、t-ブチル、トリフルオロメチル、クロロ、シアノ、CF<sub>3</sub>O-、メタノニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、1つ以上のアルキルで置換されていてもよい(どちらかの方向で結合した)アミド、及び-CH<sub>2</sub>OHからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項3】

R<sub>11</sub>が、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(2-エタノールアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イル)ピロリジン-1-イル、4-(エチルアミド)ペペリジン-1-イル、3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イル)ペペリジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イルメチル)ペペリジン-1-イル、3-アミドアゼチジン-1-イル、3-(プロパン-2-オール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルスルホンアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、及び3-(メチルアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、

R<sub>13</sub>が、3-(ベンジルオキシ)-1-メチルシクロブタン-1-オール-1-イル、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいオキサゾール、1つ以上の置換基Aで置換されていてもよいオキサジアゾール、及び1つ以上の置換基Aで置換されていてもよい3-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル、オキセタン-3-オール-3-イル、2-オール-プロパン-2-イル、及びシクロプロピルからなる群から選択され、ただしAが1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イルである場合、Aはフェニル又はチオフエンに結合できない、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項4】

R<sub>13</sub>が、5-(2-オール-プロパン-2-イル)オキサジゾール-3-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-5-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-2-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)チアゾール-2-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-6-イル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)-ピリジン-6-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-2-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-3-イル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-5-イル、3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-2-イル、3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-6-イル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イル、及び2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)チオフエン-4-イルからなる群から選択される、請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項5】

R<sub>11</sub>が、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イルであり、R<sub>13</sub>が、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イル及び5-(2-オール-プロパン-2-イル)オキサジゾール-3-イルからなる群から選択される、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項6】

請求項1から5のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物を対象に投与することを含む、対象におけるアミロイド疾患の治療方法。

【請求項7】

アミロイド疾患がアルツハイマー病である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

アミロイド疾患がパーキンソン病である、請求項6に記載の方法。

50

## 【請求項 9】

アミロイド疾患が前頭側頭型認知症である、請求項6に記載の方法。

## 【請求項 10】

アミロイド疾患が進行性核上性麻痺である、請求項6に記載の方法。

## 【請求項 11】

アミロイド疾患が2型糖尿病である、請求項6に記載の方法。

## 【請求項 12】

請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

## 【請求項 13】

記憶喪失、認知喪失及びこれらの組み合わせから選択される構成要素である状態を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、請求項1から5のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 14】

前記状態がアルツハイマー病に関連する、請求項13に記載の方法。

## 【請求項 15】

体重1kg当たり約0.0003から約50mgの総一日量が投与される、請求項13に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年2月27日に出願された米国仮出願第61/945,697号の利益を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

## 【背景技術】

## 【0002】

生体組織内でのアミロイドタンパク質の蓄積は、アミロイドーシスとして知られる状態であり、2型糖尿病などの非CNS障害を含む、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、及びプリオン病などの多くのいわゆるアミロイド疾患の病理における原因又は主要因子である。歴史的に、タンパク質の凝集体は、コンゴレッド色素又はチオフラビンT(ThT)色素で染色されたとき偏光下で青リンゴ色の複屈折を示す場合に、アミロイドに分類されていた(Sipe and Cohen, 2000, J. Struct. Biol. 130:88-98)。このアミロイドの定義は近年拡大され、配列にかかわらず、*in vitro*又は*in vivo*でクロスベータシート構造に重合することができるあらゆるポリペプチドに適用されている(Xu, 2007, Amyloid 14:119-31)。特定の型のアミロイドーシスは、アルツハイマー病におけるベータアミロイドタンパク質の凝集、進行性核上性麻痺におけるタウタンパク質の凝集、パーキンソン病におけるアルファシヌクレインの凝集、ハンチントン病におけるハンチンチンタンパク質の凝集、並びにクロイツフェルトヤコブ病及び他のプリオン病におけるプリオンタンパク質の凝集のように、主に中枢神経系において発生し得る。他のタイプのアミロイドーシスは、老人性全身性アミロイドーシスにおけるトランスサイレチンの凝集のように本質的に全身性である。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

上に列挙した疾患は全て、現在の医療行為をもってしても常に致死性である。これらの疾患のいずれにおいても、アミロイド沈着物の凝集を停止及び/又は逆行させ得る、広く受け入れられた公知の療法又は治療法はない。従って、治療法に対する緊急の必要性が残されている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

本明細書では、アミロイドタンパク質のオリゴマー化又は凝集を防止し又はその速度を

10

20

30

40

50

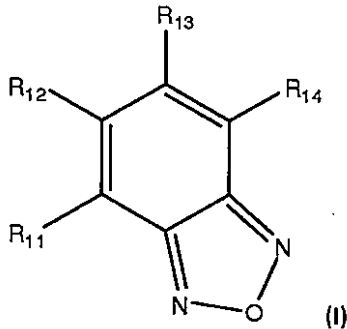
低減させる抗アミロイドが開示される。この効果は、アミロイドーシスの影響を受けた疾患に有益な効果をもたらすことと予想される。

【0005】

一般に、一態様では、式I:

【0006】

【化1】



[式中、 $R_{11}$ は、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミノ、 $N^1, N^1, N^3$ -トリメチルプロパン-1,3-ジアミノ、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノ、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメタノン)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(2-エタノールアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イル)ピロリジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、4-(エチルアミド)ピペリジン-1-イル、3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル、3-アミドアゼチジン-1-イル、3-(プロパン-2-オール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルスルホンアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、及び3-(メチルアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、 $R_{13}$ は、3-(ベンジルオキシ)-1-メチルシクロブタン-1-オール-1-イル、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたオキサゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたオキサジアゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたフェニル、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたチオフェン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたチアゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたフラン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたピラゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたN-メチルピラゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された2-ピリジン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された3-ピリジン、及び任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された4-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、アルキル、アルコキシ、アルクチオリル(alkthiolylyl)、イソプロピル、t-ブチル、トリフルオロメチル、クロロ、シアノ、 $CF_3O-$ 、メタノニル(methanonyl)、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、任意選択で1つ以上のアルキルで置換された(どちらかの方向で結合した)アミド、 $-CH_2OH$ 、1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル、オキサタン-3-オール-3-イル、2-オール-プロパン-2-イル、及びシクロプロピルからなる群から選択され、 $R_{12}$ 及び $R_{14}$ はそれぞれ独立して水素又はアルキルである]

の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0007】

一般に、一態様では、上記式に従う化合物又はその薬学的に許容される塩が提供され、式中、 $R_{11}$ は、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミノ、 $N^1, N^1, N^3$ -トリメチルプロパン-1,3-ジアミノ、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノ、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメタノン)アゼチジン-1-イル、及び3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、 $R_{13}$ は、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたフェニル、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたチオフェン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置

10

20

30

40

50

換されたチアゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたフラン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたピラゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたN-メチルピラゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された2-ピリジン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された3-ピリジン、及び任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された4-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、アルキル、アルコキシ、アルクチオリル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、クロロ、シアノ、CF<sub>3</sub>O-、メタノニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、任意選択で1つ以上のアルキルで置換された(どちらかの方向で結合した)アミド、及び-CH<sub>2</sub>OHからなる群から選択される。

#### 【0008】

一般に、一態様では、上記式に従う化合物又はその薬学的に許容される塩が提供され、式中、R<sub>11</sub>は、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(2-エタノールアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イル)ピロリジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、4-(エチルアミド)ピペリジン-1-イル、3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル、3-アミドアゼチジン-1-イル、3-(プロパン-2-オール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルスルホンアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、及び3-(メチルアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、R<sub>13</sub>は、3-(ベンジルオキシ)-1-メチルシクロブタン-1-オール-1-イル、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたオキサゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたオキサジアゾール、及び任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された3-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル、オキセタン-3-オール-3-イル、2-オール-プロパン-2-イル、及びシクロプロピルからなる群から選択される。

#### 【0009】

一般に、一態様では、上記式に従う化合物又はその薬学的に許容される塩が提供され、式中、R<sub>13</sub>は、5-(2-オール-プロパン-2-イル)オキサジゾール-3-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-5-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-2-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)チアゾール-2-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-6-イル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)-ピリジン-6-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-2-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-3-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)チオフェン-2-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)チオフェン-3-イル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-5-イル、3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-2-イル、3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-6-イル、及び2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イルからなる群から選択される。

#### 【0010】

一般に、一態様では、上記式に従う化合物又はその薬学的に許容される塩が提供され、式中、R<sub>11</sub>は、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イルであり、R<sub>13</sub>は、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イル及び5-(2-オール-プロパン-2-イル)オキサジゾール-3-イルからなる群から選択される。

#### 【0011】

一般に、一態様では、アミロイドーシスの治療において有用な方法が提供される。前記方法は、アミロイド凝集又はオリゴマー化を阻害する本発明の治療化合物を対象に投与することを含む。アミロイドーシスは、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、老人性全身性アミロイドーシス、2型糖尿病、又はいくつかの他の全身性又は中枢神経系アミロイドーシスであり得る。

10

20

30

40

50

## 【0012】

一般に、一態様では、アミロイドーシスを治療するための医薬組成物が提供される。前記医薬組成物は、アミロイド凝集を阻害するのに有効な量の本発明の治療化合物、及び薬学的に許容される賦形剤又はビヒクルを含む。一部の実施態様では、有効量は、それを必要とする個人の体重1kg当たり約0.0003～約50mgである。

## 【0013】

上記に従って、本発明はまた、前記化合物の薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、代謝生成物、類似体、及びプロドラッグ、並びにこれらの任意の組み合わせに関する。

## 【0014】

本発明の性質は、以下で明らかとなる本発明の上記及びその他の利点及び特徴と併せて、下記の発明を実施するための形態及び添付された特許請求の範囲を参照することで、より明確に理解され得る。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0015】

【図1】本発明の化合物に対するベータアミロイド凝集アッセイを示している。

【図2】本発明の化合物に対するベータアミロイド凝集アッセイを示している。

【図3】本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図4】本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図5】本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図6】本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図7】本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図8】本発明の化合物に対するピオチン標識化ベータアミロイドオリゴマー化アッセイを示している。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0016】

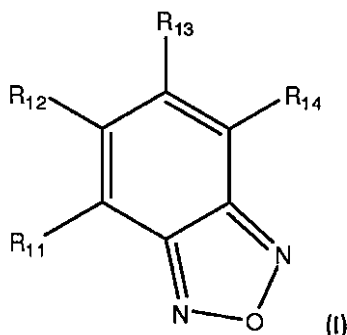
本明細書において参照される全ての特許、特許出願、及びその他の刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0017】

一実施形態では、式I:

## 【0018】

## 【化2】



[式中、 $R_{11}$ は、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミノ、 $N^1, N^1, N^3$ -トリメチルプロパン-1,3-ジアミノ、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノ、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメタン)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(2-エタノールアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イル)ピロリジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、4-(エチルアミド)ピペリジン-1-イル、3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル、3-アミドアゼチジン-1-イル、3

10

20

30

40

50

- (プロパン-2-オール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルスルホンアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、及び3-(メチルアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、 $R_{13}$ は、3-(ベンジルオキシ)-1-メチルシクロブタン-1-オール-1-イル、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたオキサゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたオキサジアゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたフェニル、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたチオフェン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたチアゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたフラン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたピラゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたN-メチルピラゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された2-ピリジン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された3-ピリジン、及び任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された4-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、アルキル、アルコキシ、アルクチオリル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、クロロ、シアノ、 $CF_3O-$ 、メタノニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、任意選択で1つ以上のアルキルで置換された(どちらかの方向で結合した)アミド、 $-CH_2OH$ 、1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル、オキサタン-3-オール-3-イル、2-オール-プロパン-2-イル、及びシクロプロピルからなる群から選択され、 $R_{12}$ 及び $R_{14}$ はそれぞれ独立して水素又はアルキルである]

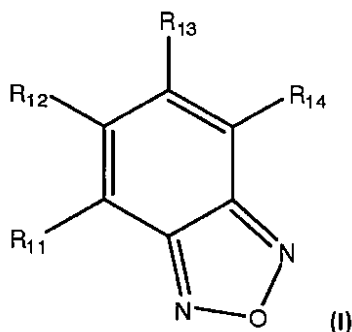
の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0019】

一実施形態では、式I:

【0020】

【化3】



[式中、 $R_{11}$ は、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミノ、 $N^1, N^1, N^3$ -トリメチルプロパン-1,3-ジアミノ、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノ、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメタノン)アゼチジン-1-イル、及び3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、

$R_{13}$ は、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたフェニル、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたチオフェン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたチアゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたフラン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたピラゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたN-メチルピラゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された2-ピリジン、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された3-ピリジン、及び任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された4-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、アルキル、アルコキシ、アルクチオリル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、クロロ、シアノ、 $CF_3O-$ 、メタノニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、任意選択で1つ以上のアルキルで置換された(どちらかの方向で結合した)アミド、及び $-CH_2OH$ からなる群から選択される。 $R_{12}$ 及び $R_{14}$ はそれぞれ独立して水素又はアルキルである]

の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0021】

一実施形態では、式I:

10

20

30

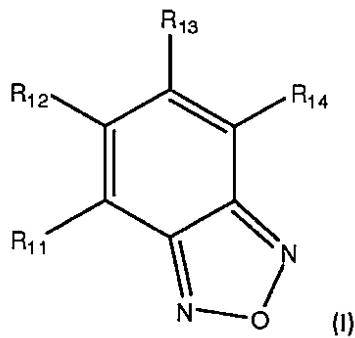
40

50



【 0 0 2 2 】

【 化 4 】



10

[式中、R<sub>11</sub>は、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(2-エタノールアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イル)ピロリジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、4-(エチルアミド)ピペリジン-1-イル、3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル、3-アミドアゼチジン-1-イル、3-(プロパン-2-オール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルスルホンアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、及び3-(メチルアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、R<sub>12</sub>及びR<sub>14</sub>はそれぞれ独立して水素又はアルキルであり、

20

R<sub>13</sub>は、3-(ベンジルオキシ)-1-メチルシクロブタン-1-オール-1-イル、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたオキサゾール、任意選択で1つ以上の置換基Aで置換されたオキサジアゾール、及び任意選択で1つ以上の置換基Aで置換された3-ピリジンからなる群から選択され、ここで、Aは、1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル、オキセタン-3-オール-3-イル、2-オール-プロパン-2-イル、及びシクロプロピルからなる群から選択される]

の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

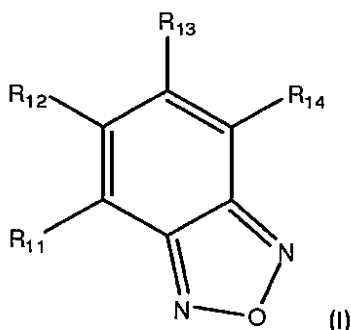
【 0 0 2 3 】

一実施形態では、式I:

30

【 0 0 2 4 】

【 化 5 】



40

[式中、R<sub>11</sub>は、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、3-(2-エタノールアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリン-1-イル)ピロリジン-1-イル、4-(エチルアミド)ピペリジン-1-イル、3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イル)ピペリジン-1-イル、4-(モルホリン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル、3-アミドアゼチジン-1-イル、3-(プロパン-2-オール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルスルホンアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、3-(メチルアミド-N-メチル)アゼチジン-1-イル、及び3-(メチルアミノ-N-メチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され、R<sub>12</sub>及びR<sub>14</sub>はそれぞれ独立して水素又はアルキルであり、R<sub>13</sub>は、5-(2-オール-プロパン-2-イル)オ

50

キサジゾール-3-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-5-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-2-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)チアゾール-2-イル、4-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-6-イル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)-ピリジン-6-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-2-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)オキサゾール-3-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)チオフェン-2-イル、5-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)チオフェン-3-イル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-5-イル、3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-2-イル、3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-6-イル、及び2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イルからなる群から選択される]

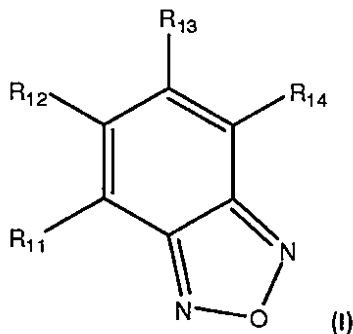
の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0025】

一実施形態では、式I:

【0026】

【化6】



[式中、R<sub>11</sub>は、3-(モルホリン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イルであり、R<sub>12</sub>及びR<sub>14</sub>はそれぞれ独立して水素又はアルキルであり、R<sub>13</sub>は、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)ピリジン-3-イル及び5-(2-オール-プロパン-2-イル)オキサジゾール-3-イルからなる群から選択される]

の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0027】

一実施形態では、治療有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象におけるアミロイド疾患の治療方法が提供される。一部の実施形態では、前記アミロイド疾患はアルツハイマー病である。一部の実施形態では、前記アミロイド疾患はパーキンソン病である。一部の実施形態では、前記アミロイド疾患はハンチントン病である。一部の実施形態では、前記アミロイド疾患は前頭側頭型認知症である。一部の実施形態では、前記アミロイド疾患は進行性核上性麻痺である。一部の実施形態では、前記アミロイド疾患は2型糖尿病である。

【0028】

13. 記憶喪失、認知喪失及びこれらの組み合わせから選択される構成要素である状態を治療するための方法であり、前記方法は、それを必要とする対象に、請求項1~5のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物を投与することを含む。

【0029】

一実施形態では、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0030】

一実施形態は、記憶喪失、認知喪失及びこれらの組み合わせから選択される構成要素である状態を治療するための方法であり、前記方法は、それを必要とする対象に、本明細書

10

20

30

40

50

に記載される治療有効量の化合物を投与することを含む。一部の実施形態では、前記状態はアルツハイマー病に関連する。一部の実施形態では、前記状態は進行性核上性麻痺に関連する。一部の実施形態では、治療有効量は、対象の体重1kg当たり約0.0003～約50mgの総一日量である。

【0031】

本発明の化合物はアミロイドタンパク質の凝集を阻害すると考えられる。この結論を支持するデータは下記の実施例に見出すことができる。

【0032】

定義

別途定義がない限り、本明細書中で用いられる用語は、以下で詳述される下記の定義を有する。

【0033】

用語「投与」又は化合物を「投与すること」は、適宜、予防処置、治療、又は診断に有効な量で個体の身体に導入可能な形態により、本発明の化合物を個体に与えることを意味すると理解されるものとする。そのような形態としては、例えば、経口剤形、注射可能な剤形、経皮剤形、吸入剤形、及び直腸用の剤形が挙げられる。

【0034】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。アルコキシの代表例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシが挙げられる。本明細書で使用される用語「アルクチオリル」は、酸素の代わりに硫黄を含有する類似の基を意味する。

【0035】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、1～20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1、2、3、4、5、又は6個の炭素を含有する、直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素を意味する。アルキルの代表例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、及びn-デシルが挙げられる。

【0036】

本明細書で使用される用語「カルボニル」は、-C(=O)-基を意味する。

【0037】

本明細書で使用される用語「カルボキシ」は、-COOH基を意味し、エステル基-COO-アルキルとして保護されていてもよい。

【0038】

本明細書で使用される用語「フルオロ」は、-Fを意味する。

【0039】

本明細書で使用される用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、Cl、Br、I、又はFを意味する。

【0040】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含有する芳香環、又はその互変異性体を指す。そのような環は、本明細書中で更に説明される単環式又は二環式であり得る。ヘテロアリール環は炭素又は窒素原子を介して親分子部分に連結される。

【0041】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」又は「5員又は6員ヘテロアリール環」は、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1、2、3、若しくは4個のヘテロ原子を含有する5員若しくは6員の芳香環、又はその互変異性体を指す。このような環の例としては、限定はされないが、1個の炭素がO又は原子によって置き換えられた環；芳香環を形成

10

20

30

40

50

するのに適した配置を持つ1、2、若しくは3個のN原子;又は環中の2個の炭素原子が1個のO若しくはS原子及び1個のN原子により置き換えられた環が挙げられる。そのような環としては、限定はされないが、環炭素原子の1~4個が窒素原子により置き換えられた6員芳香環、環内に硫黄、酸素又は窒素を含有する5員環;1~4個の窒素原子を含有する5員環;並びに酸素又は硫黄及び1~3個の窒素原子を含有する5員環を挙げることができる。5~6員のヘテロアリアル環の代表例としては、限定はされないが、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラゾリル、[1,2,3]チアジアゾリル、[1,2,3]オキサジアゾリル、チアゾリル、チエニル、[1,2,3]トリアジニル、[1,2,4]トリアジニル、[1,3,5]トリアジニル、[1,2,3]トリアゾリル、及び[1,2,4]トリアゾリルが挙げられる。

10

## 【0042】

本発明のヘテロアリアル基は、水素又はアルキルによって置換され得る。単環式ヘテロアリアル又は5員若しくは6員ヘテロアリアル環は、0、1、2、3、4、又は5個の置換基で置換される。本発明のヘテロアリアル基は、互変異性体として存在していてもよい。

## 【0043】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシ」は、-OH基を意味する。

## 【0044】

特に指示がない限り、用語「プロドラッグ」は、本明細書にて開示される化合物の、薬学的に許容されるエステル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、三級アミンの四級誘導体、N-マンニツヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸コンジュゲート、リン酸エステル、金属塩及びスルホン酸エステルを包含する。プロドラッグの例としては、生物加水分解性部分(例えば、生物加水分解性アミド、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性炭酸塩、生物加水分解性エステル、生物加水分解性リン酸塩、又は生物加水分解性ウレイド類似体)を含む化合物が挙げられる。本明細書で開示される化合物のプロドラッグは、当業者によって容易に想像され調製される。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985; Bundgaard, hours., "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and hours. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191;及びBundgaard, hours., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照されたい。

20

30

## 【0045】

特に指示がない限り、用語「保護基」は、化学反応を受ける分子の一部を指して用いられる場合、その化学反応の条件下では反応せず、除去されると、それらの条件下で反応する部分を与え得る化学的部分を意味する。保護基は当該技術分野において周知である。例えば、Greene, T. W. and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (3rd ed., John Wiley & Sons: 1999); Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations (2nd ed., John Wiley & Sons: 1999)を参照されたい。いくつかの例としては、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、Cbz、Boc、Fmoc、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、及びフタルイミド(phthalimido)が挙げられる。保護基としては、例えば、窒素保護基及びヒドロキシ保護基が挙げられる。

40

## 【0046】

本明細書で使用される用語「スルホニル」は、-S(O)<sub>2</sub>-基を意味する。

## 【0047】

本明細書で使用される用語「チオアルコキシ」は、硫黄原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。チオアルコキシの代表例としては、限定はされないが、メチルチオ、エチルチオ、及びプロピルチオが挙げられる。

## 【0048】

本発明の化合物は、無機酸又は有機酸から誘導された薬学的に許容される塩の形態で用いることができる。薬学的に許容される塩は当該技術分野において周知である。明確にするために、本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、一般に、無機酸及び

50

無機塩基並びに有機酸及び有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性の酸又は塩基から調製される塩を指す。好適な薬学的に許容される塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から調製される金属塩、又はリシン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)及びプロカインから調製される有機塩が挙げられる。好適な非毒性の酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及びp-トルエンスルホン酸等の無機酸及び有機酸が挙げられる。特定の非毒性の酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及びメタンスルホン酸が挙げられる。従って、特定の塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。その他のものは当該技術分野において周知である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton Pa.: 1990)及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton Pa.: 1995)を参照されたい。また、本発明の化合物の酸付加塩、カルボン酸塩、アミノ酸付加塩、及び双性イオン塩の調製及び使用は、確実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応等無しにヒト及び下等動物の組織と接触する用途に適しており、妥当なベネフィット/リスク比を有し、それらの使用目的に対して有効である場合に、薬学的に許容されると考えられる。そのような塩には、本発明の化合物の種々の溶媒和化合物及び水和物も含まれ得る。

10

20

30

40

50

**【0049】**

本発明の特定の化合物は、目的化合物が下記の原子を少なくとも1つ含有する場合、適宜、炭素、フッ素、又はヨウ素などの種々の同位元素で同位体標識されてもよい。好ましい実施形態では、本発明の診断法は、そのような同位体標識された化合物の投与を含む。

**【0050】**

本発明の特定の化合物は、不斉中心又はキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。これらの立体異性体は、不斉炭素原子を囲む置換基の立体配置に応じて、「R」又は「S」となる。本明細書で使用される用語「R」及び「S」は、Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30のIUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistryにおいて定義されている立体配置である。本発明は種々の立体異性体及びそれらの混合物を意図しており、それらは明確に本発明の範囲内に含まれる。立体異性体としては、鏡像異性体及びジアステレオマー、並びに鏡像異性体又はジアステレオマーの混合物が挙げられる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心若しくはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成して調製してもよく、当業者に周知であるラセミ混合物調製後の分割により調製してもよい。これらの分割方法は、(1) Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Englandに記載されているように、鏡像異性体の混合物をキラル補助基に結合させ、得られたジアステレオマー混合物を再結晶若しくはクロマトグラフィーにより分離し、任意選択で光学的に純粋な生成物を補助基から遊離させる方法、(2)キラルクロマトグラフィーカラム上での光学対掌体混合物の直接分離、又は(3)分別再結晶法が典型例となる。

**【0051】**

本発明の特定の化合物は、シス異性体又はトランス異性体として存在することができ、環上の置換基が互いに環の同じ側(シス)にあるように結合しているか、互いに環の反対側(トランス)にあるように結合している。そのような方法は、当業者に周知であり、再結晶又はクロマトグラフィーによる異性体の分離を含んでもよい。本発明の化合物は、互変異性型及び幾何異性体を有し得ること、並びにこれらも本発明の一態様を構成することが理解されるものとする。

## 【 0 0 5 2 】

より大きな化合物の一部を形成する化学的部分は、その化学的部分が単一分子として存在する場合にそれに一般的に与えられている名称又はその基に一般的に与えられている名称を用いて本明細書に記載される場合があることに留意すべきである。例えば、用語「ピリジン」及び「ピリジル」は、他の化学的部分に結合した部分を記述するために用いられる場合、同じ意味を持つ。従って、例えば、2つの語句「XがピリジルであるXOH」及び「XがピリジンであるXOH」は、同じ意味を持ち、化合物ピリジン-2-オール、ピリジン-3-オール及びピリジン-4-オールを包含する。

## 【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される賦形剤」は、非毒性で不活性である、固体、半固体又は液体の、任意の種類充填剤、希釈剤、封入材料又は製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例は、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテートなどのセルロース及びその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；滑石；カカオ脂及び座薬ワックス；ピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含有しない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝液、並びにラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどのその他の非毒性の適合性滑沢剤であり、更に同様に、製剤当業者の判断に従って、着色料、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、保存剤並びに抗酸化剤も、組成物中に存在し得る。

## 【 0 0 5 4 】

特に指示がない限り、用語「予防する」、「予防すること」及び「予防」は、患者が特定の疾患又は障害を罹患し始める前に取られる措置であって、疾患若しくは障害又はその1つ以上の症状を阻害し又はその重篤度を低減させるものを意図している。前記用語は予防処置を包含する。

## 【 0 0 5 5 】

特に指示がない限り、化合物の「予防有効量」は、ある疾患若しくは状態、若しくはその疾患若しくは状態に関連する1つ以上の症状を予防し、又はその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、疾患の予防において予防効果を与える、単独の又は他の作用剤と組み合わせた治療薬の量である。用語「予防有効量」は、予防処置全体を向上させ、又は別の予防剤の予防的有効性を増大させる量を包含し得る。

## 【 0 0 5 6 】

特に指示がない限り、化合物の「診断有効量」は、疾患又は状態を診断するのに十分な量である。一般的に、診断目的での化合物の投与は、化合物の治療的使用ほど長くは継続せず、診断を下すのに十分であれば、1回のみ投与でもよい。

## 【 0 0 5 7 】

特に指示がない限り、化合物の「治療有効量」は、ある疾患若しくは状態、又はその疾患若しくは状態に関連する1つ以上の症状を治療するのに十分な量である。適切な量は、特に、疾患又は状態の病期；患者の年齢；患者の体重；標的組織に対する化合物の生体利用効率；行動、運動、解剖学的構造、若しくはその他の読み取り値(readout)により評価される、対照と比較したときの有益な効果をもたらすためにin vivoで必要とされる化合物の濃度；又は標的組織における標的アミロイドタンパク質に対して薬力学的効果をもたらすために必要とされる化合物の濃度に依存する。一部の実施形態では、疾患は神経障害であり、標的アミロイドタンパク質はベータアミロイドタンパク質であり、標的組織は脳である。一部の実施形態では、疾患は神経障害であり、標的アミロイドタンパク質はタウタンパク質であり、標的組織は脳である。一部の実施形態では、疾患は神経障害であり、ベータアミロイドタンパク質とタウタンパク質の両方が標的アミロイドタンパク質であり、標

10

20

30

40

50

的組織は脳である。一部の実施形態では、疾患は2型糖尿病などの代謝障害であり、標的アミロイドタンパク質はアミリンであり、標的組織は膵臓である。臨床データがない場合、薬力学的効果をもたらすために必要とされる化合物の濃度は、in vivoで必要な濃度が(in vitroでの化合物濃度 × in vivoでのアミロイド濃度 / in vitroでのアミロイド濃度)にほぼ等しくなるように、in vitroでの標的アミロイドタンパク質の濃度というよりin vitroでのオリゴマー化又は凝集の低減に必要な化合物濃度を、標的組織で見出されると予想される標的アミロイドタンパク質の濃度と関連させることにより、in vitroで概算することができる。そこから、生体利用効率、血液脳関門浸透度(blood-brain barrier permeability)、及びタンパク質の結合などの、動物由来の薬物動態学的データに基づいて、治療的有効量を更に概算することができる。

10

**【0058】**

用語「対象」は、疾患が生じ得る生体を含むことが意図されている。対象の例としては、ヒト、サル、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、及びそれらの遺伝子導入種が挙げられる。

**【0059】**

用語「実質的に純粋な」は、当該技術分野において公知の分析技術によってアッセイされた際に、単離された物質が、少なくとも90%純粋であること、好ましくは95%純粋であること、更により好ましくは99%純粋であることを意味する。

**【0060】**

本医薬組成物は、固体若しくは液体形態での経口投与用、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射、動脈内注射、若しくは皮内注射による非経口投与用、又は腔内投与、経鼻投与、局所投与、若しくは直腸内投与用として製剤化され得る。経口投与に適した本発明の医薬組成物は、個別になった剤形(例えば、錠剤、咀嚼錠、カプレット、カプセル剤、液体、及び風味付きシロップ剤)として提供され得る。そのような剤形は既定量の活性成分を含有し、当業者に周知の調剤法によって調製され得る。一般的には、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990)を参照されたい。

20

**【0061】**

非経口剤形は、皮下、静脈内(例えば、ボラス投与)、筋肉内、及び動脈内を含む種々の経路を介して患者に投与することができる。これらの投与は典型的に異物に対する患者の自然免疫能を回避するため、非経口剤形は、特に無菌であるか、患者への投与の前に無菌化可能なものである。非経口剤形の例としては、注射が容易な溶液、注射可能な薬学的に許容されるビヒクルへの溶解又は懸濁が容易な乾燥製品、注射が容易な懸濁液、及び乳濁液が挙げられる。非経口注射可能な医薬組成物は、薬学的に許容される無菌の水溶液又は非水溶液、分散液、懸濁液又は乳濁液、及び無菌の注射液又は分散液に再構成される無菌散剤を含む。好適な水溶性及び非水溶性の担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等、及びこれらの好適な混合物)、植物油(オリーブ油など)並びにエチルオレエートなどの注射可能な有機酸エステル、又はこれらの好適な混合物が挙げられる。組成物の好適な流動性は、例えば、レシチンなどの剤皮の使用、分散系の場合には必要とされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって、維持され得る。これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントも含有し得る。微生物作用の予防は、種々の抗細菌剤及び抗真菌剤(例えば、パラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等)によって確保され得る。また、等張剤(例えば、糖類、塩化ナトリウム等)を含むことが望ましい場合がある。注射可能な剤形の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用剤(例えば、アルミニウムモノステアレート及びゼラチン)の使用によってもたらされ得る。

30

40

**【0062】**

場合によっては、薬物の効果を持続させるために、しばしば、皮下注射又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶性物質又は

50

非結晶質物の液状懸濁液の使用によって達成され得る。この場合、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、溶解速度は更に結晶サイズ及び結晶形に依存することがある。あるいは、非経口投与される薬物の形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクル中に溶解又は懸濁することによって達成される。

【0063】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガント、並びにこれらの混合物を含有し得る。所望であれば、そしてより効率的な分散のために、本発明の化合物を、ポリマーマトリックス、リポソーム、及びマイクロスフェアなどの徐放性又は標的化デリバリーシステムに組み入れてもよい。それらの化合物は、例えば、細菌捕捉フィルターを介した濾過により滅菌してもよく、使用直前に滅菌水若しくはいくつかの他の無菌の注射可能な媒体中に溶解され得る無菌固体組成物の形態の滅菌剤を混合することにより滅菌してもよい。

10

【0064】

注射可能なデポ形態は、ポリ乳酸-ポリグリコール酸などの生分解性重合体中に薬物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。重合体に対する薬物の比及び使用される特定の重合体の性質に従って、薬物放出の速度は制御され得る。他の生分解性重合体の例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。注射可能なデポ製剤は、薬物を体組織適合性のリポソーム又はマイクロエマルジョン中に封入することによっても調製される。前記注射可能な製剤は、例えば、細菌捕捉フィルターを介した濾過により滅菌してもよく、使用直前に滅菌水若しくはいくつかの他の無菌の注射可能な媒体中に溶解又は分散され得る無菌固体組成物の形態の滅菌剤を混合することにより滅菌してもよい。

20

【0065】

注射可能な製剤、例えば、水性又は油性の無菌の注射可能な懸濁剤は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて、公知の技術に基づいて製剤化され得る。無菌の注射可能な製剤はまた、1,3-ブタンジオール中の溶液などの、非経口的に許容できる非毒性希釈液又は溶媒中の、無菌の注射可能な溶液、懸濁液又は乳濁液であってもよい。使用され得る許容できるビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液、U.S.P.及び等張食塩液が挙げられる。更に、無菌の固定油が溶媒又は懸濁媒として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリド又は合成ジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油が使用され得る。更に、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に用いられる。

30

【0066】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形において、本発明の1種以上の化合物は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に許容できる担体、並びに/a)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びサリチル酸等の充填剤若しくは増量剤、b)カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア等の結合剤、c)グリセロール等の保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム等の崩壊剤、e)パラフィン等の溶解遅延剤、f)第4級アンモニウム化合物等の吸収促進剤、g)セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等の湿潤剤、h)カオリン及びベントナイト粘土等の吸収剤、並びにi)滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの潤滑剤と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

40

【0067】

同様の種類の固体組成物を、ラクトース又は乳糖及び高分子量ポリエチレングリコールを用いる、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤として用いてもよい。錠剤、糖

50



剤、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング及び製剤分野において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製され得る。これらの固体剤形は、任意選択で乳白剤を含有してもよく、腸管の特定部分において限定的に又は優先的に、活性成分を除放する組成物のものであってもよい。活性薬物の徐放に有用であり得る物質の例としては、高分子物質及び蠟を挙げることができる。

**【0068】**

経直腸投与又は腔内投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物と好適な非刺激性担体とを混合することにより調製され得る坐剤であり、好適な非刺激性担体は、周囲温度では固体であるが体温では液体となるため直腸又は腔内で溶解し活性化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコール又は座薬ワックスなどである。

10

**【0069】**

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容される乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加え、液体剤形は、当該技術分野において一般的に用いられる不活性希釈剤、例えば、水又はその他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚種油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタン脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物を含有し得る。

20

**【0070】**

不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳濁化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、並びに芳香剤などのアジュバントも含み得る。本発明の化合物の局所投与用又は経皮投与用剤形には、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液、噴霧剤、吸入剤又は貼付剤が含まれる。本発明の望ましい化合物は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要に応じて任意の必要な保存剤又は緩衝液と混合される。眼用製剤、点耳剤、眼軟膏、散剤及び溶液も本発明の範囲内にあることが意図されている。軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤及びゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、動物性脂肪及び植物性脂肪、油、蠟、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、滑石及び酸化亜鉛、又はこれらの混合物を含有してもよい。

30

**【0071】**

散剤及び噴霧剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、滑石、ケイ酸、水酸化アルミニウム、カルシウムシリケート及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物を含有し得る。噴霧剤は、クロロフルオロ炭化水素などの従来製の噴射剤を更に含有し得る。

**【0072】**

本発明の化合物は、リポソームの形態で投与されてもよい。当該技術分野で知られているように、リポソームは一般に、リン脂質又はその他の脂質物質から得られる。リポソームは、水性媒体中に分散した単層状又は多層状水和液晶により形成される。リポソームを形成可能な、生理学的に許容される任意の非毒性代謝可能脂質が用いられてもよい。リポソーム形態での本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤等を含有してもよい。好ましい脂質は、別々に又は一緒に用いられる、天然及び合成のリン脂質及びホスファチジルコリン(レシチン)である。リポソームを形成する方法は当該技術分野において公知である。例えば、Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y., (1976), p 33以下を参照されたい。

40

**【0073】**

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の投与量レベルは、特定の患者、組成及び投与様式において所望の治療反応を達成するのに有効な活性化合物の量を得るために変更され得る。選択された投与量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、治療中の状態の重篤度並びに治療中の患者の状態及び病歴に依存する。しかし、所望の治療効果を達成す

50

るのに必要とされるよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることは、当業者の技能の範囲内にある。

【0074】

本発明の有効量の化合物の1つは、純粋な形態で、又はそのような形態が存在する場合は薬学的に許容される塩形態で、用いられ得る。あるいは、前記化合物は、1種以上の薬学的に許容される担体と組み合わせられた目的の化合物を含有する医薬組成物として、投与され得る。ただし、本発明の化合物及び組成物の総一日使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されると理解される。特定の患者の特定の有効量レベルは、種々の要因、例えば、治療中の障害及び障害の重篤度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全般的健康、性別及び食事；使用される特定の化合物の投与時期、投与経路、及び排泄率；治療期間；リスク/ベネフィット比；使用される特定の化合物と組み合わせ、又は同時に用いられる薬物；並びに医学分野において周知の同様の要因に依存する。例えば、所望の治療効果を達成するのに必要とされるよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることは、十分に当業者の技能の範囲内にある。

10

【0075】

ヒト又は下等動物に投与される場合の本発明の化合物の総一日量は、体重1kg当たり約0.0003～約50mgの範囲であり得る。経口投与を目的とした場合、より好ましい投与量は、体重1kg当たり約0.0003～約5mgの範囲であり得る。所望であれば、有効一日量は、投与を目的とする複数の投与量に分割でき、結果的に、単回投与組成物は、一日量を構成する投与量又はその約量を含んでもよい。経口投与の場合、本発明の組成物は、約1.0、約5.0、約10.0、約15.0、約25.0、約50.0、約100、約250、又は約500mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されることが好ましい。

20

【0076】

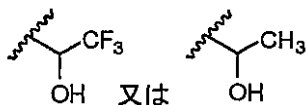
[実施例]

合成方法

特に明記しない限り、「TRV-」で示される化合物番号は、

【0077】

【化7】



30

基に見られるキラル中心を含み、このそれぞれのキラル中心に関するラセミ体混合物として合成され、試験された。置換ピロリジンを含む化合物は、実質的に純粋なエナンチオマーとして又はラセミ体としての何れかでR及びSエナンチオマーの両方を包含すると意図される。

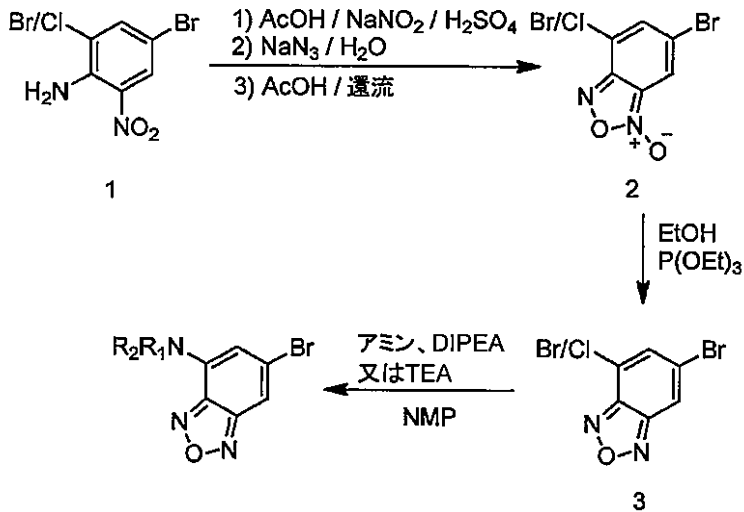
【0078】

以下の合成スキーム及び記載した手順を、本明細書に記載した化合物を合成するために使用した。

40

【0079】

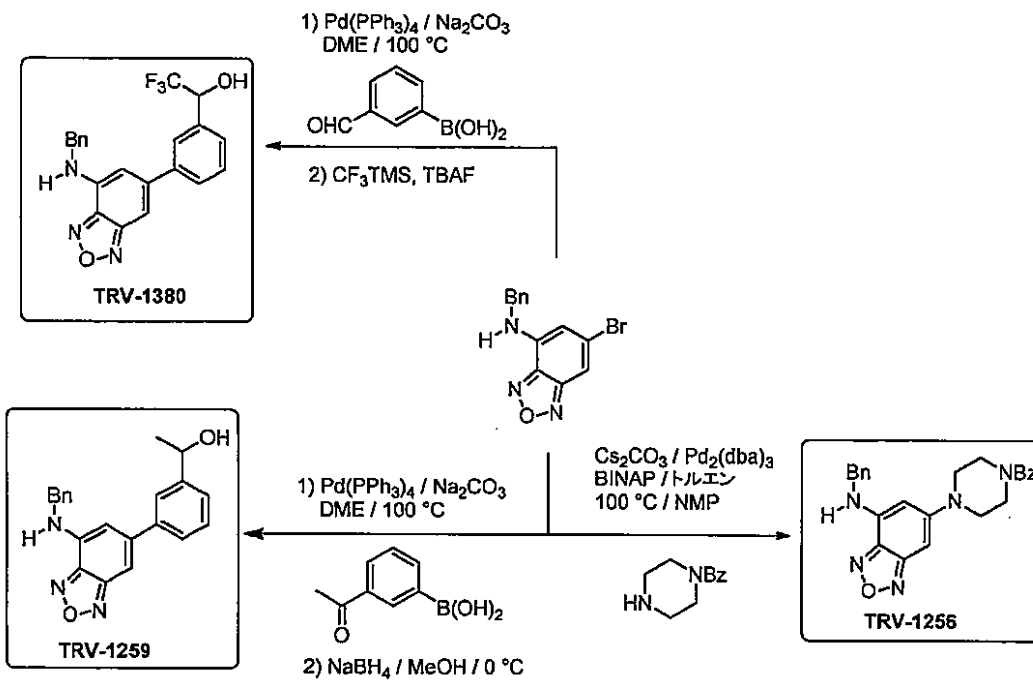
## 【化8】



NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>=ベンジルアミン、ピロリジン、N-メチル-1-フェニルメタンアミン、エチルピロリジン-2-カルボキシレート、モルホリン、4-メチルイミダゾール、1-メチルピペラジン、N-イソプロピルメチルアミン、2-メチルピロリジン、ピペリジン、ジエチルアミン、(2-メトキシエチル)メチルアミン、N-メチルエタンアミン、チオモルホリン、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン、ピラゾール、4-メチルピラゾール、4-フルオロ-N-メチルベンジルアミン、エチルアミン、イソインドリン、3-ヒドロキシアゼチジン、アゼチジン、プロパルギルアミン、シクロプロピルアミン、3-ヒドロキシピロリジン、N-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)アミン、N-メチル-N-(3-ピリジニルメチル)アミン、4-メトキシベンジルアミン、3,5-ジメトキシベンジルアミン、3-アゼチジンカルボン酸、アゼチジン、(S)-エチルピロリジン-2-カルボキシレート、N-メチル-1-(チアゾール-2-イル)メタンアミン

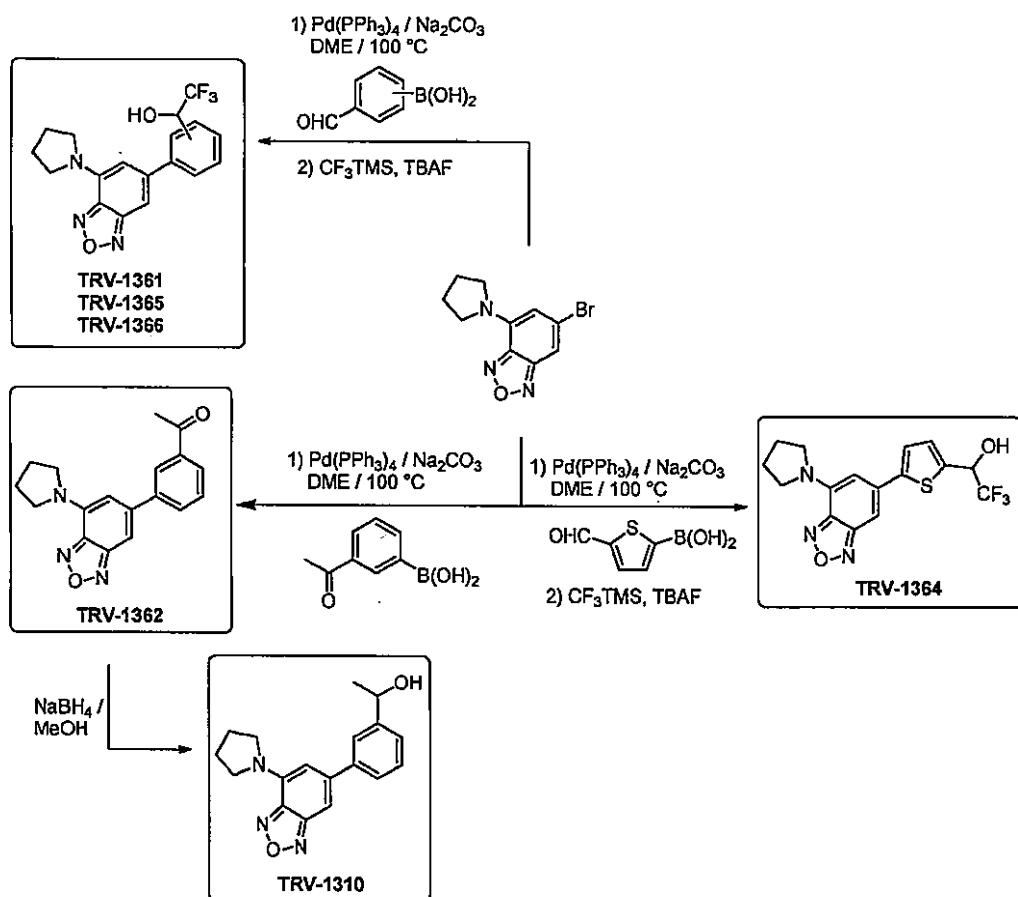
## 【0080】

## 【化9】



## 【0081】

【化10】

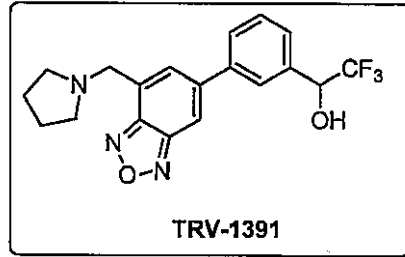


10

20

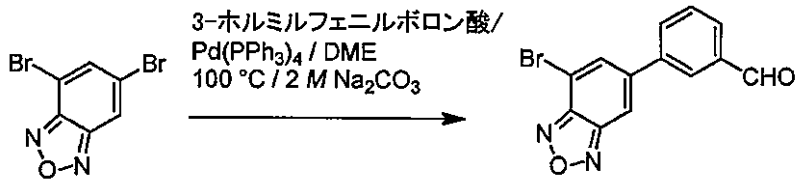
【0082】

【化 1 1】



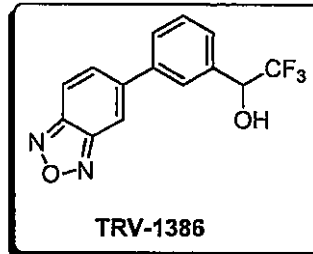
- 1) CF<sub>3</sub>TMS / TBAF / THF
- 2) NaH / TBSCl / THF
- 3) n-BuLi / DMF
- 4) ピロリジン / NaBH(OAc)<sub>3</sub> / DCM
- 5) TBAF / THF / 0 °C

10



- 1) CF<sub>3</sub>TMS / TBAF / THF
- 2) NaH / TBSCl / THF
- 3) n-BuLi
- 4) NH<sub>4</sub>Cl
- 5) TBAF / THF / 0 °C

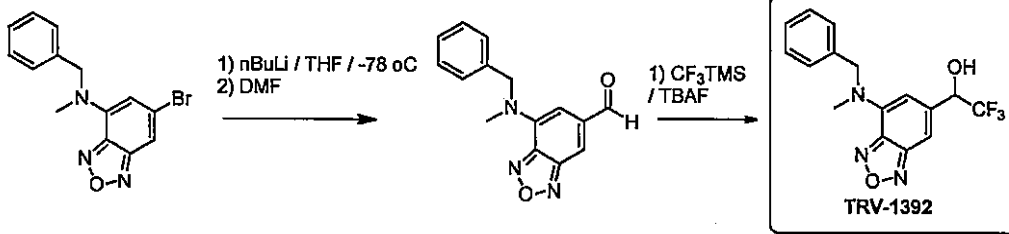
20



30

【 0 0 8 3 】

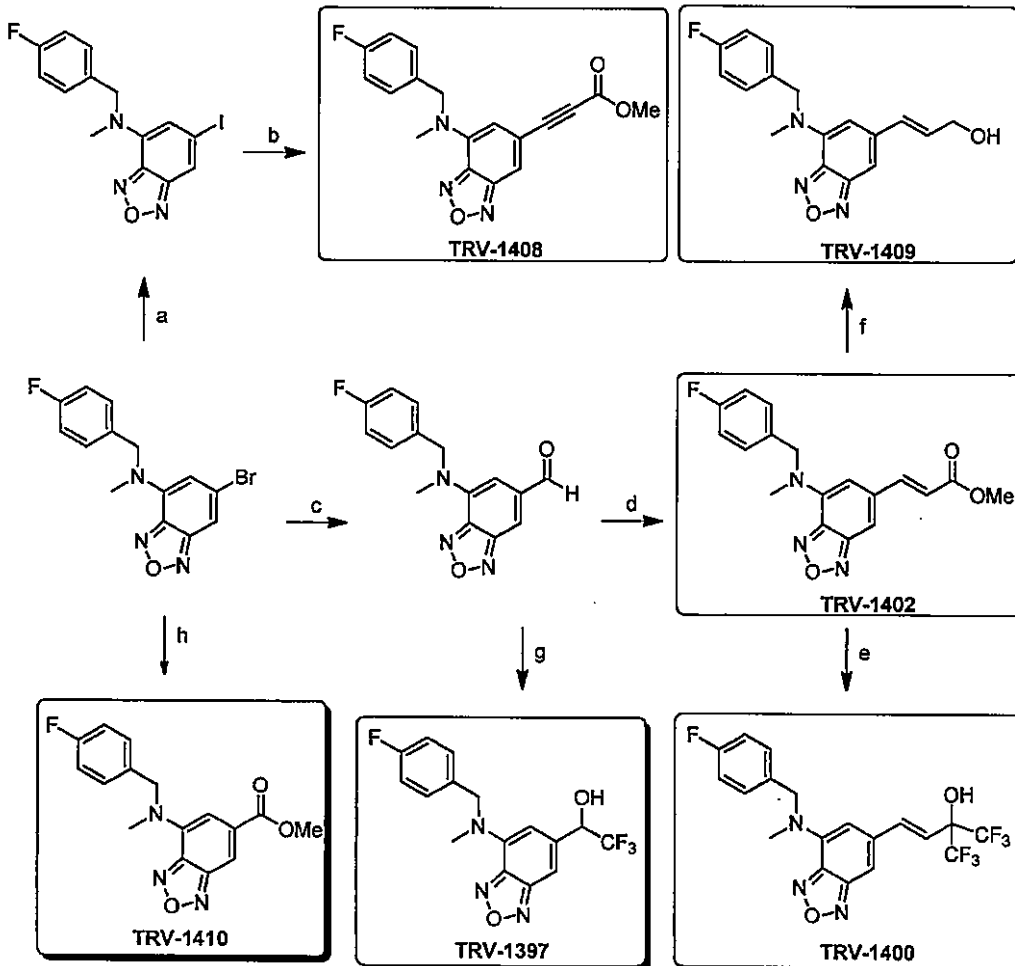
【化 1 2】



40

【 0 0 8 4 】

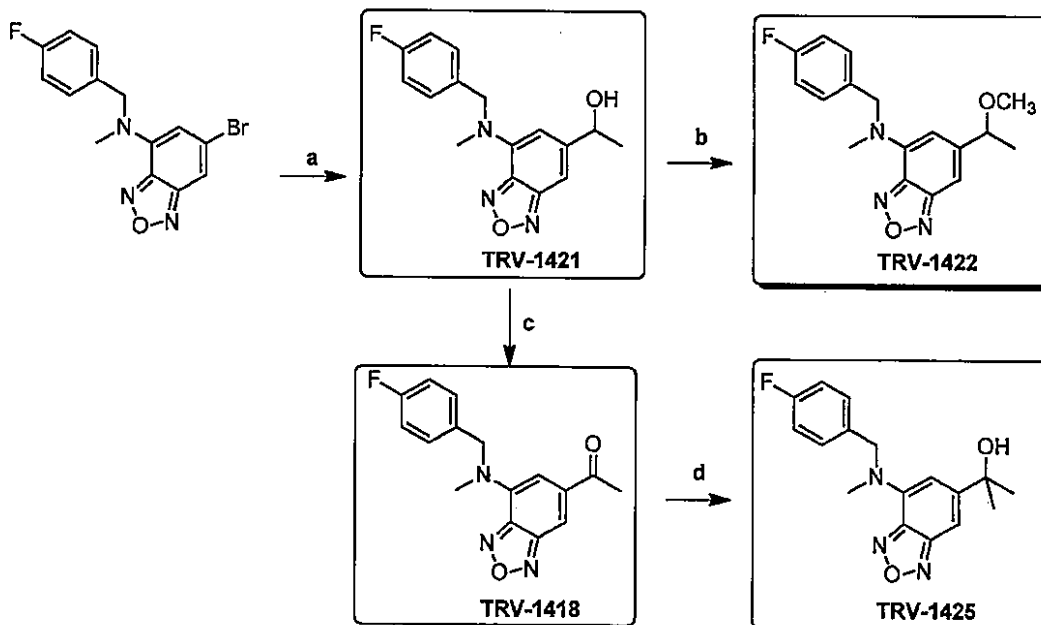
## 【化13】



a) i)  $n\text{BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{I}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; b) プロピオール酸メチル,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , CuI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF,  $65^\circ\text{C}$ ;  
 c) i)  $n\text{BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; ii) DMF; d) i) トリメチルホスホアセテート, NaH, THF,  $0^\circ\text{C}$ ; e) i)  $\text{CF}_3\text{TMS}$ , TBAF;  
 f) DIBAL, DCM,  $-78$ から $-30^\circ\text{C}$ ; g)  $\text{CF}_3\text{TMS}$ , TBAF; h) i)  $n\text{BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; ii) クロロギ酸メチル, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ;

## 【0085】

## 【化14】



a) i)  $n\text{BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; ii) アセトアルデヒド; b) NaH/THF/Mel; c) デス-マーチン/DCM; d)  $\text{MeMgBr}$ /THF/ $-78^\circ\text{C}$

10

20

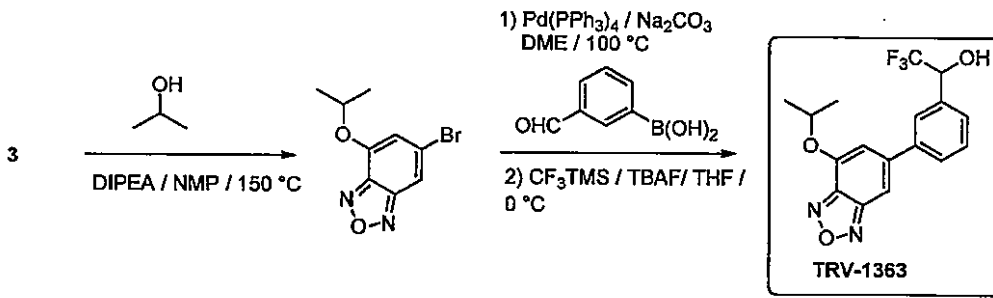
30

40

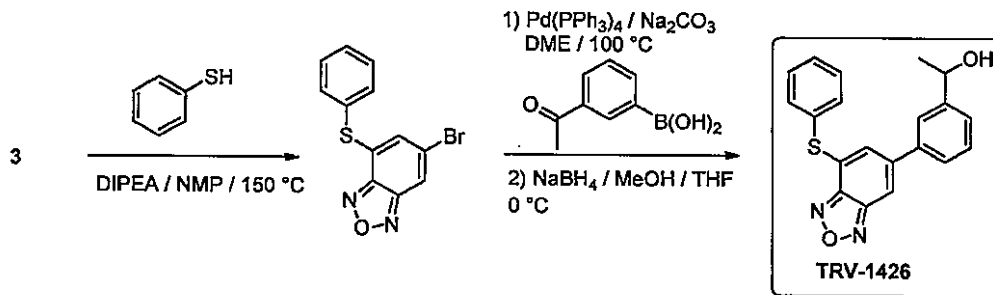
50

[ 0 0 8 6 ]

[ 化 1 5 ]



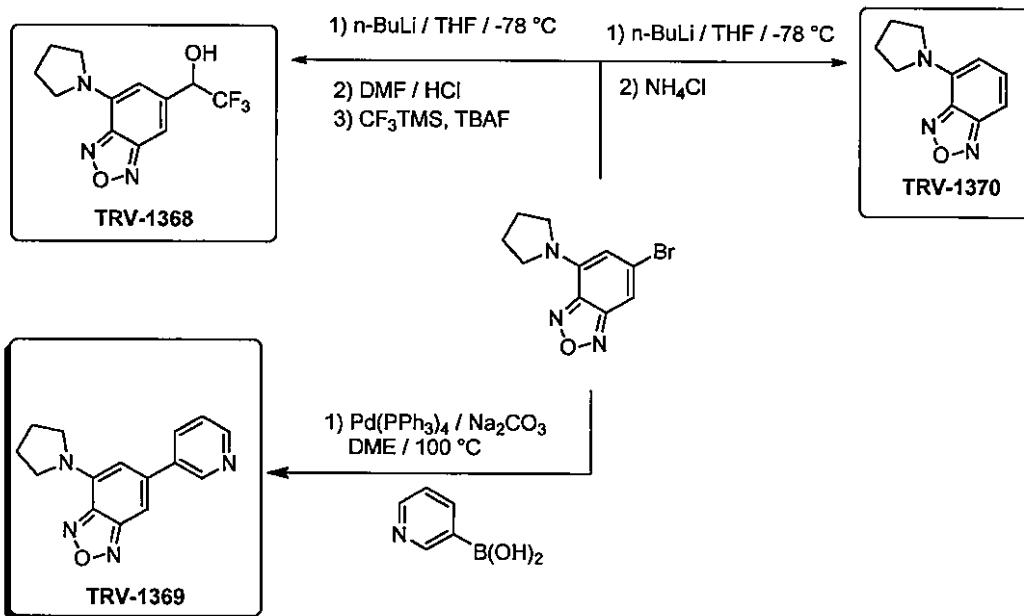
10



20

[ 0 0 8 7 ]

[ 化 1 6 ]

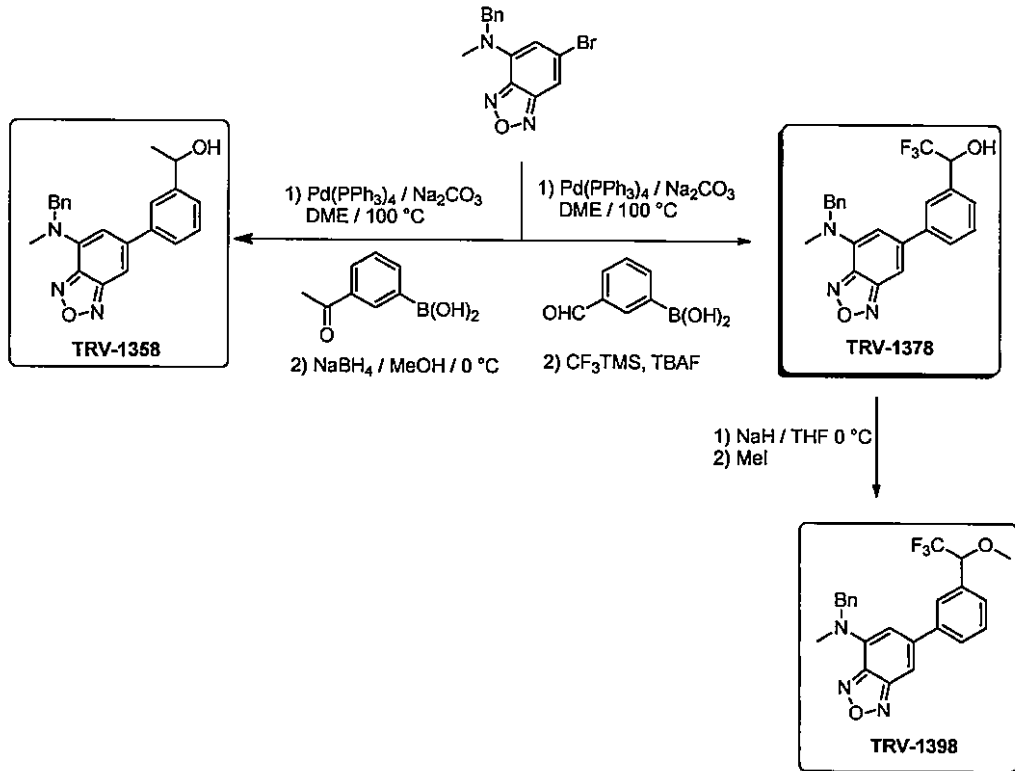


30

[ 0 0 8 8 ]

40

【化 17】



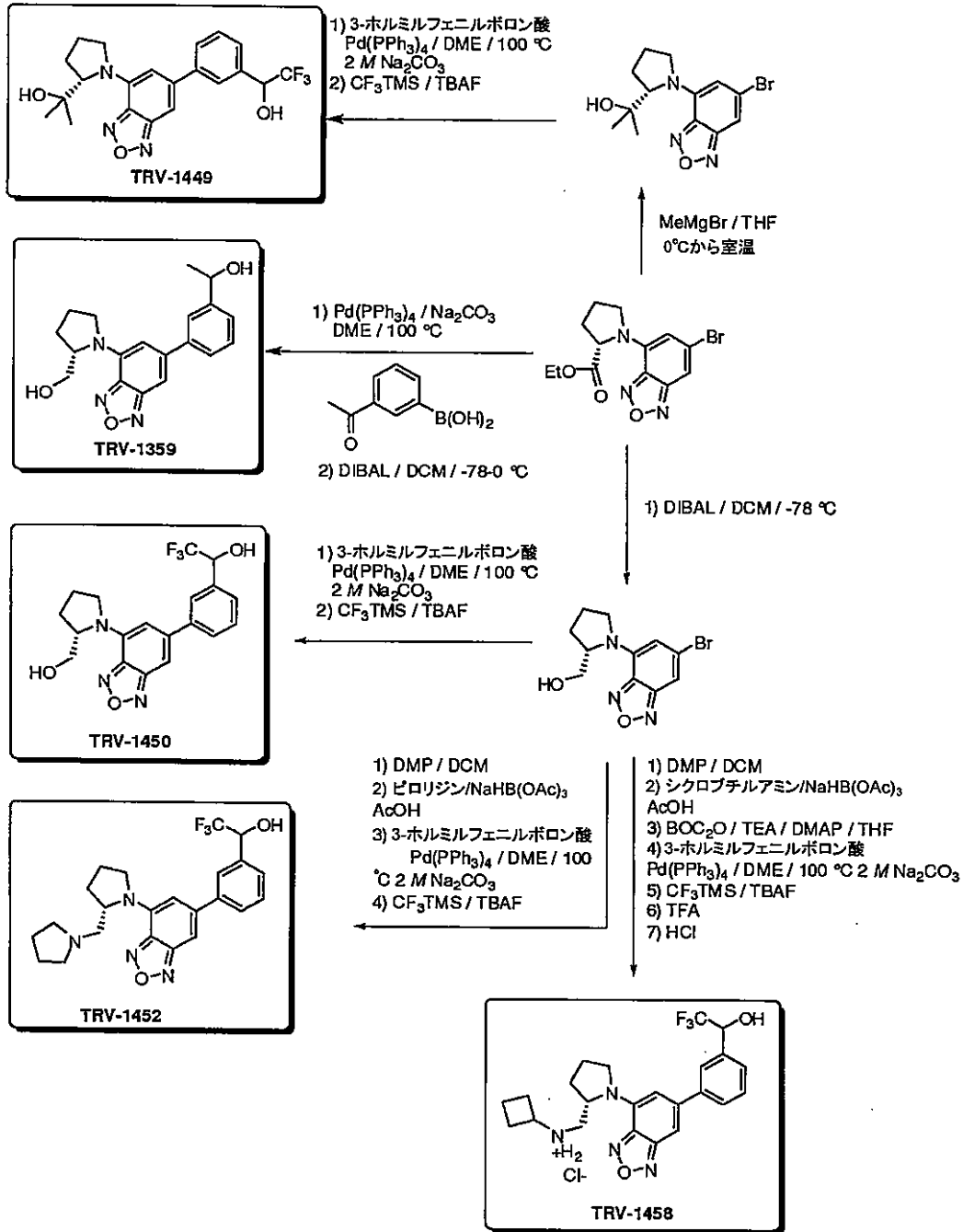
10

20

【 0 0 8 9 】



【化 1 8】

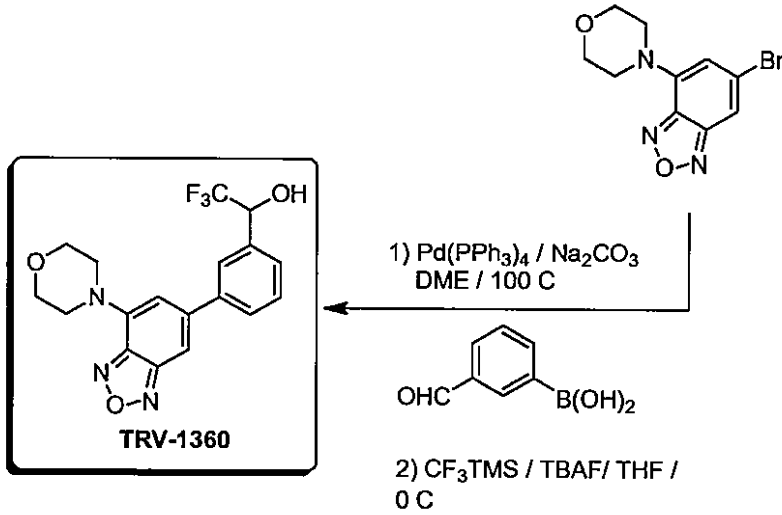


10

20

30

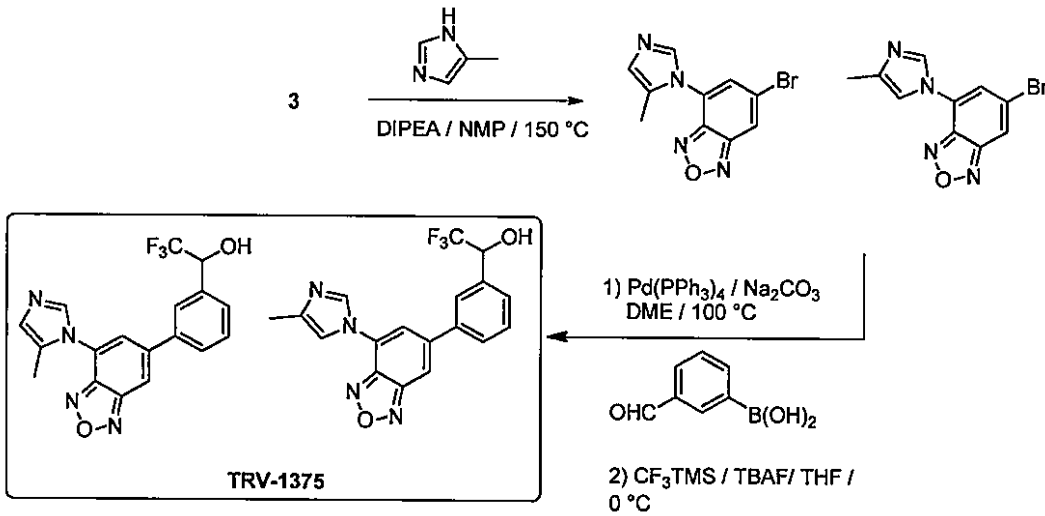
【化19】



10

【0091】

【化20】

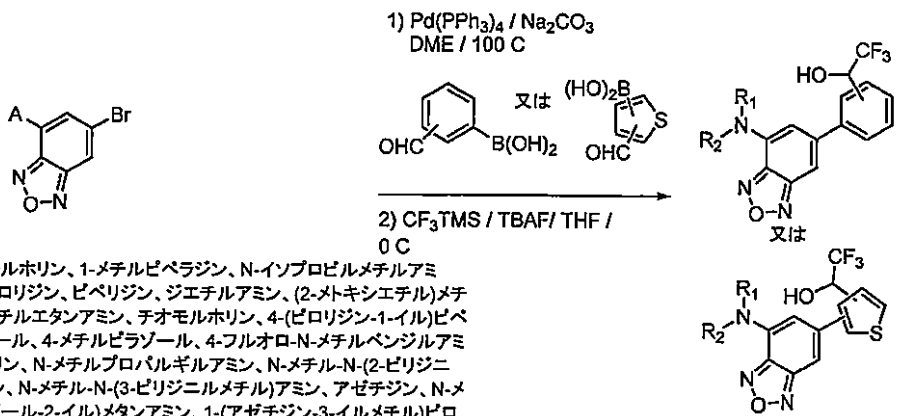


20

30

【0092】

【化21】



40

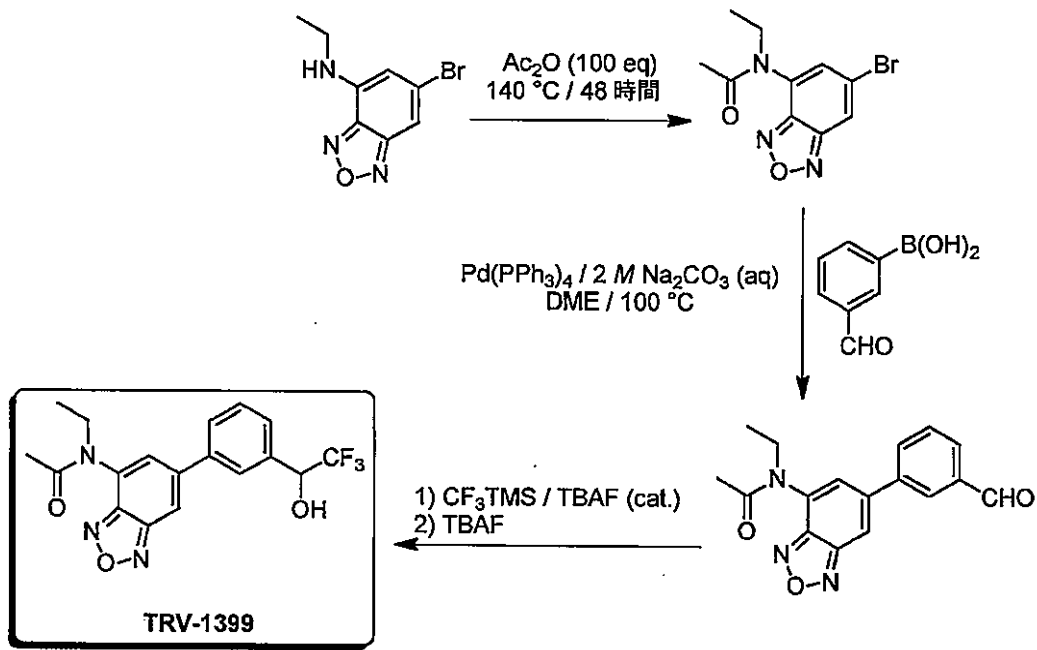
A(アミノ基)=モルホリン、1-メチルピペラジン、N-イソプロピルメチルアミン、2-メチルピロリジン、ピペリジン、ジエチルアミン、(2-メトキシエチル)メチルアミン、N-メチルエタンアミン、チオモルホリン、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン、ピラゾール、4-メチルピラゾール、4-フルオロ-N-メチルベンジルアミン、イソインドリン、N-メチルプロパルギルアミン、N-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)アミン、N-メチル-N-(3-ピリジニルメチル)アミン、アゼチジン、N-メチル-1-(チアゾール-2-イル)メタンアミン、1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン、4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン、N,4-ジメチルペンタン-1-アミン、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン

**TRV-1360, 1376, 1377, 1379, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1387, 1388, 1389, 1390, 1401, 1404, 1412, 1413, 1432, 1459, 1463 - 1469, 1471, 1474, 1535, 1543**

50

【 0 0 9 3 】

【 化 2 2 】

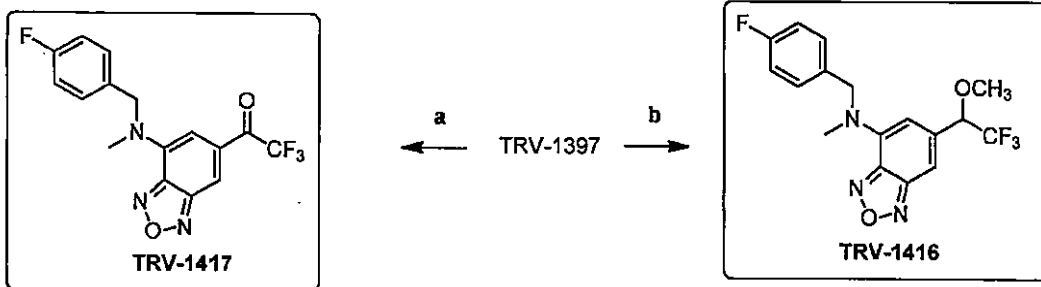


10

20

【 0 0 9 4 】

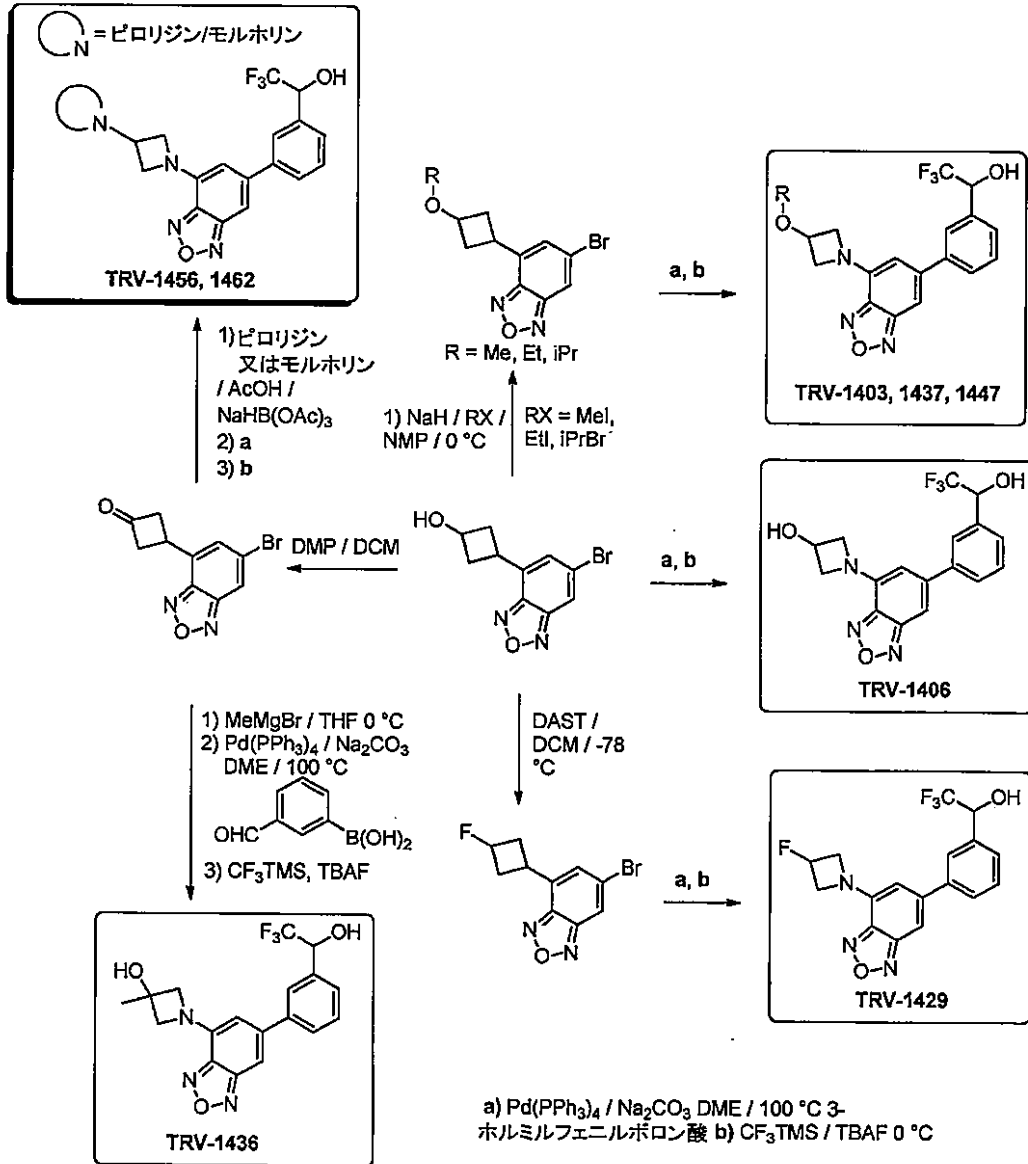
【 化 2 3 】



30

【 0 0 9 5 】

【化24】



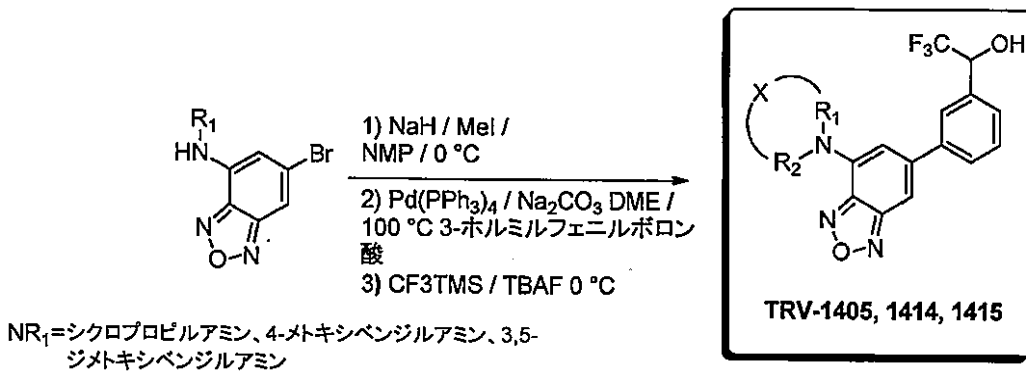
10

20

30

【0096】

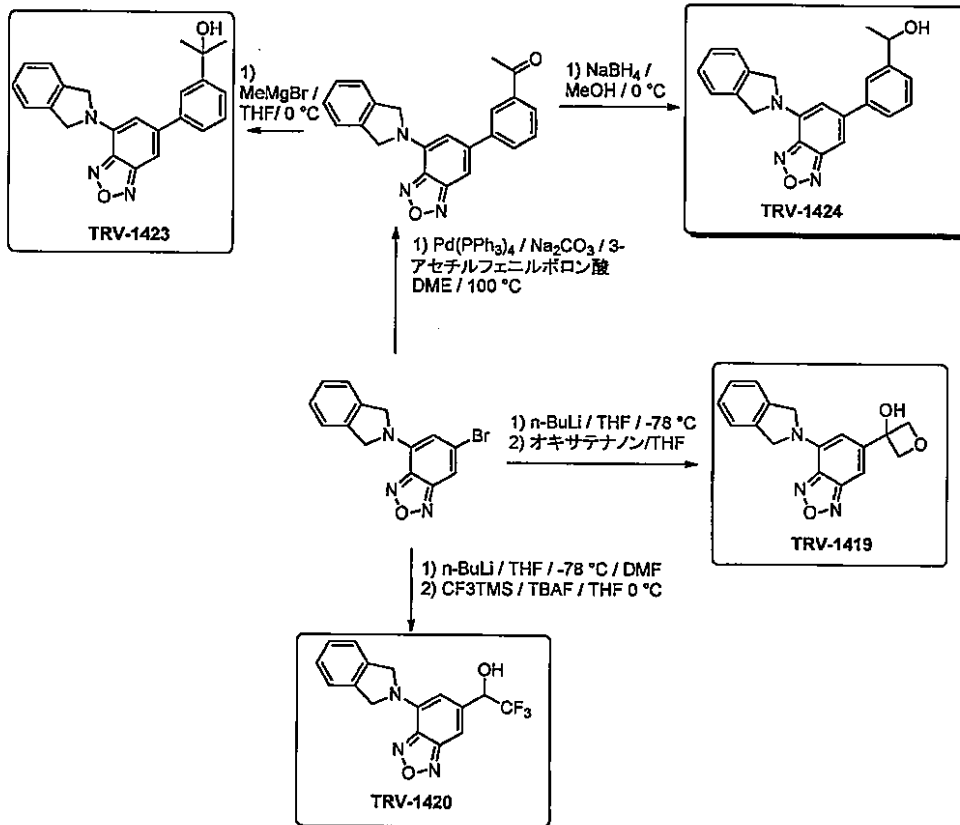
【化25】



40

【0097】

【化26】

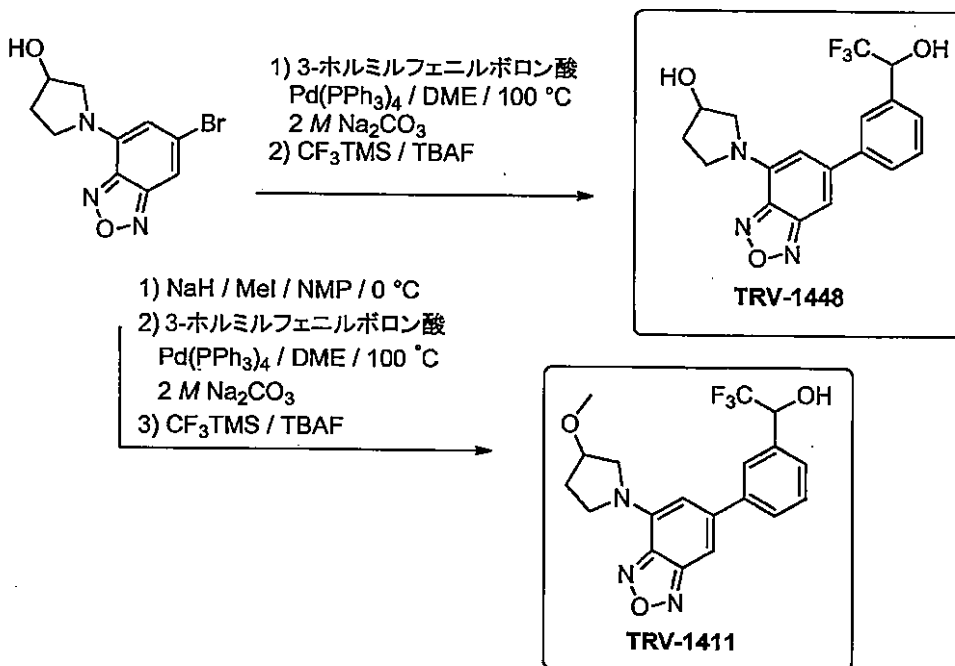


10

20

【0098】

【化27】

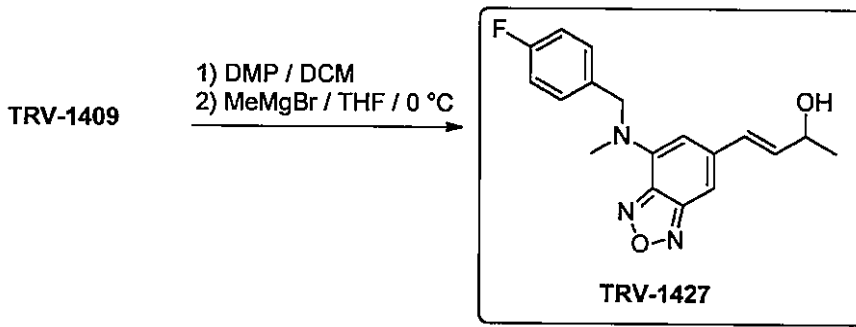


30

40

【0099】

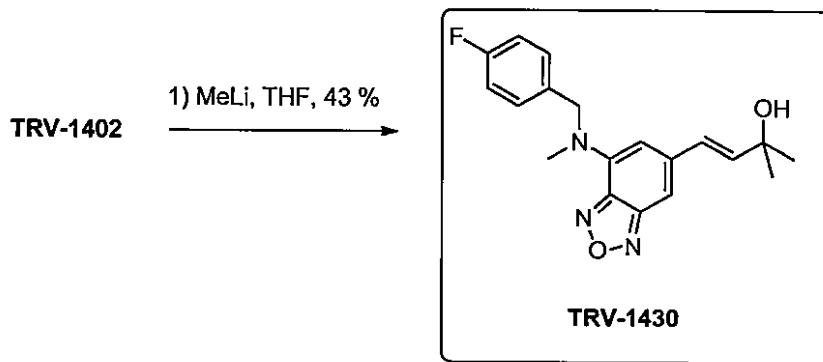
【化28】



10

【0100】

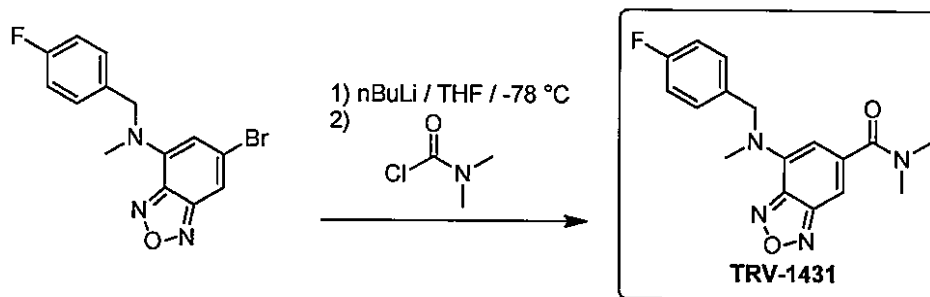
【化29】



20

【0101】

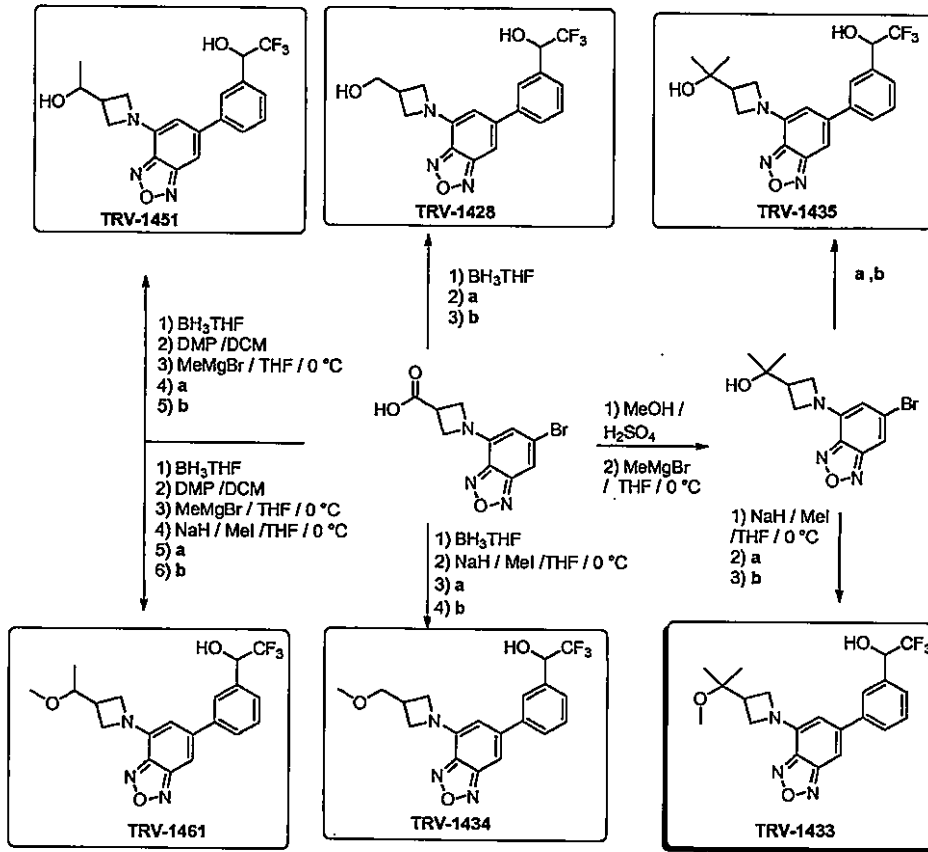
【化30】



30

【0102】

【化 3 1】



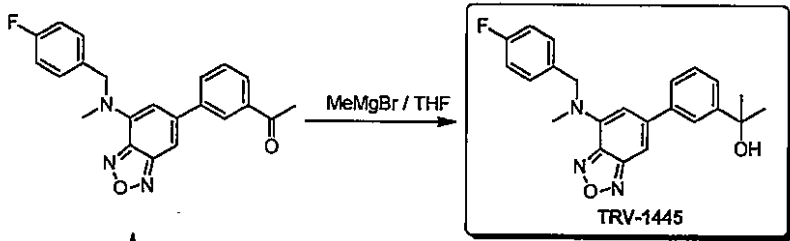
a) 3-ホルミルフェニルボロン酸  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  / DME /  $100^\circ\text{C}$  2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; b)  $\text{CF}_3\text{TMS}$  / TBAF

【 0 1 0 3 】

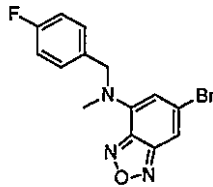
10

20

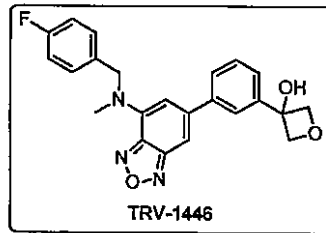
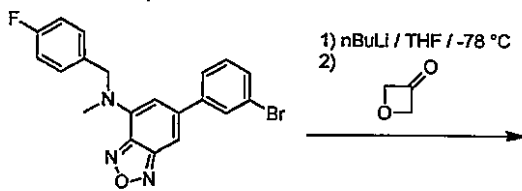
【化32】



3-アセチルフェニルボロン酸  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / DME / 100 °C  
2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

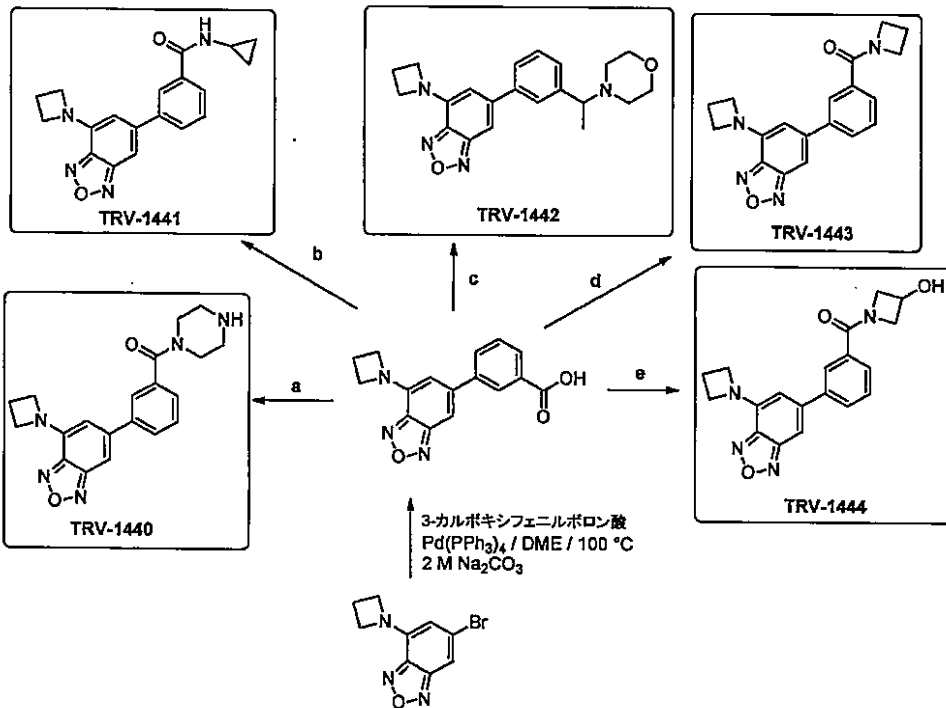


3-ブロモフェニルボロン酸  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / DME / 100 °C  
2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>



【0104】

【化33】

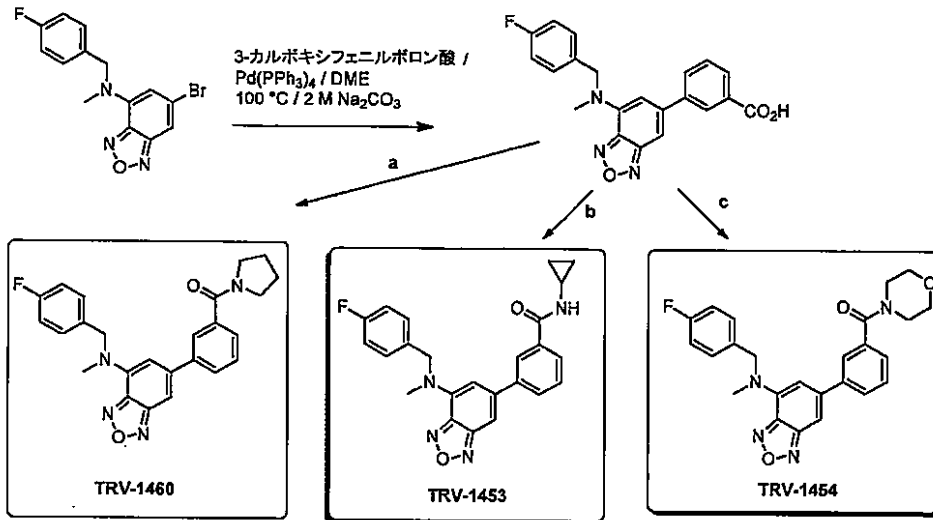


a)ピペラジン/HATU/DIPEA; b)シクロプロピルアミン/HATU/DIPEA; c)モルホリン/HATU/DIPEA;  
d)アゼチジン塩酸塩/HATU/DIPEA; e)3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩/HATU/DIPEA

【0105】



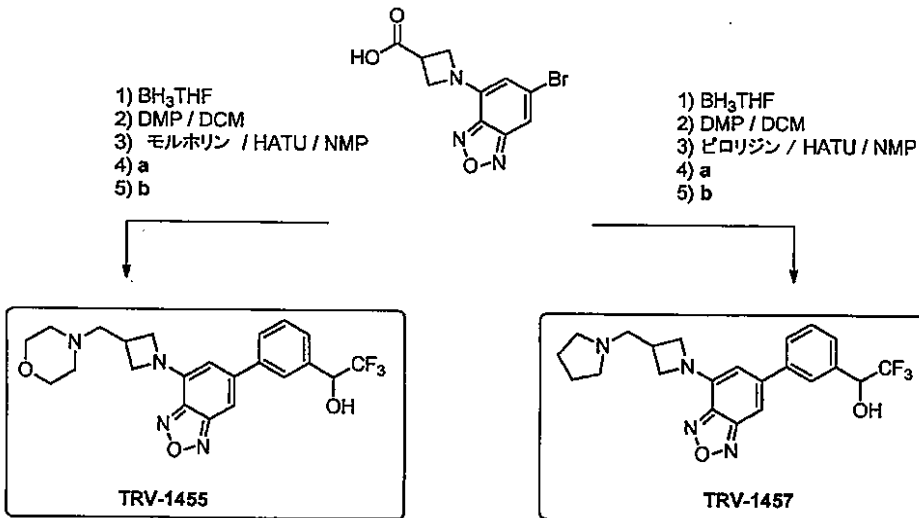
## 【化34】



10

## 【0106】

## 【化35】



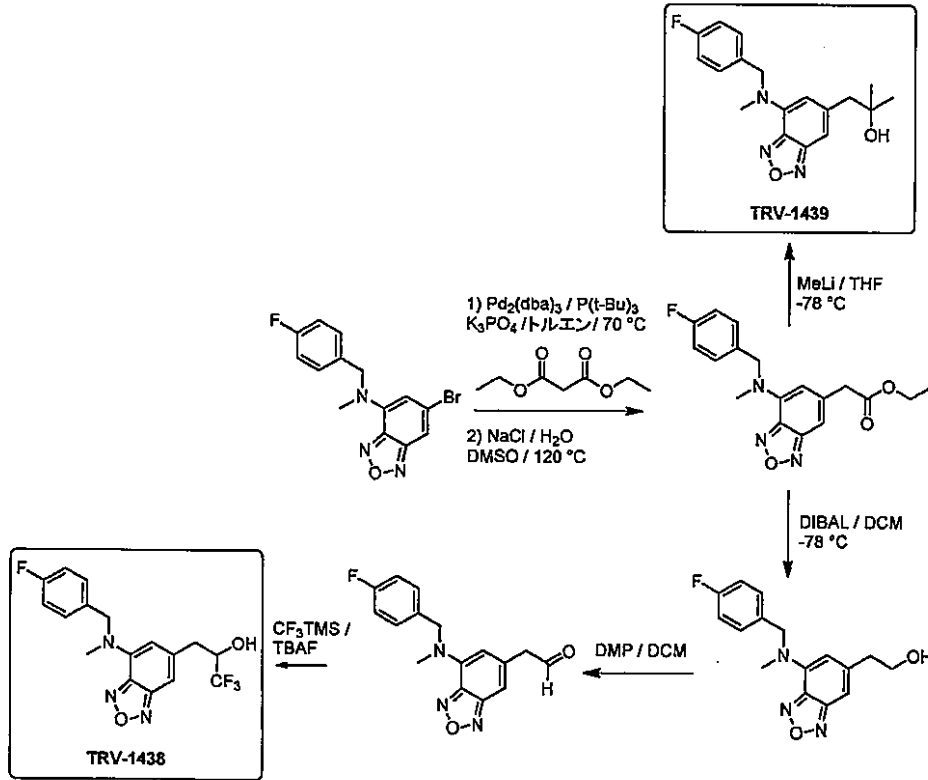
20

a) 3-ホルミルフェニルボロン酸  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  / DME /  $100^\circ\text{C}$  2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; b)  $\text{CF}_3\text{TMS}$  / TBAF

## 【0107】

30

【化 3 6】

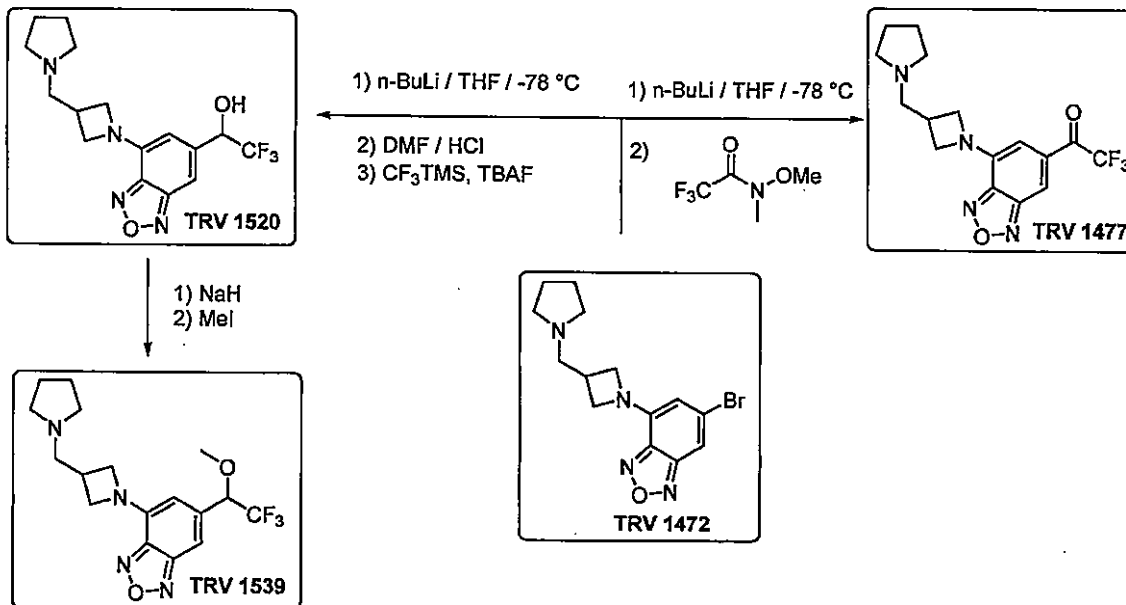


10

20

【 0 1 0 8 】

【化 3 7】

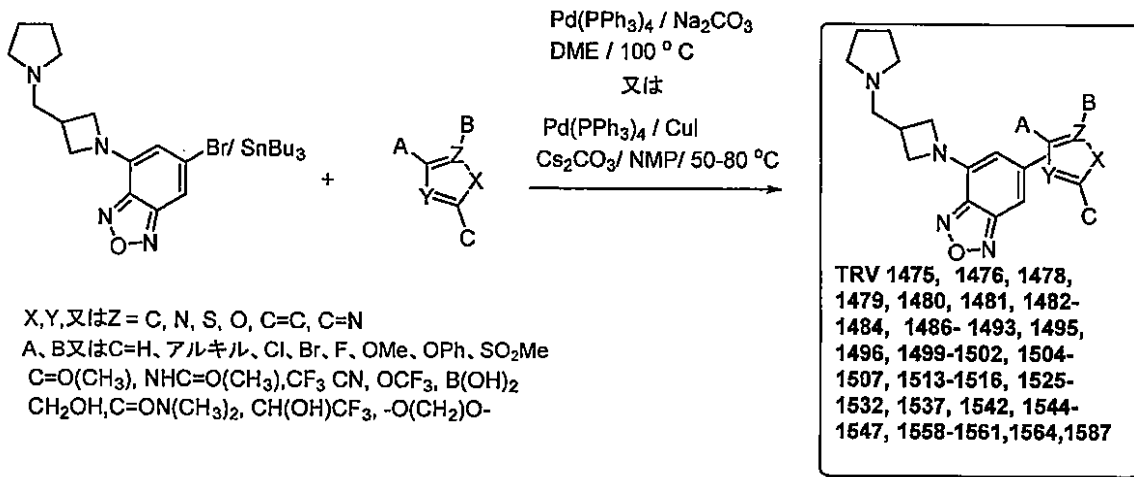


30

40

【 0 1 0 9 】

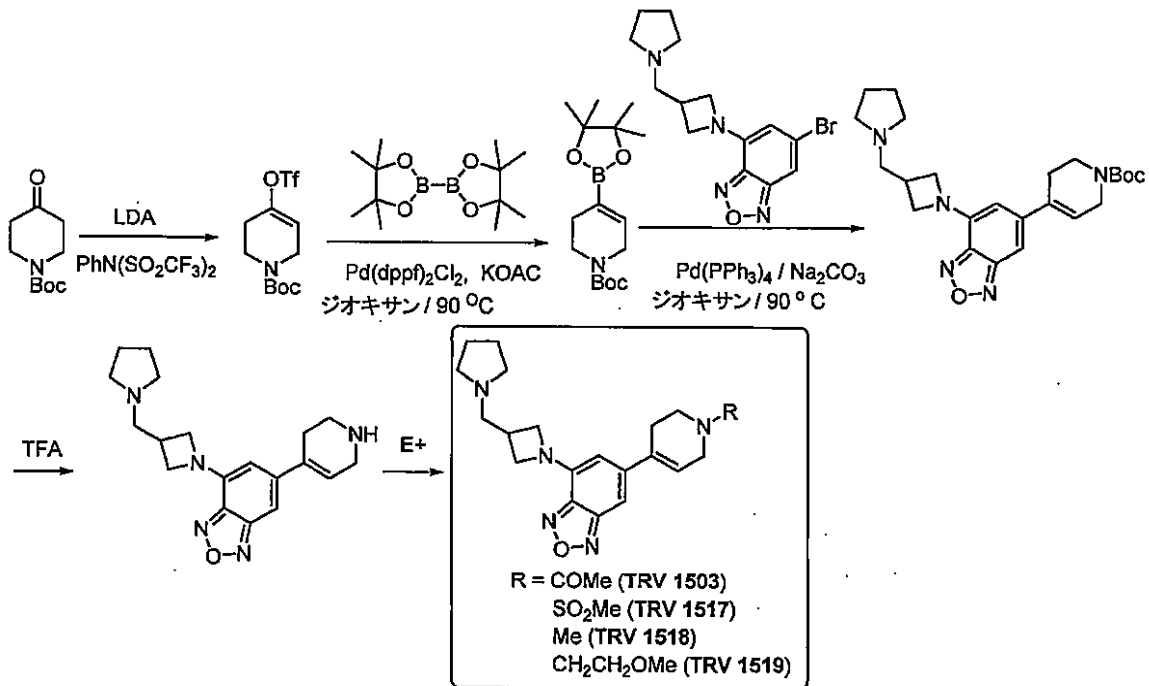
## 【化38】



10

## 【0110】

## 【化39】

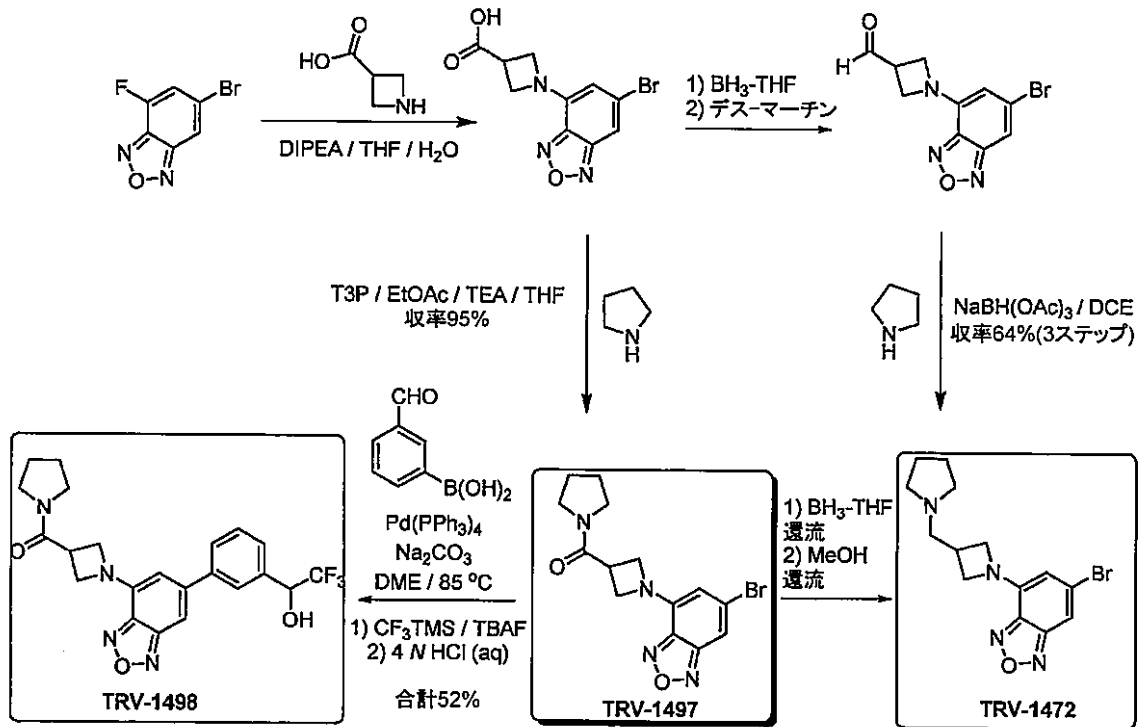


20

30

## 【0111】

【化40】

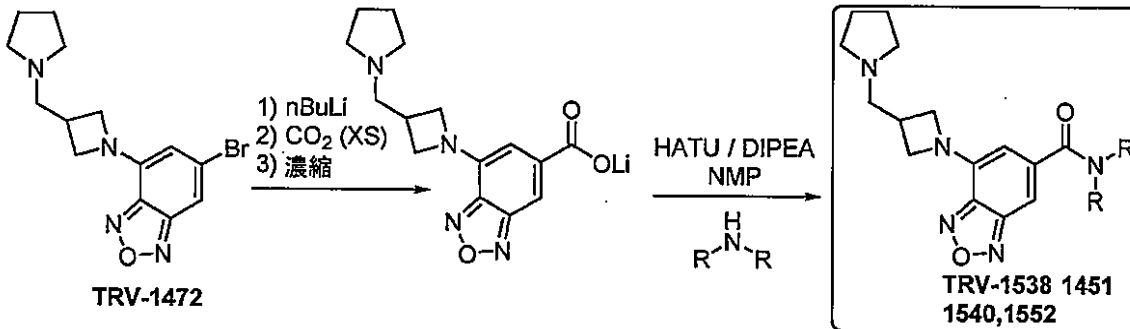


10

20

【0112】

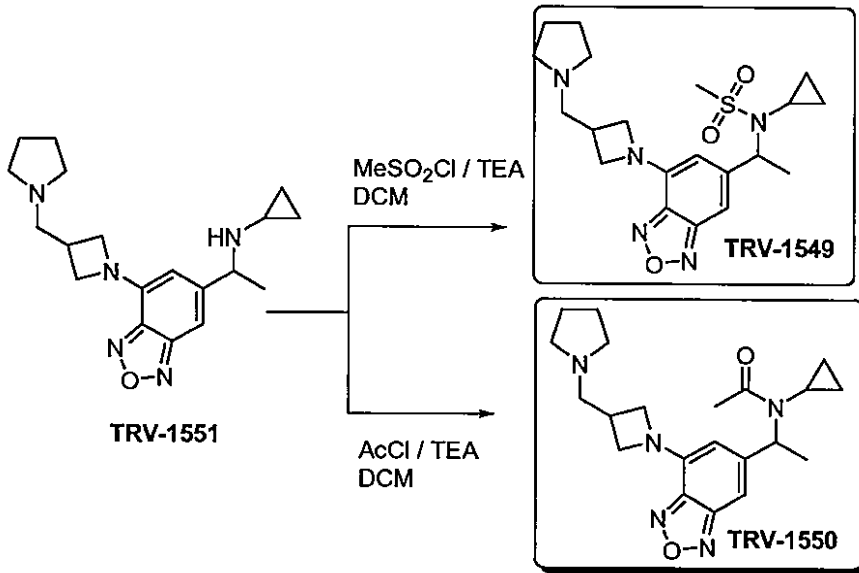
【化41】



30

【0113】

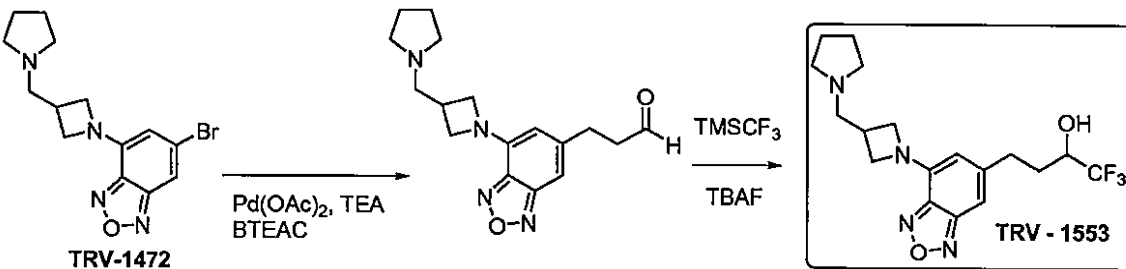
【化42】



10

【0114】

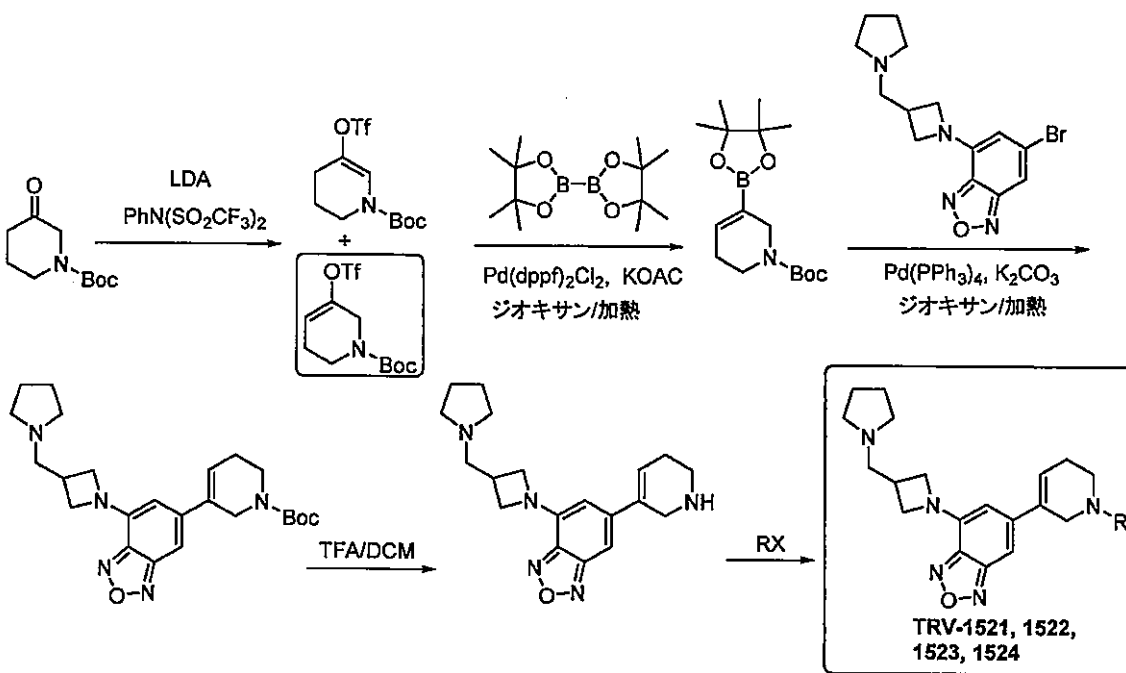
【化43】



20

【0115】

【化44】

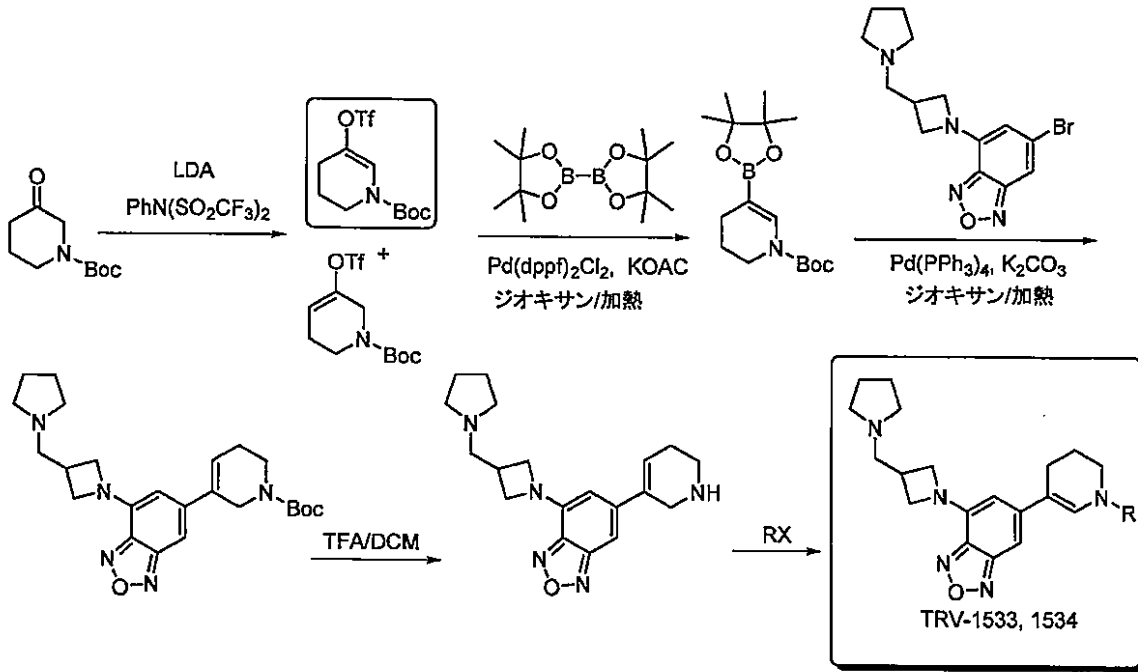


30

40

【0116】

【化 4 5】

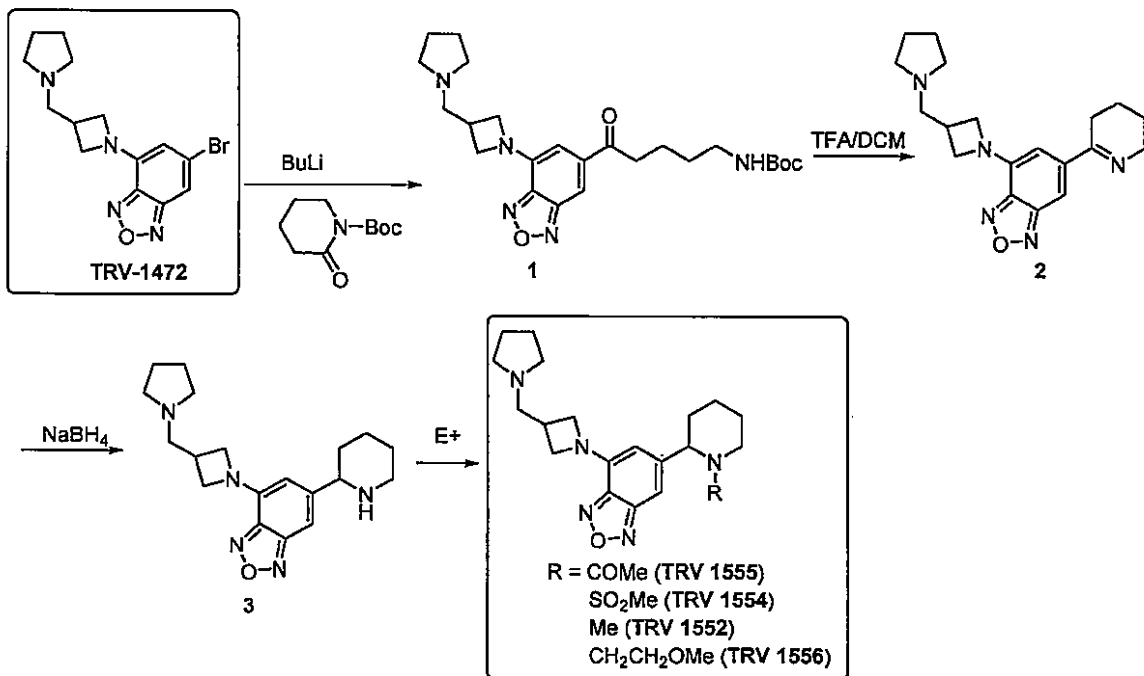


10

20

【 0 1 1 7】

【化 4 6】

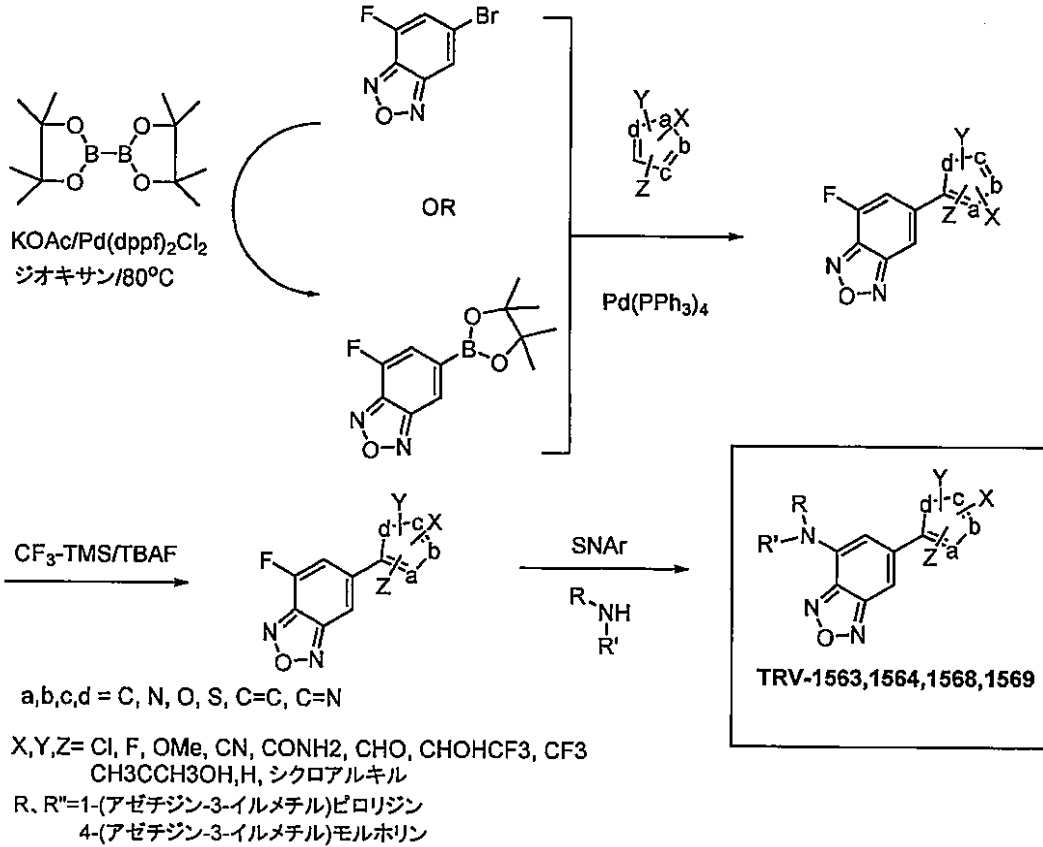


30

40

【 0 1 1 8】

## 【化47】

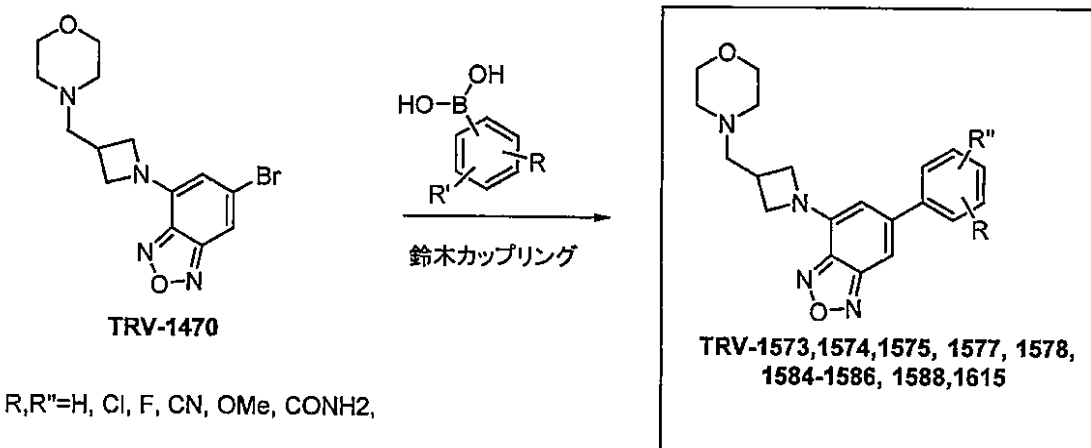


10

20

## 【0119】

## 【化48】

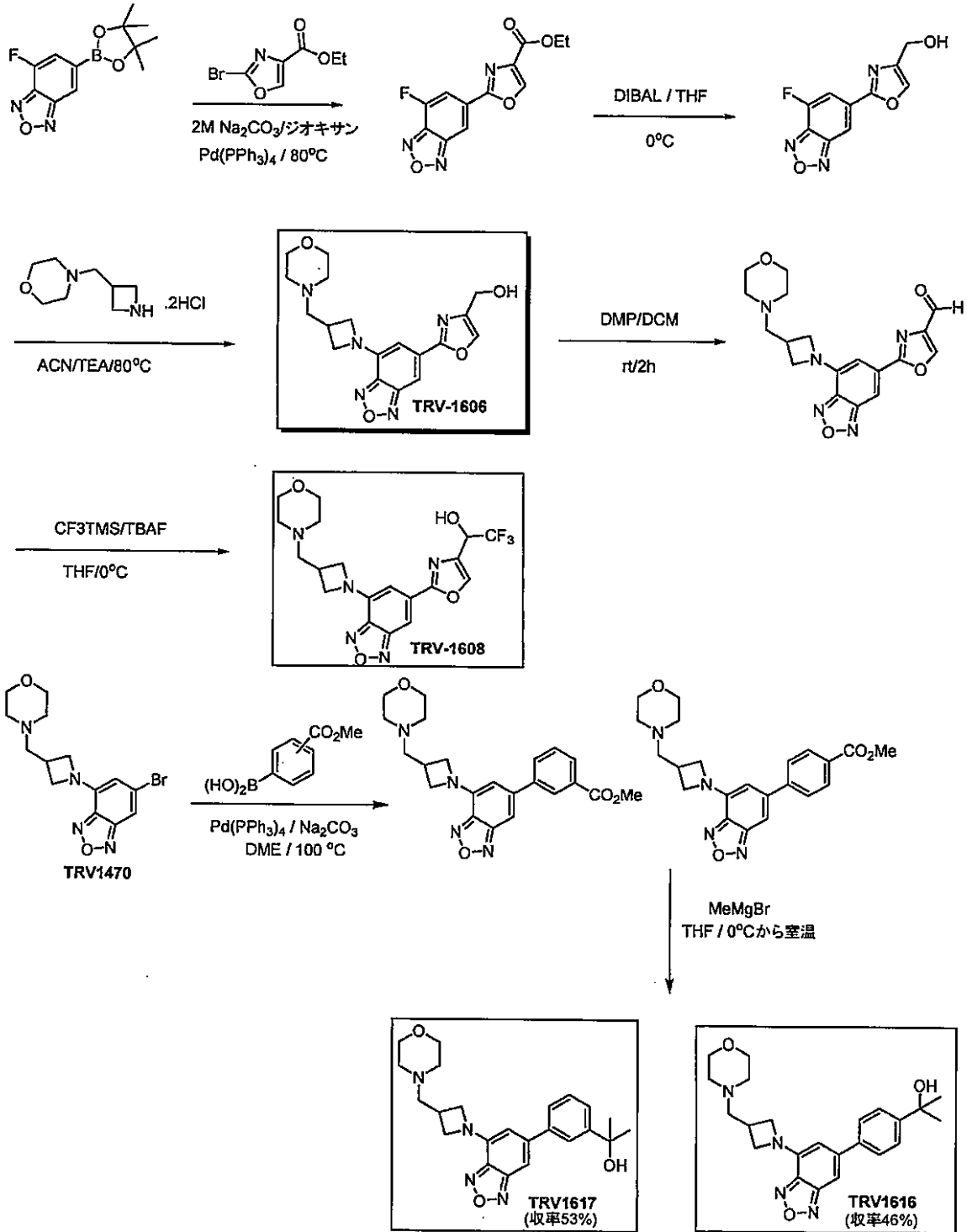


30

## 【0120】

40

【化49】



10

20

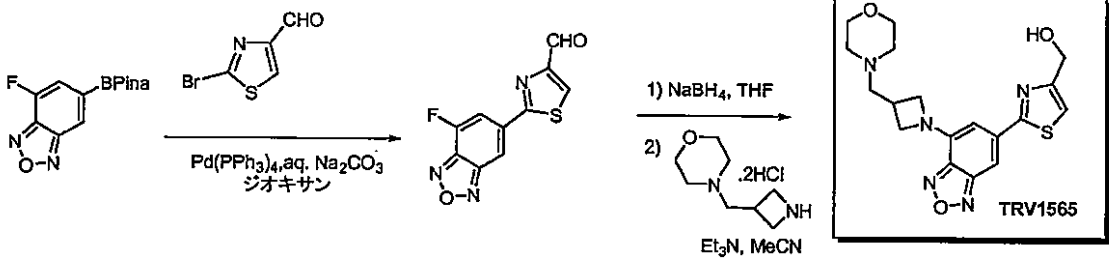
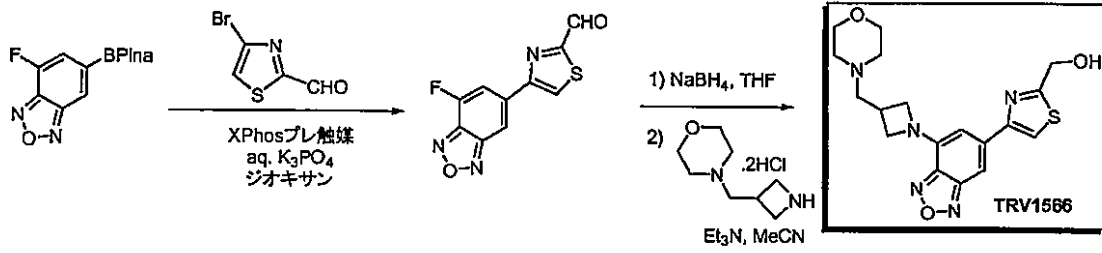
30

40

【0121】

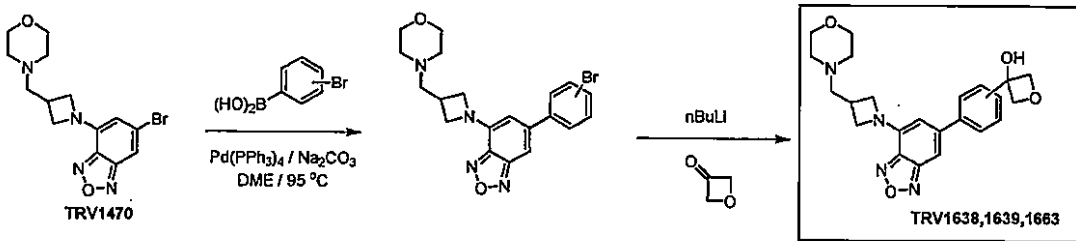


【化50】



10

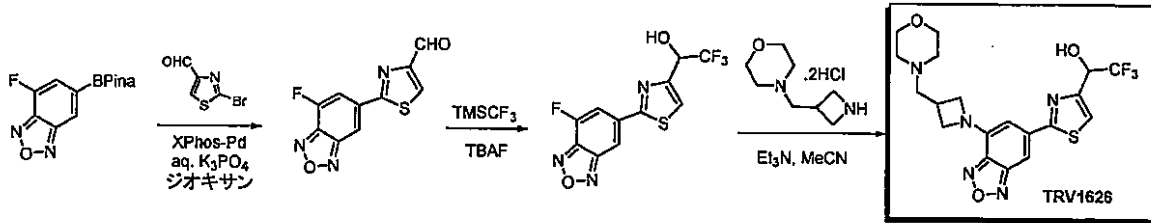
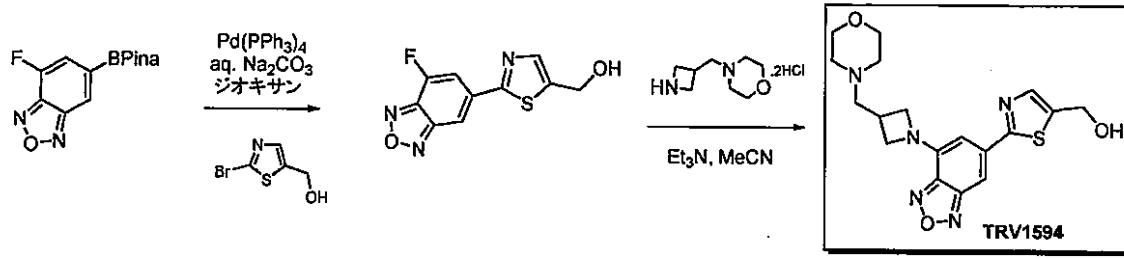
20



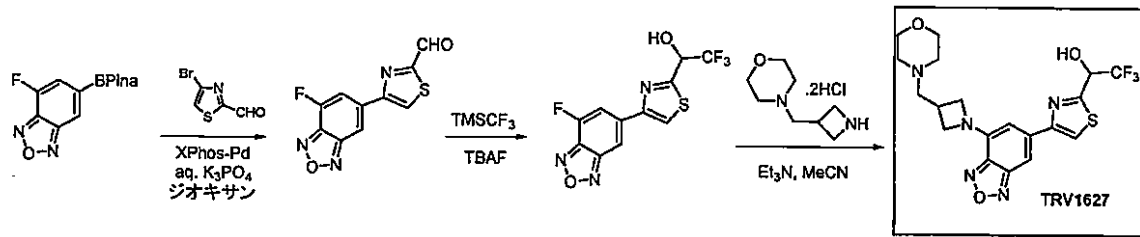
【0122】

30

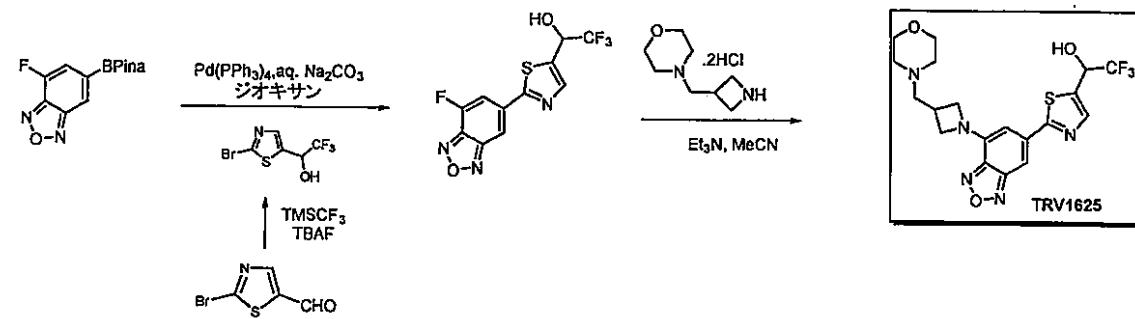
【化 5 1】



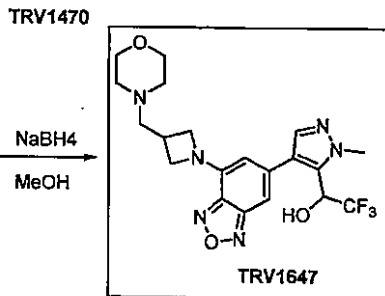
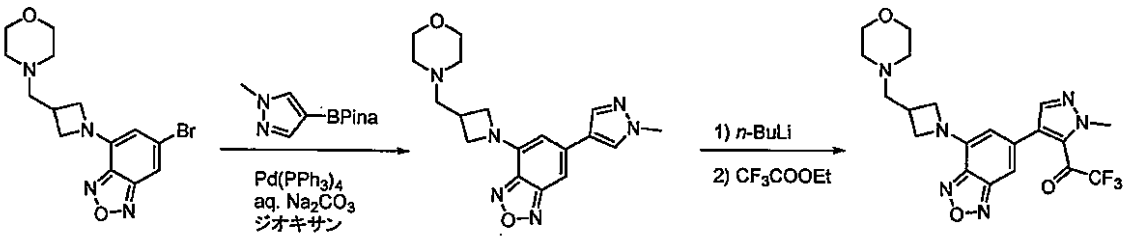
10



20



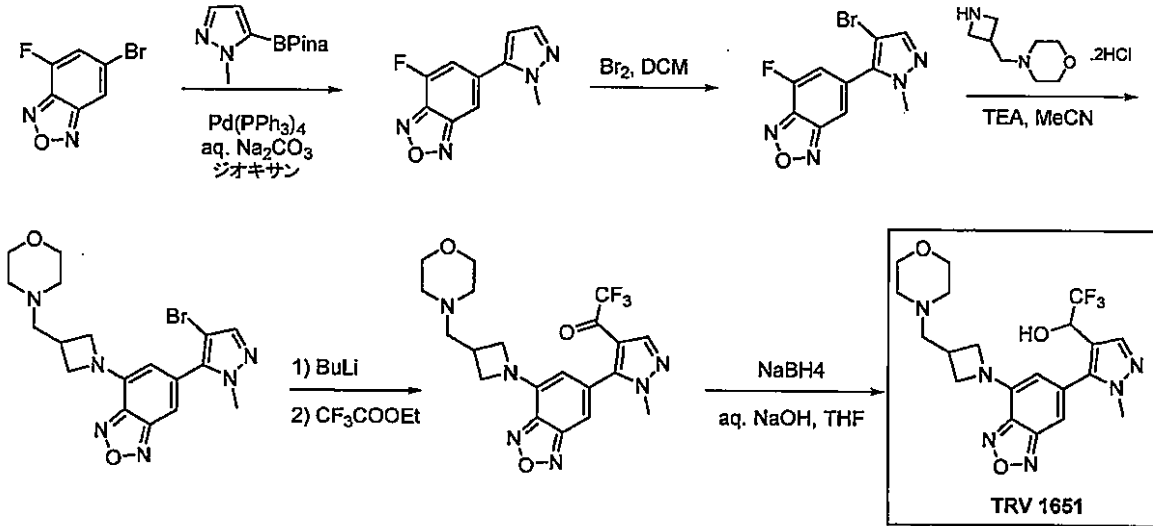
30



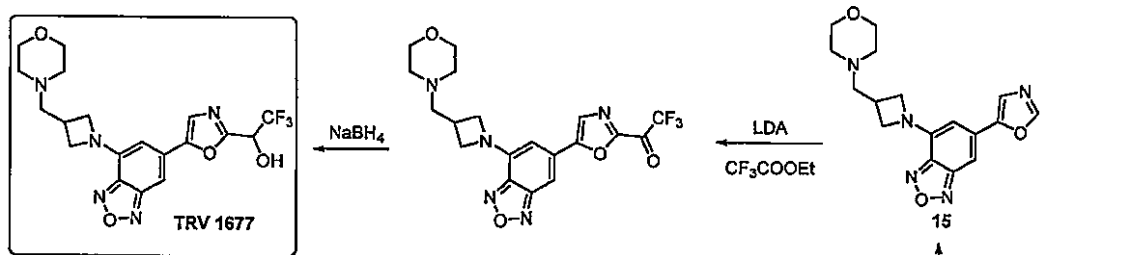
40

【 0 1 2 3 】

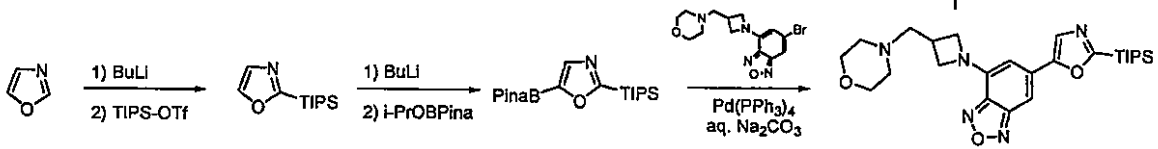
## 【化52】



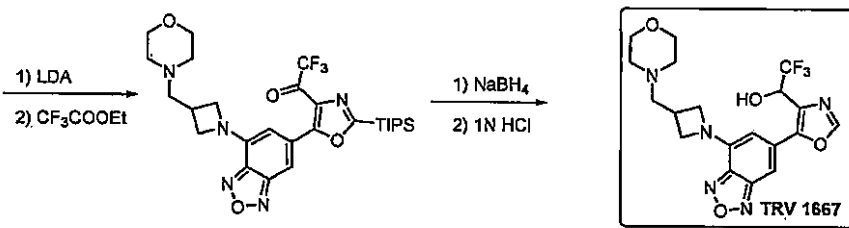
10



20

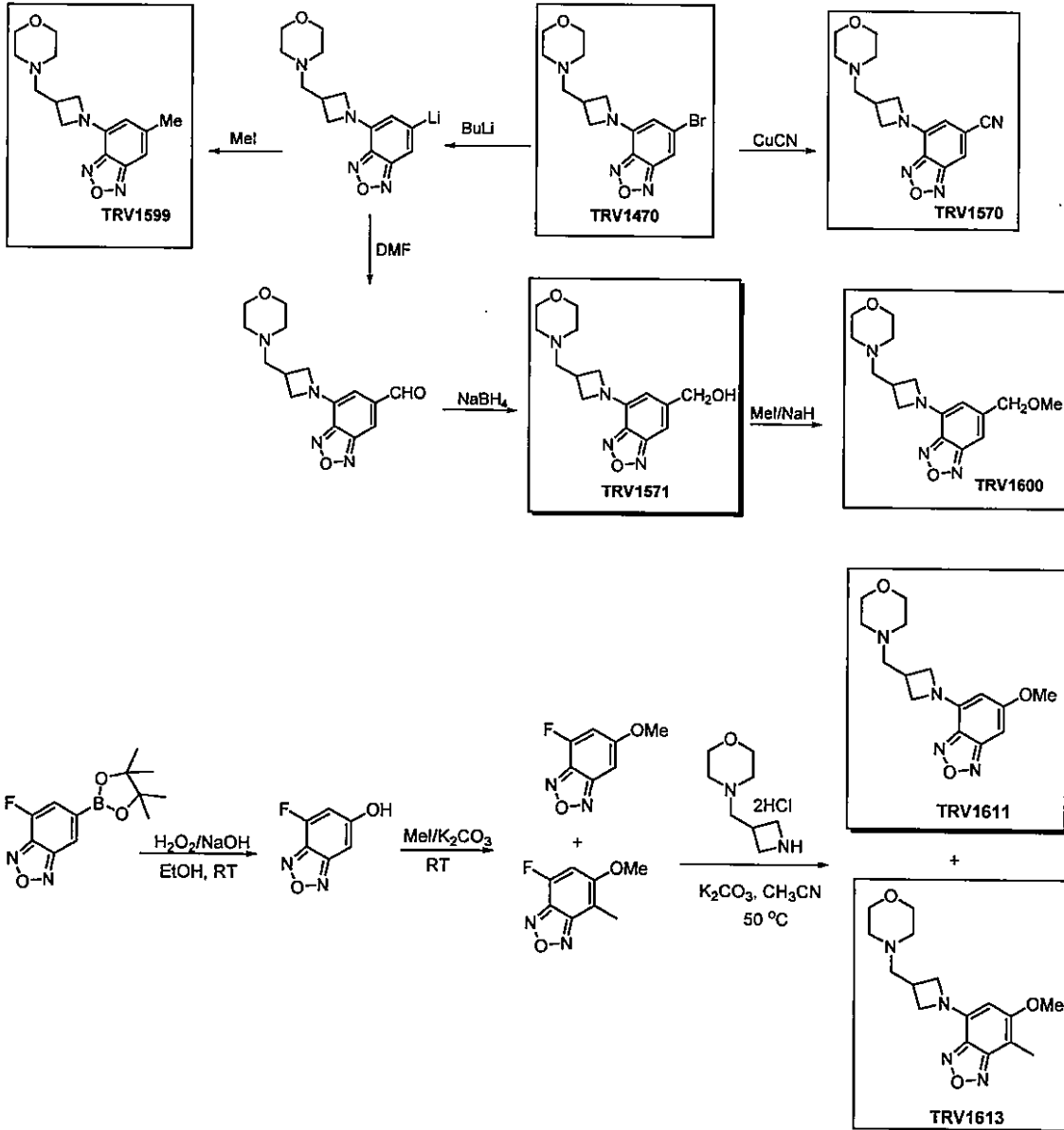


30



## 【0124】

## 【化 5 3】



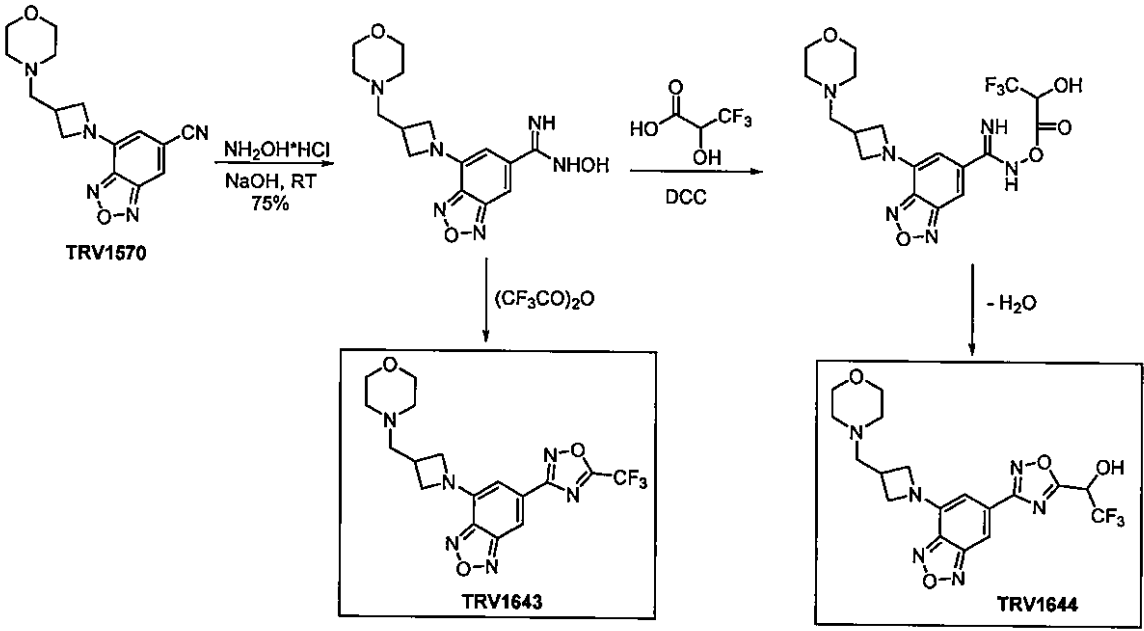
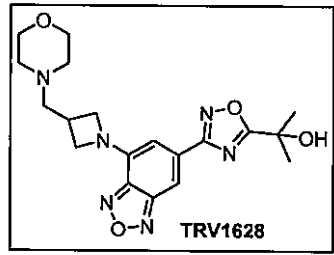
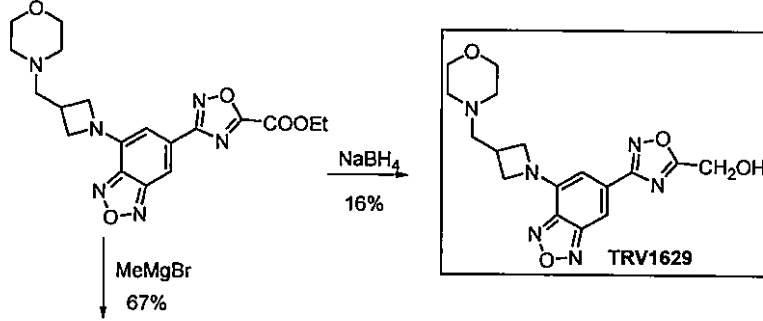
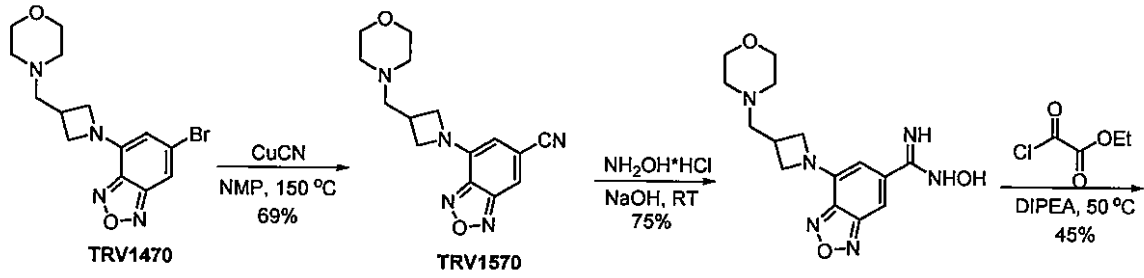
10

20

30

## 【 0 1 2 5 】

【化 5 4】



【 0 1 2 6 】

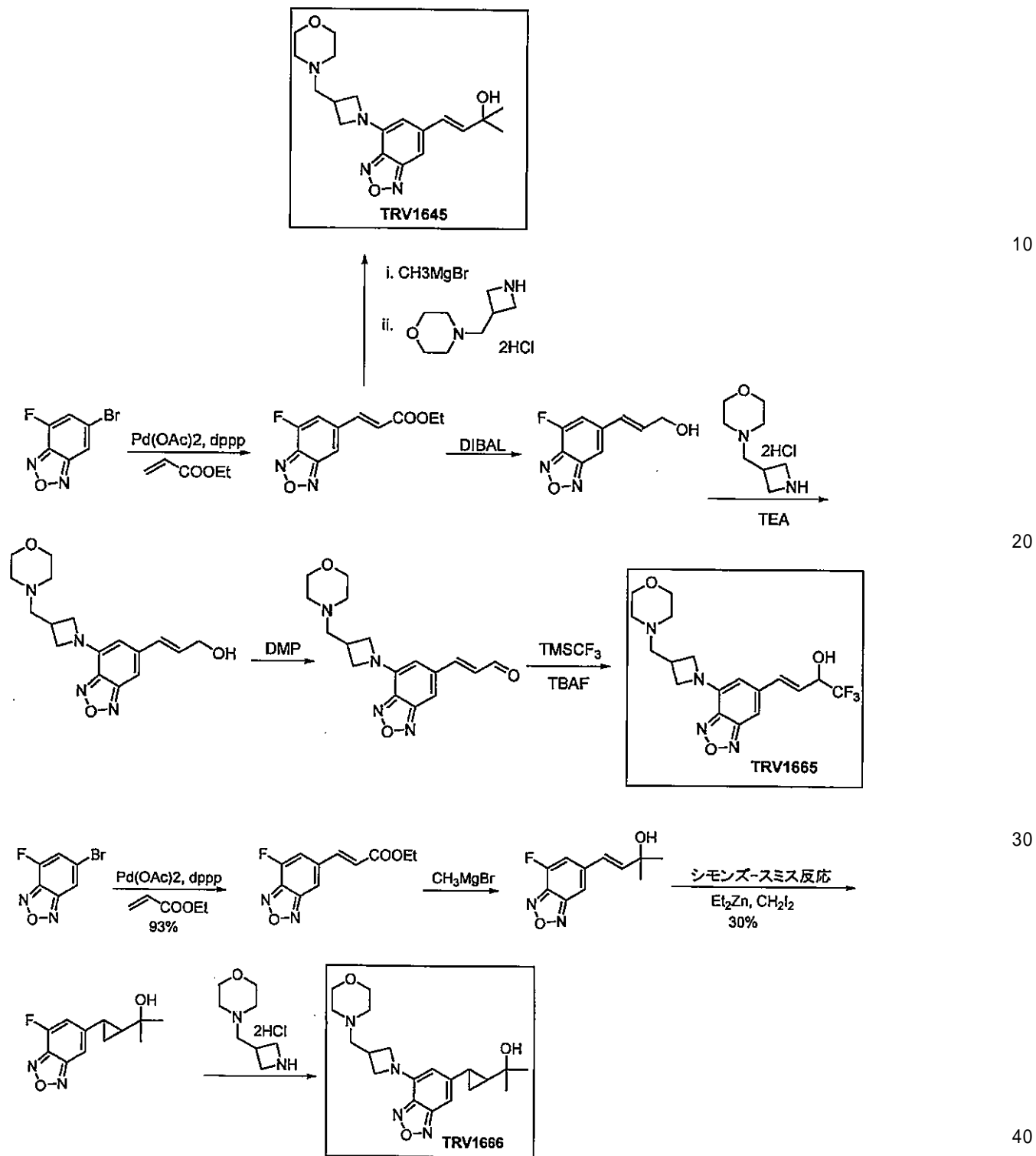
10

20

30

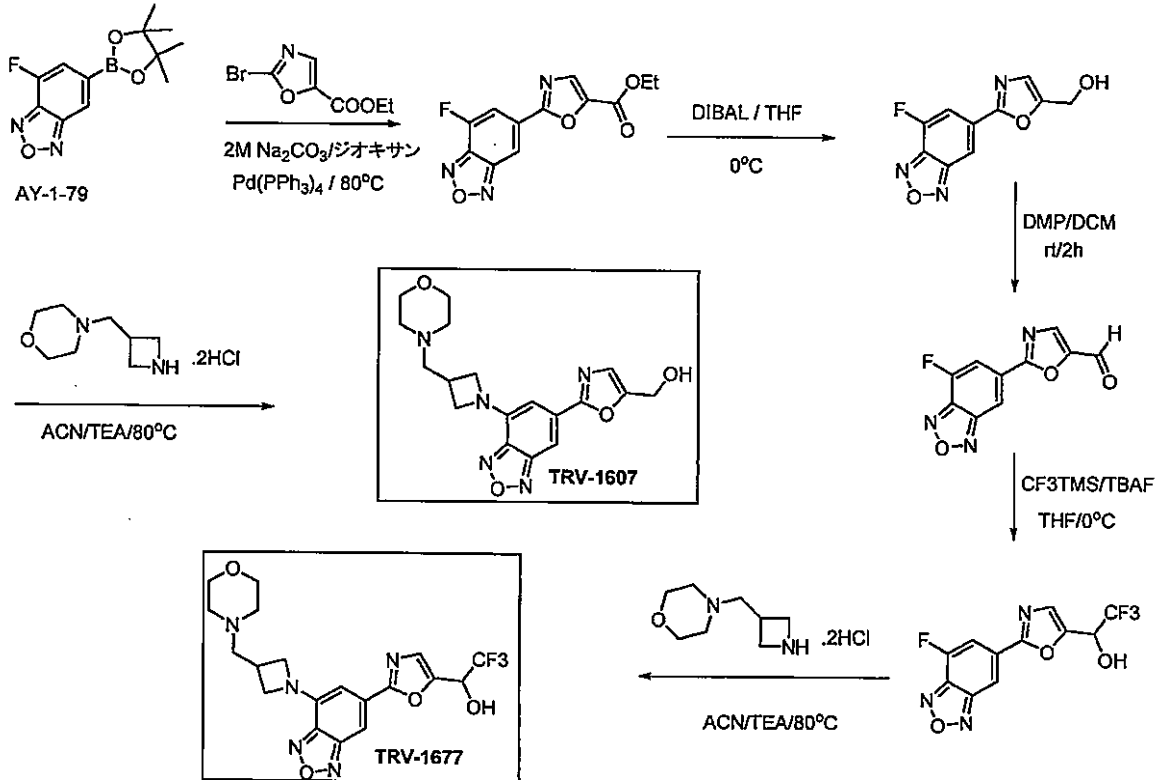
40

【化 5 5】



【 0 1 2 7 】

## 【化56】

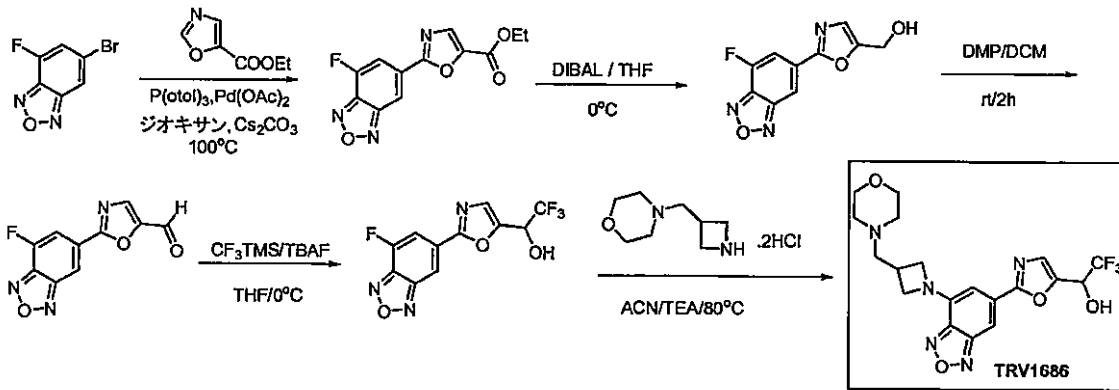


10

20

## 【0128】

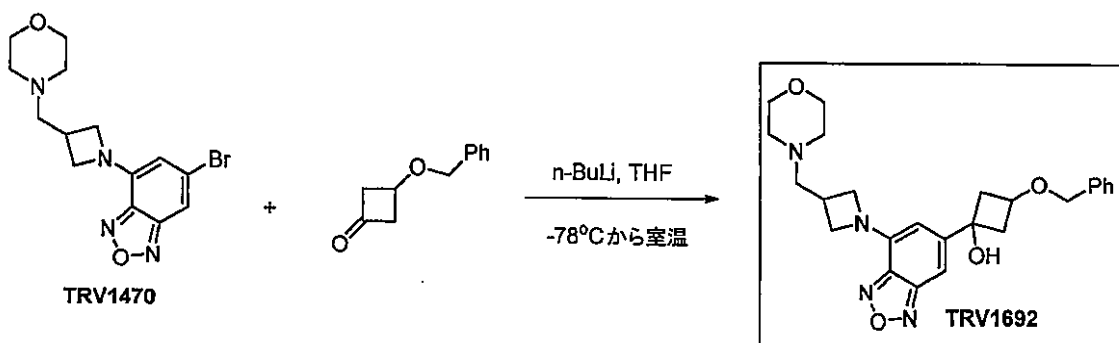
## 【化57】



30

## 【0129】

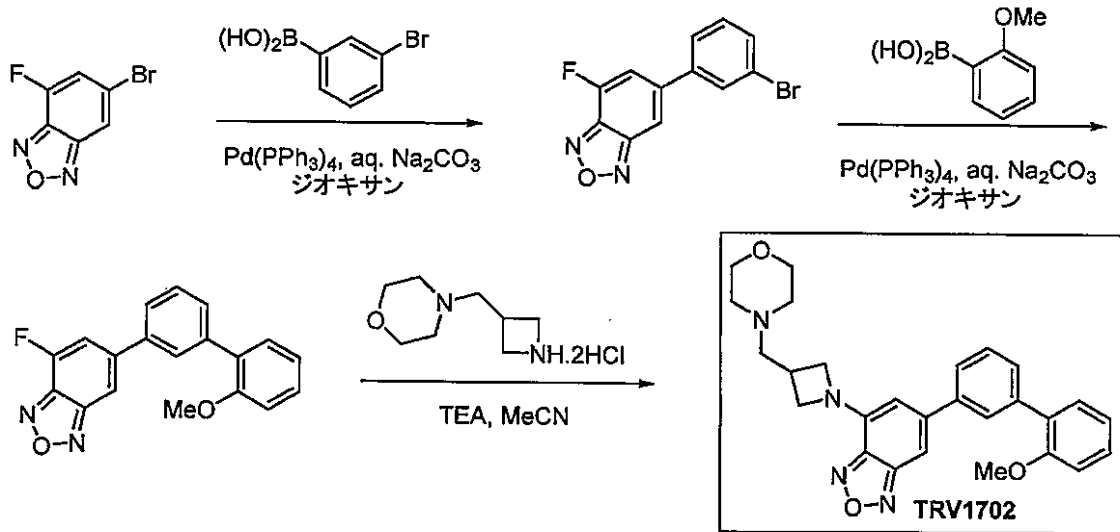
## 【化58】



40

## 【0130】

【化59】

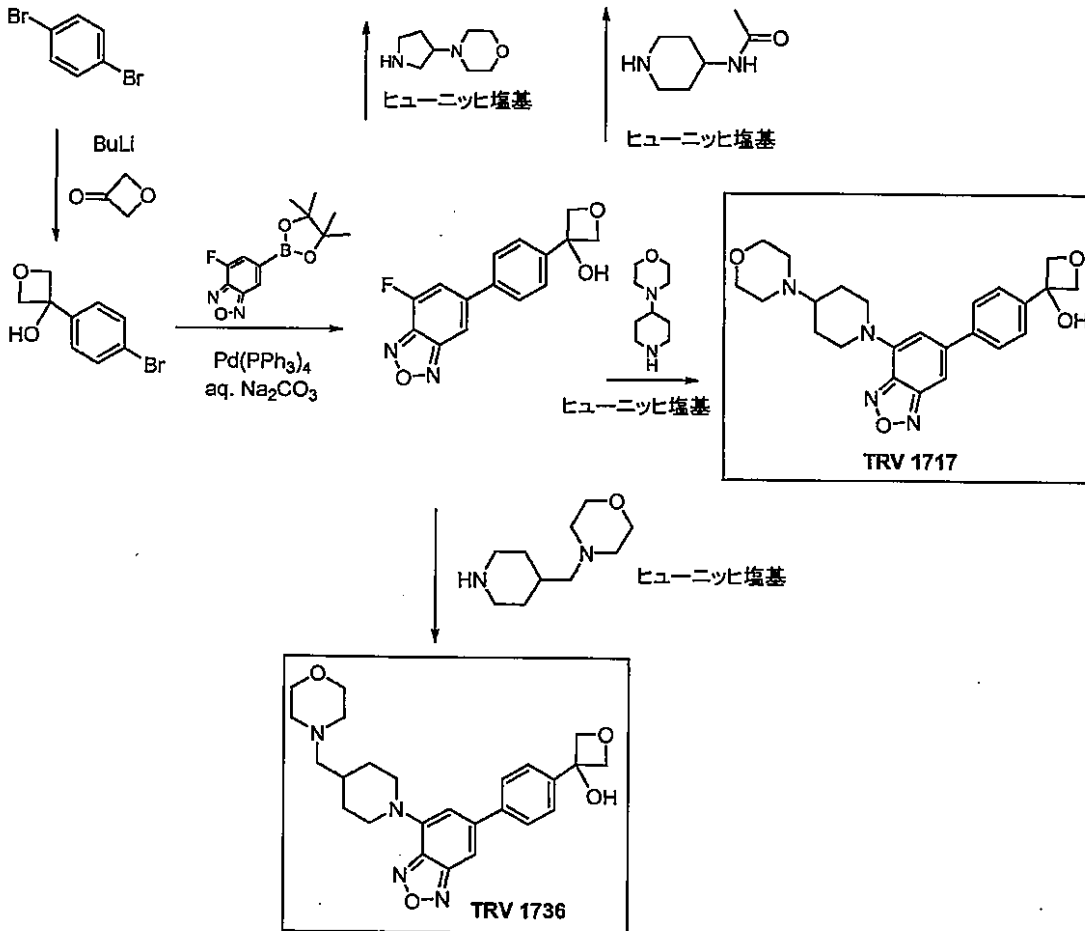
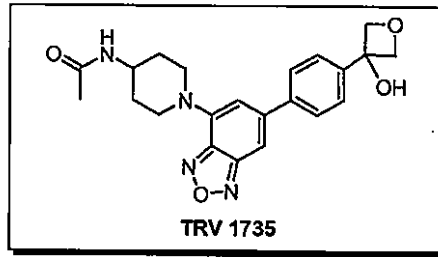
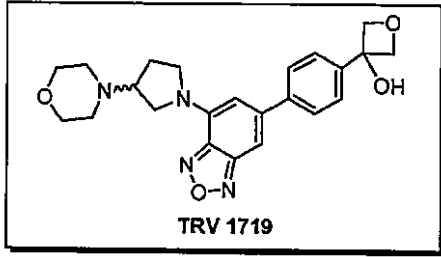


10

【0131】



【化60】



10

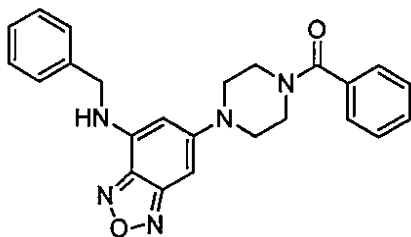
20

30

【0132】

【化61】

TRV1256



40

【0133】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール4(0.9678g、3.48mmol)及びベンジルアミン(1.9mL、17.4mmol)を、アルゴン下DMSO(10.5mL)に溶解し、密封管中3日間攪拌し、この後、管を60 に12時間加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAc

50

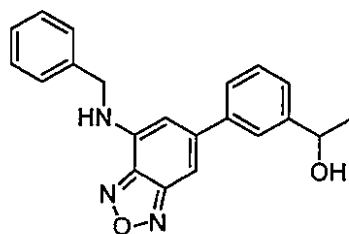
で抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。暗色固体をEtOHから再結晶化し、暗色結晶を濾取し、乾燥して、N-ベンジル-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン0.4516g(収率43%)を得た。この物質(0.1980g、0.651mmol)、ベンゾイルピペラジン塩酸塩(0.1771g、0.781mmol)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.6353g、1.95mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでトルエン(2mL)及びNMP(1.2mL)を管に加え、この内容物を15分間脱気し、この時点でPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.0119g、0.0130mmol)及びBINAP(0.0162g、0.026mmol)を素早く加え、管を密封し、100 で終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1256(0.188g、収率70%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.46-7.43 (m, 5H), 7.39-7.36 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.13 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.32 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.29 (br s, 2H), 3.15 (br s, 2H).

10

【 0 1 3 4 】

【 化 6 2 】

**TRV-1259**



20

【 0 1 3 5 】

N-ベンジル-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.2235g、0.735mmol)及び3-アセチルベンゼンボロン酸(0.1566g、0.955mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1mL、2.21mmol)及びDME(1.6mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0425g、0.0368mmol)を素早く加え、管を100 で終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物をメタノール(15mL)に溶解し、0 に冷却した。NaBH<sub>4</sub>(0.0556g、1.47mmol)を加え、混合物を0 で3時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。この濃厚混合物を水で希釈し、DCM(5回)で抽出した。次いで抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1259(0.1412g、収率56%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.47 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 7H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

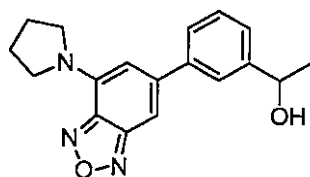
30

40

【 0 1 3 6 】

## 【化 6 3】

## TRV-1310



## 【 0 1 3 7 】

4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3122g、1.12mmol)、ピロリジン(0.10mL、1.12mmol)及びDIPEA(0.20mL、1.12mmol)をアルゴン下NMP(2mL)に溶解し、密封管中100 で終夜撹拌した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製の6-プロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.2247g、収率75%)を得た。粗製物(0.1964g、0.73mmol)及び3-アセチルベンゼンボロン酸(0.1558g、0.95mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1mL、2.21mmol)及びDME(1.6mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0422g、0.0365mmol)を素早く加え、管を100 で終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物をメタノール(12mL)に溶解し、0 に冷却した。NaBH<sub>4</sub>(0.0552g、1.46mmol)を加え、混合物を0 で3時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。この濃厚混合物を水で希釈し、DCM(5回)で抽出した。次いで抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1310(0.2029g、収率90%、2ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) = 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.00-4.99 (m, 1H), 3.81 (s, 4H), 2.12-2.09 (m, 4H), 1.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

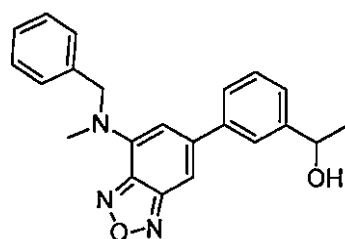
10

20

## 【 0 1 3 8 】

## 【化 6 4】

## TRV-1358



## 【 0 1 3 9 】

4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.5607g、2.0mmol)、N-メチル-1-フェニルメタンアミン(0.28mL、2.2mmol)及びDIPEA(0.52mL、3.0mmol)を、アルゴン下NMP(3 mL)に溶解し、密封管中100 で終夜撹拌した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物(N-ベンジル-6-プロモ-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン)を油状物として得た。この粗製物及び3-アセチルベンゼンボロン酸(0.4263g、2.6mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.0mL、6.0mmol)及びDME(4.5mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1156g、0.10mmol)を素早く加え、管を100 で終夜加熱

40

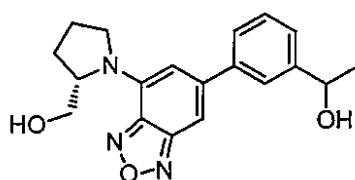
50

した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物をメタノール(33mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaBH<sub>4</sub>(0.1513g、4.0mmol)を加え、混合物を0℃で3時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。この濃厚混合物を水で希釈し、DCM(5回)で抽出した。次いで抽出物を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1358(0.4843g、収率67%、3ステップで)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.60 (s, 1H), 7.51 (dt, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.01-4.96 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

10

【 0 1 4 0 】

【 化 6 5 】

**TRV-1359**

20

【 0 1 4 1 】

4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3765g、1.35mmol)、エチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩(0.2677g、1.49mmol)及びDIPEA(0.59mL、3.38mmol)を、アルゴン下NMP(1.8mL)に溶解し、密封管中100℃で終夜撹拌した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物0.1756g(収率38%)を得た。この粗製物及び3-アセチルベンゼンボロン酸(0.1099g、0.67mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.8mL、1.55mmol)及びDME(1.2mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0298g、0.0258mmol)を素早く加え、管を100℃で終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物をDCM(0.3mL)及びトルエン(1.6mL)に溶解し、この溶液を0℃に冷却した。DIBAL(ヘキサン中1.0M溶液1.7mL)を滴下添加し、反応物を終夜撹拌した。更に1.5当量のDIBAL(0.8mL)を0℃で加え、反応物を更に24時間撹拌した。混合物を酒石酸カリウムナトリウムの飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をH<sub>2</sub>O及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を60%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、0.1224gのTRV-1359(収率70%、2ステップ)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.64 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00-4.99 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

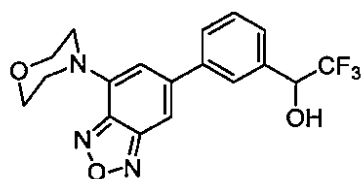
30

40

【 0 1 4 2 】

## 【化66】

## TRV-1360



## 【0143】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.5385g、1.94mmol)、モルホリン(0.17mL、1.94mmol)及びDIPEA(0.34mL、1.94mmol)を、アルゴン下NMP(2.5mL)に溶解し、密封管中100℃で終夜撹拌した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、茶褐色固体0.5360g(収率97%)を得た。この粗製物(0.5002g、1.76mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.3434g、2.29mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.6mL、5.3mmol)及びDME(3.9mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1040g、0.09mmol)を素早く加え、管を100℃で終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(1.8mL)に溶解し、0℃に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.3003g、2.11mmol)を、続いてTBAF(0.18mL、0.18mmol)を0℃で加えた。添加完了後、氷浴を除去し、反応物を室温で数時間撹拌し、この時点で、更に2当量のCF<sub>3</sub>TMS(0.52mL)を0℃で0.1当量のTBAF(0.18mL)と共に加えた。再度、室温に加熱し、2時間撹拌した。次いでこの混合物に0℃でTBAF(7.6mL、7.6mmol)を加え、反応物を終夜撹拌した。反応物をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物をH<sub>2</sub>O(4回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1360(0.2303g、収率34%、3ステップで)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 7.74 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.65 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

10

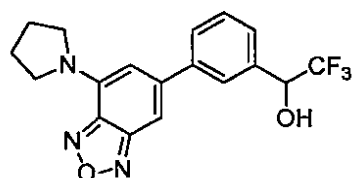
20

30

## 【0144】

## 【化67】

## TRV-1361



## 【0145】

6-プロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.4244g、1.58mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.3149g、2.1mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.4mL、4.7mmol)及びDME(3.6mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0924g、0.08mmol)を素早く加え、管を100℃で終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(1.6mL)に溶解し、0℃に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.2702g、1.9mmol)を、続いてTBAF(0.16mL、0.16mmol)を0℃で加えた。添加完了後、氷浴を除去し、

40

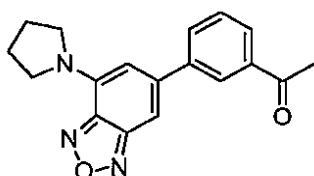
50

反応物を室温で数時間攪拌し、この時点で、更に2当量の $\text{CF}_3\text{TMS}$ (0.47mL)を0 で0.1当量のTBAF(0.16mL)と共に加えた。再度、室温に加温し、2時間攪拌した。次いでこの混合物に0 でTBAF(7.0mL、7.0mmol)を加え、反応物を終夜攪拌した。反応物をラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を $\text{H}_2\text{O}$ (4回)、ラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1361(0.2749g、収率48%、3ステップで)をオレンジ色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) = 7.74 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.83-3.80 (m, 4H), 2.67 (brs, 1H), 2.14-2.09 (m, 4H).

【 0 1 4 6 】

10

【化 6 8】

**TRV-1362**

【 0 1 4 7 】

20

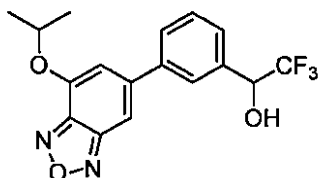
6-プロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.1239g、0.46mmol)及び3-アセチルベンゼンボロン酸(0.0984g、0.60mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.70mL、1.38mmol)及びDME(1.0mL)を加え、溶液を15分間脱気した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0266g、0.023mmol)を素早く加え、管を100 で終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を $\text{H}_2\text{O}$ (5回)、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)及びラインで洗浄した後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(25%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1362(0.0391g、収率28%)をオレンジ色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

= 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.13-2.11 (m, 4H).

30

【 0 1 4 8 】

【化 6 9】

**TRV-1363**

【 0 1 4 9 】

40

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(1.00g、3.6mmol)及びイソプロパノール(0.31mL、4.0mmol)を、アルゴン下THF(20mL)に溶解し、-78 に冷却した。 $\text{NaHMDS}$ (THF中1.0M溶液4.0mL)を滴下添加し、反応物を-78 で30分間攪拌した。次いで冷却浴を除去し、反応物を室温で数時間攪拌した。次いで反応物を0 に冷却し、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (水溶液)溶液でクエンチした。この懸濁液をDCM(3回)で抽出した。合わせた抽出物を $\text{H}_2\text{O}$ 、ラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製の黒色油状物0.9407gを得た。この粗製物(0.6702g、2.6mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.5098g、3.4mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.9mL、7.8mmol)及びDME(5.

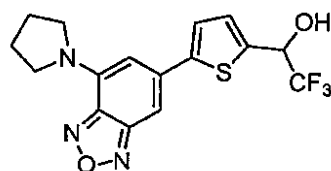
50

8mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1502g、0.13mmol)を素早く加え、管を100 で終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アルデヒド0.4836g(収率66%)を得た。このアルデヒド(0.6702g、2.6mmol)をTHF(2.0mL)に溶解し、0 に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.23mL、1.56mmol)を、続いてTBAF(0.1mL、0.1mmol)を0 で加えた。添加完了後、氷浴を除去し、反応物を室温で数時間攪拌した。次いで混合物を0 に再度冷却し、TBAF(2.8mL、2.8mmol)を反応物に加え、これを終夜攪拌した。反応物をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物をH<sub>2</sub>O(4回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(25%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1363(0.1468g、収率53%、2ステップで)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.74 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.99 (七重線, J = 6.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

10

【 0 1 5 0 】

【 化 7 0 】

**TRV-1364**

20

【 0 1 5 1 】

6-ブロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3898g、1.45mmol)及び5-ホルミル-2-チエニルボロン酸(0.2948g、1.89mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンで3回パーズした。次いで2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)(2.2mL)及びDME(3.3mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0844g、0.073mmol)を素早く加え、管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応は完結していないことが分かった。更に当量の5-ホルミル-2-チエニルボロン酸を更に5mol%のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>と共に加え、混合物を再度終夜加熱した。更にボロン酸及び触媒をもう一度加える必要があり、更に24時間加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF(3mL)に溶解し、CF<sub>3</sub>TMS(0.43mL、2.9mmol)を加えた。この溶液を0 に冷却した後、TBAF(0.15mL、0.145mmol)を加えた。混合物を終夜攪拌し、次いで更に2当量のCF<sub>3</sub>TMS及び0.1当量のTBAFを加えた。更に2時間攪拌した後、反応物を0 に冷却し、TBAF(8mL、8mmol)を加えた。混合物を終夜攪拌した後、水で希釈した。水層をEtOAc(3回)で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をカラム(15-20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1364(0.1043g、収率19%、3ステップ)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 7.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.31 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 3.80 (br s, 4H), 2.90 (br s, 1H), 2.11 (s, 4H).

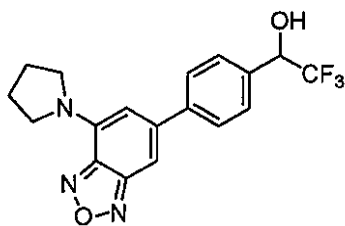
30

40

【 0 1 5 2 】

## 【化71】

## TRV-1365



10

## 【0153】

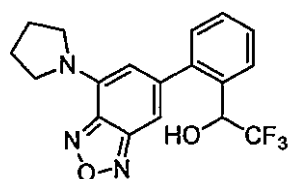
6-プロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3948g、1.47mmol)及び4-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2864g、1.91mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンで3回パージした。次いで2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)(2.2mL)及びDME(3.3mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0855g、0.074mmol)を素早く加え、管を密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF(3mL)に溶解し、CF<sub>3</sub>TMS(0.43mL、2.94mmol)を加えた。この溶液を0℃に冷却した後、TBAF(0.15mL、0.147mmol)を加えた。2時間攪拌した後、反応物を0℃に冷却し、TBAF(5.1mL、5.1mmol)を加えた。混合物を終夜攪拌した後、水で希釈した。水層をEtOAc(3回)で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をカラム(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1365(0.3795g、収率71%、3ステップ)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ = 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.11 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (br s, 4H), 2.72 (br s, 1H), 2.13-2.09 (m, 4H).

20

## 【0154】

## 【化72】

## TRV-1366



30

## 【0155】

6-プロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3856g、1.44mmol)及び2-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2804g、1.87mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンで3回パージした。次いで2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)(2.2mL)及びDME(3.3mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0832g、0.072mmol)を素早く加え、管を密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF(3mL)に溶解し、CF<sub>3</sub>TMS(0.43mL、2.94mmol)を加えた。この溶液を0℃に冷却した後、TBAF(0.14mL、0.144mmol)を加えた。2時間攪拌した後、反応物を0℃に冷却し、TBAF(5.0mL、5.0mmol)を加えた。混合物を終夜攪拌した後、水で希釈した。水層をEtOAc(3回)で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をカラム(10%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1366(0.179g、収率34%、3ステップ)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7

40

50

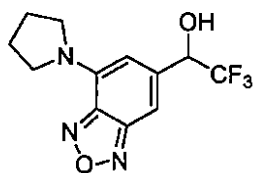


.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.26 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.76 (br s, 4H), 2.55 (br s, 1H), 2.11-2.08 (m, 4H).

【 0 1 5 6 】

【 化 7 3 】

**TRV-1368**



10

【 0 1 5 7 】

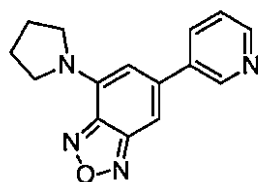
6-ブロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.7754g、2.89mmol)をTHFに溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(シクロヘキサン中2.0M溶液1.6mL)を滴下添加し、混合物を30分間撹拌した。この時点で、-78 で撹拌しながら溶液にDMF(0.25mL、3.18mmol)を-78 で一度に全て加えた。反応物を30分間撹拌し、次いで室温に加熱した。次いで反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒド0.4779gを得た。このアルデヒド(0.1352g、0.622mmol)をTHF(2mL)に溶解し、CF<sub>3</sub>TMS(0.18mL、1.24mmol)で処理した。溶液を0 に冷却し、次いでTBAF(0.1mL、0.1mmol)を加えた。2時間撹拌した後、混合物を0 に再度冷却し、TBAF(2.2mL、2.2mmol)を加え、反応物を終夜撹拌した。次いで混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をカラム(25%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1368(0.0201g、収率11%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 7.06 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.01 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (br s, 4H), 2.74 (br s, 1H), 2.12-2.08 (m, 4H).

20

【 0 1 5 8 】

【 化 7 4 】

**TRV-1369**



30

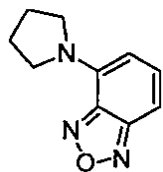
【 0 1 5 9 】

6-ブロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.5785g、2.16mmol)及びピリジン-3-ボロン酸(0.3442g、2.8mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンで3回パーズした。次いで2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)(3.2mL)及びDME(4.8mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1248g、0.108mmol)を素早く加え、管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機抽出物を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。この粗製物をカラム(50%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1369の不純物を含む物質0.1902g及び純粋な物質0.2624gを合わせて収率79%でオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 8.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.82 (br s, 4H), 2.14-2.10 (m, 4H).

40

【 0 1 6 0 】

【化75】

**TRV-1370**

【0161】

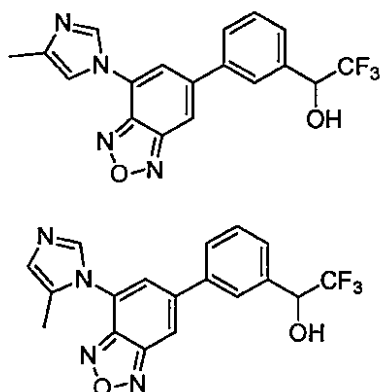
10

6-プロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール1(0.7754g、2.89mmol)をTHFに溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi(シクロヘキサン中2.0M溶液1.6mL)を滴下添加し、混合物を30分間撹拌した。この時点で、アリコート2.9mLを取り出し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)の氷冷溶液に滴下添加した。室温に加温した後、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。この粗製物をカラム(5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1370(0.0654g、収率46%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 7.22 (dd, J = 8.5, 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76-3.73 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 4H).

【0162】

20

【化76】

**TRV-1375**

30

【0163】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(1.0173g、3.66mmol)、4-メチルイミダゾール(0.3005g、3.66mmol)、NMP(5mL)及びDIPEA(0.64mL、3.66mmol)を管中で密封し、150℃に3日間加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物を35%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、アニリン0.5295g(収率52%)を得た。アニリン(0.2988g、1.07mmol)及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2084g、1.39mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.6mL、水溶液)をDME(2.4mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0618g、0.0535mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.24mL、1.61mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間撹拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(3.2mL、3.2mmol)

40

50

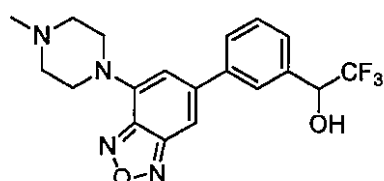
1)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1375(0.0616g、収率15%、3ステップ)を位置異性体の1:1混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 8.353 (s, 1H), 8.350 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.48 (s, 2H), 5.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.07 (br s, 2H), 2.332 (s, 3H), 2.331 (s, 3H).

【 0 1 6 4 】

【 化 7 7 】

10

### TRV-1376



【 0 1 6 5 】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3327g、1.2mmol)、1-メチルピペラジン(0.13mL、1.2mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.21mL、1.2mmol)を管中で密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニリン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2338g、1.56mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8mL、水溶液)をDME(2.7mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0693g、0.06mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.35mL、2.4mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(4.2mL、4.2mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1376(0.1695g、収率36%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.91 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 3.64 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H).

20

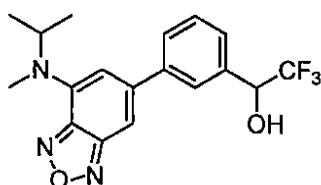
30

40

【 0 1 6 6 】

【 化 7 8 】

### TRV-1377



50

## 【 0 1 6 7 】

4,6-ジブromoベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3113g、1.12mmol)、N-イソプロピルメチルアミン(0.12mL、1.12mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.20mL、1.12mmol)を管中で密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2189g、1.46mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7mL、水溶液)をDME(2.5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0647g、0.056mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.33mL、2.24mmol)、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(4.0mL、4.0mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1377(0.1283g、収率31%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.74 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.24 (七重線, J = 6.5 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (br s, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 6 H).

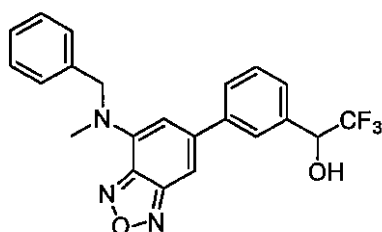
10

20

## 【 0 1 6 8 】

## 【 化 7 9 】

## TRV-1378



30

## 【 0 1 6 9 】

N-ベンジル-6-ブromo-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2293g、1.53mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8mL、水溶液)をDME(2.6mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0682g、0.059mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.35mL、2.36mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(4.2mL、4.2mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1378(0.2683g、収率55%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.69 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (q, J = 6.5 Hz, 1H),

40

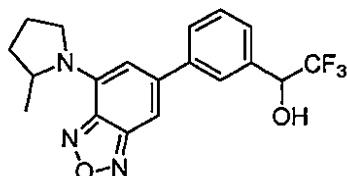
50

3.24 (s, 3H), 2.68 (s, 1H).

【0170】

【化80】

### TRV-1379



10

【0171】

4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3414g、1.23mmol)、2-メチルピロリジン(0.13mL、1.23mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.21mL、1.23mmol)を管中で密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニリン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2398g、1.6mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.9mL、水溶液)をDME(2.8mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0716g、0.062mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.36mL、2.46mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(4.3mL、4.3mmol)を加え、混合物を室温に終夜加熱した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1379(0.1319g、収率28%、4ステップ)を2つのキラル中心のためジアステレオマーの1:1:1:1混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.74 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.24-2.08 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

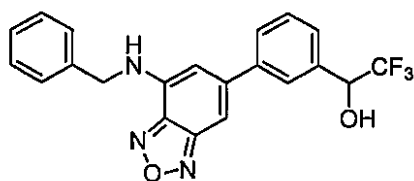
20

30

【0172】

【化81】

### TRV-1380



40

【0173】

N-ベンジル-6-ブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2488g、1.66mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.9mL、水溶液)をDME(2.9mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.074g、0.064mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、

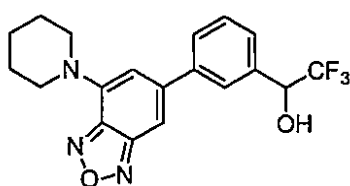
50

次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(3mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.28mL、1.92mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(3.9mL、3.9mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1380(0.0655g、収率13%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.67 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.51 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.72 (br s, 1H).

10

【 0 1 7 4 】

【 化 8 2 】

**TRV-1381**

20

【 0 1 7 5 】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3095g、1.11mmol)、ピペリジン(0.11mL、1.11mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.19mL、1.11mmol)を管中で密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2159g、1.44mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7mL、水溶液)をDME(2.5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0647g、0.056mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.33mL、2.22mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(3.9mL、3.9mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1381(0.3097g、収率74%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.73 (s, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.14 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.70 (br s, 1H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H).

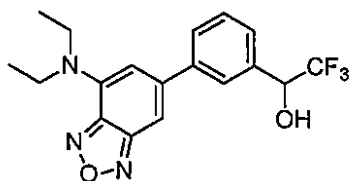
30

40

【 0 1 7 6 】

## 【化 8 3】

## TRV-1382



## 【 0 1 7 7 】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3340g、1.2mmol)、ジエチルアミン(0.13mL、1.2mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.21mL、1.2mmol)を管中で密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニリン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2338g、1.56mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8mL、水溶液)をDME(2.7mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0693g、0.06mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.35mL、2.4mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間撹拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(4.2mL、4.2mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1382(0.2184g、収率50%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.73 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.11 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.76 (br s, 1H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

10

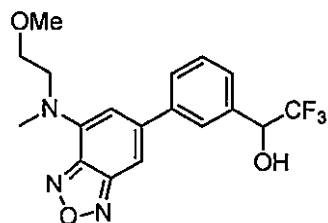
20

30

## 【 0 1 7 8 】

## 【化 8 4】

## TRV-1383



## 【 0 1 7 9 】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3322g、1.2mmol)、(2-メトキシエチル)メチルアミン(0.13mL、1.2mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.21mL、1.2mmol)を管中で密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニリン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2338g、1.56mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8mL、水溶

40

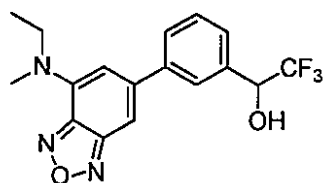
50

液)をDME(2.7mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0693g、0.06mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.35mL、2.4mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(4.2mL、4.2mmol)を加え、混合物を室温に終夜加熱した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1383(0.2514g、収率55%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.75 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (br s, 1H).

10

【0180】

【化85】

**TRV-1384**

20

【0181】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3327g、1.2mmol)、N-メチルエタンアミン(0.10mL、1.2mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.21mL、1.2mmol)を管中で密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2338g、1.56mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8mL、水溶液)をDME(2.7mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0693g、0.06mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.35mL、2.4mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(4.2mL、4.2mmol)を加え、混合物を室温に終夜加熱した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1384(0.2528g、収率60%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.74 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.78 (br s, 1H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

30

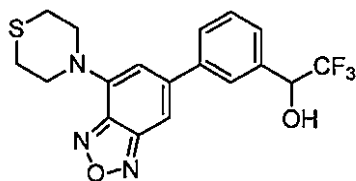
40

【0182】



【化 8 6】

## TRV-1385



【 0 1 8 3】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3373g、1.2mmol)、チオモルホリン(0.12mL、1.2mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.21mL、1.2mmol)を管中で密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2338g、1.56mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8mL、水溶液)をDME(2.7mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0693g、0.06mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.35mL、2.4mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(4.2mL、4.2mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1385(0.1863g、収率39%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.73 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.34 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.14 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.06 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.76 (br s, 1H).

10

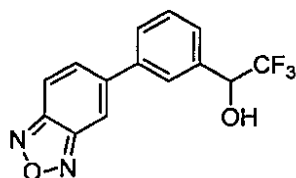
20

30

【 0 1 8 4】

【化 8 7】

## TRV-1386



40

【 0 1 8 5】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(8.9g、32.0mmol)及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(5.037g、33.6mmol)をフラスコに入れた。フラスコを排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(48mL、水溶液)をDME(72mL)と共に加えた。溶液を15分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.85g、1.6mmol)を一度に全て加えた。フラスコを100 に4時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、黄色固体13.3gを得、これは所望の生成物、未反応の出発物、目的としない位置異性体及びビスカップリング生成物の混合物であった。クロ

50

マトグラフィー(0、5、10、15、20%EtOAc/ヘキサン濃度勾配溶出)により粗製物を精製して、3-(7-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド1.9412g(収率20%)を得た。次いでこの物質(1.7903g、5.91mmol)をTHF(12mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(1.75mL、11.8mmol)を、次いでTBAF(0.6mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間撹拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(22mL、22mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。この粗製物をTHF(15mL)に溶解し、0 に冷却した。NaH(0.2836g、7.09mmol)を少しずつ加え、反応物を0 で10分間撹拌した後、室温に加温し、更に30分撹拌した。次いで溶液を再度冷却し、TBSCl(1.336g、8.87mmol)を加えた。反応物をアルゴン下終夜撹拌した。0 に冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、次いでEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、対応するシリルエーテル1.2744g(収率44%、3ステップ)を茶褐色固体として得た。この物質(0.2732g、0.56mmol)をTHF(5mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(0.31mL、シクロヘキサン中2.0M溶液、0.62mmol)を滴下添加し、溶液を30分間撹拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、室温に加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。この粗製物をTHF(10mL)に溶解し、0 に冷却した。TBAF(1.2mL、THF中1.0M溶液)を加え、反応物を室温に終夜加温した。反応物をブラインでクエンチした。次いで混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィーにより精製した。

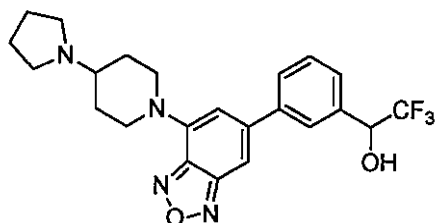
10

20

【0186】

【化88】

## TRV-1387



30

【0187】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3832g、1.38mmol)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(0.2127g、1.38mmol)、NMP(2mL)及びDIPEA(0.24mL、1.38mmol)を管中で密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2698g、1.8mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.1mL、水溶液)をDME(3.1mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0797g、0.069mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(2.8mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.41mL、2.76mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間撹拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(4.8mL、4.8mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を

40

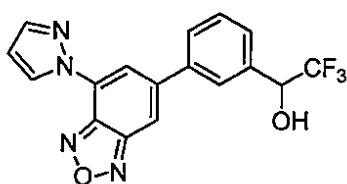
50

水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(10%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1387(0.1349g、収率22%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.08 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.84 (br s, 4H), 1.77-1.66 (m, 3H); <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) = 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.20 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.00 (d, J = 10 Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.63-1.56 (m, 2H).

10

【 0 1 8 8 】

【 化 8 9 】

**TRV-1388**

20

【 0 1 8 9 】

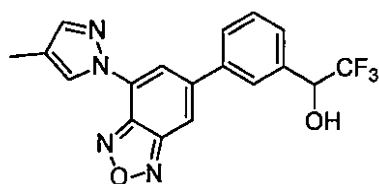
4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3106g、1.12mmol)及びピラゾール(0.0837g、1.23mmol)のTHF中溶液に、-78 でNaHMDS(1.2mL、THF中1.0M溶液)を滴下添加した。溶液を30分間攪拌し、次いで室温に加温した。次いで溶液を5分間脱気した後、50に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2189g、1.46mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7mL、水溶液)をDME(2.5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0647g、0.056mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.33mL、2.24mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0に再度冷却し、TBAF(3.9mL、3.9mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1388(0.0342g、収率8.5%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84-7.83 (m, 3H), 7.76 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 6.62-6.61 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 3.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

30

40

【 0 1 9 0 】

【化90】

**TRV-1389**

【0191】

10

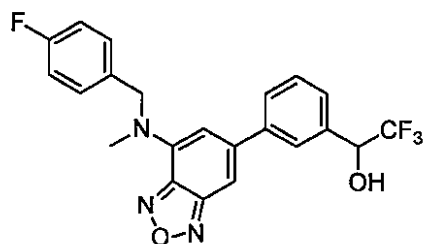
4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3457g、1.24mmol)及び4-メチルピラゾール(0.11mL、1.37mmol)のTHF中溶液に、-78℃でNaHMDS(1.3mL、THF中1.0M溶液)を滴下添加した。溶液を30分間攪拌し、次いで室温に加温した。次いで溶液を5分間脱気した後、50℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアニン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2413g、1.61mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.9mL、水溶液)をDME(2.8mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0716g、0.062mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF(2.5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.37mL、2.48mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(4.3mL、4.3mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1389(0.0365g、収率7.9%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 5.16-5.14 (m, 1H), 3.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

20

30

【0192】

【化91】

**TRV-1390**

40

【0193】

4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3688g、1.33mmol)、4-フルオロ-N-メチルベンジルアミン(0.18mL、1.39mmol)、NMP(3mL)及びDIPEA(0.26mL、1.5mmol)を管中で密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、6-ブロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジ

50

アゾール-4-アミンを得た。粗製のアニリン及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2593g、1.73mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0mL、水溶液)をDME(3.0mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0768g、0.066mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの粗製物をTHF(4.0mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.39mL、2.66mmol)を、次いでTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間撹拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(4.7mL、4.7mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1390(0.2675g、収率47%、4ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.70 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.12-5.10 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H).

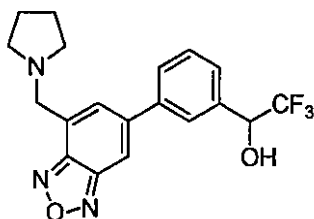
10

【 0 1 9 4 】

【 化 9 2 】

**TRV-1391**

20



【 0 1 9 5 】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(8.9g、32.0mmol)及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(5.037g、33.6mmol)をフラスコに入れた。フラスコを排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(48mL、水溶液)をDME(72mL)と共に加えた。溶液を15分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.85g、1.6mmol)を一度に全て加えた。フラスコを100℃に4時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、黄色固体13.3gを得、これは所望の生成物、未反応の出発物、目的としない位置異性体及びビスカップリング生成物の混合物であった。クロマトグラフィー(0、5、10、15、20%EtOAc/ヘキサン濃度勾配溶出)により粗製物を精製して、3-(7-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド1.9412g(収率20%)を得た。次いでこの物質(1.7903g、5.91mmol)をTHF(12mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(1.75mL、11.8mmol)を、次いでTBAF(0.6mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間撹拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(22mL、22mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。この粗製物をTHF(15mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaH(0.2836g、7.09mmol)を少しずつ加え、反応物を0℃で10分間撹拌した後、室温に加温し、更に30分撹拌した。次いで溶液を再度冷却し、TBSCl(1.336g、8.87mmol)を加えた。反応物をアルゴン下終夜撹拌した。0℃に冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、次いでEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、茶褐色

30

40

50

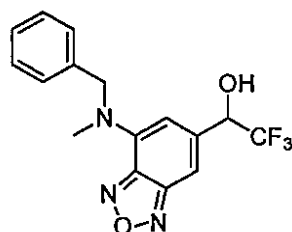
色固体1.2744g(収率44%、3ステップ)を得た。この固体(0.2647g、0.543mmol)をTHF(5mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(0.30mL、シクロヘキサン中2.0M溶液、0.60mmol)を滴下添加し、溶液を30分間攪拌した後、DMF(0.050mL、0.652mmol)を加えた。混合物をゆっくり室温に加熱した。次いで溶液を0 に再度冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒドを得た。アルデヒドをフラッシュクロマトグラフィー(10%EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.0913g(収率39%)を得た。次いでこのアルデヒドをDCM(1mL)に溶解し、ピロリジン(0.026mL、0.313mmol)を加えた。次いでこの混合物に激しく攪拌しながらNaHB(OAc)<sub>3</sub>(0.0886g、0.418mmol)を加え、反応物を終夜攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いでこの物質をTHF(2mL)に再度溶解し、0 に冷却した。TBAF(0.42mL、THF中1.0M溶液)を加え、混合物をアルゴン下終夜攪拌した。反応物をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1391(0.0181g、収率23%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.84 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 5.15 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.69 (s, 4H), 1.86-1.84 (m, 4H).

10

【 0 1 9 6 】

【 化 9 3 】

20

**TRV-1392**

【 0 1 9 7 】

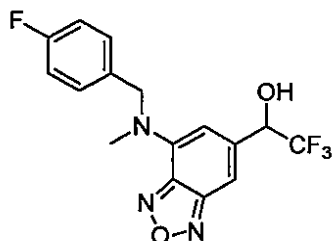
N-ベンジル-6-ブロモ-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.3720g、1.17mmol)を、アルゴン下THF(6mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(0.65mL、シクロヘキサン中2.0M溶液)を滴下添加して、深赤色溶液を得た。この混合物を-78 で30分間攪拌し、次いでDMF(0.11mL、1.4mmol)を素早く加えた。混合物を室温にゆっくり加熱した。次いでこれを0 に再度冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒドを得た。アルデヒドをフラッシュクロマトグラフィー(10%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アルデヒド4(0.1737g、収率56%)を得た。次いでこの物質(0.1737g、0.546mmol)をTHF(2.0mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.16mL、1.09mmol)を、次いでTBAF(0.06mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間攪拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(2.0mL、2.0mmol)を加え、混合物を室温に終夜加熱した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1392(0.1094g、収率60%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.38-7.35 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79 (br s, 1H).

30

40

【 0 1 9 8 】

【化94】

**TRV-1397**

10

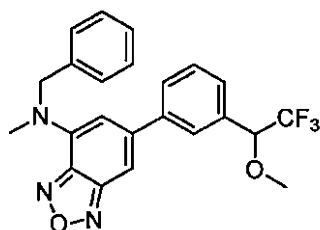
【0199】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.3753g、1.12mmol)をTHF(6mL)に溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi(0.62mL、シクロヘキサン中2.0M溶液、1.23mmol)を滴下添加し、溶液を30分間撹拌した後、DMF(0.10mL、1.34mmol)を加えた。混合物をアルゴン下-78℃で撹拌した。3時間後、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)を加え、次いで混合物を室温に加温した。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒドを得た。アルデヒドをフラッシュクロマトグラフィー(10%EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.1846g(収率58%)を得た。次いでこの物質(0.1846g、0.647mmol)をTHF(3mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.19mL、1.3mmol)を、次いでTBAF(0.06mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間撹拌した。次いで溶液を0℃に再度冷却し、TBAF(2.3mL、2.26mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。この物質をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1397(0.0794g、収率34%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.26 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H).

20

【0200】

【化95】

**TRV-1398**

30

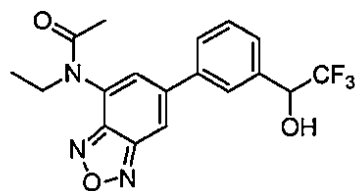
【0201】

TRV-1378(83mg、0.2mmol)をTHF(2mL)に溶解し、0℃で撹拌しながらNaH(50mg)のTHF(1mL)中懸濁液に滴下添加した。添加が完了した時点で、冷却浴を除去し、室温の水浴に置き換えた。5分後、反応物を0℃に再度冷却し、MeI(100μL、0.8mmol)を加えた。冷却浴をその場にそのまま置き、一晩かけて反応物を室温にした。続いて標準の後処理を行い、フラッシュクロマトグラフィー(9:1Hex/EtOAc)にかけた。生成物をオレンジ色固体として単離した(54mg、収率63%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.68 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.61 (q, J = 7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

40

【0202】

【化 9 6】

**TRV-1399**

【 0 2 0 3】

10

4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.9837g、3.53mmol)、エチルアミン(0.29mL、3.53mmol)、NMP(5mL)及びDIPEA(0.61mL、3.53mmol)を管中で密封し、60 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、H<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(3%EtOAc/ヘキサン)により精製して、0.3952g(収率46%)を得た。この物質(0.1298g、0.54mmol)をAc<sub>2</sub>O(5mL)に溶解し、140 に48時間加熱した。室温に冷却した後、物質を濃縮して、4を収率98%で得た。この物質(0.1499g、0.52mmol)を3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.1013g、0.676mmol)と共に管に加え、管をパージし、アルゴンで排気した(3回)。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.6mL、3.12mmol、2M水溶液)及びDME(2.3mL)を加え、溶液を10分

20

最後にPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.030g、0.026mmol)を加え、管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物をEtOAc及び水で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3回)で逆抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(4回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒド6を得た。次いでこのアルデヒドをTHF(3mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(0.08mL、0.52mmol)を、次いでTBAF(0.05mL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、混合物を更に2時間撹拌した。次いで溶液を0 に再度冷却し、TBAF(1.3mL、1.3mmol)を加え、混合物を室温に終夜加温した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。この物質をクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1399(0.03

30

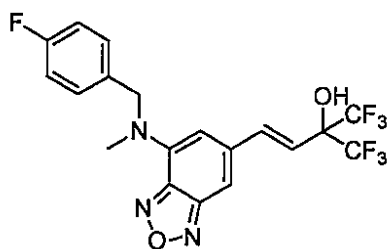
27g、3ステップで収率17%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 3.97 (q, J = 10 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.02 (br s, 3H), 1.21 (t, J = 10 Hz, 3H).

20

30

【 0 2 0 4】

【化 9 7】

**TRV-1400**

40

【 0 2 0 5】

CsF(0.0052g、0.034mmol)を、室温でTRV-1402(0.1162g、0.34mmol)及びCF<sub>3</sub>TMS(0.10mL、0.68mmol)のTHF(3mL)中混合物に加えた。出発物が100%転化するまで、この溶液を撹拌し、次いでTBAF(1.2mL、THF中1.0M溶液)を加え、これを更に16時間撹拌した。反応物をブラインでクエンチし、EtOAc及び水で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。

50



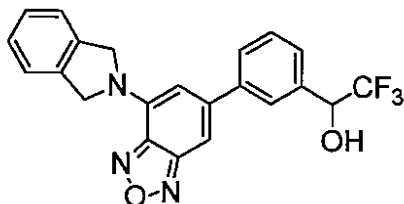
合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物を10%EtOAc/ヘキサンカラムにより、次いで5%EtOAc/ヘキサンカラムで再度精製して、TRV-1400(0.020g、収率13%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.24-7.21 (m, 2H), 7.17 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.23 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.17 (s, 3H).

【0206】

【化98】

### TRV-1401

10



【0207】

6-プロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(372mg、1.6mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのパイアル中でイソインドリン(238mg、2mmol)及びトリエチルアミン(400 μL、2.9mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85 で終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1Hex/EtOAc)により精製して、6-プロモ-4-(イソインドリン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール208mg(収率41%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.38(m, 4H)、7.26(s, 1H)、6.14(s, 1H)、5.14(s, 4H)。前述の物質(200mg、0.6mmol)のDME(4mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.9mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(134mg、0.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(2g)に溶融し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(2:1DCM/Hex)により精製して、190mg(収率92%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.18 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.99 (dm, J = 8 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.25 (s, 4H)。前述の物質(190mg、0.55mmol)及びルパート(Ruppert)試薬(150mg、1.1mmol)のDCM(5mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>のプラグ(DCM)に通し、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィー(2:1DCM/Hex)により精製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.84 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 7 Hz, 2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.31 (s, 4H), 5.2 (m, 1H), 2.68 (s, 1H).

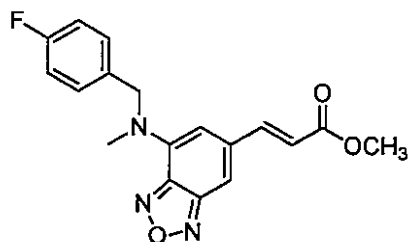
20

30

40

【0208】

【化99】

**TRV-1402**

10

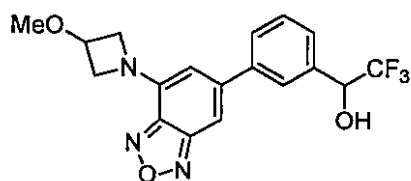
【0209】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(1.5615g、4.65mmol)をTHF(45mL)に溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi(2.6mL、シクロヘキサン2.0M溶液)を滴下添加し、溶液を-78℃で30分間撹拌した。DMF(0.54mL、7.0mmol)を加え、反応物を-78℃で3時間撹拌した。次いでこの反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、室温にゆっくり加温した。この混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒドを得た。この物質を10%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、アルデヒド0.7248g(収率55%)を得た。THF(5mL)中のこのアルデヒド(0.5615g、1.97mmol)を、0℃でNaH(0.104g、2.6mmol)及びトリメチルホスホノアセテート(0.31mL、2.17mmol)のTHF(20mL)中撹拌懸濁液に加えた。添加完了後、混合物を室温に加温しながら終夜撹拌した。0℃に再度冷却した後、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。次いでこの混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物を20%EtOAc/ヘキサンにより精製して、TRV-1402(0.5945g、収率88%)をtrans-異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.46 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.15 (s, 3H).

20

【0210】

【化100】

**TRV-1403**

30

【0211】

6-プロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(353mg、1.5mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのパイアル中で3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(180mg、1.65mmol)及びトリエチルアミン(635μL、4.5mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85℃で終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製して、1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール264mg(収率65%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.23 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.20 (d, J = 6 Hz, 1H). 1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(480mg、2mmol)のNMP(12mL)中の撹拌溶液に、0℃でMeI(1.4g、10mmol)を、続いてNaH(200mg、8.5mmol)を加えた。冷却浴をそのままにして、反応物を室温にした。16時間後、反応物を水で注意深くクエンチし、飽和NH<sub>4</sub>Clで処理し、EtOAc(3×

40

50

20mL)中に抽出した。合わせた有機物をHCl(2M)で、続いてブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。物質を乾燥吸引クロマトグラフィー(1:1DCM/Hex)により精製して、46mg(収率71%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.22(d, J=1Hz, 1H)、5.92(s, br, 1H)、4.44(m, 3H)、4.16(m, 2H)、3.37(s, 3H)。TKW-I-92(406mg、1.43mmol)のDME(7mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.1mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(322mg、2.1mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(80mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物を乾燥吸引濾過(DCM)により精製して、物質411mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.11 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.93 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 10 Hz / 5 Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 10 Hz / 4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H)。TKW-I-93(411mg、1.33mmol)及びルパート試薬(378mg、2.7mmol)のDCM(13mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製して、477mg(収率94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.72 (s, 広幅, 1H), 7.65 (dt, J = 7 Hz / 2 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.18 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H)。

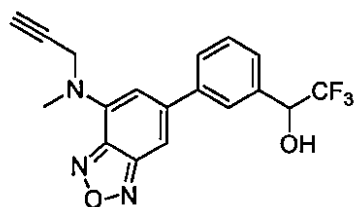
10

20

【0212】

【化101】

**TRV-1404**



30

【0213】

6-プロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(355mg、1.52mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのバイアル中でN-メチルプロパルギルアミン(92mg、1.67mmol)及びトリエチルアミン(635µL、4.5mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85 で終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。出発物が揮発性のため、粗製物は50%転化したのみであった。混合物を更には精製せずに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 8.03 (s, 1H, SM), 7.55 (s, 1H, SM), 7.41 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.27 (s, 1H)。TKW-I-81(180mg、0.7mmol)のDME(3mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(152mg、1.0mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1Hex/EtOAc)により精製して、物質58mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.12 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.99 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.96 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.28 (s, 1H)。TKW-I-87(277mg、0.94mmol)及びルパート試薬(400mg、2.8mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、

40

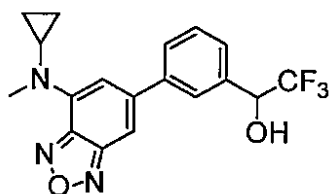
50

真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex中50-80%DCM) により精製した。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.76 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.68 (d,  $J = 2$  Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.69 (d,  $J = 4$ Hz, 1H), 2.29 (t,  $J = 2$  Hz, 1H).

【 0 2 1 4 】

【 化 1 0 2 】

### TRV-1405



10

【 0 2 1 5 】

6-プロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(388mg、1.66mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのパイアル中でシクロプロピルアミン(104mg、1.83mmol)及びトリエチルアミン(694  $\mu\text{L}$ 、4.9mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85  $^\circ\text{C}$ で終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3  $\times$  20mL)及びブライン(1  $\times$  20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製して、264mg(収率65%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.32 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.46 (s, 広幅, 1H), 2.65 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).TKW-I-88(214mg、0.8mmol)のDME(3mL)/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1.0mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(240mg、1.6mmol)及び $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (40mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115  $^\circ\text{C}$ に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3  $\times$  20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物を $\text{SiO}_2$ (3g)に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1Hex/EtOAc)により精製して、物質100mg(収率42%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 10.13 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.69 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.76 (m, 2H).TKW-I-91(277mg、0.94mmol)及びルパート試薬(400mg、2.8mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、0  $^\circ\text{C}$ でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、ブラインで洗浄し、次いで $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中10-15%EtOAc)により精製して、100mg(収率80%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.77 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.82 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).

20

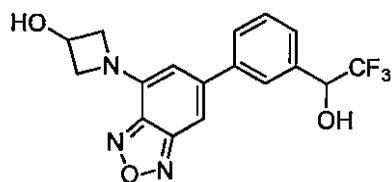
30

【 0 2 1 6 】

【 化 1 0 3 】

40

### TRV-1406



【 0 2 1 7 】

1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(260mg、

50

0.9mmol)のDME(6mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(225mg、0.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(45mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、277mgを得た。粗製物はTLCによれば単一スポットであり、更には精製せずに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (dm, J = 7 Hz, 1H), 7.93 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.19 (2H), 2.28 (m, 1H). アルデヒド(277mg、0.94mmol)及びルパート試薬(400mg、2.8mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中40%EtOAc)により精製して、TRV-1406(147mg、収率42%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.76 (s, 1H), 7.69 (dt, J = 7 Hz, 2 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (q, J = 6 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 10 Hz / 6 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 10 Hz / 6 Hz, 2H), 2.71 (s, 広幅, 1H), 2.22 (s, 広幅, 1H).

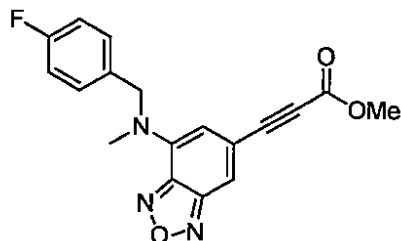
10

【 0 2 1 8 】

【 化 1 0 4 】

**TRV-1408**

20



【 0 2 1 9 】

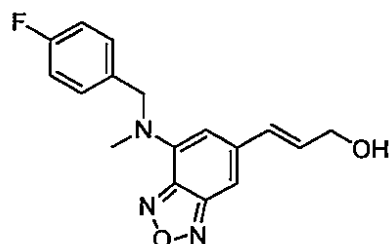
6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.2959g、0.88mmol)をTHF(5mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(0.51mL、1.01mmol、シクロヘキサン中2.0M溶液)を滴下添加し、溶液を-78 で20分間攪拌した。I<sub>2</sub>(1.3mL、THF中1.0M溶液)を加え、溶液を0 に終夜ゆっくり加温した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物を3%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、アリアルヨージド8(0.1381g、収率41%、89% c.p.)を得た。アリアルヨージド(0.1332g、0.348mmol)及びプロピオン酸メチル(0.12mL、1.39mmol)を管に加えた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.0122g、0.0174mmol)、CuI(0.0066g、0.0348mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.0962g、0.696mmol)を加えた。管を密封し、65 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をH<sub>2</sub>O(3回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物を10%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、TRV-1408(0.0154g、収率13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.42 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (s, 3H).

30

40

【 0 2 2 0 】

【化105】

**TRV-1409**

10

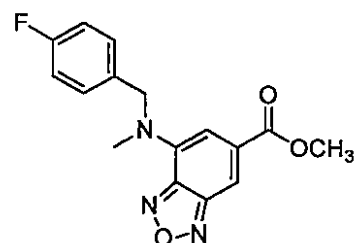
【0221】

TRV-1402(0.5283g、1.55mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、-78 でDIBAL(3.6mL、ヘキサン中1.0M溶液)を滴下添加した。添加が完了した時点で、反応物を-40 に加温し、出発物が完全に消費されるまで、アルゴン下攪拌した。ロッシェル塩の飽和溶液でクエンチし、30分間攪拌した。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製の油状物を50%EtOAcヘキサンカラムにより精製して、TRV-1409(0.3740g、収率77%)をオレンジ色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.44 (dt, J = 15, 5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 5 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H).

20

【0222】

【化106】

**TRV-1410**

30

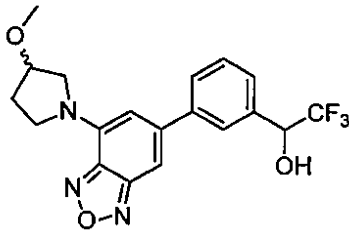
【0223】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.1444g、0.43mmol)をTHF(5mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(0.23mL、0.45mmol、シクロヘキサン2.0M溶液)を滴下添加し、混合物を30分間攪拌した。次いでクロロギ酸メチル(0.050mL、0.65mmol)を加え、反応物を室温にゆっくり加温した。0 に再度冷却した後、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。次いでこの混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物を15%EtOAc/ヘキサンにより精製して、TRV-1410(0.0234g、収率17%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.88 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).

40

【0224】

【化107】

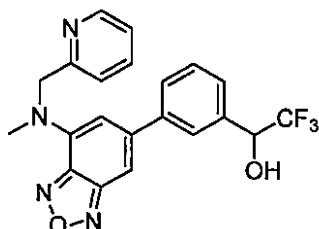
**TRV-1411**

【0225】

6-ブロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(396mg、1.7mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのバイアル中で3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩(230mg、1.83mmol)及びトリエチルアミン(710 $\mu$ L、5.1mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85 $^{\circ}$ Cで終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3 $\times$ 20mL)及びブライン(1 $\times$ 20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製のアニリンを更には精製せずに使用した。アニリン(480mg、1.7mmol)のNMP(10mL)中の攪拌溶液に、0 $^{\circ}$ CでMeI(1.06mL、17mmol)を、続いてNaH(200mg、8.5mmol)を加えた。冷却浴をそのままにして、反応物を室温にした。16時間後、反応物を水で注意深くクエンチし、飽和NH<sub>4</sub>Clで処理し、EtOAc(3 $\times$ 20mL)中に抽出した。合わせた有機物をHCl(2M)で、続いてブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。得られた物質を更には精製せずに使用した。上記したエーテル(1.7mmol)のDME(8mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.5mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(382mg、2.6mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(80mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 $^{\circ}$ Cに終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3 $\times$ 20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(4:1Hex/EtOAc)により精製して、物質415mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 10.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.17 (m, 2H). アルデヒド(415mg、1.33mmol)及びルパート試薬(365 $\mu$ L、2.6mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、0 $^{\circ}$ CでTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(Hex中10-30%EtOAc)により精製して、TRV-1411(240mg、収率48%)を2つのキラル中心のためジアステレオマーの1:1:1:1混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.90 (s, 1H), 7.82 (dm, J = 7 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 2.15 (m, 2H).

【0226】

【化108】

**TRV-1412**

【0227】

10

20

30

40

50

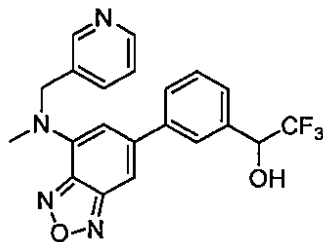
6-ブロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(355mg、1.52mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのバイアル中でN-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)アミン(204mg、1.67mmol)及びトリエチルアミン(400 $\mu$ L、2.9mmol)を加えた。栓を強く取り付け、反応物を85で終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3 $\times$ 20mL)及びブライン(1 $\times$ 20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(4:1Hex/EtOAc)により精製して、アニリン293mg(収率60%)を得た。このアニリン(293mg、0.91mmol)のDME(5mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(202mg、1.4mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(50mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3 $\times$ 20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(3g)に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(4:1Hex/EtOAc)により精製して、アルデヒド280mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.01 (s, 1H), 8.60 (dm, J = 4 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7 Hz / 2 Hz, 1H), 7.87 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.37 (s, 3H). アルデヒド(280mg、0.81mmol)及びルパート試薬(230mg、1.63mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中10%EtOAc)により精製して、TRV-1412(120mg、収率35%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) = 8.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 8 Hz / 2 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.27 (m, 3H), 3.36 (s, 3H).

10

20

【0228】

【化109】

**TRV-1413**

30

【0229】

6-ブロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(360mg、1.54mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのバイアル中でN-メチル-N-(3-ピリジニルメチル)アミン(207mg、1.69mmol)及びトリエチルアミン(400 $\mu$ L、2.9mmol)を加えた。栓を強く取り付け、反応物を85で終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3 $\times$ 20mL)及びブライン(1 $\times$ 20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中5%EtOAc)により精製して、アニリン247mg(収率50%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) = 8.50 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 5 Hz / 1 Hz, 1H), 7.64 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8 Hz / 5 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.21 (s, 3H). アニリン(247mg、0.77mmol)のDME(4mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(173mg、1.2mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3 $\times$ 20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、粗製アルデヒド312mgを得た。アルデヒド(0.77mmol)及び

40

50



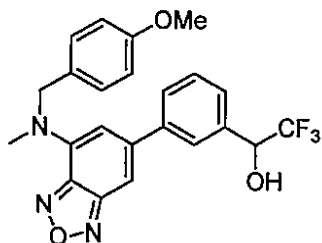
ルパート試薬(400mg、2.8mmol)のDCM(8mL)中の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中2%MeOH)により精製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.51 (m, 2H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.14 (m, 3H), 4.24 (s, 広幅, 1H), 3.19 (s, 3H).

【0230】

【化110】

### TRV-1414

10



【0231】

6-プロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(357mg、1.5mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのバイアル中で4-メトキシベンジルアミン(230mg、1.65mmol)及びトリエチルアミン(400 μL、2.9mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85℃で終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3×20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製のアニリンを更には精製せずに使用した。アニリン(220mg、0.6mmol)のNMP(5mL)中の攪拌溶液に、0℃でNaH(151mg、6.3mmol)を加えた。ガス発生が止んだ後、MeI(446mg、3.1mmol)を滴下添加した。冷却浴をそのままにして、反応物を室温にした。16時間後、反応物を水で注意深くクエンチし、飽和NH<sub>4</sub>Clで処理し、EtOAc(3×20mL)中に抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。得られたアニリンを更には精製せずに使用した。アニリン(0.6mmol)のDME(4mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0mL)中溶液に、3-ホルミルフェニルボロン酸(142mg、0.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(45mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115℃に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、粗製物220mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (d, J = 6 Hz, 2H), 6.4 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (s, 3H). アルデヒド(220mg、0.59mmol)及びルパート試薬(168mg、1.2mmol)のDCM(6mL)中の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中20%EtOAc)により精製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.7 (s, 1H), 7.6 (dt, J = 7 Hz, 1 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.3 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (s, 3H).

20

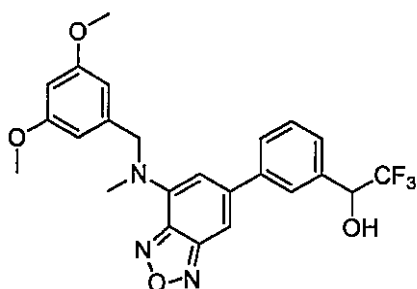
30

40

【0232】

【化 1 1 1】

## TRV-1415



10

【 0 2 3 3】

6-ブロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(345mg、1.5mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのバイアル中で3,5-ジメトキシベンジルアミン(272mg、1.6mmol)及びトリエチルアミン(600  $\mu$ L、4.3mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85  $^{\circ}$ Cで終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3  $\times$  20mL)及びブライン(1  $\times$  20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製物を更には精製せずに使用した。アニリン(1.5mmol)のNMP(5mL)中の攪拌溶液に、0  $^{\circ}$ CでNaH(211mg、8.8mmol)を加えた。ガス発生が止んだ後、MeI(570mg、4mmol)を滴下添加した。冷却浴をそのままにして、反応物を室温にした。16時間後、反応物を水で注意深くクエンチし、飽和NH<sub>4</sub>Clで処理し、EtOAc(3  $\times$  20mL)中に抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>に溶融し、フラッシュ(Hex中10% EtOAc)して、物質163mgを得た。アニリン(165mg、0.44mmol)のDME(4mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.7mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(98mg、0.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115  $^{\circ}$ Cに終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3  $\times$  20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、277mgを得た。粗製物を更には精製せずに使用した。アルデヒド(277mg、0.4mmol)及びルパート試薬(125mg、0.8mmol)のDCM(4mL)中の攪拌溶液に、0  $^{\circ}$ CでTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(3g)に溶融し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中10-20%EtOAc)により精製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.7 (s, 1H), 7.6 (dt, 7 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.3 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.7 (s, 広幅, 1H)

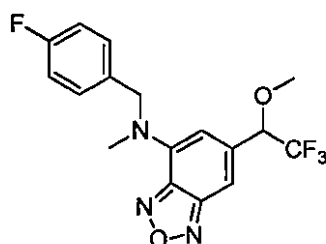
20

30

【 0 2 3 4】

【化 1 1 2】

## TRV-1416



40

【 0 2 3 5】

TRV-1397(0.0768g、0.22mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0  $^{\circ}$ Cに冷却した。NaH(0.0132g、0.33mmol)を加え、懸濁液を30分間攪拌した。次いでヨードメタン(0.03mL、0.44mmol)を加え、室温に加温しながら反応物を終夜攪拌した。次いで混合物を0  $^{\circ}$ Cに再度冷却し、飽和塩

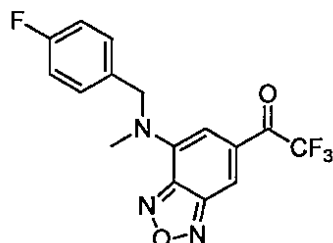
50

化アンモニウムでクエンチした。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物を10%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、TRV-1416(0.0259g、収率32%)をオレンジ色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.30-7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.52 (q,  $J = 5$  Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

【 0 2 3 6 】

【 化 1 1 3 】

### TRV-1417



【 0 2 3 7 】

塩化オキサリル(0.032mL、0.37mmol)のDCM(1mL)中溶液に、-78 でDMSO(0.024mL、0.34 mmol)のDCM(1.1mL)中溶液を加えた。溶液を5分間攪拌し、次いでTRV-1397(0.1097g、0.31 mmol)のDCM(1.0mL)中溶液を加え、混合物を更に15分攪拌した。TEA(0.22mL、1.55mmol)を一度に加え、反応物を-78 で10分間攪拌し、次いで室温に加温した。次いで混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製のトリフルオロケトンを得た。次いでこの物質をフラッシュクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1417(0.0356g、収率32%)をオレンジ色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.93 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

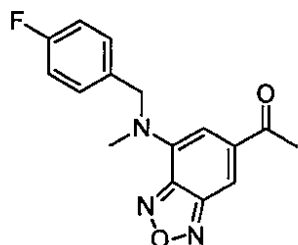
10

20

【 0 2 3 8 】

【 化 1 1 4 】

### TRV-1418



【 0 2 3 9 】

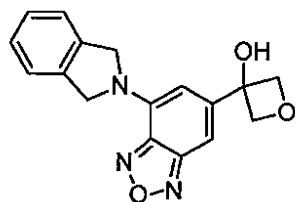
TRV-1421(0.3511g、1.17mmol)をDCM(50mL)に溶解し、デス-マーチン試薬(1.4845g、3.5 mmol)を加えた。反応物を40分間攪拌し、次いで飽和 $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)及び過剰の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ でクエンチした。全ての固体が溶解するまで混合物を攪拌し、次いでDCMで数回週出した。合わせた有機抽出物を飽和 $\text{NaHCO}_3$ で洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮した。粗製物を10%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、TRV-1418(0.2322g、収率66%)をオレンジ色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.74 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

30

40

【 0 2 4 0 】

【化 1 1 5】

**TRV-1419**

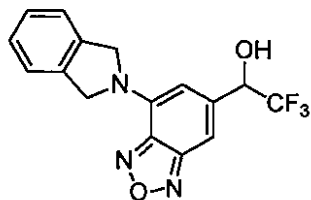
【 0 2 4 1】

6-ブロモ-4-(イソインドリン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(158mg、0.3mmol)のTHF(5mL)中の攪拌溶液に、-78℃でn-BuLi(0.25mL、2M)を加えた。低温で30分間攪拌した後、オキサテナノン(72mg、1mmol)をTHF(4mL)に溶解した。冷却浴を除去し、反応物を室温にし、TLCにより監視した。反応物を希釈HClで後処理し、EtOAc(3×20mL)中に抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(3g)に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCMをMeOHに変更)により精製して、物質40mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 4.8 (m, 4H).

10

【 0 2 4 2】

【化 1 1 6】

**TRV-1420**

【 0 2 4 3】

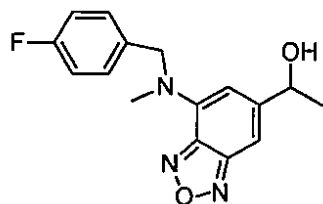
6-ブロモ-4-(イソインドリン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(98mg、0.3mmol)のTHF(3mL)中の攪拌溶液に、-78℃でn-BuLi(0.15mL、2M)を加えた。低温で30分間攪拌した後、乾燥DMF(0.5mL)を加え、反応物を更に1時間攪拌した後、これをMeOHで、続いてHCl(4M)でクエンチした。反応物を室温にし、水で希釈し、DCM(3×20mL)中に抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(3g)に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(1:1DCM/Hex)により精製して、物質71mgを得た。アルデヒド(71mg、0.26mmol)及びルパート試薬(74mg、0.52mmol)のDCM(3mL)中の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ = 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.09 (s, 4H).

30

40

【 0 2 4 4】

【化 1 1 7】

**TRV-1421**

【 0 2 4 5】

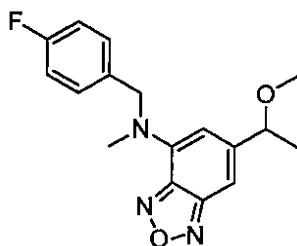
10

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.8514g、2.53mmol)をTHF(25mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(1.3mL、シクロヘキサン中2.0M溶液)を-78 で滴下添加し、次いで反応物を15-20分間攪拌した。次いでアセトアルデヒド(0.21mL、3.8mmol)を加え、反応物を室温にゆっくり加温した。溶液を0 に再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物を40%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、TRV-1421(0.5340g、収率70%)をオレンジ色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.24-7.21 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.87 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.51 (d, J = 5 Hz, 3H).

20

【 0 2 4 6】

【化 1 1 8】

**TRV-1422**

30

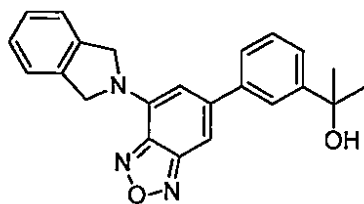
【 0 2 4 7】

TRV-1421(0.1381g、0.458mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0 に冷却した。NaH(0.0275g、0.687mmol)を加え、懸濁液を30分間攪拌した。次いでヨードメタン(0.06mL、0.916mmol)を加え、反応物を室温に加温した。溶液を0 に再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物を10%EtOAc/ヘキサンカラムにより精製して、TRV-1422(0.1243g、収率86%)を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.25-7.23 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.07 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.44 (d, J = 5 Hz, 3H).

40

【 0 2 4 8】

【化 1 1 9】

**TRV-1423**

【 0 2 4 9】

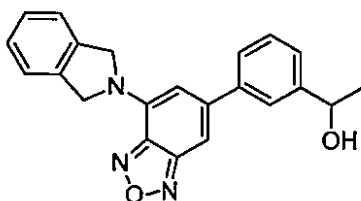
6-プロモ-4-(イソインドリン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(647mg、2.0mmol)のDME(10mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3mL)中溶液に、3-アセチル-フェニルボロン酸(500mg、0.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(90mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115℃に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をDCMに溶解し、短いSiO<sub>2</sub>プラグに通して溶出して物質456mgを得、これは更なる反応に適切であった。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.3 (m, 1H), 8.0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.6 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.2 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 2.7 (s, 3H). THF(4mL)に溶解したケトン(222mg、0.6mmol)の攪拌溶液に、0℃でMeMgBr(0.9mL、0.9mmol)を加えた。低温で30分後、反応物を室温に加温し、希釈HClでクエンチし、EtOAc(3×20mL)中に抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.8 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 5H), 7.2 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 1.0 (s, 1H), 1.6 (s, 6H).

10

20

【 0 2 5 0】

【化 1 2 0】

**TRV-1424**

【 0 2 5 1】

6-プロモ-4-(イソインドリン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(647mg、2.0mmol)のDME(10mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3mL)中溶液に、3-アセチル-フェニルボロン酸(500mg、0.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(90mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115℃に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をDCMに溶解し、短いSiO<sub>2</sub>プラグに通して溶出して物質456mgを得、これは更なる反応に適切であった。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.3 (m, 1H), 8.0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.6 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.2 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 2.7 (s, 3H). MeOH/THFに溶解したケトン(230mg、0.65mmol)の攪拌溶液に、0℃でNaBH<sub>4</sub>(80mg、2mmol)を加えた。初期の発熱反応が治まった時点で冷却浴を除去し、反応物を室温にした。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで水上に注ぎ入れ、30分後、反応物を酸性化し、EtOAc(3×20mL)中に抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.7 (s, 1H), 7.6 (dt, J = 10 Hz, 1 Hz), 7.5-7.3 (m, 6H), 7.1 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.2 (s, 4H), 5.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.5

30

40

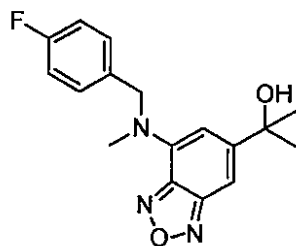
50

(d, J = 6 Hz, 3H).

【 0 2 5 2 】

【 化 1 2 1 】

### TRV-1425



10

【 0 2 5 3 】

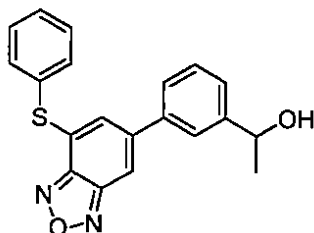
TRV-1418(0.1195g、0.399mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0 に冷却した。MeMgBr(0.52mL、 $Bu_2O$ 中1.0M溶液)を滴下添加し、TLCにより完結するまで反応物を撈拌した。溶液を0 に再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥( $Na_2SO_4$ )し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物を連続する2つの30%EtOAc/ヘキサナカラムにより精製して、TRV-1425(0.0626g、収率50%)をオレンジ色油状物として約90%cpで得た。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) = 7.23-7.20 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

20

【 0 2 5 4 】

【 化 1 2 2 】

### TRV-1426



30

【 0 2 5 5 】

6-プロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(347mg、1.49mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのバイアル中でベンゼンチオール(104mg、1.83mmol)及びトリエチルアミン(400  $\mu$ L、2.8mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85 で終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3  $\times$  20mL)及びブライン(1  $\times$  20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製して、264mg(収率65%)を得た。 $^1H$  NMR(500MHz,  $CDCl_3$ ) = 7.8(m, 1H)、7.6(m, 2H)、7.5(m, 3H)、6.7(m, 1H)。チオエーテル(220mg、0.7mmol)のDME(6mL)/ $Na_2CO_3$ (1.5mL)中溶液に、3-アセチル-フェニルボロン酸(185mg、1.1mmol)及びPd(P(Ph) $_3$ ) $_4$ (75mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(40mL)で希釈し、EtOAc(3  $\times$  20mL)で抽出することにより、反応物を後処理した。有機相をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をDCMを用いて $SiO_2$ プラグに通すことにより精製した。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) = 8.0 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.1 (m, 1H), 2.6 (s, 3H). MeOH/THFに溶解したケトンの撈拌溶液に、0 で $NaBH_4$ (80mg、2mmol)を加えた。初期の発熱反応が治まった時点で冷却浴を除去し、反応物を室温にした。反応物を室温で1時間撈拌し、次いで水上に注ぎ入れ、30分後、反応物を酸性化し、EtOAc(3  $\times$  20mL)中に抽出した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、真空で濃縮した。

40

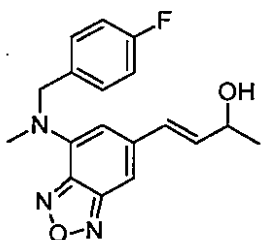
50

粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製した。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.7 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 7H), 7.1 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 4.9 (m, 1H), 1.8 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 1.5 (d,  $J = 6$  Hz, 3H).

【0256】

【化123】

### TRV-1427



10

【0257】

TRV-1409(0.2077g、0.663mmol)をDCM(37mL)に溶解し、次いでDMP(0.8436g、1.99mmol)を一度に加えた。反応物を3時間攪拌し、次いで飽和 $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)及び過剰の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ でクエンチした。全ての固体が溶解するまでこの混合物を攪拌し、次いでDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒドを得た。フラッシュクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アルデヒド4(0.0556g、収率27%)を得た。このアルデヒド(0.0532g、0.171mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0℃に冷却した。MeMgBr(0.19mL、Et<sub>2</sub>O中1.0M溶液)を滴下添加し、TLCにより完結するまで反応物を攪拌した。次いで反応物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、TRV-1427(0.0262g、収率47%)をオレンジ色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.59 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 15, 5$  Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.62 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 1.40 (d,  $J = 10$  Hz, 3H).

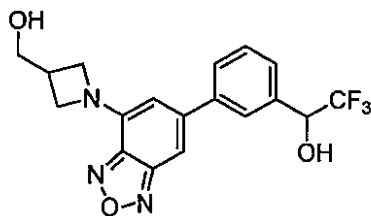
20

【0258】

【化124】

30

### TRV-1428



【0259】

密封バイアル中、4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(2.2g、8mmol)を(888mg、8.8mmol)、Et<sub>3</sub>N(3.3mL、24mmol)及びNMP(13mL)と合わせた。混合物を85℃に2日間加熱した。この時点で、反応物を1M NaOH(150mL)で希釈し、不溶性物質を濾別した。水層に濃HClを加えることにより、所望の化合物を沈殿させ、真空濾過により単離して、1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(1.7g)を得、これを更には精製せずに使用した。酸(1.5g、5mmol)をTHF(50mL)に溶解し、0℃に冷却した。これにBH<sub>3</sub>-THF(10mL、10mmol)を加えた。反応物を終夜室温にした。翌日、反応物をAcOHでクエンチし、EtOAc中に抽出した。洗液にリトマス試験で青色が残るまで、有機層を1M NaOHで洗浄し、次いで真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(3:2Hex:EtOAc)により精製して、(1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール800mg(収率56%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (500

40

50

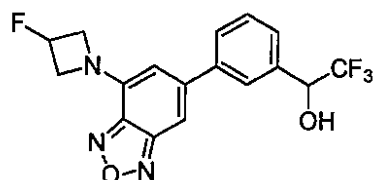


MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.05 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.11 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.00 (m, 1H). 前記したアルコール(400mg、1.4mmol)のDME(7mL)/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2.1mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(315mg、2.1mmol)及び $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (50mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空濾過により単離することにより、反応物を後処理した。粗製物を $\text{SiO}_2$ (Hex中50%EtOAc)のプラグに通すことにより精製して、物質350mgを得、これをそのまま使用した。アルデヒド(400mg、1.4mmol)及びルパート試薬(483mg、3.3mmol)のDCM(13mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.1mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。終夜攪拌した後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、ラインで洗浄し、次いで $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィ- (Hex中30%EtOAc)により精製して、150mg(収率34%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.72-7.66 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.93 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.06 (1H), 2.82 (s, 広幅), 1.63 (s, 広幅).

10

【 0 2 6 0 】

【 化 1 2 5 】

**TRV-1429**

20

【 0 2 6 1 】

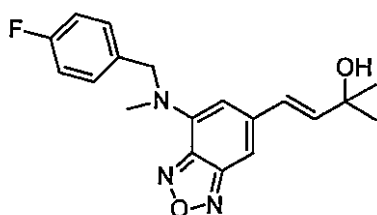
1-(6-ブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(574mg、2.1mmol)をDCM(25mL)に溶解し、-78 に冷却し、DAST(421 $\mu$ L、3.2mmol)を滴下添加し、冷却浴を除去した。室温で2時間後、反応物を0 に冷却し、MeOHでクエンチした。次いで反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた抽出物を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、真空で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ- (Hex中50%DCM)により精製して、生成物を黄色固体として得た(160mg、収率27%)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.27(s, 1H)、5.96(s, 1H)、5.51(dm,  $^2J_{\text{HF}}=57\text{Hz}$ , 1H)、4.56(m, 2H)、4.42(dm,  $^3J_{\text{HF}}=23\text{Hz}$ , 2H)。アニリン(330mg、1.2mmol)のDME(7mL)/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1.8mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(270mg、1.9mmol)及び $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ (50mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物を $\text{SiO}_2$ (Hex中20%EtOAc)のプラグに通すことにより精製し、更には精製せずに使用した。アルデヒド(約1.0mmol)及びルパート試薬(348mg、2.0mmol)のDCM(13mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.1mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。終夜攪拌した後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、ラインで洗浄し、次いで $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィ- (Hex中25%EtOAc)により精製して、300mg(収率80%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.72 (s, 1H), 7.66 (dm, J = 10 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.53 (dm,  $^2J_{\text{HF}} = 56$  Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.42 (ddm, J = 23 Hz / 10 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H).

30

40

【 0 2 6 2 】

【化126】

**TRV-1430**

【0263】

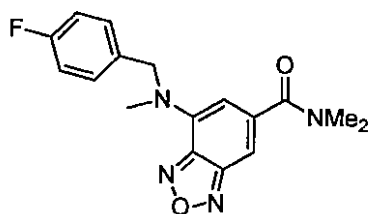
10

TRV-1402(0.1992g、0.58mmol)をTHF(10mL)に溶解し、-78℃に冷却した。MeLi(0.80mL、Et<sub>2</sub>O中1.6M溶液)を滴下添加し、反応物を室温に終夜加温した。次いで混合物を0℃に再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルコールを得た。次いでこの物質をクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、オレンジ色油状物0.0843g(収率43%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.61 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

【0264】

【化127】

20

**TRV-1431**

【0265】

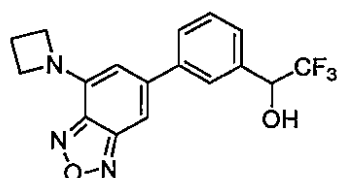
30

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.2771g、0.82mmol)をTHF(10mL)に溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi(0.43mL、シクロヘキサン中2.0M溶液)を滴下添加し、混合物を30分間撹拌した後、N,N-ジメチルカルバミルクロリド(0.10mL、1.1mmol)を滴下添加した。次いで混合物を室温に終夜加温した。次いで混合物を0℃に再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアミドを得た。この物質を50%EtOAc/ヘキサンカラムを用いて最後に精製して、オレンジ色油状物16.6mg(収率6.2%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.23-7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

【0266】

40

【化128】

**TRV-1432**

【0267】

密封バイアル中、4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(834mg、3mmol)を、

50

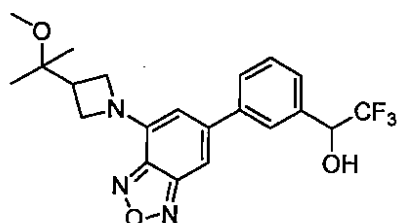
アゼチジン塩酸塩(309mg、3.3mmol)、Et<sub>3</sub>N(1.25mL、9mmol)及びNMP(6mL)と合わせた。混合物を85 に2日間加熱した。反応混合物を水(150mL)中に注ぎ入れることにより粗製物が沈澱した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(Hex中10%EtOAc)に通してプラグしてオレンジ色固体(540mg)を得、このNMRは出発物と4-(アゼチジン-1-イル)-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールとの2:1混合物であることを示した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) =7.05(s, 1H)、5.85(s, 1H)、4.33(m, 4H)、2.53(m, 2H)。4-(アゼチジン-1-イル)-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(322mg、1.27mmol)のDME(7mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(286mg、1.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(50mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、115 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(DCM)のプラグに通すことにより精製して、物質280mgを得、これをそのまま使用した。アルデヒド(411mg、1.33mmol)及びルパート試薬(378mg、2.7mmol)のDCM(13mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製して、477mg(収率94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.72 (s, 1h), 7.66 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.12 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.74 (s, br, 1H), 2.53 (p, J = 7 Hz, 2H).

10

【0268】

20

【化129】

**TRV-1433**

30

【0269】

1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(約600mg、2mmol)をMeOH(100mL)に溶解し、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2滴)を加えた。還流冷却器を装着し、反応物を24時間穏やかに還流させた。この時点で、反応物をEtOAc(200mL)で希釈し、水(3×100mL)で抽出した。粗製物をSiO<sub>2</sub>に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製して、本質的に定量的収率(2.08mmol)を得た。エステル(650mg、2.08mmol)をTHF(20mL)に溶解し、0 に冷却した。これにMeMgBr(6mL、6mmol)を加えた。低温で30分後、反応物を室温にし、続いてTLCを行った。反応が完結していると判断した際、混合物を0 に再度冷却し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で注意深くクエンチした。次いで混合物をEtOAc(3×100mL)中に抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中20%アセトン)により精製して、2-(1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)プロパン-2-オール474mg(収率73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.20 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.26 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.26 (s, 6H). THF(10mL)に溶解し0 に冷却した第三級アルコール(223mg、0.71mmol)の攪拌溶液に、NaH(600mg、20mmol)を加えた。初期の発砲が止んだ時点で、MeI(1.14g、8mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温にした。18時間後、反応物を0 に再度冷却し、NH<sub>4</sub>Clを注意深く加えた。反応混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出し、ブライン(1×50mL)で洗浄し、真空で濃縮した。次いで粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中10%アセトン)により精製した。エーテル(193mg、0.6mmol)のDME(4mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、0.9mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(133mg、0.9mmol)及びPd(P(Ph

40

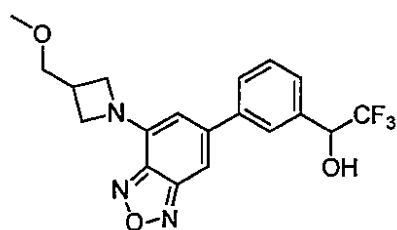
50

)<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、110℃に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製のアルデヒドをSiO<sub>2</sub>(Hex中20%EtOAc)のプラグに通すことにより精製して物質184mgを得、これをそのまま使用した。アルデヒド(400mg、1.4mmol)及びルパート試薬(483mg、3.3mmol)のDCM(13mL)中の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.1mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。終夜攪拌した後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中30%EtOAc)により精製して、90mg(収率41%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.72 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.96 (m, 1H)

10

【0270】

【化130】

**TRV-1434**

20

【0271】

NMP(10mL)に溶解し0℃に冷却した(1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール(427mg、1.58mmol)の攪拌溶液に、NaH(758mg、20mmol)を加えた。初期の発砲が止んだ時点で、MeI(2.24g、10mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温にした。18時間後、反応物を0℃に再度冷却し、NH<sub>4</sub>Clを注意深く加えた。反応混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出し、ブライン(1×50mL)で洗浄し、真空で濃縮した。次いで粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中10%EtOAc)により精製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.16 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.6 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (m, 1H).メチルエーテル(245mg、0.8mmol)のDM E(5mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、1.2.0mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(184mg、1.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、110℃に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(DCM)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド214mgを得、これをそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

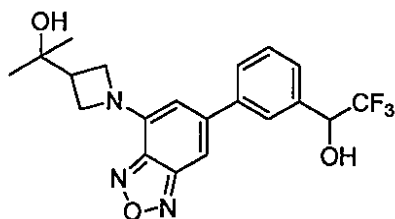
30

= 10.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.11 (m, 1H).アルデヒド(214mg、1.33mmol)及びルパート試薬(298mg、2.1mmol)のDCM(13mL)中の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中30%EtOAc)により精製して、150mg(収率94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.71 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.38 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.64 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.09 (m, 1H).

40

【0272】

【化 1 3 1】

**TRV-1435**

【 0 2 7 3】

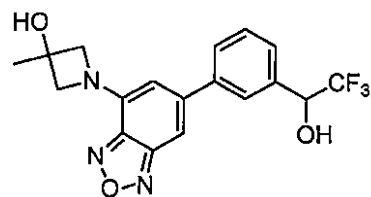
10

DME(5mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、1.2mL)中の1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(250mg、0.8mmol)に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(181mg、1.2mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(50mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、110 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製のアルデヒドをSiO<sub>2</sub>(Hex中30%EtOAc)のプラグに通すことにより精製して物質211mgを得、これをそのまま使用した。アルデヒド(211mg、0.63mmol)及びルパート試薬(266mg、1.88mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中20-40%EtOAc濃度勾配)により精製して、70mg(収率27%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.71 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.12 (s, br, 1H), 4.33 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4 Hz, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.27 (s, 6H).

20

【 0 2 7 4】

【化 1 3 2】

**TRV-1436**

30

【 0 2 7 5】

DCM(10mL)に溶解した1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(280mg、1.04mmol)の攪拌溶液に、DCM(4mL)に溶解したデス-マーチン試薬(571mg、1.3mmol)を加えた。1時間後、反応物は濁り、沈殿物が生成した。物質を1M NaOH中に注ぎ入れ、TBMEで抽出し、得られたケトンをもそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.40(s, 1H)、6.13(s, 1H)、5.10(s, 4H)。THF(10mL)に溶解したケトン(275mg、1.03 mmol)の0 に冷却した攪拌溶液に、MeMgBr(1M THF、3mL)を加えた。冷却浴を取り除き、反応物を8時間かけて室温にした。この時点で、混合物を再度冷却し、NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、EtOAc(3×20mL)で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製の第三級アルコールをSiO<sub>2</sub>(DCM)のプラグに通して、黄色固体を得た。第三級アルコール(284mg、1mmol)のDME(6mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、1.5mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(225mg、1.5mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、110 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(Hex中10-30%濃度勾配EtOAc)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド250mgを得、これをそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.11 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1H),

40

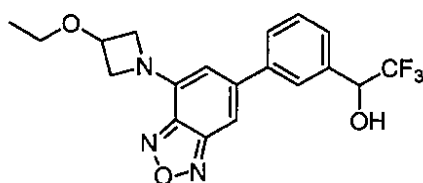
50

7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.30 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.19 (s, Br, 1H), 1.71 (s, 3H). アルデヒド(250mg、0.81mmol)及びルパート試薬(344mg、2.4mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応物をDCMで希釈した。有機相を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中20-40%EtOAc濃度勾配)により精製して、185mg(収率60%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.29 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 9 Hz, 2H), 2.71 (s, br, 1H), 2.10 (s, br, 1H), 1.70 (s, 3H).

10

【0276】

【化133】

**TRV-1437**

20

【0277】

1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(0.500g、1.85mmol)をNMP(2mL)に溶解し、0 に冷却した。次いでNaH(0.096g、2.4mmol)を少しずつ加え、全ての発泡が止むまで攪拌を続け、この時点でヨウ化エチル(0.16mL、2.0mmol)を加えた。反応物を室温に終夜加温した。次いで混合物を0 に再度冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。次いでこの混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のエチルエーテルを得た。このエーテル及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.2908g、1.94mmol)を管中に集めた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(4.1mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.8mL、5.6mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1075g、0.093mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(5.6mL)に溶解し、0 に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.41mL、2.8mmol)を、続いてTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間攪拌した後、0 に再度冷却した。TBAF(5.6mL、THF中1.0M溶液)を加え、反応物を室温に終夜加温した。混合物をブラインでクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1437(0.3755g、3ステップで収率51%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.72 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 3H), 4.18 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 5 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 5 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 5 Hz, 3H).

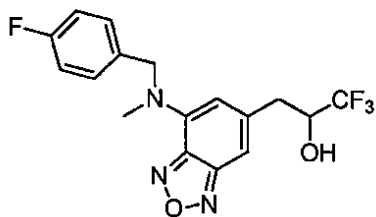
30

40

【0278】

【化 1 3 4】

## TRV-1438



10

【 0 2 7 9 】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(2.085g、6.20mmol)を管に加え、次いでこれを排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。次いでこのパイアルにジエチルマロネート(1.9mL、12.4mmol)、P(tBu)<sub>3</sub>(4mL、1.98mmol)及びトルエン(18mL)を加えた後、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.4542g、0.496mmol)及びK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.6063g、21.7mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に16時間加熱した。次いで反応物を冷却し、セライトのプラグに通して濾過し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、置換マレイン酸塩1.257g(収率49%)を得た。この物質(1.2572g、3.03mmol)をDMSO(30mL)に溶解し、次いでNaCl(0.3536g、6.05mmol)及びH<sub>2</sub>O(1.8mL、97mmol)を加えた。この混合物を150 に8時間加熱した。室温に冷却した時点で、混合物をEtOAc及び水で希釈した。次いで有機層をH<sub>2</sub>O(6回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のエチルエステルを得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(10%EtOAc/ヘキサン)により精製して、オレンジ色固体0.7641g(収率73%)を得た。次いでエチルエステル(0.5873g、1.71mmol)をDCM(20mL)に溶解し、-78

20

に冷却した。DIBAL(4.0mL、ヘキサン中1.0M溶液)を滴下添加した。反応物を-78 で5分間攪拌し、次いで-30 に加温した。この温度で3時間攪拌した後、これをメタノールでクエンチし、室温に加温した。水(5mL)及びNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を加え、混合物を30分間攪拌し、次いで濾過して、アルデヒドとアルコールとの混合物を得た。この混合物をDCM(50mL)に溶解し、次いでDMP(0.7253g、1.71mmol)を激しく攪拌しながら加えた。60分後、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び過剰のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>でクエンチし、全ての固体が溶解するまで攪拌を続けた。次いで混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。次いで残留物をフラッシュクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アルデヒド9(0.0726g、収率14%、2ステップ)を得た。このアルデヒド(0.0726g、0.243mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0 に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.05mL)を、続いてTBAF(0.03mL、THF中1.0M溶液)を加えた。混合物を60分間攪拌し、次いでTBAF(0.46mL、THF中1.0M溶液)を加え、反応物を終夜攪拌した。次いで反応物をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1438(0.0349g、収率39%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 14, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14, 10 Hz, 1H), 2.21 (s, 1H).

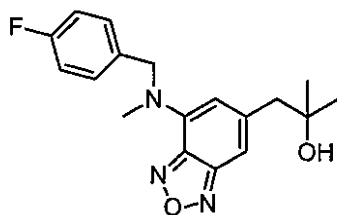
30

40

【 0 2 8 0 】

## 【化 1 3 5】

## TRV-1439



10

## 【 0 2 8 1】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(2.085g、6.20mmol)を管に加え、次いでこれを排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。次いでこのパイアルにジエチルマロネート(1.9mL、12.4mmol)、P(tBu)<sub>3</sub>(4mL、1.98mmol)及びトルエン(18mL)を加えた後、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.4542g、0.496mmol)及びK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.6063g、21.7mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に16時間加熱した。次いで反応物を冷却し、セライトのプラグに通して濾過し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物2(1.257g、収率49%)を得た。この物質(1.2572g、3.03mmol)をDMSO(30mL)に溶解し、次いでNaCl(0.3536g、6.05mmol)及びH<sub>2</sub>O(1.8mL、97mmol)を加えた。この混合物を150 に8時間加熱した。室温に冷却した時点で、混合物をEtOAc及び水で希釈した。次いで有機層をH<sub>2</sub>O(6回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のエチルエステルを得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(10%EtOAc/ヘキサン)により精製して、オレンジ色固体0.7641g(収率73%)を得た。この物質(0.1736g、0.506mmol)をTHF(10mL)に溶解し、-78 に冷却した。MeLi(0.70mL、Et<sub>2</sub>O中1.6M溶液)を滴下添加し、反応物を室温にゆっくり加温した。次いでこれを0 に再度冷却し、塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の残留物を得た。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、第三級アルコールTRV-1439(0.0288g、収率17%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.24-7.21 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.27 (s, 6H).

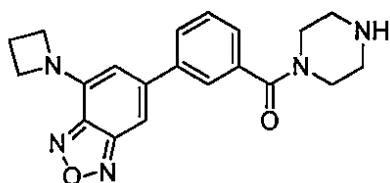
20

30

## 【 0 2 8 2】

## 【化 1 3 6】

## TRV-1440



40

## 【 0 2 8 3】

4-(アゼチジン-1-イル)-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(480mg、0.6mmol)のDME(11mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、2.8mL)中溶液に、3-カルボキシ-フェニルボロン酸(470mg、2.8mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(93mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、100 に終夜加熱した。1M HCl(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製の酸をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM1%AcOH)により精製して、物質330mgを得、これをそのまま使用した。NMP(2mL)に溶解したこの酸(110mg、0.37mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(130 μL、0.74mmol)及びピペラジン(230mg、0.37mmol)を加えた。混合物が均一になった後、HATU(140mg、0.37mmol)を加え、

50



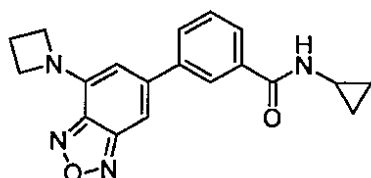
反応物を撹拌した。室温で1時間後、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、水で希釈した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中50-100%EtOAc)により精製して、(20mg)収率14%を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.66 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.34 (t, J = 7 Hz, 4H), 3.79 (s, 広幅, 2H), 3.43 (s, 広幅, 2H), 2.97 (s, 広幅, 2H), 2.82 (s, 広幅, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.53 (p, J = 7 Hz, 2H).

【0284】

【化137】

### TRV-1441

10



【0285】

4-(アゼチジン-1-イル)-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(480mg、0.6mmol)のDME(11mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、2.8mL)中溶液に、3-カルボキシ-フェニルボロン酸(470mg、2.8mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(93mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、100℃に終夜加熱した。1M HCl(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM1%AcOH)により精製して、物質330mgを得、これをそのまま使用した。NMP(2mL)に溶解したこの酸(165mg、0.56mmol)の撹拌溶液に、DIPEA(300µL、1.7mmol)及びシクロプロピルアミン(55mg、0.59mmol)を加えた。混合物が均一になった後、HATU(213mg、0.56mmol)を加え、反応物を撹拌した。室温で1時間後、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、水で希釈した。有機相を酸(1M HCl、1×100mL)、塩基(1M NaOH、1×100mL)で洗浄し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、(120mg)収率64%を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) = 7.91 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.33 (m, 6H), 4.07 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.45 (p, J = 7 Hz, 2H), 2.27 (p, J = 7 Hz, 2H).

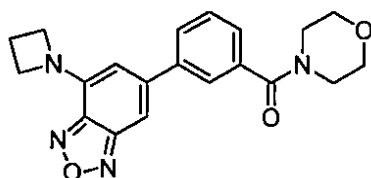
20

30

【0286】

【化138】

### TRV-1442



40

【0287】

4-(アゼチジン-1-イル)-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(480mg、0.6mmol)のDME(11mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、2.8mL)中溶液に、3-カルボキシ-フェニルボロン酸(470mg、2.8mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(93mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、100℃に終夜加熱した。1M HCl(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM1%AcOH)により精製して、物質330mgを得、これをそのまま使用した。NMP(2mL)に溶解したこの酸(110mg、0.37mmol)の撹拌溶液に、DIPEA(130µL、0.74mmol)及びモルホリン(32µL、0.37mmol)を加えた。混合物が均一になった後、HATU(140mg、0.37mmol)を加え、反

50

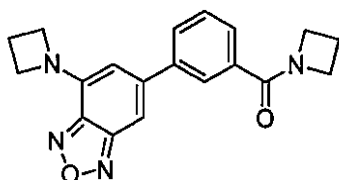
応物を撹拌した。室温で1時間後、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、水で希釈した。有機相を酸(1M HCl、1×100mL)、塩基(1M NaOH、1×100mL)で洗浄し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中50-100%EtOAc)により精製して、(40mg)収率29%を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.67 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.35 (t, J = 7 Hz, 4H), 3.81 (m, br, 4H), 3.65 (m, br, 2H), 3.49 (m, br, 2H), 2.54 (p, J = 7 Hz, 2H).

【0288】

【化139】

### TRV-1443

10



【0289】

4-(アゼチジン-1-イル)-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(480mg、0.6mmol)のDME(11mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、2.8mL)中溶液に、3-カルボキシ-フェニルボロン酸(470mg、2.8mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(93mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、100℃に終夜加熱した。1M HCl(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM1%AcOH)により精製して、物質330mgを得、これをそのまま使用した。NMP(2mL)に溶解したこの酸(165mg、0.56mmol)の撹拌溶液に、DIPEA(300µL、1.7mmol)及びアゼチジン塩酸塩(55mg、0.59mmol)を加えた。混合物が均一になった後、HATU(213mg、0.56mmol)を加え、反応物を撹拌した。室温で1時間後、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、水で希釈した。有機相を酸(1M HCl、1×100mL)、塩基(1M NaOH、1×100mL)で洗浄し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、(120mg)収率64%を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) = 7.91 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.33 (m, 6H), 4.07 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.45 (p, J = 7 Hz, 2H), 2.27 (p, J = 7 Hz, 2H).

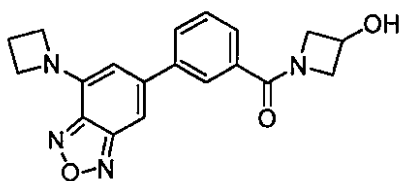
20

30

【0290】

【化140】

### TRV-1444



40

【0291】

4-(アゼチジン-1-イル)-6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(480mg、0.6mmol)のDME(11mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、2.8mL)中溶液に、3-カルボキシ-フェニルボロン酸(470mg、2.8mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(93mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、100℃に終夜加熱した。1M HCl(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM1%AcOH)により精製して、物質330mgを得、これをそのまま使用した。NMP(2mL)に溶解したこの酸(165mg、0.56mmol)の撹拌溶液に、DIPEA(300µL、1.7mmol)及び3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(64mg、0.59mmol)を加えた。混合物が均一になった後、HATU(212mg、0.

50

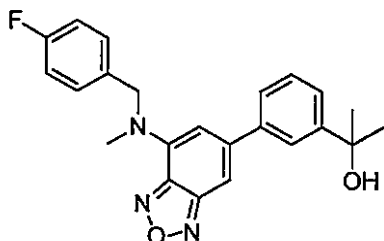
56mmol)を加え、反応物を撹拌した。室温で1時間後、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、水で希釈した。有機相を酸(1M HCl、1×100mL)、塩基(1M NaOH、1×100mL)で洗浄し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、(60 mg)収率30%を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, , DMSO-D<sub>6</sub>) = 7.89 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.50 (m 2H), 4.29 (m, 5H), 4.08 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 10 Hz, 2 Hz, 1H), 2.45 (p, J = 7 Hz, 2H).

【 0 2 9 2 】

【 化 1 4 1 】

### TRV-1445

10



【 0 2 9 3 】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.3010g、0.895mmol)及び3-アセチル-フェニルボロン酸(0.1542g、0.940mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(2.1mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4mL、2.69mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0518g、0.0448mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(10mL)に溶解し、0 に冷却した。MeMgBr(1.2mL、Bu<sub>2</sub>O中1.0M溶液)を滴下添加し、次いで反応物を室温に終夜ゆっくり加温した。反応物を0 に冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。次いでこの混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(3回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。油状物をフラッシュクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1445(0.0841g、収率24%、2ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.75 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.64 (s, 6H).

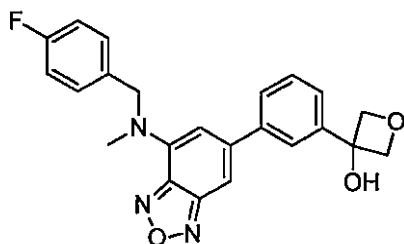
20

30

【 0 2 9 4 】

【 化 1 4 2 】

### TRV-1446



40

【 0 2 9 5 】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.3207g、0.954mmol)及び3-プロモフェニルボロン酸(0.164g、1.00mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(2.1mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4mL、2.86mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0551g、0.0477mmol)を加えた。次いで管を密封し、1

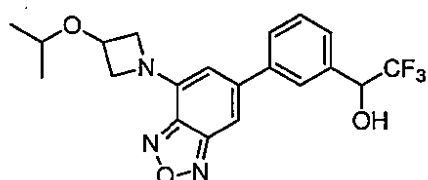
50

00 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。粗製の油状物をフラッシュクロマトグラフィー(5%EtOAc/ヘキサン)により精製して、対応するアリアルプロミド0.3037g(収率77%)を得た。このアリアルプロミド(0.3037g、0.74mmol)をTHF(7.5mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(0.39mL、シクロヘキサン中2.0M溶液)を滴下添加した。溶液をこの温度で30分間攪拌し、次いでTHF(1mL)中のオキセタン-3-オン(0.0692g、0.962mmol)を滴下添加した。次いで溶液を攪拌し、室温に終夜加温した。反応物を0 に冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。次いで油状物をフラッシュクロマトグラフィー(45%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1446(0.0587g、収率19%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.25-7.24 (m, 3H), 7.02 (t, J = 10 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.62 (s, 1H).

10

【 0 2 9 6 】

【 化 1 4 3 】

**TRV-1447**

20

【 0 2 9 7 】

1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(0.500g、1.85mmol)をNMP(2mL)に溶解し、0 に冷却した。次いでNaH(0.096g、2.4mmol)を少しずつ加え、全ての発泡が止むまで攪拌を続け、この時点で2-プロモプロパン(0.19mL、2.0mmol)を加えた。反応物を室温に終夜加温した。次いで混合物を0 に再度冷却し、NaH(0.192g、4.8mmol)、2-プロモプロパン(1.8mL、19mmol)及びNaI(1当量)を加えた。反応物を50 に終夜加熱した。次いで混合物を0 に再度冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。次いでこの混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製のイソプロピルエーテルを得た。このエーテル(0.1942g、0.622mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.0979g、1.94mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(1.4mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.93mL、1.87mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0359g、0.0311mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物(0.1047g、0.31mmol)をTHF(1.0mL)に溶解し、0 に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.092mL、0.62mmol)を、続いてTBAF(0.03mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間攪拌した後、0 に再度冷却した。TBAF(1.0mL、THF中1.0M溶液)を加え、反応物を室温に終夜加温した。混合物をブラインでクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1447(0.073g、3ステップで収率58%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.13-5.12 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 3H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.70 (七重線, J = 5 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.21 (d, J = 5 Hz, 6H).

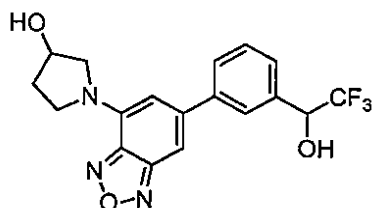
30

40

50

【 0 2 9 8 】

【 化 1 4 4 】

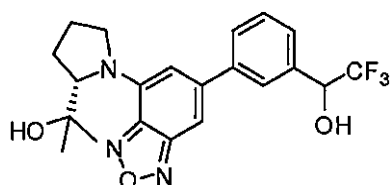
**TRV-1448**

【 0 2 9 9 】

6-ブロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(396mg、1.7mmol)のNMP(3mL)中溶液に、4ドラムのバイアル中で3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩(230mg、1.83mmol)及びトリエチルアミン(710 $\mu$ L、5.1mmol)を加えた。栓を堅く取り付け、反応物を85 $^{\circ}$ Cで終夜加熱した。EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3 $\times$ 20mL)及びブライン(1 $\times$ 20mL)で洗浄することにより、反応物を後処理した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製のアニリンを更には精製せずに使用した。アニリン(820mg、2.9mmol)のDME(12mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、4.4mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(645mg、4.3mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(110mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、110 $^{\circ}$ Cに終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(EtOAc)のプラグに通すことにより精製して、物質680mgを得、これをそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 10.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.11 (m, 1H). アルデヒド(680mg、2.2mmol)及びルパート試薬(937mg、6.6mmol)のDCM(20mL)中の攪拌溶液に、0 $^{\circ}$ CでTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、反応物を真空で濃縮し、フラスコにTHF(20mL)を入れた。これに過剰のTBAFを加え、反応物を攪拌した。脱保護化が完結した時点で、EtOAc(100mL)を加え、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中50%EtOAc)により精製して、TRV-1448(380mg、収率38%)を2つのキラル中心のためジアステレオマーの1:1:1:1混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.73 (s, 1H), 7.66 (dt J = 7Hz, 2 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.7 (s br, 1H), 3.96 (m, 4H), 2.81 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.75 (d, J = 3 Hz, 1H).

【 0 3 0 0 】

【 化 1 4 5 】

**TRV-1449**

【 0 3 0 1 】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3765g、1.35mmol)、エチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩(0.2677g、1.49mmol)及びDIPEA(0.59mL、3.38mmol)をアルゴン下NMP(1.8mL)に溶解し、密封管中100 $^{\circ}$ Cで終夜攪拌した。室温に冷却した時点で、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(5回)、1N HCl(水溶液)、

10

20

30

40

50

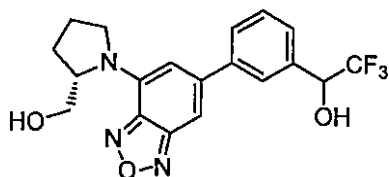
飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及びブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物0.1756g(収率38%)を得た。次いでアニリン(0.4346g、1.28mmol)をTHF(12mL)に溶解し、0℃に冷却した。MeMgBr(3.2mL、Bu<sub>2</sub>O中1.0M溶液)を滴下添加し、反応物を室温に終夜ゆっくり加温した。反応物をNH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。次いで合わせた有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いで油状物をフラッシュクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、第三級アルコール0.1293g(収率31%)を得た。第三級アルコール(0.1293g、0.316mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.0624g、0.416mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(1.0mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.6mL、1.19mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0229g、0.0198mmol)を加えた。次いで管を密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(3mL)に溶解し、0℃に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.12mL、0.792mmol)を、続いてTBAF(0.05mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間撹拌した後、0℃に再度冷却した。TBAF(1.4mL、THF中1.0M溶液)を加え、反応物を室温に終夜加温した。混合物をブラインでクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1449(0.0748g、2ステップで収率45%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 7.73 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.92 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.77-2.21 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

10

20

【0302】

【化146】

**TRV-1450**

30

【0303】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(2.013g、7.24mmol)及び(S)-エチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩(1.43g、7.96mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンで3サイクルフラッシュした。次いでNMP(10mL)及びDIPEA(3.5mL、19.9mmol)を加え、管を密封し、50℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いで粗製の油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アニリン0.6105g(収率25%)を得た。アニリン(1.696g、4.9mmol)をDCM(20mL)に溶解し、-78℃に冷却した。DIBAL(12.5mL、ヘキサン中1.0M溶液)を滴下添加し、次いで反応物を室温に終夜加温した。反応物をMeOHでクエンチし、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を加え、混合物を30分間撹拌した後、セライトに通して濾過した。有機相をEtOAc及び水で希釈した。層を分離し、有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、第一級アルコール1.294g(収率87%)を得た。このアルコール(0.2926g、0.98mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.1544g、1.03mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(2.2mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5mL、2.94mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0566g、0.049mmol)を加えた。次いで管

40

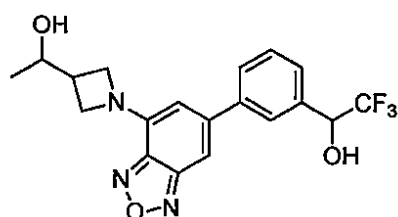
50

を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(10mL)に溶解し、0 に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.29mL、1.96mmol)を、続いてTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間撹拌した後、0 に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間撹拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(35%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1450(0.2158g、収率56%、2ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) = 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.58-3.57 (m, 3H), 2.12-2.11 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H).

10

【0304】

【化147】

**TRV-1451**

20

【0305】

1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(1.5g、5mmol)をTHF(50mL)に溶解し、0 に冷却した。これにBH<sub>3</sub>-THF(10mL、10mmol)を加えた。反応物を終夜室温にした。翌日、反応物をAcOHでクエンチし、EtOAc中に抽出した。洗液にリトマス試験で青色が残るまで、有機層を1M NaOHで洗浄し、次いで真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>に溶融し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(3:2Hex:EtOAc)により精製して、第一級アルコール800mg(収率56%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) =7.05(s, 1H)、6.11(s, 1H)、5.30(s, 1H)、4.11(t, J=8Hz, 2H)、3.85(m, 4H)、3.00(m, 1H)。アルコール(500mg、1.76mmol)のDCM(20mL)中の撹拌溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(1.1g、2.64mmol)を加え、溶液を1時間撹拌した。この時点で、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、炭酸ナトリウム(飽和)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(DCM)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド420mg(1.49mmol、収率84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) =9.96(d, J=2Hz, 1H)、7.26(s, 1H)、5.96(s, 1H)、4.47(m, 4H)、3.7(m, 1H)。このアルデヒド(420mg、1.5mmol)のTHF(10mL)中の撹拌溶液に、0 でメチルマグネシウムプロミド(1M、1.8mL)を加えた。低温で10分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。1時間後、反応物を0 に再度冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Clを注意深く加えた。次いで反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(4g)に溶融し、濃度勾配フラッシュ(DCM中0-2%MeOH)して、第二級アルコール380mg(1.27mmol、収率85%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) =7.18(s, 1H)、5.898(s, 1H)、4.36-4.08(m, 5H)、2.85(m, 1H)、1.25(d, 3H)。この第二級アルコール(380mg、1.28mmol)のDME(8mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、1.9mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(286mg、1.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(70mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、85 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(Hex中50%EtOAc)のプラグに通すことにより精製して、物質356mgを得、これをそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.1 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 (d J = 7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H)

30

40

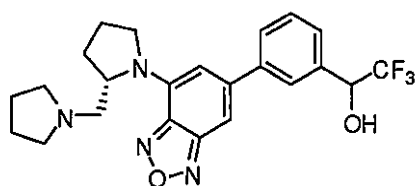
50

, 6.05 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H). このアルデヒド(356mg、1.1mmol)及びルパート試薬(488  $\mu$ L、3.3mmol)のTHF(3mL)中の攪拌溶液に、0  $^{\circ}$ CでTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、反応物を真空で濃縮し、フラスコにTHF(20mL)を入れた。これに過剰のTBAFを加え、反応物を攪拌した。脱保護化が完結した時点で、EtOAc(100mL)を加え、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中20-40% EtOAc)により精製して、TRV-1451(100mg、収率23%)を2つのキラル中心のためジアステレオマーの1:1:1:1混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.71 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H).

10

【0306】

【化148】

**TRV-1452**

20

【0307】

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(2.013g、7.24mmol)及び(S)-エチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩(1.43g、7.96mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンで3サイクルフラッシュした。次いでNMP(10mL)及びDIPEA(3.5mL、19.9mmol)を加え、管を密封し、50  $^{\circ}$ Cに終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いで粗製の油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アニリン0.6105g(収率25%)を得た。アニリン(1.696g、4.9mmol)をDCM(20mL)に溶解し、-78  $^{\circ}$ Cに冷却した。DIBAL(12.5mL、ヘキサン中1.0M溶液)を滴下添加し、次いで反応物を室温に終夜加熱した。反応物をMeOHでクエンチし、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を加え、混合物を30分間攪拌した後、セライトに通して濾過した。有機相をEtOAc及び水で希釈した。層を分離し、有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、第一級アルコール1.294g(収率87%)を得た。第一級アルコール(0.9956g、3.34mmol)をDCM(100mL)に溶解し、DMP(2.1249g、5.0mmol)を加えた。反応物を2時間攪拌し、次いでこれを飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチし、過剰のNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(8.0g)を加え、全ての固体が溶解するまで混合物を攪拌した。次いでこの混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。精製(20%EtOAc/ヘキサンカラム)により、アルデヒド0.6471g(収率65%)を得た。このアルデヒド(0.200g、0.675mmol)及びピロリジン(0.06mL、0.743mmol)をDCM(3.1mL)に溶解し、次いでNaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.2003g、0.945mmol)で処理し、混合物を2時間攪拌した。溶液を0  $^{\circ}$ Cに冷却し、1N NaOHでクエンチした。次いでこの混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアミンを得た。このアミン及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.1063g、0.709mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(1.5mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0mL、2.0mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0389g、0.033mmol)を加えた。次いで管を密封し、100  $^{\circ}$ Cに終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(3mL)に溶解し、0  $^{\circ}$ Cに冷却した。C

30

40

50



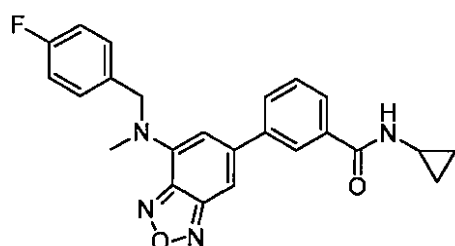
F<sub>3</sub>TMS(0.20mL、1.35mmol)を、続いてTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間攪拌した後、0 に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1452(0.1537g、収率51%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

= 7.76-7.74 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 64.65 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 12 H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 6H), 1.81 (br s, 8H).

10

【0308】

【化149】

**TRV-1453**

20

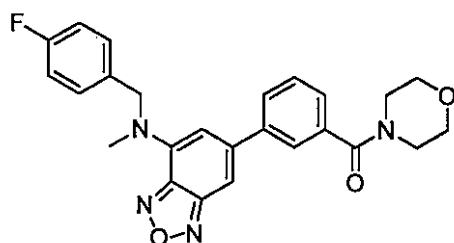
【0309】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(1.00g、2.97mmol)及び3-カルボキシフェニル硼酸(0.5176g、3.12mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(8.9mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.0 mL、11.9mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1733g、0.15mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。これを5%MeOH/DCMカラムにより精製して、酸1.0873g(収率97%、化学的純度90%)を得た。酸(0.200g、0.529mmol)、シクロプロピルアミン(0.04mL、0.529mmol)及びTEA(0.18mL、1.32mmol)の混合物をEtOAc(6mL)中で攪拌し、氷浴中で冷却した。T3P溶液(0.4040g、EtOAc中50重量/重量%)を滴下添加した。添加が完了した時点で、反応物を室温に加温した。次いで反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(3回)、ラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物をクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1453(0.1109g、収率50%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 8.01 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8, 1.6 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.94-2.92 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H).

30

【0310】

【化150】

**TRV-1454**

50

## 【 0 3 1 1 】

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(1.00g、2.97mmol)及び3-カルボキシフェニル硼酸(0.5176g、3.12mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(8.9mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.0 mL、11.9mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1733g、0.15mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。これを5%MeOH/DCMカラムにより精製して、酸1.0873g(収率97%、化学的純度90%)を得た。酸(0.200g、0.529mmol)、ホルホルン(0.05mL、0.529mmol)及びTEA(0.18mL、1.32mmol)の混合物をEtOAc(6mL)中で攪拌し、氷浴中で冷却した。T3P溶液(0.4040g、EtOAc中50重量/重量%)を滴下添加した。添加が完了した時点で、反応物を室温に加熱した。次いで反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物をクロマトグラフィー(65%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1454(0.1331g、収率56%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.67 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.02 (t, J = 10 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.81 (br s, 4H), 3.63 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 3.17 (s, 3H).

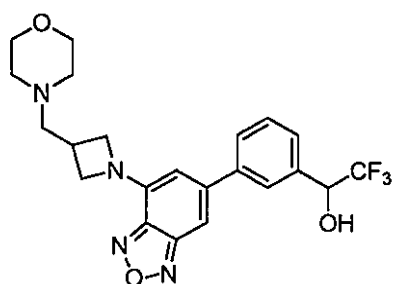
10

## 【 0 3 1 2 】

## 【 化 1 5 1 】

20

## TRV-1455



30

## 【 0 3 1 3 】

(1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール(500mg、1.76mmol)のDCM(20mL)中の攪拌溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(1.1g、2.64mmol)を加え、溶液を1時間攪拌した。この時点で、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、炭酸ナトリウム(飽和)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(DCM)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド420mg(1.49mmol、収率84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 9.96(d, J=2Hz, 1H)、7.26(s, 1H)、5.96(s, 1H)、4.47(m, 4H)、3.7(m, 1H)。このアルデヒド(316mg、1.1mmol)のDCM(5mL)中の攪拌溶液に、ホルホルン(105 μL、1.21mmol)を、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(326mg、1.54mmol)を加えた。反応が完結していると判断した(TLCにより監視)際、これをDCM(100mL)で希釈し、水(50mL)、水酸化ナトリウム(1M、50mL)で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、アミン406mgを得た。物質を更には精製せずに使用した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H)。このアミン(406mg、1.15mmol)のDME(7mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、1.7mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニル硼酸(259mg、1.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(60mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、85 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(EtOAc中50%アセトン)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド380mg(1mmol、収率85%)を得、これをそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.1 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8

40

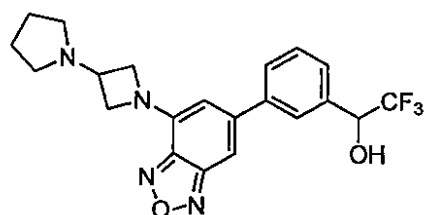
50

Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.72 (t, J = 4 Hz, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.72 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.47 (m, 4H). このアルデヒド(380mg、1.0mmol)及びルパート試薬(220  $\mu$ L、1.5mmol)のTHF(3mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、反応物を真空中で濃縮し、フラスコにTHF(20mL)を入れた。これに過剰のTBAFを加え、反応物を攪拌した。脱保護化が完結した時点で、EtOAc(100mL)を加え、反応物をラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(80%EtOAc、2%TEA、平衡Hex)により精製して、100mg(収率22%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.72 (s, 1H), 7.65 (dm, J = 8Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.13 (q, J = 5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.01(m, 2H), 3.72 (t, J = 6 Hz, 4H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (s, br, 1H), 2.71 (d, j = 8 Hz, 2H), 2.47 (m, 4H).

10

【 0 3 1 4 】

【 化 1 5 2 】

**TRV-1456**

20

【 0 3 1 5 】

DCM(10mL)に溶解した1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(280mg、1.04mmol)の攪拌溶液に、DCM(4mL)に溶解したデス-マーチン試薬(Oakwood)(571mg、1.3mmol)を加えた。1時間後、反応物は濁り、沈殿物が生成した。物質を1M NaOH中に注ぎ入れ、TBMEで抽出して、対応するケトンを得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.40(s, 1H)、6.13(s, 1H)、5.10(s, 4H)。ケトン(226mg、0.8mmol)のDCM(4mL)中の攪拌溶液に、ピロリジン(75  $\mu$ L、0.9mmol)、氷酢酸(45  $\mu$ L、0.9mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(250mg、1.26mmol)を加えた。反応が完結していると判断した(TLC)際、これをEtOAc(100mL)で希釈し、水酸化ナトリウム(1M水溶液)で洗浄した。次いで有機相をラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製のアミンをフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、物質216mg(0.7mmol、収率79%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.18(s, 1H)、5.89(s, 1H)、4.28(m, 2H)、4.21(m, 2H)、3.53(m, 1H)、2.57(m, 4H)、1.58(m, 4H)。このアミン(216mg、0.7mmol)のDME(4mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、1.05mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(158mg、1.05mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(60mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、85 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(EtOAc1%MeOH)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド212mgを得、これをそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.1 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (m 1H), 7.17 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 1.85 (m, 4H). このアルデヒド(212mg、0.6mmol)及びルパート試薬(266  $\mu$ L、1.8mmol)のTHF(3mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、反応物を真空中で濃縮し、フラスコにTHF(20mL)を入れた。これに過剰のTBAFを加え、反応物を攪拌した。脱保護化が完結した時点で、EtOAc(100mL)を加え、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中2%MeOH)により精製して、16mg(収率6.2%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.89 (s, 1H), 7.81

30

40

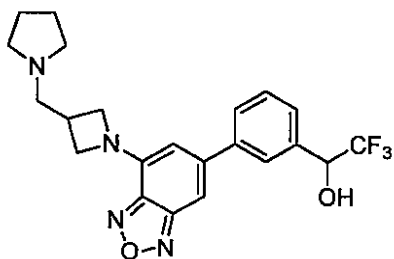
50

(dm,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 1.73 (m, 4H).

【0316】

【化153】

### TRV-1457



10

【0317】

(1-(6-ブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール(500mg、1.76mmol)のDCM(20mL)中の攪拌溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(1.1g、2.64mmol)を加え、溶液を1時間攪拌した。この時点で、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、炭酸ナトリウム(飽和)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(DCM)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド420mg(1.49mmol、収率84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 9.96(d,  $J=2$ Hz, 1H)、7.26(s, 1H)、5.96(s, 1H)、4.47(m, 4H)、3.7(m, 1H)。このアルデヒド(316mg、1.1mmol)のDCM(5mL)中の攪拌溶液に、ピロリジン(118  $\mu$ L、1.45mmol)を、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(385mg、1.82mmol)を加えた。反応が完結していると判断した(TLCにより監視)際、これをDCM(100mL)で希釈し、水(50mL)、水酸化ナトリウム(1M、50mL)で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮して、425mgを得た。物質を更には精製せずに使用した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.14 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.76 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.79 (m, 4H)。アミン(425mg、1.26mmol)のDME(8mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、1.9mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(283mg、1.9mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(66mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、85℃に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(EtOAc中50%アセトン)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド274mg(0.75mmol、収率75%)を得、これをそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 10.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.48 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.81(d,  $J = 8$  Hz, 2H), 2.54 (m, 4H), 1.80 (m, 4H)。このアルデヒド(274mg、0.75mmol)及びルパート試薬(166  $\mu$ L、1.1mmol)のTHF(3mL)中の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.1mL、1M THF、0.1mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、反応物を真空で濃縮し、フラスコにTHF(20mL)を入れた。これに過剰のTBAFを加え、反応物を攪拌した。脱保護化が完結した時点で、EtOAc(100mL)を加え、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%EtOAc、49%Hex、1%TEA)により精製して、70mg(収率22%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) = 7.88 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.59 (dm,  $J = 7$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.74 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.68 (m, 4H)。

20

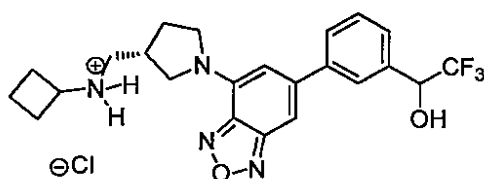
30

40

【0318】

【化 1 5 4】

## TRV-1458



【 0 3 1 9 】

10

4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(2.013g、7.24mmol)及び(S)-エチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩(1.43g、7.96mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンで3サイクルフラッシュした。次いでNMP(10mL)及びDIPEA(3.5mL、19.9mmol)を加え、管を密封し、50 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いで粗製の油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アニリン0.6105g(収率25%)を得た。アニリン(1.696g、4.9mmol)をDCM(20mL)に溶解し、-78 に冷却した。DIBAL(12.5mL、ヘキサン中1.0M溶液)を滴下添加し、次いで反応物を室温に終夜加熱した。反応物をMeOHでクエンチし、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を加え、混合物を30分間攪拌した後、セライトに通して濾過した。有機相をEtOAc及び水で希釈した。層を分離し、有機層をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、第一級アルコール1.294g(収率87%)を得た。第一級アルコール(0.9956g、3.34mmol)をDCM(100mL)に溶解し、DMP(2.1249g、5.0mmol)を加えた。反応物を2時間攪拌し、次いでこれを飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチし、過剰のNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(8.0g)を加え、全ての固体が溶解するまで混合物を攪拌した。次いでこの混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。精製(20%EtOAc/ヘキサンカラム)により、アルデヒド0.6471g(収率65%)を得た。このアルデヒド(0.206g、0.696mmol)及びシクロブチルアミン塩酸塩(0.0794g、0.738mmol)をメタノール(3mL)に溶解し、TEA(0.19mL、1.39mmol)を加えた。この物質を24時間攪拌し、次いで0 に冷却した。次いでこの混合物にNaBH<sub>4</sub>(0.0685g、1.81mmol)少しずつ加えた。混合物を60分間攪拌し、次いで1N NaOH(水溶液)でクエンチした。混合物をEtOAc(3回)で抽出し、合わせた有機物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアミンを得た。このアミンのTHF(5mL)中溶液に、0 でTEA(0.19mL、1.39mmol)、DMAP(結晶)を、次いでBOC<sub>2</sub>O(0.1822g、0.835mmol)を加えた。反応物をTLCにより監視しながら0 で攪拌した。次いでこれをH<sub>2</sub>Oでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のカルバメートを得た。このカルバメート及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.1094g、0.73mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(1.6mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1mL、2.09mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0402g、0.0348mmol)を加えた。次いで管を密封し、80 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(4mL)に溶解し、0 に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.21mL、1.39mmol)を、続いてTBAF(0.07mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間攪拌した後、0 に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、トリフルオロカルピノールをジアステレオマーの混合物として得た。次いでこの粗製物をDCM(15mL)に溶解し、0 に冷却した。TFA(0.53mL)を加え、混合物を36時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチした。この混合物をDCM(5回)で抽

20

30

40

50

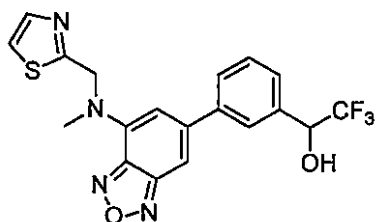
出し、合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。この粗製物を5%MeOH/DCMカラムにより精製して、遊離アミン0.130gを得た。次いでこの物質を0 でMeOHに溶解し、大過剰のメタノール性HClで処理した。反応混合物を30分間攪拌し、次いで濃縮して、TRV-1458(0.081g、収率24%、8ステップ)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 700 MHz) = 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.16 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.36-2.20 (m, 9H), 1.99-1.90 (m, 2H).

【 0 3 2 0 】

【 化 1 5 5 】

10

### TRV-1459



【 0 3 2 1 】

20

4,6-ジプロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(1.1509g、4.14mmol)及びN-メチル-1-(チアゾール-2-イル)メタンアミン(4.97mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンで3サイクルフラッシュした。次いでNMP(6mL)及びDIPEA(0.94mL、5.38mmol)を加え、管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いで粗製の油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アニリン0.1872g(収率14%)を得た。このアニリン(0.1872g、0.58mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.0899g、0.60mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(1.5mL)及び2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.9mL、1.74mmol)を、続いて $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0335g、0.029mmol)を加えた。次いで管を密封し、85 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(4mL)に溶解し、0 に冷却した。 $\text{CF}_3\text{TMS}$ (0.17mL、1.16mmol)を、続いてTBAF(0.06mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間攪拌した後、0 に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をステップ濃度勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(100%DCMから0.5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1459(0.0339g、収率14%、3ステップ)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 7.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

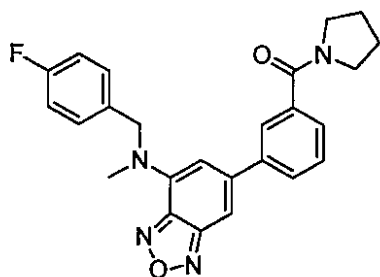
30

40

【 0 3 2 2 】

【化156】

## TRV-1460



10

【0323】

6-ブロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(1.00g、2.97mmol)及び3-カルボキシフェニル硼酸(0.5176g、3.12mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(8.9mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.0mL、11.9mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1733g、0.15mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。これを5%MeOH/DCMカラムにより精製して、酸1.0873g(収率97%、化学的純度90%)を得た。酸(0.3774g、1.0mmol)、ピロリジン(0.083mL、1.0mmol)及びTEA(0.35mL、2.5mmol)の混合物をEtOAc(10mL)中で攪拌し、氷浴中で冷却した。T3P溶液(0.7636g、EtOAc中50重量/重量%)を滴下添加した。添加が完了した時点で、反応物を室温に加温した。次いで反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物を2つの連続するカラム(75%EtOAc/ヘキサン、次いで70%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1460(0.1436g、収率33%、96%c.p.)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.01 (t, J = 10 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H).

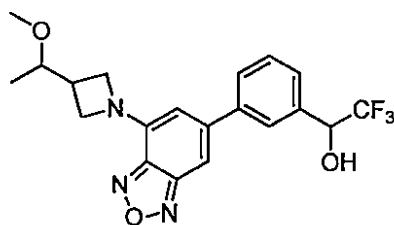
20

30

【0324】

【化157】

## TRV-1461



40

【0325】

1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(1.5g、5mmol)をTHF(50mL)に溶解し、0 に冷却した。これにBH<sub>3</sub>-THF(10mL、10mmol)を加えた。反応物を終夜室温にした。翌日、反応物をAcOHでクエンチし、EtOAc中に抽出した。洗液にリトマス試験で青色が残るまで、有機層を1M NaOHで洗浄し、次いで真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>に溶融し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(3:2Hex:EtOAc)により精製して、第一級アルコール800mg(収率56%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.05(s, 1H)、6.11(s, 1H)、5.30(s, 1H)、4.11(t, J=8Hz, 2H)、3.85(m, 4H)、3.00(m, 1H)。アルコール(500mg、1.76mmol)のDCM(20mL)中の攪拌溶液に、デス-マーチンペルヨーダニン(1.

50

1g、2.64mmol)を加え、溶液を1時間攪拌した。この時点で、反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、炭酸ナトリウム(飽和)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(DCM)のプラグに通すことにより精製して、アルデヒド420mg(1.49mmol、収率84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) =9.96(d, J=2Hz, 1H)、7.26(s, 1H)、5.96(s, 1H)、4.47(m, 4H)、3.7(m, 1H)。このアルデヒド(420mg、1.5mmol)のTHF(10mL)中の攪拌溶液に、0 でメチルマグネシウムプロミド(1M、1.8mL)を加えた。低温で10分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。1時間後、反応物を0 に再度冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Clを注意深く加えた。次いで反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、相を分離した。有機相をラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(4g)に溶解し、濃度勾配フラッシュ(DCM中0-2%MeOH)して、第二級アルコール380mg(1.27mmol、収率85%)を得た。THF(5mL)に溶解し、0 に冷却した第二級アルコール(約190mg、0.65mmol)の溶液に、油中60%NaH(100mg、3mmol)を加えた。初期の発砲が止んだ時点で、MeI(200 μL、3mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温にした。18時間後、反応物を0 に再度冷却し、NH<sub>4</sub>Clを注意深く加えた。反応混合物をEtOAc(3 × 50mL)で抽出し、ライン(150mL)で洗浄し、真空で濃縮した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(Hex中80%DCM)のプラグに通すことにより精製して、メチルエーテル160mg(収率78%)を得た。メチルエーテル(160mg、0.5mmol)のDME(4mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、0.75mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(113mg、1.5mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、85 に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(DCM/5%EtOAc)のプラグに通すことにより精製してアルデヒド150mgを得、これをそのまま使用した。アルデヒド(150mg、0.4mmol)及びルパート試薬(98 μL、0.7mmol)のTHF(2mL)中の攪拌溶液に、0 でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、反応物を真空で濃縮し、フラスコにTHF(20mL)を入れた。これに過剰のTBAFを加え、反応物を攪拌した。脱保護化が完結した時点で、EtOAc(100mL)を加え、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中30%EtOAc)により精製して、TRV-1461(37mg、収率23%)を2つのキラル中心のためジアステレオマーの1:1:1:1混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.55 (p, J = 6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.71 (s, br, 1H), 1.78 (d, J = 6 Hz, 3H).

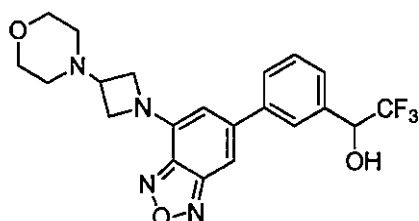
10

20

30

【 0 3 2 6 】

【 化 1 5 8 】

**TRV-1462**

40

【 0 3 2 7 】

DCM(10mL)に溶解した1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(730mg、2.7mmol)の攪拌溶液に、DCM(10mL)に溶解したデス-マーチン試薬(Oakwood)(1.26g、2.97mmol)を加えた。1時間後、反応物は濁り、沈殿物が生成した。物質を1M NaOH中に注ぎ入れ、TBMEで抽出して、対応するケトンを得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) =7.40(s, 1H)、6.13(s, 1H)、5.10(s, 4H)。ケトン(300mg、1.1mmol)のDCM(4mL)中の攪拌溶液に、モルホリン(160 μL、1.23mmol)、氷酢酸(65 μL、1.1mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(360mg、1.68mmol)を加えた。反応が完結していると判断した(TL

50



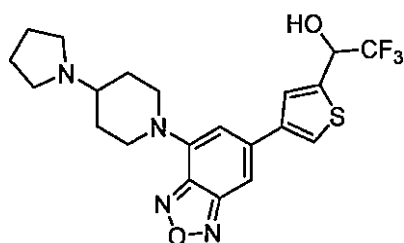
C)際、これをEtOAc(100mL)で希釈し、水酸化ナトリウム(1M水溶液)で洗浄した。次いで有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製のアミンをフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、物質470mg(1.4mmol、収率52%)を得た。このアミン(470mg、1.4mmol)のDME(5mL)/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M、2mL)中溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(180mg、1.05mmol)及びPd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(80mg)を加えた。次いでフラスコに還流冷却器を装着し、アルゴンでパージし、85℃に終夜加熱した。1M NaOH(150mL)中に注ぎ入れ、得られた固体を真空単離することにより、反応物を後処理した。粗製物をSiO<sub>2</sub>(EtOAc1%MeOH)のプラグに通すことにより精製してアルデヒド300mgを得、これをそのまま使用した。このアルデヒド(300mg、0.8mmol)及びルパート試薬(240 μL、1.6mmol)のTHF(3mL)中の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷却浴を除去し、反応物を室温にした。3時間後、反応物を真空で濃縮し、フラスコにTHF(20mL)を入れた。これに過剰のTBAFを加え、反応物を攪拌した。脱保護化が完了した時点で、EtOAc(100mL)を加え、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中2%MeOH)により精製して、40mg(収率9%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.42 (p, J = 6 Hz, 1H), 2.87 (s, 広幅, 1H), 2.48 (m, 4H).

10

【 0 3 2 8 】

【 化 1 5 9 】

20

**TRV 1463**

【 0 3 2 9 】

30

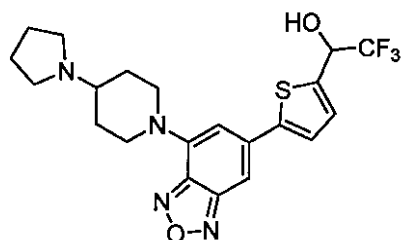
6-ブロモ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3366g、0.958mmol)及び2-ホルミルチオフェン-4-ボロン酸(0.1794g、1.15mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(2.1mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4mL、2.87mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0554g、0.048mmol)を加えた。次いで管を密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(5mL)に溶解し、0℃に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.21mL、1.44mmol)を、続いてTBAF(0.1mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間攪拌した後、0℃に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1463(0.067g、収率15%、3ステップ)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 700 MHz) δ = 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.13 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.59 (br s, 4H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.62-1.61 (m, 2H).

40

【 0 3 3 0 】

【化160】

## TRV 1464



10

【0331】

6-プロモ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.3368g、0.958mmol)及び5-ホルミル-2-チエニル-ボロン酸(0.1793g、1.15mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(2.1mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4mL、2.87mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0554g、0.048mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(5mL)に溶解し、0 に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.28mL、1.92mmol)を、続いてTBAF(0.1mL、T HF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間撹拌した後、0 に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間撹拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10%MeOH/DCM)により精製した。最初のカラム後の純度は不十分であったので、5%MeOH/DCMカラムを用いて分離を繰り返して、TRV-1464(0.060g、収率14%、3ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 700 MHz) = 7.77 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 4.24 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.60 (br s, 4H), 2.37 (br s, 1H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.72 (br s, 4H), 1.64-1.62 (m, 2H).

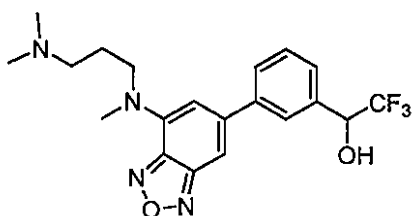
20

【0332】

30

【化161】

## TRV 1465



40

【0333】

ジプロモベンゾフラザン(0.500g、1.8mmol)、N1,N1,N3-トリメチルプロパン-1,3-ジアミン(0.28mL、1.9mmol)及びDIPEA(0.31mL、1.8mmol)のNMP(2mL)中混合物を100 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物をEtOAc及び水で希釈した。層を分離した後、水層を塩基性化し、EtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアニリンを得た。この物質を10%MeOH/DCMカラムにより精製して、アニリン0.3988gを得た。このアニリン(0.3988g、1.27mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.2488g、1.66mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(2.8mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.9mL、3.8mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.074g、0.064mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点

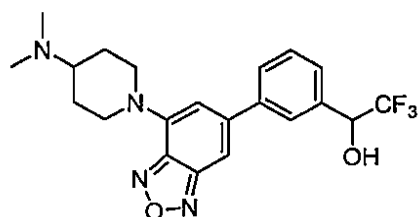
50

で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(5mL)に溶解し、0℃に冷却した。 $\text{CF}_3\text{TMS}$ (0.38mL、2.54mmol)を、続いてTBAF(0.13mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間撹拌した後、0℃に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間撹拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1465(0.061g、収率12%、2ステップ)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz) = 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 3.92 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.24 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.77-1.71 (m, 2H).

10

【 0 3 3 4 】

【 化 1 6 2 】

**TRV 1466**

20

【 0 3 3 5 】

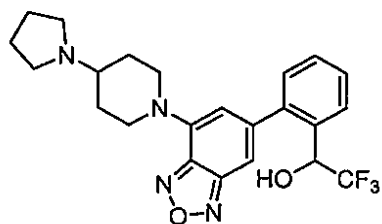
ジプロモベンゾフラザン(0.4669g、1.68mmol)、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(0.263g、1.76mmol)及びDIPEA(0.29mL、1.68mmol)のNMP(3mL)中混合物を95℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物をEtOAc及び水で希釈した。層を分離した後、水層を塩基性化し、EtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製のアニリンを得た。この物質を5%MeOH/DCMカラムにより精製して、アニリン0.2221gを得た。このアニリン(0.2221g、0.68mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.1334g、0.89mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(3.0mL)及び2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2.0mL、4mmol)を、続いてPd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>(0.039g、0.034mmol)を加えた。次いで管を密封し、100℃に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(5mL)に溶解し、0℃に冷却した。 $\text{CF}_3\text{TMS}$ (0.20mL、1.36mmol)を、続いてTBAF(0.07mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間撹拌した後、0℃に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間撹拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1466(0.061g、収率24%、2ステップ)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 700 MHz) = 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.33 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 14 Hz, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.93 (d, J = 14 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).

30

40

【 0 3 3 6 】

【化 1 6 3】

**TRV 1467**

10

【 0 3 3 7】

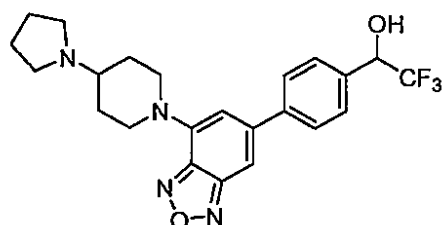
6-プロモ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(1g、2.8mmol)及び(2-ホルミルフェニル)ボロン酸(0.554g、3.6mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(6mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.2mL、8.4mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.160g、0.14mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)に供して、2-(7-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド0.95gを得た。次いでこのアルデヒドをTHF(15mL)に溶解し、0 に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.738mL、5.06mmol)を、続いてTBAF(0.25mL、THF中1.0M溶液)を加えた。冷却浴を除去し、反応物を30分間撹拌した。次いで反応物を再度冷却し、TBAF(0.30mL、THF中1.0M溶液)を加え、冷却浴を除去した。次いで反応物を60分間撹拌した後、0 に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間撹拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1467(0.550g、収率44%、2ステップ)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) = 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H) 6.91 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.16 (br s, 2H), 3.15- 3.09 (m, 2 H), 2.53-2.49 (m, 4 H), 2.26 (br s, 1H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.59-1.57 (m, 2H).

20

30

【 0 3 3 8】

【化 1 6 4】

**TRV 1468**

40

【 0 3 3 9】

6-プロモ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.5g、1.4mmol)及び(2-ホルミルフェニル)ボロン酸(0.277g、1.8mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(6mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.2mL、8.4mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.080g、0.07mmol)を加えた。次いで管を密封し、100 に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(N

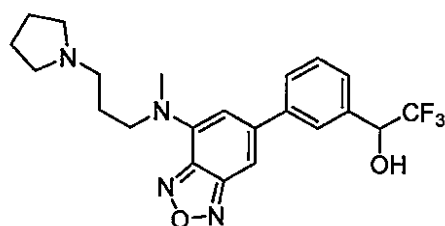
50

a<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)に供して、4-(7-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド0.53gを得た。次いでこのアルデヒドをTHF(5mL)に溶解し、0に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.392mL、2.8mmol)を、続いてTBAF(0.140mL、THF中1.0M溶液)を加えた。冷却浴を除去し、反応物を30分間攪拌した。次いで反応物を60分間攪拌した後、0に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1468(0.270g、収率43%、2ステップ)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)

10

【 0 3 4 0 】

【 化 1 6 5 】

**TRV 1469**

20

【 0 3 4 1 】

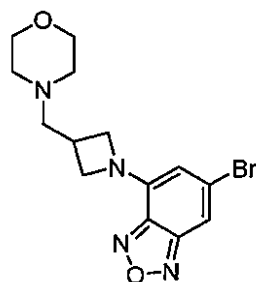
4,6-ジブromoベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(1.6246g、5.8mmol)、N-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(約7.6mmol)及びDIPEA(1.1mL、5.8mmol)のNMP(6mL)中混合物を90に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物をEtOAc及び水で希釈した。層を分離した後、水層を塩基性化し、EtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアニリンを得た。この物質を10%MeOH/DCMカラムにより精製して、アニリン0.5651gを得た。このアニリン(0.5651g、1.67mmol)及び3-ホルミルフェニルボロン酸(0.3253g、2.17mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いでDME(3.7mL)及び2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.5mL、5mmol)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0965g、0.084mmol)を加えた。次いで管を密封し、100に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次いで合わせた有機層を水(5回)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物をTHF(5mL)に溶解し、0に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.49mL、3.34mmol)を、続いてTBAF(0.17mL、THF中1.0M溶液)を加えた。次いで反応物を60分間攪拌した後、0に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性化した。次いで水層をEtOAcで再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(NH<sub>4</sub>OH(6mL)を含む5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1469(0.465g、収率64%、2ステップ)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 700 MHz)

30

40

【 0 3 4 2 】

【化166】

**TRV-1470**

10

【0343】

6-ブロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(3.1436g、13.4mmol)、3-アゼチジンカルボン酸(1.76g、17.4mmol)及びDIPEA(7.0mL、40.2mmol)のNMP(15mL)中混合物を90に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物をEtOAc及び2N HClで希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3回)で逆抽出した。合わせた有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。次いでこの物質をEtOAcに溶解し、2N NaOH(3回)で抽出した。合わせた水性抽出物を濃HClでpH1-2に酸性化した。次いでこの懸濁液をEtOAc(3回)で抽出した。次いで合わせた有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、オレンジ色固体3.0657gを得た。この粗製の混合物(3.066g、10.3mmol)をTHFに溶解し、MeOH/氷浴を用いて-10に冷却した。BH<sub>3</sub>-THFのTHF中1M溶液(21mL、21mmol)を滴下添加して、鮮赤色溶液を得た。溶液を10分間激しく攪拌し、次いで室温に終夜加熱した。AcOH/H<sub>2</sub>O(1:1容量/容量)10mLを滴下添加して反応物をクエンチした。泡立ちが止んだ後、混合物を濃縮して、THFを除去した。次いで水性混合物を2N NaOHで塩基性化し、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。物質をクロマトグラフィー(40-50%EtOAc/ヘキサン)により精製して、第一級アルコール1.942gを得た。このアルコール(0.9217g、3.2mmol)をDCM(40mL)中で懸濁させ、次いでデス-マーチン試薬(1.789g、4.2mmol)を少しずつ加え、混合物を2.5時間攪拌した。次いで反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)及び過剰のNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>でクエンチし、固体が溶解するまで攪拌を続けた。次いでこの混合物をDCM(3回)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥した後、濾過し、溶液を濃縮した。次いで粗製のアルデヒドをクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン)により精製して、アルデヒド0.7704gを得た。アルデヒド(0.7411g、2.63mmol)をDCE(10mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。モルホリン(0.30mL、3.42mmol)を滴下添加し、反応物を5分間攪拌した後、NaBH(OAc)<sub>3</sub>を少しずつ加え、反応物を終夜攪拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチし、次いでDCMで抽出した。合わせた有機物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物をクロマトグラフィー(80%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1470(0.7662g)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 7.19 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.41 (br s, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.09 (s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.48 (br s, 4H).

20

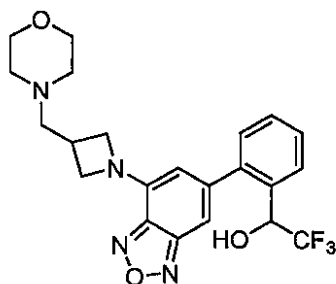
30

【0344】

40

## 【化167】

## TRV 1471



10

## 【0345】

TRV-1470 (0.4092g, 1.16mmol) 及び 3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.1829g, 1.22mmol) を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。次いで DME (2.6mL) 及び 2M Na<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.8mL, 3.48mmol) を、続いて Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.067g, 0.058mmol) を加えた。次いで管を密封し、80℃ に終夜加熱した。室温に冷却した時点で、混合物を水及び EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出した。次いで合わせた有機層を水 (5回)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。次いでこの粗製の油状物を THF (10mL) に溶解し、0℃ に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS (0.34mL, 2.32mmol) を、続いて TBAF (0.12mL, THF 中 1.0M 溶液) を加えた。次いで反応物を 60 分間撹拌した後、0℃ に再度冷却し、4N HCl (水溶液) を加え、60 分間撹拌した。混合物を水及び EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を塩基化した。次いで水層を EtOAc で再度抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮して、粗製の油状物を得た。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM 中 7N NH<sub>3</sub> 溶液 3%) により精製して、TRV1471 (0.125g、収率 24%、2 ステップ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ = 7.78 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1H), 6.90 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.42-4.38 (m, 2H), 3.98 (br s, 2H), 3.71 (br s, 4H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.72 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.48 (br s, 4H).

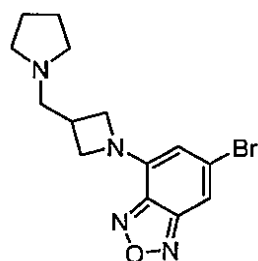
20

## 【0346】

30

## 【化168】

## TRV-1472



40

## 【0347】

(1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール (1.9573g, 6.89mmol) を DCM (85mL) 中で懸濁させ、デス-マーチン試薬 (3.799g, 8.9mmol) を一度に全てを加え、出発物が完全に消費されるまで、約 90 分撹拌した。次いで混合物を氷浴中で冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) 及び Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4.2g) を加え、全ての固体が溶解するまで撹拌した。次いで溶液を DCM (3回) で抽出し、合わせた有機物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮した。粗製物をカラム (20-100% EtOAc / ヘキサン 濃度勾配) により精製して、アルデヒド 2.0355g を得た。次いでアルデヒドを DCE (0.28M 溶液) に溶解し、氷浴中で冷却した。ピロリジン (0.20mL, 2.4mmol) を加え、5 分間撹拌し、続い

50

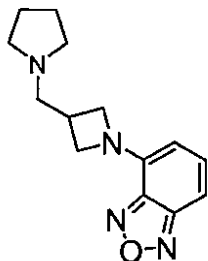
てNaHB(OAc)<sub>3</sub> (0.7630g、3.6mmol)を一度に全て加えた。混合物を室温に終夜加温した。氷浴中で再度冷却した後、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチし、泡立ちが止むまで撹拌した。次いでこの混合物をDCM(3回)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。最終的に、この粗製物をクロマトグラフィー(1%TEA添加物を含む63-69%MeCN/DCM濃度勾配)により精製して、TRV-1472を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 7.18 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.87 (br s, 2H), 2.61 (br s, 4H), 1.86 (s, 4H).

【 0 3 4 8 】

【 化 1 6 9 】

### TRV 1473

10



【 0 3 4 9 】

20

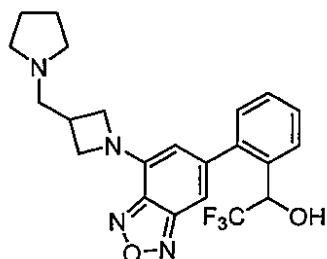
TRV-1472(0.1350g、0.40mmol)をアルゴン下THF(10mL)に溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi(0.23mL、シクロヘキサン中2.0M溶液)を滴下添加し、混合物を20分間撹拌した。メタノール(0.16mL、4mmol)を-78℃で加え、混合物を0℃に加温し、これを飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。この混合物をEtOAc(3回)で抽出し、合わせた有機層をH<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(5%TEA添加物を含む10-100%EtOAc/ヘキサン濃度勾配)により精製して、TRV-1473(0.0585g、収率57%)をオレンジ色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 7.21 (dd, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.13 (br s, 1H), 2.90 (br s, 2H), 2.62 (br s, 4H), 1.88 (s, 4H).

30

【 0 3 5 0 】

【 化 1 7 0 】

### TRV-1474



40

【 0 3 5 1 】

TRV-1472(0.2281g、0.68mmol)及び2-ホルミルベンゼンボロン酸(0.1070g、0.71mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでページした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0mL、2.0M水溶液)をDME(1.6mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0393g、0.0034mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアルデヒドをクロマトグラフィー(10-100%EtOAc/ヘキサン濃度勾配、5%TE

50

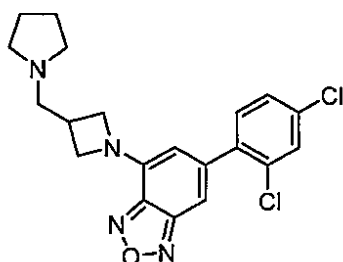


A添加物)により精製して、純粋な物質0.0753gを得た。次いでアルデヒドをTHF(5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。この溶液にCF<sub>3</sub>TMS(61 μL、0.415mmol)を、次いでTBAF(約20 μL、THF中1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を除去し、出発物が完全に転化するまで、混合物を攪拌し、混合物を氷浴中で冷却し、2N HCl(水溶液)でクエンチした。30分後、次いで混合物を2N NaOHで塩基性にし、EtOAc(3回)で抽出した。次いで合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。次いで粗製物をクロマトグラフィー(5%TEA添加物を含む63%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1474(0.0357g、収率40%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.74 (br s, 4H), 1.91 (br s, 4H).

10

【 0 3 5 2 】

【 化 1 7 1 】

**TRV-1475**

20

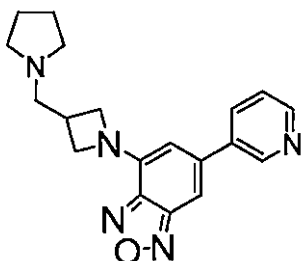
【 0 3 5 3 】

TRV-1472(0.2750g、0.82mmol)及び(2,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(0.1643g、0.86mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2mL、2.0M水溶液)をDME(1.8mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0474g、0.041mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80 °Cに終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアルデヒドをクロマトグラフィー(10-100%EtOAc/ヘキサン濃度勾配、5%TEA添加物)により精製して、TRV-1475(0.1821g、収率55%)をオレンジ色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) = 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.19 (br s, 1H), 2.95 (br s, 2H), 2.64 (br s, 4H), 1.91 (br s, 4H).

30

【 0 3 5 4 】

【 化 1 7 2 】

**TRV-1476**

40

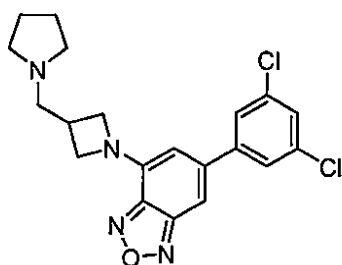
【 0 3 5 5 】

TRV-1472(0.2707g、0.80mmol)及びピリジン-3-イルボロン酸(0.1033g、0.84mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2mL、2.0M

50



【化 1 7 4】

**TRV-1478**

10

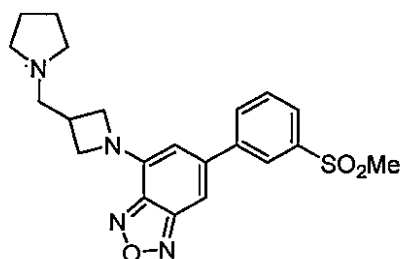
【 0 3 5 9】

TRV-1472(0.1584g、0.47mmol)及び(3,5-ジクロロフェニル)ボロン酸(0.0941g、0.49mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.71mL、2.0M水溶液)をDME(1.1mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0272g、0.024mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1478(0.0348g、収率18%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.38 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.68 (br s, 4H).

20

【 0 3 6 0】

【化 1 7 5】

**TRV-1479**

30

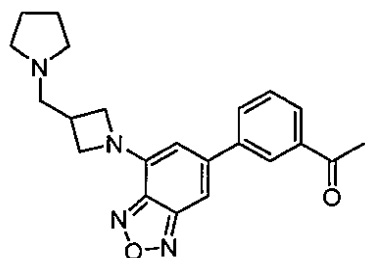
【 0 3 6 1】

TRV-1472(0.1987g、0.59mmol)及び3-メチルスルホニルフェニルボロン酸(0.1240g、0.62mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.9mL、2.0M水溶液)をDME(1.3mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.034g、0.03mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(1-10%MeOH/DCM濃度勾配)により精製して、TRV-1479(0.1103g、収率45%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.22 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.98 (br s, 2H), 2.75 (br s, 4H), 1.91 (br s, 4H).

40

【 0 3 6 2】

【化 1 7 6】

**TRV-1480**

【 0 3 6 3】

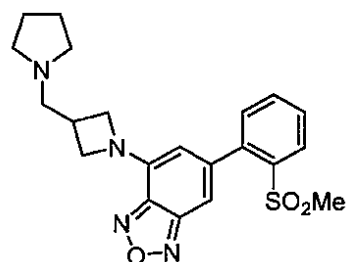
TRV-1472(0.2075g、0.615mmol)及び3-アセチルベンゼンボロン酸(0.1059g、0.65mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.92mL、2.0M水溶液)をDME(1.4mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.036g、0.031mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(0-10%MeOH/DCM濃度勾配)により精製して、TRV-1480(0.1307g、収率56%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 8.19 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.15 (br s, 1H), 2.90 (br s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.64 (br s, 4H), 1.85 (br s, 4H).

10

20

【 0 3 6 4】

【化 1 7 7】

**TRV-1481**

【 0 3 6 5】

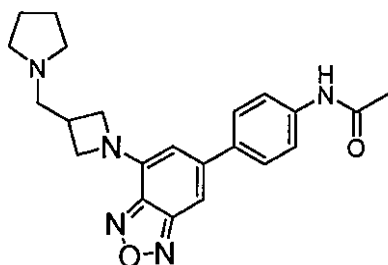
TRV-1472(0.2009g、0.60mmol)及び2-メチルスルホニルフェニルボロン酸(0.1260g、0.63mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.9mL、2.0M水溶液)をDME(1.3mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.034g、0.03mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(5%TEAを含む0-100%EtOAc/ヘキサン濃度勾配)により精製して、TRV-1481(0.0257g、収率10%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.23 (br s, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.77 (br s, 4H), 1.93 (br s, 4H).

30

40

【 0 3 6 6】

【化 1 7 8】

**TRV-1482**

10

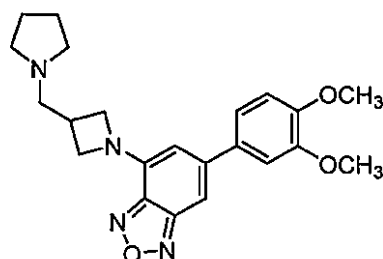
【 0 3 6 7】

TRV-1472(0.2039g、0.60mmol)及び(4-アセチルアミノフェニル)ボロン酸(0.1128g、0.63mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.9mL、2.0M水溶液)をDME(1.3mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.036g、0.03mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(1%TEAを含む0-10%MeOH/DCM濃度勾配)により精製して、TRV-1482(0.1350g、収率57%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.19 (br s, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (br s, 4H).

20

【 0 3 6 8】

【化 1 7 9】

**TRV-1483**

30

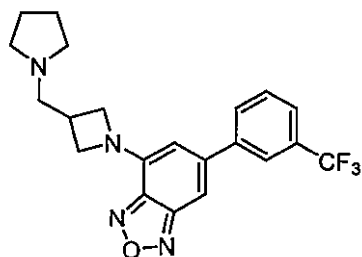
【 0 3 6 9】

TRV-1472(0.1910g、0.57mmol)及び3,4-ジメトキシベンゼンボロン酸(0.1092g、0.60mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.90mL、2.0M水溶液)をDME(1.3mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.034g、0.029mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(0-8%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1483(0.0471g、収率21%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 7.18 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.20 (br s, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.74 (br s, 4H), 1.92 (br s, 4H).

40

【 0 3 7 0】

【化 1 8 0】

**TRV-1484**

10

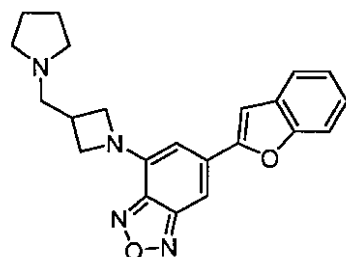
【 0 3 7 1】

TRV-1472(0.2297g、0.68mmol)及び3-トリフルオロベンゼンボロン酸(0.1367g、0.72mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0mL、2.0M水溶液)をDME(1.5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.039g、0.034mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(0-8%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1484(0.037g、収率14%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (br s, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.75 (br s, 4H), 1.92 (br s, 4H).

20

【 0 3 7 2】

【化 1 8 1】

**TRV-1485**

30

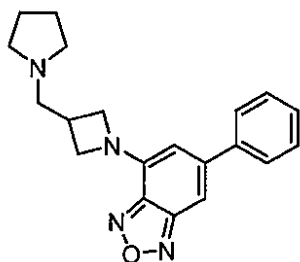
【 0 3 7 3】

TRV-1472(0.2067g、0.61mmol)及びベンゾフラン-2-イルボロン酸(0.1042g、0.64mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.92mL、2.0M水溶液)をDME(1.4mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.035g、0.031mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(0-8%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1485(0.1032g、収率45%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ = 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.93 (br s, 2H), 2.67 (br s, 4H), 1.88 (br s, 4H).

40

【 0 3 7 4】

【化 1 8 2】

**TRV-1486**

10

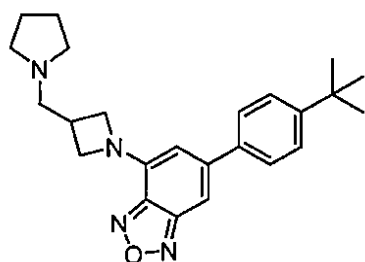
【 0 3 7 5】

TRV-1472(0.2044g、0.61mmol)及びフェニルボロン酸(0.0776g、0.63mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.92mL、2.0M水溶液)をDME(1.4mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.036g、0.031mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(0-8%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1486(0.0702g、収率34%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.16 (br s, 1H), 2.94 (br s, 2H), 2.69 (br s, 4H), 1.88 (br s, 4H).

20

【 0 3 7 6】

【化 1 8 3】

**TRV 1487**

30

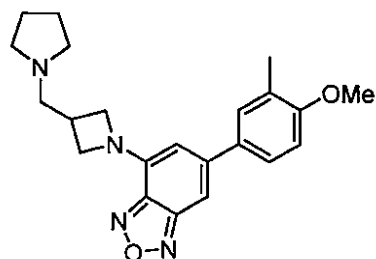
【 0 3 7 7】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-(tert-ブチル)フェニル)ボロン酸(139mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1487(200mg、収率85%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (s, 4H), 1.95 (br, s, 4H), 2.76 (br, s, 4H), 3.01 (br, s, 2H), 3.23 (br, s, 1H), 4.08-4.11 (m, 2H), 4.52 (t, J=8.2, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.4, 2H), 7.62 (d, J=8.4, 2H).

40

【 0 3 7 8】

【化184】

**TRV-1488**

10

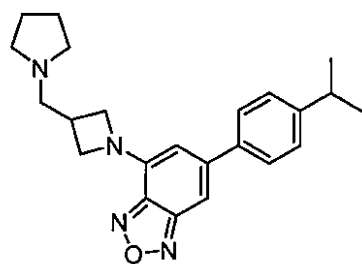
【0379】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ボロン酸(130mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1488(190mg、収率84%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.88 (t, J=3.1, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (br, s, 4H), 2.90 (d, J=7.4, 2H), 3.13-3.16 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.05-4.08 (m, 2H), 4.50 (t, J=8.2, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.4, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (d-d, J=8.4, J=2.2, 1H).

20

【0380】

【化185】

**TRV-1489**

30

【0381】

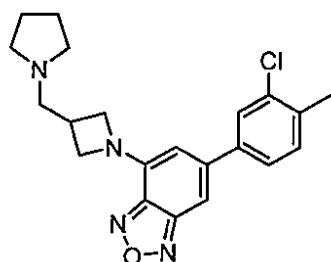
丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-イソプロピルフェニル)ボロン酸(128mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1489(165mg、収率73%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (d, J=7.0, 6H), 1.88 (t, J=3.1, 4H), 2.63 (br, s, 4H), 2.89 (d, J=7.5, 2H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 2H), 4.50 (t, J=8.2, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.2, 2H), 7.60 (d, J=8.2, 2H).

40

【0382】



【化186】

**TRV-1490**

10

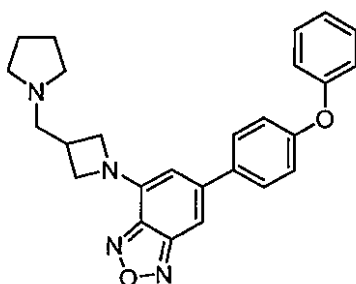
【0383】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(3-クロロ-4-メチルフェニル)ボロン酸(133mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1490(165mg、収率73%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.88 (t, J=3.1, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.64 (br, s, 4H), 2.90 (d, J=7.4, 2H), 3.15-3.18 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 2H), 4.51 (t, J=8.2, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.9, 1H), 7.45 (d-d, J=7.9, J=1.7, 1H), 7.64 (d, J=1.7, 1H).

20

【0384】

【化187】

**TRV-1491**

30

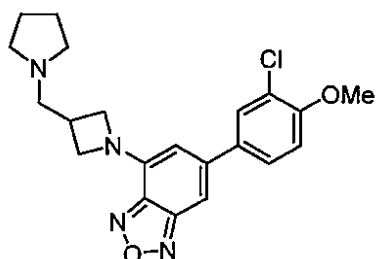
【0385】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸(167mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1491(215mg、収率84%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.97 (br, s, 4H), 2.80 (br, s, 4H), 3.04 (br, s, 2H), 3.5 (br, s, 1H), 4.11-4.13 (m, 2H), 4.54 (t, J=8.2, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 7.21 (t, J=7.5, 1H), 7.44 (t, J=7.8, 2H), 7.63 (d, J=8.6, 2H).

40

【0386】

【化188】

**TRV-1492**

10

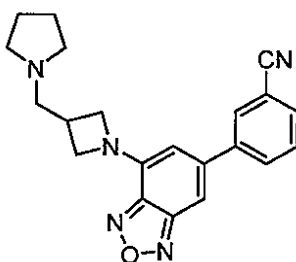
【0387】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸(145mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1492(178mg、収率74%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.98 (br, s, 4H), 2.83 (br, s, 4H), 3.06 (s, 2H), 3.27 (br, s, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.4 (t, J=8.2, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.6, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.55 (d-d, J=8.6, J=2.3, 1H), 7.69 (d, J=2.3, 1H).

20

【0388】

【化189】

**TRV-1493**

30

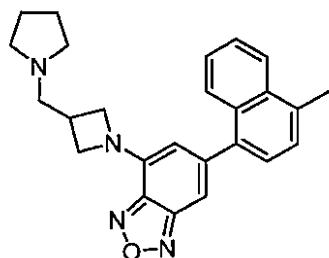
【0389】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(3-シアノフェニル)ボロン酸(115mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に6時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1493(159mg、収率73%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.87-1.89 (br, s, 4H), 2.63 (br, s, 4H), 2.90 (d, J=7.5, 2H), 3.15-3.18 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 2H), 4.53 (t, J=8.3, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.63 (t, J=7.8, 1H), 7.74 (d, J=7.7, 1H), 7.88 (d, J=7.9, 1H), 7.93 (s, 1H).

40

【0390】

【化190】

**TRV-1494**

10

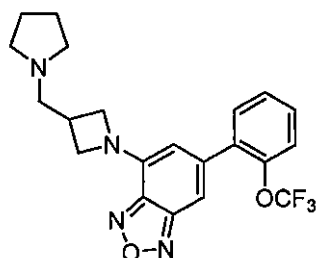
【0391】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-メチルナフタレン-1-イル)ボロン酸(145mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1494(204mg、収率85%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.85-1.86 (m, 4H), 2.61 (br, s, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.89 (d, J=7.4, 2H), 3.11-3.14 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.52 (t, J=7.3, J=7.9, 1H), 7.62 (t, J=7.7, J=7.4, 1H), 8.01 (d, J=7.4, 1H), 8.13 (d, J=7.5, 1H).

20

【0392】

【化191】

**TRV-1495**

30

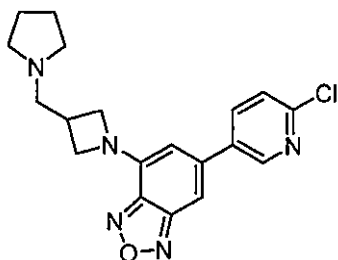
【0393】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(161mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1495(211mg、収率84%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.06 (br, s, 4H), 2.97 (br, s, 4H), 3.19 (br, s, 2H), 3.37 (br, s, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.53-4.56 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 2H).

40

【0394】

【化 1 9 2】

**TRV-1496**

10

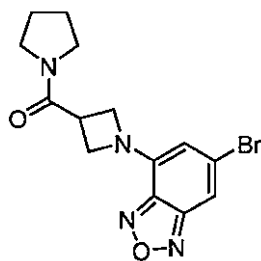
【 0 3 9 5】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(6-クロロピリジン-3-イル)ボロン酸(161mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(6:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1496(167mg、収率75%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.92 (br, s, 4H), 2.17 (br, s, 4H), 2.97 (d, J=5.8, 2H), 3.21-3.22 (m, 1H), 4.13 (br, s, 2H), 4.53-4.54 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.1, 1H), 7.92 (d, J=7.8, 1H), 8.69 (s, 1H).

20

【 0 3 9 6】

【化 1 9 3】

**TRV-1497**

30

【 0 3 9 7】

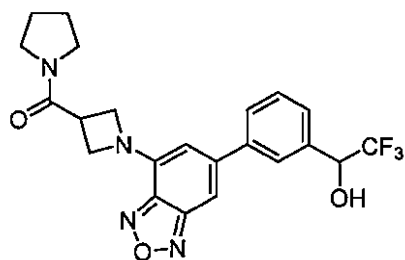
3-アゼジチンカルボン酸(3.4889g、34.5mmol)の水(60mL)中溶液を氷浴中で冷却し、DIP EA(18mL、103.5mmol)を加えた。混合物を5分間攪拌し、次いで6-ブロモ-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール3(7.4877g、34.5mmol)のTHF(60mL)中溶液を滴下添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いでこれを氷浴から除去し、室温に終夜加温した。反応物を水で希釈し、次いで2N NaOH(水溶液)で塩基性化した。次いで水層をDCM(3回)で洗浄し、次いで2N HCl(水溶液)で酸性化した。得られた沈殿物を濾取して、茶褐色の微細固体4.8909g(収率48%)を得た。この物質、ピロリジン(1.36mL、16.4mmol)及びTEA(5.7mL、41mmol)のTHF(140mL)中混合物を氷浴中で冷却した。T3Pの溶液(12.54g、19.7mmol、EtOAc中50重量/重量%溶液)を滴下添加し、次いで反応物を室温に加温した。次いで反応物を水で希釈し、EtOAc(3回)で抽出した。次いで合わせた有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、3.4558g(収率60%、<95%c.p.)を得た。この物質85mgを3%MeOH/DCMカラムにより精製した。これによりTRV-1497のオレンジ色の微細固体約60mg(71%回収)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.40 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.45 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 4H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H).

40

50

【 0 3 9 8 】

【 化 1 9 4 】

**TRV-1498**

10

【 0 3 9 9 】

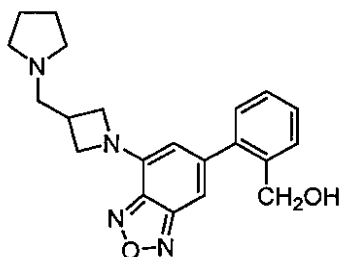
TRV-1497(0.4031g、1.15mmol)及び3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.1810g、1.21mmol)を管に加え、管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。DME(2.8mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7mL、3.4mmol、2N水溶液)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.069g、0.06mmol)を加えた。管を密封し、次いで85 に終夜加熱した。反応物を冷却し、次いでEtOAc及び水で希釈した。有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒドを得た。このアルデヒドをTHF(10mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.19mL)を加え、次いで触媒のTBAF(0.1mL、1.0M溶液)を加えた。30分後、反応物を氷浴から除去し、室温に加熱した。TLCにより完結した時点で、0 に再度冷却し、2N HCl(水溶液)を加え、40分間攪拌し、次いで2N NaOHで塩基性化した。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水(2回)、ブラインで洗浄し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1498(0.261g、収率51%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.39 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H).

20

【 0 4 0 0 】

30

【 化 1 9 5 】

**TRV-1499**

40

【 0 4 0 1 】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(119mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90 に3時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(6:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1499(142mg、収率64%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.78-1.81 (m, 4H), 1.83-1.87 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 4H), 2.81 (d, J=7.5, 2H), 3.02-3.0

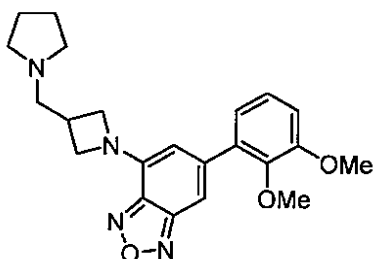
50

9 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.3, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.32 (d-d, J=7.6, J=1.5, 1H), 7.38 (t-d, J=7.5, J=1.5, 1H), 7.45 (t-d, J=7.4, J=1.7, 1H), 7.59 (d, J=8.0, 1H).

【0402】

【化196】

### TRV-1500



10

【0403】

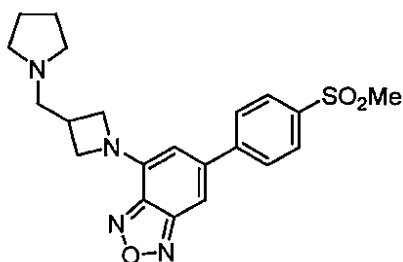
丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(2,3-ジメトキシフェニル)ボロン酸(142mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に2時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1500(141mg、収率72%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.79-1.82 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.81 (d, J=7.5, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96-4.00 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.3, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H).

20

【0404】

【化197】

### TRV-1501



30

【0405】

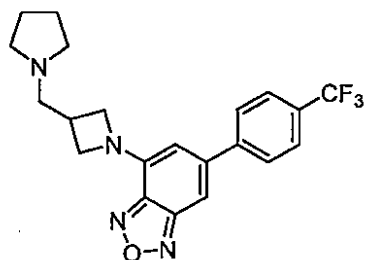
丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸(156mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(4:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1501(163mg、収率66%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.79-1.83 (m, 4H), 2.53-2.57 (m, 4H), 2.83 (d, J=7.6, 2H), 3.09-3.13 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.49 (t, J=8.4, 2H), 5.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.0, 2H), 8.05 (d, J=8.3, 1H).

40

【0406】

50

【化198】

**TRV-1502**

10

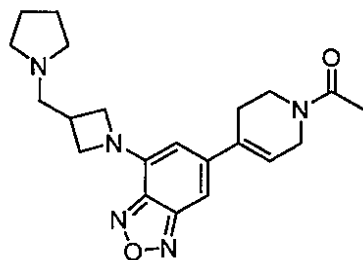
【0407】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(148mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1502(205mg、収率85%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.80-1.83 (m, 4H), 2.53-2.57 (m, 4H), 2.83 (d, J=7.5, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.48 (t, J=8.3, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.73 (s, 4H).

20

【0408】

【化199】

**TRV-1503**

30

【0409】

LDA(6ml、12mmol、THF中2M溶液)を、窒素雰囲気下-78℃で1-Boc-4-ピペリドン(1.99g、10mmol)のTHF(30mL)中の攪拌溶液に滴下添加した。20分後、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)のTHF溶液(10ml)を-78℃で混合物に加え、粘稠性薄黄色溶液を終夜攪拌し、温度を室温に加熱した。混合物にヘキサン30mlを加え、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。tert-ブチル4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.02g、61%)をクロマトグラフィー(5:95EtOAc/ヘキサン)により得た。

40

【0410】

丸底フラスコに、tert-ブチル4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.02g、6.1mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.32g、9.15mmol)、酢酸カリウム(1.79g、18.3mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)(223mg、0.31mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(15mL)を加えた。反応混合物を90℃に2時間加熱した。反応が完結した後、混合物を室温に冷却した。EtOAc(40mL)を加え、反応混合物を水で3回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(1:10EtOAc/ヘキサン)により精製した。tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレ

50

ート1.55g(82%)を固体として得た。

【0411】

丸底フラスコに、TRV-1472(1.422g、4.22mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.500g、4.85mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(195mg、0.169mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(12mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(6mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に2.5時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水50mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、tert-ブチル4-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート1.80g(収率97%)を得た。

10

【0412】

tert-ブチル4-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.80g、4.09mmol)を、0℃にてDCM/CF<sub>3</sub>COOHの溶液(2:1、21ml)中で1時間撹拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、ガスの発生が無くなるまで、0℃で飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を用いて、混合物を注意深く中和した。DCM(50ml)を溶液に加え、混合物を水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。粗製の(4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール)を更には精製せずに次のステップに使用した。

20

【0413】

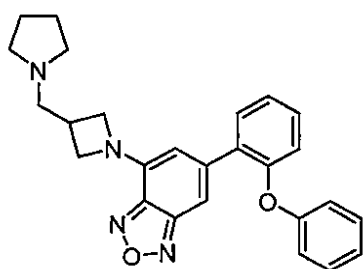
TEA(3.06ml、22mmol)及び無水酢酸(1.04ml、11mmol)を、室温で粗製の(4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール)(250mg、0.735mmol)のTHF(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を3時間撹拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、反応物をヘキサン/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(6:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1503(210mg75%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.77-1.84 (m, 4H), 2.16 (s, 1.28H), 2.19 (s, 1.72H), 2.51-2.56 (m, 4H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.80 (d, J=7.5, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.69 (t, J=5.6, 0.85H), 3.83 (t, J=5.8, 1.15H), 3.96-4.00 (m, 2H), 4.17 (d, J=3.0, 0.85H), 4.28 (d, J=2.4, 1.15H), 4.42 (t, J=7.7, 2H), 5.87 (s, 0.43H), 5.90 (s, 0.57H), 6.15 (s, 0.43H), 6.24 (s, 0.57H), 6.90 (s, 0.57H), 6.94 (s, 0.43H).

30

【0414】

【化200】

**TRV 1504**



40

【0415】

反応バイアルに、TRV1472(0.19g、0.56mmol)、(2-フェノキシフェニル)ボロン酸(0.14g、0.67mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.032g、0.028mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol

50



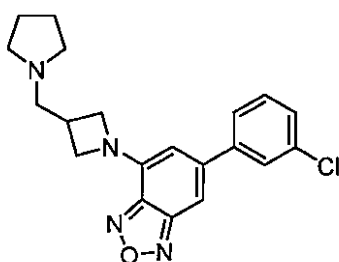
)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンと酢酸エチルとの5:1混合物溶媒中トリエチルアミン2%及びメタノール2%)により精製して、TRV1504(0.20g、収率84%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

= 7.52 (dt, J<sub>1</sub> = 1.51 Hz, J<sub>2</sub> = 7.53 Hz, 1H), 7.38 (dt, J<sub>1</sub> = 1.75 Hz, J<sub>2</sub> = 7.80 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.54 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.53 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (t, J = 7.40 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.32 (t, J = 8.16 Hz, 2H), 3.87 (dd, J<sub>1</sub> = 6.12 Hz, J<sub>2</sub> = 8.03 Hz, 2H), 3.01 (七重線, J = 7.28 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).

10

【0416】

【化201】

**TRV 1505**

20

【0417】

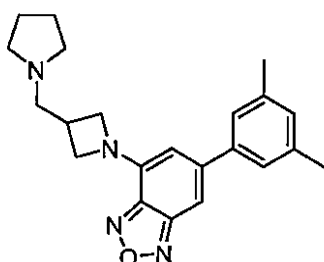
反応バイアルに、TRV1472(0.16g、0.48mmol)、(3-クロロフェニル)ボロン酸(0.10g、0.64mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.028g、0.024mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(3mL、2.0M、6.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンと酢酸エチルとの5:1混合物溶媒中トリエチルアミン2%及びメタノール2%)により精製して、TRV1505(0.15g、収率85%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

30

= 7.60 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 4.04 (dd, J<sub>1</sub> = 5.90 Hz, J<sub>2</sub> = 8.66 Hz, 2H), 3.10 (七重線, J = 6.97 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 4H).

【0418】

【化202】

**TRV 1506**

40

【0419】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(3,5-ジメチルフェニル)ボロン酸(0.15g、1.00mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.086g、0.074mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再

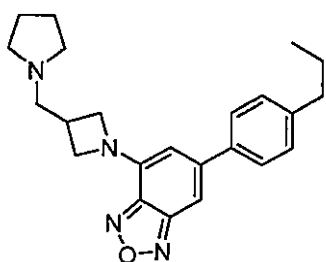
50

度充填した。バイアルにジオキササン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンと酢酸エチルとの5:1混合物溶媒中トリエチルアミン5%及びメタノール1.5%)により精製して、TRV1506(0.20g、収率75%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.24 (s, 2H), 7.14 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.02 (dd, J<sub>1</sub> = 5.65 Hz, J<sub>2</sub> = 8.41 Hz, 2H), 3.09 (七重線, J = 7.66 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 1.86 - 1.77 (m, 4H).

10

【0420】

【化203】

**TRV 1507**

20

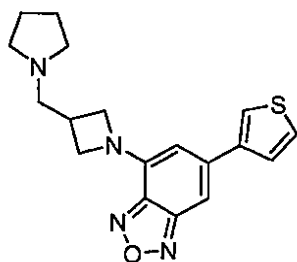
【0421】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(4-プロピルフェニル)ボロン酸(0.16g、1.00mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.086g、0.074mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキササン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンと酢酸エチルとの5:1混合物溶媒中トリエチルアミン5%及びメタノール1.5%)により精製して、TRV1507(0.25g、収率90%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.55 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.88 Hz, 2H), 4.02 (dd, J<sub>1</sub> = 5.65 Hz, J<sub>2</sub> = 8.41 Hz, 2H), 3.08 (七重線, J = 6.78 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.66 Hz, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 4H), 1.70 (六重線, J = 7.28 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.28 Hz, 3H).

30

【0422】

【化204】

**TRV 1509**

40

【0423】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、チオフェン-3-イルボロン酸(0.13g、1.0

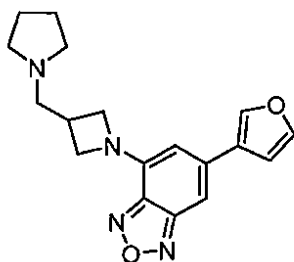
50

0mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンと酢酸エチルとの5:1混合物溶媒中トリエチルアミン5%及びメタノール1%)により精製して、TRV1509(0.20g、収率79%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.58 (t, J = 2.13 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.01 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.41 Hz, 2H), 4.03 (dd, J<sub>1</sub> = 5.90 Hz, J<sub>2</sub> = 8.46 Hz, 2H), 3.09 (七重線, J = 6.59 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 4H).

10

【 0 4 2 4 】

【 化 2 0 5 】

**TRV 1510**

20

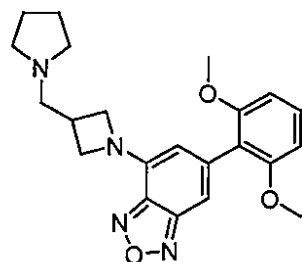
【 0 4 2 5 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、フラン-3-イルボロン酸(0.15g、1.30mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンと酢酸エチルとの5:1混合物溶媒中トリエチルアミン5%及びメタノール1%)により精製して、TRV1510(0.18g、収率75%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.81 (s, 1H), 7.52 (t, J = 1.63 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (t, J = 0.87 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.45 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.01 (dd, J<sub>1</sub> = 5.77 Hz, J<sub>2</sub> = 8.54 Hz, 2H), 3.08 (七重線, J = 6.72 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

30

【 0 4 2 6 】

【 化 2 0 6 】

**TRV 1511**

40

【 0 4 2 7 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(2,6-ジメトキシフェニル)ボロン酸(0.1

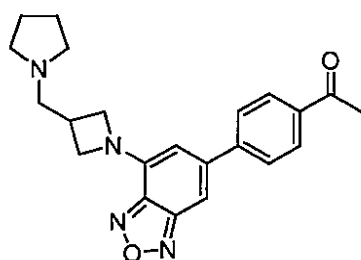
50

8g、1.00mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンと酢酸エチルとの5:1混合物溶媒中トリエチルアミン5%及びメタノール1%)により精製して、TRV1511(0.21g、収率72%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.33 (t, J = 8.26 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.39 (t, J = 8.16 Hz, 2H), 3.96 (dd, J<sub>1</sub> = 5.65 Hz, J<sub>2</sub> = 8.41 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.04 (七重線, J = 6.65 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).

10

【 0 4 2 8 】

【 化 2 0 7 】

**TRV-1512**

20

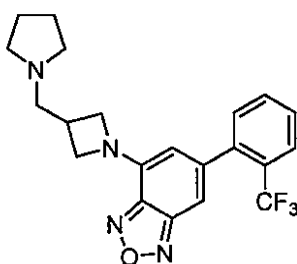
【 0 4 2 9 】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(4-アセチルフェニル)ボロン酸(128mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90に4時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(3:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1512(199mg、収率88%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.80-1.83 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.82 (d, J=7.5, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.48 (t, J=8.3, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.19(d, J=1.0, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H).

30

【 0 4 3 0 】

【 化 2 0 8 】

**TRV-1514**

40

【 0 4 3 1 】

丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(148mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90に4時間加熱

50

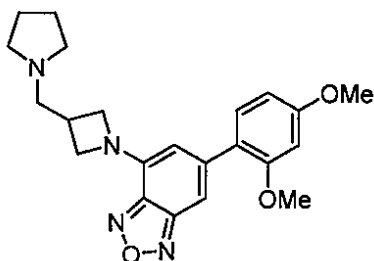
した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1514(190mg、収率79%)をオレンジ色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.78-1.82 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.81 (d, J=7.3, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.3, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.8, 1H), 7.52 (t, J=7.4, 1H), 7.60 (t, J=7.5, 1H), 7.77 (d, J=7.5, 1H).

【0432】

【化209】

### TRV-1515

10



【0433】

20

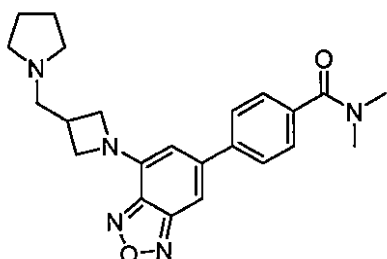
丸底フラスコに、TRV-1472(202mg、0.6mmol)、(2,4-ジメトキシフェニル)ボロン酸(142mg、0.78mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.03mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に2時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1515(190mg、収率61%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.78-1.82 (m, 4H), 2.55 (s, br, 4H), 2.81 (d, J=7.3, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.41 (t, J=8.2, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H).

30

【0434】

【化210】

### TRV-1516



40

【0435】

丸底フラスコに、TRV-1472(250mg、0.742mmol)、(4-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ボロン酸(172mg、0.89mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(43mg、0.037mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.5mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に2.5時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(5:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1516(207mg、収率85%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

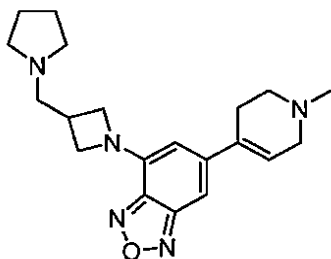
50

): 1.80-1.84 (m, 4H), 2.54-2.56 (m, 4H), 2.82 (d, J=7.3, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.02-4.06 (m, 2H), 4.47 (t, J=8.2, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.3, 1H), 7.66 (d, J=8.3, 2H).

【 0 4 3 6 】

【 化 2 1 1 】

### TRV-1517



10

【 0 4 3 7 】

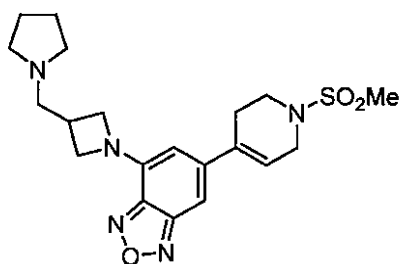
TEA(2.05ml、14.7mmol)及びヨウ化メチル(0.46ml、7.35mmol)を、室温で粗製の(4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール)(250mg、0.735mmol)のDCM(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を5時間攪拌した。反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(7:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物TRV-1517(120mg、46%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.79-1.83 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.79 (d, J=7.5, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.2, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.22 (t, J=3.6, 1H), 6.95 (s, 1H).

20

【 0 4 3 8 】

【 化 2 1 2 】

### TRV-1518



30

【 0 4 3 9 】

TEA(0.41ml、2.94mmol)及びメタンスルホニルクロリド(0.11ml、1.47mmol)を、室温で粗製の(4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール)(250mg、0.735mmol)のDCM(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を5時間攪拌した。反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(5:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物TRV-1518(250mg、81%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.80-1.82 (m, 4H), 2.52-2.57 (m, 4H), 2.66-2.71 (m, 2H), 2.80 (d, J=7.3, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.54 (t, J=5.6, 2H), 3.97-4.01 (m, 4H), 4.42 (t, J=8.2, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.21 (s, br, 1H), 6.93 (s, 1H).

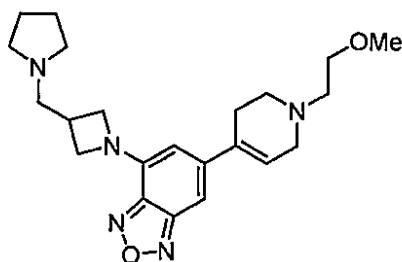
40

【 0 4 4 0 】

50

## 【化 2 1 3】

## TRV-1519



10

## 【 0 4 4 1】

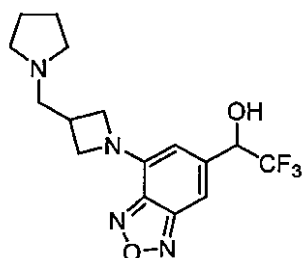
炭酸カリウム (203mg、1.47mmol) 及び 2-プロモ-エチルメチルエーテル (0.316ml、3.3mmol) を、室温で粗製の (4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール) (250mg、0.735mmol) のアセトニトリル (10ml) 中溶液に各々滴下添加した。混合物を終夜撹拌した。反応物を EtOAc/H<sub>2</sub>O (1:1、50ml) によりクエンチした。混合物を 2N NaOH 及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (5:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン) により精製して、化合物 TRV-1519 (180mg、61%) を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.78-1.82 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.60 (s, br, 2H), 2.73 (d, J=5.6, 2H), 2.77-2.80 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.60 (t, J=5.6, 2H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.2, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.21 (t, J=4.0, 1H), 6.93 (s, 1H).

20

## 【 0 4 4 2】

## 【化 2 1 4】

## TRV-1520



30

## 【 0 4 4 3】

フレイム乾燥した 2ツ口フラスコに、TRV-1472 (0.2336g、0.69mmol) を加えた。フラスコを排気し、アルゴンでパージした (3回)。THF (9.2mL) を加え、溶液を -78 に冷却した。nBuLi (0.52mL、ヘキサン中 1.6M 溶液) を 5分かけて加え、反応物を更に 15分間撹拌した。次いで DMF (0.08mL) を無溶媒で加え、-78 で 60分間撹拌した。この時点で、MeOH (1mL) を -78 で加え、反応物を室温に加温した。混合物を水及び EtOAc で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc (3回) で逆抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。次いで粗製のアルデヒドを THF (10mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。CF<sub>3</sub>TMS (0.20mL、1.38mmol) を、続いて TBAF (70 μL) を加えた。反応物を 0 で 5分間撹拌し、次いで室温に加温した。90分後反応は完結した。2N HCl (10mL) でクエンチし、次いで EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (3回) で逆抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を 10%MeOH/DCM カラムで精製して、TRV-1520 (0.0525g、収率 21%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.33 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.49-2.48 (m, 4H, DMSO シグナルと重複), 1.69 (s, 4H).

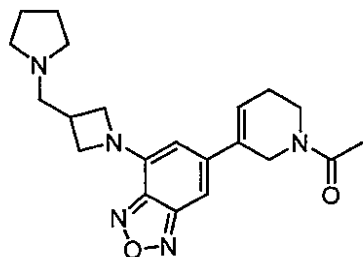
40

50

【 0 4 4 4 】

【 化 2 1 5 】

## TRV-1521



10

【 0 4 4 5 】

LDA (18ml, 23mmol, THF中2M溶液)を、窒素雰囲気下-78<sup>o</sup>で1-Boc-3-ピペリドン(5.97g、30mmol)のTHF(80mL)中攪拌溶液に滴下添加した。20分後、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)のTHF溶液(30ml)を-78<sup>o</sup>で混合物に加え、粘稠性薄黄色溶液を終夜攪拌し、温度を室温に加温した。飽和NH<sub>4</sub>Cl(80ml)を加えた後、混合物を水(100ml)で希釈した。混合物にEtOAc(150ml)を加え、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。tert-ブチル5-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(4.02g, 40.5%)及びtert-ブチル5-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.5g, 25.2%)をクロマトグラフィー(5:95EtOAc/ヘキサン)により得た。

20

【 0 4 4 6 】

丸底フラスコに、tert-ブチル5-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.5g, 7.55mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.88g, 11.33mmol)、酢酸カリウム(2.22g, 22.7mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)(276mg, 0.38mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(40mL)を加えた。反応混合物を90<sup>o</sup>に3時間加熱した。反応が完結した後、混合物を室温に冷却した。EtOAc(40mL)を加え、反応混合物を水で3回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(1:8:12EtOAc/DCM/ヘキサン)により精製した。tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート1.5g(64.3%)を固体として得た。

30

【 0 4 4 7 】

丸底フラスコに、TRV-1472(1.36g, 4.05mmol)、tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.5g、4.85mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(280mg, 0.24mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(16mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(8mL, 2M)を加えた。反応混合物を90<sup>o</sup>に3時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水20mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(1:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、tert-ブチル5-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.7g, 94.4%)を得た。

40

【 0 4 4 8 】

tert-ブチル5-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.7g, 3.86mmol)を、0<sup>o</sup>にてDCM/CF<sub>3</sub>COOHの溶液(2:1, 21ml)中で1時間攪拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、ガスの発生が無くなるまで、0<sup>o</sup>で飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を用いて、混合物を注意深く中和した。NaOH(2N)15mlを溶液に加え、DCM(3×30ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。粗製の4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]

50



オキサジアゾールを更には精製せずに次のステップに使用した。

【0449】

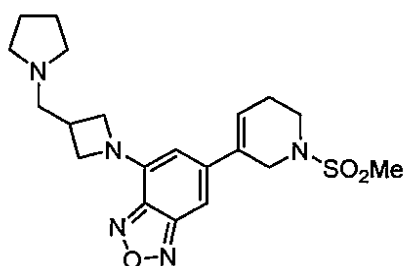
TEA(1.02ml、7.35mmol)及び無水酢酸(0.341ml、3.62mmol)を、室温で粗製の4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(250mg、0.735mmol)のTHF(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を3時間攪拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、反応物をヘキサン/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(6:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1521(230mg、82%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.81 (s, br, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.54 (s, br, 4H), 2.79-2.81 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.61 (t, J=5.8, 1.2H), 3.77 (t, J=5.8, 0.8H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.31-4.47 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 6.32-6.34 (m, 0.6H), 6.42-6.44 (m, 0.4H), 6.87 (s, 0.4H), 6.97 (s, 0.6H).

10

【0450】

【化216】

### TRV-1522



20

【0451】

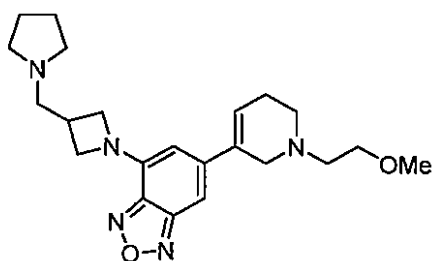
TEA(0.41ml、2.94mmol)及びメタンスルホニルクロリド(0.11ml、1.47mmol)を、室温で粗製の4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(250mg、0.735mmol)のDCM(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を5時間攪拌した。反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(6:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物TRV-1522(240mg、78%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.79-1.83 (m, 4H), 2.48-2.55 (m, 6H), 2.80 (d, J=7.3, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.47 (t, J=5.8, 2H), 3.97-4.01 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.43 (t, J=8.2, 2H), 5.83 (s, 1H), 6.35-6.37 (m, 1H), 6.89 (s, 1H).

30

【0452】

【化217】

### TRV-1523



40

【0453】

炭酸カリウム(507mg、3.68mmol)及び2-ブロモ-エチルメチルエーテル(0.316ml、3.3mmol)

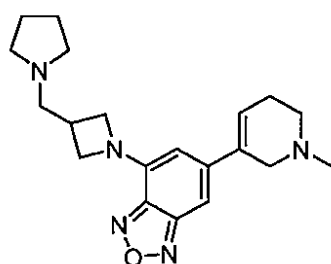
50

1)を、室温で粗製の4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(250mg、0.735mmol)のアセトニトリル(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を終夜撹拌した。反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(4:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物TRV-1523(210mg、72%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.80-1.82 (m, 4H), 2.41-2.42 (m, 2H), 2.54 (s, br, 2H), 2.71 (d, J=5.6, 2H), 2.77-2.81 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.40-3.41 (m, 5H), 3.62 (t, J=5.6, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.0, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.28 (s, br, 1H), 6.87 (s, 1H).

10

【 0 4 5 4 】

【 化 2 1 8 】

**TRV-1524**

20

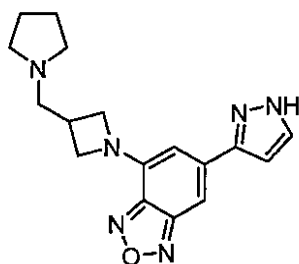
【 0 4 5 5 】

TEA(1.23ml、8.82mmol)及びヨウ化メチル(0.11ml、1.76mmol)を、室温で粗製の4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(300mg、0.882mmol)のDCM(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を2時間撹拌した後、ヨウ化メチル(0.11ml、1.76mmol)を溶液に加え、混合物を更に3時間撹拌した。反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(4:5:100:500、MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物TRV-1524(150 mg、48%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.81-1.86 (m, 4H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.58-2.62 (m, 6H), 2.82 (d, J=7.3, 2H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.41 (t, J=8.2, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.28-6.30 (m, 1H), 6.88 (s, 1H).

30

【 0 4 5 6 】

【 化 2 1 9 】

**TRV 1525**

40

【 0 4 5 7 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(1H-ピラゾール-3-イル)ボロン酸(0.10g、0.90mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol

50

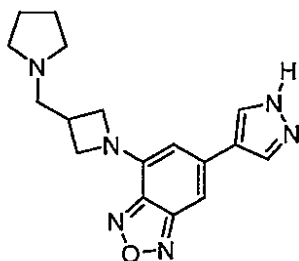
)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー (TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:3:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc 5:8:75:15)により精製して、TRV1525(0.050g、収率21%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) = 13.11 (広幅, 1H), 8.43 (広幅, 1H), 8.13 (広幅, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.34 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 3.92 (dd, J<sub>1</sub> = 5.53 Hz, J<sub>2</sub> = 8.54 Hz, 2H), 2.98 (七重線, J = 6.86 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.53 - 2.37 (m, 4H), 1.76 - 1.62 (m, 4H).

【 0 4 5 8 】

10

【 化 2 2 0 】

### TRV 1526



20

【 0 4 5 9 】

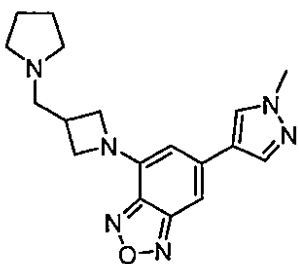
反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.18g、0.90mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー (TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc 5:3:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:10:75:15)により精製して、TRV1526(0.080g、収率33%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.66 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.02 (dd, J<sub>1</sub> = 5.77 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.08 (七重線, J = 6.99 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

30

【 0 4 6 0 】

【 化 2 2 1 】

### TRV 1527



40

【 0 4 6 1 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.18g、0.90mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭

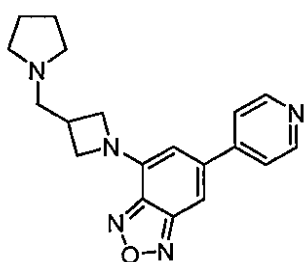
50

酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc 5:3:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:8:75:15)により精製して、TRV1527(0.25g、収率100%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.81 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.44 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 4.01 (dd, J<sub>1</sub> = 5.65 Hz, J<sub>2</sub> = 8.66 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.08 (七重線, J = 7.03 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.62 - 2.49 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 4H).

10

【 0 4 6 2 】

【 化 2 2 2 】

**TRV 1528**

20

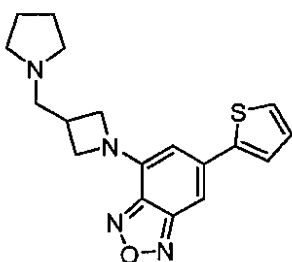
【 0 4 6 3 】

反応バイアルに、TRV1472(0.32g、0.95mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(0.15g、1.20mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.055g、0.048mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc1:1:15:3)により精製して、TRV1528(0.26g、収率82%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.71 (dd, J<sub>1</sub> = 1.64 Hz, J<sub>2</sub> = 6.27 Hz, 1H), 7.52 (dd, J<sub>1</sub> = 1.26 Hz, J<sub>2</sub> = 6.27 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.06 (dd, J<sub>1</sub> = 5.66 Hz, J<sub>2</sub> = 8.66 Hz, 2H), 3.10 (七重線, J = 6.99 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

30

【 0 4 6 4 】

【 化 2 2 3 】

**TRV 1529**

40

【 0 4 6 5 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、チオフェン-2-イルボロン酸(0.13g、1.0mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填

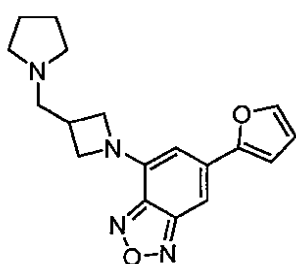
50

した。バイアルにジオキササン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1.2:75:15)により精製して、TRV1529(0.21g、収率83%)を茶褐色固体として得た。  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.54 (dd,  $J_1 = 1.13$  Hz,  $J_2 = 3.64$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J_1 = 1.13$  Hz,  $J_2 = 5.15$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 1.00$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J_1 = 3.64$  Hz,  $J_2 = 5.15$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 1.00$  Hz, 1H), 4.47 (t,  $J = 8.28$  Hz, 2H), 4.03 (dd,  $J_1 = 5.65$  Hz,  $J_2 = 8.66$  Hz, 2H), 3.09 (七重線,  $J = 6.90$  Hz, 1H), 2.82 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

10

【 0 4 6 6 】

【 化 2 2 4 】

**TRV 1530**

20

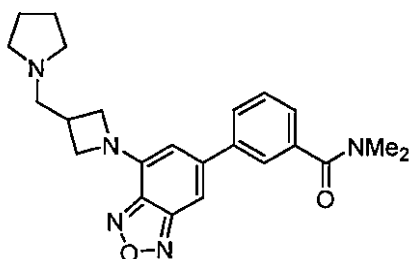
【 0 4 6 7 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、フラン-2-イルボロン酸(0.11g、1.00mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキササン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1.2:75:15)により精製して、TRV1530(0.18g、収率75%)をオレンジ色固体として得た。  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.54 (dd,  $J_1 = 0.75$  Hz,  $J_2 = 1.76$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J_1 = 0.75$  Hz,  $J_2 = 3.76$  Hz, 1H), 6.53 ( $J_1 = 1.76$  Hz,  $J_2 = 3.51$  Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (t,  $J = 8.28$  Hz, 2H), 4.02 (dd,  $J_1 = 5.77$  Hz,  $J_2 = 8.53$  Hz, 2H), 3.08 (七重線,  $J = 6.99$  Hz, 1H), 2.81 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 4H).

30

【 0 4 6 8 】

【 化 2 2 5 】

**TRV 1531**

40

【 0 4 6 9 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(3-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ボロン酸(0.18g、0.91mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気

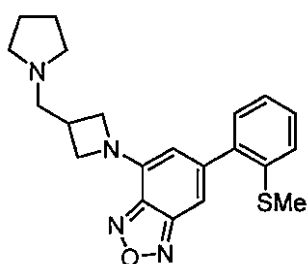
50

し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc:DCM5:4:60:20:20)により精製して、TRV1531(0.24g、収率80%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.51 (dt, J<sub>1</sub> = 1.25 Hz, J<sub>2</sub> = 7.78 Hz, 1H), 7.46 (dt, J<sub>1</sub> = 1.25 Hz, J<sub>2</sub> = 7.53 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.03 (dd, J<sub>1</sub> = 5.77 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (七重線, J = 6.78 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.81 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 4H).

10

【 0 4 7 0 】

【 化 2 2 6 】

**TRV 1532**

20

【 0 4 7 1 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(2-(メチルチオ)フェニル)ボロン酸(0.11g、1.00mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1:75:15)により精製して、TRV1532(0.20g、収率71%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.39 (dt, J<sub>1</sub> = 2.01 Hz, J<sub>2</sub> = 7.66 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.27 (dt, J<sub>1</sub> = 2.01 Hz, J<sub>2</sub> = 7.53 Hz, 1H), 7.23 (dt, J<sub>1</sub> = 1.00 Hz, J<sub>2</sub> = 7.03 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.44 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 4.01 (dd, J<sub>1</sub> = 5.78 Hz, J<sub>2</sub> = 8.79 Hz, 2H), 3.06 (七重線, J = 6.78 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 4H).

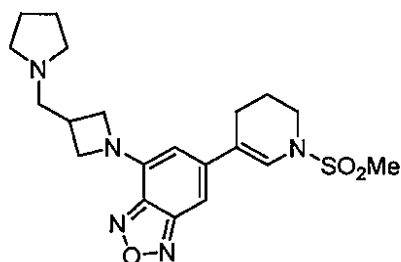
30

【 0 4 7 2 】

【 化 2 2 7 】

**TRV-1533**

40



【 0 4 7 3 】

丸底フラスコに、tert-ブチル5-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,4-ジヒ

50

ドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(4.02g、12.15mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(4.63g、18.22mmol)、酢酸カリウム(3.57g、36.44mmol)及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)(445mg、0.61mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(60mL)を加えた。反応混合物を90℃に3時間加熱した。反応が完結した後、混合物を室温に冷却した。EtOAc(40mL)を加え、反応混合物を水で3回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(1:19、EtOAc/ヘキサン)により精製した。tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート2.27g(60.5%)を固体として得た。

**【0474】**

丸底フラスコに、TRV-1472(2.06g、6.12mmol)、tert-ブチル5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.27g、7.35mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(354mg、0.306mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(16mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(8mL、2M)を加えた。反応混合物を90℃に3時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水20mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル5-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.65g、98.4%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.55 (s, 9H), 1.79-1.83 (m, 4H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.47 (t, J=5.9, 2H), 2.54 (s, br, 4H), 2.78-2.82 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.63 (s, br, 2H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.40 (t, J=8.2, 2H), 5.90 (s, 0.44H), 6.03 (s, 0.6H), 6.86 (s, 1H), 7.43 (s, 0.4H), 7.66 (s, 0.6H).

10

20

**【0475】**

tert-ブチル5-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(440g、1.0mmol)を、0℃にてDCM/CF<sub>3</sub>COOHの溶液(2:1、6ml)中で6時間撹拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、ガスの発生が無くなるまで、0℃で飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を用いて、混合物を注意深く中和した。NaOH(2N)15mlを溶液に加え、DCM(3×10ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。粗製の4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールを更には精製せずに次のステップに使用した。

30

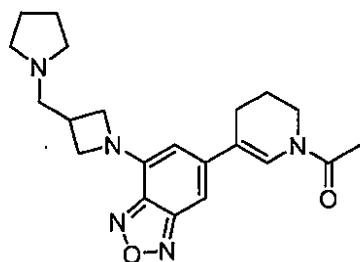
**【0476】**

TEA(1.39ml、10mmol)及び無水酢酸(0.471ml、5mmol)を、室温で4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(粗製物、1mmol)のDCM(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を3時間撹拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから3:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1533(65mg、17%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.79-1.83 (m, 4H), 1.96-2.02 (m, 1.1H), 2.04-2.10 (m, 0.9H), 2.26 (s, 1.35H), 2.31 (s, 1.65H), 2.50-2.55 (m, m, 6H), 2.79-2.82 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 0.9H), 3.76-3.78 (m, 1.1H), 3.96-4.01 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.2, 2H), 5.84 (s, 0.55H), 6.02 (s, 0.45H), 6.90-6.91 (m, 1H), 7.15 (s, 0.55H), 7.93 (s, 0.45H).

40

**【0477】**

【化228】

**TRV-1534**

10

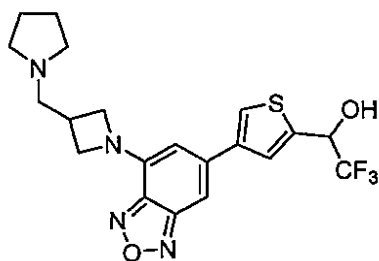
【0478】

TEA(0.7ml、5mmol)及びメタンスルホニルクロリド(0.39ml、5mmol)を、室温で4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(粗製物、1mmol)のDCM(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を3時間攪拌した。反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1534(105mg、25%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.80-1.83 (m, 4H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 6H), 2.79 (d, J=7.5, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.64 (t, J=5.5, 2H), 3.96-4.00 (m, 2H), 4.42 (t, J=8.2, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.19 (s, 1H).

20

【0479】

【化229】

**TRV 1535**

30

【0480】

TRV-1472(0.4g、1.15mmol)及び2-ホルミルチオフェン-4-ボロン酸(0.188g、1.21mmol)を管に加え、管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。DME(2.8mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7mL、3.4mmol、2N水溶液)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.069g、0.06mmol)を加えた。管を密封し、次いで85℃に終夜加熱した。反応物を冷却し、次いでEtOAc及び水で希釈した。有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒドを得た。アルデヒドをカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、次のステップに直接使用した。アルデヒド4-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルバルデヒドをTHF(10mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.19mL)を加え、次いで触媒のTBAF(0.1mL、1.0M溶液)を加えた。30分後、反応物を氷浴から除去し、室温に加温した。TLCにより完結した時点で、0℃に再度冷却し、2N HCl(水溶液)を加え、40分間攪拌し、次いで2N NaOHで塩基性化した。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水(2回)、ブラインで洗浄し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン:メタノール、5:1:0.3:0.1)により精製して、TRV1535(0.210mg、58%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.59(d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.49(s,1H), 7.13(d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.97(s,1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.09-3.03(m,

40

50

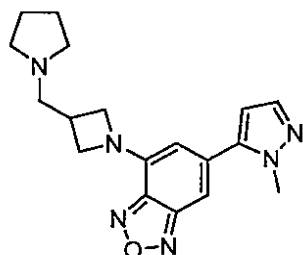


1H), 2.81-2.83(d, J = 8Hz, 2H), 2.58 (m, 4H), 1.85(m, 4H).

【 0 4 8 1 】

【 化 2 3 0 】

### TRV 1536



10

【 0 4 8 2 】

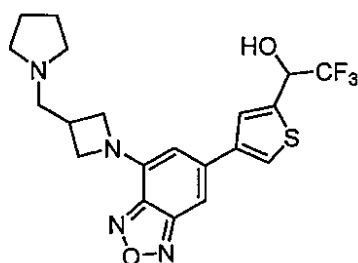
反応バイアルに、TRV1472(0.67g、2.00mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.50g、2.40mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.12g、0.10mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサソ(6mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(3mL、2.0M、6.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:5:75:15)により精製して、TRV1536(0.67g、収率99%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.55 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 0.76 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.01 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.29 Hz, 2H), 4.03 (dd, J<sub>1</sub> = 5.40 Hz, J<sub>2</sub> = 8.67 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.09 (七重線, J = 7.09 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 4H), 1.87 - 1.76 (m, 4H).

20

【 0 4 8 3 】

【 化 2 3 1 】

### TRV 1537



30

【 0 4 8 4 】

6-ブロモ-4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.38g、1.13mmol)の無水THF(6mL)中溶液を、窒素下-78 に冷却した。溶液にn-ブチルリチウム(0.55mL、2.5M、1.38mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、反応混合物を同一温度で30分間攪拌し、次いでトリブチルスズクロリド(0.46mL、1.70mmol)を加えた。反応物を-78 で1時間攪拌した後、メタノールでクエンチした。混合物をラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:ヘキサン:EtOAc2:100:0からTEA:ヘキサン:EtOAc2:95:5)により精製して、4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリ-n-ブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール0.48g(収率77%)を深オレンジ色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7

40

50

.14 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.40 (t,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 3.96 (dd,  $J_1 = 5.77$  Hz,  $J_2 = 8.28$  Hz, 2H), 3.06 (七重線,  $J = 7.53$  Hz, 1H), 2.81 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.35 (六重線,  $J = 7.28$  Hz, 6H), 1.09 (t,  $J = 8.09$  Hz, 6H), 0.91 (t,  $J = 7.28$  Hz, 9H).

【 0 4 8 5 】

反応バイアルに、4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリ-n-ブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.33g、0.60mmol)、1-(4-プロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.16g、0.60mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.035g、0.030mmol)、CuI(0.011g、0.06mmol)及びCsF(0.18g、1.20mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにDMF(4mL)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで50 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:5:75:15)により精製して、TRV1537(0.080g、収率31%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 8.23 (d,  $J = 1.51$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 5.52$  Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.50 (五重線,  $J = 6.52$  Hz, 1H), 4.37 (t,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 3.96 (d,  $J_1 = 6.02$  Hz,  $J_2 = 8.28$  Hz, 2H), 2.99 (七重線,  $J = 7.53$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 4H).

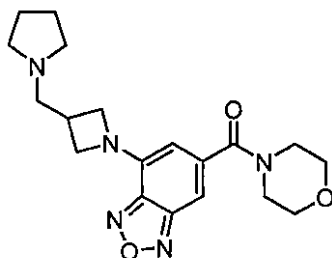
10

【 0 4 8 6 】

【 化 2 3 2 】

20

### TRV 1538



30

【 0 4 8 7 】

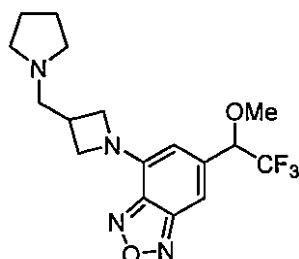
TRV-1472(2.0095g、5.96mmol)をTHF(60mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(4.5mL、ヘキサン中1.6M溶液)を10分かけて滴下添加し、更に10分間攪拌した。室温に徐々に加温しながら、カヌーレによりCO<sub>2</sub>ガスを反応混合物に吹き込んだ。次いで反応物を濃縮して、暗色固体2.12gを得た。次いでこの物質をNMP(70mL)に溶解し、次いでこの混合物のアリコート20mLをHATUカップリングステップに使用した。NMP中のカルボン酸リチウム1(20mL、1を0.6068g)を0 に冷却し、DIPEA(1.0mL、5.91mmol)を、続いてHATU(0.8239g、2.16mmol)を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、モルホリン(0.52mL、5.91mmol)を加え、TLCにより完結するまで反応物を攪拌した。反応物をラインで希釈し、DCM(3回)で抽出した。合わせた層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をクロマトグラフィーにより精製したが、10%MeOH/DCMを用いる最初の試みでは化学的純度>95%を得ることが出来なかった。EtOAc:ヘキサン:TEA(6:4:0.5)を用いて精製を繰り返して、TRV-1538(0.0803g、収率11%)を蠟状固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.06 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.34 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 3.92 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.70 (d,  $J = 10$  Hz, 2H), 2.44 (br s, 4H), 1.67 (br s, 4H).

40

【 0 4 8 8 】

## 【化 2 3 3】

## TRV-1539



10

## 【 0 4 8 9】

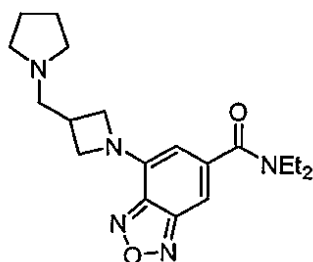
TRV-1520(0.3249g、0.91mmol)をNMP(10mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。NaH(0.0401g、1.00mmol、鉱油中60%)を少しずつ加え、20分間攪拌し、その後、ヨードメタン(0.056mL、0.91mmol)を反応物に加え、混合物を終夜攪拌した。反応物を0 に再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物をDCM(3回)で抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物を8%MeOH/DCMにより、次いでEtOAc/ヘキサン/TEA(6:4:0.5)で再度精製して、TRV-1539(0.0602g、収率18%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DM SO) = 7.20 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.10 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.71 (d, J = 5 Hz, 2H), 2.44 (br s, 4 H), 1.70-1.64 (m, 4H).

20

## 【 0 4 9 0】

## 【化 2 3 4】

## TRV-1540



30

## 【 0 4 9 1】

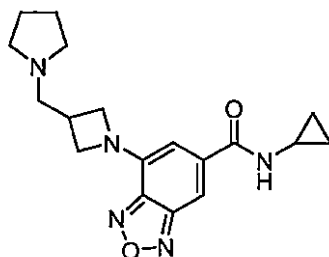
TRV-1472(2.0095g、5.96mmol)をTHF(60mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(4.5mL、ヘキサン中1.6M溶液)を10分かけて滴下添加し、更に10分間攪拌した。室温に徐々に加温しながら、カヌーレによりCO<sub>2</sub>ガスを反応混合物に吹き込んだ。次いで反応物を濃縮して、暗色固体2.12gを得た。次いでこの物質をNMP(70mL)に溶解し、次いでこの混合物のアリコート20mLをHATUカップリングステップに使用した。NMP中のカルボン酸リチウム1(20mL、1を0.6068g)を0 に冷却し、DIPEA(1.0mL、5.91mmol)を、続いてHATU(0.8239g、2.16mmol)を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、ジエチルアミン(1.0mL、5.91mmol)を加え、TLCにより完結するまで反応物を攪拌した。反応物をラインで希釈し、DCM(3回)で抽出した。合わせた層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をクロマトグラフィにより精製したが、EtOAc:ヘキサン:TEA(6:4:0.5)を用いる最初の試みでは化学的純度>95%を得ることが出来なかった。10%MeOH/DCMを用いて精製を繰り返して、TRV-1540(0.0823g、収率12%)を蠟状固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 6.99 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.35 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.68 (br s, 4H), 1.19-1.13 (m, 3H), 1.10-1.03 (m, 3H).

40

## 【 0 4 9 2】

50

【化 2 3 5】

**TRV-1541**

10

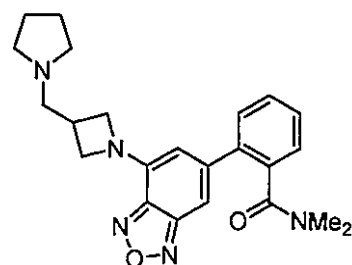
【 0 4 9 3】

TRV-1472(2.0095g、5.96mmol)をTHF(60mL)に溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi(4.5mL、ヘキサン中1.6M溶液)を10分かけて滴下添加し、更に10分間攪拌した。室温に徐々に加温しながら、カヌーレによりCO<sub>2</sub>ガスを反応混合物に吹き込んだ。次いで反応物を濃縮して、暗色固体2.12gを得た。次いでこの物質をNMP(70mL)に溶解し、次いでこの混合物のアリコート20mLをHATUカップリングステップに使用した。NMP中のカルボン酸リチウム1(20mL、1を0.6068g)を0℃に冷却し、DIPEA(1.0mL、5.91mmol)を、続いてHATU(0.8239g、2.16mmol)を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、シクロプロピルアミン(0.41mL、5.91mmol)を加え、TLCにより完結するまで反応物を攪拌した。反応物をブラインで希釈し、DCM(3回)で抽出した。合わせた層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をクロマトグラフィーにより精製したが、EtOAc:ヘキサン:TEA(6:4:0.5)を用いる最初の試みでは化学的純度>95%を得ることが出来なかった。10%MeOH/DCMを用いて精製を繰り返して、TRV-1541(0.0459g、収率6.8%)を蠟状固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 8.57 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.35 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.71 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.45 (br s, 4H), 1.68 (br s, 4 H), 0.72-0.69 (m, 2H), 0.59-0.56 (m, 2H).

20

【 0 4 9 4】

【化 2 3 6】

**TRV 1542**

30

【 0 4 9 5】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(2-(ジメチルカルバモイル)フェニル)硼酸(0.18g、0.91mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90℃に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:3:75:15)により精製して、TRV1542(0.23g、収率77%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.42 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 3.99 (dd, J<sub>1</sub> = 5.65 Hz, J<sub>2</sub> = 8.41 Hz, 2H), 3.06 (七重線, J = 7.03 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.79 (d, J = 7

40

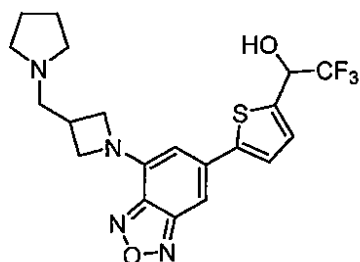
50

.53 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.58 - 2.46 (m, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 4H).

【 0 4 9 6 】

【 化 2 3 7 】

### TRV 1543



10

【 0 4 9 7 】

TRV-1472(0.4g、1.15mmol)及び5-ホルミルチオフェン-2-ボロン酸(0.188g、1.21mmol)を管に加え、管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。DME(2.8mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7mL、3.4mmol、2N水溶液)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.069g、0.06mmol)を加えた。管を密封し、次いで80 に終夜加熱した。反応物を冷却し、次いでEtOAc及び水で希釈した。有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルデヒドを得た。アルデヒドをカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、次のステップに直接使用した。アルデヒド2をTHF(5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.19mL)を加え、次いで触媒のTBAF(0.1mL、1.0M溶液)を加えた。30分後、反応物を氷浴から除去し、室温に加熱した。TLCにより完結した時点で、0 に再度冷却し、2N HCl(水溶液)を加え、40分間攪拌し、次いで2N NaOHで塩基性化した。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水(2回)、ブラインで洗浄し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン:メタノール、5:1:0.3:0.1)により精製して、TRV1543(40mg、28%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.20-7.20(m, 2H), 5.99(s, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.09-3.03(m, 1H), 2.83-2.81(d, J=8Hz, 2H), 2.57(m, 4H), 1.83(m, 4H).

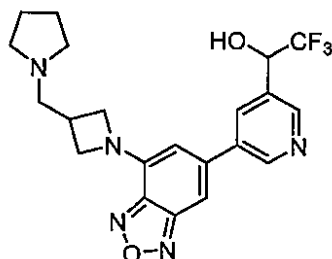
20

【 0 4 9 8 】

30

【 化 2 3 8 】

### TRV 1544



40

【 0 4 9 9 】

4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.4g、0.73mmol)、1-(5-プロモピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.230g、0.9mmol)、CsF(0.45g、2.19mmol)、CuI(14mg、0.073mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.042g、0.0365mmol)をガラス製管に入れ、密封し、次いでこれを脱気し、N<sub>2</sub>でフラッシュした。DMF(10ml)を加え、反応混合物を45 で終夜加熱した。TLCにより反応が完結した後、反応物を冷却し、次いでEtOAc及び水で希釈した。有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、TRV-1544(0.120g、42%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 M

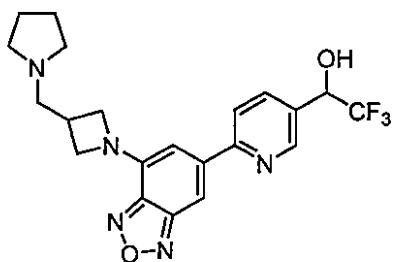
50

Hz, DMSO): 9.03(d, J=3.6Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.19(d, J=4.0Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 5.37-5.45(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.99(m, 2H), 2.97-3.04(m, 1H), 2.72(d, J=8.0Hz, 2H), 2.45(s, 4H), 1.68(s, 4H).

【 0 5 0 0 】

【 化 2 3 9 】

### TRV 1545



10

【 0 5 0 1 】

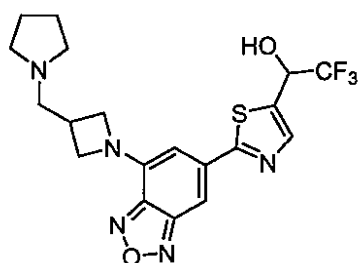
4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.4g、0.73mmol)、1-(6-プロモピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.230g、0.9mmol)、CsF(0.45g、2.19mmol)、CuI(14mg、0.073mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.042g、0.0365mmol)をガラス製管に入れ、密封し、次いでこれを脱気し、N<sub>2</sub>でフラッシュした。DMF(10ml)を加え、反応混合物を45℃で終夜加熱した。TLCにより反応が完結した後、反応物を冷却し、次いでEtOAc及び水で希釈した。有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、TRV-1545(0.108g、36%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 8.80(s, 1H), 8.22(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.14(s, 1H), 6.77(s, 1H), 5.40(m, 1H), 4.39(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.0(m, 1H), 2.72(d, J=4.0Hz, 2H), 2.45(s, 4H), 1.68(s, 4H).

20

【 0 5 0 2 】

【 化 2 4 0 】

### TRV 1546



30

【 0 5 0 3 】

反応バイアルに、4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリ-n-ブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.33g、0.60mmol)、1-(4-プロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.16g、0.60mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.035g、0.030mmol)、CuI(0.011g、0.06mmol)及びCsF(0.18g、1.20mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにDMF(4mL)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで50℃に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:5:75:15)により精製して、2-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジア

40

50

ゾール-5-イル)チアゾール-5-カルバルデヒド0.14g(収率42%)を黄色固体として得た。

【0504】

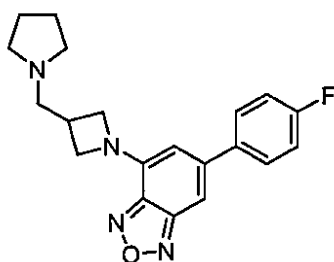
2-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-5-カルバルデヒド(0.14g、0.38mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0℃に冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.085mL、0.57mmol)を、続いてTBAF(0.050mL、THF中1.0M溶液、0.050mmol)を加えた。次いで反応物を60分間撹拌した後、0℃に再度冷却し、4N HCl(水溶液)を加え、60分間撹拌し、次いで3N NaOH水溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:5:75:15)により精製して、TRV1546(0.090g、収率54%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 8.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.20 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.30 (広幅, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.10 (七重線, J = 7.19 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).

10

【0505】

【化241】

### TRV 1547



20

【0506】

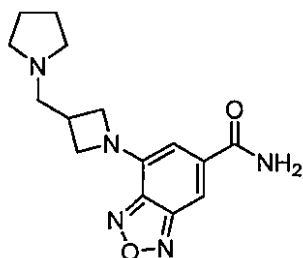
反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(0.14g、1.00mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90℃に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1:75:15)により精製して、TRV1547(0.20g、収率77%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.63 - 7.56(m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.03 (dd, J<sub>1</sub> = 5.77 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.09 (七重線, J = 6.65 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 4H).

30

【0507】

【化242】

### TRV 1548



40

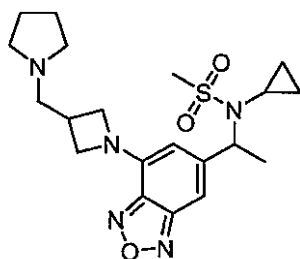
50

## 【 0 5 0 8 】

メチル7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボキシレート(0.2146g、0.68mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、メタノール中7N NH<sub>3</sub>(12mL)を管に加えた。管を密封し、プラスチックシールドの背後で50℃に48時間加熱した。次いで混合物を濃縮して、粗製のアミドを得た。粗製のアミドをクロマトグラフィー(NH<sub>4</sub>OH層を含む10%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1548(0.1439g、収率70%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 8.10 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.35 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 5 Hz, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.70 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.44 (br s, 4H), 1.68-1.65 (m, 4H).

## 【 0 5 0 9 】

## 【 化 2 4 3 】

**TRV 1549**

10

20

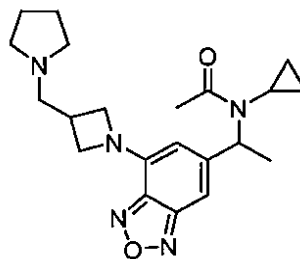
## 【 0 5 1 0 】

TRV-1551(0.1830g、0.54mmol)をDCM(10mL)に溶解し、0℃に冷却した。TEA(0.75mL、5.4mmol)を加え、続いてMeSO<sub>2</sub>Cl(0.21mL、2.7mmol)を滴下添加した。反応物を室温に加熱し、TLCにより完結するまで撹拌した。次いで反応物を濃縮し、残留物を2N NaOH(水溶液)を加えることにより塩基性にした。次いでこの塩基性残留物をDCM(3回)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアミドを得た。物質をクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン:TEA、9:1:0.5)により精製して、TRV-1549(0.1417g、収率63%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.98 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.17 (q, J = 10 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 10 Hz, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (br s, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.81 (br s, 4H), 1.73 (d, J = 10 Hz, 3H), 1.02-0.96 (m, 1H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H).

30

## 【 0 5 1 1 】

## 【 化 2 4 4 】

**TRV-1550**

40

## 【 0 5 1 2 】

TRV-1551(0.2133g、0.62mmol)をDCM(10mL)に溶解し、0℃に冷却した。TEA(0.86mL、6.2mmol)を加え、続いてAcCl(0.22mL、3.1mmol)を滴下添加した。反応物を室温に加熱し、TLCにより完結するまで撹拌した。次いで反応物を濃縮し、残留物を2N NaOH(水溶液)を加えることにより塩基性にした。次いでこの塩基性残留物をDCM(3回)で抽出した。合わせた有

50



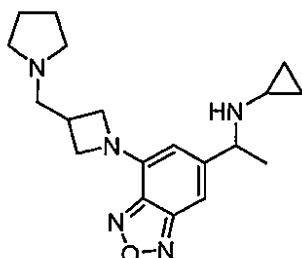
機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアミドを得た。物質をクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン:TEA、9:1:0.5)により精製して、TRV-1550(0.1858g、収率78%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 6.87 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 4.37 (t, J = 10 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 10 Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 5H), 2.031 (s, 3H), 1.79 (s, 4H), 1.67 (d, J = 10 Hz, 3H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.69-0.60 (m, 3H).

【 0 5 1 3 】

【 化 2 4 5 】

### TRV-1551

10



【 0 5 1 4 】

TRV-1472(1.7789g、5.28mmol)を、管中でトルエン(25mL)に溶解し、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(2.4789g、6.86mmol)を加えた。溶液にアルゴンを吹き込むことにより溶液を10分間脱気した。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.6125g、0.53mmol)を加え、管を密封し、混合物を110 °Cで16時間加熱した。アリコートの<sup>1</sup>H NMRは、反応が100%転化に達していることを示した。物質をセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。残留物をDCMに溶解し、KF水溶液で洗浄して、沈殿物を得た。この物質を濾別した。次いで有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をTHF(80mL)に部分的に溶解し、EtOH(6 mL)を加えて溶液を完結させた。次いで溶液を0 °Cに冷却し、2N HCl(水溶液)(11mL)を滴下添加した。0 °Cで5分間撹拌した後、氷浴を除去した。TLCにより完結するまで(60分)撹拌し、次いで濃縮して、THFを除去した。残留物を0 °Cに冷却し、次いで2N NaOH(水溶液)で塩基性にした。この塩基性混合物をDCM(3回)で抽出し、合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のケトン8を得た。次いでこのケトン8をメタノール(50mL)に溶解し、シクロプロピルアミン(0.76mL、11mmol)及びTi(OiPr)<sub>4</sub>(2.1 mL、6.9mmol)を加えて、茶褐色沈殿物を得た。次いでこの混合物を氷浴中で冷却し、NaBH<sub>4</sub>(0.2989g、7.9mmol)を少しずつ加え、次いでTLCにより完結するまで撹拌した。次いで反応物をNH<sub>4</sub>Clを加えてクエンチし、次いでEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製のアミンをクロマトグラフィー(10%MeOH/DCM)により精製して、TRV-1551(0.8689 g、TRV-1472から収率48%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 6.99 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.29 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.69 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.88-1.84 (m, 1 H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.23 (d, J = 5 Hz, 3H), 0.29-0.19 (m, 4H).

20

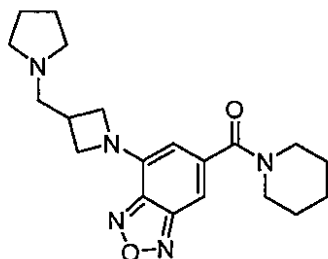
30

40

【 0 5 1 5 】

## 【化246】

## TRV-1552



10

## 【0516】

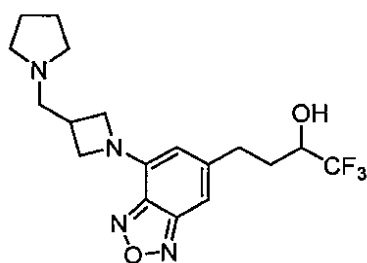
TRV-1472(0.7014g、2.08mmol)をTHF(20mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(1.8mL、ヘキサン中1.6M溶液)を10分かけて滴下添加し、更に10分間攪拌した。室温に徐々に加温しながら、カヌーレによりCO<sub>2</sub>ガスを反応混合物に吹き込んだ。次いで反応物を濃縮して、暗色固体800mgを得た。次いでこの物質をNMP(30mL)に溶解し、次いでこの混合物のアリコート15mLをHATUカップリングステップに使用した。NMP中のカルボン酸リチウム1(15mL、1.04mmolの1)を0 に冷却し、DIPEA(0.54mL、3.12mmol)を、続いてHATU(0.4349g、1.14mmol)を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、ピペリジン(0.31mL、3.13mmol)を加え、TLCにより完結するまで反応物を攪拌した。反応物をラインで希釈し、DCM(3回)で抽出した。合わせた層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製の残留物をクロマトグラフィーにより精製したが、EtOAc:ヘキサン:TEA(6:4:0.5)を用いる最初の試みでは化学的純度>95%を得ることが出来なかった。10%MeOH/DCMを用いて精製を繰り返して、TRV-1552(0.081g、収率21%)を蠟状固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.00 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.34 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.49 (DMSOシグナルと重複, br s, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.46 (s, 2H).

20

## 【0517】

## 【化247】

## TRV-1553



30

## 【0518】

丸底フラスコに、TRV-1472(600mg、1.78mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウム(406mg、1.78mmol)及びPd(OAc)<sub>2</sub>(40mg、0.178mmol)を入れた。フラスコを窒素で数回パージし、次いで乾燥DMF(8ml)、アリルアルコール(0.181ml、2.67mmol)及びTEA(2.47ml、17.8mmol)を混合物に別々に加えた。次いで得られた混合物を55-60 に加熱し、TLCでチェックした。反応が完結した後、EtOAc(50ml)を混合物に加えた。混合物をラインで3回洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。3-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)プロパナル(340mg、60.7%)を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから4:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.78-1.83 (m, 4H), 2.52 (s, br, 4H), 2.78-2.84 (m, 4H), 2.91-2.94 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 2H), 4.38 (t, J=8.2, 2H),

40

50

5.63 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).

【 0 5 1 9 】

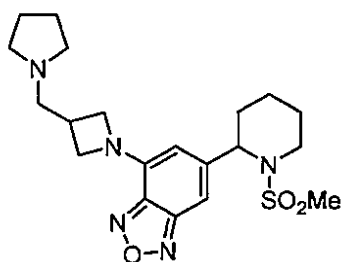
前記アルデヒド(250mg、0.79mmol)を窒素雰囲気下乾燥THF溶液(6ml)中で0℃に冷却した。TMSCF<sub>3</sub>(140ul、0.95mmol)及びTBAF(0.08ml、0.08mmol、1M溶液)を混合物に別々にゆっくり加えた。添加の間赤色から紫色に及び黒色から赤色に変色した。溶液を0℃で2時間撹拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、混合物に水5mlを加え、1時間撹拌した。この混合物にEtOAc(50ml)を加え、1N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。生成物(TRV-1553、220mg、72.6%)を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから4:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.85 (s, br, 4H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.54 (s, br, 4H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.80 (d, J=7.6, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 3H), 4.40 (t, J=8.2, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.82 (s, 1H).

10

【 0 5 2 0 】

【 化 2 4 8 】

### TRV-1554



20

【 0 5 2 1 】

n-BuLi(0.96ml、2.4mmol、4M溶液)を、窒素雰囲気下-78℃でTRV-1472(674mg、2mmol)のTHF(10mL)中の撹拌溶液に滴下添加した。20分後、1-Boc-2-ピペリドン(440mg、2.2mmol)のTHF溶液(5ml)を-78℃で混合物に加え、黒色溶液を1時間撹拌し、MeOHでクエンチした。EtOAc(50ml)を加えた後、混合物を1N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。tert-ブチル(5-オキソ-5-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)カルバメート(360mg、39.3%)を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (s, 9H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 6H), 2.53 (s, br, 4H), 2.79 (d, J=7.6, 2H), 3.00-3.09 (m, 3H), 3.17-3.20 (m, 2H), 4.00-4.04 (m, 2H), 4.45 (t, J=8.2, 2H), 4.63 (s, br, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

30

【 0 5 2 2 】

tert-ブチル(5-オキソ-5-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)カルバメート(280mg、1.0mmol)を、0℃でDCM/CF<sub>3</sub>COOHの溶液(2:1、3ml)中で1時間撹拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、ガスの発生が無くなるまで、0℃で飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を用いて、混合物を注意深く中和した。NaOH(2N)15mlを溶液に加え、DCM(3×10ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物(4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール)を更には精製せずに次のステップに使用した。NaBH<sub>4</sub>(114mg、1.83mmol)を、4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(3,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(210mg、0.61mmol)のMeOH(8ml)中溶液中で室温にて2時間撹拌しながら溶液に加えた。完結していることをTLCによりチェックした後、混合物を濃縮した。NaOH(2N)15mlを残留物に加え、DCM(3×10ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物(化合物3)を更には精製せずに次のステップに

40

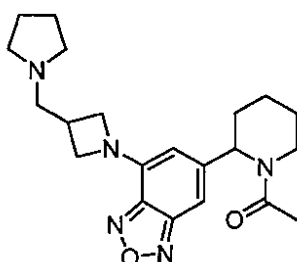
50

使用した。TEA(0.51ml、3.66mmol)及びメタンスルホニルクロリド(0.14ml、1.83mmol)を、室温で6-(ピペリジン-2-イル)-4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(粗製物、0.61mmol)のDCM(10ml)中溶液に各々滴下添加した。混合物を3時間攪拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから4:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、化合物TRV-1554(192mg、75%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.56-1.76 (m, 4H), 1.81 (s, br, 4H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.34 (d, J=8.0, 1H), 2.54 (s, br, 4H), 2.80 (d, J=7.6, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.85 (d, J=7.2, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 4.39-4.43 (m, 2H), 5.01 (d, J=4.8, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.00 (s, 1H).

10

【 0 5 2 3 】

【 化 2 4 9 】

**TRV-1555**

20

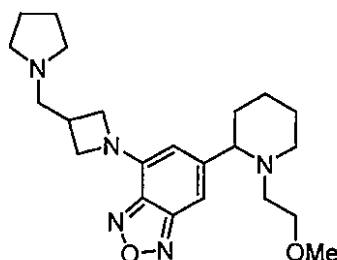
【 0 5 2 4 】

TEA(0.81ml、5.84mmol)及び無水酢酸(0.276ml、2.92mmol)を、室温で6-(ピペリジン-2-イル)-4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(200mg、0.584mmol)のDCM(10ml)中溶液に各々加えた。混合物を2時間攪拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから3:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1555(205mg、91%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52-1.89 (m, 9H), 2.13-2.34 (m, 4H), 2.53 (s, br, 4H), 2.73-2.80 (m, 2.31H), 3.04-3.12 (m, 1.69H), 3.69-3.72 (m, 0.69H), 3.95 (s, br, 2H), 4.34-4.41 (m, 2H), 4.63-4.65 (m, 0.31H), 4.95 (s, br, 0.31H), 5.61-5.67 (m, 1H), 5.88 (s, 0.69H), 6.88 (s, 1H).

30

【 0 5 2 5 】

【 化 2 5 0 】

**TRV-1556**

40

【 0 5 2 6 】

炭酸カリウム(828mg、6mmol)及び2-プロモ-エチルメチルエーテル(0.432ml、4.5mmol)を、6-(ピペリジン-2-イル)-4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ

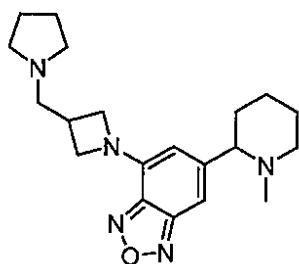
50

[c][1,2,5]オキサジアゾール(513mg、1.5mmol)のアセトニトリル(10ml)中溶液に各々加えた。次いで混合物を50℃に終夜加熱し、更なるバッチの2-プロモ-エチルメチルエーテル(0.144ml、1.5mmol)を加え、50℃で8時間加熱した。反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1556(280mg、46%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31-1.42 (m, 1H), 1.59-1.82 (m, 9H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.54 (s, br, 4H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.80 (d, J=7.6, 2H), 3.03-3.07 (m, 2H), 3.23 (d, J=7.6, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.41 (q, J=8.0, J=6.0, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.91 (s, 1H).

10

【 0 5 2 7 】

【 化 2 5 1 】

**TRV-1557**

20

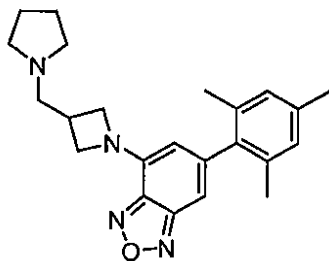
【 0 5 2 8 】

n-BuLi(0.48ml、2.5M、1.2mmol)を、-78℃で6-(ピペリジン-2-イル)-4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(342mg、1.0mmol)のTHF(10ml)中溶液に滴下添加した。混合物を5分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.125ml、2.0mmol)を溶液に加え、混合物を-78℃で1時間攪拌した。反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を2N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから4:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1557(156mg、44%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31-1.41 (m, 1H), 1.55-1.72 (m, 4H), 1.77-1.82 (m, 5H), 2.03-2.13 (m, 4H), 2.54 (s, br, 4H), 2.75-2.81 (m, 3H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.39-4.44 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H).

30

【 0 5 2 9 】

【 化 2 5 2 】

**TRV 1558**

40

【 0 5 3 0 】

反応バイアルに、TRV1472(0.25g、0.74mmol)、(2,4,6-トリメチルフェニル)ボロン酸(0.16g、1.00mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90

50

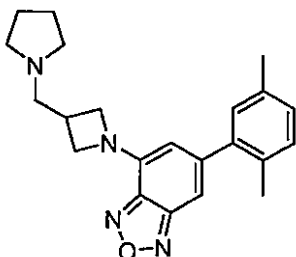
に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1:75:15)により精製して、TRV1558(0.21g、収率75%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 6.96 (d, J = 0.50 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.40 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 3.97 (dd, J<sub>1</sub> = 5.90 Hz, J<sub>2</sub> = 8.16 Hz, 2H), 3.05 (七重線, J = 7.06 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.85 - 1.76 (m, 4H).

【 0 5 3 1 】

【 化 2 5 3 】

### TRV 1559

10



【 0 5 3 2 】

反応バイアルに、TRV1472(0.16g、0.47mmol)、(2,5-ジメチルフェニル)ボロン酸(0.085 g、0.57mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.030g、0.026mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:1:75:15)により精製して、TRV1559(0.17g、収率100%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.18 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.42 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 3.99 (dd, J<sub>1</sub> = 5.77 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.06 (七重線, J = 7.15 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 4H).

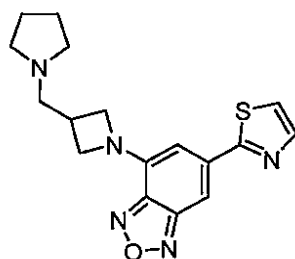
20

30

【 0 5 3 3 】

【 化 2 5 4 】

### TRV 1560



40

【 0 5 3 4 】

反応バイアルに、4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリ-n-ブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.33g、0.60mmol)、2-プロモチアゾール(0.081mL、0.90mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.035g、0.030mmol)、CuI(0.011g、0.06mmol)及びCsF(0.18g、1.20mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにNMP(4mL)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで50 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出し

50

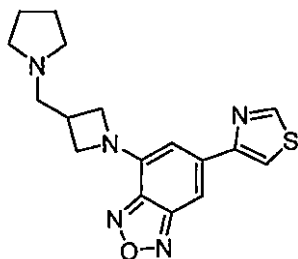
た。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー (TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:0:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:3:75:15)により精製して、TRV1560(0.086g、収率42%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.93 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.53 Hz, 2H), 4.07 (dd, J<sub>1</sub> = 6.02 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.09 (七重線, J = 7.53 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 4H).

【 0 5 3 5 】

【 化 2 5 5 】

**TRV 1561**

10



【 0 5 3 6 】

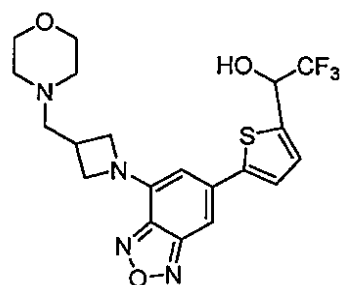
20

反応バイアルに、4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリ-n-ブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.41g、0.75mmol)、4-プロモチアゾール(0.10mL、1.13mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.043g、0.037mmol)、CuI(0.014g、0.076mmol)及びCsF(0.28g、1.86mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにDMF(4mL)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで50 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー (TEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:0:75:15からTEA:MeOH:ヘキサン:EtOAc5:3:75:15)により精製して、TRV1561(0.11g、収率43%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 8.91 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.05 (dd, J<sub>1</sub> = 5.77 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.09 (七重線, J = 7.00 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).

30

【 0 5 3 7 】

【 化 2 5 6 】

**TRV 1562**

40

【 0 5 3 8 】

6-プロモ-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.427g、2.0mmol)及び5-ホルミルチオフェン-2-ボロン酸(0.340g、2.2mmol)をガラス製管に加え、管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。DME(2.8mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.0mL、6mmol、2N水溶液)を、続いてPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.115g、0.1mmol)を加えた。管を密封し、次いで80 に終夜加熱した。反応物を冷

50

却し、次いでEtOAc及び水で希釈した。有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、5-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルバルデヒドを得、これをカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、次のステップに使用した。

【0539】

5-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド(0.2g)をTHF(5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.19mL)を加え、次いで触媒のTBAF(0.1mL、1.0M溶液)を加えた。30分後、反応物を氷浴から除去し、室温に加温した。TLCにより完結した時点で、0 に再度冷却し、2N HCl(水溶液)を加え、40分間攪拌し、次いで2N NaOHで塩基性化した。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水(2回)、ブラインで洗浄し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、80:20)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エタン-1-オール0.2mg(80%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.82(s,1H), 7.42(d,J= 4.0Hz,1H), 7.39(d,J= 8.0Hz,1H), 7.26(d,J= 4.0Hz,1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 2.88(d,J=8.0Hz,1H).

10

【0540】

2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エタン-1-オール(0.172g、0.54mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.185g、0.81mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml、2.16mmol)を加え、混合物を80 で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エタン-1-オールTRV1562を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 700 MHz) = 7.77 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 4.38(m,2H), 3.96(m,2H), 3.54(m,4H), 3.08 (m,1H), 2.64(d, J=8.0Hz, 2H), 2.39(m,4H)

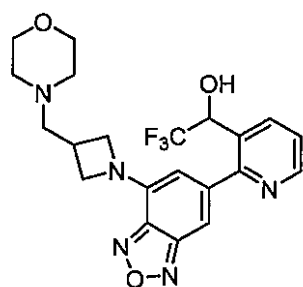
20

【0541】

【化257】

### TRV1563

30



【0542】

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.110g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80 で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オールTRV-1563を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、標題化合物(0.105g、80%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.70 (d, J=4.0Hz,1H), 8.13(d,J=8.0Hz,1H), 7.60(m,1H), 7.12(s,1H), 7.05(s,1H), 5.93(s,1H), 5.28(m,1H), 4.37(m,2H), 3.94(m,2H), 3.56(m,4H), 3.05(m,1H), 2.63(d, J=8.0Hz

40

50

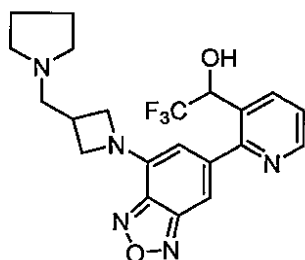


, 2H), 2.37(m, 4H).

【 0 5 4 3 】

【 化 2 5 8 】

### TRV1564



10

【 0 5 4 4 】

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン塩酸塩(0.102g、0.48mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80 で2時間加熱した。TLCにより反応が完了した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル)エタン-1-オールTRV1564を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、

20

標題化合物(0.103g、78%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):

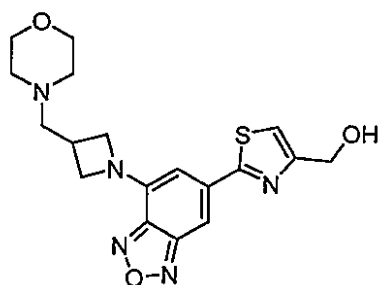
8.70(d, J=4.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.0Hz, 1H), 7.60(m, 1H), 7.12(s, 1H), 7.04(s, 1H), 5.93(s, 1H), 5.27(m, 1H), 4.37(m, 2H), 3.94(m, 2H), 3.02(m, 1H), 2.72(d, J=8.0Hz, 2H), 2.43(m, 4H), 1.67(m, 4H).

【 0 5 4 5 】

【 化 2 5 9 】

### TRV 1565

30



【 0 5 4 6 】

反応バイアルに、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.33g、1.25mmol)、2-プロモチアゾール-4-カルバルデヒド(0.19g、1.00mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.058g、0.050mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキササン(4mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2mL、2.0M、5.0mmol)を加えた。反応バイアルを再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完了するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィ(EtOAc:Hex0:100から10:90)により精製して、2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-4-カルバルデヒド0.13g(収率51%)を無色固体として得た。

40

【 0 5 4 7 】

50

2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-4-カルバルデヒド(0.13g、0.51mmol)のTHF(5mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.15g、4.07mmol)を加えた。これが完結するまで反応混合物を室温で撹拌した。反応物を氷水浴中で冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から20:80)により精製して、2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-4-イル)メタノール0.070g(収率53%)を無色固体として得た。

【0548】

2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-4-イル)メタノール(0.070g、0.27mmol)のアセトニトリル(5mL)中溶液に、1-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン二塩酸塩(0.093g、0.41mmol)を、続いてTEA(0.14mL、1.03mmol)を加えた。次いで反応が完結するまで、反応物を50℃に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:0:25:75から5:10:25:75)により精製して、TRV1565(0.086g、収率80%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7.55 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.48 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.07 (dd, J<sub>1</sub> = 5.52 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.10 (七重線, J = 6.65 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 4.39 Hz, 4H), 2.40 (広幅, 1H).

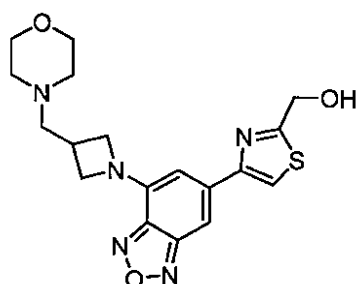
10

20

【0549】

【化260】

**TRV 1566**



30

【0550】

反応バイアルに、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.33g、1.25mmol)、4-プロモチアゾール-2-カルバルデヒド(0.19g、1.00mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ピフェニル)]パラジウム(II)(0.016g、0.020mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(3mL)及びK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(3mL、0.68M、2.0mmol)を加えた。反応バイアルを再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで80℃に終夜加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から10:90)により精製して、4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-カルバルデヒド0.15g(収率59%)を無色固体として得た。

40

【0551】

4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-カルバルデヒド(0.15g、0.59mmol)のTHF(5mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.067g、1.77mmol)を加えた。これが完結するまで反応混合物を室温で撹拌した。反応物を氷水浴中で冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をアセトニトリル(5mL)に溶解した。溶液に1-(ア

50

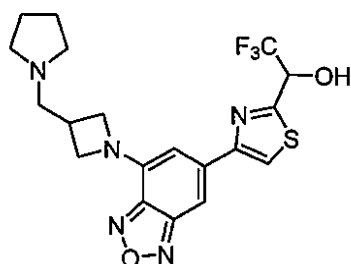
ゼチジン-3-イルメチル)モルホリン二塩酸塩(0.17g、0.74mmol)を、続いてTEA(0.26mL、1.87mmol)を加えた。次いで反応が完結するまで、反応物を50 に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:1:25:75から5:10:25:75)により精製して、TRV1566(0.15g、2ステップで収率66%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.45 (t, J = 8.16 Hz, 2H), 4.07 (dd, J<sub>1</sub> = 5.52 Hz, J<sub>2</sub> = 8.28 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.09 (七重線, J = 6.86 Hz, 1H), 2.78 (広幅, 1H), 2.72 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 4.39 Hz, 4H).

【0552】

10

【化261】

### TRV 1567



20

【0553】

反応バイアルに、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.29g、1.08mmol)、1-(4-ブromoチアゾール-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.22g、0.83mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.048g、0.042mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2mL、2.0M、5.0mmol)を加えた。反応バイアルを再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から15:85)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)エタン-1-オール0.050g(収率19%)を無色固体として得た。

30

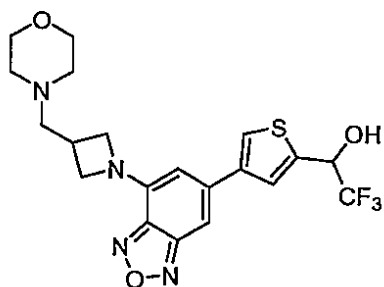
【0554】

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)エタン-1-オール(0.050g、0.16mmol)のアセトニトリル(5mL)中溶液に、1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン二塩酸塩(0.050g、0.24mmol)を、続いてTEA(0.09mL、0.62mmol)を加えた。次いで反応が完結するまで、反応物を50 に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:1:25:75から5:5:25:75)により精製して、TRV1567(0.050g、収率72%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.38 (q, J = 7.27 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.09 (七重線, J = 7.03 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 4H).

40

【0555】

【化 2 6 2】

**TRV 1568**

10

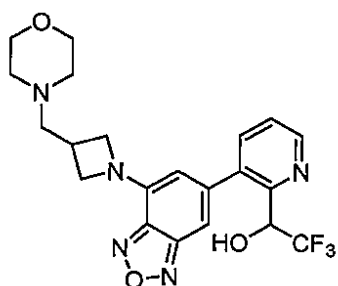
【 0 5 5 6】

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.31mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.108g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.25mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エタン-1-オールTRV1568を得た。ジクロロメタン:メタノール(95:5)溶媒システムを用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、標題化合物(0.118g、83%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.23(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 5.50(m, 1H), 4.37(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.57(m, 4H), 3.06(m, 1H), 2.64(d, J=8.0Hz, 2H), 2.39(m, 2H).

20

【 0 5 5 7】

【化 2 6 3】

**TRV 1569**

30

【 0 5 5 8】

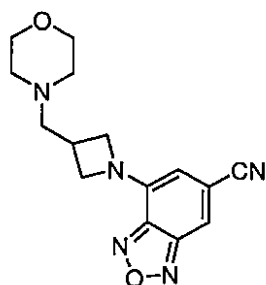
2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.110g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オールTRV1569を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、標題化合物(0.105g、80%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.72(d, J=4.0Hz, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 6.93(s, 1H), 5.67(s, 1H), 5.33(m, 1H), 4.98(d, J=8.0Hz, 1H), 4.43(m, 2H), 4.02(m, 2H), 3.72(m, 4H), 3.10(m, 1H), 2.73(d, J=4.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H).

40

50

【 0 5 5 9 】

【 化 2 6 4 】

**TRV 1570**

10

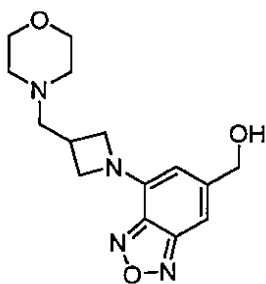
【 0 5 6 0 】

CuCN(594mg、6.6mmol)及びTRV1470(1.06g、3.0mmol)を乾燥NMP(8ml)に加えた。バイアルを窒素で数回パージした。混合物を150℃に加熱し、10時間攪拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、反応物を水酸化アンモニウム水溶液(5ml)でクエンチし、EtOAc(50ml)を溶液に加えた。混合物を1N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボニトリルTRV1570(708mg、79%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.44-2.49 (m, 4H), 2.72 (d, J=7.6, 2H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 4H), 4.05-4.11 (m, 2H), 4.45-4.49 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.40 (s, 1H).

20

【 0 5 6 1 】

【 化 2 6 5 】

**TRV 1571**

30

【 0 5 6 2 】

n-BuLi(2.22ml、2.5M、5.56mmol)を、窒素雰囲気下-78℃でTRV1470(1.51mg、4.28mmol)のTHF(20ml)中溶液に滴下添加した。混合物を10分間攪拌した後、DMF(0.46ml、6.0mmol)を溶液に加え、混合物を-78℃で1時間攪拌した。反応物をMeOH(1ml)によりクエンチし、EtOAc(50ml)を溶液に加えた。混合物を1N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルパルデヒド(980mg、76%)を赤色固体として得た。

40

【 0 5 6 3 】

NaBH<sub>4</sub>(370mg、9.73mmol)を、7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルパルデヒド(980mg、3.24mmol)のMeOH(10ml)中溶液に室温で加えた。混合物を1時間攪拌した後、反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を1N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから10:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)

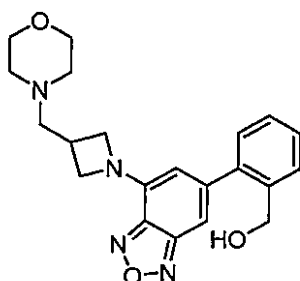
50

により精製して、(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)メタノールTRV1571(560mg、56%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.94 (s, br, 1H), 2.46-2.48 (m, 4H), 2.70 (d, J=7.6, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.95-3.98 (m, 2H), 4.39 (t, J=8.2, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.01 (s, 1H).

【0564】

【化266】

### TRV 1572



10

【0565】

反応バイアルに、6-ブromo-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(1.20g、3.40mmol)、(2-ホルミルフェニル)ボロン酸(0.76g、5.07mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.20g、0.17mmol)を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルに、ジオキサン(15mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(6mL、2.0M、12.0mmol)を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで100℃に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:0:15:75から5:2:15:75)により精製して、2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド0.93g(収率73%)を黄色半固体として得た。

20

【0566】

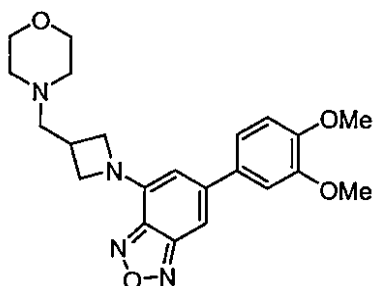
2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(0.20g、0.53mmol)のTHF(5mL)中溶液を、氷水浴中で冷却した。冷却した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.060g、1.60mmol)を少しずつ加えた。これが完結するまで反応混合物を攪拌し、次いで1N HCl水溶液でクエンチし、1N NaOHで塩基性化し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:0:25:75から5:5:25:75)により精製して、TRV1572(0.12g、収率60%)を赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.59 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.45 (dt, J<sub>1</sub> = 1.25 Hz, J<sub>2</sub> = 7.53 Hz, 1H), 7.39 (dt, J<sub>1</sub> = 1.25 Hz, J<sub>2</sub> = 7.53 Hz, 1H), 7.33 (dd, J<sub>1</sub> = 1.51 Hz, J<sub>2</sub> = 7.53 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.68 (d, J = 4.27 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 3.99 (dd, J<sub>1</sub> = 5.77 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.07 (七重線, J = 6.59 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 4.39 Hz, 4H), 1.67 (広幅, 1H).

30

40

【0567】

【化 2 6 7】

**TRV 1573**

10

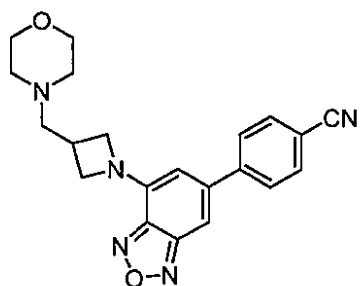
【 0 5 6 8 】

TRV1470(0.250g、0.7mmol)及び3, 4-ジメトキシベンゼンボロン酸(0.155g、0.85mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2mL、2.0M水溶液)をジオキササン(5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.041g、0.035mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80 に終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をISCO上でのクロマトグラフィー(3%MeOH/DCM)により精製して、6-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1573(0.238g、収率82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) = 7.22 (dd, J = 4.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.74(m,4H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.74 (d,J=8.0Hz, 2H), 2.49 (m, 4H)

20

【 0 5 6 9 】

【化 2 6 8】

**TRV 1574**

30

【 0 5 7 0 】

丸底フラスコに、TRV1470(250mg、0.7mmol)、(4-シアノフェニル)ボロン酸(125mg、0.85mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(42mg、0.035mmol)を入れた。脱気した後、ジオキササン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(1.5mL、2M)を加えた。反応混合物を80 に3時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をISCOカラムクロマトグラフィーシステム(2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)上で精製して、4-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンゾニトリルTRV1574(219mg、収率83%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.78(d, J=8.0Hz, 2H), 7.73(d, J=8.0Hz, 2H), 7.16(s, 1H), 5.97(s, 1H), 4.49(t, J=8.0Hz, 2H), 4.07(t, J=8.0Hz, 2H), 3.74(m, 4H), 3.15(m, 1H), 2.74(d, J=8.0Hz, 2H), 2.48

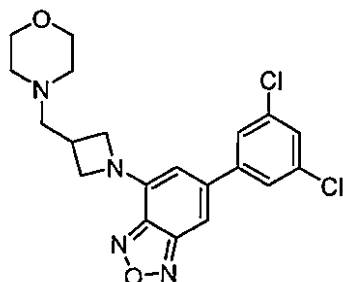
40

50

(m, 4H).

【 0 5 7 1 】

【 化 2 6 9 】

**TRV1575**

10

【 0 5 7 2 】

TRV-1470(0.250g、0.7mmol)及び(3, 5-ジクロロフェニル)ボロン酸(0.162g、0.85mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2mL、2.0M水溶液)をジオキサン(5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.041g、0.035mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80 に3時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をISCO上でのクロマトグラフィー(2%MeOH/DCM)により精製して、6-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1575(0.255g、収率86%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.48 (m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.74(m,4H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

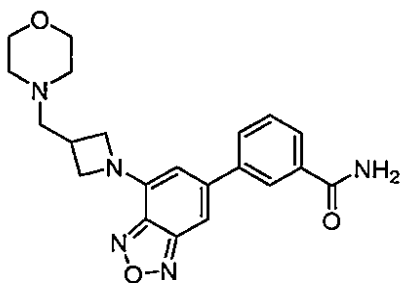
20

【 0 5 7 3 】

【 化 2 7 0 】

**TRV1576**

30



【 0 5 7 4 】

3-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド(0.102g、0.4mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.137g、0.6mmol)を室温でNMP(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.22ml、1.6mmol)を加え、混合物を80 で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミドTRV1576を得た。ジクロロメタン:メタノール(95:5)溶媒システムを用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、標題化合物(0.128g、80%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.22(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.59(t, J=8.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.31(s, 1H), 4.40(t, J=8.0Hz, 2H), 3.98(m, 2H), 3.58(m, 4H), 3.09-3.02(m, 1H), 2.63(d

40

50

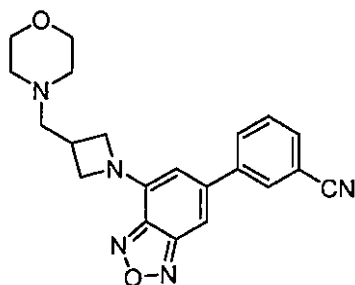


, J=4.0Hz, 2H), 2.38(m, 2H).

【 0 5 7 5 】

【 化 2 7 1 】

### TRV1577



10

【 0 5 7 6 】

丸底フラスコに、TRV-1470(250mg、0.7mmol)、(3-シアノフェニル)ボロン酸(125mg、0.85mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(42mg、0.035mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(1.5mL、2M)を加えた。反応混合物を80℃に3時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をISCOカラムクロマトグラフィ-システム(2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)上で精製して、3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンゾニトリルTRV1577(250mg、収率94%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

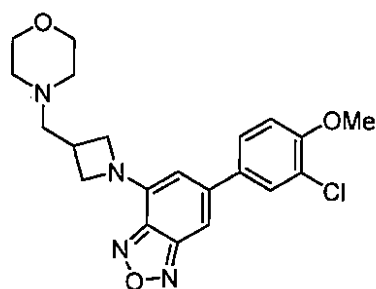
20

7.90(s, 1H), 7.87(d, J=8.0Hz, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61(t, J=8.0Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 5.95(s, 1H), 4.49(t, J=8.0Hz, 2H), 4.07(t, J=8.0Hz, 2H), 3.74(m, 4H), 3.12(m, 1H), 2.74(d, J=4.0Hz, 2H), 2.50(m, 4H),

【 0 5 7 7 】

【 化 2 7 2 】

### TRV1578



30

【 0 5 7 8 】

TRV1470(0.250g、0.7mmol)及び(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(0.158g、0.85mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2mL、2.0M水溶液)をジオキサン(5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.041g、0.035mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に3時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をISCO上でのクロマトグラフィ-(2%MeOH/DCM)により精製して、6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1578(0.225g、収率78%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.65(d, J=4.0Hz, 1H), 7.52-7.49(dd, J=4.0Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.03(d, J=8Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 4.47(t, J=8.0Hz, 2H), 4.04-4.01(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3

40

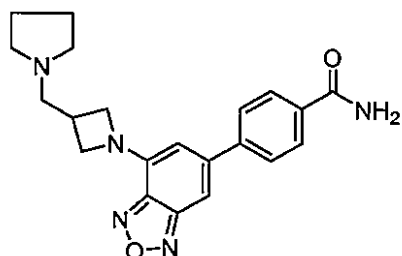
50

.74(m,4H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

【 0 5 7 9 】

【 化 2 7 3 】

### TRV1579



10

【 0 5 8 0 】

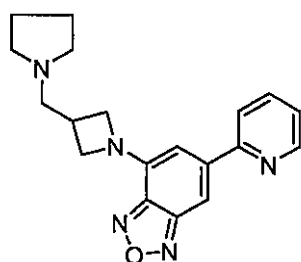
4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド(0.102g, 0.4mmol)及び1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン塩酸塩(0.128g, 0.6mmol)を室温でNMP(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.22ml, 1.6mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、4-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミドTRV1579を得た。ジクロロメタン:メタノール(95:5)溶媒システムを用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、標題化合物(0.10g, 73%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.08(bs, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 2H), 7.88(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(bs, 1H), 7.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 4.41(t, J=8.0Hz, 2H), 4.0(t, J=8.0Hz, 2H), 3.04-2.99(m, 1H), 2.80(m, 2H), 2.40(m, 2H), 1.69(m, 4H).

20

【 0 5 8 1 】

【 化 2 7 4 】

### TRV1580



30

【 0 5 8 2 】

反応バイアルに、4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリ-n-ブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.25g, 0.74mmol)、2-ブロモピリジン(0.90mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg, 0.030mmol)、CuI(11.4mg, 0.06mmol)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(182mg, 1.20mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにNMP(4mL)を加えた。反応物を再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで50℃に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(Combi-Flash RF200システム)により精製して、6-(ピリジン-2-イル)-4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1580を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 8.73 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.07 (dd, J<sub>1</sub> = 5.90 Hz, J<sub>2</sub> = 8.41 Hz, 2H), 3.09 (七重線, J = 6.90 Hz, 1H), 2.81 (

40

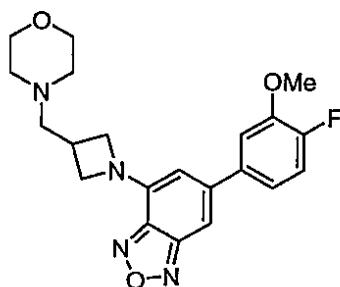
50

d,  $J = 7.28$  Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 4H).

【 0 5 8 3 】

【 化 2 7 5 】

#### TRV1584



10

【 0 5 8 4 】

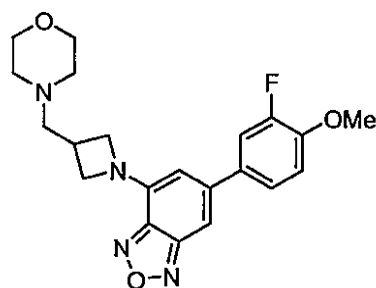
TRV1470(0.250g、0.7mmol)及び(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸(0.145g、0.85mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1.2mL、2.0M水溶液)をジオキサン(5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd( $\text{PPH}_3$ )<sub>4</sub>(0.041g、0.035mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に3時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物を $\text{H}_2\text{O}$ (3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮した。粗製物をISCO上でのクロマトグラフィー(2%MeOH/DCM)により精製して、6-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1584(0.248g、収率88%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7.20-7.15(m, 3H), 7.10(s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.47 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.04-4.01(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.74(m, 4H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.48 (m, 4H).

20

【 0 5 8 5 】

【 化 2 7 6 】

#### TRV1585



30

【 0 5 8 6 】

TRV1470(0.250g、0.7mmol)及び(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(0.145g、0.85mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1.2mL、2.0M水溶液)をジオキサン(5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd( $\text{PPH}_3$ )<sub>4</sub>(0.041g、0.035mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80℃に3時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物を $\text{H}_2\text{O}$ (3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮した。粗製物をISCO上でのクロマトグラフィー(2%MeOH/DCM)により精製して、6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1585(0.260g、収率92%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 4

40

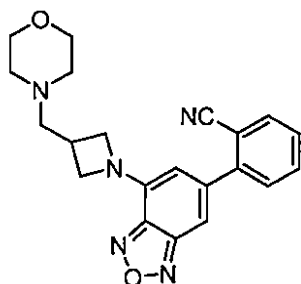
50

00 MHz) = 7.38-7.36(m,2H), 7.10(s,1H), 7.07-7.03(t, J=8Hz,1H), 5.99 (s, 1H), 4.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04-4.02(m, 2H), 3.96(s,3H), 3.75(m,4H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

【 0 5 8 7 】

【 化 2 7 7 】

### TRV1586



10

【 0 5 8 8 】

丸底フラスコに、TRV1470(250mg、0.7mmol)、(2-シアノフェニル)ボロン酸(125mg、0.85mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(42mg、0.035mmol)を入れた。脱気した後、ジオキサン(5mL)及び炭酸ナトリウム水溶液(1.5mL、2M)を加えた。反応混合物を80℃に6時間加熱した。完結していることをTLCによりチェックした後、水10mLを加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物をISCOカラムクロマトグラフィーシステム(2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)上で精製して、2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンゾニトリルTRV1586(150mg、収率57%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

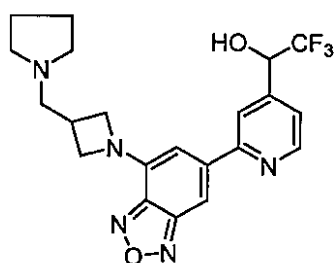
20

7.84(t, J=8.0Hz, 1H), 7.71(t, J=8.0Hz, 1H), 7.49-7.59(m, 2H), 7.10(s,1H), 5.96(s,1H), 4.49(t, J=8.0Hz,2H), 4.07(t, J=8.0Hz,2H), 3.74(m,4H), 3.12(m,1H), 2.74(d, J=8.0Hz,2H), 2.48(m,4H).

【 0 5 8 9 】

【 化 2 7 8 】

### TRV1587



30

【 0 5 9 0 】

4-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリブチルスタンニル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.4g、0.73mmol)、1-(2-プロモピリジン-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.230g、0.9mmol)、CsF(0.45g、2.19mmol)、CuI(14mg、0.073mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.042g、0.0365mmol)をガラス製管に入れ、密封し、次いでこれを脱気し、N<sub>2</sub>でフラッシュした。DMF(10ml)を加え、反応混合物を45℃で終夜加熱した。TLCにより反応が完結した後、反応物を冷却し、次いでEtOAc及び水で希釈した。有機層を水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オールTRV1587(0.08g、26%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

40

8

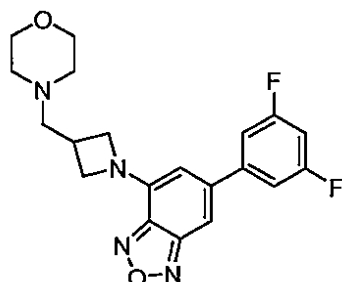
50

.74(d, J=4.0Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.43(d, J=4.0Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.09(m, 1H), 4.42(m, 2H), 3.99(m, 2H), 3.05(m, 1H), 2.83(d, J=8.0Hz, 2H), 2.57(m, 4H), 1.84(m, 4H).

【 0 5 9 1 】

【 化 2 7 9 】

### TRV1588



10

【 0 5 9 2 】

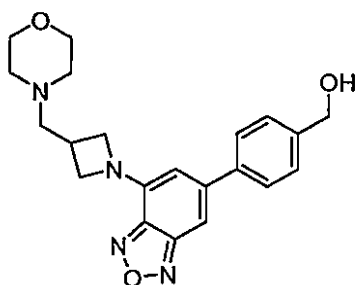
TRV1470(0.250g、0.7mmol)及び(3, 5-ジフルオロフェニル)ボロン酸(0.135g、0.85mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2mL、2.0M水溶液)をジオキササン(5mL)と共に加えた。溶液を10分間脱気し、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.041g、0.035mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、80 に3時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をISCO上でのクロマトグラフィー(2%MeOH/DCM)により精製して、6-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1588(0.240g、収率88%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.15-7.13 (m, 3H), 6.89(t, J=8.0Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.06-4.02(m, 2H), 3.74(m, 4H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H).

20

【 0 5 9 3 】

【 化 2 8 0 】

### TRV1592



40

【 0 5 9 4 】

TRV-1470(0.5571g、1.58mmol)及び4-ホルミルフェニルボロン酸(0.2606g、1.74mmol)を管中に秤量した。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。DME(3.5mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2.4mL、2N水溶液)を管に加えた。溶液にアルゴンガスを吹き込むことにより管を5分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0924g、0.08mmol)を一度に全て加え、管を密封し、95 に4時間加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、DCM及び水で希釈した。層を分離し、水層をDCM(2回)で逆抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製の茶褐色固体を得た。この粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(5%TEA添加物を含む60%EtOAc/ヘキササン)により精製して、アルデヒド3(0.5709g、収率95%)をオレンジ色固体として得た。アルデヒド3(0.2852g、0.75mmol)をMeOH(12.5mL)とTHF(5mL)との混合物に

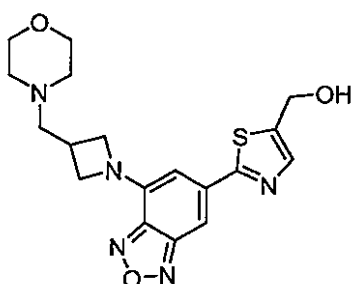
50

溶解し、次いで氷浴中で冷却した。次いで $\text{NaBH}_4$  (0.0567g、1.5mmol)を一度に全て加え、室温に加温しながら、混合物を終夜攪拌した。次いで反応物を0 に再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。次いで水性混合物を2N NaOH(水溶液)で塩基性にした後、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、粗製のベンジルアルコールを得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、TRV1592(0.1551g、収率54%)をオレンジ色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DM SO) = 7.74 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H).

10

【 0 5 9 5 】

【 化 2 8 1 】

**TRV1594**

20

【 0 5 9 6 】

反応バイアルに、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.40g、1.50mmol)、(2-プロモチアゾール-5-イル)メタノール(0.23g、1.19mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.068g、0.059mmol)を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルにジオキササン(4mL)及び $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(2mL、2.0M、5.0mmol)を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで100 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から15:85)により精製して、(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-5-イル)メタノール0.20g(収率68%)を無色固体として得た。

30

【 0 5 9 7 】

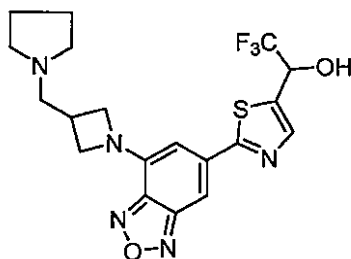
(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-5-イル)メタノール(0.20g、0.80mmol)のアセトニトリル(5mL)中溶液に、1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン二塩酸塩(0.28g、1.20mmol)を、続いてTEA(0.42mL、3.00mmol)を加えた。次いで反応が完結するまで、反応物を50 に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:0:25:75から5:10:25:75)により精製して、TRV1594(0.050g、収率72%)をオレンジ色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 400 MHz) = 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.72 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.57 (t, J = 74.52 Hz, 4H), 3.06 (七重線, J = 6.71 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 4H).

40

【 0 5 9 8 】

## 【化282】

## TRV1597



10

## 【0599】

反応バイアルに、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.16g、0.61mmol)、1-(2-プロモチアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.16g、0.61mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35mg、0.030mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(4mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2mL、2.0M、4.0mmol)を加えた。反応バイアルを再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100

20

## 【0600】

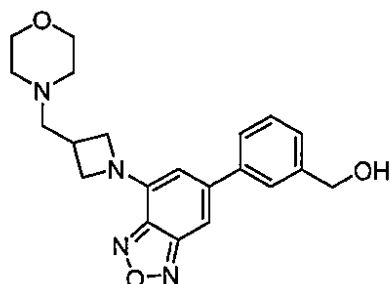
2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オール(0.082g、0.26mmol)のアセトニトリル(5mL)中溶液に、1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン二塩酸塩(0.082g、0.39mmol)を、続いてTEA(0.14mL、1.0mmol)を加えた。次いで反応が完結するまで、反応物を50 に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:1:25:75から5:10:25:75)により精製して、TRV1597(0.10g、収率88%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) = 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.74 (五重線, J = 6.40 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 3.98 (dd, J<sub>1</sub> = 5.77 Hz, J<sub>2</sub> = 8.28 Hz, 2H), 3.00 (七重線, J = 6.71 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 1.74 - 1.61 (m, 4H).

30

## 【0601】

## 【化283】

## TRV1598



40

## 【0602】

反応バイアルに、6-プロモ-4-(3-(ホルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(1.20g、3.40mmol)、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸(0.63g、4.25m

50

mol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.20g、0.17mmol)を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルにジオキサン(10mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(6mL、2.0M、12.0mmol)を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで100 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(5mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:0:15:75から5:2:15:75)により精製して、3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド1.20g(収率93%)を赤色油状物として得た。

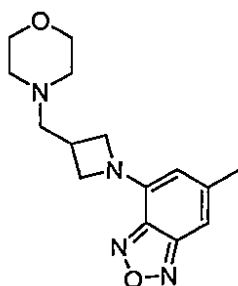
【0603】

3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(0.26g、0.69mmol)のTHF(5mL)中溶液を、氷水浴中で冷却した。冷却した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.040gを1N NaOH水溶液2mLに溶解した、1.06mmol)をゆっくり加えた。これが完結するまで反応混合物を撹拌し、次いで1N HCl水溶液でクエンチし、1N NaOHで塩基性化し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:MeOH:EtOAc:Hex5:0:25:75から5:5:25:75)により精製して、TRV1598(0.086g、収率80%)を茶褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.53 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.44 (t, J = 8.16 Hz, 2H), 4.02 (dd, J<sub>1</sub> = 5.52 Hz, J<sub>2</sub> = 8.53 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.09 (七重線, J = 6.59 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 4.27 Hz, 4H), 1.90 (広幅, 1H).

【0604】

【化284】

### TRV1599



【0605】

n-BuLi(0.64ml、2.5M、1.6mmol)を、窒素雰囲気下-78 でTRV1470(435mg、1.23mmol)のTHF(10ml)中溶液に滴下添加した。混合物を10分間撹拌した後、ヨウ化メチル(0.153ml、2.46mmol)を溶液に加え、混合物を-78 で1時間撹拌した。反応物をMeOH(1ml)によりクエンチし、EtOAc(50ml)を溶液に加えた。混合物を1N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、6-メチル-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1599(205mg、57%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (s, 1H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.70 (d, J=7.6, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.94 (d-d, J=5.6, J=8.4, 2H), 4.37 (t, J=8.2, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H).

【0606】

10

20

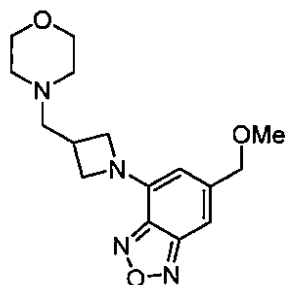
30

40



## 【化 2 8 5】

## TRV1600



10

## 【 0 6 0 7】

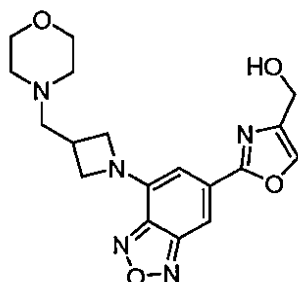
NaH(52mg、1.32mmol)をTRV1571(200mg、0.658mmol)のTHF(10ml)中溶液に0 で加えた。次いでヨウ化メチル(0.122ml、3.0mmol)を溶液に加え、混合物を0 から室温で5時間撹拌した。完結後、反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物を1N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、6-(メトキシメチル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1600(170mg、81%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.46-2.48 (m, 4H), 2.70 (d, J=7.6, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.72-3.74 (m, 4 H), 3.97 (d-d, J=5.6, J=8.3, 2H), 4.38-4.42 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 6.97 (s, 1H).

20

## 【 0 6 0 8】

## 【化 2 8 6】

## TRV1606



30

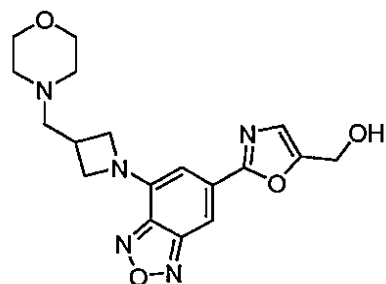
## 【 0 6 0 9】

(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メタノール(0.150g、0.64mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.218g、0.95mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml、1.92mmol)を加え、混合物を80 で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、(2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メタノールTRV1606を得た。ジクロロメタン:メタノール(95:5)溶媒システムを用いるISCOフラッシュクロマトグラフィー上で精製を行って、TRV1606(0.210g、86%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.72 (s, 1H), 7.67(s, 1H), 6.52(s, 1H), 4.71(s, 2H), 4.48(t, J=8.0 Hz, 2H), 4.06(t, J=4.0, 8.0Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 3.11(m, 1H), 2.73(d, J=8.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H)

40

## 【 0 6 1 0】

【化 2 8 7】

**TRV1607**

10

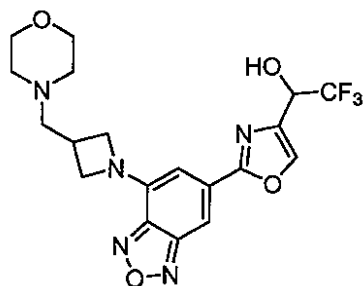
【 0 6 1 1 】

(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)オキサゾール-5-イル)メタノール(0.236g, 1.0mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.343g, 1.5mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.4ml, 3.0mmol)を加え、混合物を80 で6時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗生成物を得た。ジクロロメタン:メタノール(95:5)溶媒システムを用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、(2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)オキサゾール-5-イル)メタノールTRV1607(0.260g, 70%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.65 (s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.79(s, 2H), 4.47(t, J=8.0Hz, 2H), 4.05(t, J=8.0Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 3.12(m, 1H), 2.73(d, J=8.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H).

20

【 0 6 1 2 】

【化 2 8 8】

**TRV1608**

30

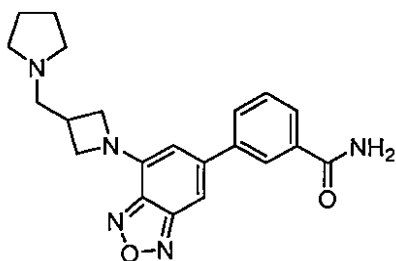
【 0 6 1 3 】

2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルバルデヒド(0.08g, 0.217mmol)をTHF(5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。CF<sub>3</sub>TMS(0.062g, 0.434mmol)を加え、次いで触媒のTBAF(0.05mL, THF中1.0M溶液)を加えた。30分後、反応物を氷浴から除去し、室温に加温した。TLCにより完結した時点で、0 に再度冷却し、2N HCl(水溶液)を加え、40分間攪拌し、次いで2N NaOHで塩基性化した。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を水(2回)、ブラインで洗浄し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:MeOH:Et<sub>3</sub>N, 5:1:0.3:0.3)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)オキサゾール-4-イル)エタン-1-オールTRV1608(0.07mg, 75%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.85(s, 1H), 7.69(s, 1H), 6.50(s, 1H), 5.16(m, 1H), 4.51(t, J=8.0Hz, 2H), 4.09(t, J=8.0Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 3.15(m, 1H), 2.74(d, J=4.0Hz, 2H), 2.49(m, 4H).

40

【 0 6 1 4 】

【化289】

**TRV1609**

10

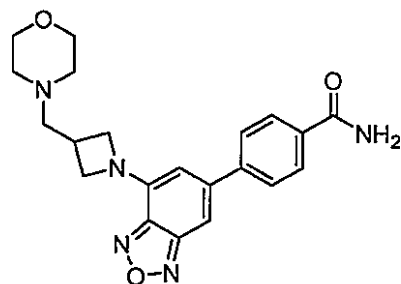
【0615】

3-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド(0.102g、0.4mmol)及び1-(アゼチジン-3-イルメチル)ピロリジン塩酸塩(0.128g、0.6mmol)を室温でNMP(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.22ml、1.6mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗生成物を得た。ジクロロメタン:メタノール(90:10)溶媒システムを用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、3-(7-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミドTRV1609(0.118g、78%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.22(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.94(m, 2H), 7.60(t, J=8.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.32(s, 1H), 4.42(t, J=8.0Hz, 2H), 4.0(t, J=8.0Hz, 2H), 3.02(m, 1H), 2.73(d, J=8.0Hz, 2H), 2.45(m, 4H), 1.68(m, 4H).

20

【0616】

【化290】

**TRV1610**

30

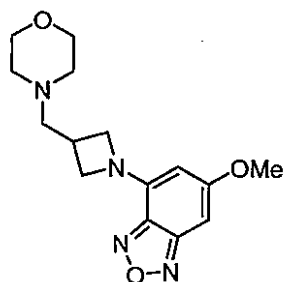
【0617】

4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド(0.102g、0.4mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.137g、0.6mmol)を室温でNMP(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.22ml、1.6mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗製物を得た。ジクロロメタン:メタノール(95:5)溶媒システムを用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、4-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミドTRV1610(0.068g、51%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.08(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.31(s, 1H), 4.41(t, J=8.0Hz, 2H), 3.99(m, 2H), 3.58(m, 4H), 3.08(m, 1H), 2.64(d, J=8.0Hz, 2H), 2.39(m, 4H).

40

【0618】

【化 2 9 1】

**TRV1611**

10

【 0 6 1 9 】

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O中30%、2.65ml)を、室温で4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(700mg、2.65mmol)及びNaOH(1N、2.65ml)のEtOH(10ml)中溶液に滴下添加した。混合物を20分間攪拌した後、反応物をHCl(1N)でクエンチし、pHを2に調節した。反応混合物を濃縮し、EtOAc(20ml)を残留物に加えた。次いで混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(1:10、EtOAc/ヘキサンから1:5EtOAc/ヘキサン)により精製して、7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-オール(330mg、81%)を淡黄色固体として得た。

【 0 6 2 0 】

20

MeI(0.25ml、4mmol)を、室温で7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-オール(154mg、1.0mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(276mg、2.0mmol)のMeCN(10ml)中懸濁溶液に加えた。混合物を終夜攪拌した後、反応物を濃縮乾固した。残留物に更なるバッチのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(518mg、3.75mmol)、4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン2HCl塩(344mg、1.5mmol)及びMeCN(10ml)を加えた。混合物を55℃に6時間加熱した。混合物を室温に冷却した後、EtOAc(30ml)を溶液に加えた。混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから3:2:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、6-メトキシ-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1611(210mg、69%)を黄色固体として、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.44-2.46 (m, 4H), 2.68 (d, J=7.5, 2H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (d-d, J=5.5, J=8.3, 2H), 4.33 (t, J=8.2, 2H), 5.51 (d, J=1.3, 1H), 6.20 (d, J=1.8, 1H).

30

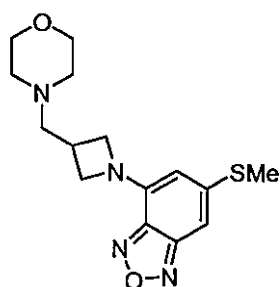
及び5-メトキシ-4-メチル-7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1613(45mg、14%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.32 (s, 3H), 2.46-2.48 (m, 4H), 2.70 (d, J=7.5, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (d-d, J=5.5, J=8.0, 2H), 4.36 (t, J=8.0, 2H), 5.73 (s, 1H).

【 0 6 2 1 】

【化 2 9 2】

**TRV1612**

40



【 0 6 2 2 】

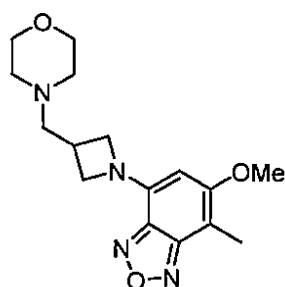
50

n-BuLi (1.0ml、2.5M、2.5mmol) を、窒素雰囲気下 -78 °C で TRV1470 (706mg、2.0mmol) の THF (20ml) 中溶液に滴下添加した。混合物を10分間攪拌した後、二硫化ジメチル (0.233ml、2.5mmol) を溶液に加え、混合物を -78 °C で1時間攪拌した。反応物を MeOH (1ml) によりクエンチし、EtOAc (50ml) を溶液に加えた。混合物を 1N NaOH 及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出 (5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから 2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン) により精製して、6-(メチルチオ)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール TRV1612 (550mg、86%) を赤茶褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.46-2.49 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.69 (d, J=7.5, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.95 (d-d, J=5.5, J=8.4, 2H), 4.38 (t, J=8.2, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H).

10

【 0 6 2 3 】

【 化 2 9 3 】

**TRV1613**

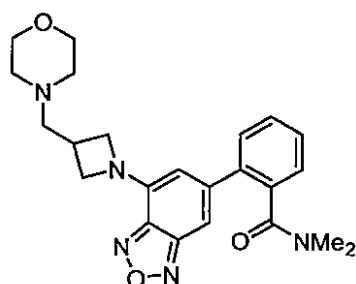
20

【 0 6 2 4 】

詳細な実験は、[00822] 及び [00823] を参照のこと。

【 0 6 2 5 】

【 化 2 9 4 】

**TRV1615**

30

【 0 6 2 6 】

反応バイアルに、6-プロモ-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール (0.44g、1.25mmol)、(2-(ジメチルカルバモイル)フェニル)ボロン酸 (0.30g、1.55mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.072g、0.063mmol) を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルにジオキサン (7.5mL) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (3mL、2.0M、6.0mmol) を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで 90 °C に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH (3mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー (TEA:MeOH:EtOAc:Hex 2:0:15:75 から 2:5:15:75) により精製して、TRV1615 (0.52g、収率 100%) をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.40 (t, J = 8.16 Hz, 2H), 3.98 (dd, J<sub>1</sub> = 5.65 Hz, J<sub>2</sub> = 8.41 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.06 (七重線, J = 6.65 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.65 (s, 3

40

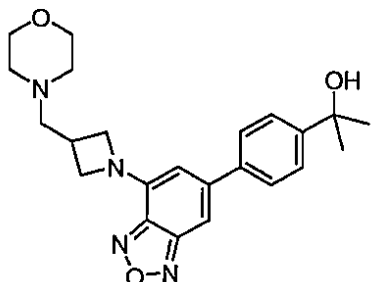
50

H), 2.46 (t, J = 4.27 Hz, 4H).

【 0 6 2 7 】

【 化 2 9 5 】

### TRV1616



10

【 0 6 2 8 】

TRV1470(0.4179g、1.18mmol)及び(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(0.2772g、1.54mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。DME(2.7mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.8mL、2N水溶液)を管に加えた。溶液にアルゴンガスを吹き込むことにより管を5分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.069g、0.06mmol)を一度に全て加え、管を密封し、95

20

に16時間加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、DCM及び水で希釈した。層を分離し、水層をDCM(2回)で逆抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し

、濃縮して、粗製の茶褐色固体を得た。この粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(5%TEA添加物を含む60%EtOAc/ヘキサン)により精製して、メチルエステル5(0.4752g、収率99%)を得た。この物質をTHF(15mL)に溶解し、0

30

に冷却した。MeMgBr(1.2mL、Et<sub>2</sub>O中3.0M溶液)を滴下添加し、反応物を室温に終夜加温した。次いで反応物を再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。これをEtOAc(3回)で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルコールを得た。粗製物をク

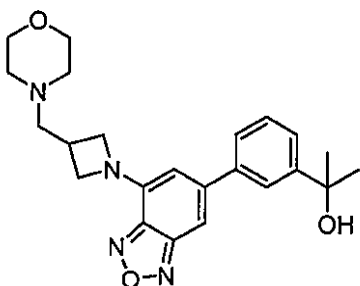
ロマトグラフィー(5%TEA添加物を含む60%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV1616(0.2202g、収率46%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.62

(d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H), 1.45 (s, 6H).

【 0 6 2 9 】

【 化 2 9 6 】

### TRV1617



40

【 0 6 3 0 】

TRV1470(0.4044g、1.14mmol)及び(3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(0.2664g、1.48mmol)を管中に入れた。管を排気し、アルゴンでパージした(3回)。DME(2.6mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.7mL、2N水溶液)を管に加えた。溶液にアルゴンガスを吹き込むことにより管を5分間脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.069g、0.06mmol)を一度に全て加え、管を密封し、95

50

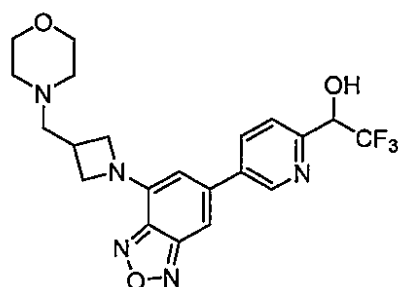
に16時間加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、DCM及び水で希釈した。層を分離し、水層をDCM(2回)で逆抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し

、濃縮して、粗製の茶褐色固体を得た。この粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(5%TEA添加物を含む70%EtOAc/ヘキサン)により精製して、メチルエステル(0.4769g、収率99%)を得た。この物質をTHF(15mL)に溶解し、0℃に冷却した。MeMgBr(1.2mL、Et<sub>2</sub>O中3.0M溶液)を滴下添加し、反応物を室温に終夜加温した。次いで反応物を再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。これをEtOAc(3回)で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、粗製のアルコールを得た。粗製物をクロマトグラフィー(5%TEA添加物を含む60%EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV1617(0.2507g、収率53%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H), 1.48 (s, 6H).

10

【 0 6 3 1 】

【 化 2 9 7 】

**TRV1618**

20

【 0 6 3 2 】

2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.110g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完了した後、これを-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗製のTRV-1618を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オールTRV1618(0.115g、85%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.0(s, 1H), 8.32(dd, J=4.0Hz, 1H), 7.74(d, J=8.0Hz, 1H), 7.47(m, 1H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 5.24(m, 1H), 4.41(t, J=8.0Hz, 2H), 3.98(t, J=8.0Hz, 2H), 3.57(m, 4H), 3.10(m, 1H), 2.64(d, J=4.0Hz, 2H), 2.38(m, 4H).

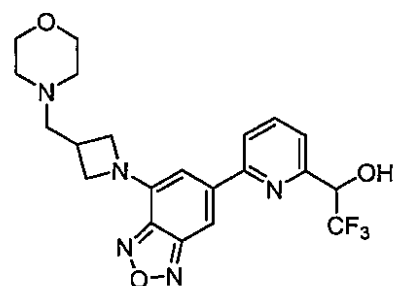
30

【 0 6 3 3 】

【 化 2 9 8 】

**TRV1619**

40



50

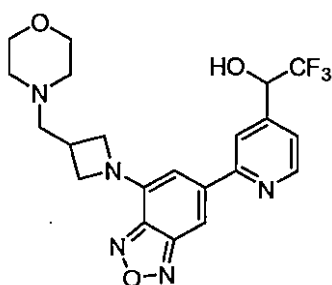
## 【 0 6 3 4 】

2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.110g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完了した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗製のTRV-1569を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オールTRV1619(0.105g、80%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):

10

## 【 0 6 3 5 】

## 【 化 2 9 9 】

**TRV1620**

20

## 【 0 6 3 6 】

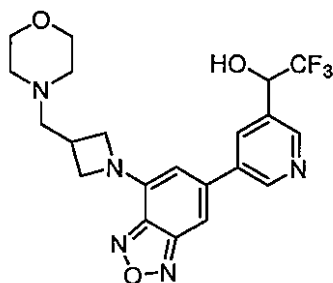
2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.110g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完了した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗製のTRV-1569を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オールTRV1620(0.110g、82%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):

30

## 【 0 6 3 7 】

## 【 化 3 0 0 】

40

**TRV1621**

50



## 【 0 6 3 8 】

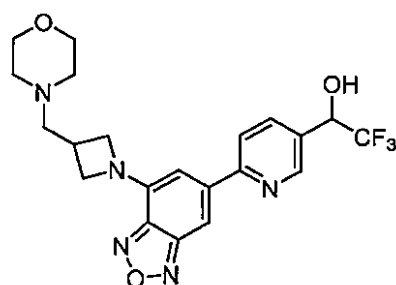
2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.110g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完了した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗製のTRV-1569を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オールTRV-1621(0.099g、75%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):

9.04(d, J=4.0Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 5.43(m, 1H), 4.98(d, J=8.0Hz, 1H), 4.43(t, J=8.0Hz, 2H), 4.01(t, J=8.0Hz, 2H), 3.57(m, 4H), 3.11(m, 1H), 2.64(d, J=4.0Hz, 2H), 2.39(m, 4H).

## 【 0 6 3 9 】

## 【 化 3 0 1 】

## TRV1622



## 【 0 6 4 0 】

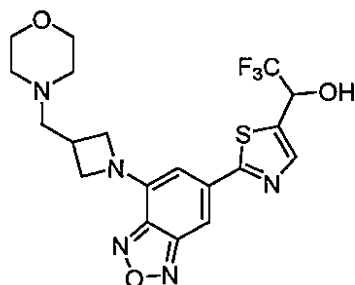
2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.110g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完了した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗製のTRV-1569を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オールTRV1622(0.095g、73%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):

8.80(s, 1H), 8.22(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.0Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.77(s, 1H), 5.41(m, 1H), 4.43(m, 2H), 4.02(m, 2H), 3.96(m, 4H), 3.10(m, 1H), 2.64(d, J=4.0Hz, 2H), 2.38(m, 4H).

## 【 0 6 4 1 】

## 【 化 3 0 2 】

## TRV1625



## 【 0 6 4 2 】

10

20

30

40

50

反応バイアルに、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.35g、1.34mmol)、1-(2-ブromoチアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(0.28g、1.07mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.090g、0.080mmol)を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルにジオキサン(5mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(3mL、2.0M、6.0mmol)を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から20:80)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オール0.20g(収率60%)を無色固体として得た。

10

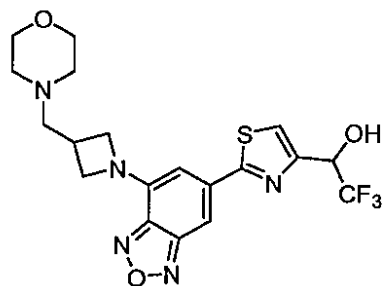
## 【0643】

上記得られた2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-5-イル)エタン-1-オール(0.20g、0.64mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン二塩酸塩(0.23g、1.00mmol)をMeCN(5mL)中で懸濁させた。懸濁液にTEA(0.35mL、2.55mmol)を加えた。得られた溶液を50 に終夜加熱し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:DCM0:100から5:95)により精製して、TRV1625(0.25g、収率86%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.74 (五重線, J = 6.60 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 8.15 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.27 Hz, 4H), 3.07 (七重線, J = 6.65 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 4H).

20

## 【0644】

## 【化303】

**TRV1626**

30

## 【0645】

反応バイアルに、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.29g、1.10mmol)、2-ブromoチアゾール-4-カルバルデヒド(0.19g、1.00mmol)、XPhos Pd G2(0.024g、0.030mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(3mL)及びK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(3.3mL、0.62M、2.05mmol)を加えた。反応バイアルを再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで60 に24時間加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から20:80)により精製して、2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-4-カルバルデヒド0.120g(収率48%)を無色固体として得た。

40

## 【0646】

2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-4-カルバルデヒド(0.22g、0.88mmol)及びトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(0.20mL、1.30mmol)を無水THF(7.5mL)に溶解した。溶液を氷水浴中で冷却した後、TBAF(0.080mL、1M、0.080mmo

50

1)を滴下添加した。これが完結するまで、得られた暗色溶液を氷水浴温で攪拌し、次いで2N HCl水溶液でクエンチした。反応混合物を室温に加温し、0.5時間攪拌し、次いで水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:DCM:Hex0:30:50から20:30:50)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-4-イル)エタン-1-オール0.060g(収率21%)を白色固体として得た。

【0647】

2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-4-イル)エタン-1-オール(0.060g、0.19mmol)のアセトニトリル(5mL)中溶液に、1-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン二塩酸塩(0.060g、0.26mmol)を、続いてTEA(0.10mL、0.72mmol)を加えた。次いで反応が完結するまで、反応物を50 に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:DCM0:100から5:100)により精製して、TRV1626(0.065g、収率76%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) = 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.40 (五重線, J = 6.90 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.15 Hz, 2H), 3.98 (dd, J<sub>1</sub> = 6.02 Hz, J<sub>2</sub> = 8.03 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.40 Hz, 4H), 3.07 (七重線, J = 6.65 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 4H).

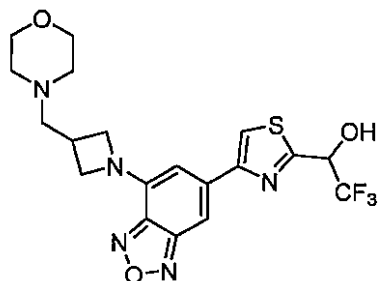
10

【0648】

【化304】

20

### TRV1627



30

【0649】

反応バイアルに、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.58g、2.20mmol)、4-プロモチアゾール-2-カルバルデヒド(0.38g、2.00mmol)、XPhos Pd G2(0.047g、0.060mmol)を入れた。バイアルを脱気し、窒素で再度充填した。バイアルにジオキサン(6.5mL)及びK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(6.5mL、0.62M、4.00mmol)を加えた。反応バイアルを再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで60 に24時間加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から10:90)により精製して、4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-カルバルデヒド0.36g(収率72%)を無色固体として得た。

40

【0650】

4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-カルバルデヒド(0.36g、1.44mmol)及びトリメチル(トリフルオロメチル)シラン(0.35mL、2.28mmol)を無水THF(10mL)に溶解した。溶液を氷水浴中で冷却した後、TBAF(0.15mL、1M、0.15mmol)を滴下添加した。これが完結するまで、得られた暗色溶液を氷水浴温で攪拌し、次いで2N HCl水溶液でクエンチした。反応混合物を室温に加温し、0.5時間攪拌し、次いで水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:DCM:Hex0:30:50か

50

ら20:30:50)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)エタン-1-オール0.050g(収率11%)を白色固体として得た。

【0651】

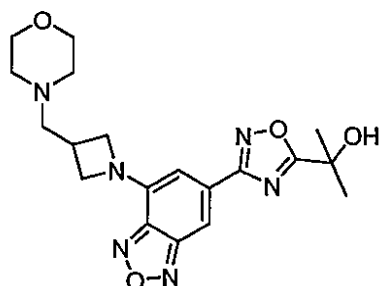
2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)エタン-1-オール(0.050g、0.16mmol)のアセトニトリル(5mL)中溶液に、1-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン二塩酸塩(0.045g、0.20mmol)を、続いてTEA(0.080mL、0.58mmol)を加えた。次いで反応が完結するまで、反応物を50℃に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:DCM0:100から5:100)により精製して、TRV1627(0.060g、収率84%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 8.57 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.67 (五重線, J = 6.65 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.78 Hz, 2H), 3.96 (dd, J<sub>1</sub> = 6.27 Hz, J<sub>2</sub> = 8.03 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.15 Hz, 4H), 3.07 (七重線, J = 6.75 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 4H).

10

【0652】

【化305】

### TRV1628



20

【0653】

CuCN(594mg、6.6mmol)及びTRV1470(1.06g、3.0mmol)を乾燥NMP(8ml)に加えた。バイアルを窒素で数回パージした。混合物を150℃に加熱し、10時間攪拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、反応物を水酸化アンモニウム水溶液(5ml)でクエンチし、EtOAc(50ml)を溶液に加えた。混合物を1N NaOH及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV-1570(708mg、79%)を赤色固体として得た。

30

【0654】

ヒドロキシルアミン塩酸塩(167mg、2.4mmol)及び水酸化ナトリウム(96mg、2.4mmol)を、室温でTRV-1570(598mg、2mmol)のメタノール中溶液に加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を精製せずに次のステップに使用した。

【0655】

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.9mL、5.2mmol)を、窒素下室温でDMF(15mL)中のN-ヒドロキシ-7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボキシミドアミド(664mg、2.0mmol)に加えた。混合物を0℃に冷却し、エチルオキサリルクロリド(0.29mL、2.6mmol)を滴下添加した。0℃で10分間攪拌した後、混合物を室温に、次いで50℃に加熱し、3時間攪拌した。混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、ブライン(3×50mL)で洗浄した。溶液を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、真空中で蒸発させた。残留物を濃度勾配溶出(2:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから2:2:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、エチル3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート(397mg、48%)を赤色油状物として得た。

40

【0656】

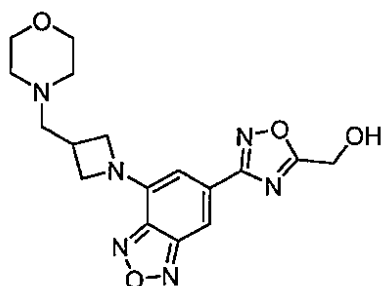
50

MeMgBr(0.50ml、1.5mmol)を、0 でエチル3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート(200mg、0.48mmol)のTHF(10ml)中溶液に加えた。混合物を2時間攪拌した後、反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから3:2:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、TRV1628(130mg、67%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.71 (s, 6H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.72 (d, J=7.5, 2H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 4H), 4.04 (d-d, J=5.5, J=8.5, 2H), 4.46 (t, J=8.3, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

【 0 6 5 7 】

10

【 化 3 0 6 】

**TRV1629**

20

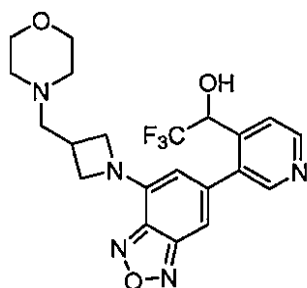
【 0 6 5 8 】

NaBH<sub>4</sub>(46mg、1.21mmol)を、0 でエチル3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート(250mg、0.604mmol)のTHF(10ml)中溶液に加えた。混合物を2時間攪拌した後、反応物をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1、50ml)によりクエンチした。混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから3:2:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メタノールTRV1629(40mg、18%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.48-2.50 (m, 4H), 2.73 (d, J=7.3, 2H), 3.06-3.11 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 4H), 4.03 (d-d, J=5.6, J=8.4, 2H), 4.46 (t, J=8.3, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

30

【 0 6 5 9 】

【 化 3 0 7 】

**TRV1636**

40

【 0 6 6 0 】

2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(0.1g、0.32mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.110g、0.47mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルア

50

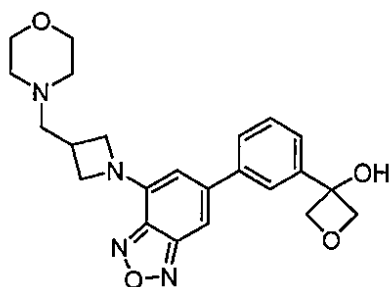
ミン(0.18ml、1.28mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱した。TLCにより反応が完了した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗生成物を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オールTRV1636(0.080g、75%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.74(d, J=8.0Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 7.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(d, J=8.0Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 5.85(s, 1H), 5.24(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.56(m, 4H), 3.09(m, 1H), 2.64(d, J=8.0Hz, 2H), 2.37(m, 4H).

【0661】

10

【化308】

### TRV1638



20

【0662】

TRV1470(0.4197g、1.19mmol)及び3-プロモフェニルボロン酸(0.2510g、1.25mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8mL、2.0M水溶液)をDME(2.7mL)と共に加えた。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0690g、0.059mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、95℃に5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィ(50%EtOAc/ヘキサン+5%TEA)により精製して、アリアルプロミド2(0.3918g、収率75%)を得た。アリアルプロミド(0.3881g、0.90mmol)をTHF(10mL)に溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi(0.74mL、ヘキサン中1.6M溶液)を5分かけて滴下添加した。反応物を15分間攪拌し、次いで3-オキセタノン(0.1042g、1.45mmol)のTHF(1mL)中溶液を滴下添加した。次いで室温にゆっくり加温しながら、反応物を終夜攪拌した。氷浴中で再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次いでEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3回)で逆抽出した。次いで合わせた層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物を最終的にカラムクロマトグラフィ(70%EtOAc/ヘキサン+5%TEA)で精製して、TRV1638(0.1406g、収率37%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) = 7.90(s, 1H), 7.69(d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.25(s, 1H), 4.81-4.77(m, 4H), 4.38(t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.98-3.95(m, 2H), 3.57(t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.09-3.01(m, 1H), 2.64(d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38(br s, 4H).

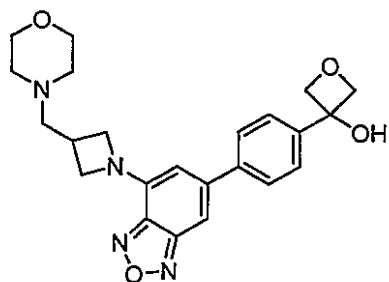
30

40

【0663】

【化 3 0 9】

## TRV1639



10

【 0 6 6 4】

TRV1470(0.4054g、1.15mmol)及び4-プロモフェニルボロン酸(0.2430g、1.21mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.8mL、2.0M水溶液)をDME(2.7mL)と共に加えた。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0670g、0.058mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、95 に5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン+5%TEA)により精製して、アリールブロミド1(0.3273g、収率66%)を得た。アリールブロミド(0.3054g、0.71mmol)をTHF(10mL)に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi(0.50mL、ヘキサン中1.6M溶液)を5分かけて滴下添加した。反応物を15分間攪拌し、次いで3-オキセタノン(0.0793g、1.1mmol)のTHF(1mL)中溶液を滴下添加した。次いで室温にゆっくり加温しながら、反応物を終夜攪拌した。氷浴中で再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次いでEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3回)で逆抽出した。次いで合わせた層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物を最終的にカラムクロマトグラフィー(85%EtOAc/ヘキサン+5%TEA)で精製して、TRV1639(0.1084g、収率36%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) = 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H) 3.09-3.01 (m, 1H), 2.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H).

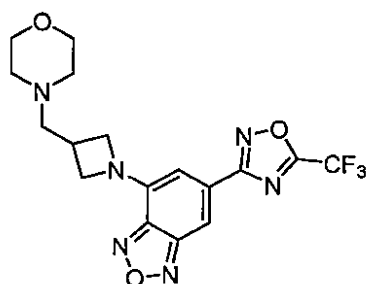
20

30

【 0 6 6 5】

【化 3 1 0】

## TRV1643



40

【 0 6 6 6】

ジソプロピルエチルアミン(1.043ml、6.0mmol)及びトリフルオロ酢酸無水物(0.42ml、3.0mmol)を、室温でN-ヒドロキシ-7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボキシミドアミド(500mg、1.50mmol)のTHF(20ml)及びDMF(30ml)中溶液に別々に加えた。混合物を2時間攪拌した後、反応物にEtOAc(60ml)を

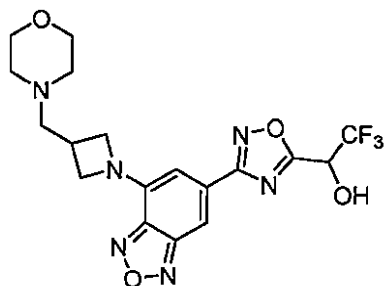
50

加えた。混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから3:5:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1643(350mg、57%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.48-2.50 (m, 4H), 2.73 (d, J=7.5, 2H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 4H), 4.09 (d-d, J=5.3, J=8.5, 2H), 4.51 (t, J=8.2, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

【0667】

【化311】

### TRV1644



10

20

【0668】

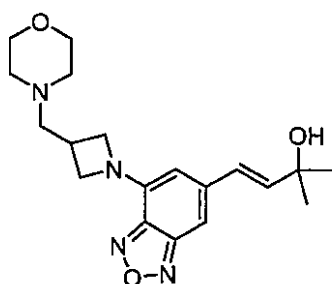
DCC(618mg、3.0mmol)を、N-ヒドロキシ-7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボキシミドアミド(500mg、1.5mmol)及び3,3,3-トリフルオロ-乳酸(432mg、3.0mmol)のTHF(20ml)及びDMF(30ml)中溶液に室温に加えた。混合物を3時間攪拌した後、反応物を70℃に終夜加熱した。更に1当量のDCC(309mg、1.5mmol)及び3,3,3-トリフルオロ-乳酸(216mg、1.5mmol)を反応混合物に加え、反応物をこの温度で8時間攪拌した。反応物にEtOAc(60ml)を加えた。混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(1:99、MeOH/DCMから3:97、MeOH/DCM)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-オールTRV1644(350mg、53%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.50-2.52 (m, 4H), 2.74 (d, J=7.5, 2H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 4H), 4.05 (d-d, J=5.5, J=8.5, 2H), 4.47 (t, J=8.3, 2H), 5.43 (q, J=5.9, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

30

【0669】

【化312】

### TRV1645



40

【0670】

丸底フラスコに、6-ブロモ-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(3.255g、15.0mmol)、dppp(371mg、0.9mmol)及びPd(OAc)<sub>2</sub>(101mg、0.45mmol)を入れた。フラスコを窒素で数回パージし、次いで乾燥DMF(30ml)、アクリル酸エチル(4.9ml、45.0mmol)及びTEA(

50



6.26ml、45mmol)を混合物に別々に加えた。次いで得られた混合物を80 に加熱した。反応が2時間で完結した後、EtOAc(100ml)を混合物に加えた。混合物をラインで3回洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:95、EtOAc/ヘキサンから6:85EtOAc/ヘキサン)により精製して、エチル(E)-3-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)アクリレート(3.3g、93%)をオレンジ色固体として得た。

【0671】

MeMgBr(10mg、30mmol)を、得られたエチル(E)-3-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)アクリレート(1.652g、7.0mmol)のTHF(35ml)中溶液に-5 で加えた。混合物を4時間撹拌した後、反応物をMeOH(3ml)によりクエンチした。EtOAc(80ml)を混合物に加えた。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl及びラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(5:95、EtOAc/ヘキサンから15:85EtOAc/ヘキサン)により精製して、(E)-4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-2-メチルブタ-3-エン-2-オール(1.0g、64%)を薄黄色固体として得た。

10

【0672】

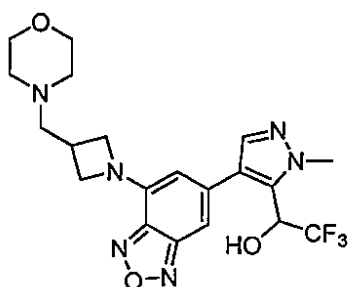
TEA(0.50ml、3.6mmol)を、(E)-4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-2-メチルブタ-3-エン-2-オール(200mg、0.90mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン2HCl塩(309mg、1.35mmol)のMeCN(10ml)中溶液に加えた。混合物を70 に36時間加熱した。混合物を室温に冷却した後、EtOAc(30ml)を溶液に加えた。混合物をラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから4:2:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、(E)-2-メチル-4-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ブタ-3-エン-2-オールTRV1645(230mg、72%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (s, 6H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.71 (d, J=7.3, 2H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 4H), 3.97 (d-d, J=5.8, J=8.2, 2H), 4.41 (t, J=8.2, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.43 (d, J=16.1, 1H), 6.59 (d, J=16.1, 1H), 6.92 (s, 1H).

20

【0673】

【化313】

**TRV1647**



30

【0674】

反応バイアルに、6-プロモ-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.71g、2.00mmol)、1-メチル-4-(3,3,4,4-テトラメチルボロラン-1-イル)-1H-ピラゾール(0.47g、2.30mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.070g、0.061mmol)を入れた。脱気シアルゴンで再度充填した後、ジオキサン(6mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(4.0mL、2.0M、8.0mmol)を加えた。反応バイアルを更に再度脱気し、アルゴンで再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで90 に加熱した。混合物を水で希釈し、2N NaOH(3mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex0:2:25:75から5:2:25:75)により精製して、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール0.70gをオレンジ色固体として得た(収率99%)。

40

【0675】

50

反応バイアルに、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.29g、0.82mmol)を入れた。脱気しアルゴンで再度充填した後、THF(5mL)を加えた。得られた溶液をドライアイス浴中で-78に冷却した。n-BuLi(0.40mL、2.5M、1.00mmol)を滴下添加した。-78で1時間攪拌した後、エチル2,2,2-トリフルオロアセテート(0.36mL、3.00mmol)を加えた。反応物を-78で2時間攪拌した後、メタノールでクエンチした。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex0:2:25:75から5:2:25:75)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-4-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)エタン-1-オン0.20g(収率55%)をオレンジ色固体として得た。

10

## 【0676】

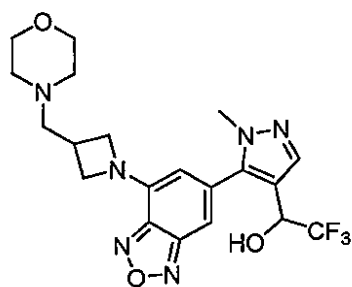
2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-4-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)エタン-1-オン(0.050g、0.16mmol)のメタノール(5mL)中溶液を、氷水浴中で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(0.025g、0.66mmol)を加えた。反応混合物を室温に加温し、これが完結するまで攪拌した。反応物を1N HCl水溶液でクエンチし、水で希釈し、NaOH水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex0:2:25:75から5:2:25:75)により精製して、TRV1647(0.18g、収率90%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.55 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.44 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (広幅, 1H), 4.34 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.16 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.71 (t, J = 4.52 Hz, 4H), 3.01 (七重線, J = 6.90 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 4.27 Hz, 4H).

20

## 【0677】

## 【化314】

## TRV1651



30

## 【0678】

反応バイアルに、6-ブromo-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.65g、3.00mmol)、1-メチル-5-(3,3,4,4-テトラメチルボロラン-1-イル)-1H-ピラゾール(0.72g、3.46mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.10g、0.090mmol)を入れた。脱気しアルゴンで再度充填した後、ジオキササン(8mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(6.0mL、2.0M、12.0mmol)を加えた。反応バイアルを更に再度脱気し、アルゴンで再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで90に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex:DCM 0:50:30から8:50:30)により精製して、4-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール0.45g(収率69%)を無色固体として得た。

40

## 【0679】

4-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.23g、1.04mmol)のDCM(5.0mL)中溶液を、氷水浴中で冷却した。臭素(0.65mL、DCM中2.0M、1.30mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を室温にゆっくり加温し、これが完結するま

50

で撹拌した。反応物を濃縮し、粗生成物を更には精製せずに次のステップに直接使用した。

【0680】

6-(4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.42g、1.41mmol)のアセトニトリル(10mL)中溶液を、1-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン二塩酸塩(0.40g、1.75mmol)を、続いてTEA(1.10mL、7.91mmol)を加えた。次いで反応が完結するまで、反応物を50 に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を更には精製せずに次のステップに直接使用した。

【0681】

反応バイアルに、6-(4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.11g、0.25mmol)を入れた。脱気しアルゴンで再度充填した後、THF(3mL)を加えた。得られた溶液をドライアイス浴中-78 に冷却した。n-BuLi(0.13mL、2.5M、0.31mmol)を滴下添加した。-78 で1時間撹拌した後、エチル2,2,2-トリフルオロアセテート(0.12mL、1.00mmol)を加えた。反応物を-78 で2時間撹拌した後、メタノールでクエンチした。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex0:2:25:75から5:2:25:75)により精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-5-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オン0.040gを得た。

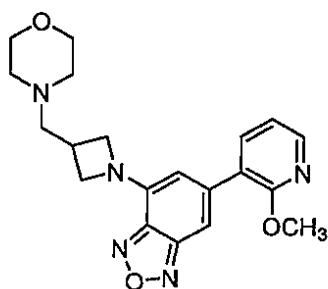
【0682】

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-5-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オン(0.13g、0.28mmol)のTHF(5mL)中溶液を、氷水浴中で冷却した。NaOH水溶液(0.80mL、1M、0.80mmol)中の水素化ホウ素ナトリウム(0.016g、0.42mmol)を加えた。これが完結するまで、反応混合物を氷水浴温で撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:DCMO:100から5:95)により精製して、TRV1651(0.11g、収率88%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.75 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.84 (q, J = 7.03 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 3H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.11 (七重線, J = 6.53 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 4H).

【0683】

【化315】

**TRV1658**



【0684】

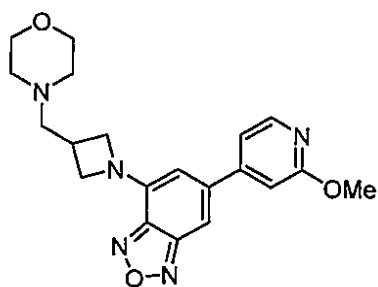
6-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.150g、0.612mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.140g、0.612mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml、1.85mmol)を加え、混

合物を50℃で終夜加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗生成物を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、6-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1658(0.208g、90%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 8.23 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.02(m, 1H), 6.02(s, 1H), 4.44(t, J=8.0Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 3.98(m, 2H), 3.74(m, 4H), 3.11(m, 1H), 2.73(d, J=8.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H)

【0685】

【化316】

10

**TRV1659**

20

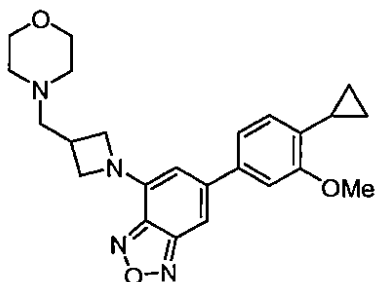
【0686】

6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.150g、0.612mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.140g、0.612mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml、1.85mmol)を加え、混合物を50℃で終夜加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗生成物を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1659(0.2180g、92%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 8.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.12(d, J=8.0Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 5.99(s, 1H), 4.47(t, J=8.0Hz, 2H), 4.05(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.74(m, 4H), 3.14(m, 1H), 2.73(d, J=4.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H).

30

【0687】

【化317】

**TRV1660**

40

【0688】

6-(4-シクロプロピル-3-メトキシフェニル)-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.142g、0.5mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.114g、0.5mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.2ml、1.5mmol)を加え、混合物を50℃で終夜加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗生成物を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:

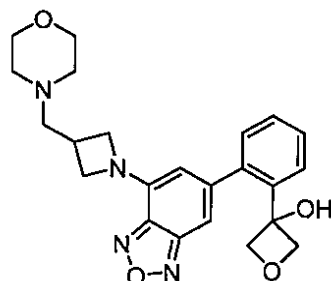
50

5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、6-(4-シクロプロピル-3-メトキシフェニル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1660(0.1780g、85%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): 7.30(s,1H), 7.08(s,1H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H), 7.0(s, 1H), 5.96(s,1H), 4.42(t, J=8.0Hz,2H), 3.99(m,2H), 3.85(s,3H), 3.74(m,4H), 3.10(m,1H), 2.72(d, J=8.0Hz, 2H), 2.47(m, 4H) 1.85(m,1H), 1.51(m,2H), 1.26(m,2H).

【 0 6 8 9 】

【 化 3 1 8 】

### TRV1663



【 0 6 9 0 】

TRV1470(0.4480g、1.27mmol)及び2-プロモフェニルボロン酸(0.2678g、1.33mmol)を管中で密封した。管を排気し、アルゴンでパージした(3サイクル)。2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.9mL、2.0M水溶液)をDME(2.8mL)と共に加えた。次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0734g、0.064mmol)を一度に全て加えた。管を再度密封し、95℃に5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水及びEtOAcで希釈した。層を分離し、次いで水層を逆抽出した。次いで合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O(3回)、ブラインで洗浄し、次いで乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン+5%TEA)により精製して、アリアルプロミド0.4642g(収率85%)を得た。このアリアルプロミド(0.4642g、1.08mmol)をTHF(10mL)に溶解し、-78℃に冷却した。nBuLi(0.90mL、ヘキサン中1.6M溶液)を5分かけて滴下添加した。反応物を15分間攪拌し、次いで3-オキサタノン(0.1247g、1.73mmol)のTHF(1mL)中溶液を滴下添加した。次いで室温にゆっくり加温しながら、反応物を終夜攪拌した。氷浴中で再度冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次いでEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3回)で逆抽出した。次いで合わせた層を水(2回)、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー(85%EtOAc/ヘキサン+5%TEA)で精製して、TRV1663(0.3337g、収率73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) = 7.46-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (br s, 4H).

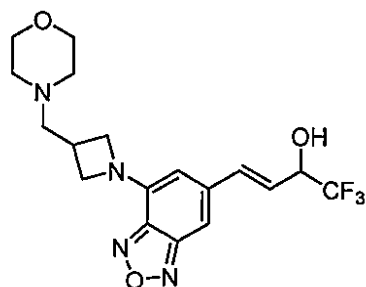
【 0 6 9 1 】

10

20

30

【化 3 1 9】

**TRV1665**

10

【 0 6 9 2】

DIBAL (25.76ml、25.76mmol) を、得られたエチル(E)-3-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)アクリレート(1.52g、6.44mmol)のTHF(35ml)中溶液に-5 で加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、反応物をMeOH(3ml)によりクエンチした。EtOAc(40ml)を混合物に加えた。混合物を1N HCl及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(10:90、EtOAc/ヘキサンから15:85EtOAc/ヘキサン)により精製して、(E)-3-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)プロパ-2-エン-1-オール(340mg、28%)を薄黄色固体として得た。

20

【 0 6 9 3】

TEA(0.98ml、7.08mmol) を、(E)-3-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)プロパ-2-エン-1-オール(340mg、1.77mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン2HCl塩(608mg、2.66mmol)のMeCN(10ml)中溶液に加えた。混合物を70 に48時間加熱した。混合物を室温に冷却した後、EtOAc(30ml)を溶液に加えた。混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから4:2:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、(E)-3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)プロパ-2-エン-1-オール(450mg、77%)を黄色固体として得た。

30

【 0 6 9 4】

デス-マーチンペルヨージナン(694mg、1.64mmol) を、(E)-3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)プロパ-2-エン-1-オール(450mg、1.36mmol)のDCM(15ml)中溶液に室温に加えた。混合物を1時間攪拌した後、反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム(10ml)によりクエンチした。混合物を飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから3:2:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、(E)-3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)アクリルアルデヒド(360mg、81%)をオレンジ色固体として得た。

【 0 6 9 5】

(E)-3-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)アクリルアルデヒド(360mg、1.1mmol) を、窒素雰囲気下乾燥THF溶液(10ml)中で0 に冷却した。TMSCF<sub>3</sub>(0.195ml、1.32mmol)及びTBAF(0.22ml、0.22mmol、1M溶液)を混合物に別々にゆっくり加えた。溶液を0 で2時間攪拌した。完結していることをTLCによりチェックした後、混合物に水5mlを加えた。この混合物にEtOAc(50ml)を加え、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:100:500、TEA/EtOAc/ヘキサンから4:2:100:500MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、(E)-1,1,1-トリフルオロ-4-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ブタ-3-エン-2-オール(280mg、64%)TRV1665をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.48-2.50 (m, 4H), 2.72 (d, J=7.5, 2H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 4H), 3.99 (d-d, J=5.6, J=8.2, 2H), 4

40

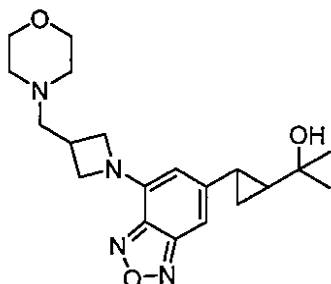
50

.42 (t, J=8.2, 2H), 4.67-4.74 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.26 (d-d, J=6.0, J=16.1, 1H), 6.86 (d, J=16.1, 1H), 6.98 (s, 1H).

【 0 6 9 6 】

【 化 3 2 0 】

### TRV1666



10

【 0 6 9 7 】

250-mLの1ツ口丸底フラスコに、乾燥ジクロロメタン45mL及び1,2-ジメトキシエタン(DME)1.60mL(15.0mmol)を入れた。溶液を-30℃に冷却し、ジエチル亜鉛1.50mL(15.0mmol)を加える。-20℃と-30℃との間の温度に維持しながら、この攪拌溶液にジヨードメタン2.40mL(30.0mmol)を20分間かけて加えた。添加完了後、得られた透明溶液を-10℃で1時間攪拌した。(E)-4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-2-メチルブタ-3-エン-2-オール500mg(2.25mmol)のジクロロメタン10mL中溶液を、アルゴン下カヌーレにより加えた。反応混合物を室温に加温し、24時間攪拌する。完結していることをTLCによりチェックした後、混合物に水5mLを加えた。この混合物を1M HCl及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(10:90、EtOAc/ヘキサンから20:80EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル)プロパン-2-オール(120mg、23%)を得た。

20

【 0 6 9 8 】

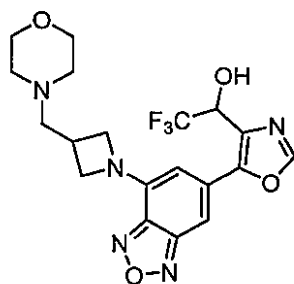
TEA(0.28ml、2.0mmol)を、2-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル)プロパン-2-オール(120mg、0.51mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン2HCl塩(175mg、0.76mmol)のMeCN(10ml)中溶液に加えた。混合物を70℃に30時間加熱した。混合物を室温に冷却した後、EtOAc(30ml)を溶液に加えた。混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出(2:25:75、TEA/EtOAc/ヘキサンから4:2:25:75MeOH/TEA/EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-(2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル)プロパン-2-オールTRV1666(150mg、79%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.93-0.98 (m, 1H), 1.07-1.24 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.42-1.47 (m, 1H), 1.92-1.97 (m, 1H), 2.47 (s, br, 4H), 2.70 (d, J=7.3, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 4H), 3.92-3.95 (m, 2H), 4.36 (t, J=8.0, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.67 (s, 1H).

30

40

【 0 6 9 9 】

【化 3 2 1】

**TRV1667**

10

【 0 7 0 0 】

オキサゾール(0.50mL、7.60mmol)を無水THF(20mL)に溶解した。溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。溶液にn-BuLi(3.5mL、2.5M、8.8mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、溶液を-78 で1時間熟成し、次いでトリメチルシリルトリフレート(3.0mL、11.2mmol)を加えた。反応混合物を自然に室温に加温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から5:95)により精製して、2-トリイソプロピルシリルオキサゾール1.36g(79%)を得た。

20

【 0 7 0 1 】

2-トリイソプロピルシリルオキサゾール(0.45g、2.0mmol)を無水THF(10mL)に溶解した。溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。溶液にn-BuLi(1.0mL、2.5M、2.5mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、溶液を-78 で1時間熟成し、次いで2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.6mL、2.94mmol)を加えた。反応混合物を自然に室温に加温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を更に精製して次のステップに直接使用した。

【 0 7 0 2 】

反応バイアルに、上記した5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリイソプロピルシリル)オキサゾール、6-プロモ-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.70g、2.0mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.070g、0.060mmol)を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルにジオキササン(7.5mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(4.0mL、2.0M、8.0mmol)を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで95 に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex0:2:25:75から1.5:2:25:75)により精製して、4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(2-(トリイソプロピルシリル)オキサゾール-5-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール0.60g(2ステップで収率61%)を赤色固体として得た。

30

40

【 0 7 0 3 】

4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(2-(トリイソプロピルシリル)オキサゾール-5-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.48g、0.97mmol)を無水THF(7.5mL)に溶解した。溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。溶液にLDA(0.65mL、2.0M、1.30mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、溶液を-78 で1時間熟成し、次いでトリフルオロ酢酸エチル(0.24mL、2.0mmol)を加えた。反応混合物を自然に室温に加温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(TEA:EtOAc:Hex0.5:10:90から0.5:80:20)により精製して、生成物0.26gを赤色固体として得た。

【 0 7 0 4 】

50

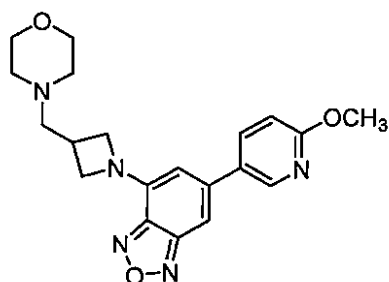


2,2,2-トリフルオロ-1-(5-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-2-(トリイソプロピルシリル)オキサゾール-4-イル)エタン-1-オン(0.26g、0.44mmol)をTHF(5mL)に溶解した。溶液を氷水浴中で冷却した。0.5N NaOH水溶液0.5mL中の水素化ホウ素ナトリウム(0.025g、0.66mmol)を加えた。溶液を10分間攪拌し、次いで室温に加温した。完結するまで反応物を攪拌した。反応混合物を氷水浴中で冷却し、1N HCl水溶液でクエンチし、1時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex0:2:25:75から5:2:25:75)により精製して、TRV1667(0.20g)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 8.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.27 (q, J = 6.19 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 7.53 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.78 Hz, 2H), 3.79 (広幅, 1H), 3.74 (t, J = 4.52 Hz, 4H), 3.12 (七重線, J = 6.90 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 7.53 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 4.14 Hz, 4H).

10

【0705】

【化322】

**TRV1670**

20

【0706】

6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.150g、0.612mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.140g、0.612mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml、1.85mmol)を加え、混合物を80℃で終夜加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗生成物を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィーシステム上で精製を行って、6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールTRV1670(0.218g、93%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 8.45 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.84(d, J=4.0Hz, 1H), 7.82(d, J=4.0Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.86(d, J=8.0Hz, 1H), 5.98(s, 1H), 4.47(t, J=8.0Hz, 2H), 4.04(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.75(m, 4H), 3.13(m, 1H), 2.74(d, J=8.0Hz, 2H), 2.48(m, 4H).

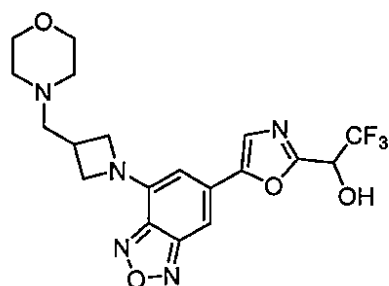
30

【0707】

【化323】

**TRV1677**

40



【0708】

50

オキサゾール(0.50mL、7.60mmol)を無水THF(20mL)に溶解した。溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。溶液にn-BuLi(3.5mL、2.5M、8.8mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、溶液を-78 で1時間熟成し、次いでトリメチルシリルトリフレート(3.0mL、11.2mmol)を加えた。反応混合物を自然に室温に加温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex0:100から5:95)により精製して、2-トリイソプロピルシリルオキサゾール1.36g(79%)を得た。

【0709】

2-トリイソプロピルシリルオキサゾール(0.45g、2.0mmol)を無水THF(10mL)に溶解した。溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。溶液にn-BuLi(1.0mL、2.5M、2.5mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、溶液を-78 で1時間熟成し、次いで2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.6mL、2.94mmol)を加えた。反応混合物を自然に室温に加温し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を更に精製して次のステップに直接使用した。

10

【0710】

反応バイアルに、上記した5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリイソプロピルシリル)オキサゾール、6-プロモ-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.76g、2.0mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.070g、0.060mmol)を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルにジオキサソ(7.5mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(4.0mL、2.0M、8.0mmol)を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで反応が完結するまで95 に加熱した。混合物を室温に冷却し、1N HClを用いて後処理し、1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex0:2:25:75から7.5:2:25:75)により精製して、4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(オキサゾール-5-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール0.55g(2ステップで収率62%)を赤色固体として得た。

20

【0711】

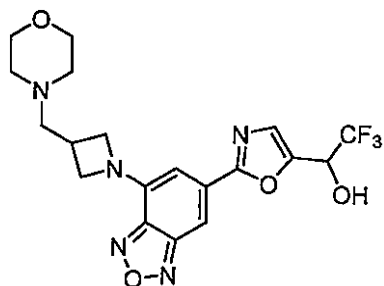
4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)-6-(オキサゾール-5-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.36g、1.06mmol)を無水THF(7.5mL)に溶解した。溶液をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。溶液にLDA(1.60mL、2.0M、3.20mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、溶液を-78 で1時間熟成し、次いでトリフルオロ酢酸エチル(0.54mL、4.54mmol)を加えた。反応混合物を自然に室温に加温し、水でクエンチし、氷水浴中で再度冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム(0.17g、4.54mmol)を加えた。溶液を10分間攪拌し、次いで室温に加温し、完結するまで攪拌した。反応混合物を氷水浴中で冷却し、1N HCl水溶液でクエンチし、1時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex0:2:25:75から7.5:2:25:75)により精製して、TRV1677(0.27g、収率58%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.03 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.62 - 5.52 (m, 1H), 4.38 (t, J = 8.28 Hz, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.58 (t, J = 8.28 Hz, 4H), 3.07 (七重線, J = 6.78 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.53 Hz, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 4H).

30

40

【0712】

【化324】

**TRV1686**

10

【0713】

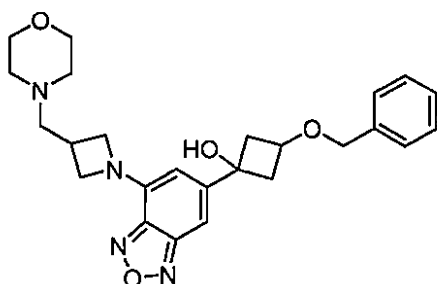
2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)オキサゾール-5-イル)エタン-1-オール(0.152g、0.5mmol)及び4-(アゼチジン-3-イルメチル)モルホリン塩酸塩(0.114g、0.5mmol)を室温でアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.2ml、1.5mmol)を加え、混合物を50℃で終夜加熱した。TLCにより反応が完結した後、これをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)でクエンチし、EtOAcで抽出して、粗製のTRV-1660を得た。溶媒としてジクロロメタン:メタノール(95:5)を用いるISCOフラッシュクロマトグラフィシステム上で精製を行って、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)オキサゾール-5-イル)エタン-1-オールTRV1686(0.1400g、68%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400MHz):

20

7.59(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.36(d, J=4.0Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 5.57(m, 1H), 4.41(t, J=8.0Hz, 2H), 3.98(m, 2H), 3.57(m, 4H), 3.08(m, 1H), 2.65(d, J=8.0Hz, 2H), 2.38(m, 4H).

【0714】

【化325】

**TRV1692**

30

【0715】

6-ブロモ-4-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(0.353g、1.0mmol)を乾燥THF(5ml)に溶解し、アルゴン圧下-78℃に冷却した。2.5M n-BuLi(0.48ml、1.2mmol)を滴下添加し、混合物を-78℃で20分間攪拌した。次いで3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オンを反応混合物に加え、更に30分間攪拌し、室温にし、続いて更に30分間攪拌し、次いでこれを塩化アンモニウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これをISCO上で精製して、3-(ベンジルオキシ)-1-(7-(3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)シクロブタン-1-オールTRV1692(47%)の合成を行った。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):

40

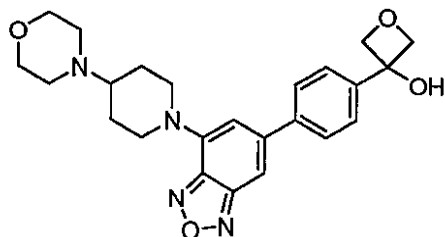
7.36(m, 5H), 7.01(s, 1H), 5.98(s, 1H), 4.49(s, 2H), 4.40(t, J=8.0Hz, 2H), 3.98(m, 2H), 3.94(m, 1H), 3.73(m, 4H), 3.08(m, 1H), 2.94(m, 2H), 2.71(d, J=8.0Hz, 2H), 2.47(m, 6H).

【0716】

50

【化 3 2 6】

TRV1717



10

【 0 7 1 7】

1,4-ジプロモベンゼン(4.72g、20.00mmol)をアルゴン下無水THF(50mL)に溶解した。溶液を-78 に冷却し、n-BuLi(2.5M、8.8mL、20.5mmol)を滴下添加した。溶液を-78 で0.5時間攪拌した後、オキセタン-3-オン(1.2mL、20.5mmol)を加えた。溶液を-78 で1時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex10:90から50:50)により精製して、3-(4-プロモフェニル)オキセタン-3-オール3.94gを白色固体として得た(収率86%)。

【 0 7 1 8】

反応バイアルに、3-(4-プロモフェニル)オキセタン-3-オール(1.72g、7.5mmol)、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(2.28g、8.64mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.26g、0.23mmol)を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルにジオキサン(15mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10.0mL、2.0M、20.0mmol)を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いでこれが完結するまで95 に加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex10:90から50:50)により精製して、3-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)フェニル)オキセタン-3-オール1.95g(収率91%)を白色固体として得た。

20

30

【 0 7 1 9】

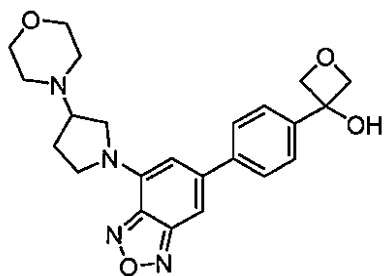
3-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)フェニル)オキセタン-3-オール(0.43g、1.50mmol)、4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン(0.30g、1.80mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.78mL、4.49mmol)をMeCN(10mL)中で80 に終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:EtOAc:Hex:0:2:25:75から5:2:25:75)により精製して、TRV1717合計0.63g(収率96%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) = 7.75 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.98 (d, J = 7.03 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 7.03 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.65 Hz, 4H), 3.05 (dt, J<sub>1</sub> = 1.76 Hz, J<sub>2</sub> = 12.30 Hz, 2H), 2.71 (広幅, 1H), 2.62 (t, J = 4.52 Hz, 4H), 2.49 (tt, J<sub>1</sub> = 1.76 Hz, J<sub>2</sub> = 11.04 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 1.78 (dq, J<sub>1</sub> = 3.51 Hz, J<sub>2</sub> = 12.05 Hz, 2H).

40

【 0 7 2 0】

## 【化327】

## TRV1719



10

## 【0721】

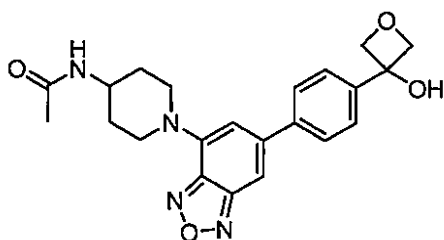
3-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)フェニル)オキセタン-3-オール(0.29g、1.00mmol)、4-(ピロリジン-3-イル)モルホリン(0.19g、1.20mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.52mL、3.00mmol)をMeCN(7.5mL)中で80 に終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:THF:Hex:0:2:25:75から5:2:25:75)により精製して、TRV1719合計0.36g(収率85%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) = 7.84 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.81 (d, J = 6.53 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.53 Hz, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.75 (q, J = 9.20 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 4.40 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 9.29 Hz, 1H), 3.00 (五重線, J = 7.91 Hz, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 4H, DMSOピークと重複), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.91 (五重線, J = 9.98 Hz, 1H).

20

## 【0722】

## 【化328】

## TRV1735



30

## 【0723】

1,4-ジプロモベンゼン(4.72g、20.00mmol)をアルゴン下無水THF(50mL)に溶解した。溶液を-78 に冷却し、n-BuLi(2.5M、8.8mL、20.5mmol)を滴下添加した。溶液を-78 で0.5時間攪拌した後、オキセタン-3-オン(1.2mL、20.5mmol)を加えた。溶液を-78 で1時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex10:90から50:50)により精製して、3-(4-プロモフェニル)オキセタン-3-オール3.94gを白色固体として得た(収率86%)。

40

## 【0724】

反応バイアルに、3-(4-プロモフェニル)オキセタン-3-オール(1.72g、7.5mmol)、4-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(2.28g、8.64mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.26g、0.23mmol)を入れた。脱気し、窒素で再度充填した後、バイアルに、ジオキサソ(15mL)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10.0mL、2.0M、20.0mmol)を入れた。反応バイアルを更に再度脱気し、窒素で再度充填し、密封し、次いで

50

これが完結するまで95 に加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex10:90から50:50)により精製して、3-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)フェニル)オキセタン-3-オール1.95g(収率91%)を白色固体として得た。

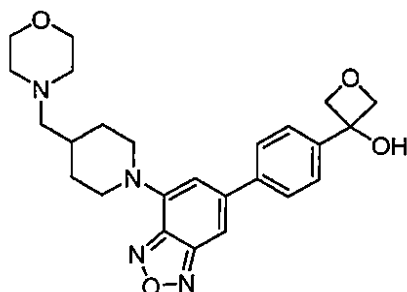
【0725】

3-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)フェニル)オキセタン-3-オール(0.29g、1.00mmol)、N-(4-ピペリジニル)アセトアミド塩酸塩(0.22g、1.25mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.80mL、4.60mmol)をMeCN(7.5mL)中で100 に48時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:THF:Hex:0:2:25:75から7.5:2:25:75)により精製して、TRV1735合計0.25g(収率82%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) = 7.89 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.81 (d, J = 6.78 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.53 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 2H).

【0726】

【化329】

### TRV1736



【0727】

3-(4-(7-フルオロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)フェニル)オキセタン-3-オール(0.21g、0.75mmol)、4-(ピペリジン-4-イルメチル)モルホリン二塩酸塩(0.26g、1.00mmol)、ヒューニツヒ塩基(0.80mL、4.60mmol)をMeCN(7.5mL)中で100 に48時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を濃度勾配溶出を用いるフラッシュクロマトグラフィー(MeOH:TEA:THF:Hex:0:2:25:75から5:2:25:75)により精製して、TRV1736合計0.30g(収率88%)をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) = 7.85 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.81 (d, J = 6.53 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.53 Hz, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.40 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 12.30 Hz, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.18 (d, J = 6.78 Hz, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 2H).

【0728】

生物学的データ

以下の方法論を用いた。

【0729】

A<sub>40</sub>原液の調製

A<sub>40</sub>(1.0mg)を1.5mLマイクロチューブ内でHFIP(1mL)により前処理し、20分間超音波処理し、予め形成されたA凝集物を分解した。HFIPをアルゴン流で除去し、AをTris塩基(5.8mL、20mM、pH約10)に溶解させた。pHを濃HCl(約10μl)で7.4に調整し、その溶液を、

使用前にシリンジフィルター(0.2 μm)を用いて濾過した。

【0730】

上記手順と同様の方法で、A<sub>42</sub>及びタウタンパク質を調製した。

【0731】

#### ThT A 凝集アッセイ

A 凝集に対する動態学的ThTアッセイは、Chalifourら(Chalifour et al, 2003, J. Biol. Chem. 278:34874-81)のものと同様である。簡潔に説明すると、予め処理したA<sub>40</sub>又はA<sub>42</sub>(20mM Tris中40 μ、pH7.4)を、等容積のTris(20mM、pH7.4、300mM NaCl)中8 μM チオフラビンT(ThT)で希釈した。A /ThT(200 μL)の一定分量を黒色ポリスチレン96ウェルプレートのウェルに添加し、その後、2 μLのDMSO中の化合物(濃度は様々)、又はDMSOのみ(対照)を添加した。インキュベーションを3連で行い、20 μM A、20mM Tris(pH7.4)中の種々の濃度の化合物、150mM NaCl、1%DMSOを含有させた。プレートを透明なポリスチレン製の蓋で覆い、Tecan社製Geniosマイクロプレートリーダー内にて37 でインキュベートした。

10

【0732】

#### ThSタウ凝集アッセイ

タウ凝集に対する動態学的ThSアッセイは、ThTの代わりにチオフラビンS(ThS)を使用しA の代わりにタウタンパク質を使用することを除き、概ね上記の手順に従う。

【0733】

#### ThT及びThS凝集アッセイの解析

20

各読み取りの前にまず15秒間激しく振盪して10秒間静置した後に、蛍光読み取り値(Fluorescence readings)( $\lambda_{ex}=450\text{nm}$ 、 $\lambda_{em}=480\text{nm}$ )を15分毎に記録した。活性化化合物は、対照に生じた経時的な蛍光の増加を減弱させた。図1~7において、この手順が実行された期間は80時間(X軸の右端部)に及び、その時点で、蛍光の増加は全体として漸近線に近づいた。80時間におけるDMSO対照を100%凝集(0%阻害)として、0時間におけるDMSO対照を0%凝集(100%阻害)として定義することで、所与の濃度の化合物について、高いほど良好となる阻害スコア%を算出することができる。この手順を複数の濃度について繰り返すことで、いくつかの化合物について下記表に記載されているように、平均阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を測定することができる。

【0734】

30

#### A<sub>42</sub>ピオチン標識化アッセイ

末端がピオチン標識化された アミロイド(ピオチンAB)を、濃度1mg/mlにてHFIP中に溶解させ、50 μl/チューブの一定分量を0.65ml色付きマイクロチューブ(Fisher 02-681-248)に分取した。HFIP 450 μlを添加して0.1mg/mlにすることにより、前記一定分量を即座に希釈した。チューブから約46 μl(ピオチンAB約4.6 μgを含有)を取り、HFIP 100 μlを添加し、ボルテックスし、N<sub>2</sub>流下で乾燥させ薄膜にした。トリフルオロ酢酸(TFA)100 μlを添加しボルテックスした。フード内で室温にて10分間インキュベーションを行い、シードの脱凝集(disaggregation)を生じさせた後、試料を再びボルテックスし、N<sub>2</sub>流下で再び乾燥させ薄膜にした。HFIP 100 μlを添加して混合し、N<sub>2</sub>流下でピオチンAB試料の3回目の乾燥を行い、残留TFAを除去した。処理済みピオチンABをDMSO中に溶解させ、2.3 μg/ml(50X)の最終的ペプチド濃度を得た。

40

【0735】

ELISA「捕捉」プレート(Costar 9018)を、10mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.5)中の1 μg/ml NeutrAvidin(商標)(NA)50 μlでコートした。(NeutrAvidinは、milliQ水/10%グリセロール中の1mg/ml(1000X)として調製し、使用前に-80 にて保存しておくことができる。)前記プレートを接着フィルムで密閉し、4 にて一晚保存し、次いで、200 μl/ウェル0 FB + 0.1%(v/v)Tween 20を用いて室温にて(密封せずに)2時間ブロックした。「捕捉」プレートを室温になるまで放置した。

【0736】

試験する所望の濃度に従い、100%DMSOを用いて試験化合物の複数の希釈物を調製した。

50

希釈した試験化合物2.5  $\mu$ lを、96ウェル「希釈」ポリプロピレンプレート(Costar 3365)の各ウェルの底部にピペットで移し、そこにオリゴマー形成用緩衝剤(OFB: 20mMリン酸ナトリウム、pH7.5-150mM NaCl)250  $\mu$ lを添加した。オリゴマー化を開始するために、2  $\mu$ l/ウェルのビオチンABを96ウェル「反応」ポリプロピレンプレート(Costar 3365)の各ウェルの底部に添加し、「希釈」プレートの各ウェルの100  $\mu$ lを「反応」プレートに移した(DMSOの最終濃度は最大1%)。反応プレートを密閉し、振盪させずに室温にて1時間インキュベートした。次いで、水中0.3%Tween 20を50  $\mu$ l添加することにより、反応を停止させた。

【0737】

「捕捉」プレートブロッキング溶液を除去し、「反応」プレートの各ウェルの50  $\mu$ lを「捕捉」プレートの各ウェルに移した。「捕捉」プレートを密閉し、150rpmで振盪しながら室温にて2時間インキュベートした。次いで、200  $\mu$ l/ウェルのTBST(20mM Tris-HCL、pH 7.5/150mM NaCl/0.1%Tween 20)を用いて、プレートウォッシャー上で「捕捉」プレートを洗浄した(3回)。OFB+0.1%Tween 20中ストレプトアビジン-セイヨウワサビタンパク質50  $\mu$ l(1:20,000希釈)を各ウェルに添加し、「捕捉」プレートを密閉し、150rpmにて振盪しながら1時間インキュベートした。前回と同様に、プレートを洗浄し、次いでTMB/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>基質溶液100  $\mu$ lを各ウェルに添加した。5~10分後に、1%(v/v)硫酸100  $\mu$ lを添加し、標準的プレートリーダーを使用して450nmで各ウェルの吸光度を測定した。

10

【0738】

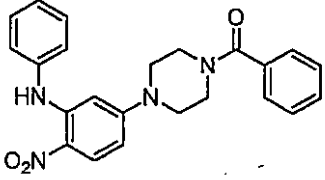
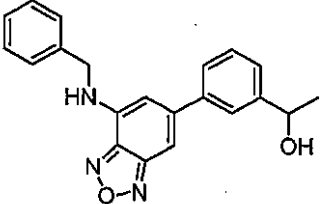
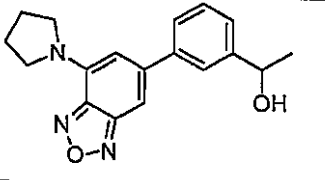
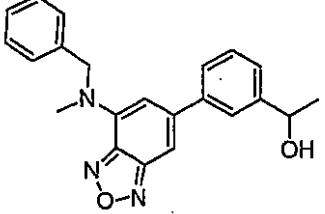
データを下記表にまとめた。A 40チオフラビンTアッセイに対する括弧内の数値は、構造比較のために本表における第1の項目として示されている、化合物ID 1027に対する特定の実験における値である。「IC<sub>50</sub> A 42-ビオチン」の列は、 $\mu$ M/Lを単位とするA 42ビオチン標識化アッセイIC<sub>50</sub>の概算値を示している。

20

【0739】



【表 1】

ID	構造	IC50	%阻害	%阻害	%阻害	%阻害	IC50
		チオフラビン T Aβ 1-40	チオフラビン T Aβ 40 (20 μM)	チオフラビン T Aβ 40 10 μM	チオフラビン T Aβ 40 (5 μm)	チオフラビン T Aβ 40 (3 μm)	Aβ 42- ピオチン
1027							
1259				66.34 (66.24)			
1310				81.54 (64.67)			
1358				72.72 (67.72)			

10

20

30

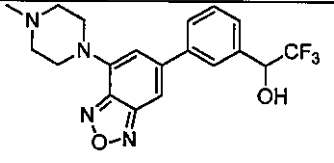
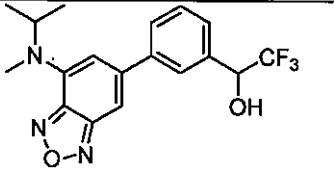
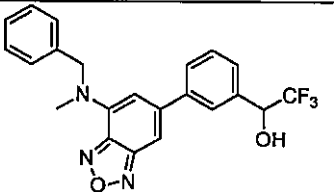
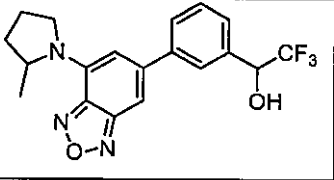
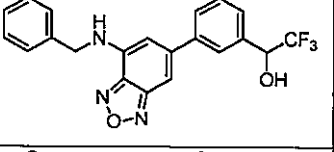
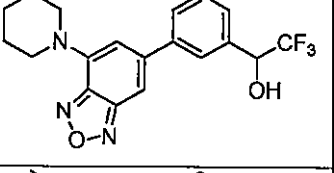
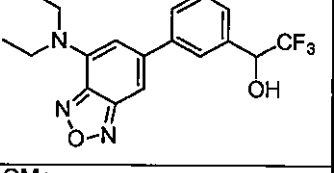
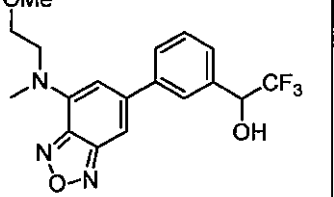
1359				75.19 (67.72)			
1360				58.91 (67.72)			
1361				88.94 (67.72)			
1362				41.36 (65.29)			
1364		1.00 (10.47)					
1365		0.92 (10.47)					
1366		3.03 (10.47)					
1368				61.43 (53.47)			

10

20

30

40

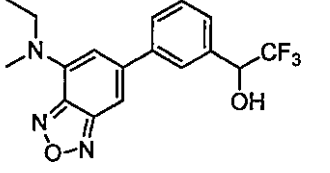
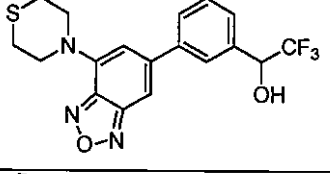
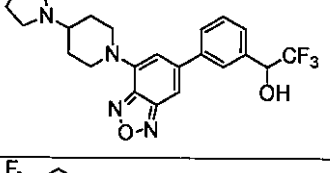
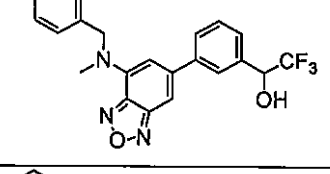
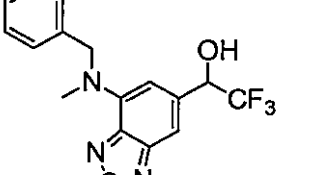
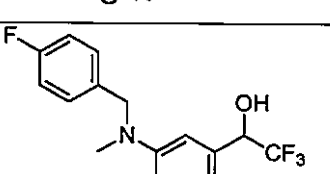
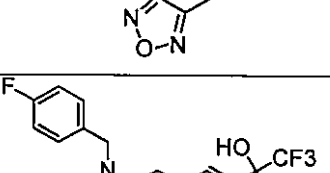
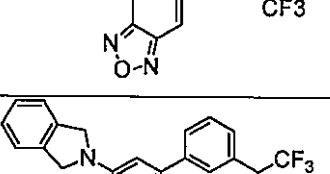
1376		51.7 (14.7)					
1377		1.86 (22.1)					
1378		2.38 (22.1)					
1379		1.65 (22.1)					
1380					57.10 (55.8)		
1381					70.36 (55.78)		
1382					60.02 (55.78)		
1383					54.94 (55.78)		

10

20

30

40

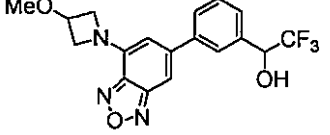
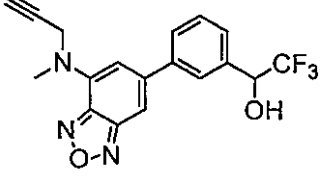
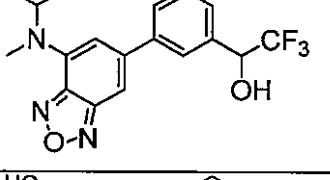
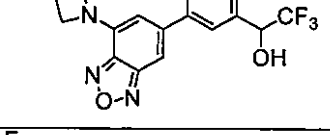
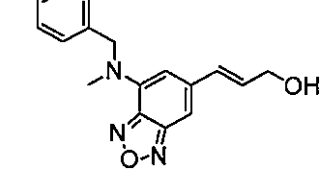
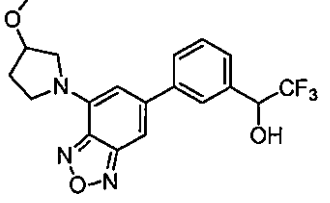
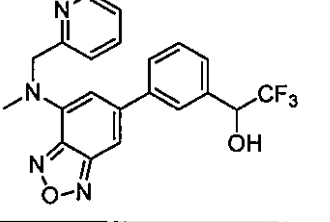
1384					72.39 (55.78)		
1385					65.63 (55.78)		
1387		5.76	78 (69)	52 (56)	40 (38)		
1390			75 (69)		51 (48)		
1392			69(53)		36 (28)		
1397			61(53)		38(28)		
1400			80 (58)		48 (34)		
1401			58 (58)		39 (34)		

10

20

30

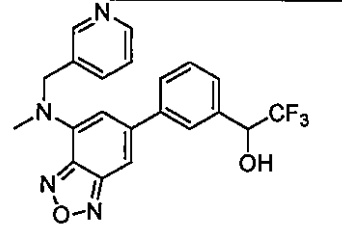
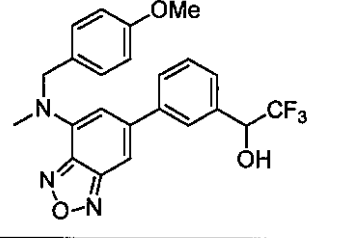
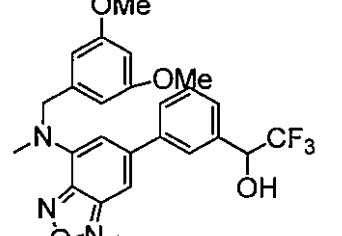
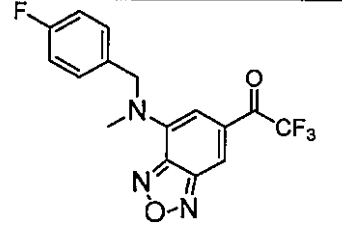
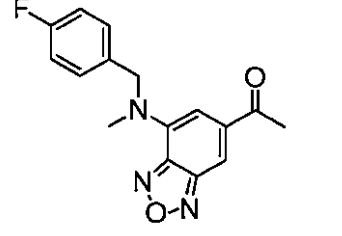
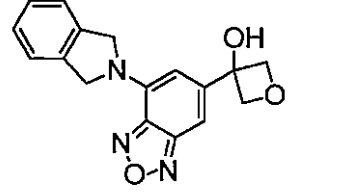
40

1403		81 (58)	51 (34)		
1404		69 (52)	39 (28)		
1405		76 (52)	46 (28)		
1406		83 (52)	53 (28)		
1409		69 (52)	50 (28)		
1411		81 (53)	56(28)		
1412		64(53)	51(28)		

10

20

30

1413			61.3(53)		53(28)		
1414			69(53)		53(28)		
1415			53 (51)		52 (33)		
1417			75 (51)		52 (33)		
1418			55 (51)		34 (33)		
1419			55 (51)		48 (33)		

10

20

30

40

1420			48 (51)		44 (33)		
1427				41 (38)		18 (18)	
1428				78 (47)		52 (26)	
1432				51 (47)		23 (26)	
1435				66 (50)	52 (34)		
1436				67 (50)	48 (33)		
1437				50 (50)	44 (33)		
1440				60 (50)	52 (33)		

10

20

30

40

1441				64 (50)	47 (33)		
1442				43 (50)	29 (33)		
1446				50 (50)	29 (36)		
1447				70 (50)	54 (36)		
1448				55 (50)	45 (36)		
1449				72 (50)	55 (36)		
1450				79 (50)	57 (36)		
1451				73 (56)	54 (38)		
1452				63(47)	50(23)		

10

20

30

40



1455				60(47)	41(23)		
1456				64(47)	36(23)		
1457				65(47)	51(23)		
1459				62 (56)	47 (38)		
1460				44 (56)	36 (38)		
1461				71.7 (46.8)	58.9 (22.9)		
1462				48 (56)	53 (38)		

10

20

30

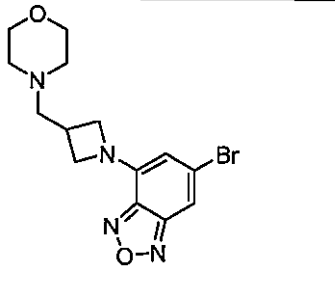
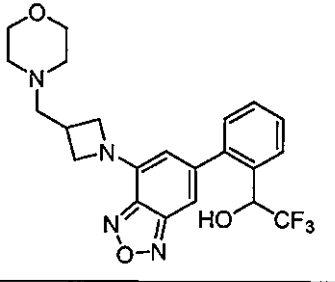
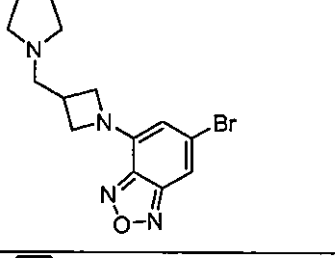
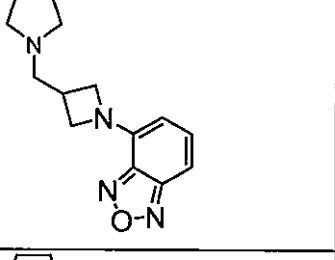
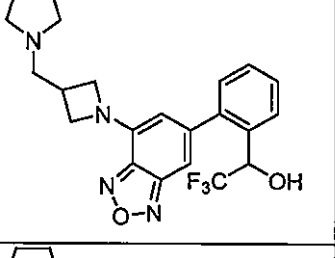
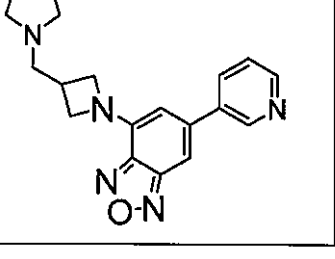
40

1463				61 (51)	37 (50)		
1464				35 (51)			>20
1465				62 (64)	44 (42)		>20
1466				49 (64)	37 (42)		4.1
1467				43 (64)	28 (42)		5.1
1468				65 (64)	44 (42)		2.4
1469				75 (55)	70 (50)		2.4

10

20

30

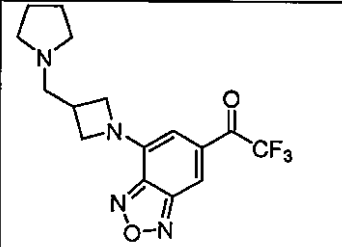
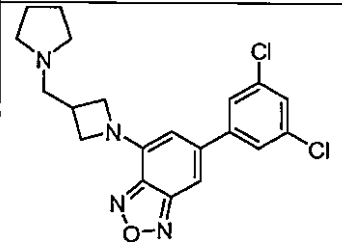
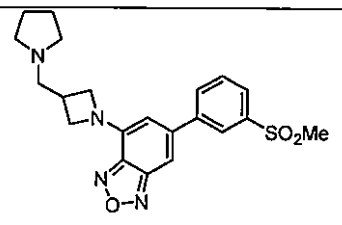
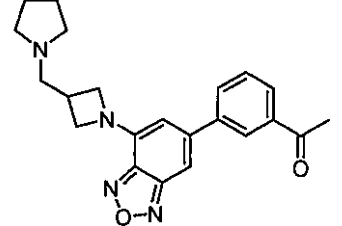
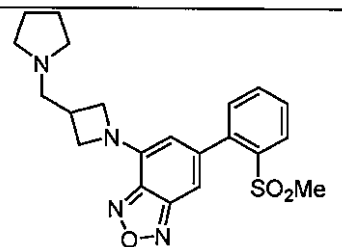
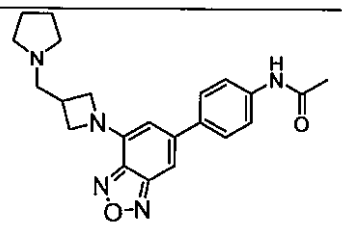
1470				62 (55)			>20
1471				29 (55)			4.4
1472				65 (55)			3.6
1473				31 (55)			18.1
1474				77 (55)			3.1
1476				36 (55)			12.2

10

20

30

40

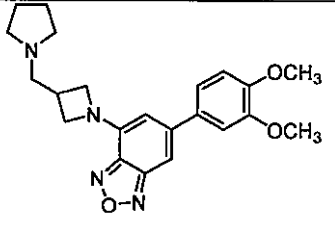
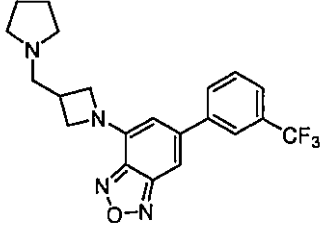
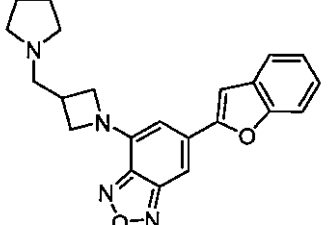
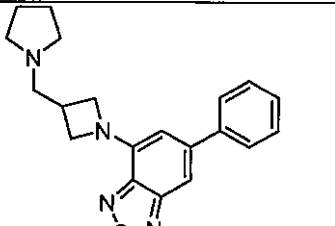
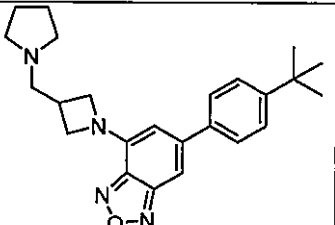
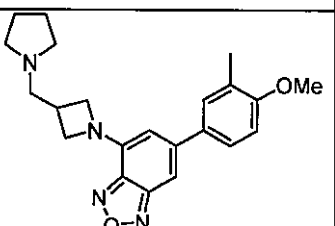
1477				30 (51)			1.83
1478				63 (61)			1.82
1479				24 (51)			7.94
1480				31 (51)			6.33
1481				11 (51)			6.14
1482				41 (51)			5.52

10

20

30

40

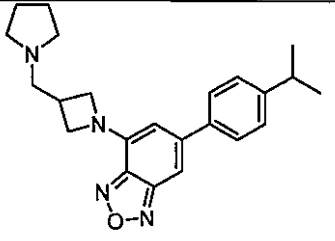
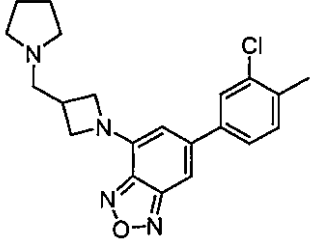
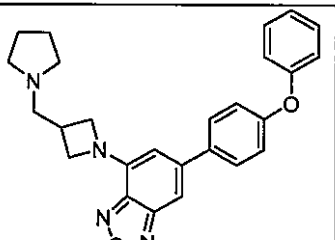
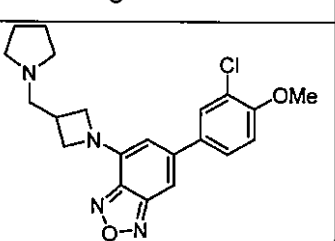
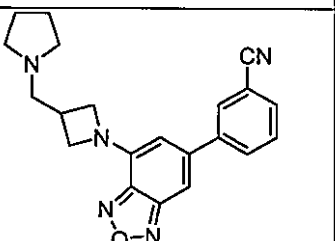
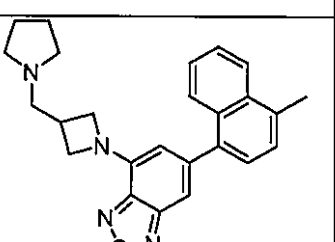
1483				36 (51)			8.21
1484				56 (61)			6.5
1485				26 (61)			2.63
1486				32 (61)			19.7
1487				33 (61)			0.62
1488				31 (61)			8.69

10

20

30

40

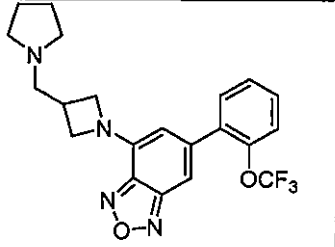
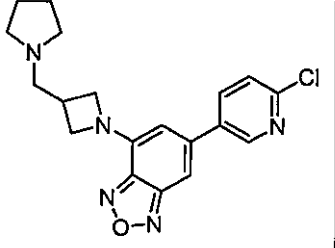
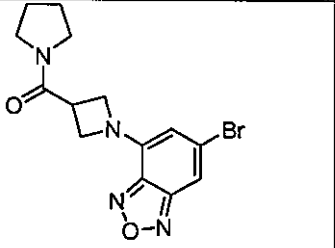
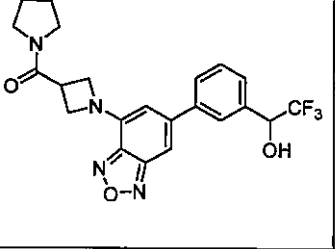
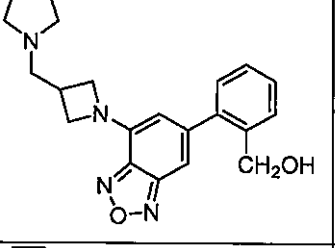
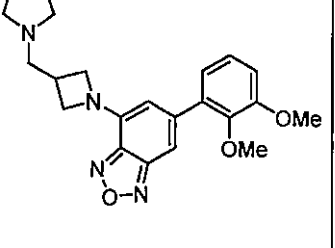
1489				34 (61)			1.6
1490				27 (61)			4.4
1491				32 (61)			0.52
1492				22 (61)			4.8
1493				57 (61)			12.9
1494				45 (62)			2.01

10

20

30

40

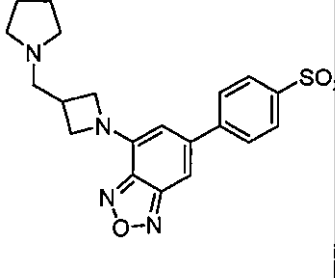
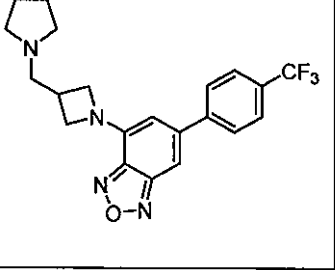
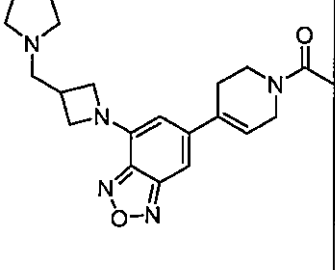
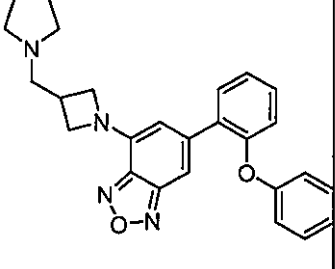
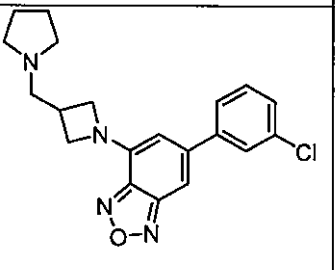
1495				64 (61)			5.91
1496				41 (61)			13.5
1497				65 (61)			>20
1498				48 (61)			10.8
1499				34 (57)			23.3
1500				51 (57)			>20

10

20

30

40

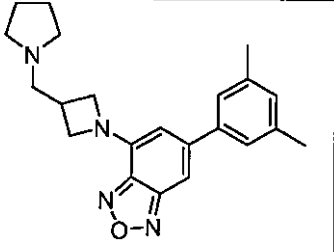
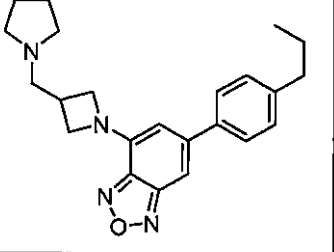
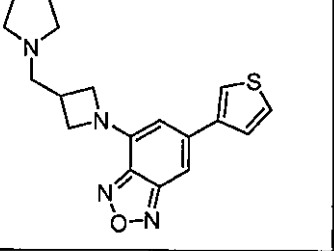
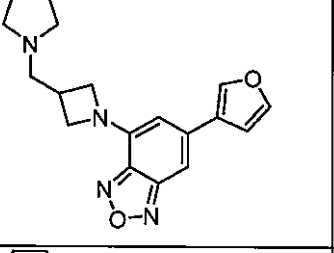
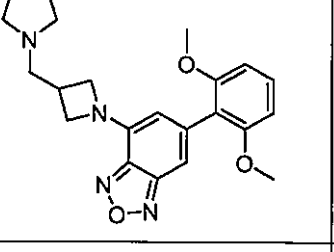
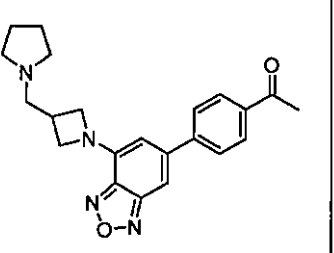
1501				48 (57)			>20
1502				55 (57)			4.78
1503				33 (57)			>20
1504				72 (67)			5.27
1505				62 (57)			4.62

10

20

30



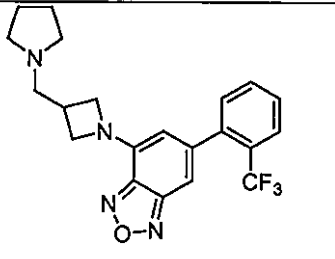
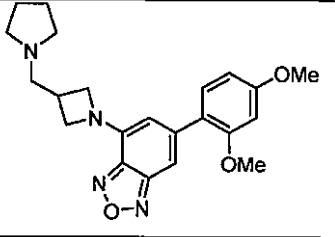
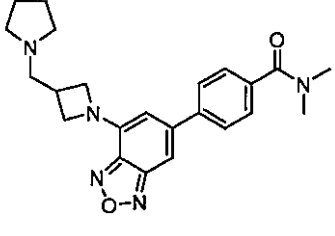
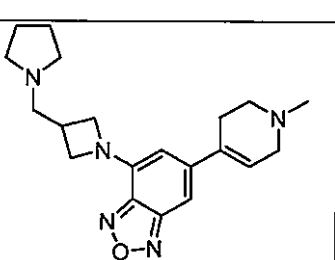
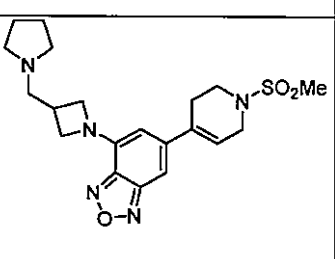
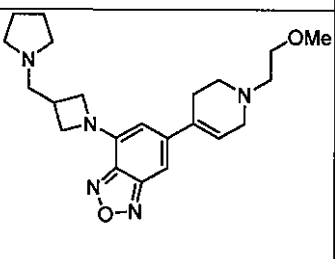
1506				44 (61)		4.44
1507				83 (69)		2.46
1509				71 (69)		>20
1510				65 (69)		>20
1511				27 (69)		21.3
1512				77 (69)		12.0

10

20

30

40

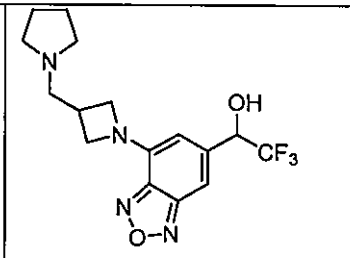
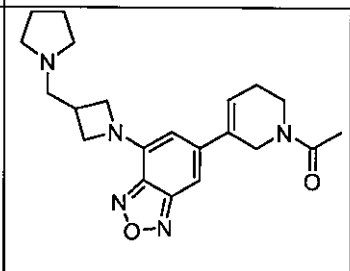
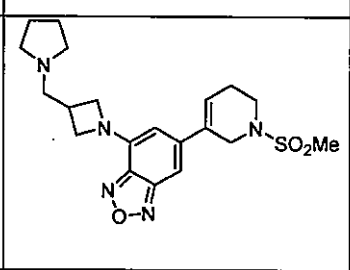
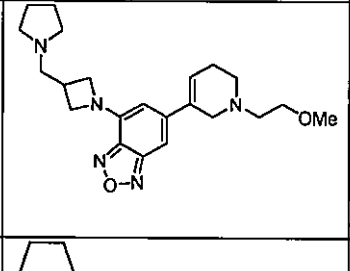
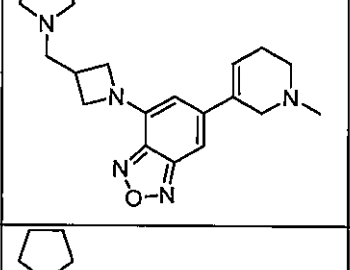
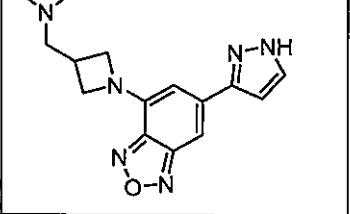
1514				57 (69)		11.2
1515				61 (69)		16.7
1516				47 (69)		>20
1517				33 (69)		6.8
1518				35 (69)		>20
1519				53 (69)		8.2

10

20

30

40

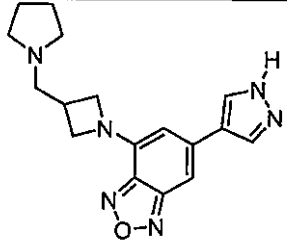
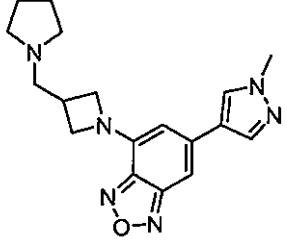
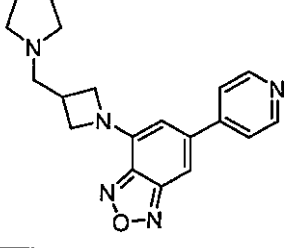
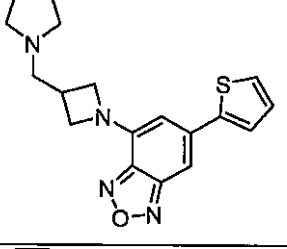
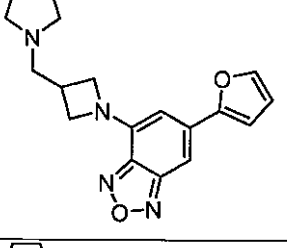
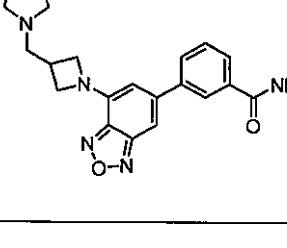
1520				46 (69)			6.1
1521				20 (70)			30.1
1522				44 (70)			10.1
1523				55 (73)			1.3
1524				61 (73)			14.9
1525				63 (73)			13.2

10

20

30

40

1526				60 (73)		5.8
1527				49 (73)		7.5
1528				50 (73)		7.8
1529				74 (73)		9.0
1530				79 (73)		10.5
1531				45 (73)		2.7

10

20

30

40

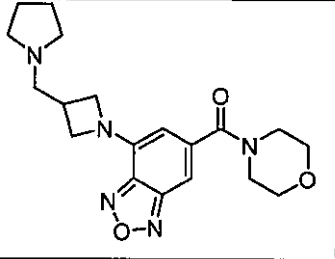
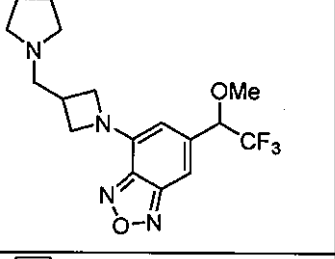
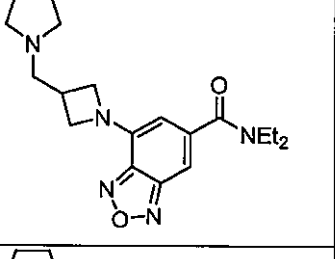
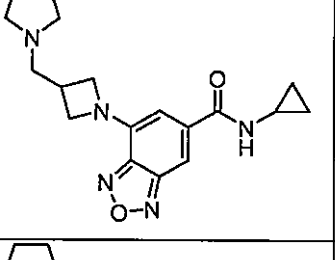
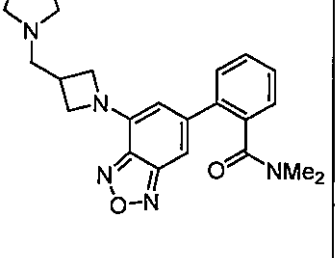
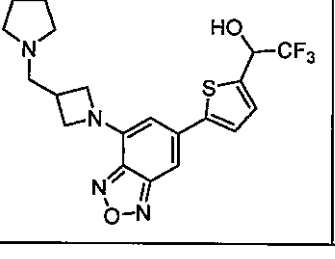
1532				68 (73)			27.1
1533				35 (73)			5.6
1534				67 (77)			3.5
1535				77 (78)	71 (59)		2.9
1536				61 (78)	43 (59)		4.2
1537				74 (78)	71 (59)		3.5

10

20

30

40

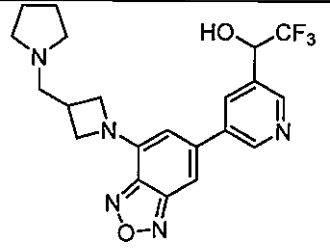
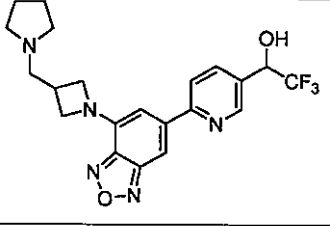
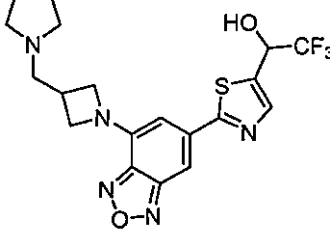
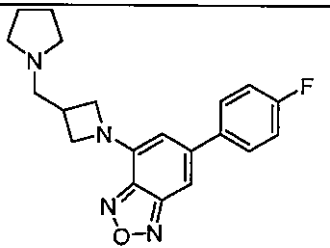
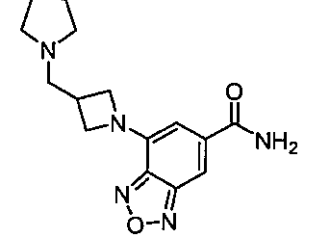
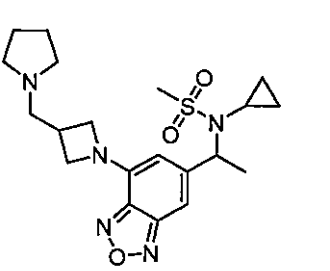
1538				54 (78)	47 (59)		2.9
1539				55 (78)	53 (59)		7.8
1540				50 (78)	41 (59)		1.8
1541				31 (68)	19 (53)		4.0
1542				36 (68)	15 (53)		>20
1543				84 (68)	63 (53)		1.1

10

20

30

40

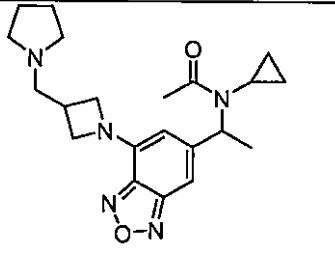
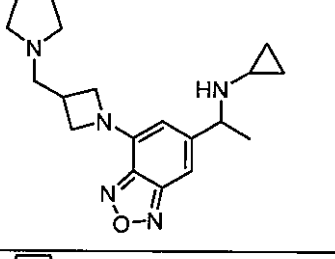
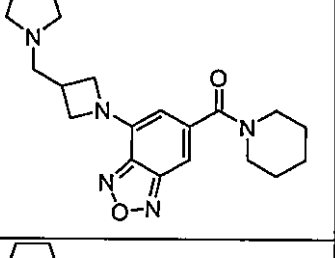
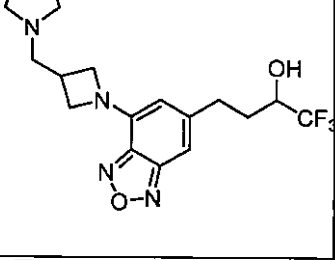
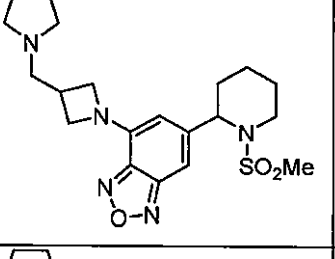
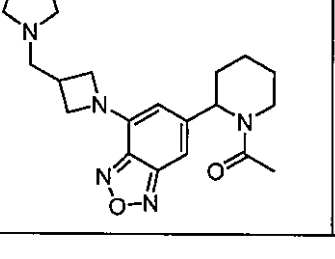
1544				NA	NA		3.9
1545				NA	NA		8.4
1546				NA	NA		8.4
1547				NA	NA		12.0
1548				NA	NA		25.3
1549				NA	NA		5.5

10

20

30

40

1550				NA	NA		5.3
1551				NA	NA		6.8
1552				NA	NA		5.7
1553				NA	NA		12.1
1554				NA	NA		8.3
1555				NA	NA		5.0

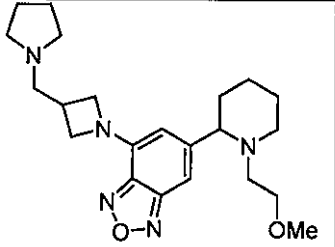
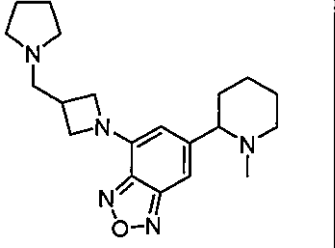
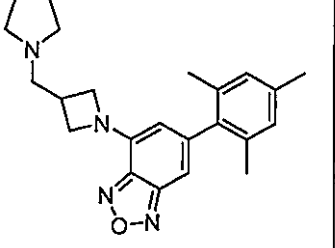
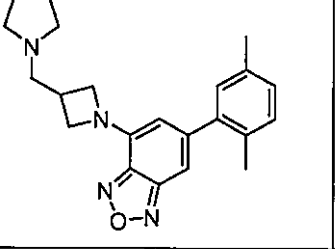
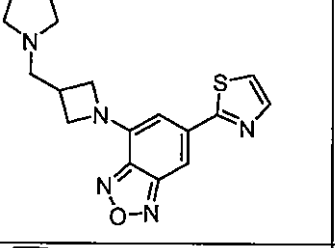
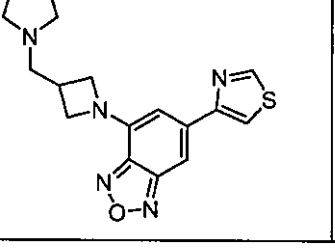
10

20

30

40



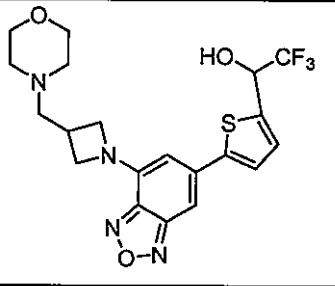
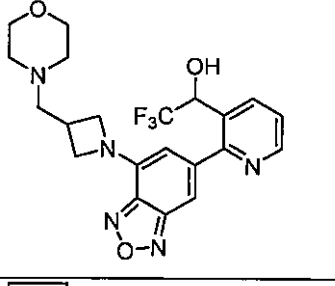
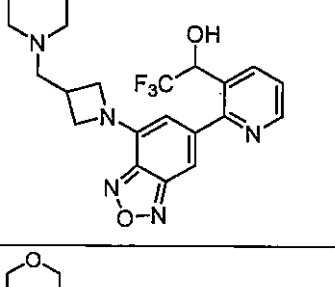
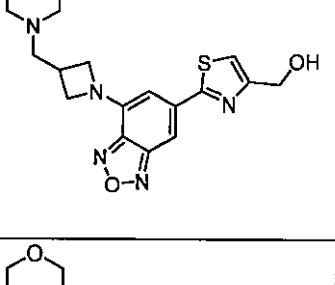
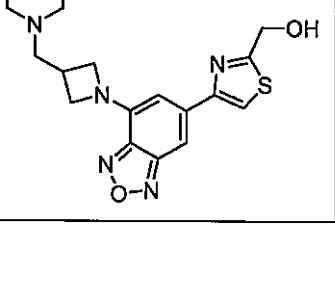
1556				NA	NA		6.6
1557				NA	NA		18.7
1558				NA	NA		5.9
1559				NA	NA		7.6
1560				NA	NA		6.7
1561				NA	NA		6.9

10

20

30

40

1562							2.7
1563							>20
1564							6.0
1565							>20
1566							>20

10

20

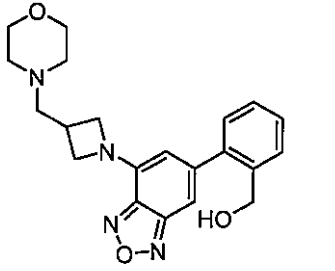
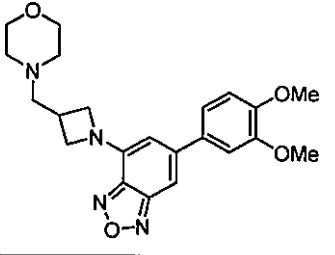
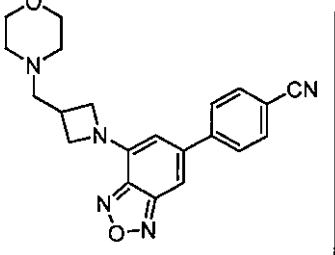
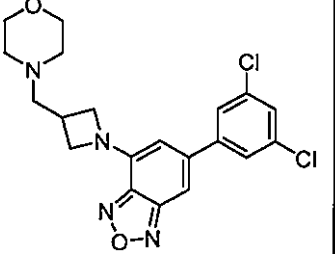
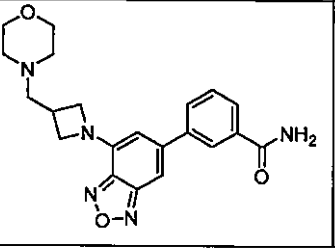
30

1567	<chem>CC1CN(C1)CN2C(=N3C(=O)N=CN=C32)C=C(C=C2C=C(C=C2)C4=CN(C=C4)C(O)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5</chem>						26.9
1568	<chem>CC1CN(C1)CN2C(=N3C(=O)N=CN=C32)C=C(C=C2)C=C(C=C2)C4=CN(C=C4)C(O)C(F)(F)F</chem>						5.5
1569	<chem>CC1CN(C1)CN2C(=N3C(=O)N=CN=C32)C=C(C=C2)C=C(C=C2)C4=CC=CC(=C4)C(O)C(F)(F)F</chem>						11.5
1570	<chem>CC1CN(C1)CN2C(=N3C(=O)N=CN=C32)C=C(C=C2)C=C(C=C2)C#N</chem>						>20
1571	<chem>CC1CN(C1)CN2C(=N3C(=O)N=CN=C32)C=C(C=C2)C(O)C</chem>						>20

10

20

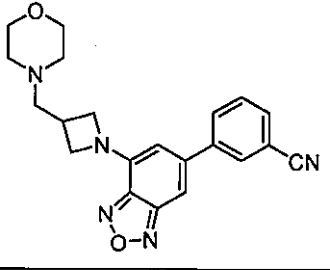
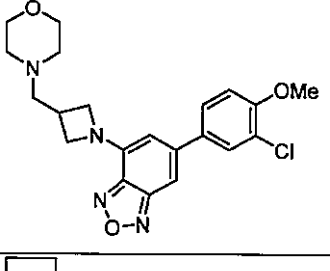
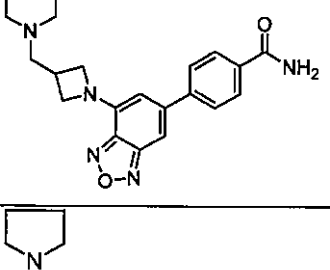
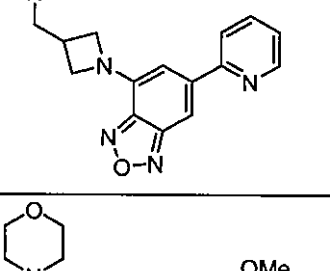
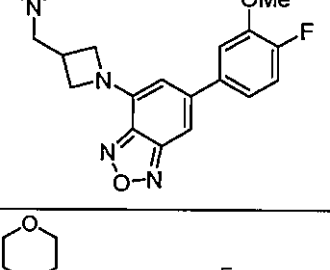
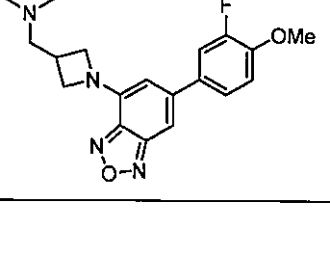
30

1572							>20
1573							12.9
1574							16.5
1575							4.0
1576							46.0

10

20

30

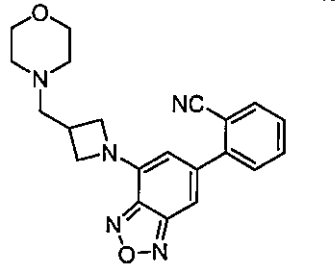
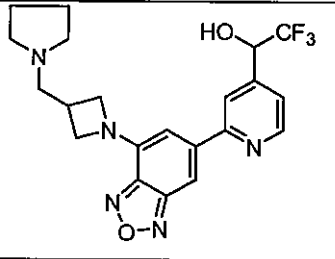
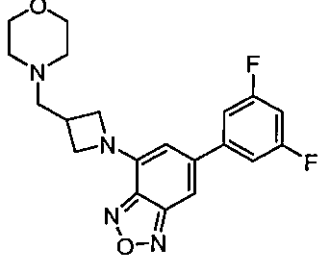
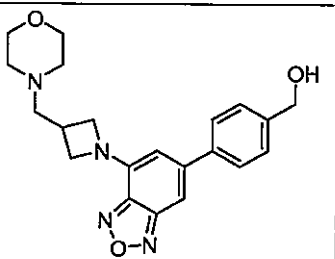
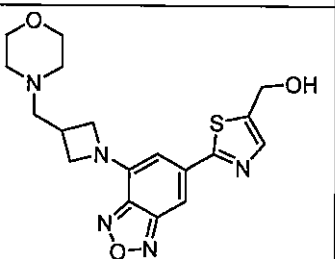
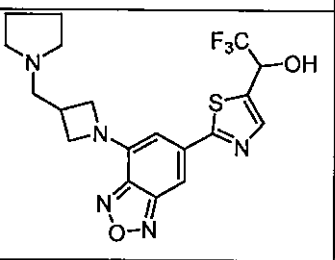
1577							14.8
1578							2.9
1579							96.0
1580							>20
1584							7.0
1585							5.8

10

20

30

40

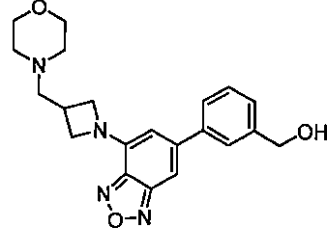
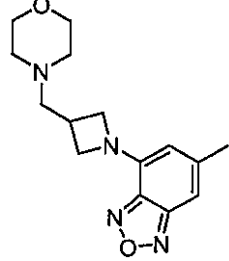
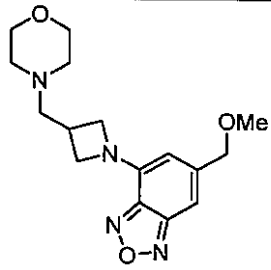
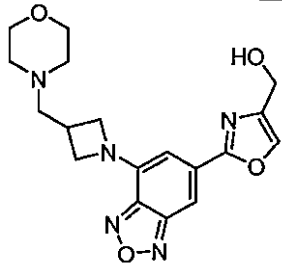
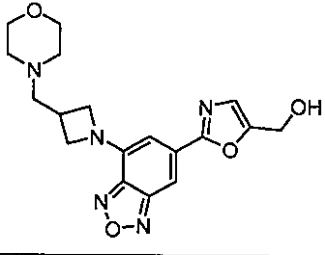
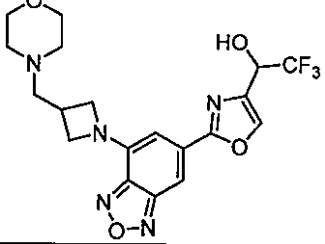
1586							41.9
1587							12.3
1588							30.2
1592							15.1
1594							>20
1597							7.5

10

20

30

40

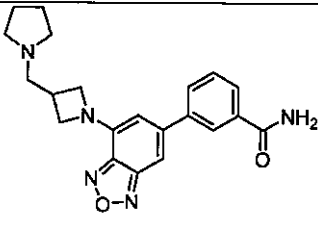
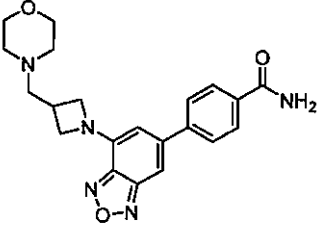
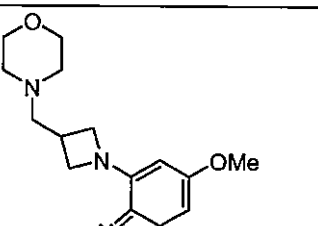
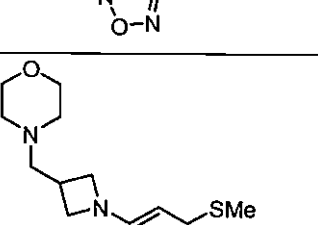
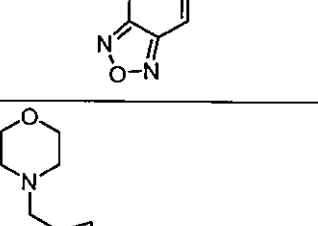
1598							9.9
1599							
1600							
1606							>20
1607							>20
1608							8.6

10

20

30

40

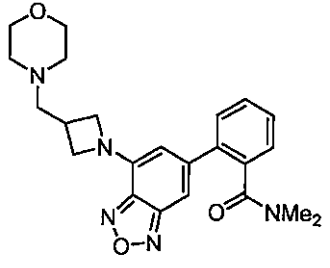
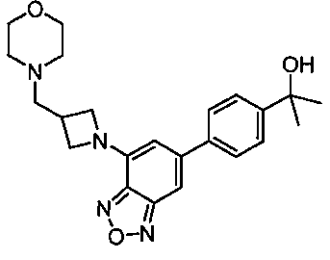
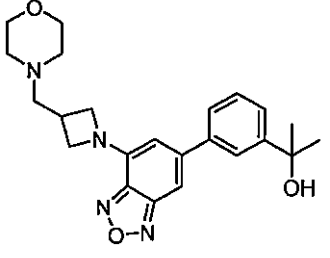
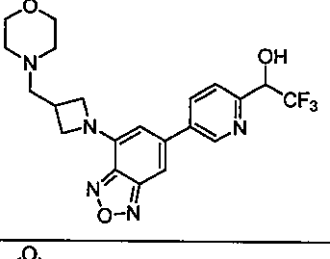
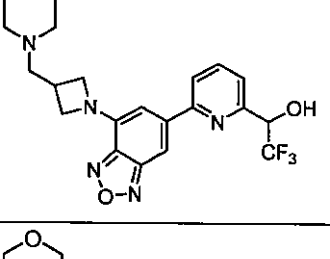
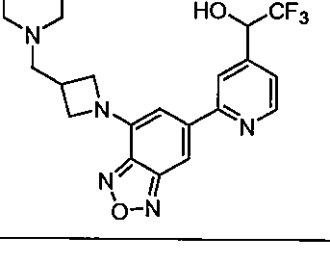
1609							2.4
1610							>20
1611							>20
1612							>20
1613							>20

10

20

30



1615							>20
1616							16.2
1617							14.6
1618							4.98
1619							11.3
1620							11.1

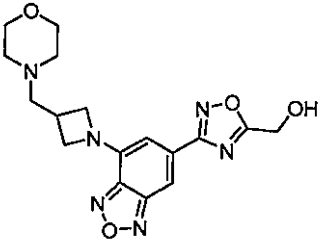
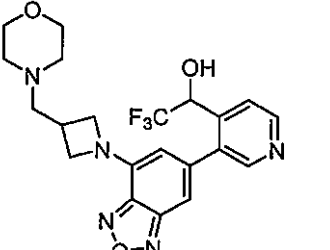
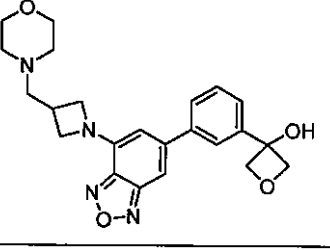
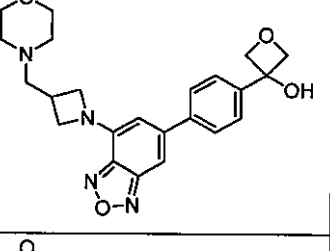
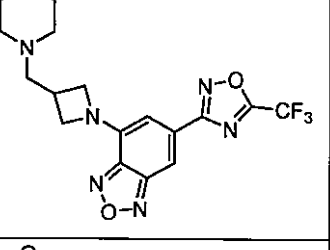
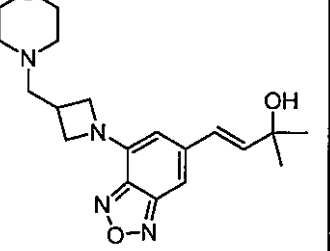
10

20

30

40



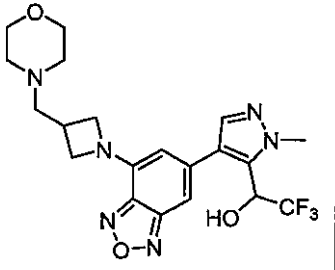
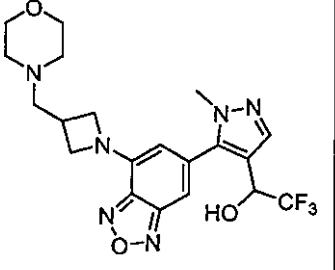
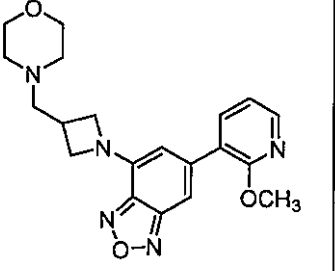
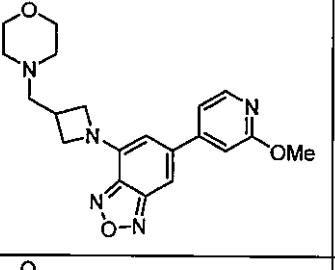
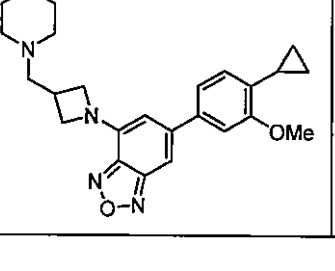
1629							15.7
1636							10.3
1638							3.0
1639							3.2
1643							14.2
1645							>20

10

20

30

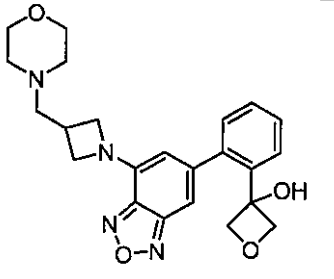
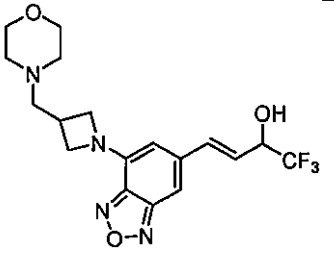
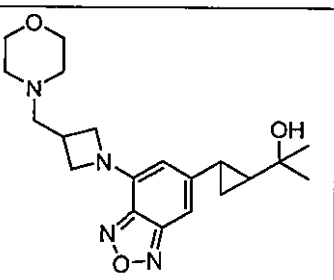
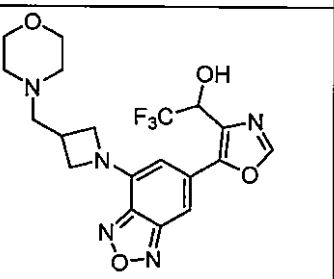
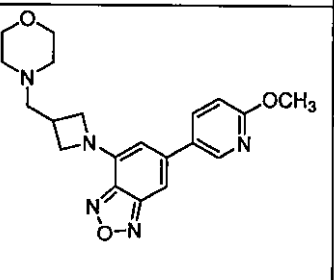
40

1647							14.7
1651							30.1
1658							>20
1659							12.4
1660							3.9

10

20

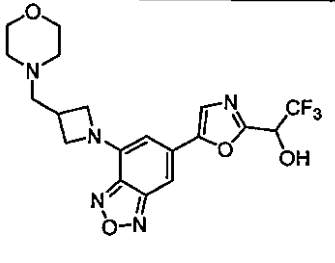
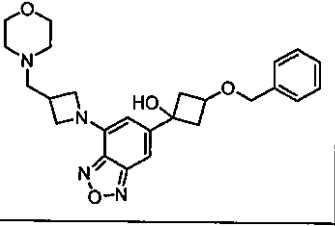
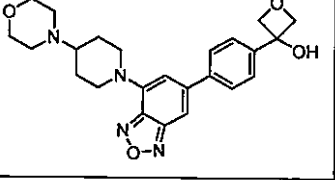
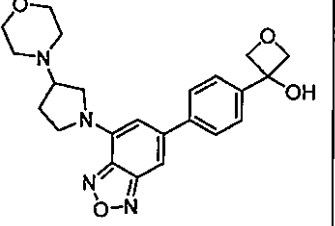
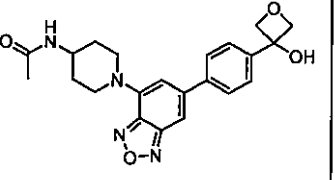
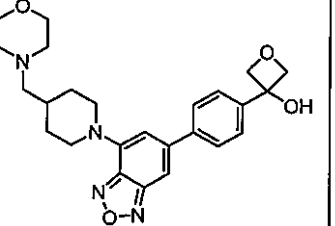
30

1663							>20
1665							21.8
1666							>20
1667							17.5
1670							11.2

10

20

30

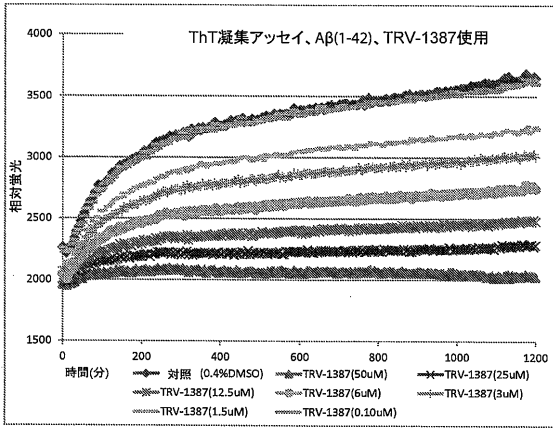
1677							26.1
1692							5.6
1717							22.6
1719							13.0
1735							12.4
1736							9.7

10

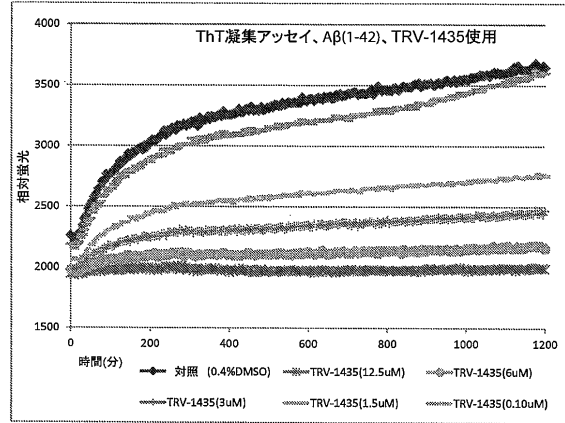
20

30

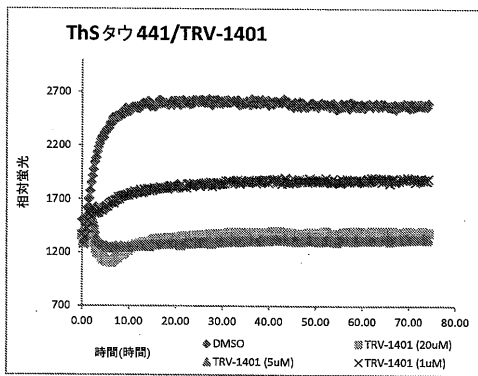
【 図 1 】



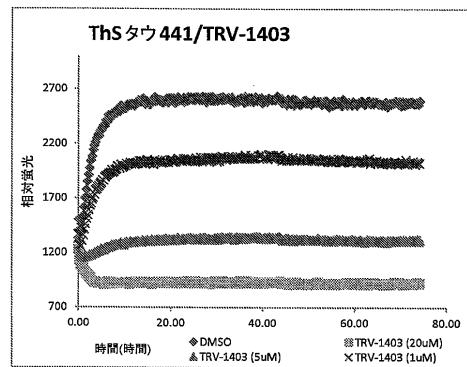
【 図 2 】



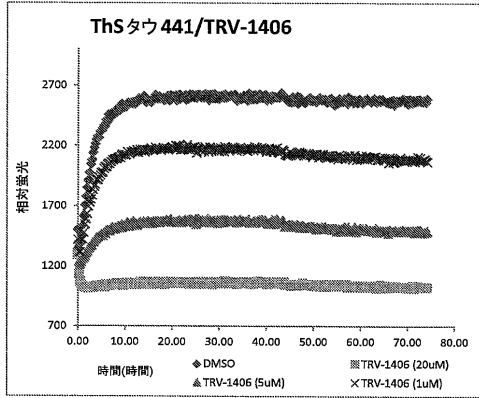
【 図 3 】



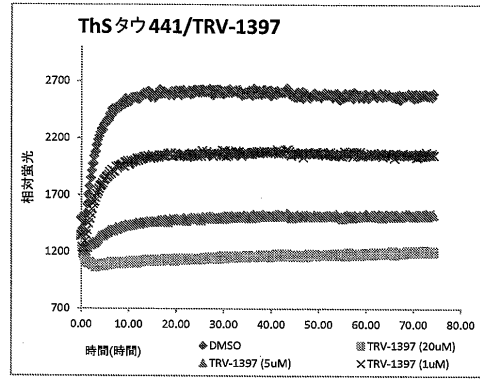
【 図 4 】



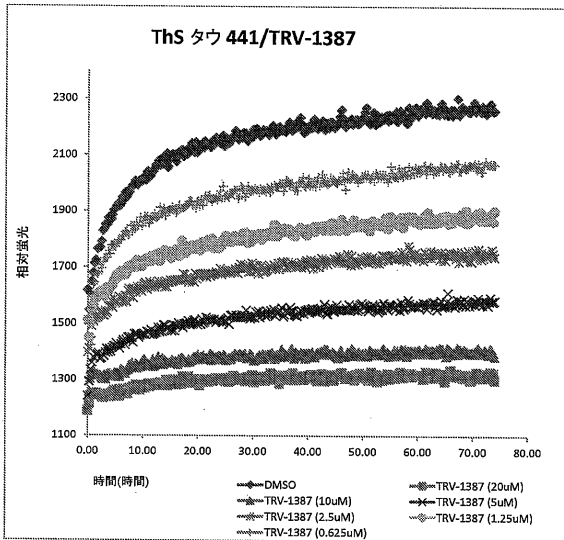
【 図 5 】



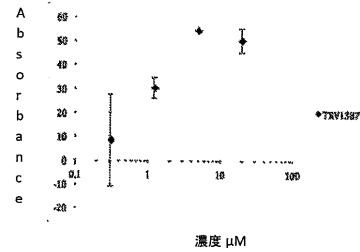
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】





## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US15/17939
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C07D413/04 (2015.01) CPC - C07D271/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K31/4745; C07D413/04 (2015.01) CPC - C07D271/12, 413/04, 413/14 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Ebsco; Google; Google Scholar; SureChem; PubMed; PubChem; benzoxadiazole; pyridinyl; azetidiny; TRAF6 inhibition; ubiquitin ligase; amyloid; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; aggregation		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2005/0282818 A1 (RAMESH, U et al.) 22 December 2005; paragraphs [0030]-[0031], [0035], [0039], [0170], [0177][0180]-[0189].	1-5, 12/1-5 6/1-5, 7/1-5, 8/6/1-5, 9/6/1-5, 10/6/1-5, 11/6/1-5, 13/1-5, 14/13/1-5, 15/13/1-5
Y	AKAMA, KT et al. 'beta-Amyloid Stimulation of Inducible Nitric-oxide Synthase in Astrocytes Is Interleukin-1beta- and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFalpha)-dependent, and Involves a TNFalpha Receptor-associated Factor- and NFkappaB-inducing Kinase-dependent Signalling Mechanism'. The Journal of Biological Chemistry, 2000, vol. 275, no. 11, pages 7918-1924; second column, last paragraph-page 7921.	6/1-5, 7/1-5, 13/1-5, 14/13/1-5, 15/13/1-5
Y	BUTTERFIELD, S et al. 'Chemical Strategies for Controlling Protein Folding and Elucidating the Molecular Mechanisms of Amyloid Formation and Toxicity'. Journal of Molecular Biology, 2012, vol. 421, pages 204-236; first column, first paragraph-page 205.	8/6/1-5, 9/6/1-5, 10/6/1-5, 11/6/1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 April 2015 (30.04.2015)		Date of mailing of the international search report <b>01 JUN 2015</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	

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

(74) 代理人 100168893

弁理士 岩崎 正路

(72) 発明者 リード, マーク, エー.

カナダ国 エル6エル 6エックス5 オンタリオ, オークビル, ドゥスキウィニ ウェイ 253

(72) 発明者 ウッド, トーマス, ケー.

アメリカ合衆国 931111 カリフォルニア州, サンタバーバラ, ホリスター アベニュー 5385

(72) 発明者 バンフィールド, スコット, シー.

カナダ国 ビー0エヌ 1エル0 ノバスコシア州, エラズハウス, アールアール1, アールティイー 215 501

(72) 発明者 バーデン, クリストファー, ジェイ.

カナダ国 エム6ピー 2ティー4 オンタリオ, トロント, ケベック アベニュー 1924-77

(72) 発明者 ヤダヴ, アルン

カナダ国 エム4ワイ 1アール6 オンタリオ, トロント, チャールズ ストリート ダブリュ 2010-35

(72) 発明者 ルー, アルフー

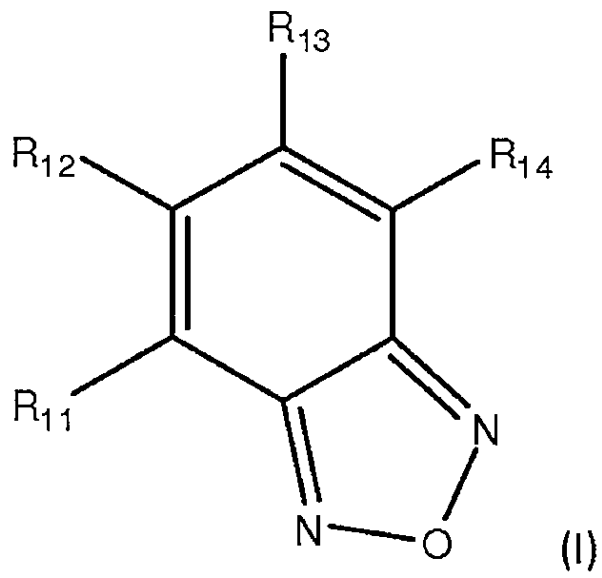
カナダ国 エム2ジェイ 1ブイ3 オンタリオ, トロント, シェパード アベニュー イー 1607-1650

(72) 発明者 ウー, ファン

カナダ国 エム4ティー 1エヌ6 オンタリオ, トロント, セント クレア アベニュー イー 1112-80

F ターム (参考) 4C056 AA01 AB02 AC04 AD03 AE03 FA08 FA09 FB10 FC01  
 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB06 BB09 CC58 CC62 CC72 CC75  
 CC76 CC92 DD02 DD03 DD07 DD10 DD12 DD58 EE01  
 4C086 AA01 AA02 BC71 BC73 BC82 BC88 GA02 GA04 GA07 GA08  
 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZC35 ZC41

【要約の続き】



【選択図】なし