

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5461398号
(P5461398)

(45) 発行日 平成26年4月2日(2014.4.2)

(24) 登録日 平成26年1月24日(2014.1.24)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 207/34 (2006.01) C O 7 D 207/34 C S P
C O 7 D 403/12 (2006.01) C O 7 D 403/12
C O 7 D 413/12 (2006.01) C O 7 D 413/12
C O 7 D 413/14 (2006.01) C O 7 D 413/14
C O 7 D 417/12 (2006.01) C O 7 D 417/12

請求項の数 30 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-519777 (P2010-519777)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月7日(2009.7.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2009/062331
 (87) 国際公開番号 W02010/004972
 (87) 国際公開日 平成22年1月14日(2010.1.14)
 審査請求日 平成24年2月7日(2012.2.7)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-178377 (P2008-178377)
 (32) 優先日 平成20年7月8日(2008.7.8)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100115750
 弁理士 矢口 敏昭
 (74) 代理人 100113583
 弁理士 北野 範子
 (74) 代理人 100153039
 弁理士 今村 真有
 (74) 代理人 100160462
 弁理士 中村 有希子
 (74) 代理人 100161160
 弁理士 竹元 利泰

最終頁に続く

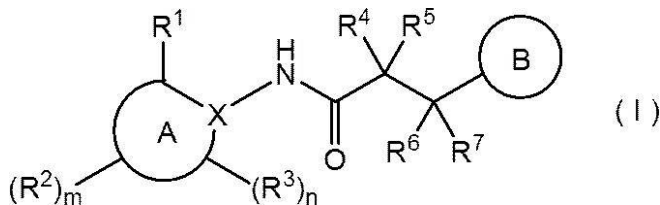
(54) 【発明の名称】 含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



[式中、Xを含むAは、ピロリル基、またはピラゾリル基を示し、Xは、炭素原子を示し、

R¹は、カルボキシ基、カルボキシメチル基、または、テトラゾリル基を示し、

R²は、独立して置換基群 から選択される基を示し、

R³は、独立して、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、独立して置換基群から選択される1乃至4個の基を示す)、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す)、フェニル(C₁-C₆アルキル)基、置換フェニル(C₁-C₆アルキル)基(当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す)、5乃至

6員芳香族ヘテロシクリル($C_1 - C_6$ アルキル)基、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル($C_1 - C_6$ アルキル)基(当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す)を示し、

m は、0、1、2、または、3を示し、

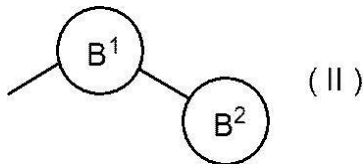
n は、0または1を示し、ただし、 m が3であるとき、 n は0であり、

R^4 、 R^5 、 R^6 、および、 R^7 は、独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_6$ アルキル)基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、または、ハロゲン基を示し、

B は、ナフチル基、置換ナフチル基(当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す)、9乃至10員芳香族ヘテロシクリル基、置換9乃至10員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す)、または、式(II)

10

【化2】



[式中、 B^1 および B^2 は、独立して、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す)、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す)を示す]を有する基を示し、

20

置換基群 は、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ヒドロキシ($C_1 - C_6$ アルキル)基、($C_1 - C_6$ アルコキシ) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基、ハロゲン($C_1 - C_6$ アルキル)基、($C_3 - C_8$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $C_2 - C_6$ アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、ハロゲン($C_1 - C_6$ アルコキシ)基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニルアミノ基、($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニルアミノ基、($C_1 - C_6$ アルキル)スルホニルアミノ基、ホルミル基、($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル基、カルボキシ基、($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、($C_1 - C_6$ アルキルアミノ)カルボニル基、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、($C_1 - C_6$ アルキルアミノ)スルホニル基、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、および、ハロゲン基からなる群を示す。]を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

30

【請求項2】

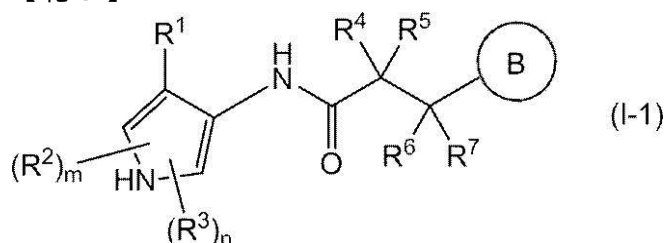
A が、ピロリル基であり、 X が、炭素原子である、請求項1に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

40

【請求項3】

請求項1において、一般式(I-1)

【化3】



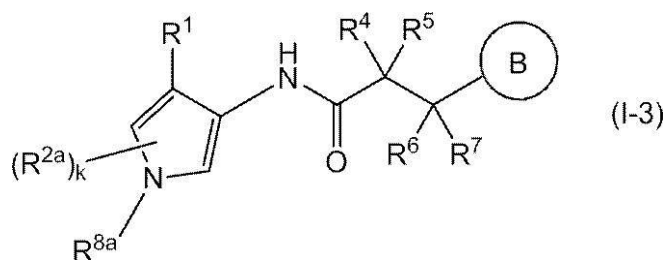
を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

10

【請求項4】

請求項1において、一般式(I-3)

【化4】



20

[式中、 R^{8a} は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ヒドロキシ($C_1 - C_6$ アルキル)基、($C_1 - C_6$ アルコキシ) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基、ハロゲン($C_1 - C_6$ アルキル)基、($C_3 - C_8$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $C_2 - C_6$ アルキニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基、ホルミル基、($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル基、($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、($C_1 - C_6$ アルキルアミノ)カルボニル基、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、($C_1 - C_6$ アルキルアミノ)スルホニル基、または、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノスルホニル基を示し、

30

R^{2a} は、独立して、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_4$ アルキル)基、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_4$ アルケニル基、 $C_2 - C_4$ アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、ホルミル基、($C_1 - C_4$ アルキル)カルボニル基、シアノ基、または、ハロゲン基を示し、

k は、0、1、または、2を示す]を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項5】

R^{8a} が、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、($C_1 - C_2$ アルコキシ) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、ハロゲン($C_1 - C_4$ アルキル)基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_4$ アルケニル基、または、 $C_2 - C_4$ アルキニル基であり、

40

R^{2a} が、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該ハロゲン基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至5個の基を示す)、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル基、シアノ基、フルオロ基、または、クロロ基であり、

k が、0または1である、請求項4に記載された化合物またはその薬理上許容される塩

。

【請求項6】

R^{8a} が、 $C_1 - C_4$ アルキル基であり、

k が、0である、請求項4に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

50

【請求項 7】

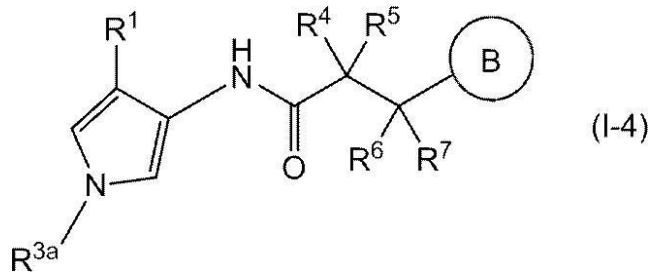
R^{8a}が、エチル基であり、

kが、0である、請求項 4 に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 において、一般式 (I-4)

【化 5】



10

[式中、R^{3a}は、フェニル(C₁-C₂アルキル)基、または、置換フェニル(C₁-C₂アルキル)基(当該置換基は、独立して置換基群 1 から選択される 1 乃至 3 個の基を示す)を示し、

置換基群 1 は、C₁-C₂アルキル基、ハロゲン(C₁-C₂アルキル)基(当該ハロゲン基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 5 個の基を示す)、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す]を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

20

【請求項 9】

R^{3a}が、フェニルメチル基、または、置換フェニルメチル基(当該置換基は、独立して置換基群 2 から選択される 1 乃至 3 個の基を示す)であり、

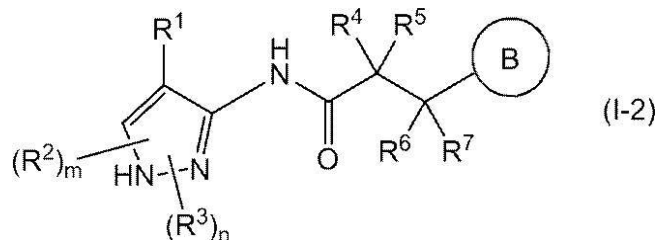
置換基群 2 は、メチル基、トリフルオロメチル基、および、フルオロ基からなる群を示す、請求項 8 に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

30

【請求項 10】

請求項 1 において、一般式 (I-2)

【化 6】



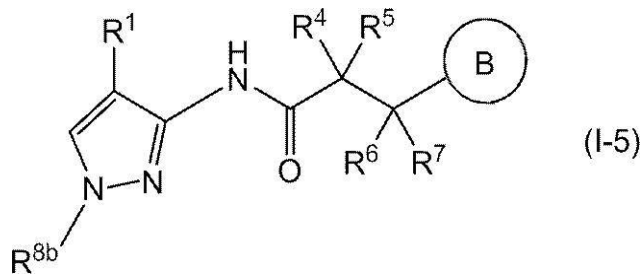
40

を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 11】

請求項 1 において、一般式 (I-5)

【化 7】



【式中、 R^{8b} は、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $(C_1 - C_2$ アルコキシ) $- (C_1 - C_4$ アルキル)基、ハロゲノ $(C_1 - C_4$ アルキル)基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_4$ アルケニル基、または、 $C_2 - C_4$ アルキニル基を示す】を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

10

【請求項 1 2】

R^{8b} が、 $C_1 - C_4$ アルキル基である、請求項 1 1 に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 1 3】

R^1 が、カルボキシ基である、請求項 1 乃至 1 2 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

20

【請求項 1 4】

R^4 、 R^5 、 R^6 、および、 R^7 が、独立して、水素原子、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ハロゲノ $(C_1 - C_2$ アルキル)基（当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 5 個の基を示す）、フルオロ基、または、クロロ基である、請求項 1 乃至 1 3 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 1 5】

R^4 、 R^5 、 R^6 、および、 R^7 が、独立して、水素原子またはフルオロ基である、請求項 1 乃至 1 3 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

30

【請求項 1 6】

R^4 および R^5 が、独立して、水素原子またはフルオロ基であり、 R^6 および R^7 が、水素原子である、請求項 1 乃至 1 3 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 1 7】

B が、ナフチル基または置換ナフチル基（当該置換基は、独立して置換基群 3 から選択される 1 乃至 3 個の基を示す）であり、

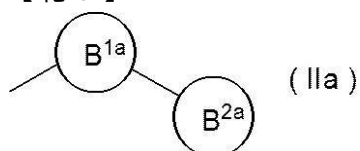
40

置換基群 3 は、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ハロゲノ $(C_1 - C_2$ アルキル)基（当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 5 個の基を示す）、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_2$ アルコキシ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す、請求項 1 乃至 1 6 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 1 8】

B が、式 (IIa)

【化 8】



[式中、 B^{1a} は、フェニル基、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群 4 から選択される 1 乃至 3 個の基を示す）、5 員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換 5 員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群 4 から選択される 1 乃至 3 個の基を示す）を示し、

B^{2a} は、フェニル基、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群 5 から選択される 1 乃至 3 個の基を示す）、ピリジル基、または、置換ピリジル基（当該置換基は、独立して置換基群 5 から選択される 1 乃至 3 個の基を示す）を示し、

置換基群 4 は、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルキル)基、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、ホルミル基、($C_1 - C_4$ アルキル)カルボニル基、シアノ基、フルオロ基、クロロ基、および、プロモ基からなる群を示し、

置換基群 5 は、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルキル)基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、フルオロ基、クロロ基、および、プロモ基からなる群を示す] を有する基である、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

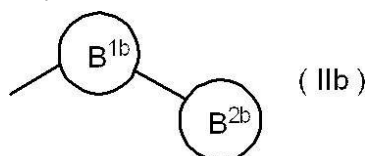
10

20

【請求項 19】

B が、式 (IIb)

【化 9】



[式中、 B^{1b} は、含窒素 5 員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換含窒素 5 員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群 6 から選択される 1 乃至 2 個の基を示す）を示し、

B^{2b} は、フェニル基、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群 7 から選択される 1 乃至 2 個の基を示す）、ピリジル基、または、置換ピリジル基（当該置換基は、独立して置換基群 7 から選択される 1 乃至 2 個の基を示す）を示し、

置換基群 6 は、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲノ($C_1 - C_2$ アルキル)基（当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 5 個の基を示す）、($C_3 - C_4$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_2$ アルキル)基、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル基、($C_1 - C_2$ アルキル)カルボニル基、シアノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示し、

置換基群 7 は、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ヒドロキシ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す] を有する基である、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

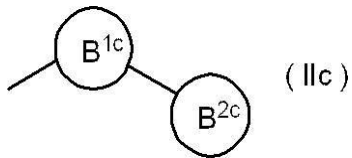
30

40

【請求項 20】

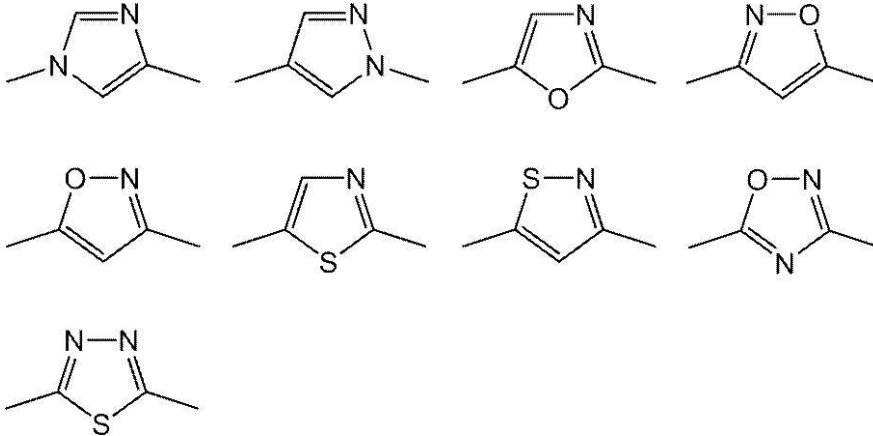
B が、式 (IIc)

【化 1 0】



[式中、 B^{1c} は、下記群より選択される基、または、置換された下記群より選択される基（当該置換基は、独立して置換基群 8 から選択される 1 個の基を示す）を示し、

【化 1 1】



10

20

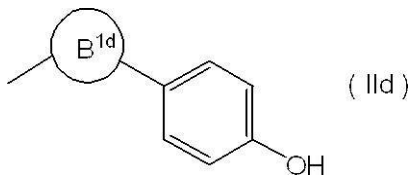
B^{2c} は、フェニル基、または、4 - ヒドロキシフェニル基を示し、

置換基群 8 は、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲン ($C_1 - C_2$ アルキル)基（当該ハロゲン基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 5 個の基を示す）、シクロプロピル基、メチルカルボニル基、シアノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す]を有する基である、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 2 1】

B が、式 (II d)

【化 1 2】

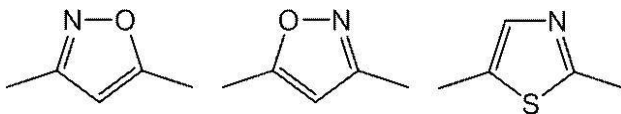


30

[式中、 B^{1d} は、下記群より選択される基、または、置換された下記群より選択される基（当該置換基は、置換基群 9 から選択される 1 個の基を示す）を示し、

40

【化 1 3】



置換基群 9 は、メチル基、エチル基、および、クロロ基からなる群を示す]を有する基である、請求項 1 乃至 16 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 2 2】

50

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [- 4 - クロロ - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [4 - エチル - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [4 - エチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [4 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ;

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸、および ;

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

からなる群より選択される、請求項 1 に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【請求項 2 3】

請求項 1 乃至 2 2 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 2 4】

高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病の治療もしくは予防のための請求項 2 3 に記載された医薬組成物。

【請求項 2 5】

異常脂質血症の治療もしくは予防のための請求項 2 3 に記載された医薬組成物。

【請求項 2 6】

脂質代謝異常症の治療もしくは予防のための請求項 2 3 に記載された医薬組成物。

【請求項 2 7】

疾患の治療もしくは予防のための医薬組成物を製造するための請求項 1 乃至 2 2 のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩の使用。

【請求項 2 8】

疾患が、高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病である、請求項 2 7 に記載された使用。

【請求項 2 9】

疾患が、異常脂質血症である、請求項 27 に記載された使用。

【請求項 30】

疾患が、脂質代謝異常症である、請求項 27 に記載された使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な新規な含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物またはその薬理上許容される塩；それを有効成分として含有する医薬組成物；または、その薬剤的な有効量を温血動物に投与することによる疾患の治療もしくは予防のための方法等に関する。

10

【背景技術】

【0002】

脂肪細胞における脂肪分解 (lypolysis) は、トリグリセリド (TG)、低比重リポタンパク (LDL) 等の上昇を引き起こすことが知られ (例えば、非特許文献 1 参照)、そのような血中脂質レベルの異常は、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、メタボリックシンドローム等を引き起こす。したがって、脂肪細胞における脂肪分解の抑制は、血中脂質レベルの制御、例えば、(i) 高密度リポタンパク (HDL) の上昇、または、(ii) 総コレステロール (TC)、低比重リポタンパク (LDL)、超低比重リポタンパク (VLDL)、非エステル化脂肪酸 (NEFA)、もしくは、トリグリセリド (TG) の低下、に有用である。脂肪分解抑制活性を有する化合物は、低HDL血症、高コレステロール血症、高LDL血症、高VLDL血症、高TG血症、高脂血症、異常脂質血症 (dyslipidaemia)、脂質代謝異常症、動脈硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、心不全、心筋梗塞、心血管疾患、冠状動脈性心疾患、脳卒中、肥満、アングナ、慢性腎不全、末梢血管障害、非アルコール性脂肪性肝炎、神経性食欲不振、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症等の治療もしくは予防、または、心血管疾患もしくは冠状動脈性心疾患に基づくイベント発生もしくは死亡率の減少に有用であると期待される (例えば、特許文献 7 の Example E、または、特許文献 8 の Example 4 参照)。

20

【0003】

血中脂質レベルの制御作用を有するアントラニル酸誘導体が知られている (例えば、特許文献 1 乃至 7 参照)。しかしながら、本発明の化合物は、アミド基の結合するヘテロシクリル環の構造において上記のアントラニル酸誘導体と異なる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】 国際公開第 2006/052555 号パンフレット (US 2007/0299101)

【特許文献 2】 国際公開第 2006/057922 号パンフレット (US 2007/0281969)

【特許文献 3】 国際公開第 2007/002557 号パンフレット (US 2006/0293364)

40

【特許文献 4】 国際公開第 2007/092364 号パンフレット (US 2009/0062269)

【特許文献 5】 国際公開第 2007/120575 号パンフレット

【特許文献 6】 国際公開第 2006/085113 号パンフレット (US 2008/0200468)

【特許文献 7】 国際公開第 2007/015744 号パンフレット

【特許文献 8】 国際公開第 2006/052569 号パンフレット

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】 Havel RJ., *Metabo Clin Exp*, 1961, 第10巻, p1031-1036

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者等は、優れた血中脂質レベルの制御作用を有する化合物の研究を行い、特定の構造を有する含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物またはその薬理上許容される塩が、脂肪分解抑制活性、血中脂質レベルの制御作用（例えば、NEFAもしくはTGの低下作用）、*in vivo*活性、溶解性、経口吸収性、代謝安定性、血中濃度、バイオアベイラビリティ（BA）、組織移行性、物理的安定性、薬物相互作用、安全性〔例えば、紅潮（flushing）〕等の点で優れた性質を有し、医薬（好適には、異常脂質血症または脂質代謝異常症の治療もしくは予防のための医薬）として有用であることを見出した。以上の知見に基づき本発明は完成された。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、医薬として有用な新規な含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物またはその薬理上許容される塩；

含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、好適には、低HDL血症、高コレステロール血症、高LDL血症、高VLDL血症、高TG血症、高脂血症、異常脂質血症（*dislipidaemia*）、脂質代謝異常症、動脈硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性、心不全、心筋梗塞、心血管疾患、脳卒中、肥満、アンギナ、慢性腎不全、末梢血管障害、非アルコール性脂肪性肝炎、神経性食欲不振、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症の治療もしくは予防、または、心血管疾患もしくは冠状動脈性心疾患に基づくイベント発生もしくは死亡率の減少のための医薬組成物、より好適には、高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病の治療もしくは予防のための医薬組成物、さらに好適には、異常脂質血症または脂質代謝異常症の治療もしくは予防（好適には、治療）のための医薬組成物；

20

疾患（好適には、上記疾患）の治療もしくは予防（好適には、治療）のための医薬組成物の製造のための含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物またはその薬理上許容される塩の使用；

含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物またはその薬理上許容される塩の薬剂的な有効量を温血動物（好適には、ヒト）に投与することによる疾患（好適には、上記疾患）の治療もしくは予防（好適には、治療）のための方法；および、

30

含窒素芳香族ヘテロシクリル化合物またはその薬理上許容される塩の製造方法を提供する。

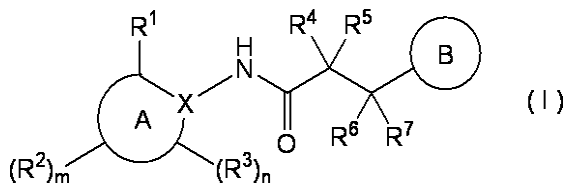
【0008】

本発明は、一つの側面において以下を提供する。

(1) 一般式(1)

【0009】

【化1】



40

【0010】

〔式中、Xを含むAは、含窒素5員芳香族ヘテロシクリル基を示し、Xは、炭素原子または窒素原子を示し、ただし、Aがチアゾリル基である場合を除き、

R¹は、カルボキシ基、カルボキシメチル基、または、テトラゾリル基を示し、

50

R^2 は、独立して置換基群 から選択される基を示し、

R^3 は、独立して、フェニル基、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す）、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す）、フェニル($C_1 - C_6$ アルキル)基、置換フェニル($C_1 - C_6$ アルキル)基（当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す）、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル($C_1 - C_6$ アルキル)基、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル($C_1 - C_6$ アルキル)基（当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す）を示し、

m は、0、1、2、または、3を示し、

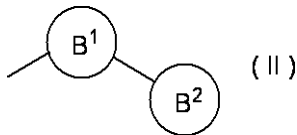
n は、0または1を示し、ただし、 m が3であるとき、 n は0であり、

R^4 、 R^5 、 R^6 、および、 R^7 は、独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲノ($C_1 - C_6$ アルキル)基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、または、ハロゲノ基を示し、

B は、ナフチル基、置換ナフチル基（当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す）、9乃至10員芳香族ヘテロシクリル基、置換9乃至10員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す）、または、式(II)

【0011】

【化2】



【0012】

[式中、 B^1 および B^2 は、独立して、フェニル基、置換フェニル基（当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す）、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基（当該置換基は、独立して置換基群 から選択される1乃至4個の基を示す）を示す]を有する基を示し、

置換基群 は、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ヒドロキシ($C_1 - C_6$ アルキル)基、($C_1 - C_6$ アルコキシ) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基、ハロゲノ($C_1 - C_6$ アルキル)基、($C_3 - C_8$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $C_2 - C_6$ アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、ハロゲノ($C_1 - C_6$ アルコキシ)基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基、アミノ基、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニルアミノ基、($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニルアミノ基、($C_1 - C_6$ アルキル)スルホニルアミノ基、ホルミル基、($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル基、カルボキシ基、($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、($C_1 - C_6$ アルキルアミノ)カルボニル基、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、($C_1 - C_6$ アルキルアミノ)スルホニル基、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノスルホニル基、シアノ基、ニトロ基、および、ハロゲノ基からなる群を示す。]を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

(2) A が、ピロリル基であり、 X が、炭素原子である、(1)に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(3) (1)において、一般式(I-1)

【0013】

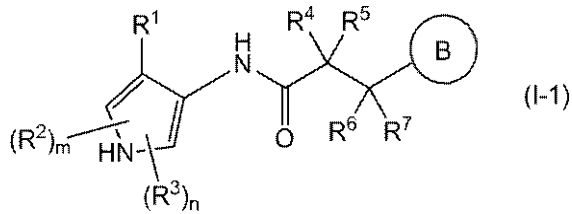
10

20

30

40

【化3】



【0014】

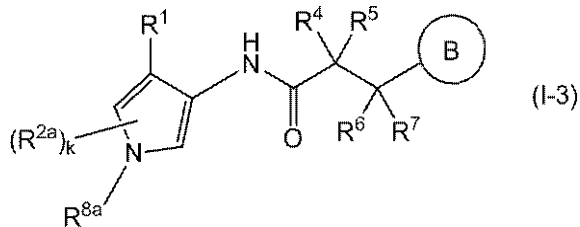
を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

(4) (1)において、一般式(I-3)

10

【0015】

【化4】



【0016】

[式中、 R^{8a} は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ヒドロキシ($C_1 - C_6$ アルキル)基、 $(C_1 - C_6$ アルコキシ) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基、ハロゲン($C_1 - C_6$ アルキル)基、($C_3 - C_8$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $C_2 - C_6$ アルキニル基、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基、ホルミル基、($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル基、($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニル基、カルバモイル基、($C_1 - C_6$ アルキルアミノ)カルボニル基、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、($C_1 - C_6$ アルキルアミノ)スルホニル基、または、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノスルホニル基を示し、

20

R^{2a} は、独立して、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_4$ アルキル)基、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_4$ アルケニル基、 $C_2 - C_4$ アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、ホルミル基、($C_1 - C_4$ アルキル)カルボニル基、シアノ基、または、ハロゲン基を示し、

30

k は、0、1、または、2を示す]を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

(5) R^{8a} が、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、($C_1 - C_2$ アルコキシ) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、ハロゲン($C_1 - C_4$ アルキル)基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_4$ アルケニル基、または、 $C_2 - C_4$ アルキニル基であり、

R^{2a} が、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該ハロゲン基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至5個の基を示す)、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル基、シアノ基、フルオロ基、または、クロロ基であり、

k が、0または1である、(4)に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

40

(6) R^{8a} が、 $C_1 - C_4$ アルキル基であり、

k が、0である、(4)に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

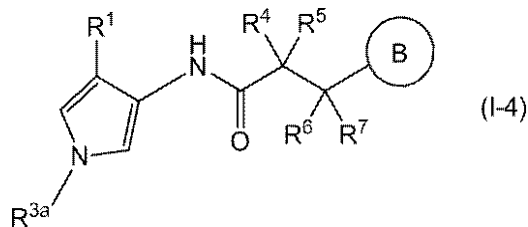
(7) R^{8a} が、エチル基であり、

k が、0である、(4)に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(8) (1)において、一般式(I-4)

【0017】

【化5】



【0018】

[式中、 R^{3a} は、フェニル($C_1 - C_2$ アルキル)基、または、置換フェニル($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該置換基は、独立して置換基群 1から選択される1乃至3個の基を示す)を示し、

10

置換基群 1は、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該ハロゲン基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至5個の基を示す)、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す]を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

(9) R^{3a} が、フェニルメチル基、または、置換フェニルメチル基(当該置換基は、独立して置換基群 2から選択される1乃至3個の基を示す)であり、

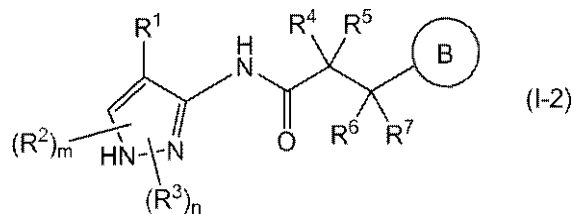
置換基群 2は、メチル基、トリフルオロメチル基、および、フルオロ基からなる群を示す、(8)に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(10)(1)において、一般式(I-2)

20

【0019】

【化6】



【0020】

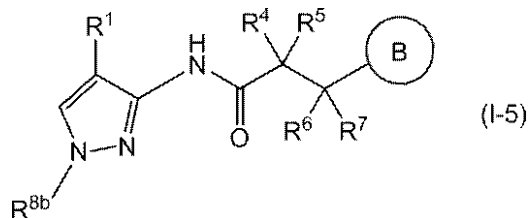
を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

30

(11)(1)において、一般式(I-5)

【0021】

【化7】



【0022】

40

[式中、 R^{8b} は、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基、($C_1 - C_2$ アルコキシ) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、ハロゲン($C_1 - C_4$ アルキル)基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 - C_4$ アルケニル基、または、 $C_2 - C_4$ アルキニル基を示す]を有する化合物またはその薬理上許容される塩。

(12) R^{8b} が、 $C_1 - C_4$ アルキル基である、(11)に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(13) R^1 が、カルボキシ基である、(1)乃至(12)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(14) R^4 、 R^5 、 R^6 、および、 R^7 が、独立して、水素原子、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該ハロゲン基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群

50

より選択される1乃至5個の基を示す)、フルオロ基、または、クロロ基である、(1)乃至(13)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(15) R^4 、 R^5 、 R^6 、および、 R^7 が、独立して、水素原子またはフルオロ基である、(1)乃至(13)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(16) R^4 および R^5 が、独立して、水素原子またはフルオロ基であり、 R^6 および R^7 が、水素原子である、(1)乃至(13)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

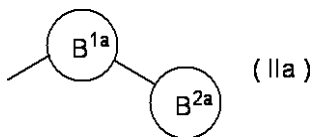
(17) Bが、ナフチル基または置換ナフチル基(当該置換基は、独立して置換基群 3から選択される1乃至3個の基を示す)であり、

置換基群 3は、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ハロゲノ($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至5個の基を示す)、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_2$ アルコキシ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す、(1)乃至(16)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(18) Bが、式(IIa)

【0023】

【化8】



【0024】

[式中、 B^{1a} は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、独立して置換基群 4から選択される1乃至3個の基を示す)、5員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換5員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、独立して置換基群 4から選択される1乃至3個の基を示す)を示し、

B^{2a} は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、独立して置換基群 5から選択される1乃至3個の基を示す)、ピリジル基、または、置換ピリジル基(当該置換基は、独立して置換基群 5から選択される1乃至3個の基を示す)を示し、

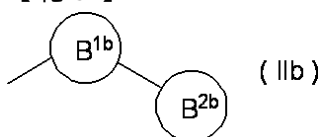
置換基群 4は、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルキル)基、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_4$ アルキル)基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、ホルミル基、($C_1 - C_4$ アルキル)カルボニル基、シアノ基、フルオロ基、クロロ基、および、プロモ基からなる群を示し、

置換基群 5は、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルキル)基、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、フルオロ基、クロロ基、および、プロモ基からなる群を示す]を有する基である、(1)乃至(16)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(19) Bが、式(IIb)

【0025】

【化9】



【0026】

[式中、 B^{1b} は、含窒素5員芳香族ヘテロシクリル基、または、置換含窒素5員芳香族ヘテロシクリル基(当該置換基は、独立して置換基群 6から選択される1乃至2個の基を示す)を示し、

B^{2b} は、フェニル基、置換フェニル基(当該置換基は、独立して置換基群 7から選択される1乃至2個の基を示す)、ピリジル基、または、置換ピリジル基(当該置換基は、独立して置換基群 7から選択される1乃至2個の基を示す)を示し、

10

20

30

40

50

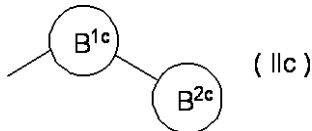
置換基群 6 は、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該ハロゲン基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至5個の基を示す)、($C_3 - C_4$ シクロアルキル) - ($C_1 - C_2$ アルキル)基、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル基、($C_1 - C_2$ アルキル)カルボニル基、シアノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示し、

置換基群 7 は、 $C_1 - C_2$ アルキル基、ヒドロキシ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す]を有する基である、(1)乃至(16)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(20) B が、式(IIc)

【0027】

【化10】

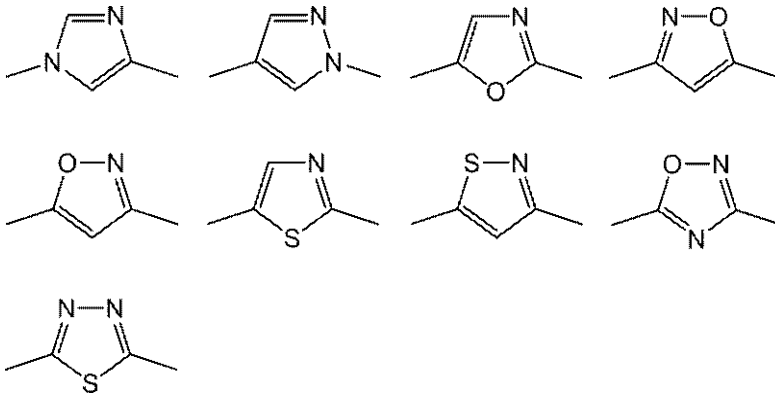


【0028】

[式中、 B^{1c} は、下記群より選択される基、または、置換された下記群より選択される基(当該置換基は、独立して置換基群 8 から選択される1個の基を示す)を示し、

【0029】

【化11】



【0030】

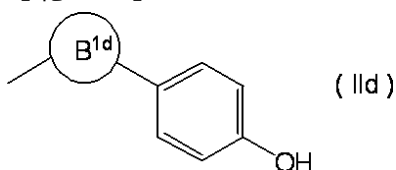
B^{2c} は、フェニル基、または、4-ヒドロキシフェニル基を示し、

置換基群 8 は、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲン($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該ハロゲン基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至5個の基を示す)、シクロプロピル基、メチルカルボニル基、シアノ基、フルオロ基、および、クロロ基からなる群を示す]を有する基である、(1)乃至(16)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(21) B が、式(II d)

【0031】

【化12】



【0032】

[式中、 B^{1d} は、下記群より選択される基、または、置換された下記群より選択される基(当該置換基は、置換基群 9 から選択される1個の基を示す)を示し、

【0033】

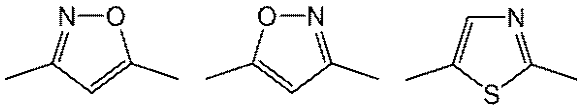
10

20

30

40

【化 1 3】



【0034】

置換基群 9は、メチル基、エチル基、および、クロロ基からなる群を示す]を有する基である、(1)乃至(16)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(22) 4 - {3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)チアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

10

4 - {3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

4 - {3 - [- 4 - クロロ - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキサゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

4 - {3 - [4 - エチル - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキサゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

4 - {3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルイソキサゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

20

4 - {3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル)チアゾール - 5 - イル] - 2, 2 - ジフルオロプロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

4 - {3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキサゾール - 5 - イル] - 2, 2 - ジフルオロプロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

4 - {3 - [4 - エチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキサゾール - 3 - イル] - 2, 2 - ジフルオロプロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

4 - {3 - [4 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキサゾール - 3 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸；

4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸、および；

30

4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル)イソキサゾール - 5 - イル] - 2, 2 - ジフルオロプロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

からなる群より選択される、(1)に記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【0035】

本発明において、上記(22)に示された実施例13、22、25、33、35、38、39、40、41、46、62、および、63の化合物は好適である。

【0036】

本発明の一般式(1)において上記(1)乃至(21)に示された各基の任意の組合せは好適であり、例えば、下記の組合せは好適である。

(23) A、R^{2a}、R^{8a}、k：(4)；R¹：(13)；R⁴、R⁵、R⁶、R⁷：(14)；B：(18)。

40

(24) A、R^{2a}、R^{8a}、k：(5)；R¹：(13)；R⁴、R⁵、R⁶、R⁷：(15)；B：(19)。

(25) A、R^{2a}、R^{8a}、k：(6)；R¹：(13)；R⁴、R⁵、R⁶、R⁷：(16)；B：(20)。

(26) A、R^{2a}、R^{8a}、k：(7)；R¹：(13)；R⁴、R⁵、R⁶、R⁷：(16)；B：(21)。

(27) A、R^{2a}、R^{8a}、k：(7)；R¹：(13)；R⁴、R⁵、R⁶、R⁷：(16)；B：(17)。

【0037】

50

また、本発明は、一つの側面において以下を提供する。

(28)(1)乃至(22)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(29)高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病の治療もしくは予防のための(28)に記載された医薬組成物。

(30)異常脂質血症の治療もしくは予防のための(28)に記載された医薬組成物。

(31)脂質代謝異常症の治療もしくは予防のための(28)に記載された医薬組成物。

(32)疾患の治療もしくは予防のための医薬組成物を製造するための(1)乃至(22)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩の使用。

(33)疾患が、高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病である、(32)に記載された使用。

(34)疾患が、異常脂質血症である、(32)に記載された使用。

(35)疾患が、脂質代謝異常症である、(32)に記載された使用。

(36)(1)乃至(22)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩の薬剤的な有効量を温血動物に投与することによる疾患の治療もしくは予防のための方法。

(37)疾患が、高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病である、(36)に記載された方法。

(38)疾患が、異常脂質血症である、(36)に記載された方法。

(39)疾患が、脂質代謝異常症である、(36)に記載された方法。

(40)疾患の治療もしくは予防のための方法における使用のための、(1)乃至(22)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(41)(40)において、疾患が、高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病である、(1)乃至(22)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(42)(40)において、疾患が、異常脂質血症である、(1)乃至(22)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

(43)(40)において、疾患が、脂質代謝異常症である、(1)乃至(22)のいずれかに記載された化合物またはその薬理上許容される塩。

【0038】

本発明の一般式(1)において、「含窒素5員芳香族ヘテロシクリル基」は、1個の窒素原子を含有し、さらに窒素原子、酸素原子、および、硫黄原子からなる群より選択される1乃至3個の原子を含有してもよい5員芳香族複素環基を示し、例えば、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、または、チアジアゾリル基であり得る。Aにおける含窒素5員芳香族ヘテロシクリル基は、好適には、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、または、イソチアゾリル基であり、より好適には、ピロリル基、ピラゾリル基、または、イミダゾリル基であり、さらに好適には、ピロリル基またはピラゾリル基であり、最も好適には、ピロリル基である。

【0039】

「5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基」は、窒素原子、酸素原子、および、硫黄原子からなる群より選択される1乃至4個の原子を含有する5乃至6員芳香族複素環基を示し、例えば、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、または、ピラジニル基であり得る。R³およびR^{3a}における5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基は、好適には、ピロリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、または、ピリジル基であり、より好適には、ピリジル基である。B¹における5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基は、好適には、5員芳

10

20

30

40

50

香族ヘテロシクリル基であり、より好適には、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、または、チアジアゾリル基であり、さらに好適には、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、または、チアジアゾリル基であり、さらにより好適には、イソキサゾリル基またはチアゾリル基である。B²における5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基は、好適には、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、または、ピリジル基であり、より好適には、フリル基、チエニル基、または、ピリジル基であり、さらに好適には、ピリジル基である。

10

【0040】

「フェニル(C₁-C₆アルキル)基」は、1個のフェニル基で置換された下記C₁-C₆アルキル基を示し、例えば、フェニルメチル基(ベンジル基)、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、または、フェニルヘキシル基であり得、好適には、フェニル(C₁-C₄アルキル)基であり、より好適には、フェニル(C₁-C₂アルキル)基であり、最も好適には、フェニルメチル基である。

【0041】

「5乃至6員芳香族ヘテロシクリル(C₁-C₆アルキル)基」は、1個の上記5乃至6員芳香族ヘテロシクリル基で置換された下記C₁-C₆アルキル基を示し、好適には、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル(C₁-C₄アルキル)基であり、より好適には、5乃至6員芳香族ヘテロシクリル(C₁-C₂アルキル)基であり、さらに好適には、ピロリルメチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルメチル基、イミダゾリルエチル基、オキサゾリルメチル基、オキサゾリルエチル基、チアゾリルメチル基、チアゾリルエチル基、トリアゾリルメチル基、トリアゾリルエチル基、ピリジルメチル基、または、ピリジルエチル基であり、さらにより好適には、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、トリアゾリルメチル基、または、ピリジルメチル基である。

20

【0042】

「C₁-C₆アルキル基」は、1乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、2-エチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、または、2,3-ジメチル-1-ブチル基であり得、好適には、C₁-C₄アルキル基であり、より好適には、C₁-C₂アルキル基であり、最も好適には、メチル基である。また、R²の中の1個、R^{8a}およびR^{8b}におけるC₁-C₆アルキル基は、好適には、C₁-C₅アルキル基であり、より好適には、C₁-C₄アルキル基であり、さらに好適には、C₂-C₄アルキル基であり、最も好適には、エチル基である。

30

【0043】

「ハロゲノ(C₁-C₆アルキル)基」は、同一または異なる1乃至7個の下記ハロゲノ基で置換された上記C₁-C₆アルキル基を示し、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブromoメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ブromoエチル基、2-クロロエチル基、2-ヨードエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、4-フルオロブチル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、5,5,5-トリフルオロペンチル基、6-フルオロヘキシル基、または、6,6,6-トリフルオロヘキシル基であり得、好適には、ハロゲノ(C₁-C₄アルキル)基であり、より好適には、ハロゲノ(C₁-C₄アルキル)基(当該ハロゲノ

40

50

基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 7 個の基を示す) であり、さらに好適には、ハロゲノ($C_1 - C_2$ アルキル)基(当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 5 個の基を示す)であり、さらにより好適には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、または、ペンタフルオロエチル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。また、 R^2 の中の 1 個、 R^{8a} および R^{8b} におけるハロゲノ($C_1 - C_6$ アルキル)基は、好適には、ハロゲノ($C_1 - C_5$ アルキル)基であり、より好適には、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルキル)基であり、さらに好適には、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルキル)基(当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 7 個の基を示す)であり、さらにより好適には、ハロゲノ($C_2 - C_4$ アルキル)基(当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される 1 乃至 7 個の基を示す)である。

10

【0044】

「 $C_1 - C_6$ アルコキシ基」は、1 個の上記 $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたヒドロキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1 - プロポキシ基、2 - プロポキシ基、1 - ブトキシ基、2 - ブトキシ基、2 - メチル - 1 - プロポキシ基、2 - メチル - 2 - プロポキシ基、1 - ペンチルオキシ基、2 - ペンチルオキシ基、3 - ペンチルオキシ基、2 - メチル - 2 - ブトキシ基、3 - メチル - 2 - ブトキシ基、1 - ヘキシルオキシ基、2 - ヘキシルオキシ基、3 - ヘキシルオキシ基、2 - メチル - 1 - ペンチルオキシ基、3 - メチル - 1 - ペンチルオキシ基、2 - エチル - 1 - ブトキシ基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブトキシ基、または、2, 3 - ジメチル - 1 - ブトキシ基であり得、好適には、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基であり、より好適には、 $C_1 - C_2$ アルコキシ基であり、最も好適には、メトキシ基である。また、 R^2 の中の 1 個における $C_1 - C_6$ アルコキシ基は、好適には、 $C_1 - C_5$ アルコキシ基であり、より好適には、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基であり、さらに好適には、 $C_2 - C_4$ アルコキシ基である。

20

【0045】

「ハロゲノ基」は、フルオロ基、クロロ基、プロモ基、または、ヨード基であり得、好適には、フルオロ基、クロロ基、または、プロモ基であり、より好適には、フルオロ基またはクロロ基であり、最も好適には、フルオロ基である。

【0046】

「9 乃至 10 員芳香族ヘテロシクリル基」は、窒素原子、酸素原子、および、硫黄原子からなる群より選択される 1 乃至 4 個の原子を含有する 9 乃至 10 員芳香族複素環基を示し、例えば、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、または、キナゾリニル基であり得、好適には、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、または、キナゾリニル基である。

30

【0047】

「ヒドロキシ($C_1 - C_6$ アルキル)基」は、1 個のヒドロキシ基で置換された上記 $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシ(1 - プロピル)基、ヒドロキシ(2 - プロピル)基、ヒドロキシ(1 - ブチル)基、ヒドロキシ(2 - ブチル)基、ヒドロキシ(2 - メチル - 1 - プロピル)基、ヒドロキシ(2 - メチル - 2 - プロピル)基、ヒドロキシ(1 - ペンチル)基、または、ヒドロキシ(1 - ヘキシル)基であり得、好適には、ヒドロキシ($C_1 - C_4$ アルキル)基であり、より好適には、ヒドロキシ($C_1 - C_2$ アルキル)基であり、最も好適には、ヒドロキシメチル基である。また、 R^2 の中の 1 個、 R^{8a} および R^{8b} におけるヒドロキシ($C_1 - C_6$ アルキル)基は、好適には、ヒドロキシ($C_1 - C_5$ アルキル)基であり、より好適には、ヒドロキシ($C_1 - C_4$ アルキル)基であり、さらに好適には、ヒドロキシ($C_2 - C_4$ アルキル)基である。

40

【0048】

「($C_1 - C_6$ アルコキシ) - ($C_1 - C_6$ アルキル)基」は、1 個の上記 $C_1 - C_6$ アルコキシ基で置換された上記 $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、例えば、メトキシメチル基、エトキシ

50

メチル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、メトキシペンチル基、または、メトキシヘキシル基であり得、好適には、(C₁-C₄アルコキシ)-(C₁-C₄アルキル)基であり、より好適には、(C₁-C₂アルコキシ)-(C₁-C₂アルキル)基である。また、R²の中の1個、R^{8a}およびR^{8b}における(C₁-C₆アルコキシ)-(C₁-C₆アルキル)基は、好適には、(C₁-C₄アルコキシ)-(C₁-C₅アルキル)基であり、より好適には、(C₁-C₂アルコキシ)-(C₁-C₄アルキル)基であり、さらに好適には、(C₁-C₂アルコキシ)-(C₂-C₄アルキル)基である。

【0049】

「(C₃-C₈シクロアルキル)-(C₁-C₆アルキル)基」は、1個の下記C₃-C₈シクロアルキル基で置換された上記C₁-C₆アルキル基を示し、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルプロピル基、シクロペンチルプロピル基、シクロヘキシルプロピル基、シクロプロピルブチル基、シクロブチルブチル基、シクロプロピルペンチル基、または、シクロプロピルヘキシル基であり得、好適には、(C₃-C₆シクロアルキル)-(C₁-C₄アルキル)基であり、より好適には、(C₃-C₅シクロアルキル)-(C₁-C₂アルキル)基である。また、R²の中の1個およびR^{8a}における(C₃-C₈シクロアルキル)-(C₁-C₆アルキル)基は、好適には、(C₃-C₆シクロアルキル)-(C₁-C₅アルキル)基であり、より好適には、(C₃-C₅シクロアルキル)-(C₁-C₄アルキル)基であり、さらに好適には、(C₃-C₄シクロアルキル)-(C₂-C₄アルキル)基である。

【0050】

「C₃-C₈シクロアルキル基」は、3乃至8個の炭素原子を有する環状アルキル基を示し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、または、シクロオクチル基であり得、好適には、C₃-C₆シクロアルキル基であり、より好適には、C₃-C₅シクロアルキル基であり、さらに好適には、C₃-C₄シクロアルキル基であり、最も好適には、シクロプロピル基である。

【0051】

「C₂-C₆アルケニル基」は、2乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニル基を示し、1個以上の炭素-炭素二重結合を有していてもよく、例えば、ビニル基、2-プロペニル基(アリル基)、2-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-ヘキセニル基、または、3-メチル-2-ペンテニル基であり得、好適には、C₂-C₄アルケニル基であり、より好適には、C₂-C₃アルケニル基である。また、R²の中の1個、R^{8a}およびR^{8b}におけるC₂-C₆アルケニル基は、好適には、C₂-C₅アルケニル基であり、より好適には、C₂-C₄アルケニル基である。

【0052】

「C₂-C₆アルキニル基」は、2乃至6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニル基を示し、1個以上の炭素-炭素三重結合を有していてもよく、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、または、1-ヘキシニル基であり得、好適には、C₂-C₄アルキニル基であり、より好適には、C₂-C₃アルキニル基である。また、R²の中の1個、R^{8a}およびR^{8b}におけるC₂-C₆アルキニル基は、好適には、C₂-C₅アルキニル基であり、より好適には、C₂-C₄アルキニル基である。

【0053】

「ハロゲン(C₁-C₆アルコキシ)基」は、1乃至7個の上記ハロゲン基で置換された上記C₁-C₆アルコキシ基を示し、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブromoメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-ブromoエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ヨードエトキシ基、2,2-ジフルオロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、

10

20

30

40

50

トリクロロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、3-フルオロプロポキシ基、3,3,3-トリフルオロプロポキシ基、3-クロロプロポキシ基、4-フルオロプトキシ基、4,4,4-トリフルオロプトキシ基、5-フルオロペンチルオキシ基、5,5,5-トリフルオロペンチルオキシ基、6-フルオロヘキシルオキシ基、または、6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシ基であり得、好適には、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルコキシ)基であり、より好適には、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルコキシ)基(当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至7個の基を示す)であり、さらに好適には、ハロゲノ($C_1 - C_2$ アルコキシ)基(当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至5個の基を示す)であり、さらにより好適には、トリフルオロメトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、または、ペンタフルオロエトキシ基であり、最も好適には、トリフルオロメトキシ基である。また、 R^2 の中の1個におけるハロゲノ($C_1 - C_6$ アルコキシ)基は、好適には、ハロゲノ($C_1 - C_5$ アルコキシ)基であり、より好適には、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルコキシ)基であり、さらに好適には、ハロゲノ($C_1 - C_4$ アルコキシ)基(当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至7個の基を示す)であり、さらにより好適には、ハロゲノ($C_2 - C_4$ アルコキシ)基(当該ハロゲノ基は、フルオロ基およびクロロ基からなる群より選択される1乃至7個の基を示す)である。

【0054】

「 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基」は、1個の上記 $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたメルカプト基を示し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチルチオ基、または、2,3-ジメチル-1-ブチルチオ基であり得、好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ基であり、より好適には、 $C_1 - C_2$ アルキルチオ基であり、最も好適には、メチルチオ基である。また、 R^2 の中の1個における $C_1 - C_6$ アルキルチオ基は、好適には、 $C_1 - C_5$ アルキルチオ基であり、より好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ基であり、さらに好適には、 $C_2 - C_4$ アルキルチオ基である。

【0055】

「 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基」は、1個の上記 $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたスルフィニル基(-SO-)を示し、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、1-プロピルスルフィニル基、2-プロピルスルフィニル基、1-ブチルスルフィニル基、2-ブチルスルフィニル基、2-メチル-1-プロピルスルフィニル基、2-メチル-2-プロピルスルフィニル基、1-ペンチルスルフィニル基、2-ペンチルスルフィニル基、3-ペンチルスルフィニル基、2-メチル-2-ブチルスルフィニル基、3-メチル-2-ブチルスルフィニル基、1-ヘキシルスルフィニル基、2-ヘキシルスルフィニル基、3-ヘキシルスルフィニル基、2-メチル-1-ペンチルスルフィニル基、3-メチル-1-ペンチルスルフィニル基、2-エチル-1-ブチルスルフィニル基、2,2-ジメチル-1-ブチルスルフィニル基、または、2,3-ジメチル-1-ブチルスルフィニル基であり得、好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル基であり、より好適には、 $C_1 - C_2$ アルキルスルフィニル基であり、最も好適には、メチルスルフィニル基である。また、 R^2 の中の1個における $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル基は、好適には、 $C_1 - C_5$ アルキルスルフィニル基であり、より好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル基であり、さらに好適には、 $C_2 - C_4$ アルキルスルフィニル基である。

【0056】

「 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基」は、1個の上記 $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたスルホニル基(-SO₂-)を示し、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1-プロパンスルホニル基、2-プロパンスルホニル基、1-ブタンスルホニル基、2-ブタ

10

20

30

40

50

ンスルホニル基、2 - メチル - 1 - プロパンスルホニル基、2 - メチル - 2 - プロパンスルホニル基、1 - ペンタンスルホニル基、2 - ペンタンスルホニル基、3 - ペンタンスルホニル基、2 - メチル - 2 - ブタンスルホニル基、3 - メチル - 2 - ブタンスルホニル基、1 - ヘキサンスルホニル基、2 - ヘキサンスルホニル基、3 - ヘキサンスルホニル基、2 - メチル - 1 - ペンタンスルホニル基、3 - メチル - 1 - ペンタンスルホニル基、2 - エチル - 1 - ブタンスルホニル基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブタンスルホニル基、または、2, 3 - ジメチル - 1 - ブタンスルホニル基であり得、好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル基であり、より好適には、 $C_1 - C_2$ アルキルスルホニル基であり、最も好適には、メタンスルホニル基である。また、 R^2 の中の1個および R^{8a} における $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基は、好適には、 $C_1 - C_5$ アルキルスルホニル基であり、より好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル基であり、さらに好適には、 $C_2 - C_4$ アルキルスルホニル基である。

10

【0057】

「 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ基」は、1個の上記 $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたアミノ基を示し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1 - プロピルアミノ基、2 - プロピルアミノ基、1 - ブチルアミノ基、2 - ブチルアミノ基、2 - メチル - 1 - プロピルアミノ基、2 - メチル - 2 - プロピルアミノ基、1 - ペンチルアミノ基、2 - ペンチルアミノ基、3 - ペンチルアミノ基、1 - ヘキシルアミノ基、2 - ヘキシルアミノ基、または、3 - ヘキシルアミノ基であり得、好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基であり、より好適には、 $C_1 - C_2$ アルキルアミノ基であり、最も好適には、メチルアミノ基である。また、 R^2 の中の1個における $C_1 - C_6$ アルキルアミノ基は、好適には、 $C_1 - C_5$ アルキルアミノ基であり、より好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基であり、さらに好適には、 $C_2 - C_4$ アルキルアミノ基である。

20

【0058】

「ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基」は、同一または異なる2個の上記 $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたアミノ基を示し、例えば、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基 [例えば、N - メチル - N - (1 - プロピル)アミノ基等]、メチルブチルアミノ基 [例えば、N - (1 - ブチル) - N - メチルアミノ基等]、メチルペンチルアミノ基、メチルヘキシルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基 [例えば、N - エチル - N - (1 - プロピル)アミノ基等]、エチルブチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、プロピルブチルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、または、ジヘキシルアミノ基であり得、好適には、ジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基であり、より好適には、ジ($C_1 - C_2$ アルキル)アミノ基であり、最も好適には、ジメチルアミノ基である。また、 R^2 の中の1個におけるジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基は、好適には、ジ($C_1 - C_5$ アルキル)アミノ基であり、より好適には、ジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基であり、さらに好適には、ジ($C_2 - C_4$ アルキル)アミノ基である。

30

【0059】

「($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニルアミノ基」は、1個の下記($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル基で置換されたアミノ基を示し、例えば、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、1 - プロピルカルボニルアミノ基、2 - プロピルカルボニルアミノ基、1 - ブチルカルボニルアミノ基、2 - ブチルカルボニルアミノ基、2 - メチル - 1 - プロピルカルボニルアミノ基、2 - メチル - 2 - プロピルカルボニルアミノ基、1 - ペンチルカルボニルアミノ基、2 - ペンチルカルボニルアミノ基、3 - ペンチルカルボニルアミノ基、2 - メチル - 2 - ブチルカルボニルアミノ基、3 - メチル - 2 - ブチルカルボニルアミノ基、1 - ヘキシルカルボニルアミノ基、2 - ヘキシルカルボニルアミノ基、3 - ヘキシルカルボニルアミノ基、2 - メチル - 1 - ペンチルカルボニルアミノ基、3 - メチル - 1 - ペンチルカルボニルアミノ基、2 - エチル - 1 - ブチルカルボニルアミノ基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチルカルボニルアミノ基、または、2, 3 - ジメチル - 1 - ブチルカルボニルアミノ基であり得、好適には、($C_1 - C_4$ アルキル)カルボニルアミノ基であり、より好適には、($C_1 - C_2$ アルキル)カルボニルアミノ基であり、最も好適には、メチルカル

40

50

ポニルアミノ基である。また、 R^2 の中の1個における($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニルアミノ基は、好適には、($C_1 - C_5$ アルキル)カルボニルアミノ基であり、より好適には、($C_1 - C_4$ アルキル)カルボニルアミノ基であり、さらに好適には、($C_2 - C_4$ アルキル)カルボニルアミノ基である。

【0060】

「($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニルアミノ基」は、1個の下記($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニル基で置換されたアミノ基を示し、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、1-プロポキシカルボニルアミノ基、2-プロポキシカルボニルアミノ基、1-ブトキシカルボニルアミノ基、2-ブトキシカルボニルアミノ基、2-メチル-1-プロポキシカルボニルアミノ基、2-メチル-2-プロポキシカルボニルアミノ基、1-ペンチルオキシカルボニルアミノ基、2-ペンチルオキシカルボニルアミノ基、3-ペンチルオキシカルボニルアミノ基、2-メチル-2-ブトキシカルボニルアミノ基、3-メチル-2-ブトキシカルボニルアミノ基、1-ヘキシルオキシカルボニルアミノ基、2-ヘキシルオキシカルボニルアミノ基、3-ヘキシルオキシカルボニルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルオキシカルボニルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルオキシカルボニルアミノ基、2-エチル-1-ブトキシカルボニルアミノ基、2,2-ジメチル-1-ブトキシカルボニルアミノ基、または、2,3-ジメチル-1-ブトキシカルボニルアミノ基であり得、好適には、($C_1 - C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ基であり、より好適には、($C_1 - C_2$ アルコキシ)カルボニルアミノ基であり、最も好適には、メトキシカルボニルアミノ基である。また、 R^2 の中の1個における($C_1 - C_6$ アルコキシ)カルボニルアミノ基は、好適には、($C_1 - C_5$ アルコキシ)カルボニルアミノ基であり、より好適には、($C_1 - C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ基であり、さらに好適には、($C_2 - C_4$ アルコキシ)カルボニルアミノ基である。

【0061】

「 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルアミノ基」は、1個の上記 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基を示し、例えば、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、1-プロパンスルホニルアミノ基、2-プロパンスルホニルアミノ基、1-ブタンスルホニルアミノ基、2-ブタンスルホニルアミノ基、2-メチル-1-プロパンスルホニルアミノ基、2-メチル-2-プロパンスルホニルアミノ基、1-ペントンスルホニルアミノ基、2-ペントンスルホニルアミノ基、3-ペントンスルホニルアミノ基、2-メチル-2-ブタンスルホニルアミノ基、3-メチル-2-ブタンスルホニルアミノ基、1-ヘキサンスルホニルアミノ基、2-ヘキサンスルホニルアミノ基、3-ヘキサンスルホニルアミノ基、2-メチル-1-ペントンスルホニルアミノ基、3-メチル-1-ペントンスルホニルアミノ基、2-エチル-1-ブタンスルホニルアミノ基、2,2-ジメチル-1-ブタンスルホニルアミノ基、または、2,3-ジメチル-1-ブタンスルホニルアミノ基であり得、好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルアミノ基であり、より好適には、 $C_1 - C_2$ アルキルスルホニルアミノ基であり、最も好適には、メタンスルホニルアミノ基である。また、 R^2 の中の1個における $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルアミノ基は、好適には、 $C_1 - C_5$ アルキルスルホニルアミノ基であり、より好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルスルホニルアミノ基であり、さらに好適には、 $C_2 - C_4$ アルキルスルホニルアミノ基である。

【0062】

「($C_1 - C_6$ アルキル)カルボニル基」は、1個の上記 $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたカルボニル基を示し、例えば、メチルカルボニル基(アセチル基)、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基、1-ブチルカルボニル基、2-ブチルカルボニル基、2-メチル-1-プロピルカルボニル基、2-メチル-2-プロピルカルボニル基、1-ペンチルカルボニル基、2-ペンチルカルボニル基、3-ペンチルカルボニル基、2-メチル-2-ブチルカルボニル基、3-メチル-2-ブチルカルボニル基、1-ヘキシルカルボニル基、2-ヘキシルカルボニル基、3-ヘキシルカルボニル基、2-メチル-1-ペンチルカルボニル基、3-メチル-1-ペンチルカルボニル基

10

20

30

40

50

、2 - エチル - 1 - ブチルカルボニル基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチルカルボニル基、または、2, 3 - ジメチル - 1 - ブチルカルボニル基であり得、好適には、(C₁ - C₄アルキル)カルボニル基であり、より好適には、(C₁ - C₂アルキル)カルボニル基であり、最も好適には、メチルカルボニル基である。また、R²の中の1個およびR^{8a}における(C₁ - C₆アルキル)カルボニル基は、好適には、(C₁ - C₅アルキル)カルボニル基であり、より好適には、(C₁ - C₄アルキル)カルボニル基であり、さらに好適には、(C₂ - C₄アルキル)カルボニル基である。

【0063】

「(C₁ - C₆アルコキシ)カルボニル基」は、1個の上記C₁ - C₆アルコキシ基で置換されたカルボニル基を示し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1 - プロポキシカルボニル基、2 - プロポキシカルボニル基、1 - ブトキシカルボニル基、2 - ブトキシカルボニル基、2 - メチル - 1 - プロポキシカルボニル基、2 - メチル - 2 - プロポキシカルボニル基、1 - ペンチルオキシカルボニル基、2 - ペンチルオキシカルボニル基、3 - ペンチルオキシカルボニル基、2 - メチル - 2 - ブトキシカルボニル基、3 - メチル - 2 - ブトキシカルボニル基、1 - ヘキシルオキシカルボニル基、2 - ヘキシルオキシカルボニル基、3 - ヘキシルオキシカルボニル基、2 - メチル - 1 - ペンチルオキシカルボニル基、3 - メチル - 1 - ペンチルオキシカルボニル基、2 - エチル - 1 - ブトキシカルボニル基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブトキシカルボニル基、または、2, 3 - ジメチル - 1 - ブトキシカルボニル基であり得、好適には、(C₁ - C₄アルコキシ)カルボニル基であり、より好適には、(C₁ - C₂アルコキシ)カルボニル基であり、最も好適には、メトキシカルボニル基である。また、R²の中の1個およびR^{8a}における(C₁ - C₆アルコキシ)カルボニル基は、好適には、(C₁ - C₅アルコキシ)カルボニル基であり、より好適には、(C₁ - C₄アルコキシ)カルボニル基であり、さらに好適には、(C₂ - C₄アルコキシ)カルボニル基である。

【0064】

「(C₁ - C₆アルキルアミノ)カルボニル基」は、1個の上記C₁ - C₆アルキルアミノ基で置換されたカルボニル基を示し、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、1 - プロピルアミノカルボニル基、2 - プロピルアミノカルボニル基、1 - ブチルアミノカルボニル基、2 - ブチルアミノカルボニル基、2 - メチル - 1 - プロピルアミノカルボニル基、2 - メチル - 2 - プロピルアミノカルボニル基、1 - ペンチルアミノカルボニル基、2 - ペンチルアミノカルボニル基、3 - ペンチルアミノカルボニル基、1 - ヘキシルアミノカルボニル基、2 - ヘキシルアミノカルボニル基、または、3 - ヘキシルアミノカルボニル基であり得、好適には、(C₁ - C₄アルキルアミノ)カルボニル基であり、より好適には、(C₁ - C₂アルキルアミノ)カルボニル基であり、最も好適には、メチルアミノカルボニル基である。また、R²の中の1個およびR^{8a}における(C₁ - C₆アルキルアミノ)カルボニル基は、好適には、(C₁ - C₅アルキルアミノ)カルボニル基であり、より好適には、(C₁ - C₄アルキルアミノ)カルボニル基であり、さらに好適には、(C₂ - C₄アルキルアミノ)カルボニル基である。

「ジ(C₁ - C₆アルキル)アミノカルボニル基」は、1個の上記ジ(C₁ - C₆アルキル)アミノ基で置換されたカルボニル基を示し、例えば、ジメチルアミノカルボニル基、メチルエチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基 [例えば、N - メチル - N - (1 - プロピル)アミノカルボニル基等]、メチルブチルアミノカルボニル基 [例えば、N - (1 - ブチル) - N - メチルアミノカルボニル基等]、メチルペンチルアミノカルボニル基、メチルヘキシルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基 [例えば、N - エチル - N - (1 - プロピル)アミノカルボニル基等]、エチルブチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、プロピルブチルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基、または、ジヘキシルアミノカルボニル基であり得、好適には、ジ(C₁ - C₄アルキル)アミノカルボニル基であり、より好適には、ジ(C₁ - C₂アルキル)アミノカルボニル基であり、最も好適には、ジメチルアミノカルボニル基である。また、R²の中の1個およびR^{8a}

10

20

30

40

50

におけるジ(C₁ - C₆アルキル)アミノカルボニル基は、好適には、ジ(C₁ - C₅アルキル)アミノカルボニル基であり、より好適には、ジ(C₁ - C₄アルキル)アミノカルボニル基であり、さらに好適には、ジ(C₂ - C₄アルキル)アミノカルボニル基である。

【0065】

「(C₁ - C₆アルキルアミノ)スルホニル基」は、1個の上記C₁ - C₆アルキルアミノ基で置換されたスルホニル基(-SO₂-)を示し、例えば、(メチルアミノ)スルホニル基、(エチルアミノ)スルホニル基、(1 - プロピルアミノ)スルホニル基、(2 - プロピルアミノ)スルホニル基、(1 - ブチルアミノ)スルホニル基、(2 - ブチルアミノ)スルホニル基、(2 - メチル - 1 - プロピルアミノ)スルホニル基、(2 - メチル - 2 - プロピルアミノ)スルホニル基、(1 - ペンチルアミノ)スルホニル基、(2 - ペンチルアミノ)スルホニル基、(3 - ペンチルアミノ)スルホニル基、(1 - ヘキシルアミノ)スルホニル基、(2 - ヘキシルアミノ)スルホニル基、または、(3 - ヘキシルアミノ)スルホニル基であり得、好適には、(C₁ - C₄アルキルアミノ)スルホニル基であり、より好適には、(C₁ - C₂アルキルアミノ)スルホニル基であり、最も好適には、(メチルアミノ)スルホニル基である。また、R²の中の1個およびR^{8a}における(C₁ - C₆アルキルアミノ)スルホニル基は、好適には、(C₁ - C₅アルキルアミノ)スルホニル基であり、より好適には、(C₁ - C₄アルキルアミノ)スルホニル基であり、さらに好適には、(C₂ - C₄アルキルアミノ)スルホニル基である。

10

【0066】

「ジ(C₁ - C₆アルキル)アミノスルホニル基」は、1個の上記ジ(C₁ - C₆アルキル)アミノ基で置換されたスルホニル基(-SO₂-)を示し、例えば、(ジメチルアミノ)スルホニル基、(メチルエチルアミノ)スルホニル基、(メチルプロピルアミノ)スルホニル基 [例えば、[N - メチル - N - (1 - プロピル)アミノ]スルホニル基等]、(メチルブチルアミノ)スルホニル基 [例えば、[N - (1 - ブチル) - N - メチルアミノ]スルホニル基等]、(メチルペンチルアミノ)スルホニル基、(メチルヘキシルアミノ)スルホニル基、(ジエチルアミノ)スルホニル基、(エチルプロピルアミノ)スルホニル基 [例えば、[N - エチル - N - (1 - プロピル)アミノ]スルホニル基等]、(エチルブチルアミノ)スルホニル基、(ジプロピルアミノ)スルホニル基、(プロピルブチルアミノ)スルホニル基、(ジブチルアミノ)スルホニル基、(ジペンチルアミノ)スルホニル基、または、(ジヘキシルアミノ)スルホニル基であり得、好適には、ジ(C₁ - C₄アルキル)アミノスルホニル基であり、より好適には、ジ(C₁ - C₂アルキル)アミノスルホニル基であり、最も好適には、(ジメチルアミノ)スルホニル基である。また、R²の中の1個およびR^{8a}におけるジ(C₁ - C₆アルキル)アミノスルホニル基は、好適には、ジ(C₁ - C₅アルキル)アミノスルホニル基であり、より好適には、ジ(C₁ - C₄アルキル)アミノスルホニル基であり、さらに好適には、ジ(C₂ - C₄アルキル)アミノスルホニル基である。

20

30

【0067】

mおよびnは、それぞれR²およびR³の数を示す。mは、0、1、2、または、3を示し、好適には、0、1、または、2であり、より好適には、1または2であり、最も好適には、1である。nは、0または1を示す。好適には、mが1または2であるときnは0であり、mが0であるときnは1である。mが3であるとき、nは0である。

40

【0068】

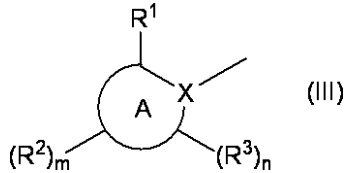
Xは、Aを形成する原子であり、炭素原子または窒素原子を示し、好適には、炭素原子である。

【0069】

一般式(I)において、式(III)

【0070】

【化14】

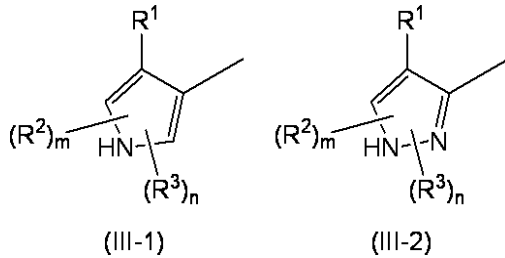


【0071】

を有する基は、好適には、式(III-1)または(III-2)

【0072】

【化15】



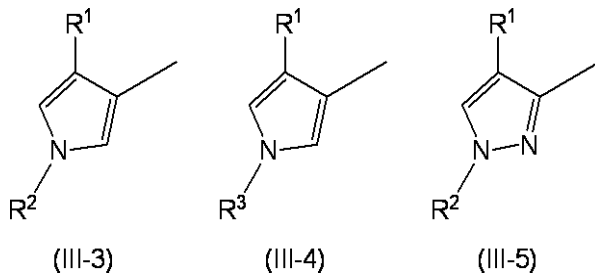
10

【0073】

を有する基であり、より好適には、式(III-3)、(III-4)、または(III-5)

【0074】

【化16】



20

【0075】

を有する基であり、さらに好適には、式(III-3)または(III-4)を有する基であり、最も好適には、式(III-3)を有する基である。

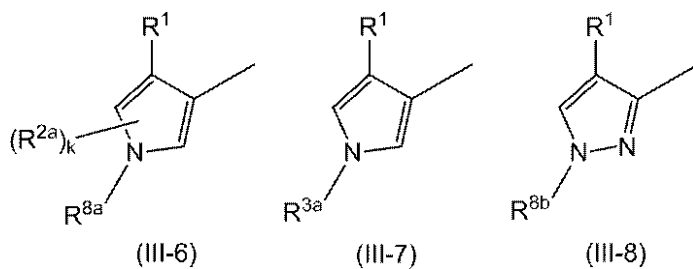
30

【0076】

また、一般式(1)において、上記式(III)を有する基は、好適には、式(III-6)、(III-7)、または(III-8)

【0077】

【化17】



40

【0078】

を有する基であり、さらに好適には、式(III-6)または(III-7)を有する基であり、最も好適には、式(III-6)を有する基である。

【0079】

本発明の一般式(1)を有する化合物は酸性基を有し、塩基と組合わされて塩を形成することができ、これらの塩は、本発明に包含される。これらの塩は、例えば、金属塩、無機アミン塩、有機アミン塩、または、アミノ酸塩であり得る。金属塩は、例えば、ナトリ

50

ウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；鉄塩；亜鉛塩；銅塩；ニッケル塩；または、コバルト塩であり得る。無機アミン塩は、例えば、アンモニウム塩であり得る。有機アミン塩は、例えば、モルホリン塩、グルコサミン塩、エチレンジアミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジエタノールアミン塩、ピペラジン塩、または、テトラメチルアンモニウム塩であり得る。アミノ酸塩は、例えば、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、または、アスパラギン酸塩であり得る。

【 0 0 8 0 】

本発明の一般式(1)を有する化合物が塩基性基を有する場合、酸と組合わされて塩を形成することができ、これらの塩は、本発明に包含される。これらの塩は、例えば、無機酸塩、有機酸塩、または、スルホン酸塩であり得る。無機酸塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、または、リン酸塩であり得る。有機酸塩は、例えば、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、フタル酸塩、または、トリフルオロ酢酸塩であり得る。スルホン酸塩は、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2,4-ジメチルベンゼンスルホン酸塩、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸塩、4-エチルベンゼンスルホン酸塩、または、ナフタレンスルホン酸塩であり得る。

10

【 0 0 8 1 】

本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、水和物または溶媒和物を形成することができ、その各々またはそれらの混合物は、本発明に包含される。

20

【 0 0 8 2 】

本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理上許容される塩が少なくとも1個の不斉中心、炭素-炭素二重結合等を有する場合、光学異性体(エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む)または幾何異性体が存在し得、これらの異性体およびそれらの混合物は、式(1)のような単一の式で記載される。本発明は、これらの異性体および任意の割合のそれらの混合物(ラセミ体を含む)を包含する。

【 0 0 8 3 】

本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、それを構成する1個以上の原子が非天然の比率で同位体原子に置換された同位体化合物を形成することができる。同位体原子は、放射性または非放射性であり得、例えば、重水素(^2H ; D)、トリチウム(^3H ; T)、炭素-14(^{14}C)、ヨウ素-125(^{125}I)などである。放射性の同位体原子で標識された化合物は、疾患の治療または予防薬、研究用試薬(例えば、アッセイ用試薬)、診断薬(例えば、画像診断薬)などとして使用され得る。本発明は、放射性または非放射性の同位体化合物を包含する。

30

【 0 0 8 4 】

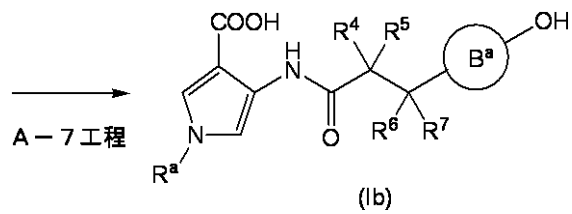
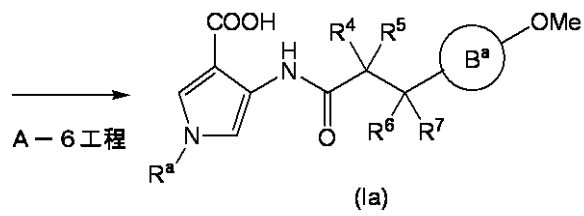
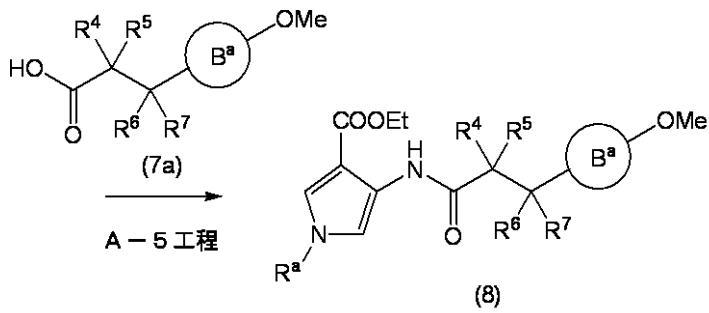
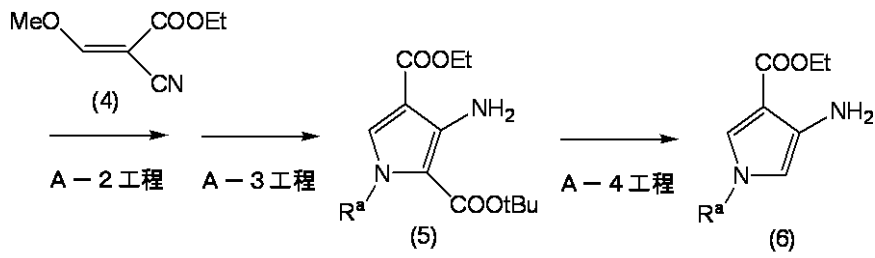
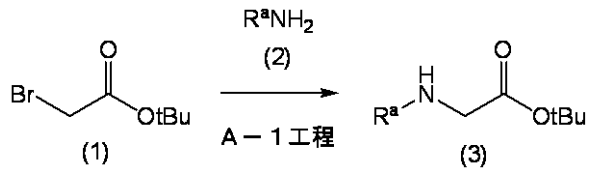
本発明の一般式(1)を有する化合物は、以下のA法からT法にしたがって製造することができる。以下、一般式(1)を有する化合物を化合物(1)ともいう。他の式の場合も同様である。

40

【 0 0 8 5 】

【化18】

A法



【0086】

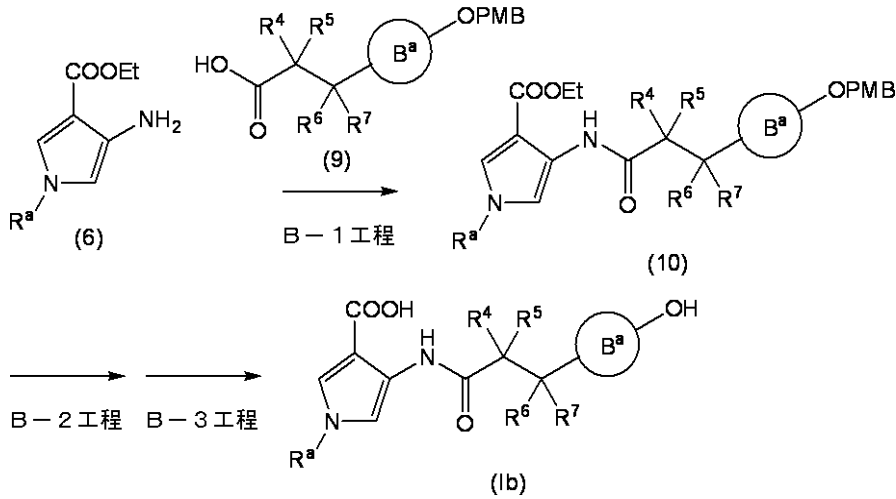
10

20

30

【化19】

B法

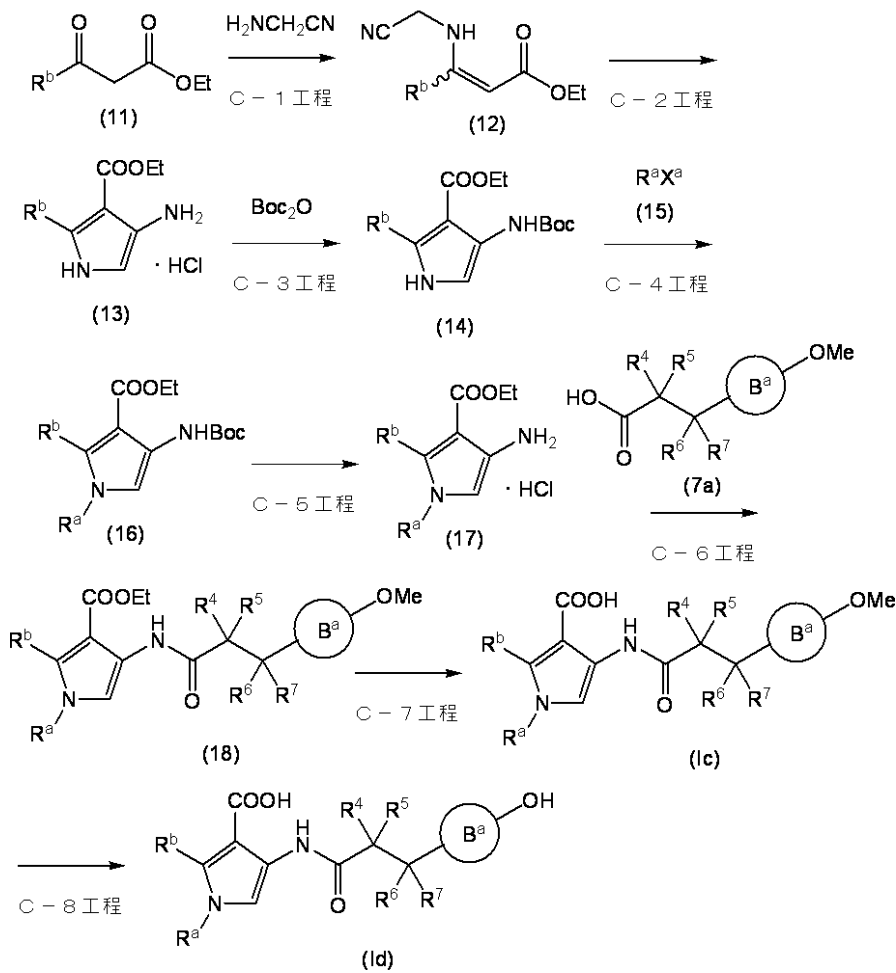


10

【0087】

【化20】

C法



20

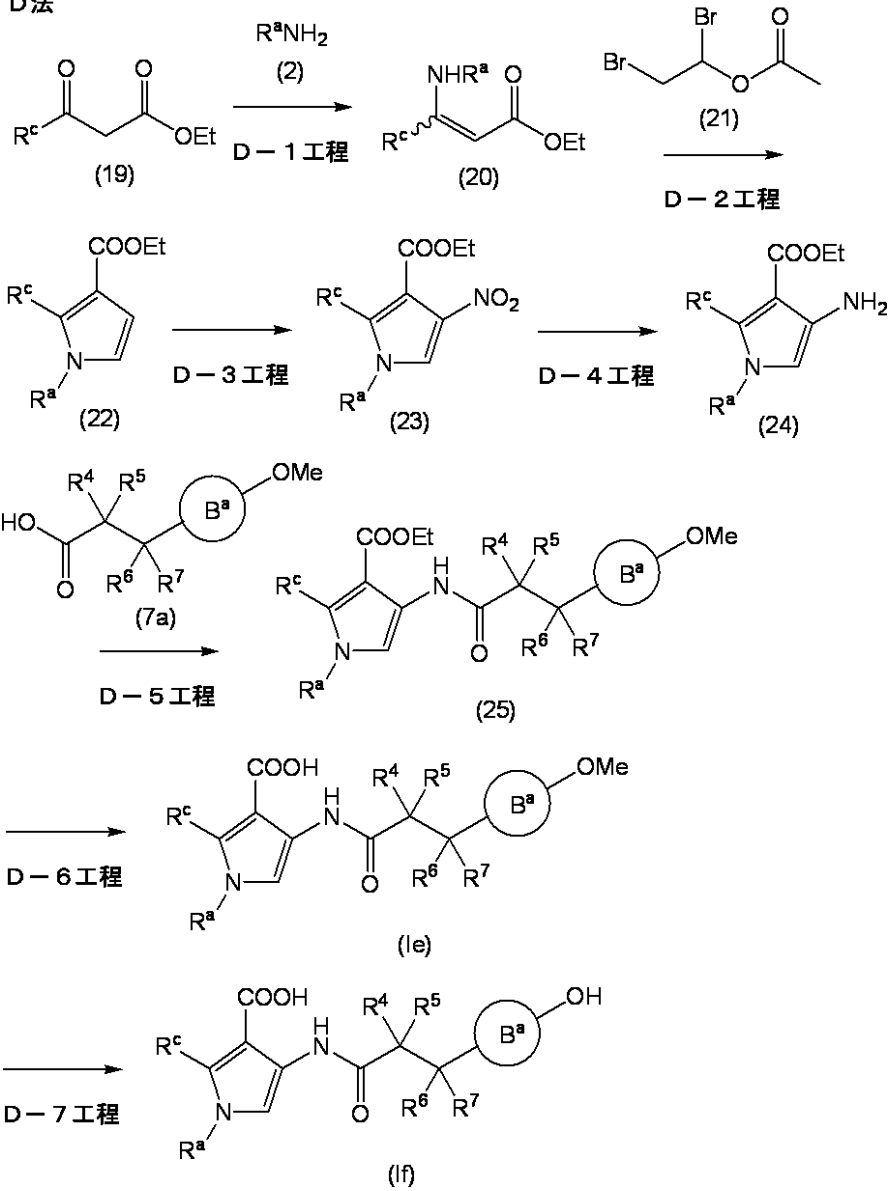
30

40

【0088】

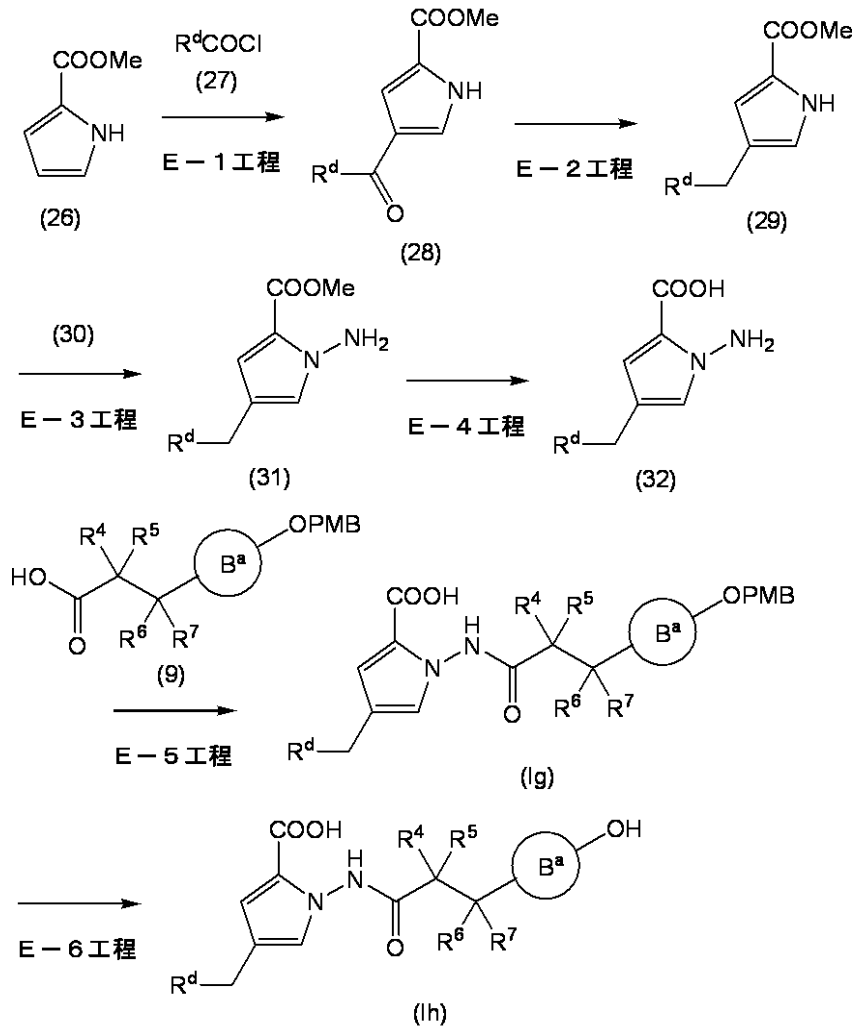
【化 2 1】

D法



【 0 0 8 9 】

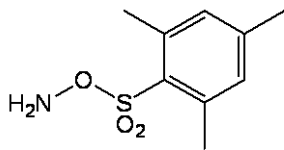
【化 2 2】
E 法



10

20

(30):

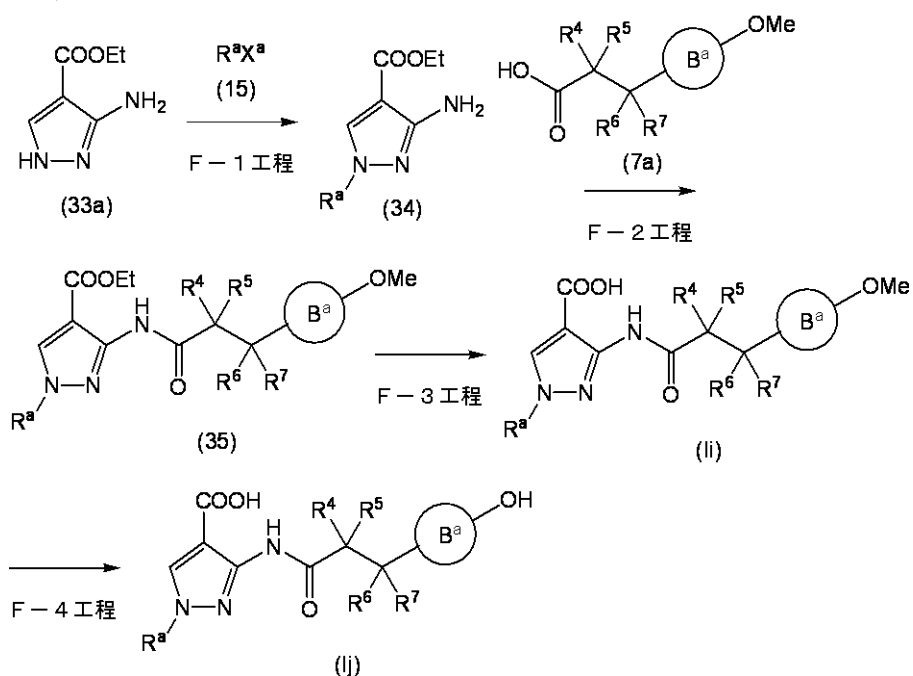


30

【 0 0 9 0 】

【化23】

F法



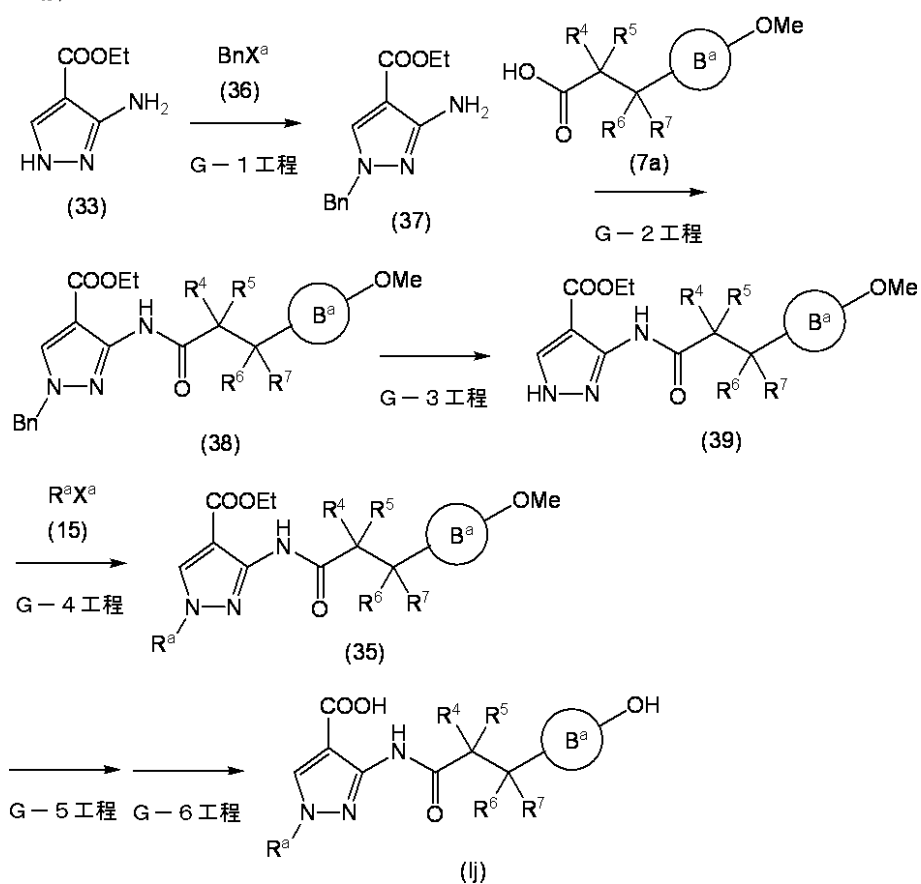
10

20

【0091】

【化24】

G法



30

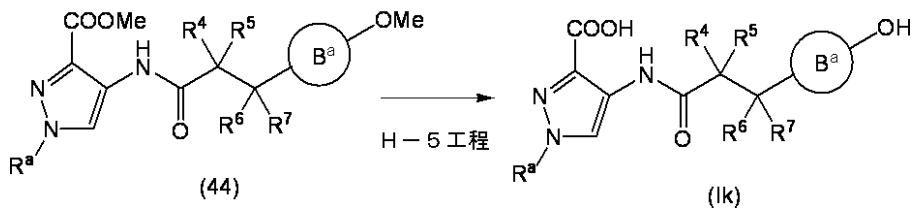
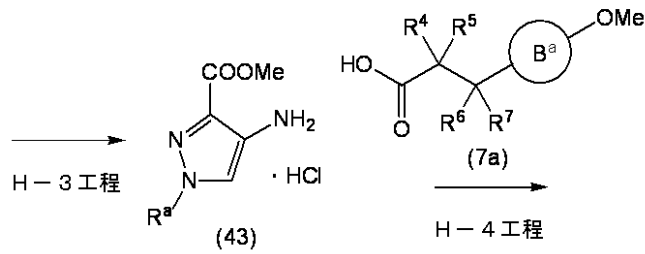
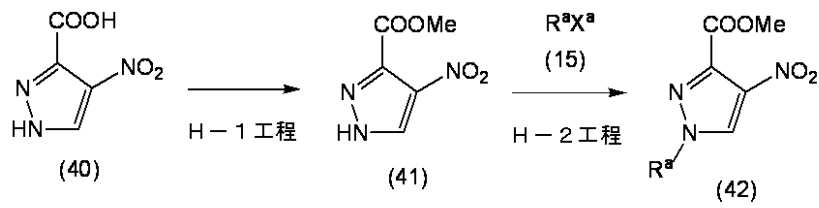
40

【0092】

50

【化25】

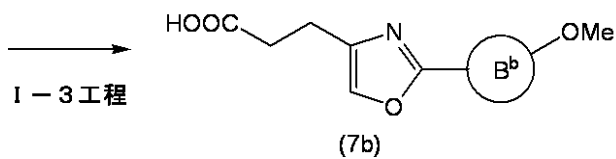
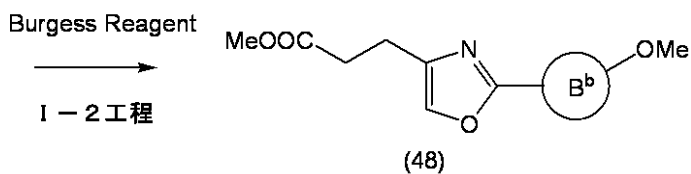
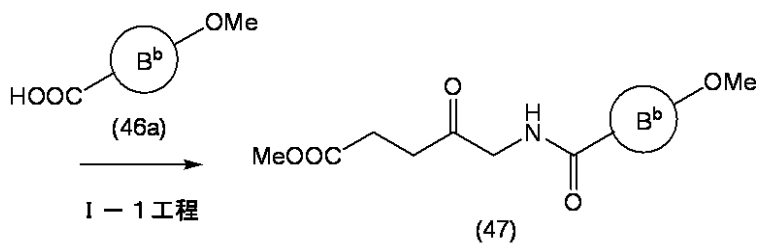
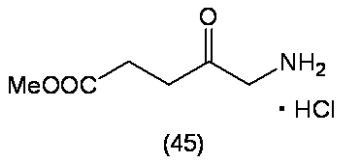
H法



【0093】

【化26】

I法



【0094】

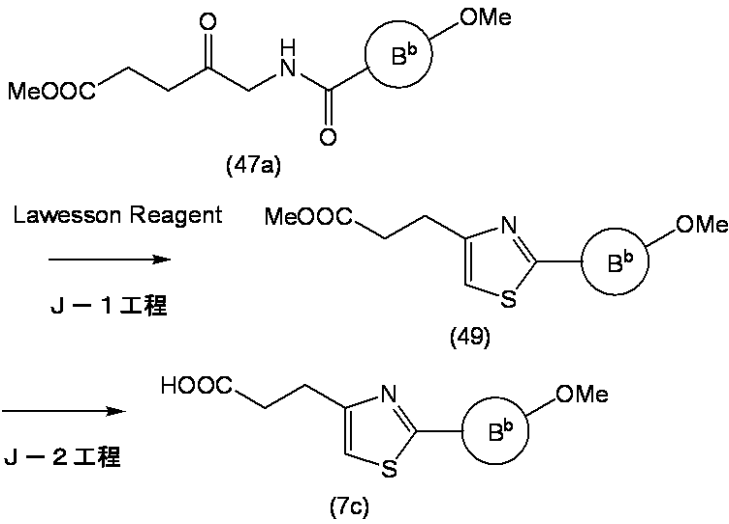
10

20

30

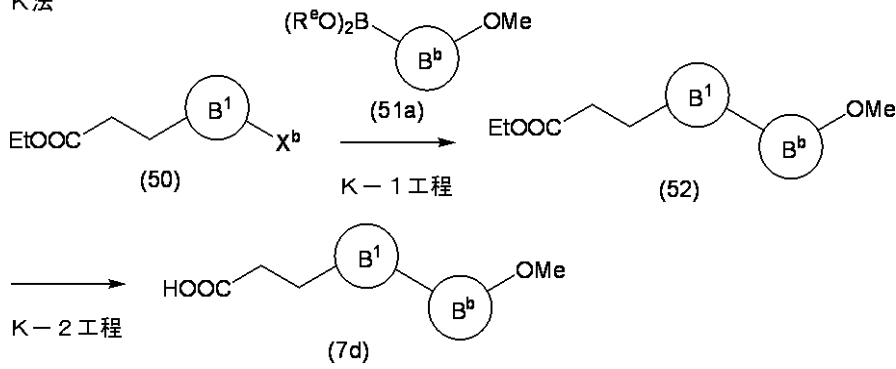
40

【化27】
J法



10

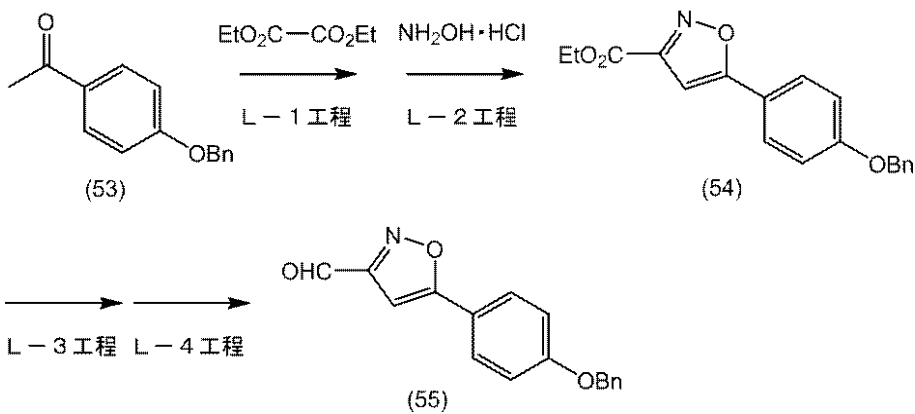
【0095】
【化28】
K法



20

30

【0096】
【化29】
L法

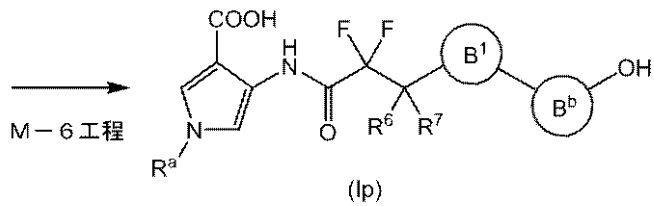
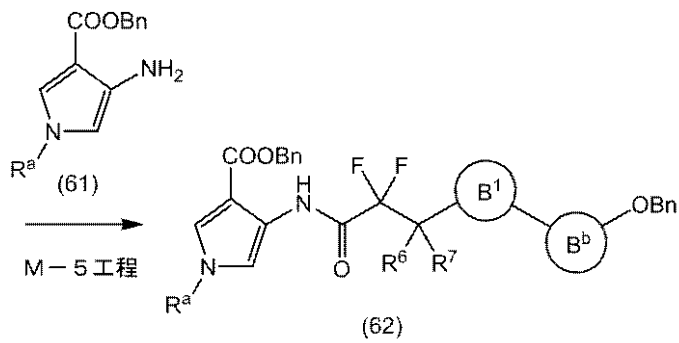
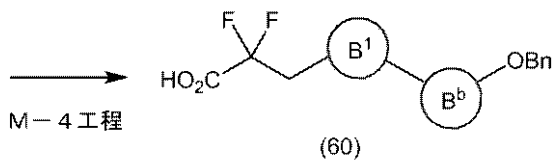
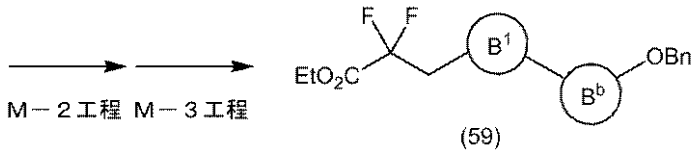
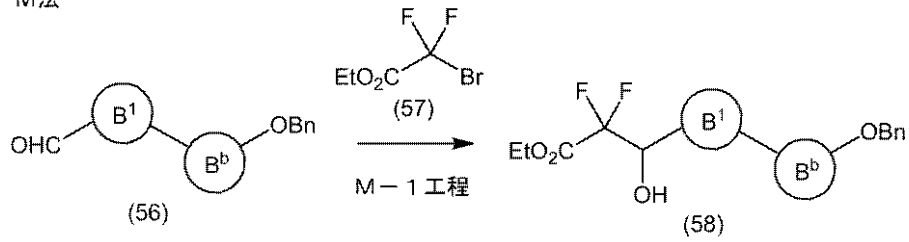


40

【0097】

【化30】

M法



【0098】

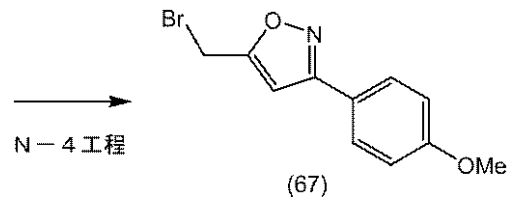
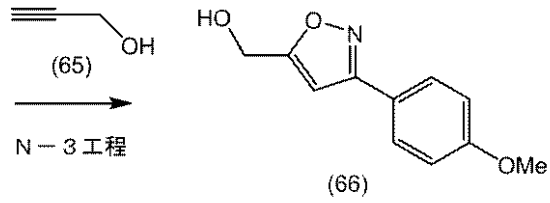
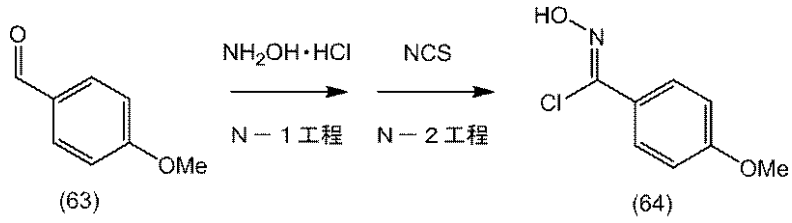
10

20

30

【化31】

N法



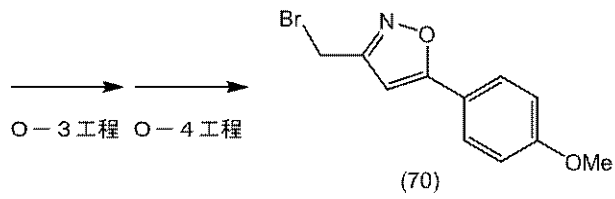
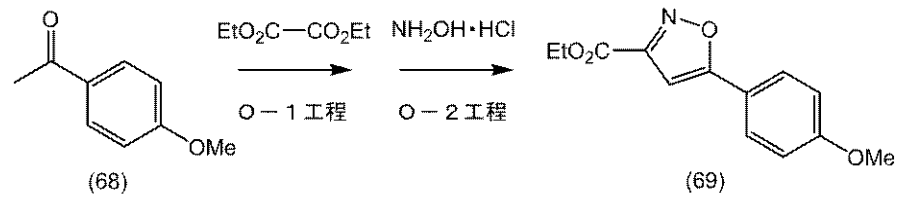
10

20

【0099】

【化32】

O法

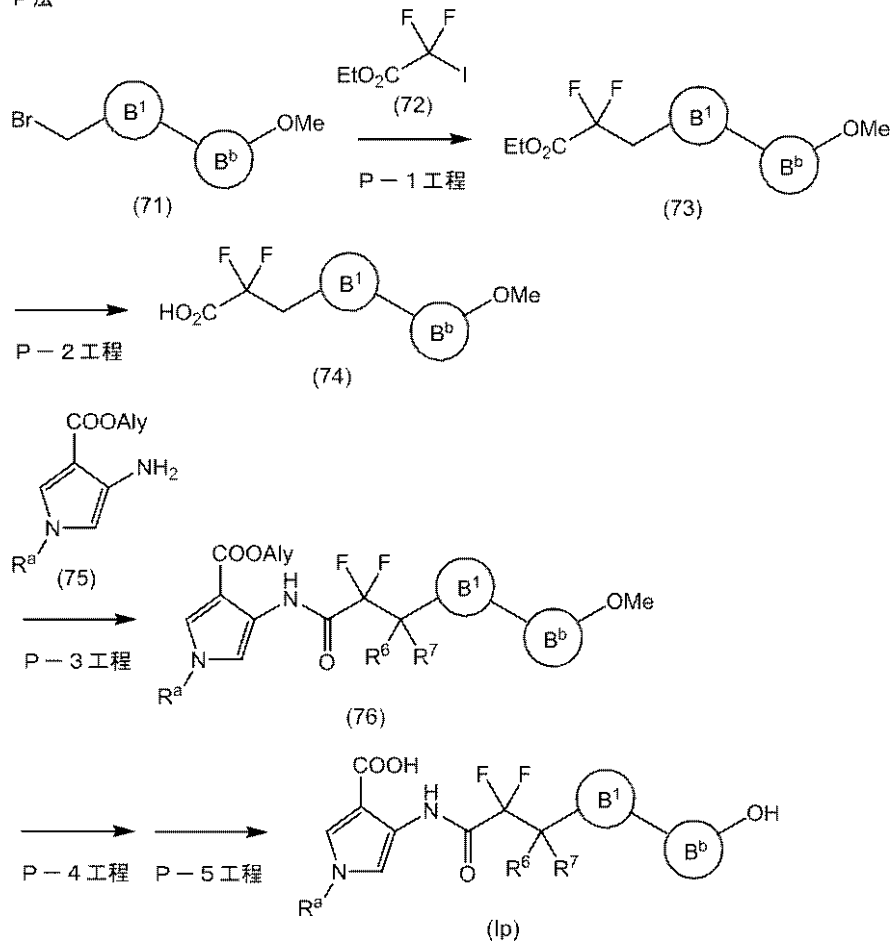


30

【0100】

【化33】

P法



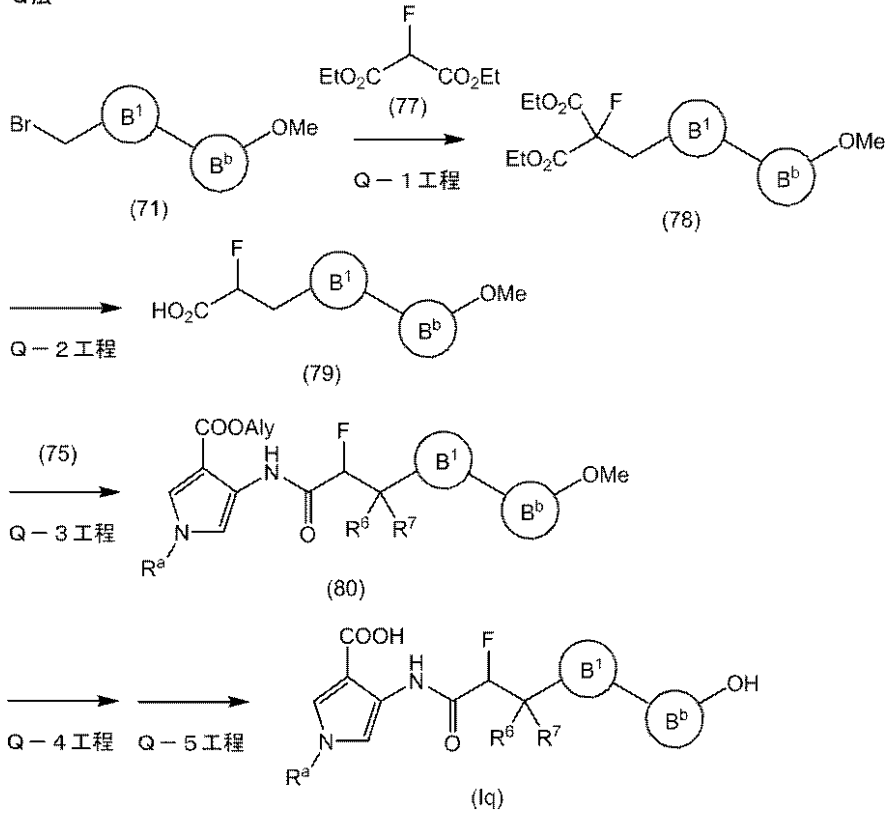
10

20

【0101】

【化34】

Q法



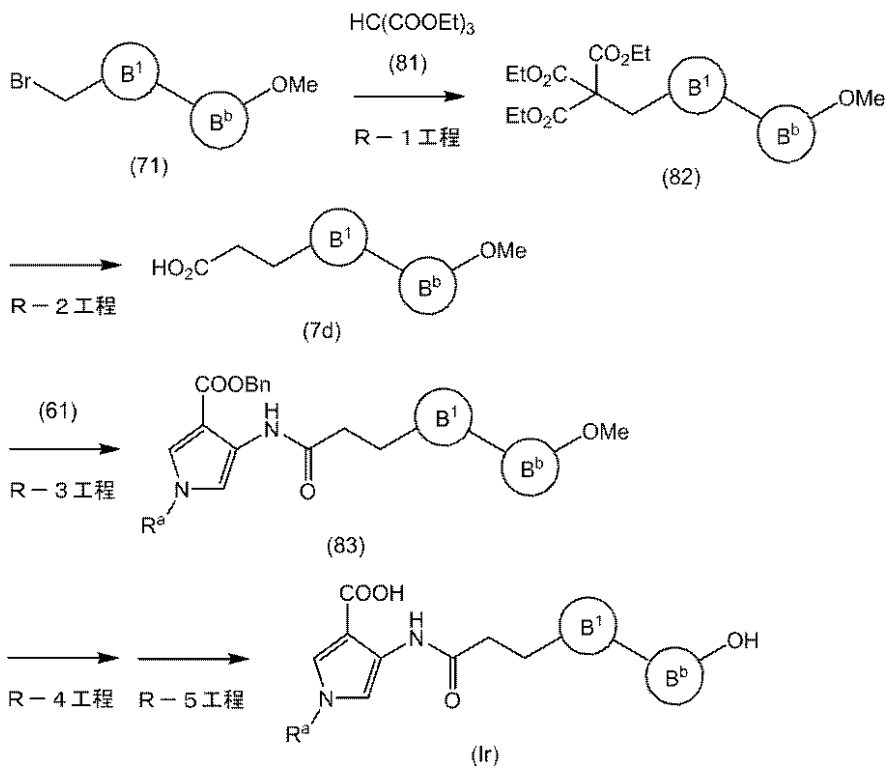
10

20

【0102】

【化35】

R法



30

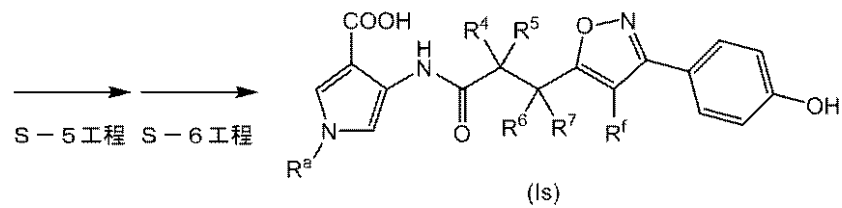
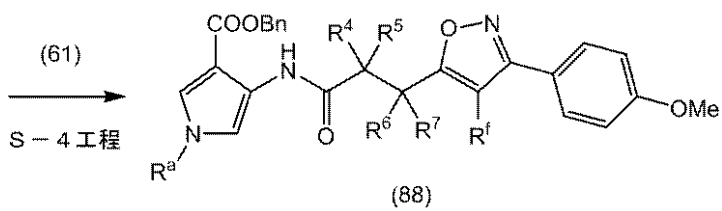
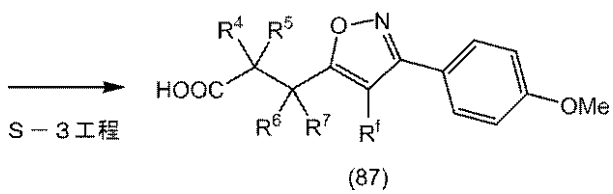
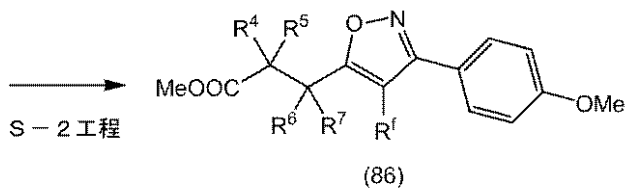
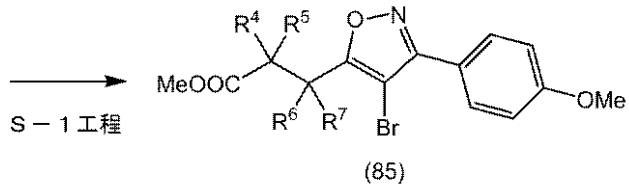
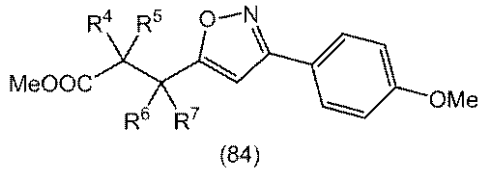
40

50

【 0 1 0 3 】

【 化 3 6 】

S法



10

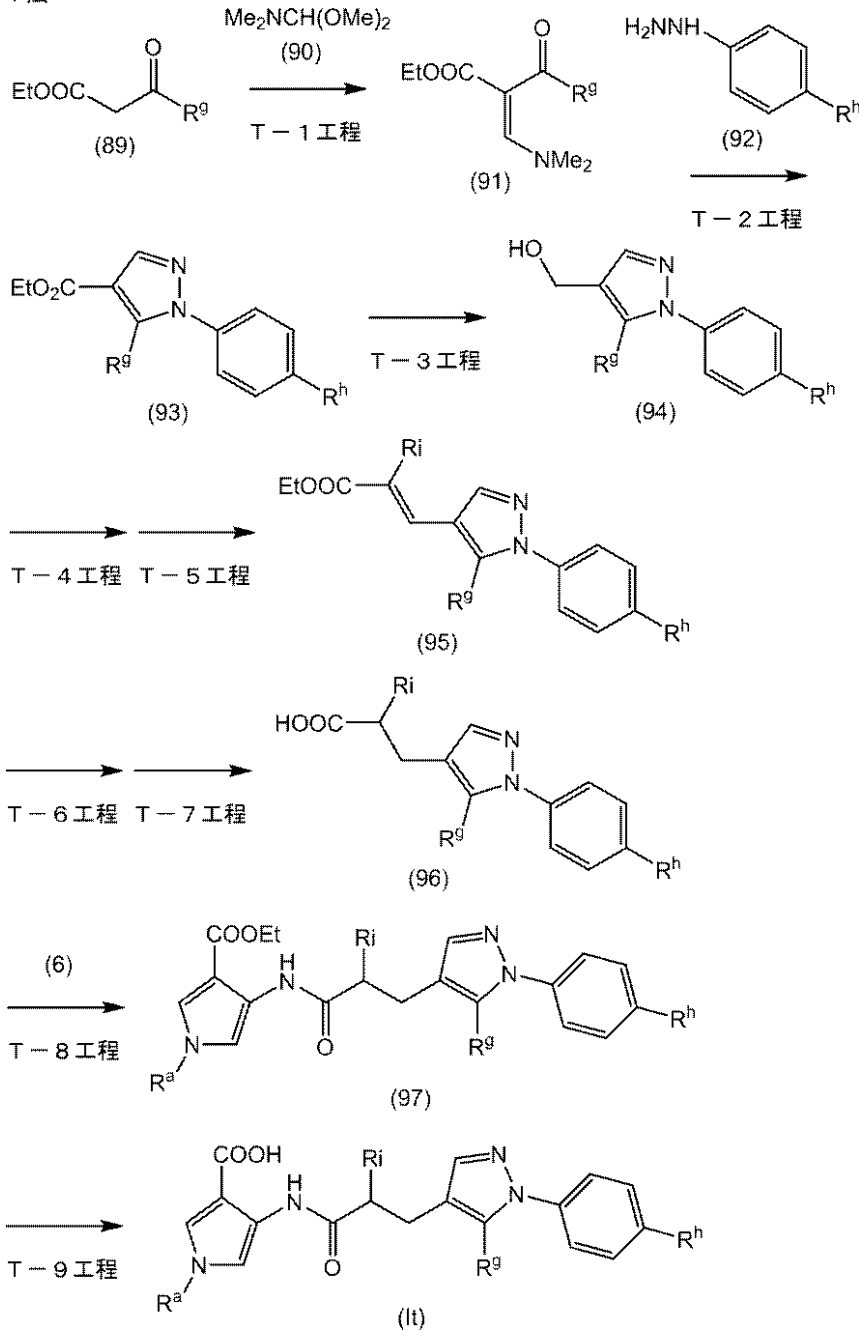
20

30

【 0 1 0 4 】

【化37】

T法



10

20

30

【0105】

上記A法からT法の化合物の構造式において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および、Bは、式(1)におけるものと同意義を示し、 B^a は、Bのうちヒドロキシ基を有する基からヒドロキシ基を除いた部分を示し、 B^b は、 B^2 のうちヒドロキシ基を有する基からヒドロキシ基を除いた部分を示し、 R^a は、 R^2 または R^3 と同意義を示し(但し、窒素原子に結合できない基を除く)、 R^b および R^c は、 R^2 または R^3 と同意義を示し、 R^d は、 R^d に結合するメチレン基と一緒にとなって R^2 または R^3 と同意義を示し、 R^e は、水素原子または低級アルキル基を示し、 R^f は、置換基群より選択され、かつ、パラジウム触媒存在下での炭素-炭素結合形成反応に使用され得る基(例えば、ビニル基、シクロプロピル基など)を示し、 R^g および R^h は、独立して、置換基群より選択される基を示し、 R^i は、水素原子またはフッ素原子を示し、 X^a は、クロロ基、プロモ基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、または、p-トルエンスルホニルオキシ基を示し、 X^b は、プロモ基、ヨード基、

40

50

または、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、Alyは、アリル基を示し、Bnは、ベンジル基を示し、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を示し、tBuは、2 - メチル - 2 - プロピル基を示し、PMBは、p - メトキシベンジル基を示す。

【 0 1 0 6 】

下記 A 法から T 法の各工程の反応において、反応基質となる化合物が、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の反応を阻害する基を有する場合、必要に応じて、それらの基への保護基の導入および導入した保護基の除去を行なってもよい。そのような保護基は、通常用いられる保護基であれば特に限定はなく、例えば、T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc. に記載された保護基であり得る。それらの保護基の導入および除去のための反応は、上記文献に記載された方法のような周知の方法にしたがって行うことができる。

10

【 0 1 0 7 】

下記 A 法から T 法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料を一部溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ヘキサン、ペンタン、石油エーテル、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンのようなケトン類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルのようなエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸、プロピオン酸のようなカルボン酸類；メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、2 - メチル - 1 - プロパノール、2 - メチル - 2 - プロパノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；および、これらの混合物からなる。

20

【 0 1 0 8 】

下記 A 法から T 法の各工程の反応において使用される酸は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記酸群より選択される。酸群は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸のような無機酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ペントフルオロプロピオン酸のような有機酸、および、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機スルホン酸からなる。

30

【 0 1 0 9 】

下記 A 法から T 法の各工程の反応において使用される塩基は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記塩基群より選択される。塩基群は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert - ブトキシド、カリウムtert - ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミドのようなリチウムアルキルアミド；リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミドのようなシリルアミド；n - ブチルリチウム、sec - ブチルリチウム、tert - ブチルリチウムのようなアルキルリチウム；および、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピペリジン、N - メチルモルホリン、N - エ

40

50

チルモルホリン、ピリジン、ピコリン、4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、2,6 - ジ(tert - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N,N - ジメチルアニリン、N,N - ジエチルアニリン、1,5 - ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ - 5 - エン (DBN)、1,4 - ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン (DABCO)、1,8 - ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ - 7 - エン (DBU) のような有機アミンからなる。

【0110】

下記 A 法から T 法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

【0111】

下記 A 法から T 法の各工程の反応において、各工程の目的化合物は、反応終了後、周知の方法にしたがって反応混合物から単離される。目的化合物は、例えば、(i) 必要に応じて触媒等の不溶物を濾去し、(ii) 反応混合物に水および水と混和しない溶媒 (例えば、酢酸エチル等) を加えて目的化合物を抽出し、(iii) 有機層を水洗して無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤を用いて乾燥させ、(iv) 溶媒を留去することによって得られる。得られた目的化合物は、必要に応じて、再結晶、再沈澱、シリカゲルカラムクロマトグラフィーのような周知の方法にしたがって精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

10

【0112】

(A 法)

A 法は、化合物 (1) に包含される化合物 (1a) または (1b) を製造する方法である。

20

(A - 1 工程)

A - 1 工程は、化合物 (1) を塩基の存在下にて、化合物 (2) と反応させる工程である。化合物 (1) および化合物 (2) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【0113】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、トリエチルアミンである。A - 1 工程において、塩基の代わりに過剰量の化合物 (2) を用いることもできる。

【0114】

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、ジエチルエーテルまたは t - ブチルメチルエーテルである。

30

【0115】

反応温度は、好適には、- 20 乃至 50 である。

【0116】

反応時間は、好適には、30 分間乃至 24 時間である。

(A - 2 工程)

A - 2 工程は、化合物 (3) を化合物 (4) と反応させる工程である。化合物 (4) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【0117】

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、最も好適には、テトラヒドロフランである。

40

【0118】

反応温度は、好適には、- 20 乃至 100 である。

【0119】

反応時間は、好適には、30 分間乃至 24 時間である。

(A - 3 工程)

A - 3 工程は、A - 2 工程で得られた化合物を塩基で処理する工程である。

【0120】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物であり、最も好適には、水素化ナトリウムである。

50

【 0 1 2 1 】

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、最も好適には、テトラヒドロフランである。

【 0 1 2 2 】

反応温度は、好適には、 - 2 0 乃至 1 0 0 である。

【 0 1 2 3 】

反応時間は、好適には、 3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(A - 4 工程)

A - 4 工程は、化合物 (5) を酸で処理する工程である。

【 0 1 2 4 】

使用される酸は、好適には、塩酸である。

【 0 1 2 5 】

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、最も好適には、 1 , 4 - ジオキサンである。

【 0 1 2 6 】

反応温度は、好適には、 - 2 0 乃至 1 5 0 である。

【 0 1 2 7 】

反応時間は、好適には、 3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(A - 5 工程)

A - 5 工程は、化合物 (6) を縮合剤および塩基の存在下にて、化合物 (7 a) と反応させる工程である。化合物 (7 a) は、公知であるか、公知の化合物から容易に製造することができるか、または、I法、J法もしくはK法により製造することができる。

【 0 1 2 8 】

使用される縮合剤は、カルボキシ基のアミド化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HATU) 、 O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) のようなテトラメチルウロニウム化合物であり、最も好適には、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェートである。

【 0 1 2 9 】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、トリエチルアミンである。

【 0 1 3 0 】

使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、最も好適には、ジメチルホルムアミドである。

【 0 1 3 1 】

反応温度は、好適には、 - 2 0 乃至 1 0 0 である。

【 0 1 3 2 】

反応時間は、好適には、 5 分間乃至 6 時間である。

(A - 6 工程)

A - 6 工程は、化合物 (8) を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【 0 1 3 3 】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水酸化物であり、より好適には、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムである。

【 0 1 3 4 】

使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類、または、これらの混合物であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノール、または、これらの混合物であり、最も好適には、テトラヒドロフランおよびメタノールの混合物である。A - 6 工程は、水の存在下にて行われる。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 5 】

反応温度は、好適には、 - 2 0 乃至 1 0 0 である。

【 0 1 3 6 】

反応時間は、好適には、 3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(A - 7 工程)

A - 7 工程は、化合物 (1 a) におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

【 0 1 3 7 】

使用される試薬は、メトキシ基をヒドロキシ基に変換し得るものであれば限定はなく、好適には、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素のようなハロゲン化ホウ素、または、ヨウ化トリメチルシリルであり、最も好適には、三臭化ホウ素である。

10

【 0 1 3 8 】

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

【 0 1 3 9 】

反応温度は、好適には、 - 2 0 乃至 1 0 0 である。

【 0 1 4 0 】

反応時間は、好適には、 3 0 分間乃至 1 2 時間である。

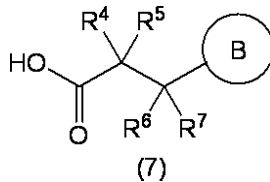
【 0 1 4 1 】

A 法において、化合物 (7 a) の代わりに化合物 (7)

20

【 0 1 4 2 】

【 化 3 8 】



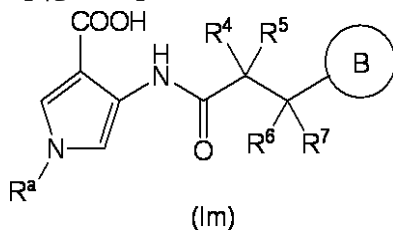
【 0 1 4 3 】

を用いることにより、化合物 (1) に包含される化合物 (1 m)

【 0 1 4 4 】

30

【 化 3 9 】



【 0 1 4 5 】

を製造することができる。

【 0 1 4 6 】

40

(B 法)

B 法は、化合物 (1) に包含される化合物 (1 b) を製造する方法である。

(B - 1 工程)

B - 1 工程は、化合物 (5) を塩基の存在下にて、化合物 (9) と反応させる工程である。化合物 (9) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 1 4 7 】

B - 1 工程は、A - 5 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(B - 2 工程)

50

B - 2工程は、酸の存在下にて化合物(10)をシラン化合物で処理して、化合物(10)のp-メトキシベンジル基を除去する工程である。

【0148】

使用されるシラン化合物は、p-メトキシベンジル基を除去し得るものであれば限定はなく、好適には、トリアルキルシランであり、最も好適には、トリエチルシランである。

【0149】

使用される酸は、好適には、有機酸であり、最も好適には、トリフルオロ酢酸である。

【0150】

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

10

【0151】

反応温度は、好適には、-20乃至50 である。

【0152】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(B - 3工程)

B - 3工程は、B - 2工程で得られた化合物を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【0153】

B - 3工程は、A - 6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【0154】

20

(C法)

C法は、化合物(1)に包含される化合物(1c)または(1d)を製造する方法である。

(C - 1工程)

C - 1工程は、化合物(11)を塩基の存在下にて、アミノアセトニトリルと反応させる工程である。化合物(11)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【0155】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、トリエチルアミンである。

30

【0156】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、最も好適には、エタノールである。

【0157】

反応温度は、好適には、0乃至150 である。

【0158】

反応時間は、好適には、30分間乃至6時間である。

(C - 2工程)

C - 2工程は、化合物(12)を塩基で処理する工程である。

【0159】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属アルコキシドであり、最も好適には、ナトリウムエトキシドである。

40

【0160】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、最も好適には、エタノールである。

【0161】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0162】

反応時間は、好適には、6時間乃至3日間である。

【0163】

50

C - 2 工程において、化合物 (1 3) は、フリー体のアミンとして得ることもできる。
(C - 3 工程)

C - 3 工程は、化合物 (1 3) を塩基の存在下にて、ジtert - ブチル ジカーボネートと反応させる工程である。

【 0 1 6 4 】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、トリエチルアミンおよび 4 - (N , N - ジメチルアミノ) ピリジンの混合物である。

【 0 1 6 5 】

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

10

【 0 1 6 6 】

反応温度は、好適には、 - 2 0 乃至 5 0 である。

【 0 1 6 7 】

反応時間は、好適には、 3 0 分間乃至 2 4 時間である。

(C - 4 工程)

C - 4 工程は、化合物 (1 4) を塩基の存在下にて、化合物 (1 5) と反応させる工程である。化合物 (1 5) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 1 6 8 】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物であり、最も好適には、水素化ナトリウムである。

20

【 0 1 6 9 】

使用される溶媒は、好適には、ニトリル類またはアミド類であり、より好適には、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドである。

【 0 1 7 0 】

反応温度は、好適には、 - 2 0 乃至 1 0 0 である。

【 0 1 7 1 】

反応時間は、好適には、 5 分間乃至 2 時間である。

(C - 5 工程)

C - 5 工程は、化合物 (1 6) を酸で処理して、化合物 (1 6) の tert - ブトキシカルボニル基を除去する工程である。

30

【 0 1 7 2 】

使用される酸は、好適には、塩化水素の有機溶媒溶液であり、最も好適には、塩化水素 - 酢酸エチル溶液である。

【 0 1 7 3 】

使用される溶媒は、好適には、エステル類であり、最も好適には、酢酸エチルである。

【 0 1 7 4 】

反応温度は、好適には、 0 乃至 5 0 である。

【 0 1 7 5 】

反応時間は、好適には、 3 0 分間乃至 1 2 時間である。

40

【 0 1 7 6 】

C - 5 工程において、化合物 (1 7) は、フリー体のアミンとして得ることもできる。
(C - 6 工程)

C - 6 工程は、化合物 (1 7) を塩基の存在下にて、化合物 (7 a) と反応させる工程である。

【 0 1 7 7 】

C - 6 工程は、A - 5 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(C - 7 工程)

C - 7 工程は、化合物 (1 8) を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【 0 1 7 8 】

50

C - 7工程は、A - 6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(C - 8工程)

C - 8工程は、化合物(1c)におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

【0179】

C - 8工程は、A - 7工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【0180】

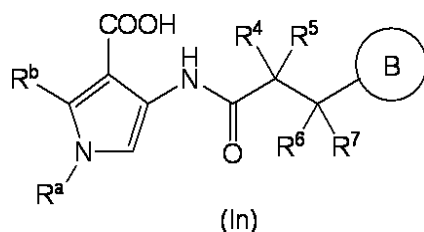
C法における化合物(17)から化合物(1d)の製造は、化合物(9)を用いてB法と同様の方法にしたがって行うこともできる。

【0181】

C法において、化合物(7a)の代わりに化合物(7)を用いることにより、化合物(1)に包含される化合物(1n)

【0182】

【化40】



【0183】

を製造することができる。

【0184】

(D法)

D法は、化合物(1)に包含される化合物(1e)または(1f)を製造する方法である。

(D - 1工程)

D - 1工程は、化合物(19)を酸の存在下にて、化合物(2)と反応させる工程である。化合物(19)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【0185】

使用される酸は、好適には、有機酸であり、最も好適には、酢酸である。

【0186】

使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、最も好適には、トルエンである。

【0187】

反応温度は、好適には、0乃至150 である。

【0188】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(D - 2工程)

D - 2工程は、化合物(20)を化合物(21)と反応させる工程である。化合物(21)は、酢酸ビニルを臭素と反応させることにより製造することができる。

【0189】

使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、最も好適には、トルエンである。

【0190】

反応温度は、好適には、0乃至150 である。

【0191】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(D - 3工程)

D - 3工程は、化合物(22)を無水酢酸の存在下にて、硝酸で処理する工程である。

【0192】

使用される溶媒は、好適には、無水酢酸である。

【0193】

反応温度は、好適には、-20乃至50である。

【0194】

反応時間は、好適には、30分間乃至6時間である。

(D - 4工程)

D - 4工程は、化合物(23)をパラジウム触媒の存在下および水素雰囲気下にて還元する工程である。

10

【0195】

使用されるパラジウム触媒は、水素雰囲気下での還元反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、パラジウム - 炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム - 炭素、パラジウム - 硫酸バリウムのようなパラジウム類、または、酸化白金、白金黒のような白金類であり、より好適には、パラジウム - 炭素または水酸化パラジウム - 炭素である。

【0196】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、最も好適には、エタノールである。

【0197】

反応温度は、好適には、0乃至100である。

20

【0198】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(D - 5工程)

D - 5工程は、化合物(24)を塩基の存在下にて、化合物(7a)と反応させる工程である。

【0199】

D - 5工程は、A - 5工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(D - 6工程)

D - 6工程は、化合物(25)を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

30

【0200】

D - 6工程は、A - 6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(D - 7工程)

D - 7工程は、化合物(1e)におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

【0201】

D - 7工程は、A - 7工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【0202】

D法における化合物(24)から化合物(1f)の製造は、化合物(9)を用いてB法と同様の方法にしたがって行うこともできる。

40

【0203】

(E法)

E法は、化合物(1)に包含される化合物(1g)または(1h)を製造する方法である。

(E - 1工程)

E - 1工程は、化合物(26)をアルミニウム化合物の存在下にて、化合物(27)と反応させる工程である。化合物(26)および化合物(27)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【0204】

使用されるアルミニウム化合物は、Friedel - Crafts反応に使用され得るものであれば

50

限定はなく、好適には、塩化アルミニウム、臭化アルミニウムのようなハロゲン化アルミニウムであり、最も好適には、塩化アルミニウムである。

【0205】

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、1,2-ジクロロエタンである。

【0206】

反応温度は、好適には、-20乃至150 である。

【0207】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(E-2工程)

E-2工程は、化合物(28)を酸の存在下にて、シラン化合物で還元する工程である。

10

【0208】

使用されるシラン化合物は、カルボニル基を還元し得るものであれば限定はなく、好適には、トリアルキルシランであり、最も好適には、トリエチルシランである。

【0209】

使用される酸は、好適には、有機酸であり、最も好適には、トリフルオロ酢酸である。

【0210】

使用される溶媒は、好適には、トリフルオロ酢酸である。

【0211】

反応温度は、好適には、-20乃至50 である。

20

【0212】

反応時間は、好適には、30分間乃至24時間である。

(E-3工程)

E-3工程は、化合物(29)を塩基の存在下にて、化合物(30)と反応させる工程である。化合物(30)は、N-(tert-ブトキシカルボニル)ヒドロキシルアミンを2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリドと反応させ、tert-ブトキシカルボニル基を除去することにより製造することができる。

【0213】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物であり、最も好適には、水素化ナトリウムである。

30

【0214】

使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、最も好適には、ジメチルホルムアミドである。

【0215】

反応温度は、好適には、-20乃至50 である。

【0216】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(E-4工程)

E-4工程は、化合物(31)を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

40

【0217】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水酸化物であり、最も好適には、水酸化ナトリウムである。

【0218】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、最も好適には、メタノールである。E-4工程は、水の存在下にて行われる。

【0219】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0220】

反応時間は、好適には、30分間乃至24時間である。

50

(E - 5 工程)

E - 5 工程は、化合物 (3 2) を塩基の存在下にて、化合物 (9) と反応させる工程である。

【 0 2 2 1 】

E - 5 工程は、A - 5 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(E - 6 工程)

E - 6 工程は、酸の存在下にて化合物 (1 g) をシラン化合物で処理して、化合物 (1 g) の p - メトキシベンジル基を除去する工程である。

【 0 2 2 2 】

E - 6 工程は、B - 2 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

10

【 0 2 2 3 】

(F 法)

F 法は、化合物 (1) に包含される化合物 (1 i) または (1 j) を製造する方法である。

(F - 1 工程)

F - 1 工程は、化合物 (3 3) を塩基の存在下にて、化合物 (1 5) と反応させる工程である。化合物 (3 3) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 2 2 4 】

F - 1 工程は、C - 4 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

20

(F - 2 工程)

F - 2 工程は、化合物 (3 4) を塩基の存在下にて、化合物 (7 a) と反応させる工程である。

【 0 2 2 5 】

F - 2 工程は、A - 5 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(F - 3 工程)

F - 3 工程は、化合物 (3 5) を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【 0 2 2 6 】

F - 3 工程は、A - 6 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(F - 4 工程)

F - 4 工程は、化合物 (1 i) におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

30

【 0 2 2 7 】

F - 4 工程は、A - 7 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【 0 2 2 8 】

F 法における化合物 (3 4) から化合物 (1 j) の製造は、化合物 (9) を用いて B 法と同様の方法にしたがって行うこともできる。

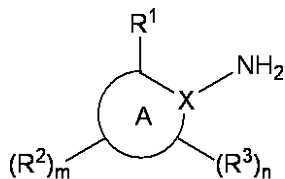
【 0 2 2 9 】

F 法と同様の方法にしたがって、化合物 (3 3 a) および化合物 (7 a) の代わりに、それぞれ化合物 (3 3)

40

【 0 2 3 0 】

【 化 4 1 】



【 0 2 3 1 】

および化合物 (7) を用いることにより、化合物 (1) を製造することができる。

50

【 0 2 3 2 】

(G 法)

G 法は、化合物 (l) に包含される化合物 (l j) を製造する方法である。

(G - 1 工程)

G - 1 工程は、化合物 (3 3) を塩基の存在下にて、化合物 (3 6) と反応させる工程である。化合物 (3 6) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 2 3 3 】

G - 1 工程は、C - 4 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

10

(G - 2 工程)

G - 2 工程は、化合物 (3 7) を塩基の存在下にて、化合物 (7 a) と反応させる工程である。

【 0 2 3 4 】

G - 2 工程は、A - 5 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(G - 3 工程)

G - 3 工程は、化合物 (3 8) のベンジル基をパラジウム触媒の存在下および水素雰囲気下にて除去する工程である。

【 0 2 3 5 】

使用されるパラジウム触媒は、水素雰囲気下でのベンジル基の除去反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、パラジウム - 炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、パラジウム - 硫酸バリウムのようなパラジウム類、または、酸化白金、白金黒のような白金類であり、最も好適には、水酸化パラジウムである。

20

【 0 2 3 6 】

使用される溶媒は、好適には、酢酸である。

【 0 2 3 7 】

反応温度は、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

【 0 2 3 8 】

反応時間は、好適には、3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(G - 4 工程)

G - 4 工程は、化合物 (3 9) を塩基の存在下にて、化合物 (1 5) と反応させる工程である。

30

【 0 2 3 9 】

G - 4 工程は、C - 4 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(G - 5 工程)

G - 5 工程は、化合物 (3 5) を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【 0 2 4 0 】

G - 5 工程は、A - 6 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(G - 6 工程)

G - 6 工程は、G - 5 工程で得られた化合物におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

40

【 0 2 4 1 】

G - 6 工程は、A - 7 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【 0 2 4 2 】

G - 5 工程および G - 6 工程において、化合物 (3 5) を A - 7 工程と同様の方法にしたがって反応させることにより化合物 (l j) が得られる場合もある。

【 0 2 4 3 】

(H 法)

H 法は、化合物 (l) に包含される化合物 (l k) を製造する方法である。

50

(H - 1 工程)

H - 1 工程は、化合物 (4 0) を酸の存在下にて、エステル化する工程である。化合物 (4 0) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 2 4 4 】

使用される酸は、カルボキシ基のエステル化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、無機酸であり、最も好適には、硫酸である。

【 0 2 4 5 】

使用される溶媒は、好適には、メタノールである。

【 0 2 4 6 】

反応温度は、好適には、0 乃至 1 5 0 である。

10

【 0 2 4 7 】

反応時間は、好適には、3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(H - 2 工程)

H - 2 工程は、化合物 (4 1) を塩基の存在下にて、化合物 (1 5) と反応させる工程である。

【 0 2 4 8 】

H - 2 工程は、C - 4 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(H - 3 工程)

H - 3 工程は、化合物 (4 2) をパラジウム触媒の存在下および水素雰囲気下にて還元する工程である。

20

【 0 2 4 9 】

H - 3 工程は、D - 4 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【 0 2 5 0 】

H - 3 工程において、化合物 (4 3) は、フリー体のアミンとして得ることもできる。

(H - 4 工程)

H - 4 工程は、化合物 (4 3) を塩基の存在下にて、化合物 (7 a) と反応させる工程である。

【 0 2 5 1 】

H - 4 工程は、A - 5 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(H - 5 工程)

H - 5 工程は、化合物 (4 4) におけるメトキシカルボニル基およびメトキシ基をそれぞれカルボキシ基およびヒドロキシ基に変換する工程である。

30

【 0 2 5 2 】

H - 5 工程は、A - 7 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【 0 2 5 3 】

H 法における化合物 (4 3) から化合物 (1 k) の製造は、化合物 (9) を用いて B 法と同様の方法にしたがって行うこともできる。

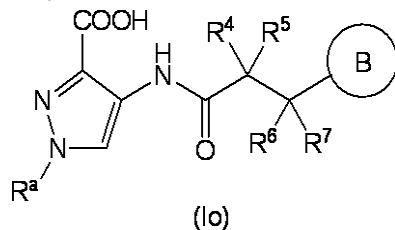
【 0 2 5 4 】

H 法において、化合物 (7 a) の代わりに化合物 (7) を用いることにより、化合物 (1) に包含される化合物 (1 o)

40

【 0 2 5 5 】

【 化 4 2 】



【 0 2 5 6 】

を製造することができる。

50

【 0 2 5 7 】

(I 法)

I 法は、化合物 (7) に包含される化合物 (7 b) を製造する方法である。

(I - 1 工程)

I - 1 工程は、化合物 (4 5) をハロゲン化試薬で処理して得られた酸ハライド化合物を、塩基の存在下にて化合物 (4 6) と反応させる工程である。化合物 (4 5) および化合物 (4 6) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 2 5 8 】

使用されるハロゲン化試薬は、カルボン酸を酸ハライドへ変換し得るものであれば限定はなく、好適には、オキザリルクロリド、または、チオニルクロリド、チオニルプロミドのようなチオニルハライドであり、最も好適には、オキザリルクロリドである。ハロゲン化試薬としてオキザリルクロリドを用いる場合、好適には、触媒量のジメチルホルムアミドが使用される。

10

【 0 2 5 9 】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、トリエチルアミンである。

【 0 2 6 0 】

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

20

【 0 2 6 1 】

反応温度は、好適には、 - 2 0 乃至 1 0 0 である。

【 0 2 6 2 】

反応時間は、好適には、 3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(I - 2 工程)

I - 2 工程は、化合物 (4 7) を塩基の存在下にてBurgess Reagentで処理する工程である。Burgess Reagentは、メチル N - (トリメチルアンモニウムスルホニル)カーバメートを示す (J. Am. Chem. Soc., 1968年, 第90巻, p4744-4745) 。

【 0 2 6 3 】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、トリエチルアミンである。

30

【 0 2 6 4 】

使用される溶媒は、好適には、ニトリル類であり、最も好適には、アセトニトリルである。

【 0 2 6 5 】

反応温度は、好適には、 0 乃至 1 5 0 である。

【 0 2 6 6 】

反応時間は、好適には、 3 0 分間乃至 2 4 時間である。

(I - 3 工程)

I - 3 工程は、化合物 (4 8) を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

40

【 0 2 6 7 】

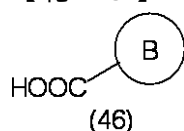
I - 3 工程は、 A - 6 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【 0 2 6 8 】

I 法において、化合物 (4 6 a) の代わりに化合物 (4 6)

【 0 2 6 9 】

【 化 4 3 】



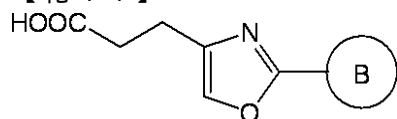
50

【 0 2 7 0 】

を用いることにより、化合物 (7) に包含される化合物 (7 e)

【 0 2 7 1 】

【 化 4 4 】



(7e)

【 0 2 7 2 】

を製造することができる。

10

【 0 2 7 3 】

(J 法)

J 法は、化合物 (7) に包含される化合物 (7 c) を製造する方法である。

(J - 1 工程)

J - 1 工程は、化合物 (4 7) を塩基の存在下にてLawesson Reagentで処理する工程である。Lawesson Reagentは、2,4 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1,3 - ジチア - 2,4 - ジホスフェタン - 2,4 - ジスルフィドを示す。

【 0 2 7 4 】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、ピリジンである。

20

【 0 2 7 5 】

使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、最も好適には、トルエンである。

【 0 2 7 6 】

反応温度は、好適には、0 乃至 1 5 0 である。

【 0 2 7 7 】

反応時間は、好適には、3 0 分間乃至 2 4 時間である。

(J - 2 工程)

J - 2 工程は、化合物 (4 9) を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【 0 2 7 8 】

J - 2 工程は、A - 6 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

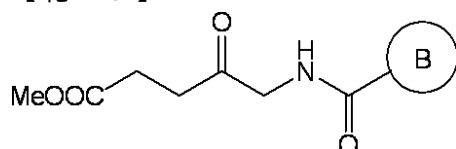
30

【 0 2 7 9 】

J 法において、化合物 (4 7 a) の代わりに化合物 (4 7)

【 0 2 8 0 】

【 化 4 5 】



(47)

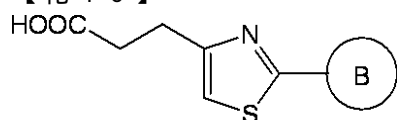
40

【 0 2 8 1 】

を用いることにより、化合物 (7) に包含される化合物 (7 f)

【 0 2 8 2 】

【 化 4 6 】



(7f)

【 0 2 8 3 】

を製造することができる。

50

【0284】

(K法)

K法は、化合物(7)に包含される化合物(7d)を製造する方法である。

(K-1工程)

K-1工程は、化合物(50)をパラジウム試薬および塩基の存在下にて、化合物(51)と反応させる工程である。化合物(50)および化合物(51)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【0285】

使用されるパラジウム試薬は、炭素-炭素結合生成反応に使用され得るものであれば限定はなく、例えば、J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21st Century*, 2004年, John Wiley & Sons, Inc 等に記載されたパラジウム触媒であり得る。使用されるパラジウム触媒は、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、または、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)であり、最も好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。

10

【0286】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、最も好適には、炭酸ナトリウムである。

【0287】

使用される溶媒は、好適には、アミド類、水、または、これらの混合物であり、最も好適には、ジメチルホルムアミドおよび水の混合物である。

20

【0288】

反応温度は、好適には、20乃至100 である。

【0289】

反応時間は、好適には、30分間乃至24時間である。

【0290】

化合物(50)のB¹がチアゾリル基であるとき、化合物(50)をN-ハロゲノスクシンイミド(好適には、N-クロロスクシンイミド)で処理することにより、チアゾリル基の4位にハロゲノ基(好適には、クロロ基)を導入することができる。

(K-2工程)

30

K-2工程は、化合物(52)を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【0291】

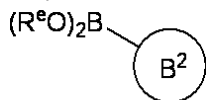
K-2工程は、A-6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【0292】

K法において、化合物(51a)の代わりに化合物(51)

【0293】

【化47】



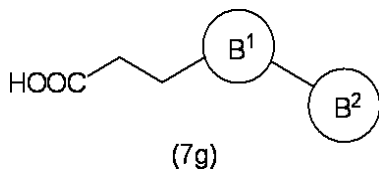
40

【0294】

を用いることにより、化合物(7)に包含される化合物(7g)

【0295】

【化48】



50

- 【0296】
を製造することができる。
- 【0297】
(L法)
L法は、M-1工程で用いられる化合物(55)を製造する方法である。
(L-1工程)
L-1工程は、化合物(53)を塩基の存在下にて、シュウ酸ジエチルと反応させる工程である。化合物(53)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。
- 【0298】 10
使用される塩基は、好適には、アルカリ金属アルコキシドであり、最も好適には、ナトリウムエトキシドである。
- 【0299】
使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、最も好適には、エタノールである。
- 【0300】
反応温度は、好適には、0乃至150 である。
- 【0301】
反応時間は、好適には、2乃至24時間である。 20
(L-2工程)
L-2工程は、L-2工程で得られた化合物をヒドロキシルアミンと反応させる工程である。
- 【0302】
使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、最も好適には、エタノールである。
- 【0303】
反応温度は、好適には、0乃至150 である。
- 【0304】
反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。 30
(L-3工程)
L-3工程は、化合物(54)を還元する工程である。
- 【0305】
使用される還元剤は、エステル基のヒドロキシメチル基への還元反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、水素化アルミニウム化合物であり、より好適には、水素化アルミニウムリチウムである。
- 【0306】
使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、最も好適には、テトラヒドロフランである。
- 【0307】 40
反応温度は、好適には、-20乃至60 である。
- 【0308】
反応時間は、好適には、10分間乃至24時間である。
(L-4工程)
L-4工程は、L-3工程で得られた化合物を酸化する工程である。
- 【0309】
使用される酸化剤は、ヒドロキシメチル基のホルミル基への酸化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、二酸化マンガンである。
- 【0310】
使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。 50

【0311】

反応温度は、好適には、0乃至50 である。

【0312】

反応時間は、好適には、30分間乃至24時間である。

【0313】

(M法)

M法は、化合物(1)に包含される化合物(lp)を製造する方法である。

(M-1工程)

M-1工程は、化合物(56)を亜鉛および1,2-ジブromoエタンの存在下にて、化合物(57)と反応させる工程である。化合物(56)は、例えば、L法により製造することができる。化合物(57)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

10

【0314】

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、最も好適には、テトラヒドロフランである。

【0315】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0316】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(M-2工程)

M-2工程は、化合物(58)を塩基の存在下にて、二硫化炭素次いでヨウ化メチルと反応させる工程である。

20

【0317】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、DBUである。

【0318】

使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、最も好適には、ジメチルホルムアミドである。

【0319】

反応温度は、好適には、0乃至150 である。

【0320】

反応時間は、好適には、10分間乃至12時間である。

(M-3工程)

M-3工程は、M-2工程で得られた化合物をラジカル開始試薬の存在下にて、スズ試薬で還元する工程からなる。

30

【0321】

使用されるスズ試薬およびラジカル開始試薬は、目的の還元反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、水素化トリブチルスズおよび2,2'-アゾビスイソブチロニトリルの組合せである。

【0322】

使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、最も好適には、ベンゼンである。

40

【0323】

反応温度は、好適には、0乃至150 である。

【0324】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(M-4工程)

M-4工程は、化合物(59)を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【0325】

M-4工程は、A-6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(M-5工程)

50

M - 5 工程は、化合物 (6 0) を縮合剤および塩基の存在下にて、化合物 (6 1) と反応させる工程である。化合物 (6 1) は、A - 4 工程に準じた方法により製造することができる。

【 0 3 2 6 】

M - 5 工程は、A - 5 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(M - 6 工程)

M - 6 工程は、化合物 (6 2) における 2 個のベンジル基をパラジウム触媒の存在下および水素雰囲気下にて除去する工程である。

【 0 3 2 7 】

M - 6 工程は、G - 3 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

10

【 0 3 2 8 】

(N 法)

N 法は、P - 1 工程、Q - 1 工程、R - 1 工程、または、その他の工程で用いられる化合物 (6 7) を製造する方法である。

(N - 1 工程)

N - 1 工程は、化合物 (6 3) をヒドロキシルアミンと反応させる工程である。化合物 (6 3) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 3 2 9 】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類、水、または、これらの混合物であり、最も好適には、エタノールおよび水の混合物である。

20

【 0 3 3 0 】

反応温度は、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

【 0 3 3 1 】

反応時間は、好適には、3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(N - 2 工程)

N - 2 工程は、N - 1 工程で得られた化合物を N - クロロスクシンイミドで処理する工程である。

【 0 3 3 2 】

使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、最も好適には、ジメチルホルムアミドである。

30

【 0 3 3 3 】

反応温度は、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

【 0 3 3 4 】

反応時間は、好適には、3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(N - 3 工程)

N - 3 工程は、化合物 (6 4) を塩基の存在下にて、化合物 (6 5) と反応させる工程である。化合物 (6 5) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 3 3 5 】

使用される塩基は、好適には、有機アミンであり、最も好適には、トリエチルアミンである。

40

【 0 3 3 6 】

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

【 0 3 3 7 】

反応温度は、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

【 0 3 3 8 】

反応時間は、好適には、3 0 分間乃至 1 2 時間である。

(N - 4 工程)

50

N - 4 工程は、化合物 (6 6) をトリフェニルホスフィンの存在下にて、四臭化炭素で処理する工程である。

【 0 3 3 9 】

使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

【 0 3 4 0 】

反応温度は、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

【 0 3 4 1 】

反応時間は、好適には、3 0 分間乃至 2 4 時間である。

【 0 3 4 2 】

(O 法)

O 法は、P - 1 工程、Q - 1 工程、R - 1 工程、または、その他の工程で用いられる化合物 (7 0) を製造する方法である。

(O - 1 工程)

O - 1 工程は、化合物 (6 8) を塩基の存在下にて、シュウ酸ジエチルと反応させる工程である。化合物 (6 8) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 3 4 3 】

O - 1 工程は、L - 1 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(O - 2 工程)

O - 2 工程は、O - 1 工程で得られた化合物をヒドロキシルアミンと反応させる工程である。

【 0 3 4 4 】

O - 2 工程は、L - 2 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(O - 3 工程)

O - 3 工程は、化合物 (6 9) を還元する工程である。

【 0 3 4 5 】

O - 3 工程は、L - 3 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(O - 4 工程)

O - 4 工程は、O - 3 工程で得られた化合物をトリフェニルホスフィンの存在下にて、四臭化炭素で処理する工程である。

【 0 3 4 6 】

O - 4 工程は、N - 4 工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【 0 3 4 7 】

(P 法)

P 法は、化合物 (I) に包含される化合物 (Ip) を製造する方法である。

(P - 1 工程)

P - 1 工程は、化合物 (7 1) を銅の存在下にて、化合物 (7 2) と反応させる工程である。化合物 (7 1) は、例えば、N 法または O 法により製造することができる。化合物 (7 2) は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 3 4 8 】

使用される溶媒は、好適には、スルホキシド類であり、最も好適には、ジメチルスルホキシドである。

【 0 3 4 9 】

反応温度は、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

【 0 3 5 0 】

反応時間は、好適には、1 5 分間乃至 1 2 時間である。

(P - 2 工程)

P - 2 工程は、化合物 (7 3) を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

10

20

30

40

50

【0351】

P - 2工程は、A - 6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(P - 3工程)

P - 3工程は、化合物(74)を縮合剤および塩基の存在下にて、化合物(75)と反応させる工程である。化合物(75)は、A - 4工程に準じた方法により製造することができる。

【0352】

P - 3工程は、A - 5工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(P - 4工程)

P - 4工程は、化合物(76)におけるアリル基を除去する工程である。

10

【0353】

使用される試薬は、アリル基の除去反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)およびモルホリンの組合せである。

【0354】

使用される溶媒は、好適には、ニトリル類であり、最も好適には、アセトニトリルである。

【0355】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0356】

反応時間は、好適には、30分間乃至24時間である。

20

(P - 5工程)

P - 5工程は、P - 4工程で得られた化合物におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

【0357】

P - 5工程は、A - 7工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【0358】

(Q法)

Q法は、化合物(1)に包含される化合物(1q)を製造する方法である。

30

(Q - 1工程)

Q - 1工程は、化合物(71)を塩基の存在下にて、化合物(77)と反応させる工程である。化合物(71)は、例えば、N法またはO法により製造することができる。化合物(77)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【0359】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属アルコキシドであり、最も好適には、カリウムtert - ブトキシドである。

【0360】

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、最も好適には、テトラヒドロフランである。

40

【0361】

反応温度は、好適には、-20乃至100 である。

【0362】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(Q - 2工程)

Q - 2工程は、化合物(78)を塩基の存在下にて加水分解し、次いで脱炭酸反応を行う工程である。

【0363】

加水分解に使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水酸化物であり、最も好適には、水酸化ナトリウムである。

50

【 0 3 6 4 】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類および水の混合物であり、最も好適には、エタノールおよび水の混合物である。

【 0 3 6 5 】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【 0 3 6 6 】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

【 0 3 6 7 】

脱炭酸反応は、加水分解後の反応液を酢酸などの酸により酸性にした後、溶媒中加熱により行われる。使用される溶媒は、好適には、ジオキサンおよびキシレンの混合物である。反応温度は、好適には、50乃至150 である。反応時間は、好適には、1乃至48時間である。

10

(Q - 3 工程)

Q - 3工程は、化合物(79)を縮合剤および塩基の存在下にて、化合物(75)と反応させる工程である。化合物(75)は、A - 4工程に準じた方法により製造することができる。

【 0 3 6 8 】

Q - 3工程は、A - 5工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(Q - 4 工程)

Q - 4工程は、化合物(80)におけるアリル基を除去する工程である。

20

【 0 3 6 9 】

Q - 4工程は、P - 4工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(Q - 5 工程)

Q - 5工程は、Q - 4工程で得られた化合物におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

【 0 3 7 0 】

Q - 5工程は、A - 7工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【 0 3 7 1 】

(R 法)

R法は、化合物(I)に包含される化合物(Ir)を製造する方法である。

30

(R - 1 工程)

R - 1工程は、化合物(71)を塩基の存在下にて、化合物(81)と反応させる工程である。化合物(71)は、例えば、N法またはO法により製造することができる。化合物(81)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【 0 3 7 2 】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、最も好適には、炭酸カリウムである。

【 0 3 7 3 】

使用される溶媒は、好適には、ニトリル類であり、最も好適には、アセトニトリルである。

40

【 0 3 7 4 】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【 0 3 7 5 】

反応時間は、好適には、1乃至48時間である。

(R - 2 工程)

R - 2工程は、化合物(82)を塩基の存在下にて加水分解し、次いで脱炭酸反応を行う工程である。

【 0 3 7 6 】

加水分解に使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水酸化物であり、最も好適には、水酸化ナトリウムである。

50

【0377】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類および水の混合物であり、最も好適には、エタノールおよび水の混合物である。

【0378】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0379】

反応時間は、好適には、30分間乃至48時間である。

【0380】

脱炭酸反応は、加水分解後の反応液を酢酸などの酸により酸性にした後、溶媒中加熱により行われる。使用される溶媒は、好適には、加水分解と同一の溶媒である。反応温度は、好適には、50乃至150 である。反応時間は、好適には、1乃至24時間である。

10

(R-3工程)

R-3工程は、化合物(7d)を縮合剤および塩基の存在下にて、化合物(61)と反応させる工程である。化合物(61)は、A-4工程に準じた方法により製造することができる。

【0381】

R-3工程は、A-5工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(R-4工程)

R-4工程は、化合物(83)におけるベンジル基をパラジウム触媒の存在下および水素雰囲気下にて除去する工程である。

20

【0382】

R-4工程は、G-3工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(R-5工程)

R-5工程は、R-4工程で得られた化合物におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

【0383】

R-5工程は、A-7工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【0384】

(S法)

S法は、化合物(1)に包含される化合物(1s)を製造する方法である。

30

(S-1工程)

S-1工程は、化合物(84)をプロモ化試薬で処理する工程である。化合物(84)は、例えば、M-3工程、P-1工程、Q-2工程、R-2工程、または、それらに準じた方法により製造することができる。

【0385】

使用されるプロモ化試薬は、イソキサゾール環の4位のプロモ化反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、N-プロモスクシンイミドである。

【0386】

使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、最も好適には、ジメチルホルムアミドである。

40

【0387】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0388】

反応時間は、好適には、30分間乃至48時間である。

(S-2工程)

S-2工程は、化合物(85)をパラジウム触媒および塩基の存在下にて、式 $R^f B(O R^j)_2$ [式中、 R^j は、独立して $C_1 - C_6$ アルキル基を示すか、または、2個の R^j が一緒となって $C_1 - C_6$ アルキレン基(好適には、1,2,3,4-テトラメチルエチレン基： $-CMe_2CMe_2-$)を示す]を有する化合物と反応させる工程である。

【0389】

50

使用されるパラジウム触媒および塩基は、炭素 - 炭素結合生成反応に使用され得るものであれば限定はない。使用されるパラジウム触媒は、好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩であり、最も好適には、炭酸ナトリウムである。

【0390】

使用される溶媒は、好適には、アミド類および水の混合物であり、最も好適には、ジメチルアセトアミドおよび水の混合物である。

【0391】

反応温度は、好適には、50乃至150 である。

【0392】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

【0393】

S - 2工程において、化合物(87)が得られる場合があり、その場合は次のS - 3工程を省略することができる。

(S - 3工程)

S - 3工程は、化合物(86)を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【0394】

S - 3工程は、A - 6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(S - 4工程)

S - 4工程は、化合物(87)を縮合剤および塩基の存在下にて、化合物(61)と反応させる工程である。化合物(61)は、A - 4工程に準じた方法により製造することができる。

【0395】

S - 4工程は、A - 5工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(S - 5工程)

S - 5工程は、化合物(88)におけるベンジル基をパラジウム触媒の存在下および水素雰囲気下にて除去する工程である。

【0396】

S - 5工程は、G - 3工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(S - 6工程)

S - 6工程は、S - 5工程で得られた化合物におけるメトキシ基をヒドロキシ基に変換する工程である。

【0397】

S - 6工程は、A - 7工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

【0398】

(T法)

T法は、化合物(1)に包含される化合物(1t)を製造する方法である。

(T - 1工程)

T - 1工程は、化合物(89)を化合物(90)と反応させる工程である。化合物(89)および化合物(90)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

【0399】

T - 1工程は、好適には、溶媒の不存在下にて行われる。

【0400】

反応温度は、好適には、0乃至150 である。

【0401】

反応時間は、好適には、30分間乃至24時間である。

(T - 2工程)

T - 2工程は、化合物(91)を化合物(92)と反応させる工程である。化合物(92)は、公知であるかまたは公知の化合物から容易に製造することができる。

10

20

30

40

50

【0402】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、最も好適には、エタノールである。

【0403】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0404】

反応時間は、好適には、30分間乃至24時間である。

(T-3工程)

T-3工程は、化合物(93)を還元する工程である。

【0405】

T-3工程は、L-3工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(T-4工程)

T-4工程は、化合物(94)を酸化する工程である。

【0406】

T-4工程は、L-4工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(T-5工程)

T-5工程は、T-4工程で得られた化合物を塩基の存在下にて、Horner-Wadsworth-Emmons反応(以下、HWE反応)に付す工程である。

【0407】

使用されるHWE反応試薬は、HWE反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、式 $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$ または $(EtO)_2P(O)CH(F)COOEt$ を有する化合物である。

【0408】

使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物であり、最も好適には、水素化ナトリウムである。

【0409】

使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、最も好適には、テトラヒドロフランである。

【0410】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0411】

反応時間は、好適には、30分間乃至24時間である。

(T-6工程)

T-6工程は、化合物(95)をパラジウム触媒の存在下および水素雰囲気下にて還元する工程である。

【0412】

使用されるパラジウム触媒は、水素雰囲気下での還元反応に使用され得るものであれば限定はなく、好適には、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、パラジウム-硫酸バリウムのようなパラジウム類、または、酸化白金、白金黒のような白金類であり、最も好適には、パラジウム-炭素である。

【0413】

使用される溶媒は、好適には、アルコール類、酢酸、または、これらの混合物であり、最も好適には、エタノール、酢酸、または、これらの混合物である。

【0414】

反応温度は、好適には、0乃至100 である。

【0415】

反応時間は、好適には、30分間乃至12時間である。

(T-7工程)

T-7工程は、T-6工程で得られた化合物を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【0416】

10

20

30

40

50

T - 7工程は、A - 6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(T - 8工程)

T - 8工程は、化合物(96)を縮合剤および塩基の存在下にて、化合物(6)と反応させる工程である。化合物(6)は、A - 4工程により製造することができる。

【0417】

T - 8工程は、A - 5工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

(T - 9工程)

T - 9工程は、化合物(97)を塩基の存在下にて加水分解する工程である。

【0418】

T - 9工程は、A - 6工程と同様の方法にしたがって行うことができる。

10

【0419】

化合物(1t)のR^hがメトキシ基である場合、必要に応じて、A - 7工程と同様の方法にしたがってメトキシ基をヒドロキシ基に変換することができる。

【0420】

本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、医薬として使用される場合には、それ自体で投与することができ、あるいは、適宜の薬理的に許容される添加剤と混合して、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の製剤として経口的に、または、注射剤、坐剤等の製剤として非経口的に投与することができる。

【0421】

これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、乳化剤、安定剤、希釈剤、注射剤用溶剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。

20

【0422】

賦形剤は、例えば、有機系賦形剤または無機系賦形剤であり得る。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、白糖のような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；または、アラビアゴムであり得る。無機系賦形剤は、例えば、硫酸カルシウムのような硫酸塩であり得る。

【0423】

結合剤は、例えば、上記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；または、ポリエチレングリコールであり得る。

【0424】

崩壊剤は、例えば、上記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾された、デンプンもしくはセルロース誘導体；または、架橋ポリビニルピロリドンであり得る。

30

【0425】

滑沢剤は、例えば、タルク；ステアリン酸；コロイドシリカ；ピーズワックス、ゲイロウのようなワックス類；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；ラウリル硫酸ナトリウムのようなラウリル硫酸塩；または、上記の賦形剤におけるデンプン誘導体であり得る。

【0426】

乳化剤は、例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；または、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのような非イオン界面活性剤であり得る。

40

【0427】

安定剤は、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノールのようなアルコール類；または、フェノール、クレゾールのようなフェノール類であり得る。

【0428】

希釈剤は、例えば、水、エタノール、または、プロピレングリコールであり得る。

【0429】

注射剤用溶剤は、例えば、水、エタノール、または、グリセリンであり得る。

50

【0430】

本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、経口投与の場合には、成人に対して1回当たり下限0.02mg/kg(好適には、0.1mg/kg)、上限100mg/kg(好適には、20mg/kg)の投与量で、非経口的投与の場合には、成人に対して1回当たり下限0.002mg/kg(好適には、0.01mg/kg)、上限10mg/kg(好適には、2mg/kg)の投与量で、1日当たり1乃至6回、患者の症状、年齢等に応じて、投与することができる。

【発明の効果】

【0431】

本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、脂肪分解抑制活性、血中脂質レベルの制御作用(例えば、NEFAもしくはTGの低下作用)、in vivo活性、溶解性、経口吸収性、代謝安定性、血中濃度、バイオアベイラビリティ(BA)、組織移行性、物理的安定性、薬物相互作用、安全性[例えば、紅潮(flushing)]等の点で優れた性質を有し、医薬、好適には、低HDL血症、高コレステロール血症、高LDL血症、高VLDL血症、高TG血症、高脂血症、異常脂質血症(dislipidaemia)、脂質代謝異常症、動脈硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性、心不全、心筋梗塞、心血管疾患、脳卒中、肥満、アングナ、慢性腎不全、末梢血管障害、非アルコール性脂肪性肝炎、神経性食欲不振、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症の治療もしくは予防、または、心血管疾患もしくは冠状動脈性心疾患に基づくイベント発生もしくは死亡率の減少のための医薬、より好適には、高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病の治療もしくは予防のための医薬、さらに好適には、異常脂質血症または脂質代謝異常症の治療もしくは予防(好適には、治療)のための医薬として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0432】

以下、実施例、試験例、および、製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0433】

実施例において、以下の略号が用いられる。

Burgess試薬：メチル N-(トリメチルアンモニウムスルホニル)カーバメート

DMF：ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート

Lawesson試薬：2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド

THF：テトラヒドロフラン

Boc₂O：ジ-t-ブチルジカーボネート

DBU：1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン

DMA：ジメチルアセトアミド

dppf：1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

WSCl：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド。

【実施例】

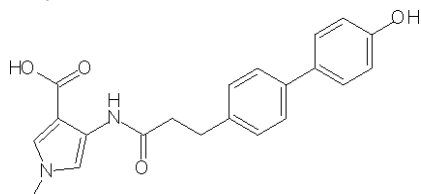
【0434】

(実施例1)

4-{3-[4-(4-ヒドロキシフェニル)フェニル]プロパノイル}アミノ-1-メチルピロール-3-カルボン酸

【0435】

【化49】



【0436】

(a) 4 - アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩

(a) - 1

サルコシン tert - ブチルエステル塩酸塩 (7 . 1 9 g , 3 8 . 4 m m o l) を塩化メチレン (5 0 m L) および 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 0 m L) の混合液に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を塩化メチレン (1 5 0 m L) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。 10

【0437】

得られた残渣を THF (3 0 m L) に溶解し、2 - (エトキシメチレン) - 2 - シアノ酢酸エチル (6 . 5 0 g , 3 8 . 4 m m o l) を加えて室温で 1 8 時間、次いで 9 0 ° で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、さらにトルエンで共沸した。残渣を THF (3 0 m L) に溶解し、0 ° で水素化ナトリウム (1 . 4 6 g , 3 8 . 4 m m o l) を加えた。室温で 1 時間半攪拌した後、水 (1 0 m L) を加えて溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) および水 (3 0 m L) で分液した。有機層を飽和食塩水 (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン / 酢酸エチル) で精製し、ピロール化合物 (6 . 7 8 g 、収率 6 6 %) を得た。 20

(a) - 2

実施例 1 (a) - 1 で得られたピロール化合物 (6 . 7 8 g 、 2 5 . 3 m m o l) を 4 N 塩酸 - ジオキサン (2 5 m L) に溶解して、室温で 1 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、標記化合物 (4 . 6 7 g 、収率 9 0 %) を得た。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): (ppm)=9.80(2H, brs), 7.47(1H, d, J=2.5Hz), 6.99(1H, brs), 4.22(2H, q, J=7.1Hz), 3.66(3H, s), 1.28(3H, t, J=7.1Hz).

MS m/z: 169 (M + H)⁺.

(b) 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル)フェニル]プロピオン酸 30

4 - メトキシプロモベンゼン (4 2 1 m g , 2 . 2 5 m m o l) および 4 - (2 - エトキシカルボニルエチル)フェニルボロン酸 (5 0 0 m g , 2 . 2 5 m m o l) の DMF (1 0 m L) 溶液に、2 M - 炭酸ナトリウム水溶液 (3 . 4 m L , 6 . 7 5 m m o l) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1 3 0 m g , 0 . 1 1 3 m m o l) を加え、8 0 ° で 8 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 M - 塩酸、飽和重曹水、および、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エステル化合物を得た。得られたエステル化合物のエタノール (2 0 m L) 溶液に、1 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (5 m L , 5 . 0 0 m m o l) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 M - 塩酸 (1 0 m L , 1 0 . 0 m m o l) を加え、析出した結晶を濾取して水で洗浄し、標記化合物 (4 5 3 m g , 2 工程収率 7 9 %) を得た。 40

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.53-7.47(4H, m), 7.28(2H, d, J=8.2Hz), 6.98(2H, d, J=9.0Hz), 3.86(3H, s), 3.01(2H, t, J=7.6Hz), 2.73(2H, t, J=7.8Hz).

(c) 4 - {3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル)フェニル]プロパノイル}アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

(c) - 1

実施例 1 (a) で得られた化合物 (1 0 0 m g , 0 . 5 0 m m o l) および実施例 1 (b) で得られた化合物 (1 1 5 m g , 0 . 4 5 m m o l) をジメチルホルムアミド (3 m L) に溶解し、HATU (2 4 0 m g , 0 . 5 9 m m o l) を加え、窒素雰囲気下氷冷した。反応液にトリエチルアミン (0 . 2 m L , 0 . 9 0 m m o l) を加えて、氷冷下で 3 50

0 分間攪拌した。反応液に水 (1 5 m L) を加え、生じた沈殿を濾取して水で洗浄し、減圧乾燥してエステル化合物 (1 3 0 m g , 収率 7 1 %) を無色粉末として得た。

(c) - 2

実施例 1 (c) - 1 で得られた化合物 (1 2 9 m g , 0 . 3 2 m m o l) を T H F (3 m L) およびメタノール (1 m L) の混合物に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 (1 m L) を加えて、7 0 ° で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、2 N 塩酸 (0 . 6 m L) で中和し、生じた沈殿を濾取して水で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥して、標記化合物 (1 1 0 m g , 収率 9 1 %) を得た。

(d) 4 - { 3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) フェニル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

10

実施例 1 (c) で得られた化合物 (1 0 5 m g , 0 . 2 8 m m o l) に塩化メチレン (2 m L) を加え、窒素雰囲気下 - 7 8 ° に冷却した。1 N 三臭化ホウ素 - 塩化メチレン溶液 (1 . 4 m L) を加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応終了を確認後、反応液を - 7 8 ° に冷却し、水を加えて室温にして攪拌した。生じた沈殿を濾取して、水および塩化メチレンで洗浄後、減圧乾燥して標記化合物 (9 4 m g , 収率 9 3 %) を無色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz , DMSO-*d*₆) : (ppm) = 12.2 (1H , brs) , 9.50 (1H , brs) , 9.34 (1H , brs) , 7.46 (4H , dd , J = 10.9 and 8.5 Hz) , 7.28 (2H , d , J = 8.3 Hz) , 7.25 (1H , d , J = 2.4 Hz) , 7.21 (1H , d , J = 2.5 Hz) , 6.82 (2H , d , J = 8.8 Hz) , 3.60 (3H , s) , 2.90 (2H , t , J = 7.5 Hz) , 2.68 (2H , t , J = 7.6 Hz) .

20

MS m/z : 363 (M - H)⁻.

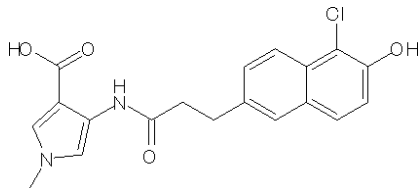
【 0 4 3 8 】

(実施例 2)

4 - [3 - (5 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) プロパノイル] アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 3 9 】

【 化 5 0 】



30

【 0 4 4 0 】

実施例 1 (a) で得られた化合物、および、WO 2 0 0 7 / 1 2 0 5 7 5 に記載された方法に準じた方法で合成した 3 - (5 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) プロピオン酸を用いて、実施例 1 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (400 MHz , DMSO-*d*₆) : (ppm) = 12.2 (1H , brs) , 10.3 (1H , s) , 9.33 (1H , s) , 7.93 (1H , d , J = 8.6 Hz) , 7.72 - 7.68 (2H , m) , 7.52 (1H , dd , J = 8.6 , 1.5 Hz) , 7.26 - 7.21 (3H , m) , 3.60 (3H , s) , 3.03 (2H , t , J = 7.6 Hz) , 2.76 (2H , t , J = 7.6 Hz) .

40

MS m/z : 371 (M - H)⁻.

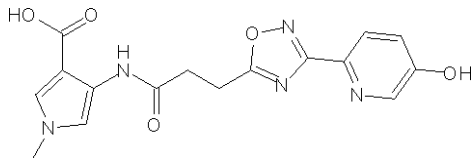
【 0 4 4 1 】

(実施例 3)

4 - { 3 - [(5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 4 2 】

【化51】



【0443】

(a) 2-シアノ-5-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン

水素化ナトリウム(1.44g, 33mmol)をDMF(20mL)に溶解し、窒素雰囲気下および氷冷下にて、4-メトキシベンジルアルコール(3.74mL, 33mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液に5-プロモ-2-シアノピリジン(4.58g, 25mmol)を加え、更に室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出後、水で洗浄し、水層を合わせて塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶し、標記化合物(3.57g, 収率60%)を黄色結晶として得た。

10

(b) 3-{[5-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}プロピオン酸

実施例2(a)で得られた化合物(3.57g, 15mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(1.24g, 18mmol)をエタノール(70mL)に溶解し、室温で水酸化ナトリウム(0.7g, 16mmol)および水(7mL)の混合物を加えた。室温で一晩放置し、生じた沈殿を濾取してエタノールで洗浄後、減圧乾燥して目的化合物(4.52g, 収率100%)を得た。得られた化合物をピリジン(10mL)に溶解し、エチルマロニルクロリド(2.5mL, 2.0mmol)を加え、130℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。生じた沈殿を濾取してメタノールで洗浄し、目的化合物(2.89g, 収率51%)を淡紅色結晶として得た。得られた化合物(2.89g, 7.5mmol)をTHF(50mL)およびメタノール(20mL)の混合物に溶解し、1N水酸化リチウム水溶液(30mL)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、2N塩酸(15mL)を加えて中和し、生じた沈殿を濾取して水で洗浄後、減圧乾燥して標記化合物(2.23g, 収率83%)を淡黄色結晶として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=8.54(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39-7.35(3H, m), 6.94(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.11(2H, s), 3.83(3H, s), 3.29(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。

30

(c) 4-{3-[5-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}プロパノイル}アミノ-1-メチルピロール-3-カルボン酸 エチルエステル

実施例1(a)で得られた化合物および実施例3(b)で得られたカルボン酸を用いて、実施例1(c)-1と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

(d) 4-{3-[5-ヒドロキシピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}プロパノイル}アミノ-1-メチルピロール-3-カルボン酸

実施例3(c)で得られた化合物(126mg, 0.25mmol)を塩化メチレン(2.0mL)に溶解し、0℃でトリイソプロピルシラン(0.51mL, 2.50mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.0mL)を加えた。反応液を2時間攪拌した後、濃縮した。残渣にエタノール(5.0mL)および1N水酸化リチウム水溶液(2.5mL)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、1N塩酸(3mL)および塩化メチレン(3mL)を加えた。析出した固体を濾取し、水(10mL)で洗浄した。得られた固体を逆相液体クロマトグラフィー(アセトニトリル/水)で精製し、標記化合物(24mg, 収率27%)を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, MeOH-d_4): (ppm)=8.21(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 3.64(3H, s), 3.33(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.05(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$)。

50

MS m/z: 358 (M + H)⁺.

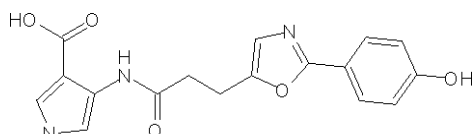
【0444】

(実施例4)

4 - {3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 5 - イル] プロパノイル} アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【0445】

【化52】



10

【0446】

(a) 5 - (4 - メトキシベンゾイル) アミノレブリン酸 メチルエステル

窒素雰囲気下、p - メトキシ安息香酸 (5 g, 33.0 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に触媒量のジメチルホルムアミドを加え、0 °C に冷却し、オキサリルクロリド (5.8 mL, 66.1 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣を、窒素雰囲気下0 °C に冷却した、5 - アミノレブリン酸メチル塩酸塩 (1.0 g, 5.50 mmol) およびトリエチルアミン (2.3 mL, 16.5 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 溶液に加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (6.46 g, 収率84%) を得た。

20

(b) 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 5 - イル] プロピオン酸

窒素雰囲気下、5 - (4 - メトキシベンゾイル) アミノレブリン酸 メチルエステル (4.46 g, 18.6 mmol) およびトリエチルアミン (3.41 mL, 24.2 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、Burgess試薬 (6.65 g, 27.9 mmol) を加え、80 °C で5時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、環化化合物 (3.7 g, 収率76%) を得た。得られた環化化合物 (3.7 g, 14.2 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に、1 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL, 50 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1 M - 塩酸 (55 mL, 55 mmol) を加え、生成した

30

固体を濾取して、水で洗浄した後、n - ヘキサン - ジクロロメタンの混合物で洗浄し、標記化合物 (3.5 mg, 収率99%) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.94(2H, dt, J=9.4 and 2.5Hz), 6.97(2H, dt, J=9.4 and 2.4Hz), 6.88(1H, s), 3.86(3H, s), 3.08(2H, t, J=7.8Hz), 2.79(2H, t, J=7.4Hz)

(c) 4 - {3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 5 - イル] プロパノイル} アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例1(a)で得られた化合物および実施例4(b)で得られた化合物を用いて、実施例1(c)および1(d)と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=12.2(1H, brs), 10.0(1H, s), 9.39(1H, s), 7.74(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(1H, d, J=2.7Hz), 7.24(1H, d, J=2.7Hz), 6.93(1H, s), 6.85(2H, d, J=8.6Hz), 3.62(3H, s), 3.01(2H, t, J=7.4Hz), 2.76(2H, t, J=7.4Hz).

40

MS m/z: 356 (M + H)⁺.

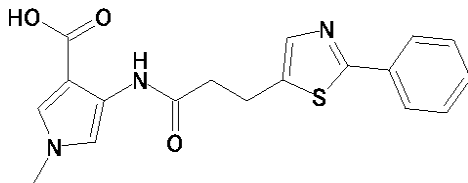
【0447】

(実施例5)

4 - {3 - (2 - フェニルチアゾール - 5 - イル) プロパノイル} アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【0448】

【化53】



【0449】

(a) 5-ベンゾイルアミノレブリン酸 メチルエステル

窒素雰囲気下、5-アミノレブリン酸メチル塩酸塩(1.0g, 5.5mmol)およびトリエチルアミン(2.3mL, 16.5mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液を0℃に冷却し、ベンゾイルクロリド(0.7mL, 6.1mmol)を加え室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1.29g, 収率94%)を得た。

10

(b) 3-(2-フェニルチアゾール-5-イル)プロピオン酸

実施例5(a)で得られた化合物(500mg, 2.0mmol)を窒素雰囲気下、ピリジン(0.3mL, 4.012mmol)のトルエン(5mL)溶液に加え、Lawesson試薬(1.1g, 2.6mmol)を加え、反応液を80℃で7時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、目的化合物(310mg, 収率62%)を得た。得られた化合物(310mg, 1.3mmol)のメタノール(15mL)溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(6.3mL, 6.3mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸(10mL, 10mmol)を加え、生成した固体を濾取して水で洗浄し、標記化合物(271mg, 収率93%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.90(2H, dd, $J=7.8$ and 1.9Hz), 7.61(1H, s), 7.45-7.40(3H, m), 3.22(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.78(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。

(c) 4-[3-(2-フェニルチアゾール-5-イル)プロパノイル]アミノ-1-メチルピロール-3-カルボン酸

実施例1(a)で得られた化合物および実施例5(b)で得られた化合物を用いて、実施例1(c)と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=9.42(1H, brs), 7.87(2H, dd, $J=7.2$ and 1.8Hz), 7.68(1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.51-7.45(3H, m), 7.28(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 3.61(3H, s), 3.17(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.78(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$)。

MS m/z : 356 ($M + H$) $^+$ 。

【0450】

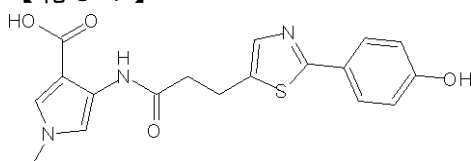
(実施例6)

4-{3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-5-イル]プロパノイル}アミノ-1-メチルピロール-3-カルボン酸

【0451】

40

【化54】



【0452】

(a) 3-[2-(4-メトキシフェニル)チアゾール-5-イル]プロピオン酸

実施例4(a)で得られた化合物を用いて、実施例5(b)と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.70(2H, dt, $J=47.3$ and 29.2Hz), 7.54(1H, s), 6.95(

50

2H, dt, J=9.3 and 2.5Hz), 3.86(3H, s), 3.20(2H, t, J=7.5Hz), 2.77(2H, t, J=7.5Hz)。

(b) 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 1 (a) で得られた化合物および実施例 6 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=12.2(1H, s), 9.94(1H, s), 9.35(1H, s), 7.68(2H, d, J=8.6Hz), 7.55(1H, s), 7.28(1H, d, J=2.3Hz), 7.23(1H, d, J=2.3Hz), 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 3.61(3H, s), 3.13(2H, t, J=7.0Hz), 2.75(2H, t, J=7.0Hz)。

MS m/z: 372 (M + H)⁺。

10

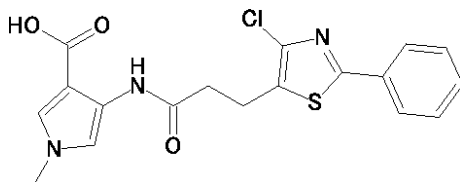
【 0 4 5 3 】

(実施例 7)

4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェニルチアゾール - 5 - イル) プロパノイル] アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 5 4 】

【 化 5 5 】



20

【 0 4 5 5 】

(a) 3 - (4 - クロロ - 2 - プロモチアゾール - 5 - イル) プロピオン酸 エチルエステル

J. Med. Chem., 2007, 50, p6303に記載された方法に準じた方法で合成した 3 - (2 - プロモチアゾール - 5 - イル) プロピオン酸 エチルエステル (3 . 5 7 g , 1 9 . 3 m m o l) の DMF (5 0 m L) 溶液に、窒素雰囲気下、N - クロロスクシンイミド (2 . 8 3 g , 2 1 . 3 m m o l) を加え室温で一晩、次いで 8 0 °C で 5 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、クロロ化合物 (2 . 6 3 g , 収率 6 2 %) を得た。得られたクロロ化合物 (2 . 6 g , 1 1 . 9 m m o l) の DMF (3 0 m L) 溶液に、窒素雰囲気下、N - プロモスクシンイミド (4 . 2 g , 2 3 . 7 m m o l) を加え、8 0 °C で 2 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (8 8 6 m g , 収率 2 8 %) を得た。

30

(b) 3 - (4 - クロロ - 2 - フェニルチアゾール - 5 - イル) プロピオン酸 エチルエステル

実施例 7 (a) で得られた化合物 (4 4 0 m g , 1 . 4 7 m m o l) およびフェニルボロン酸 (1 8 0 m g , 1 . 4 7 m m o l) の DMF (7 m L) 溶液に、2 M - 炭酸ナトリウム水溶液 (2 . 2 m L , 4 . 4 2 m m o l) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (8 5 m g , 0 . 0 7 4 m m o l) を加え、8 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 N - 塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、および、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (2 2 4 m g , 収率 5 1 %) を得た。

40

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.90-7.86(2H, m), 7.44-7.41(3H, m), 4.17(2H, q, J=7.0Hz), 3.16(2H, t, J=7.3Hz), 2.69(2H, t, J=7.4Hz), 1.27(3H, t, J=7.4Hz)。

(c) 4 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フェニルチアゾール - 5 - イル) プロパノイル] アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 7 (b) で得られた化合物 (3 4 4 m g , 1 . 0 6 m m o l) のエタノール (1 5 m L) 溶液に、1 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 8 m L , 5 . 3 m m o l) を加え

50

、室温で一晩攪拌した。反応液に1 M - 塩酸 (5 . 0 m L , 7 . 0 m m o l) を加え、生成した固体を濾取して水で洗浄し、カルボン酸化合物 (1 7 8 m g , 収率 8 8 %) を得た。

【 0 4 5 6 】

得られたカルボン酸化合物および実施例 1 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=9.36(1H, s), 7.84(2H, dd, J=6.5 and 3.0Hz), 7.49(3H, t, J=3.1Hz), 7.25(1H, d, J=2.3Hz), 7.20(1H, d, J=2.8Hz), 3.59(3H, s), 3.10(2H, t, J=7.0Hz), 2.76(2H, t, J=7.0Hz).

MS m/z: 390 (M + H)⁺.

10

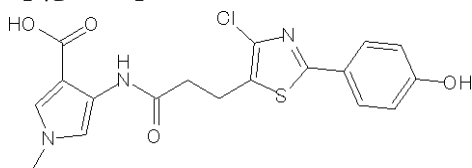
【 0 4 5 7 】

(実施例 8)

4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 5 8 】

【 化 5 6 】



20

【 0 4 5 9 】

(a) 3 - [4 - クロロ - 2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロピオン酸 エチルエステル

実施例 7 (a) で得られた化合物および p - メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 7 (b) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz,CDCl₃): (ppm)=7.81(2H, dt, J=9.5 and 2.5Hz), 6.93(2H, dt, J=9.4 and 2.4Hz), 4.17(2H, q, J=7.0Hz), 3.85(3H, s), 3.13(2H, t, J=7.1Hz), 2.67(2H, t, J=7.4Hz), 1.27(3H, t, J=7.1Hz).

(b) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

30

実施例 8 (a) で得られた化合物および実施例 1 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 7 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=10.1(1H, brs), 9.36(1H, brs), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, d, J=2.7Hz), 6.86(2H, dd, J=8.6 and 1.1Hz), 3.61(3H, s), 3.08(2H, t, J=6.9Hz), 2.75(2H, t, J=7.0Hz).

MS m/z: 404 (M - H)⁻.

【 0 4 6 0 】

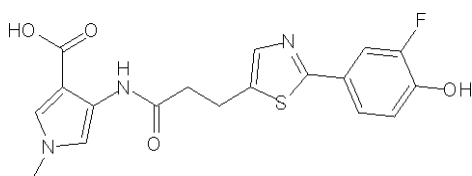
(実施例 9)

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - フルオロフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

40

【 0 4 6 1 】

【 化 5 7 】



【 0 4 6 2 】

実施例 7 (a) で得られた化合物および 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸

50

を用いて、実施例 7 (b) と同様に反応を行い、エステル化合物を得た。得られたエステル化合物および実施例 1 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 7 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)= 12.2(1H, brs), 10.4(1H, s), 9.34(1H, s), 7.61(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.59(1H, s), 7.50(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.03(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.61(3H, s), 3.14(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.76(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

MS m/z: 388 (M - H) $^-$.

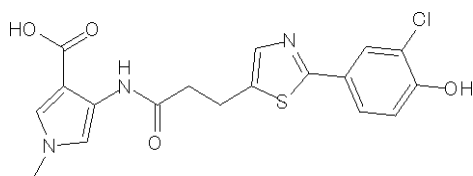
【 0 4 6 3 】

(実施例 1 0)

4 - { 3 - [2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 6 4 】

【 化 5 8 】



【 0 4 6 5 】

実施例 7 (a) で得られた化合物および 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 7 (b) と同様に反応を行い、エステル化合物を得た。得られたエステル化合物および実施例 1 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 7 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.2(1H, brs), 10.8(1H, s), 9.34(1H, s), 7.80(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=8.6, 1.9\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.28(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.61(3H, s), 3.14(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.76(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

MS m/z: 404 (M - H) $^-$.

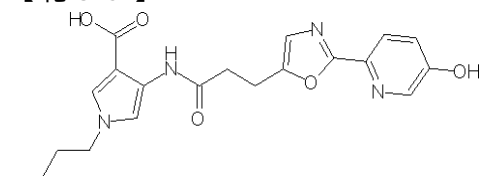
【 0 4 6 6 】

(実施例 1 1)

4 - { 3 - [2 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 6 7 】

【 化 5 9 】



【 0 4 6 8 】

(a) N - ブチルグリシン - t - ブチルエステル

n - ブチルアミン (5 mL , 51 mmol) を t - ブチルメチルエーテル (100 mL) に溶解し、プロモ酢酸 t - ブチルエステル (3.7 mL , 25 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。生じた沈殿を濾過して、濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (4.67 g , 収率 100%) を無色油状物質として得た。

(b) 4 - アミノ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩

実施例 11 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (a) と同様に反応を行い、標記化合物を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=7.55(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 4.22(

10

20

30

40

50

2H, q, J=7.1Hz), 3.95(2H, t, J=7.3Hz), 1.70-1.63(2H, m), 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 1.19(2H, q, J=7.5Hz), 0.88(3H, t, J=7.5Hz)。

(c) 3 - [2 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 5 - イル] プロピオン酸

5 - メトキシピコリン酸を用いて実施例 4 (a) および 4 (b) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=8.42(1H, d, J=2.3Hz), 8.08(1H, d, J=9.0Hz), 7.33(1H, t, J=4.1Hz), 6.96(1H, s), 3.93(3H, s), 3.13(2H, t, J=7.8Hz), 2.88(2H, t, J=7.6Hz)。

(d) 4 - {3 - [2 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 5 - イル] プロパノイル} アミノ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 1 1 (b) で得られた化合物および実施例 1 1 (c) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): (ppm)=10.5(1H, brs), 9.41(1H, s), 8.21(1H, d, J=2.7Hz), 7.89(1H, d, J=8.9Hz), 7.31-7.25(3H, m), 7.03(1H, s), 3.88(2H, t, J=7.0Hz), 3.03(2H, t, J=7.6Hz), 2.77(2H, t, J=7.4Hz), 1.65(2H, t, J=7.2Hz), 1.20(2H, q, J=7.8Hz), 0.87(3H, t, J=7.4Hz)。

MS m/z: 397 (M - H) $^-$ 。

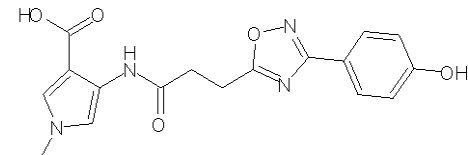
【0469】

(実施例 1 2)

4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0470】

【化60】



【0471】

(a) 4 - アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩

エチルアミンの 2 N - THF 溶液を用いて、実施例 1 1 (a) および 1 (a) と同様に反応を行い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): (ppm)=9.81(2H, brs), 7.58(1H, d, J=2.3Hz), 7.05(1H, s), 4.23(2H, q, J=7.0Hz), 3.98(2H, q, J=7.0Hz), 1.32(3H, t, J=7.0Hz), 1.28(3H, t, J=7.0Hz)。

(b) 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロピオン酸

4 - メトキシベンゾアミドキシムを用いて実施例 3 (b) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)=7.99(2H, d, J=9.0Hz), 6.98(2H, d, J=9.0Hz), 3.86(3H, s), 3.24(2H, t, J=7.4Hz), 3.00(2H, t, J=7.4Hz)。

(c) 4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 1 2 (a) で得られた化合物および実施例 1 2 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): (ppm)=12.3(1H, brs), 10.1(1H, s), 9.50(1H, s), 7.82(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 3.89(2H, q, J=7.2Hz), 3.22(2H, t, J=6.9Hz), 2.97(2H, t, J=6.9Hz), 1.28(3H, t, J=7.2Hz)。

MS m/z: 371 (M + H)⁺.

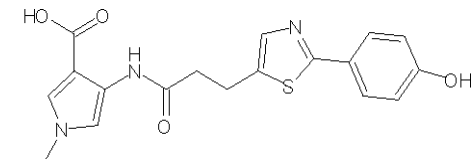
【0472】

(実施例13)

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0473】

【化61】



10

【0474】

実施例12(a)で得られた化合物および実施例6(a)で得られた化合物を用いて、実施例1(c)および1(d)と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=9.36(1H, s), 7.70(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(1H, s), 7.34(1H, d, J=2.3Hz), 7.30(1H, d, J=2.3Hz), 6.85(2H, d, J=8.6Hz), 3.92(2H, q, J=7.0Hz), 3.13(2H, t, J=7.0Hz), 2.76(2H, t, J=7.0Hz), 1.31(3H, t, J=7.0Hz).

MS m/z: 386 (M + H)⁺.

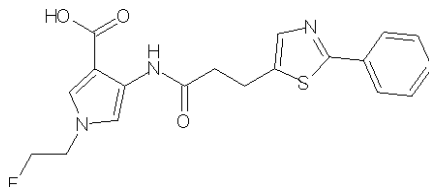
【0475】

(実施例14)

4 - [3 - (2 - フェニルチアゾール - 5 - イル) プロパノイル] アミノ - 1 - (2 - フルオロエチル) ピロール - 3 - カルボン酸

【0476】

【化62】



20

【0477】

(a) 4 - アミノ - 1 - (2 - フルオロエチル) ピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩

2 - フルオロエチルアミンを用いて、実施例11(a)および1(a)と同様に反応を行い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=9.79(2H, brs), 7.58(1H, d, J=2.4Hz), 7.08(1H, s), 4.75(1H, t, J=4.5Hz), 4.63(1H, t, J=4.5Hz), 4.34(1H, t, J=4.5Hz), 4.27(1H, t, J=4.5Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 1.29(3H, t, J=7.1Hz).

(b) 4 - [3 - (2 - フェニルチアゾール - 5 - イル) プロパノイル] アミノ - 1 - (2 - フルオロエチル) ピロール - 3 - カルボン酸

実施例14(a)で得られた化合物および実施例5(a)で得られた化合物を用いて、実施例1(c)と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=12.3(1H, brs), 9.37(1H, s), 7.87(2H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.69(1H, s), 7.51-7.46(3H, m), 7.40(1H, d, J=2.3Hz), 7.32(1H, d, J=2.4Hz), 4.72(1H, t, J=4.5Hz), 4.61(1H, t, J=4.7Hz), 4.26(1H, t, J=4.5Hz), 4.19(1H, t, J=4.7Hz), 3.17(2H, t, J=7.1Hz), 2.80(2H, t, J=7.1Hz).

MS m/z: 388 (M + H)⁺.

【0478】

(実施例15)

4 - { 3 - [(5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピロール - 3 - カル

30

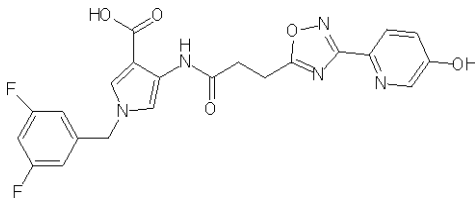
40

50

ボン酸

【 0 4 7 9 】

【 化 6 3 】



【 0 4 8 0 】

(a) 4 - アミノ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩 10

3 , 5 - ジフルオロベンジルアミンを用いて、実施例 1 1 (a) および 1 (a) と同様に反応を行い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): (ppm)=9.86(2H, brs), 7.74(1H, d, J=2.4Hz), 7.27-7.21(1H, m), 7.18(1H, d, J=2.4Hz), 7.11-7.07(2H, m), 5.20(2H, s), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 1.29(3H, t, J=7.1Hz)。

(b) 4 - { 3 - [(5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピロール - 3 - カルボン酸

実施例 1 5 (a) で得られた化合物および実施例 3 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) および 3 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。 20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): (ppm)=12.4(1H, brs), 10.6(1H, s), 9.45(1H, s), 8.27(1H, d, J=2.8Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.48(1H, d, J=2.3Hz), 7.36(1H, d, J=2.3Hz), 7.31(1H, dd, J=8.7, 2.8Hz), 7.20-7.15(1H, m), 7.01(2H, d, J=6.7Hz), 5.11(2H, s), 3.23(2H, t, J=6.9Hz), 2.99(2H, t, J=6.9Hz)。

MS m/z: 470 (M + H) $^+$ 。

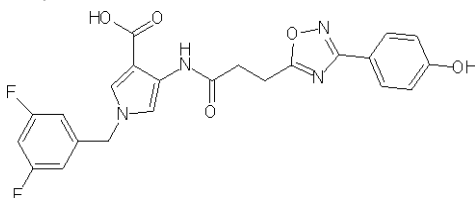
【 0 4 8 1 】

(実施例 1 6)

4 - { 3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピロール - 3 - カルボン酸 30

【 0 4 8 2 】

【 化 6 4 】



【 0 4 8 3 】

実施例 1 5 (a) で得られた化合物および実施例 1 2 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。 40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): (ppm)=12.4(1H, s), 10.1(1H, s), 9.45(1H, s), 7.81(2H, d, J=8.6Hz), 7.48(1H, d, J=2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 7.21-7.16(1H, m), 7.02(2H, d, J=6.2Hz), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 5.12(2H, s), 3.21(2H, t, J=7.0Hz), 2.97(2H, t, J=7.0Hz)。

MS m/z: 469 (M + H) $^+$ 。

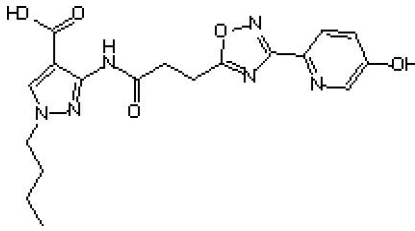
【 0 4 8 4 】

(実施例 1 7)

5 - { 3 - [(5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 2 - ブチルピラゾール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 50

【0485】

【化65】



【0486】

(a) 5 - アミノ - 2 - ブチルピラゾール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 10

5 - アミノピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (3.10 g, 20 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (920 mg, 21 mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を氷冷し、ヨウ化ブチル (2.3 mL, 20 mmol) を加えて室温で1時間、次いで60 で1時間攪拌した。室温で一晩放置後、溶媒を留去して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (1.60 g, 収率38%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.58(1H, s), 4.66(2H, brs), 4.27(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.90(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.84-1.76(2H, m), 1.37-1.24(5H, m), 0.94(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。 20

(b) 5 - {3 - [(5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 2 - ブチルピラゾール - 3 - カルボン酸 エチルエステル

実施例17(a)で得られた化合物および実施例3(b)で得られた化合物を用いて、実施例1(c)および3(d)と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=10.6(1H, s), 8.28(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 7.92(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=8.4$ and 3.0Hz), 4.04(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.45-3.34(2H, m), 3.22(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.74-1.71(2H, m), 1.24-1.17(2H, m), 0.87(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。 30

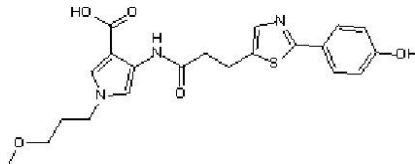
【0487】

(実施例18)

4 - {3 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェノール)チアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - (3 - メトキシプロピル)ピロール - 3 - カルボン酸

【0488】

【化66】



【0489】

(a) 4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシプロピル)ピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩 40

3 - メトキシプロピルアミンを用いて、実施例11(a)および11(b)と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=9.95(2H, brs), 7.51(1H, s), 7.07(1H, s), 4.21(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.99(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.24(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.22(3H, s), 1.95-1.90(2H, m), 1.28(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。 50

(b) 4 - {3 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェノール)チアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - (3 - メトキシプロピル)ピロール - 3 - カルボン酸

実施例 18 (a) で得られた化合物および実施例 6 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): (ppm)=9.35(1H, s), 7.68(2H, d, J=8.7Hz), 7.55(1H, s), 7.30(1H, d, J=2.4Hz), 7.25(1H, d, J=2.4Hz), 6.84(2H, d, J=8.7Hz), 3.92(2H, t, J=6.8Hz), 3.23(2H, t, J=6.1Hz), 3.22(3H, s), 3.12(2H, t, J=7.1Hz), 2.75(2H, t, J=7.1Hz), 1.93-1.88(2H, m)

MS m/z: 430 (M + H) $^+$ 。

【0490】

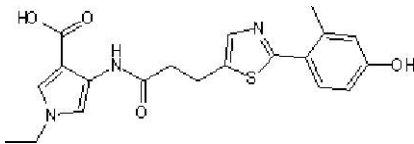
(実施例 19)

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェノール) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

10

【0491】

【化67】



【0492】

J. Med. Chem., 2007, 50, p6303に記載された方法に準じた方法で合成した 3 - (2 - プロモチアゾール - 5 - イル) プロピオン酸 エチルエステルと実施例 12 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) - 1 と同様に反応を行ってアミド化合物を得た。得られたアミド化合物と 2 - メチル - 4 - メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 7 (b) と同様に反応を行った。得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) - 2 および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.2(1H, brs), 9.79(1H, s), 9.36(1H, s), 7.61(1H, s), 7.50(1H, d, J=8.6Hz), 7.34(1H, d, J=2.4Hz), 7.30(1H, d, J=2.4Hz), 6.71(1H, d, J=2.7Hz), 6.68(1H, dd, J=8.6, 2.7Hz), 3.92(2H, q, J=7.2Hz), 3.15(2H, t, J=7.2Hz), 2.76(2H, t, J=7.3Hz), 2.44(3H, s), 1.31(3H, t, J=7.2Hz)。

MS m/z: 398 (M - H) $^-$ 。

【0493】

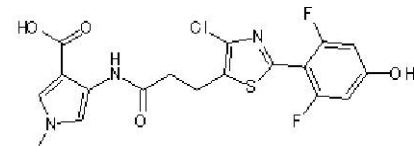
(実施例 20)

4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジフルオロフェノール) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

30

【0494】

【化68】



【0495】

実施例 7 (a) で得られた化合物と実施例 12 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) - 1 と同様に反応を行ってアミド化合物を得た。得られたアミド化合物と 2 - 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 7 (b) と同様に反応を行った。得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) - 2 および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.2(1H, brs), 11.0(1H, s), 9.37(1H, s), 7.33(1H, d, J=2.4Hz), 7.30(1H, d, J=2.4Hz), 6.64(2H, d, J=10.6Hz), 3.92(2H, q, J=7.2Hz), 3.12(2H, t, J=7.0Hz), 2.78(2H, t, J=7.0Hz), 1.30(3H, t, J=7.2Hz)。

MS m/z: 456 (M + H) $^+$ 。

【0496】

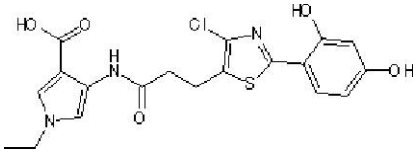
50

(実施例 2 1)

4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジヒドロキシフェノール) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 9 7 】

【 化 6 9 】



【 0 4 9 8 】

(a) 2, 4 - ビス (メトキシメチレンオキシ) フェニルボロン酸

DMF (200 mL) に水素化ナトリウム (10.64 g, 279 mmol) を加え、4 - プロモレスリノール (24.74 g, 127 mmol) の DMF 懸濁溶液 (50 mL) を氷冷下で滴下した。1 時間攪拌した後、反応液にクロロメチルメチルエーテル (22.2 mL, 292 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、無色油状物質 (33.5 g, 収率 95%) を得た。得られた化合物 (33.5 g, 121 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (450 mL) に溶解し、ビス (ピナコラト) ジボロン (61.4 g, 242 mmol)、酢酸カリウム (35.6 g, 367 mmol)、および、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ (14.8 g, 18.13 mmol) を加え、95 で 4 日間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (26.3 g, 収率 67%) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm) = 7.65 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.8, 2.3Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.3Hz), 5.19 (2H, s), 5.18 (2H, s), 3.52 (3H, s), 3.47 (3H, s), 1.33 (2H, s)。

(b) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ビス (メトキシメチレンオキシ) フェノール) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 7 (a) で得られた化合物と実施例 1 2 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) - 1 と同様に反応を行ってアミド化合物を得た。得られたアミド化合物と実施例 2 1 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 7 (b) と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm) = 9.34 (1H, brs), 8.25 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.6, 2.4Hz), 5.34 (2H, s), 5.21 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.90 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.50 (6H, s), 3.24 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.6Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1Hz)。

(c) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジヒドロキシフェノール) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 2 2 (b) で得られた化合物を用いて実施例 1 (c) - 1 と同様に反応を行い、得られたカルボン酸化合物 (1.06 g, 2.03 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、4 N 塩酸ジオキサン溶液 (4.5 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) で精製し、標記化合物 (490 mg, 収率 55%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): (ppm) = 12.2 (1H, brs), 10.9 (1H, brs), 9.93 (1H, s), 9.37 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.37 (1H, dd, J = 8.6, 2.4Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.2Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.2Hz)。

10

20

30

40

50

MS m/z: 436 (M + H)⁺.

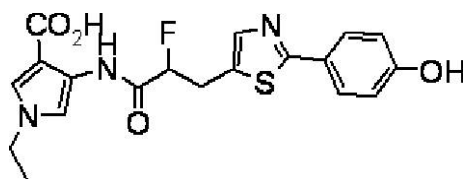
【0499】

(実施例22)

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0500】

【化70】



10

【0501】

(a) 4 - アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 アリルエステル 塩酸塩

実施例12(a)で得られた化合物とJ.Chem.Soc.section C, 1971, 1501に記載された方法に準じた方法でシアノ酢酸アリルとオルトギ酸トリエチルから合成した2-(エトキシメチレン)-2-シアノ酢酸アリルを用いて実施例12(b)と同様に反応を行い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄): (ppm)=7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.02(1H, d, J=2.4Hz), 6.09-6.01(1H, m), 5.41-5.36(1H, m), 5.28-5.25(1H, m), 4.78-4.76(2H, m), 4.03(2H, q, J=7.2Hz), 1.43(3H, t, J=7.4Hz).

20

(b) 5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - チアゾール

(b) - 1

2 - プロモチアゾール (20 . 00 g , 121 . 94 mmol) と 4 - メトキシフェニルホウ酸 (25 . 94 g , 170 . 71 mmol) の DMF 溶液 (400 mL) に、酢酸パラジウム (0 . 82 g , 3 . 66 mmol)、トリフェニルホスフィン (4 . 80 g , 18 . 29 mmol)、および、2 M - 炭酸ナトリウム水溶液 (183 . 0 mL , 366 . 0 mmol) を加え、100 で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルとトルエン (1 : 1) の混合溶媒で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し黄色油状物質としてチアゾール化合物 (20 . 40 g , 収率 88 %) を得た。

30

【0502】

得られたチアゾール化合物 (20 . 40 g , 106 . 67 mmol) の THF 溶液 (500 mL) に、-78 で n - ブチルリチウム (2 . 64 M ヘキサン溶液 , 52 . 5 mL , 138 . 67 mmol) を滴下した。2時間攪拌した後、DMF (16 . 4 mL , 213 . 33 mmol) を滴下し、0 に昇温し2時間攪拌した。酢酸 (7 . 9 mL , 138 . 67 mmol) を滴下し溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水を加えて分液した。さらに水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶し黄色粉末としてアルデヒド化合物 (18 . 31 g , 収率 78 %) を得た。

40

(b) - 2

実施例22(b)-1で得られたアルデヒド化合物 (18 . 31 g , 83 . 51 mmol) を THF (150 mL) とメタノール (100 mL) に溶解し、0 で水素化ホウ素ナトリウム (3 . 16 g , 83 . 51 mmol) を加え15分間攪拌した。10%クエン酸水溶液を加え溶媒を留去し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮して、白色固体として標記化合物 (18 . 2 g , 収率 99 %) を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.87(2H, d, J=9.0Hz), 7.65(1H, s), 6.96(2H, d, 9.0Hz), 4.88(2H, s), 3.86(3H, s).

50

(c) 5 - プロモメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - チアゾール

実施例 22 (b) で得られた化合物 (18 . 20 g , 2 . 75 . 78 mmol) のジクロロメタン溶液 (500 mL) に、室温で四臭化炭素 (21 . 86 g , 83 . 35 mmol) とトリフェニルホスフィン (27 . 64 g , 83 . 53 mmol) を加え 15 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、淡黄色固体として標記化合物 (21 . 53 g , 収率 100 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.86(2H, d, J=9.0Hz), 7.73(1H, s), 6.95(2H, d, J=9.0Hz), 4.75(2H, s), 3.86(3H, s)。

(d) 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロピオン酸

フルオロマロン酸ジエチルエステル (14 . 18 g , 79 . 57 mmol) の THF 溶液 (250 mL) に、室温でカリウム t - ブトキシドを加え 10 分間攪拌した後、0 に冷却し、実施例 22 (c) で得られた化合物 (21 . 53 g , 75 . 78 mmol) の THF 溶液 (50 mL) を加え室温まで昇温した。室温で 2 時間攪拌した後、酢酸 (0 . 87 mL , 15 . 16 mmol) を加え溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し黄色油状物質としてジエステル化合物 (21 . 50 g , 収率 74 %) を得た。

【 0503 】

得られたジエステル化合物 (21 . 50 g , 56 . 37 mmol) のエタノール溶液 (400 mL) に 1 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (140 mL , 140 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。5 M - 塩酸を加え反応液を酸性にし、反応液が半分になるまで溶媒を留去して、析出した沈殿物を濾取した。濾液を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣と濾取した沈殿物を合わせ、1, 4 - ジオキサン (250 mL) とキシレン (250 mL) に溶解し、130 で 20 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をアセトニトリルで洗浄し、無色粉末として標記化合物 (14 . 18 g , 収率 89 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): (ppm)=7.82(2H, d, J=9.0Hz), 7.59(1H, s), 7.01(2H, d, J=9.0Hz), 5.23(1H, ddd, 3.9, 6.3 and 48.1Hz), 3.85(3H, s), 3.60-3.40(2H, m)。

(e) 4 - { 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 22 (d) で得られた化合物 (14 . 18 g , 50 . 41 mmol) と実施例 22 (a) で得られた化合物 (11 . 62 g , 50 . 41 mmol) の DMF 溶液 (300 mL) に、0 で HATU (23 . 00 g , 60 . 49 mmol) とトリエチルアミン (21 . 1 mL , 151 . 23 mmol) を加えて、室温まで昇温し 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、黄色アメ状物質としてアミド化合物 (19 . 91 g , 収率 86 %) を得た。

【 0504 】

得られたアミド化合物 (19 . 82 g , 43 . 32 mmol) のアセトニトリル溶液 (250 mL) に、室温でモルホリン (7 . 9 mL , 90 . 97 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2 . 50 g , 2 . 17 mmol) を加え 6 . 5 時間攪拌した。5 M - 塩酸を加え反応液を酸性にした後、析出した沈殿物を濾取した。沈殿物をジクロロメタンで洗浄し、淡黄色粉末として標記化合物 (17 . 43 g , 収率 96 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=10.0(1H, brs), 7.81(2H, d, J=9.0Hz), 7.65(1H, s), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 7.34(1H, d, J=2.4Hz), 7.03(2H, d, J=9.0Hz), 5.49(1H, ddd, J=3.9, 6.7 and 48.5Hz), 3.94(2H, q, 7.0Hz), 3.81(3H, s), 3.63-3.42(2H, m), 1.32

(3H, t, J=7.0Hz)。

(f) 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 2 2 (d) で得られた化合物を実施例 1 (d) と同様にして、淡黄色粉末として標記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=10.0(1H, brs), 7.70(2H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, s), 7.37(1H, d, J=2.7Hz), 7.33(1H, d, J=2.7Hz), 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 5.48(1H, ddd, J=3.1, 6.3 and 47.3Hz), 3.94(2H, q, 7.0Hz), 3.61-3.40(2H, m), 1.31(3H, t, J=7.0 Hz)

MS m/z: 403 (M + H) ⁺.

10

【 0 5 0 5 】

(実施例 2 3)

(-) - 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸、および、(+) - 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 2 2 で得られた (±) - 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸を高速液体クロマトグラフィー (H P L C) に付し、標記化合物を得た。

【 0 5 0 6 】

20

分取および分析のためのHPLC条件は以下に示される。

【 0 5 0 7 】

条件 (1) (分取用)

カラム : CHIRALPAK IC, 2.5cm X 25cm

移動相 : ヘキサン / エタノール / トリフルオロ酢酸 (70/30/0.1)(V/V/V)

流速 : 15ml/min

検出器 : UV(254nm)

カラム温度 : 25

試料濃度 : ラセミ体100mg / (ヘキサン:エタノール(1:1)(V/V)) 混合液10ml

試料注入量 : 1ml

30

条件 (2) (分析用)

カラム : CHIRALPAK IC, 0.46cm X 25cm

移動相 : ヘキサン / エタノール / トリフルオロ酢酸 (70/30/0.1)(V/V/V)

流速 : 1.0ml/min

検出器 : UV(254nm)

カラム温度 : 25

(a) (-) - 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

性状 : 淡黄色固体

条件 (2) における保持時間 : 6.1min

40

[^D]₂₀ : -135.6° (c=1.00, エタノール)

¹H NMR : 実施例 2 2 の (±) - 4 - [3 - { 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 イル } - 2 - フルオロプロパノイル] アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸と同一。

(b) (+) - 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

性状 : 淡黄色固体

条件 (2) における保持時間 : 7.2min

[^D]₂₀ : +140.6° (c=1.00, エタノール)

¹H NMR : 実施例 2 2 の (±) - 4 - [3 - { 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール

50

ル - 5 イル} - 2 - フルオロプロパノイル]アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸と同一。

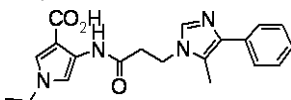
【0508】

(実施例24)

4 - {3 - (4 - フェニル - 5 - メチルイミダゾール - 1 イル)プロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0509】

【化71】



10

【0510】

(a) 4 - [3 - (4 - フェニル - 5 - メチルイミダゾール - 1 イル)プロパノイル]アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル

4 - ブロモ - 5 - メチルイミダゾール (300 mg, 1.86 mmol) のアセトニトリル溶液 (3 mL) にアクリル酸エチル (242 μL, 2.24 mmol) とポリスチレン - 1, 5, 7 - トリアザピシクロ[4, 4, 0]デカ - 5 - エン (72 mg, 0.19 mmol) を加えて、室温で16時間、60 °C で8時間攪拌した。濾過した後濃縮して、付加体を異性体混合物 (6 : 1) として得た。

【0511】

20

得られた付加体 (253.2 mg, 0.97 mmol) とフェニルホウ酸 (141.9 mg, 1.16 mmol) の1, 4 - ジオキサン溶液 (4 mL) に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (56.0 mg, 0.05 mmol) と2 M - 炭酸ナトリウム水溶液 (1.5 mL, 3.0 mmol) を加え、マイクロウェーブリアクター (140 °C, 30分) を用いて反応させた。反応液に5 M 塩酸を加え反応液を酸性にして濃縮した。

【0512】

得られた残渣と実施例12(b)で得られた化合物 (212.1 mg, 0.97 mmol) のDMF溶液 (6 mL) に、0 °C でHATU (479.5 mg, 1.26 mmol) とトリエチルアミン (540 μL, 3.88 mmol) を加え、室温まで昇温させて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₂, ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、黄色アメ状物質として標記化合物 (140.0 mg、3工程収率37%) を得た。

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=9.35(1H, brs), 7.63(2H, dd, J=1,2 and 8.2Hz), 7.56(1H, s), 7.39(2H, dd, J=7.4 and 8.2Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 7.24(1H, tt, J=1.2 and 7.4Hz), 7.08(1H, d, J=2.4Hz), 4.33(2H, t, J=7.0Hz), 4.25(2H, q, J=7.4Hz), 3.90(2H, q, J=7.4Hz), 2.82(2H, t, J=7.0Hz), 2.43(3H, s), 1.44(3H, t, J=7.4Hz), 1.32(3H, t, J=7.4Hz)。

(b) 4 - [3 - (4 - フェニル - 5 - メチルイミダゾール - 1 イル)プロパノイル]アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

40

実施例24(a)で得られた化合物 (140.0 mg, 0.38 mmol) のエタノール溶液 (2.0 mL) に1 M - 水酸化リチウム水溶液 (1.14 mL, 1.14 mmol) を加え、70 °C で3時間攪拌した。5 M - 塩酸で中和し溶媒を留去し、残渣を逆相液体クロマトグラフィー (アセトニトリル/水) で精製し、無色粉末として標記化合物 (68.2 mg, 収率45%) を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=9.35(1H, brs), 7.61(1H, s), 7.58(2H, dd, J=1,2 and 8.6Hz), 7.36(1H, dd, J=7.4 and 8.6Hz), 7.33(1H, d, J=2.4Hz), 7.29(1H, d, J=2.4 Hz), 7.20(1H, tt, J=1.2 and 7.4Hz), 4.22(2H, t, J=6.7Hz), 3.91(2H, q, J=7.0Hz), 2.90(2H, t, J=6.7Hz), 2.39(3H, s), 1.30(3H, t, J=7.0Hz)。

MS m/z: 367 (M + H)⁺。

50

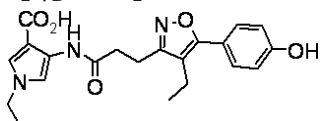
【0513】

(実施例25)

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0514】

【化72】



【0515】

(a) 4 - アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル 塩酸塩
実施例11(a)で得られた化合物とJ.Chem.Soc.section C, 1971, 1501に記載された方法に準じた方法でシアノ酢酸ベンジルとオルトギ酸トリエチルから合成した2-(エトキシメチレン)-2-シアノ酢酸ベンジルを用いて、実施例11(b)と同様に反応を行い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, MeOH- d_4): (ppm)=7.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.44(2H, d, J=6.9Hz), 7.38-7.31(3H, m), 7.02(1H, d, J=2.4Hz), 5.31(2H, s), 4.02(2H, t, J=7.4Hz), 1.42(3H, t, J=7.4Hz)。

(b) 3 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - ブロモイソキサゾール - 5 イル] プロピオン酸

1 - (ベンジルオキシ) - 4 - エチルベンゼン (12.97g, 62.28mmol) と 4 - ニトロブタン酸メチルエステル (13.74g, 93.42mmol) のトルエン溶液 (700mL) に、1, 4 - フェニレンジイソシアナート (19.95g, 124.56mmol) とトリエチルアミン (26.0mL, 186.73mmol) を加え、110 で6時間攪拌した。セライトで濾過して溶媒を留去した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色粉末としてイソキサゾール化合物 (14.50g, 収率69%) を得た。

【0516】

得られたイソキサゾール化合物 (27.73g, 82.22mmol) のDMF溶液 (220mL) に、室温でN-ブロモスクシイミド (15.37g, 86.33mmol) を加え5.5時間攪拌した。反応液に水 (70mL) を加え析出した粗結晶を濾取し、灰白色粉末としてプロモ化合物を得た。

【0517】

得られたプロモ化合物をメタノール (400mL) およびTHF (100mL) に溶解させ、3M - 水酸化ナトリウム水溶液 (55mL, 165mmol) を加えて60 で1.5時間攪拌した。5M塩酸を加えて反応液を酸性にし、析出した粗結晶を濾取し、無色粉末として標記化合物 (32.20g, 2工程収率97%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.33(5H, m), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 5.13(2H, s), 3.03(2H, t, J=8.3Hz), 2.91(2H, t, J=8.3Hz)。

(c) 4 - { 3 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - ビニルイソキサゾール - 5 イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル

実施例25(b)で得られた化合物 (19.06g, 47.37mmol) と実施例25(a)で得られた化合物 (13.30g, 47.37mmol) のDMF溶液 (250mL) に、0 でHATU (23.00g, 60.49mmol) とトリエチルアミン (21.1mL, 151.23mmol) を加えて、室温まで昇温し2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、析出した粗結晶を濾取した後、水およびアセトニトリルで洗浄し、灰白色粉末としてアミド化合物 (27.34g, 収率92%) を得た。

【0518】

得られたアミド化合物 (27.00g, 42.96mmol) とビニルホウ酸ピナコー

10

20

30

40

50

ルエステル (9 . 9 2 g , 6 4 . 4 4 m m o l) の D M A 溶液 (2 7 0 m L) に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0 . 9 9 g , 0 . 8 6 m m o l) と 2 M - 炭酸ナトリウム水溶液 (6 4 m L , 1 2 8 m m o l) を加え、130 で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、無色固体として標記化合物 (2 0 . 4 3 g , 収率 8 3 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=9.33(1H, brs), 7.65(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45-7.31(6H, m), 7.12(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.60(1H, dd, $J=11.7$ and 18.1Hz), 5.58(1H, d, $J=18.1\text{Hz}$), 5.41(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 5.27(2H, s), 5.12(2H, s), 3.88(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.19(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.90(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.42(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。 10

(d) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 2 5 (c) で得られた化合物 (1 8 . 5 2 g , 3 2 . 1 7 m m o l) をエタノール (1 4 5 m L) と T H F (1 4 5 m L) に溶解させ、20%水酸化パラジウム - 炭素 (1 . 8 5 g) を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。セライトとEmpore (登録商標) で濾過し濃縮した。得られた粗結晶をアセトニトリルで洗浄し、無色粉末として標記化合物 (1 1 . 5 1 g , 収率 9 0 %) で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): (ppm)=12.23(1H, s), 9.98(1H, s), 9.39(1H, s), 7.50(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.91(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.91(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 2.93(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.79(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.56(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 1.30(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.14(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。 20

MS m/z : 398 (M + H)⁺。

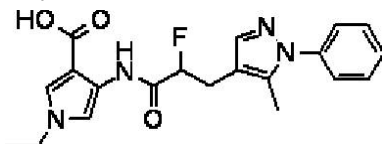
【 0 5 1 9 】

(実施例 2 6)

4 - [2 - フルオロ - 3 - (5 - メチル - 1 - フェニルピラゾール - 5 - イル) プロパノイル] アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 5 2 0 】

【 化 7 3 】



【 0 5 2 1 】

(a) 5 - メチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

アセト酢酸エチル (1 . 5 g , 1 1 . 5 m m o l) およびジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1 . 6 8 m L , 1 2 . 7 m m o l) の混合物を120 で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、フェニルヒドラジン塩酸塩 (1 . 6 7 g , 1 1 . 5 m m o l) のエタノール溶液 (3 0 m l) を加えて、80 で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 1 9 - 3 : 7) で精製し、標記化合物 (2 . 3 2 g , 8 7 %) を黄色油状物として得た。 40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=8.06(1H, s), 7.57-7.42(5H, m), 4.36(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.60(3H, s), 1.41(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

(b) (5 - メチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) メタノール

実施例 2 6 (a) で得られた化合物 (2 . 3 2 g , 1 0 m m o l) を T H F (2 5 m l) に溶解し、氷浴下で攪拌した。この溶液に水素化リチウムアルミニウム (0 . 3 8 g , 1 0 m m o l) を徐々に加え、室温まで昇温しながら1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、不溶物をセライト濾過で除去し、濾液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和 50

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置（バイオタージ、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 - 4 : 1）で精製し、標記化合物（1.46 g、77%）を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.62(1H, s), 7.50-7.34(5H, m), 4.59(2H, s), 2.33(3H, s), 1.45(1H, brs).

MS m/z: 189 (M + H)⁺.

(c) 5 - メチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

実施例 26 (b) で得られた化合物（700 mg、3.7 mmol）を THF（15 ml）に溶解し、二酸化マンガン（1102 mg、11.2 mmol）を加え、70 で 3 時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、分取精製装置（バイオタージ、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 9 - 3 : 7）で精製し、標記化合物（575 mg、83%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=9.97 (1H, s), 8.04(1H, s), 7.55-7.40(5H, m), 2.58(3H, s).

(d) 2 - フルオロ - 3 - (5 - メチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル

水素化ナトリウム（32 mg、0.83 mmol）を THF（3 ml）に懸濁し、氷浴下、2 - フルオロ - 2 - ホスホノ酢酸トリエチル（0.17 mL、0.83 mmol）、を滴下した。15 分後、実施例 26 (c) で得られた化合物（140 mg、0.75 mmol）の THF 溶液（3 ml）を滴下し、徐々に室温まで昇温しながら 2 時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置（バイオタージ、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 9 - 3 : 7）で精製し、標記化合物（123 mg、60%、E/Z mixture）を無色固体として得た。

MS m/z: 275(M + H)⁺.

(e) 2 - フルオロ - 3 - (5 - メチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル

実施例 26 (d) で得られた化合物（120 mg、0.44 mmol）をエタノール（5 ml）と THF（5 ml）に溶解し、10%パラジウム-炭素（24 mg）を加えて、水素雰囲気下室温で 10 時間撹拌後、10%パラジウム-炭素（24 mg）を加えてさらに 10 時間撹拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置（バイオタージ、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 9 - 3 : 7）で精製し、標記化合物（67 mg、55%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.51(1H, s), 7.48-7.33(5H, m), 5.04 (1H, ddd, J=49, 6.7, 4.7Hz), 4.29-4.20(2H, m), 3.10 (1H, t, J=5.9Hz), 3.04 (1H, t, J=5.9Hz), 2.26 (3H, s), 1.28(3H, t, J=7.0Hz).

MS m/z: 277 (M + H)⁺.

(f) 4 - [2 - フルオロ - 3 - (5 - メチル - 1 - フェニルピラゾール - 5 - イル) プロパノイル]アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 26 (e) で得られた化合物を 5 N - 水酸化ナトリウム水溶液によりカルボン酸化合物とした。得られたカルボン酸化合物および実施例 12 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) と同様に反応を行い、標記化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.3(1H, brs), 9.92(1H, brs), 7.52-7.31(8H, m), 5.36(1H, ddd, J=48, 6.7, 3.9Hz), 3.93(2H, q, J=7.4Hz), 3.19-2.93(2H, m), 2.21 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.4Hz).

MS m/z: 383 (M - H)⁻.

【0522】

(実施例 27)

4 - [3 - (5 - エチル - 1 - フェニルピラゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロプロパノイル]アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

10

20

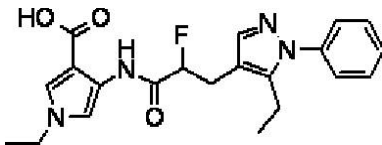
30

40

50

【0523】

【化74】



【0524】

アセト酢酸メチルの代わりにメチルプロパノイルアセテートを用いて、実施例26と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.3(1H, brs), 9.94(1H, brs), 7.52-7.31(8H, m), 5.35(1H, ddd, $J=48$, 7.0, 3.9Hz), 3.91(2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.19-2.93(2H, m), 2.63(2H, dq $J=7.4$, 3.1Hz), 1.28(3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.89 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

MS m/z : 397 (M - H) $^-$.

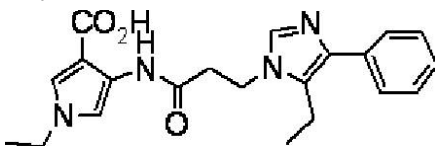
【0525】

(実施例28)

4 - { 3 - (4 - フェニル - 5 - エチルイミダゾール - 1 - イル) プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0526】

【化75】



【0527】

(a) 5 - エチル - 4 - フェニルイミダゾール

2 - アミノプロピオフェノン塩酸塩 (2 . 0 0 g , 1 0 . 0 2 m m o l) のエタノール溶液 (2 0 m L) に、濃塩酸 (0 . 6 m L) とチオシアン酸ナトリウム (1 . 6 2 g , 2 0 . 0 3 m m o l) の水溶液 (5 m L) を加え、70 で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸 (2 0 m L) を加え、100 で3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した粗結晶を濾取した。得られた粗結晶のエタノール溶液 (4 0 m L) にRaney Ni

(b) 4 - { 3 - (4 - フェニル - 5 - エチルイミダゾール - 1 - イル) プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 ベンジルエステル

実施例28(a)で得られた化合物 (7 7 4 . 2 m g , 3 . 8 3 m m o l) をアセトニトリル (1 5 m L) に懸濁させ、炭酸カリウム (1 0 5 8 . 1 m g , 7 . 6 6 m m o l) 、 3 - プロモプロピオン酸エチル (7 3 6 μ L , 5 . 7 4 m m o l) 、 および、ヨウ化テトラブチルアンモニウム 2 8 . 3 m g , 0 . 0 8 m m o l) を加えて70 で5.5時間攪拌した。さらに炭酸カリウム (5 2 5 . 0 m g , 3 . 8 0 m m o l) および3 - プロモプロピオン酸エチル (3 7 0 μ L , 2 . 8 1 m m o l) を加え、2.5時間攪拌した。セライトで濾過した後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、黄色アメ状物質としてエステル化合物を得た。

【0528】

得られたエステル化合物のエタノール溶液 (1 0 m L) に1 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (5 . 2 m L , 5 . 2 m m o l) を加え1時間攪拌した。5 M - 塩酸で中和した後濃縮した。

【0529】

得られた残渣と実施例25(a)で得られた化合物 (4 3 7 . 4 m g , 2 . 0 0 m m o l) のDMF溶液 (1 0 m L) に、0 でHATU (9 8 8 . 6 m g , 2 . 6 0 m m o l) とトリエチルアミン (5 5 7 μ L , 4 . 0 0 m m o l) を加え、室温まで昇温させて1

10

20

30

40

50

時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH₄、ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、黄色アメ状物質として標記化合物（654.4 mg、3工程収率56%）を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=9.28(1H, br.s), 7.65(2H, dd, J=8.2 and 1.2Hz), 7.54(1H, s), 7.41-7.32(9H, m), 7.25(1H, m), 7.13(1H, d, J=2.4Hz), 5.25(2H, s), 4.32(2H, t, J=7.0Hz), 3.89(2H, q, J=7.4Hz), 2.84(2H, q, J=7.4Hz), 2.81(2H, t, J=7.4Hz), 1.44(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, t, J=7.4Hz)。

(c) 4 - {3 - (4 - フェニル - 5 - エチルイミダゾール - 1 - イル) プロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

10

実施例28(b)で得られた化合物(590.0 mg, 1.25 mmol)のエタノール溶液(10 mL)に、10%パラジウム - 炭素(59.0 mg)を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。メタノールを加え加熱した後セラライトで濾過し、濾液を濃縮して、残渣をメタノールで洗浄し、無色粉末として標記化合物(380.2 mg, 収率80%)で得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=12.21(1H, br.s), 9.39(1H, s), 7.64(1H, s), 7.59(2H, dd, J=1.2 and 7.8Hz), 7.37(2H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, d, J=2.4Hz), 7.29(1H, d, J=2.4Hz), 7.21(1H, tt, 1.2 and 7.8Hz), 4.21(2H, t, J=7.0Hz), 3.91(2H, q, J=7.0Hz), 2.94(2H, t, J=7.0Hz), 2.82(2H, q, J=7.4Hz), 1.30(3H, t, J=7.0Hz), 1.21(3H, t, J=7.4Hz)。

20

MS m/z: 381 (M + H)⁺。

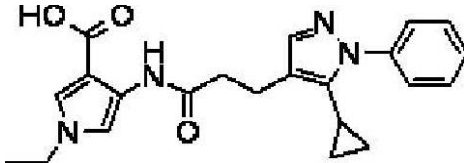
【0530】

(実施例29)

4 - [3 - (5 - シクロプロピル - 1 - フェニルピラゾール - 5 - イル) プロパノイルアミノ] - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0531】

【化76】



30

【0532】

(a) 5 - シクロプロピル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - カルバルデヒド

3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロピオン酸メチルを用いて、実施例26(a) ~ (c)と同様に反応を行い、標記化合物を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=10.0 (1H, s), 8.04(1H, s), 7.55-7.41(5H, m), 2.03-1.95(1H, m), 1.03-0.97 (2H, m), 0.81-0.76 (2H, m)。

(b) (5 - シクロプロピル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル

実施例29(a)で得られた化合物とホスホノ酢酸トリエチルを用いて、実施例26(d)および26(e)と同様に反応を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

40

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.54-7.49(2H, m), 7.45-7.39 (3H, m), 7.35-7.30(1H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.82-1.73(1H, m), 1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 0.86-0.80 (2H, m), 0.45-0.39 (2H, m)。

MS m/z: 285 (M + H)⁺。

(c) 4 - [3 - (5 - シクロプロピル - 1 - フェニルピラゾール - 5 - イル) プロパノイル]アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例29(b)で得られた化合物を用いて実施例26(f)と同様に反応を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=12.2(1H, brs), 9.34(1H, brs), 7.57-7.52(2H, m), 7

50

.49-7.44 (3H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.90(2H, q, J=7.4Hz), 2.79(2H, t J=7.8Hz), 2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 1.99-1.90 (1H, m), 1.29(3H, t, J=7.4Hz), 0.83-0.76 (2H, m), 0.36-0.30 (2H, m).

MS m/z: 391 (M - H)⁻.

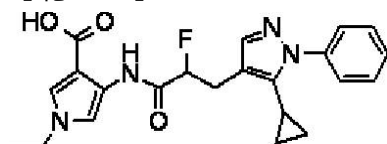
【 0 5 3 3 】

(実施例 3 0)

4 - [3 - (5 - シクロプロピル - 1 - フェニルピラゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロプロパノイルアミノ] - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 5 3 4 】

【 化 7 7 】



【 0 5 3 5 】

実施例 2 9 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 2 6 (d) ~ (f) と同様に反応を行い、標記化合物を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=12.4(1H, brs), 9.99(1H, brs), 7.58-7.51(2H, m), 7.50-7.44 (3H, m), 7.40-7.32 (3H, m), 5.40(1H, ddd, J=48, 7.4, 3.1Hz), 3.93(2H, q, J=7.4Hz), 3.22(1H, ddd, J=27, 16, 3.1 Hz), 3.06(1H, ddd J=27, 16, 7.4Hz), 1.98-1.89 (1H, m), 1.31(3H, t, J=7.4Hz), 0.82-0.75 (2H, m), 0.37-0.26 (2H, m).

MS m/z: 409 (M - H)⁻.

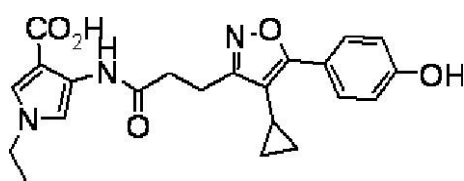
【 0 5 3 6 】

(実施例 3 1)

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - シクロプロピルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 5 3 7 】

【 化 7 8 】



【 0 5 3 8 】

(a) 4 - { 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - シクロプロピルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル

1 - メトキシ - 4 - プロパノイルベンゼンを用いて実施例 2 5 (b) と同様に反応を行って得られた化合物、実施例 1 2 (b) で得られた化合物、および、シクロプロピルホウ酸を用いて、実施例 2 5 (c) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=9.38(1H, br.s), 7.80(2H, d, J=9.0Hz), 7.43(1H, d, J=2.4Hz), 7.09(1H, d, J=2.4Hz), 6.98(2H, d, J=9.0Hz), 4.28(2H, q, J=7.0Hz), 3.89(2H, q, J=7.0Hz), 3.87(3H, s), 3.17(2H, dd, J=7.4 and 8.2Hz), 2.93(2H, dd, J=7.4 and 8.2Hz), 1.66(1H, m), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.35(3H, t, J=7.0Hz), 0.97(2H, m), 0.43(2H, m).

(b) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - シクロプロピルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 3 1 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) - 2 および 1 (d) と同様に反応を行い、淡黄色粉末として標記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=12.21(1H, br.s), 9.97(1H, s), 9.30(1H, br.s), 7.

10

20

30

40

50

66 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30(1H, d, J=2.4Hz), 7.29(1H, d, J=2.4Hz), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 3.91(2H, q, J=7.3Hz), 3.00(2H, t, J=7.3Hz), 2.83(2H, t, J=7.3Hz), 1.74(1H, m), 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 0.94(2H, m), 0.35(2H, m).

MS m/z: 410 (M + H)⁺.

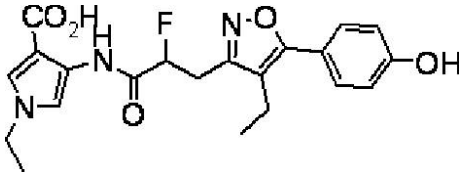
【0539】

(実施例32)

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0540】

【化79】



10

【0541】

(a) 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヒドロキシメチルイソキサゾール

(a) - 1

4 - メトキシアセトフェノン (10.0 g , 66.6 mmol) とシュウ酸ジエチル (10.0 mL , 73.6 mmol) のエタノール溶液 (125 mL) に、20%ナトリウムエトキシド (28.3 mL , 73.3 mmol) を加え、80 で6時間攪拌した。さらに反応液にシュウ酸ジエチル (4.0 mL , 29.4 mmol) と20%ナトリウムエトキシド (10.0 mL , 25.9 mmol) を加え、80 で2時間攪拌した。析出した粗結晶を濾取し、エタノールで洗浄して黄褐色粉末を得た。

20

【0542】

得られた黄褐色粉末をエタノールに懸濁し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.63 g , 66.6 mmol) を加え、80 で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製し、無色粉末としてイソキサゾール化合物 (8.4 g , 2工程収率51%) を得た。

30

(a) - 2

実施例32(a)-1で得られたイソキサゾール化合物 (8.40 g , 33.97 mmol) のTHF溶液 (170 mL) に、0 で水素化リチウムアルミニウム (1.29 g , 33.97 mmol) を加え、室温まで昇温して2時間攪拌した。反応液に水 (1.3 mL)、3M - 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 mL)、および、水 (3.6 mL) を順に加え攪拌した後、セライトで濾過し、濾液を濃縮して無色固体として標記化合物 (6.09 g , 収率87%) を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.72(2H, d, J=8.8Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 6.46(1H, s), 4.79(2H, s), 3.86(3H, s)。

40

(b) 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - プロモメチルイソキサゾール

実施例32(a)で得られた化合物を用いて、実施例22(c)と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.72(2H, d, J=9.0Hz), 6.99(2H, d, J=9.0Hz), 6.50(1H, s), 4.46(2H, s), 3.87(3H, s)。

(c) 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - プロモイソキサゾール - 5 イル] - 2 - フルオロプロピオン酸

フルオロマロン酸ジエチルエステル (5.02 g , 28.20 mmol) のDMF溶液 (70 mL) に、室温でカリウムt - ブトキシド (3.62 g , 32.23 mmol) を加え10分間攪拌した後、実施例32(b)で得られた化合物 (7.20 g , 26.85

50

mmol)のDMF溶液(10mL)を加え室温まで昇温した。室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル(80mL)、トルエン(80mL)および水(80mL)を加えて分液し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、無色油状物質としてジエステル化合物(9.48g, 収率97%)で得た。

【0543】

得られたジエステル化合物(9.48g, 25.95mmol)のDMF溶液(80mL)にN-ブロモスクシイミド(5.08g, 28.54mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(80mL)、トルエン(80mL)および水(80mL)を加えて分液し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、無色油状物質としてブromo化合物(11.53g, 収率100%)で得た。

10

【0544】

得られたブromo化合物(11.53g, 25.95mmol)のエタノール溶液(120mL)に1M-水酸化ナトリウム水溶液(80mL, 80mmol)を加え室温で1時間攪拌した。5M-塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した後、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣を1,4-ジオキサン(100mL)およびキシレン(100mL)に溶解させ、130℃で8時間攪拌した。反応液を濃縮し、無色粉末として標記化合物(8.68g, 収率99%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.98(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.01(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.07(1H, br.s), 5.45(1H, ddd, $J=5.1, 7.8$ and 48.1Hz), 3.88(3H, s), 3.50-3.33(2H, m).

(d) 4-[3-{3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-エチルイソキサゾール-5-イル}-2-フルオロプロパノイル]アミノ-1-エチルピロール-3-カルボン酸

実施例32(c)で得られた化合物(2.00g, 5.81mmol)と、実施例25(a)で得られた化合物(1.63g, 5.81mmol)のDMF溶液(25mL)に、0℃でHATU(2.65g, 6.97mmol)とトリエチルアミン(2.43mL, 17.44mmol)を加え、室温まで昇温させて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、黄色アメ状物質としてアミド化合物(3.18g, 収率96%)を得た。

30

【0545】

得られたアミド化合物(2.36g, 4.14mmol)のトルエン溶液(25mL)にトリブチルビニルスズ(1.45mL, 4.96mmol)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.14g, 0.12mmol)を加え、110℃で3時間攪拌した。反応液にフッ化カリウム・二水和物(1.87g, 19.86mmol)の水溶液(10mL)を加え、室温で1時間攪拌した後分液し、有機層を水で洗浄した後セライト濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、ビニルイソキサゾール化合物(1.80g, 収率84%)を得た。

40

【0546】

得られたビニルイソキサゾール化合物(1.25g, 2.43mmol)をエタノール(20mL)および酢酸エチル(20mL)に溶解させ、20%水酸化パラジウム-炭素(125mg)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。セライトで濾過した後、濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、無色粉末として標記化合物(1.00g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.39(1H, s), 10.06(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 9.99(1H, s), 7.64(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.92(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.55(1H, ddd, $J=3.5, 7.8$ and 48.1Hz), 3.95(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.43-3.21

50

(2H, m), 2.57(2H, q, J=7.4Hz), 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 1.12(3H, t, J=7.4Hz).

MS m/z: 430 (M + H)⁺.

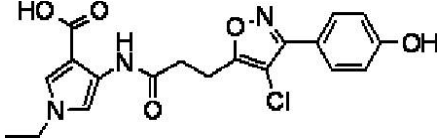
【0547】

(実施例33)

4 - { 3 - [4 - クロロ - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0548】

【化80】



10

【0549】

(a) [3 - (4 - メトキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル]メタノール

p - アニスアルデヒド (3 . 0 g , 2 2 m m o l) をエタノール (3 0 m l) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (2 . 2 g , 2 6 m m o l) を加えて室温で攪拌し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 7 g , 2 4 m m o l) の水溶液 (1 5 m l) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (4 0 m l) に溶解し、氷浴で攪拌し、N - クロロスクシンイミド (2 . 9 g , 2 2 m m o l) を加えた。徐々に室温まで昇温しながら2 . 5時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 9 8 - 2 : 3) で精製した。得られたクロロ化合物 (2 . 5 g , 1 3 . 5 m m o l) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、プロパルギルアルコール (1 . 2 m l , 2 0 . 2 m m o l) およびトリエチルアミン (2 . 3 m l , 1 6 . 2 m m o l) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3 - 3 : 1) で精製し、標記化合物 (1 . 8 g , 6 5 %) を黄色固体として得た。

20

¹H NMR(400MHz,CDCl₃): (ppm)=7.71(2H, d, J=8.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.49 (1H, s), 4.79 (2H, d, J=5.1 Hz), 3.84(3H, s), 2.23 (1H, t, J=5.1 Hz).

30

MS m/z: 206 (M + H)⁺.

(b) 5 - プロモメチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) イソキサゾール

実施例33(a)で得られた化合物 (1 . 4 g , 6 . 8 m m o l) をジクロロメタン (3 0 m l) に溶解し、氷浴下トリフェニルホスフィン (2 . 0 g , 7 . 5 m m o l) および四臭化炭素 (2 . 5 g , 7 . 5 m m o l) を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 9 8 - 1 : 3) で精製し、標記化合物 (1 . 6 6 g , 9 7 %) を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz,CDCl₃): (ppm)=7.71(2H, d, J=8.6 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.56 (1H, s), 4.48 (2H, s), 3.84(3H, s).

40

(c) 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロピオン酸メチル

実施例33(b)で得られた化合物 (0 . 8 0 g , 2 . 9 8 m m o l) をアセトニトリル (1 2 m l) に溶解し、メタントリカルボン酸トリエチル (0 . 7 0 m l , 3 . 3 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 4 9 g , 3 . 6 m m o l) を加えて、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 - 3 : 7) で精製し、トリエステル化合物 (1 . 2 5 g , 定量的) を無色油状物として得た。得られたトリエステル化合物をエタノール (1 0 m l) およびTHF (1 0 m l) に溶解し、5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (4 . 5 m l , 2 2 m m o l) を加えて、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸 (3 0 m l

50

)を加え、120 で6.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、不溶物を濾取した。これをメタノール(6ml)およびTHF(6ml)に溶解し、2N-トリメチルシリルジアゾメタン溶液(3ml)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置(バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン=1:19-2:3)で精製し、標記化合物(0.71g、91%)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.70(2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.27 (1H, s), 3.83(3H, s), 3.70 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=7.4$ Hz).

MS m/z: 262 (M + H)⁺.

10

(d) 3-[4-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキサゾール-5-イル]プロピオン酸メチル

実施例33(c)で得られた化合物(0.68g, 2.6mmol)を酢酸(10ml)に溶解し、N-クロロスクシンイミド(0.38g, 2.9mmol)を加え、70で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置(酢酸エチル:ヘキサン=1:19-1:3)で精製し、標記化合物(0.23g, 29%)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.80(2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.14 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.79 (2H, t, $J=7.4$ Hz).

20

(e) 4-{3-[4-クロロ-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-5-イル]プロパノイル}アミノ-1-エチルピロール-3-カルボン酸

実施例33(d)で得られた化合物を用いて、実施例26(f)および1(d)と同様に反応を行い、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): (ppm)=12.2(1H, brs), 9.99(1H, brs), 9.36 (1H, brs), 7.62(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.90(2H, d, $J=8.6$ Hz), 3.89(2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.10(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.84(2H, t, $J=7.4$ Hz), 1.28(3H, t, $J=7.4$ Hz).

MS m/z: 402 (M - H)⁻.

30

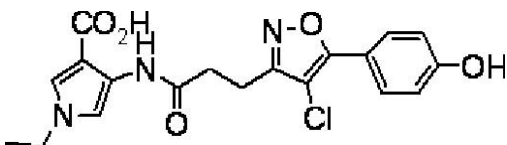
【0550】

(実施例34)

4-{3-[5-(4-ヒドロキシフェニル)-4-クロロイソキサゾール-3-イル]プロパノイル}アミノ-1-エチルピロール-3-カルボン酸

【0551】

【化81】



40

【0552】

1-メトキシ-4-プロパノイルベンゼンとN-クロロスクシンイミドを用いて実施例25(b)と同様に反応を行い、カルボン酸化合物を得た。得られたカルボン酸化合物と実施例12(b)で得られた化合物を用いて、実施例1(c)および1(d)と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): (ppm)=12.21(1H, br.s), 10.23(1H, br.s), 9.41(1H, s), 7.79(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.29(1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.96(2H, d, $J=9.0$ Hz), 3.91(2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.97(2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.83(2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30(3H, t, $J=7.4$ Hz).

MS m/z: 404 (M + H)⁺.

50

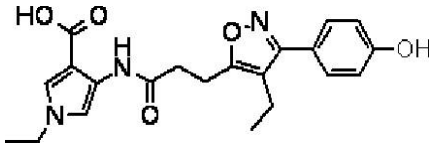
【0553】

(実施例35)

4 - { 3 - [4 - エチル - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0554】

【化82】



10

【0555】

(a) 3 - [4 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロピオン酸メチル

実施例33(c)で得られた化合物(0.71g, 2.7mmol)を酢酸(14ml)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(0.53g, 3.0mmol)を加えて、70で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置(酢酸エチル:ヘキサン=1:19-3:7)で精製し、標記化合物(0.65g, 70%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.79(2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.98(2H, d, $J=9.0$ Hz), 3.85(3H, s), 3.71(3H, s), 3.15(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.79(2H, t, $J=7.4$ Hz).

20

MS m/z: 340 (M + H)⁺.

(b) 4 - { 3 - [4 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸エチル

実施例35(a)で得られた化合物(0.65g, 1.9mmol)をメタノール(6ml)およびTHF(6ml)に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液(1.1ml, 5.6mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に濃塩酸(0.47ml)を加えて、減圧下濃縮し、残渣をジメチルホルムアミド(12ml)に溶解した。この溶液に4-アミノ-1-エチルピロール-3-カルボン酸エチル塩酸塩(0.42g, 1.9mmol)、HATU(0.79g, 2.1mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン(0.66ml, 3.8mmol)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置(パイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン=3:7-3:2)で精製し、標記化合物(0.93g, 定量的)を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=9.35(1H, brs), 7.85(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.11(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.02(2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.31(2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.92(2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.89(3H, s), 3.28(2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.89(2H, t, $J=7.8$ Hz), 1.47(3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37(3H, t, $J=7.3$ Hz).

MS m/z: 446 (M + H)⁺.

40

(c) 4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸エチル

実施例35(b)で得られた化合物(150mg, 0.31mmol)をジオキサン(3ml)に溶解し、ビニルボロン酸ピナコールエステル(0.10ml, 0.61mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(35mg, 0.03mmol)、および、2N-炭酸ナトリウム水溶液(0.93ml)を加え、110で4時間攪拌後、ビニルボロン酸ピナコールエステル(0.11ml)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(35mg)を加えて、さらに3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置(パイ

50

オタージ、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 9 - 2 : 3) で精製し、ビニル化合物 (87 mg、65%) を得た。得られたビニル化合物をエタノール (5 ml) および THF (5 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム (17 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4 - 1 : 1) で精製し、標記化合物 (75 mg、86%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=9.31 (1H, brs), 7.54(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.87(2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.15 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.81 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.51 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 1.42 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.33 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.05 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

MS m/z : 440 (M + H) $^+$.

(d) 4 - { 3 - [4 - エチル - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 35 (c) で得られた化合物 (125 mg, 0.28 mmol) をエタノール (5 ml) および THF (5 ml) に溶解し、1 N - 水酸化リチウム水溶液 (1.14 ml) を加え、85 で7時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (0.095 ml) を加えて、減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン：メタノール = 85 : 15) で精製し、カルボン酸化合物 (77 mg, 66%) を無色固体として得た。得られたカルボン酸化合物 (134 mg, 0.33 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に懸濁し、氷浴下 1 N - ボロントリブロミド (1.3 ml) を加えて、徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルおよび THF で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、ジクロロメタン、次いでジクロロメタン：メタノール = 80 : 20) で精製し、標記化合物 (80 mg, 53%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=9.50(1H, brs), 7.40(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.86(2H, d, $J=8.6$ Hz), 3.88(2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.03(2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.74(2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.28(3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

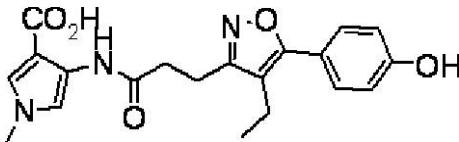
【 0556 】

(実施例 36)

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0557 】

【 化 83 】



【 0558 】

実施例 1 (a) で得られた化合物と実施例 25 (b) で得られたカルボン酸化合物を用いて実施例 25 (c) と同様に反応を行った。得られたビニルイソキサゾール化合物 (363.5 mg, 0.65 mmol) をエタノール (7 ml) とジクロロメタン (3 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム - 炭素 (36.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライトおよび Empore (登録商標) で濾過し濃縮した。

【 0559 】

得られた粗結晶のエタノール溶液 (5 ml) に 1 M - 水酸化リチウム水溶液 (2 ml, 2.0 mmol) を加え、70 で7時間攪拌した。5 M - 塩酸で反応溶液を酸性にし、析出した粗結晶を濾取し、アセトニトリルで洗浄して、無色粉末として標記化合物 (23

10

20

30

40

50

5.8 mg, 2工程収率83%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.22(1H, s), 9.96(1H, s), 9.37(1H, s), 7.49(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(1H, d, J=2.4Hz), 7.22(1H, d, J=2.4Hz), 6.91(2H, d, J=8.8Hz), 3.60(3H, s), 2.93(2H, t, J=7.3Hz), 2.79(2H, t, J=7.3Hz), 2.56(2H, q, J=7.3Hz), 1.14(3H, t, J=7.3Hz).

MS m/z: 384 (M + H)⁺.

【0560】

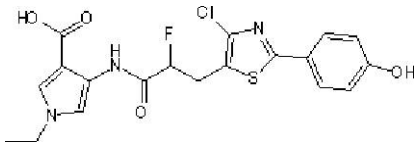
(実施例37)

4 - { 3 - [4 - クロロ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

10

【0561】

【化84】



【0562】

(a) 3 - [4 - クロロ 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロピオン酸

J. C. S. Perkin Trans. 1, 1992, 8, p973に記載された方法に準じた方法で合成した 4 - クロロチアゾール - 5 - カルボアルデヒドを用いて、実施例22(c)と同様に反応を行ってプロモ化合物を得た。得られたプロモ化合物を用いて、実施例22(d)と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃): (ppm)=5.18(1H, ddd, J=48.1, 7.0 and 4.3Hz), 3.55-3.36(2H, m).

(b) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例37(a)で得られた化合物と実施例22(a)で得られた化合物を用いてを実施例1(c)-1と同様に反応を行った。得られたアミド化合物と4-メトキシボロン酸を実施例1(b)と同様に反応させてエステル化合物を得た。得られたエステル化合物を用いて1(c)-2および1(d)と同様に反応を行い、標記化合物を固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=10.1(1H, brs), 7.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.37(1H, d, J=2.0Hz), 7.33(1H, brs), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 5.57-5.44(1H, m), 4.03(2H, q, J=7.0Hz), 3.94(2H, q, J=7.2Hz), 3.55-3.43(2H, m), 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 1.18(3H, t, J=7.2Hz)

MS 438 (M+H)⁺.

【0563】

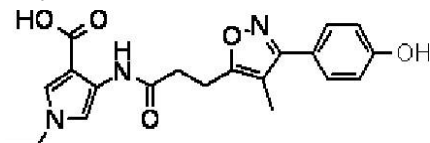
(実施例38)

4 - { 3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

40

【0564】

【化85】



【0565】

(a) [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 4 - メチルイソキサゾール - 5 - イル] メタノール

4 - ベンジルオキシベンズアルデヒド (5.0 g, 23.6 mmol) をエタノール (

50

40 ml) および THF (10 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (2.4 g, 28.3 mmol) を加えて、室温で攪拌中、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.86 g, 25.9 mmol) の水溶液 (25 ml) を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、N-クロロスクシンイミド (3.15 g, 23.6 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (パイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン = 2:98-3:7) で精製した。得られた化合物 (3.0 g, 11.5 mmol) をジクロロエタン (30 ml) に溶解し、2-ブチン-1-オール (2.6 ml, 34.4 mmol) およびトリエチルアミン (1.9 ml, 13.8 mmol) を加え、90 で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (パイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン = 1:4-4:1) で精製し、標記化合物 (0.88 g, 26%) を異性体の混合物として得た。

10

MS m/z: 296 (M + H)⁺。

(b) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-プロモメチル-4-メチルイソキサゾール

実施例 38 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 22 (c) と同様に反応を行い、標記化合物の異性体混合物を無色固体として得た。

(c) 3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-メチルイソキサゾール-5-イル]プロピオン酸メチル

20

実施例 38 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 33 (b) と同様に反応を行い、標記化合物を無色油状物として得た。

(d) 1-エチル-4-{3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルイソキサゾール-5-イル]プロパノイル}アミノピロール-3-カルボン酸 エチルエステル

実施例 38 (c) で得られた化合物 (200 mg, 0.57 mmol) をメタノール (3 ml) および THF (3 ml) に溶解し、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.34 ml) を加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (0.14 ml) を加えて、減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁し、実施例 12 (b) で得られた化合物 (124 mg, 0.57 mmol)、HATU (238 mg, 0.63 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.20 ml, 1.14 mmol) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:4-1:1) で精製した。これをエタノール (5 ml) および THF (5 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム (53 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (パイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン = 3:7-7:3) で精製後、分取用薄相クロマトグラフィー (ジイソプロピルエーテル:酢酸エチル = 1:4) で精製し、標記化合物 (52 mg, 24%) を無色油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm)=9.38 (1H, brs), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.91 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.18 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.09 (3H, s), 1.46 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.3 Hz)。

40

(e) 4-{3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルイソキサゾール-5-イル]プロパノイル}アミノ-1-エチルピロール-3-カルボン酸

実施例 38 (d) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) - 2 と同様に反応を行い、標記化合物を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): (ppm)=12.2 (1H, brs), 9.79 (1H, brs), 9.34 (1H, brs), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.85 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.89 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.74 (2H, t, J=7.4 Hz),

50

2.02(3H, s), 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz).

MS m/z: 382 (M - H)⁻.

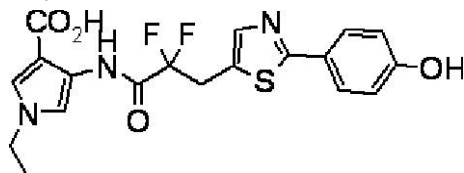
【0566】

(実施例39)

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフル
オロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0567】

【化86】



10

【0568】

(a) 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロ
プロピオン酸

銅粉 (447 mg , 7.04 mmol) を DMSO (8 mL) に懸濁させ、ヨードジフル
オロ酢酸エチルの DMSO 溶液 (2 mL) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。さらに
、実施例 22 (c) で得たプロモ化合物 (500.0 mg , 1.76 mmol) を加え 1
5 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し無水
硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
ー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、黄色油状物質としてジフルオロエステル化合物 (
339.3 mg , 収率 59%) を得た。

20

【0569】

得られたジフルオロエステル化合物 (339.3 mg , 1.04 mmol) のエタノ
ール溶液 (6 mL) に 1 M - 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 15 分間攪拌した。5
M - 塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後濃縮し、淡黄色固体として標記化合物 (3
10.2 mg , 収率 100%) を得た。

¹H NMR (400MHz , CDCl₃) : (ppm) = 7.78 (2H , d , J = 9.0 Hz) , 7.64 (1H , s) , 6.97 (2H , d , J = 9
.0 Hz) , 3.86 (3H , s) , 3.65 (2H , t , J = 13.3 Hz) .

30

(b) 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジ
フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 30 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 22 (e) および 22 (f) と同
様に反応を行い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR (400MHz , DMSO-d₆) : (ppm) = 10.32 (1H , br. s) , 7.72 (2H , d , J = 8.6 Hz) , 7.68 (1H ,
s) , 7.40 (2H , s) , 6.85 (2H , d , J = 8.6 Hz) , 3.96 (2H , q , J = 7.0 Hz) , 3.89 (2H , t , J = 17.2 Hz
z) , 1.32 (3H , t , J = 7.0 Hz) .

MS m/z: 422 (M + H)⁺.

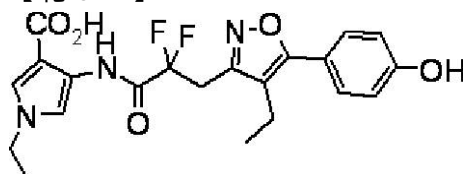
【0570】

(実施例40)

4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] -
2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0571】

【化87】



50

【0572】

(a) 4 - ビニル - 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール - 5 - カルボアルデヒド

実施例 3 2 (a) - 1 で得られた化合物 (3 . 0 0 g , 8 . 6 1 m m o l) の DMF 溶液 (3 0 m L) に N - プロモスクシミド 1 . 9 9 g (1 1 . 2 0 m m o l) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液に水 (3 0 m L) を加え、析出した粗結晶を濾取し、無色粉末としてプロモイソキサゾール化合物 (3 . 4 6 g , 収率 1 0 0 %) を得た。

【0573】

得られたプロモイソキサゾール化合物 (3 . 0 5 g , 7 . 5 8 m m o l) のトルエン溶液 (4 0 m L) に、トリブチルビニルスズ (2 . 6 6 m L , 9 . 1 0 m m o l) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0 . 2 6 g , 0 . 2 3 m m o l) を加え、110 で 5 . 5 時間攪拌した。フッ化カリウム・二水和物 (3 . 4 3 g , 3 6 . 4 0 m m o l) の水溶液 (2 0 m l) を加え、室温で 1 時間攪拌した後分液し、有機層を水で洗浄した後セライト濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、ビニルイソキサゾール化合物 (1 . 7 5 g , 収率 4 5 %) を得た。

【0574】

得られたビニルイソキサゾール化合物 (1 . 7 5 g , 5 . 0 1 m m o l) のエタノール溶液 (3 5 m L) に 1 0 % 水酸化パラジウム - 炭素 (2 0 0 . 0 m g) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌し、セライトで濾過した後濃縮した。残渣のアセトン溶液 (3 5 m L) に、炭酸カリウム (4 1 5 . 4 m g , 3 . 0 1 m m o l) と臭化ベンジル (2 3 8 μ L , 2 . 0 0 m m o l) を加え、60 で 3 . 5 時間攪拌した。セライトで濾過した後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、エチルイソキサゾール化合物 (1 . 2 7 g , 収率 7 2 %) を得た。

【0575】

得られたエチルイソキサゾール化合物 (1 . 2 7 g , 3 . 6 1 m m o l) の THF 溶液 (2 5 m L) に、0 で水素化リチウムアルミニウム (1 3 7 . 6 m g , 3 . 6 1 m m o l) を加え、室温まで昇温させて 1 5 分間攪拌した。0 で水 (0 . 1 4 m L) 、 3 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 1 4 m L) 、 および、水 (0 . 4 2 m l) を順に加え 3 0 分間攪拌した後、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製して、アルコール化合物 (1 . 0 5 g , 収率 9 4 %) を得た。

【0576】

得られたアルコール化合物 (5 0 0 m g , 1 . 6 2 m m o l) のジクロロメタン溶液 (1 0 m L) に二酸化マンガン (8 4 3 . 1 m g , 9 . 7 0 m m o l) を加え、室温で 1 8 時間攪拌した。セライトで濾過した後濃縮して標記化合物 (4 7 5 . 3 m g , 収率 9 6 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : (ppm) = 10.24 (1 H , s) , 7.65 (2 H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 7.46-7.54 (5 H , m) , 7.10 (2 H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 5.15 (2 H , s) , 2.85 (2 H , q , $J=7.4\text{Hz}$) , 1.25 (3 h , t , $J=7.4\text{Hz}$) 。

(b) 3 - [4 - ビニル - 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロピオン酸

亜鉛末 (2 2 5 . 2 m g , 3 . 4 4 m m o l) を THF (7 m L) に懸濁させ 1 , 2 - ジプロモエタン (1 0 μ L) とプロモジフルオロ酢酸エチルを加えて、60 で 1 5 分間攪拌した。反応液に実施例 4 0 (a) で得られた化合物の THF (5 m L) 溶液を加え、60 で 1 . 5 時間攪拌した。反応液を硫酸水素カリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、無色油状物質としてアルコール化合物 (2 4 4 . 2 m g , 収率 4 9 %) を得た。

【0577】

10

20

30

40

50

得られたアルコール化合物 (244.0 mg, 0.57 mmol) の DMF 溶液 (4 mL) に二硫化炭素 (292.1 μ L, 5.66 mmol) と DBU (338 μ L, 2.26 mmol) を加え室温で30分間攪拌した。続いて反応液にヨウ化メチル (352 μ L, 5.66 mmol) を加え、15分間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、黄色油状物質としてキサント化合物 (244.2 mg, 収率83%) を得た。

【0578】

得られたキサント化合物 (244.2 mg, 0.47 mmol) のベンゼン溶液 (2.5 mL) に水素化トリブチルピニルスズ (138 μ L, 0.51 mmol) とアゾビスイソブチロニトリル (7.7 mg, 0.05 mmol) を加え、70 で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、無色固体としてジフルオロエステル化合物 (140.0 mg, 収率72%) を得た。

10

【0579】

得られたジフルオロエステル化合物 (156.0 mg, 0.38 mmol) をエタノール (2 mL) および THF (0.5 mL) に溶解させ、0 で1M - 水酸化ナトリウム水溶液 (570 μ L, 0.57 mmol) を加え5分間攪拌した。5M - 塩酸を加え、反応液を酸性にして酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、無色固体として標記化合物 (142.1 mg, 98%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.65(2H, d, J=9.0Hz), 7.46-7.36(5H, m), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 5.13(2H, s), 3.61(2H, t, J=14.2Hz), 2.67(2H, q, J=7.4Hz), 1.22(3H, t, J=7.6Hz)。

(c) 4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例40(b)で得られた化合物 (140.7 mg, 0.36 mmol) と実施例25(a)で得られた化合物 (102.0 mg, 0.36 mmol) の DMF 溶液 (3 mL) に0 で HATU (179.6 mg, 0.47 mmol) とトリエチルアミン (152 μ L, 1.09 mmol) を加え、室温まで昇温させて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、淡黄色アメ状物質としてアミド化合物 (141.1 mg, 収率63%) を得た。

30

【0580】

得られたアミド化合物 (141.1 mg, 0.23 mmol) をエタノール (2 mL) および THF (1 mL) に溶解し、20%水酸化パラジウム - 炭素 (14.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した後、セライトとEmpore (登録商標) で濾過し濃縮した。得られた粗結晶をアセトニトリルで洗浄し、無色粉末として標記化合物 (68.5 mg, 収率69%) で得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.6(1H, brs), 10.4(1H, brs), 10.0(1H, s), 7.53(2H, d, J=8.6Hz), 7.42(1H, d, J=2.3Hz), 7.40(1H, d, J=2.4Hz), 6.93(2H, d, J=8.6Hz), 3.97(2H, q, J=7.4Hz), 3.71(2H, t, J=17.0Hz), 2.60(2H, q, J=7.9Hz), 1.32(3H, t, J=7.2Hz), 1.11(3H, t, J=7.2Hz)。

MS m/z: 432 (M + H)⁺。

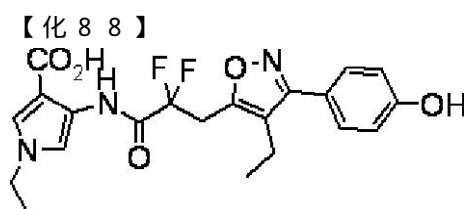
【0581】

(実施例41)

4 - { 3 - [4 - エチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0582】

50



【 0 5 8 3 】

(a) 3 - ヒドロキシメチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール
 p - ベンジルオキシベンズアルデヒド (1 0 . 0 0 g , 4 1 . 1 2 m m o l) のエタノール溶液 (1 0 0 m L) に、炭酸ナトリウム (4 . 7 5 g , 5 6 . 5 4 m m o l) と塩酸ヒドロキシルアミン (3 . 7 1 g , 5 1 . 8 3 m m o l) の水溶液 (5 0 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加えて粗結晶を濾取した。 10

【 0 5 8 4 】

得られた粗結晶のジクロロメタン溶液 (1 2 0 m L) に、0 で 1 0 % 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (5 6 m L , 7 5 . 4 m m o l) を加え 1 時間攪拌した後、プロパルギルアルコール (3 . 9 6 g , 5 0 . 6 8 m m o l) を加え 5 5 で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加えて粗結晶を濾取した。得られた粗結晶を酢酸エチルに溶解して不溶物を濾取し、得られた濾液を濃縮して粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶し、無色粉末としてイソキサゾール化合物 (6 . 4 3 g , 2 工程収率 4 9 %) を得た。
¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : (p p m) = 7 . 7 5 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 4 7 - 7 . 3 3 (5 H , m) , 7 . 0 6 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 6 . 5 2 (1 H , s) , 5 . 1 3 (2 H , s) , 4 . 8 2 (2 H , d , J = 5 . 8 H z) , 1 . 9 7 (1 H , t , J = 5 . 8 H z) 20

(b) 4 - エチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボアルデヒド

(b) - 1

実施例 4 0 (a) で得られたイソキサゾール化合物 (3 . 0 0 g , 1 3 . 2 0 m m o l) の D M F 溶液 (3 0 m L) に N - ブロモスクシイミド (2 . 8 2 g , 1 5 . 8 4 m m o l) を加え、6 0 で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルとトルエンの混合溶媒で 2 回抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物質としてプロモ化合物 (3 . 0 2 g , 収率 8 1 %) を得た。 30

【 0 5 8 5 】

得られたプロモ化合物 (2 . 9 7 g , 8 . 2 5 m m o l) の D M A 溶液 (4 0 m L) にビニルボロン酸ピナコールエステル (1 . 9 0 g , 1 2 . 3 7 m m o l) 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0 . 1 9 g , 0 . 1 6 m m o l) 、および、2 M - 炭酸ナトリウム水溶液 (1 2 m L , 2 4 . 0 m m o l) を加えて、1 3 0 で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルとトルエンの混合溶媒で 2 回抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、無色固体としてビニルイソキサゾール化合物 (1 . 9 3 g , 収率 7 6 %) を得た。 40

【 0 5 8 6 】

得られたビニルイソキサゾール化合物 (1 . 8 0 g , 5 . 8 6 m m o l) の酢酸エチル溶液 (4 0 m L) に 1 0 % パラジウム - 炭素 (0 . 1 3 g) を加え、水素雰囲気下室温で 3 0 分間攪拌した。セライトで濾過した後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、無色固体としてエチルイソキサゾール化合物 (1 . 5 9 g , 収率 8 2 %) を得た。

(b) - 2

実施例 4 1 (b) - 1 で得られたエチルイソキサゾール化合物 (5 7 0 . 0 m g , 1 . 8 5 m m o l) のジクロロメタン溶液 (1 2 m L) に二酸化マンガン (1 . 2 9 g , 1 4 . 8 4 m m o l) を加え、室温で 4 . 5 時間攪拌した。セライトで濾過した後濾液を濃縮 50

し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、無色固体としてアルデヒド（387.0 mg, 収率68%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=10.1(1H, s), 7.59(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.47-7.34(5H, m), 7.11(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.14(2H, s), 2.88(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 1.20(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$)

(c) 3-[4-エチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]-2,2-ジフルオロプロピオン酸

実施例41(b)で得られた化合物を用いて、実施例40(b)と同様に反応を行い、無色固体としてカルボン酸を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)=7.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46-7.33(5H, m), 7.08(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 4.12(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=14.2\text{Hz}$), 2.58(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.09(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

(d) 4-{3-[4-エチル-5-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]-2,2-ジフルオロプロパノイル}アミノ-1-エチルピロール-3-カルボン酸

実施例41(c)で得られた化合物を用いて、実施例40(c)と同様に反応を行い、無色粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.6(1H, brs), 10.3(1H, brs), 9.86(1H, s), 7.45(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.89(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 3.97(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.88(2H, t, $J=17.4\text{Hz}$), 2.55(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 1.32(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.95(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

MS m/z : 432 ($M+H$)⁺.

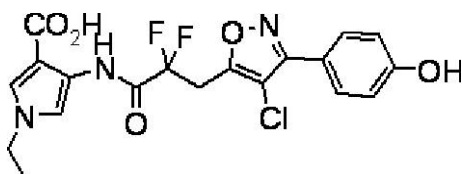
【0587】

(実施例42)

4-{3-[4-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]-2,2-ジフルオロプロパノイル}アミノ-1-エチルピロール-3-カルボン酸

【0588】

【化89】



【0589】

(a) 4-クロロ-3-プロモメチル-5-(4-メトキシフェニル)イソキサゾール p-アニスアルデヒドを用いて、実施例41(a)と同様に反応を行って得られたイソキサゾール化合物(2.50 g, 8.89 mmol)のDMF溶液(25 mL)にN-クロロスクシイミドを加え、60 で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルとトルエンの混合溶媒で2回抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、淡黄色アメ状物質としてクロロイソキサゾール化合物(1.44 g, 収率51%)を得た。

【0590】

得られたクロロイソキサゾール化合物(1.44 g, 6.01 mmol)のジクロロメタン溶液(20 mL)に、室温で四臭化炭素(2.39 g, 7.21 mmol)とトリフェニルホスフィン(1.73 g, 6.61 mmol)を加え30分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標記化合物を(0.75 g, 収率41%)無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.85(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.02(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.53(2H, s), 3.88(3H, s).

10

20

30

40

50

(b) 3 - [4 - クロロ - 5 - (4 - メトキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロピオン酸

実施例 4 2 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 3 9 (a) と同様に反応を行い、無色アメ状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.84(2H, d, J=9.0Hz), 7.02(2H, d, J=9.0Hz), 3.88(3H, s), 3.73(2H, t, J=14.6Hz)。

(c) 4 - {3 - [4 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 4 2 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 2 2 (e) および 2 2 (f) と同様に反応を行い、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=12.6(1H, brs), 10.4(1H, brs), 10.1(1H, s), 7.67(2H, d, J=8.6Hz), 7.43(1H, d, J=2.3Hz), 7.41(1H, d, J=2.3Hz), 6.94(2H, d, J=8.6Hz), 4.00(2H, t, J=17.4Hz), 3.97(2H, q, J=7.2Hz), 1.33(3H, t, J=7.2Hz)。

MS m/z: 432 (M + H)⁺。

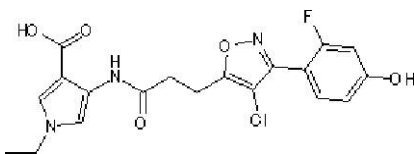
【0591】

(実施例 4 3)

4 - {3 - [4 - クロロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - イル]プロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0592】

【化90】



【0593】

(a) 3 - [4 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - 2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - イル]プロピオン酸

4 - メトキシ - 2 - フルオロベンズアルデヒドを用いて実施例 3 3 (a) ~ (d) および 3 3 (e) - 1 と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.49(1H, t, J=8.2Hz), 6.82(1H, dd, J=8.6, 2.8Hz), 6.77(1H, dd, J=12.0, 2.5Hz), 3.87(3H, s), 3.19(2H, t, J=7.6Hz), 2.89(2H, t, J=7.6Hz)。

(b) 4 - {3 - [4 - クロロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - イル]プロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 4 3 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 3 3 (e) - 2 および 3 3 (f) と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.2(1H, brs), 10.5(1H, s), 9.40(1H, s), 7.39(1H, t, J=8.6Hz), 7.32(1H, d, J=2.3Hz), 7.30(1H, d, J=2.3Hz), 6.79-6.75(2H, m), 3.91(2H, q, J=7.3Hz), 3.14(2H, t, J=7.2Hz), 2.88(2H, t, J=7.2Hz), 1.30(3H, t, J=7.2Hz)。

MS m/z: 422 (M + H)⁺。

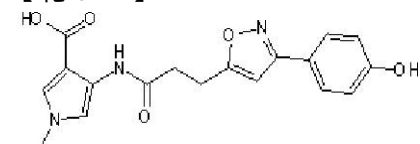
【0594】

(実施例 4 4)

4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル]プロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0595】

【化91】



【0596】

実施例33(c)で得られた化合物を用いて、実施例33(e)および33(f)と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.2(1H, brs), 9.87(1H, s), 9.40(1H, s), 7.64(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71(1H, s), 3.91(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.83(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.30(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

10

MS m/z : 370 ($M + H$) $^+$.

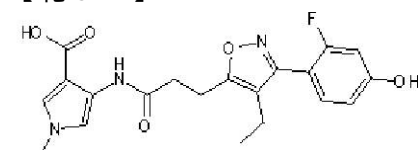
【0597】

(実施例45)

4- { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0598】

【化92】



20

【0599】

(a) 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - メトキシ - 2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロピオン酸

4 - メトキシ - 2 - フルオロベンズアルデヒドを用いて実施例33(a) ~ (c)および8(a)と同様に反応を行った。得られた化合物を用いて、実施例33(e) - 1と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.40(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J=11.8, 2.3\text{Hz}$), 6.40-6.33(1H, m), 5.28(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 5.27(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 3.86(3H, s), 3.21(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.86(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

30

(b) 4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例45(a)で得られた化合物を用いて、実施例33(e) - 2および33(f)と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.2(1H, brs), 10.3(1H, s), 9.37(1H, s), 7.32(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.27(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.75-6.71(2H, m), 3.92(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.07(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.78(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.35(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 1.30(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.91(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

40

MS m/z : 416 ($M + H$) $^+$.

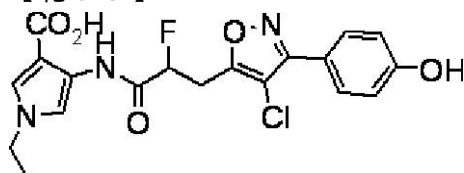
【0600】

(実施例46)

4 - { 3 - [4 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0601】

【化93】



【0602】

(a) 3-[4-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]-2-フルオロプロピオン酸

実施例42(a)で得られた化合物を用いて、実施例22(d)と同様に反応を行い、標記化合物を得た。 10

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)=7.83(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.01(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.38(1H, ddd, $J=4.4$, 7.3 and 47.9Hz), 3.87(3H, s), 3.59-3.46(2H, m)。

(b) 4-{3-[4-クロロ-5-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]-2-フルオロプロパノイル}アミノ-1-エチルピロール-3-カルボン酸

実施例46(a)で得られた化合物を用いて、実施例22(e)および22(f)と同様に反応を行い、淡黄色粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): (ppm)=12.4(1H, brs), 10.1(1H, s), 7.65(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.93(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.64(1H, ddd, $J=4.3$, 7.4 and 47.7Hz), 3.95(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.66-3.47(2H, m), 1.32(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。 20

MS m/z : 421 ($M + H$) $^+$ 。

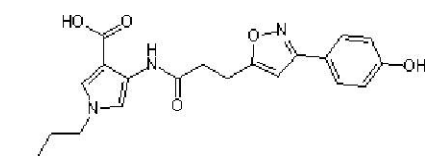
【0603】

(実施例47)

4-{3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-5-イル]プロパノイル}アミノ-1-ブチルピロール-3-カルボン酸

【0604】

【化94】



【0605】

実施例33(c)で得られた化合物と実施例11(b)で得られた化合物を用いて、実施例1(c)および1(d)と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): (ppm)=12.2(1H, brs), 9.85(1H, s), 9.38(1H, s), 7.63(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.70(1H, s), 3.87(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.83(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.68-1.62(2H, m), 1.23-1.16(2H, m), 0.87(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

MS m/z : 398 ($M + H$) $^+$ 。

【0606】

(実施例48)

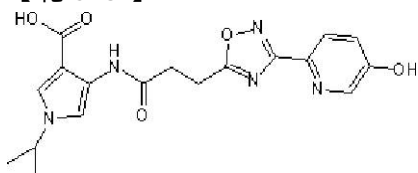
4-{3-[3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル}アミノ-1-イソプロピルピロール-3-カルボン酸

【0607】

30

40

【化 9 5】



【 0 6 0 8】

(a) 4 - アミノ - 1 - イソプロピルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩

イソプロピルアミンを用いて、実施例 1 1 (a) および 1 1 (b) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。 10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=9.90(2H, brs), 7.61(1H, d, J=2.4Hz), 7.10(1H, s), 4.43-4.36(1H, m), 4.23(2H, q, J=7.2Hz), 1.38(6H, d, J=6.7Hz), 1.29(3H, t, J=7.2 Hz)。

(b) 4 - { 3 - [3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - イソプロピルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 4 8 (a) で得られた化合物と実施例 3 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 3 (c) および 3 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.3(1H, brs), 10.6(1H, s), 9.45(1H, s), 8.27(1H, d, J=2.7Hz), 7.91(1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.32(2H, m), 7.30(1H, d, J=2.7Hz), 4.31-4.25(1H, m), 3.24(2H, t, J=6.9Hz), 3.00(2H, t, J=6.9Hz), 1.34(6H, d, J=6.6Hz). MS m/z: 384 (M - H) $^-$. 20

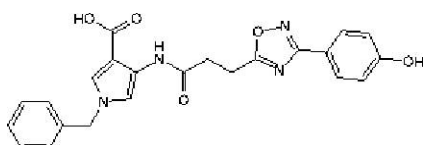
【 0 6 0 9】

(実施例 4 9)

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - ベンジルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 6 1 0】

【化 9 6】



【 0 6 1 1】

(a) 4 - アミノ - 1 - ベンジルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル塩酸塩

ベンジルアミンを用いて、実施例 1 1 (a) および 1 1 (b) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=9.91(2H, brs), 7.67(1H, d, J=2.4Hz), 7.41-7.30(5H, m), 7.12(1H, s), 5.19(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0Hz), 1.28(3H, t, J=7.0Hz)。

(b) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - ベンジルピロール - 3 - カルボン酸 40

実施例 4 9 (a) で得られた化合物と実施例 1 2 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 1 2 (c) と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.3(1H, brs), 10.1(1H, s), 9.44(1H, s), 7.81(2H, d, J=9.0Hz), 7.42(1H, s), 7.41-7.25(6H, m), 6.90(2H, d, J=9.0Hz), 5.09(2H, s), 3.20(2H, t, J=7.0Hz), 2.96(2H, t, J=7.0Hz)。

MS m/z: 433 (M + H) $^+$ 。

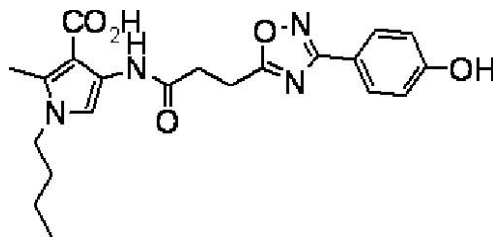
【 0 6 1 2】

(実施例 5 0)

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - ブチル - 2 - メチルピロール - 3 - カルボン酸 50

【0613】

【化97】



【0614】

(a) 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 10

塩酸アミノアセトニトリル (7.00 g, 53.79 mmol) のエタノール溶液 (23 mL) に、トリエチルアミン (8.25 mL, 59.17 mmol) を加え室温で10分間攪拌した後、アセト酢酸エチル (5.47 g, 59.17 mmol) を加え、70 で1時間攪拌した。溶媒を留去し、反応液に氷水 (50 mL) を加え0 で攪拌し、析出した沈殿を濾取して、無色粉末としてエナミン化合物 (7.35 g, 収率81%) を得た。

【0615】

金属ナトリウム (1.11 g, 48.1 mmol) から調製したナトリウムエトキシドのエタノール溶液に得られたエナミン化合物 (7.35 g, 43.7 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。4 M - 塩酸 - 酢酸エチル溶液を加えて反応液を中和し (pH = 6)、溶媒を留去した。析出した沈殿を濾取し、茶色固体としてアミノピロール化合物を得た。 20

【0616】

得られたアミノピロール化合物のジクロロメタン溶液 (150 mL) にトリエチルアミン (4.74 mL, 34.0 mmol)、Boc₂O (7.42 g, 34.0 mmol)、および、DMA P (3.12 g, 25.5 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、無色油状物質として標記化合物 (1.84 g, 2工程収率20%) を得た。 30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm)=8.49(1H, brs), 7.90(1H, brs), 7.01(1H, d, J=1.9Hz), 4.31(2H, q, J=7.2Hz), 2.45(3H, s), 1.49(9H, s), 1.37(3H, t, J=7.2Hz)。

(b) 4 - アミノ - 1 - ブチル - 2 - メチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル
塩酸塩

実施例50(a)で得られた化合物 (1.00 g, 3.73 mmol) のDMF溶液 (10 mL) に60%水素化ナトリウム (178.9 mg, 4.47 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した後、反応液に0 でヨウ化n-ブチル (470 μL, 4.10 mmol) を加え、室温まで昇温させ1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、無色油状物質としてブチルピロール化合物 (0.78 g, 収率64%) を得た。 40

【0617】

得られたブチルピロール化合物 (0.78 g, 2.4 mmol) に室温で4 M - 塩酸 - 酢酸エチル溶液を加え、6時間静置した後溶媒を留去して、淡黄褐色粉末として標記化合物 (0.62 g, 収率100%) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=7.05(1H, brs), 5.24(2H, brs), 4.34(2H, q, J=7.4Hz), 3.69(2H, t, J=7.5Hz), 2.63(3H, s), 1.71(2H, m), 1.39-1.32(5H, m), 0.98(3H, t, J=7.4Hz)。

(c) 4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - ブチル - 2 - メチルピロール - 3 - カルボン酸 50

実施例 50 (c) で得られた化合物と実施例 3 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 3 (c) および 3 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.4(1H, brs), 10.6(1H, s), 9.61(1H, s), 8.26(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=8.8$ and 3.0Hz), 7.18(1H, s), 3.81(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.23(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.96(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.56(2H, m), 1.23(2H, m), 0.86(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

MS m/z : 414 ($M + H$) $^+$.

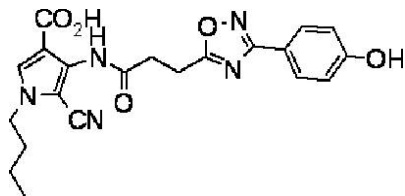
【0618】

(実施例 51)

4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 5 - シアノ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸 10

【0619】

【化98】



【0620】

(a) 4 - アミノ - 5 - シアノ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩 20

実施例 11 (b) で得られた化合物 (5.00 g, 20.3 mmol) のジクロロメタン溶液 (100 mL) に Boc_2O (8.84 g, 40.6 mmol) とピリジン (2.46 mL, 30.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、無色油状物質として Boc - アミノピロール化合物 (6.29 g, 収率 100%) を得た。

【0621】

得られた Boc - アミノピロール化合物 (100 mg, 0.32 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 mL) に、0 でクロロスルホニルイソシアナート (28 μL , 0.32 mmol) を加え 2 時間攪拌した後、DMF (51 μL , 0.64 mmol) とトリエチルアミン (90 μL , 0.64 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物質としてシアノアミノピロール化合物 (67.9 mg, 収率 63%) を得た。 30

【0622】

得られたシアノアミノピロール化合物 (67.9 mg, 0.20 mmol) に、4 M - 塩酸 ジオキサン溶液を加え、室温で 24 時間静置した。反応液を濃縮し、標記化合物 (54.3 mg, 収率 100%) を得た。 40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.09(1H, s), 4.85(2H, brs), 4.28(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.87(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.79(2H, m), 1.38-1.28(5H, m), 0.95(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

(b) 4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 5 - シアノ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 51 (a) で得られた化合物と実施例 3 (b) で得られたカルボン酸化合物を用いて、実施例 3 - (c) および 3 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.7(1H, brs), 10.6(1H, brs), 9.97(1H, brs), 8.28(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.75(1H, s), 7.31(1H, dd, $J=8.6$ and 3.0Hz), 4.03(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.25(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.70(2H, m), 1.23(2H, m), 0.88(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

MS m/z: 425 (M + H)⁺.

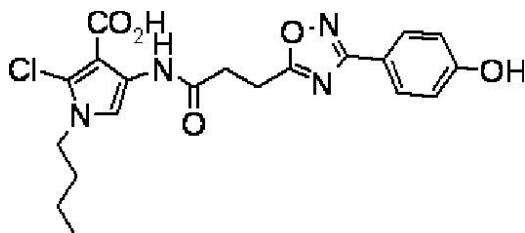
【0623】

(実施例52)

4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 2 - クロロ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸

【0624】

【化99】



10

【0625】

(a) 4 - アミノ - 2 - クロロ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル塩酸塩

実施例11(b)で得られた化合物(1.00g, 3.22mmol)の四塩化炭素溶液(10mL)に、0 でN-クロロスクシイミド(0.47g, 3.54mmol)を加え、室温まで昇温して1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、淡黄色油状物質としてクロロアミノピロール化合物(0.24g, 収率22%)を得た。

20

【0626】

得られたクロロアミノピロール化合物(190mg, 0.61mmol)に4M-塩酸-ジオキサン溶液を加え室温で8時間静置した。反応液を濃縮し、薄紫色固体として標記化合物(172.1mg, 収率100%)を得た。

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄): (ppm)=9.79(2H, brs), 7.15(1H, s), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 4.02(2H, t, J=7.2Hz), 1.64(2H, m), 1.31(3H, t, J=7.0Hz), 1.25(2H, m), 0.89(3H, t, J=7.4Hz)。

(b) 4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]プロパノイル}アミノ - 2 - クロロ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸

30

実施例51(a)で得られた化合物と実施例3(b)で得られた化合物を用いて、実施例3(c)および3(d)と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=10.7(1H, brs), 9.64(1H, brs), 8.27(1H, d, J=3.0Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz), 7.38(1H, s), 7.31(1H, dd, J=8.6 and 3.0Hz), 3.93(2H, t, J=7.2Hz), 3.24(2H, t, J=7.0Hz), 2.99(2H, t, J=7.0Hz), 1.61(2H, m), 1.23(2H, m), 0.86(3H, t, J=7.5Hz)。

MS m/z: 434 (M + H)⁺.

【0627】

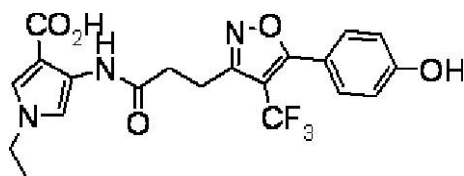
(実施例53)

4 - {3 - [4 - トリフルオロメチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル]プロパノイル}アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

40

【0628】

【化100】



【0629】

(a) 3 - [4 - トリフルオロメチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール

50

- 3 - イル]プロピオン酸

1 - メトキシ - 4 - トリフルオロプロピニルベンゼン (3 7 3 . 2 m g , 1 . 8 6 m m o l) と 4 - ニトロブタン酸メチルエステル (4 4 1 . 5 m g , 2 . 8 0 m m o l) のトルエン溶液 (1 0 m L) に、1 , 4 - フェニレンジイソシアナート (5 9 7 . 1 m g , 3 . 7 3 m o l) とトリエチルアミン (7 8 0 μ L , 5 . 6 0 m m o l) を加え、マイクロウェーブリアクターを用いて 1 5 0 で 2 時間攪拌した。セライトで濾過して溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、トリフルオロメチルイソキサゾール化合物 (1 4 4 . 0 m g , 収率 2 5 %) を得た。

【 0 6 3 0 】

得られたトリフルオロメチルイソキサゾール化合物 (1 4 4 . 0 m g , 0 . 4 4 m m o l) のエタノール溶液 (3 m L) に 1 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (8 8 0 μ L , 0 . 8 8 m m o l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 5 M - 塩酸を加え、析出した沈殿を濾取し、無色粉末として標記化合物 (1 2 9 . 7 m g , 収率 9 4 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , CDCl_3) : (ppm) = 7 . 6 6 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 0 1 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 3 . 1 5 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 2 . 9 2 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) .

(b) 4 - { 3 - [4 - トリフルオロメチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 5 3 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、無色粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) : (ppm) = 1 2 . 2 (1 H , s) , 1 0 . 4 (1 H , s) , 9 . 4 1 (1 H , s) , 7 . 5 5 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 6 . 9 7 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 3 . 9 1 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 3 . 0 9 (2 H , t , J = 7 . 1 H z) , 2 . 8 5 (2 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) .

MS m/z : 4 3 8 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

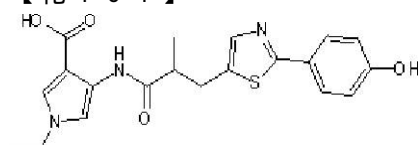
【 0 6 3 1 】

(実施例 5 4)

4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - メチルプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 6 3 2 】

【 化 1 0 1 】



【 0 6 3 3 】

水素化ナトリウム (4 5 0 m g , 1 1 . 7 m m o l) の T H F 溶液 (1 0 0 m L) を窒素雰囲気下氷冷し、メチルマロン酸ジエチルエステル (2 m L , 1 1 . 7 m m o l) を滴下した。反応液を室温にして 1 時間攪拌後、2 - クロロ - 5 - クロロメチルチアゾール (2 . 0 g , 1 3 m m o l) を加えて室温で 1 日間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、油状物質 (1 . 7 g , 収率 4 8 %) を得た。

【 0 6 3 4 】

得られた化合物をエタノール (1 5 m L) に溶解し、2 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (1 5 m L) を加えて室温で 1 日間攪拌した。反応液を 2 N - 塩酸で中和し、塩を加えて酢酸エチルで有機層を抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して無色固体 (0 . 9 8 g , 収率 7 1 %) を得た。得られた固体をキシレン (7 0 m L) に溶解し、4 時間加熱還流した後に、溶媒を留去して油状物質 (8 6 0 m g , 収率 9 9 %) を得た。

【 0 6 3 5 】

10

20

30

40

50

得られた化合物 (2 0 5 m g , 1 . 0 m m o l) と実施例 1 2 (a) で得られた化合物を用いて実施例 1 (c) - 1 と同様に反応を行い、次いで 4 - メトキシフェニルポロン酸を用いて実施例 7 (b) と同様に反応を行った。得られたエステル化合物を用いて実施例 1 (c) - 2 および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物 (8 5 . 5 m g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD): (ppm)=9.49(1H, brs), 7.68(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46(1H, s), 7.14(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.92(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.28(1H, dd, $J=14.6$ and 7.8Hz), 3.00(1H, dd, $J=14.8$ and 6.5Hz), 2.76-2.75(1H, m), 1.45(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.32(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

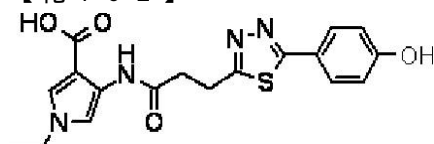
【 0 6 3 6 】

(実施例 5 5)

4 - { 3 - [4 - (4 - ヒドロキシフェニル) フェニル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 6 3 7 】

【 化 1 0 2 】



【 0 6 3 8 】

(a) 3 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] プロピオン酸エチル

4 - メトキシベンゾイルヒドラジド (1 . 0 g , 6 . 0 2 m m o l) をジクロロメタン (1 8 m l) に懸濁させ、コハク酸クロリドモノエチルエステル (0 . 8 6 m l , 6 . 0 2 m m o l) およびピリジン (0 . 5 4 m l , 6 . 6 2 m m o l) を氷冷下加えた。徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。

【 0 6 3 9 】

得られた残渣をトルエン (2 5 m l) に懸濁させ、Lawesson試薬 (1 . 9 5 g , 4 . 8 1 m m o l) およびピリジン (0 . 9 7 m l) を加えて、100 で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 9 - 2 : 3) で精製し、標記化合物 (1 . 7 6 g , 定量的) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.85 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.95(2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 4.16(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.85(3H, s), 3.41(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

MS m/z : 293 (M + H) $^+$.

(b) 3 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] プロピオン酸

実施例 5 5 (a) で得られた化合物 (1 . 7 6 g , 6 . 0 2 m m o l) をエタノール (1 5 m l) および THF (1 5 m l) の混合溶媒に溶解し、5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 6 0 m l) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 N - 塩酸を加え、酢酸エチル - THF の混合溶媒で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、ジクロロメタン : メタノール = 9 8 : 2 - 8 0 : 2 0) で精製し、標記化合物 (1 . 2 5 g , 7 9 %) を無色固体として得た。

(c) 4 - { 3 - [5 - (4 - メトキシフェニル) [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸 エチルエステル

実施例 5 5 (b) で得られた化合物 (8 0 m g , 0 . 3 9 m m o l) と 4 - アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸エチル塩酸塩 (1 0 3 m g , 0 . 3 9 m m o l) をジ

10

20

30

40

50

メチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、HATU (163 mg, 0.43 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.089 mL, 0.51 mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル-THFの混合溶媒で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン = 3:7、次いで酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (162 mg、定量的) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=9.36 (1H, brs), 7.84 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.87 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.51 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.42 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

MS m/z : 429 ($M + H$) $^+$.

(d) 4 - { 3 - [5 - (4 - メトキシフェニル) [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 55 (c) で得られた化合物 (162 mg, 0.39 mmol) をエタノール (6 mL) - THF (6 mL) に溶解し、1 N - 水酸化リチウム水溶液 (1.56 mL) を加えて、75 で6.5時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (0.13 mL) を加えて、減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、ジクロロメタン:メタノール = 98:2 - 75:25) で精製し、標記化合物 (93 mg) を無色固体として得た。得られた化合物をジクロロメタン (5 mL) に懸濁して、ドライアイス-アセトン浴で冷却し、1 N - 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (1.68 mL) を加えて、徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-THFで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、ジクロロメタン:メタノール = 97:3 - 60:40) で精製し、標記化合物 (65 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.3 (1H, brs), 10.2 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.93 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.40 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

MS m/z : 385 ($M - H$) $^-$.

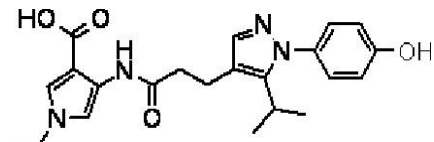
【0640】

(実施例 56)

4 - { 3 - [1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0641】

【化103】



【0642】

(a) 5 - イソプロピル - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

イソブチリル酢酸エチル (500 mg, 3.16 mmol) およびジメチルホルムアミドジメチルアセタール (414 mg, 3.48 mmol) の混合物を120 で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (552 mg, 3.16 mmol) およびエタノール (8 mL) を加えて、80 で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン = 1:19 - 1:4) で精製し、標記化合物 (682 mg, 75%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.98 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=8.6$

10

20

30

40

50

Hz), 4.30(2H, q, J=7.4Hz), 3.85(3H, s), 3.24(1H, sept, J=7.0Hz), 1.36(3H, t, J=7.4Hz), 1.31 (6H, d, J=7.0Hz).

MS m/z: 289 (M + H)⁺.

(b) [5 - イソプロピル - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 4 - イル]メタノール

実施例 56 (a) で得られた化合物 (680 mg, 2.36 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、氷浴下攪拌中、水素化アルミニウムリチウム (98 mg, 2.59 mmol) を徐々に加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて、不溶物をセライト濾過で除去し、濾液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1、次いで酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (490 mg, 84%) を無色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.55(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.6Hz), 6.95(2H, d, J=8.6 Hz), 4.67(2H, s), 3.84(3H, s), 3.04(1H, sept, J=7.0Hz), 1.56(1H, brs), 1.27 (6H, d, J=7.0Hz).

MS m/z: 247 (M + H)⁺.

(c) 5 - イソプロピル - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 4 - カルバルデヒド

実施例 56 (b) で得られた化合物 (490 mg, 1.99 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、二酸化マンガン (590 mg, 5.97 mmol) を加え、室温で 4 2 時間攪拌した。反応混合物に二酸化マンガン (295 mg, 2.98 mmol) を加えて、さらに 2 4 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 - 2 : 3) で精製し、標記化合物 (486 mg, 定量的) を無色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm)=10.04(1H, s), 8.03(1H, s), 7.27(2H, d, J=9.0Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 3.86(3H, s), 3.16(1H, sept, J=7.0Hz), 1.35 (6H, d, J=7.0Hz).

(d) 3 - [5 - イソプロピル - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 4 - イル]アクリル酸エチル

水素化ナトリウム (37 mg, 0.98 mmol) を THF (4 ml) に懸濁し、氷冷下トリエチルホスホノアセテート (220 mg, 0.98 mmol) を滴下した。同温で 30 分間攪拌後、実施例 56 (c) で得られた化合物 (200 mg, 0.82 mmol) の THF (3 ml) 溶液を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温しながら 2.5 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 - 2 : 3) で精製し、標記化合物 (256 mg, 定量的) を無色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.86(1H, s), 7.85 (1H, d, J=16.1Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.01(2H, d, J=8.8Hz), 6.23 (1H, d, J=16.1Hz), 4.28(2H, q, J=7.3Hz), 3.89(3H, s), 3.14(1H, sept, J=6.8Hz), 1.36(3H, t, J=7.3Hz), 1.34 (6H, d, J=6.8Hz).

MS m/z: 315 (M + H)⁺.

(e) 3 [5 - イソプロピル - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 4 - イル]プロピオン酸エチル

実施例 56 (d) で得られた化合物 (254 mg, 0.81 mmol) をエタノール (5 ml) および THF (5 ml) に溶解し、10%パラジウム - 炭素 (50 mg) を加えて、水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 - 2 : 3) で精製し、標記化合物 (243 mg, 95%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.39(1H, s), 7.24(2H, d, J=9.0Hz), 6.94(2H, d, J=9.0 Hz), 4.15(2H, q, J=7.4Hz), 3.83(3H, s), 3.01(1H, sept, J=6.7Hz), 2.89 (2H, t, J=7.4Hz), 2.62 (2H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, t, J=7.4Hz), 1.34 (6H, d, J=6.7Hz).

MS m/z: 317 (M + H)⁺.

(f) 4 - { 3 [5 - イソプロピル - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸

実施例 56 (e) で得られた化合物 (120 mg , 0.38 mmol) をエタノール (2 ml) および THF (2 ml) に溶解し、5 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (228 μl) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (95 μl) を加えて、反応液を減圧下濃縮し、標記化合物の粗生成物を得た。

(g) 4 - { 3 [5 - イソプロピル - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール - 4 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロールカルボン酸エチル

実施例 56 (f) で得られた化合物 (0.38 mmol)、4 - アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸エチル塩酸塩 (83 mg , 0.38 mmol)、HATU (159 mg , 0.42 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (132 μl , 0.76 mmol) を用いて、実施例 1 (c) - 1 と同様に反応を行い、標記化合物 (172 mg , 定量的) を無色油状物として得た。

¹H NMR(400MHz,CDCl₃): (ppm)=9.32 (1H, brs), 7.43(1H,d, J=2.4Hz), 7.41(1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.0Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4Hz), 6.93(2H, d, J=9.0Hz), 4.27(2H, q, J=7.0Hz), 3.88 (2H, q, J=7.4Hz), 3.83(3H, s), 3.06-2.96(3H, m), 2.68 (2H, t, J=7.4Hz), 1.42 (3H, t, J=7.4Hz), 1.33(3H,t, J=7.0Hz), 1.24 (6H, d, J=6.7Hz).

MS m/z: 453 (M + H)⁺.

(h) 4 - { 3 [5 - イソプロピル - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピラゾール - 4 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロールカルボン酸

実施例 56 (g) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) - 2 および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=12.2(1H, brs), 9.77(1H, brs), 9.37(1H, brs), 7.35 (1H, s), 7.31(1H, d, J=2.7Hz), 7.27(1H, d, J=2.7Hz), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 6.83(2H, d, J=8.2Hz), 3.90(2H, q, J=7.4Hz), 2.93(1H, sept, J=7.4Hz), 2.82(2H, t, J=7.4Hz), 2.63 (2H, t, J=7.4Hz), 1.29(2H, t, J=7.4Hz), 1.17 (6H, d, J=7.4Hz).

MS m/z: 409 (M - H)⁻.

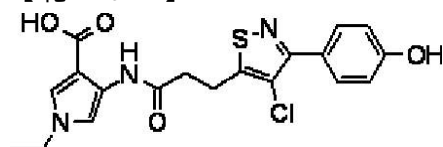
【 0 6 4 3 】

(実施例 57)

4 - { 3 - [4 - クロロ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソチアゾール - 5 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 6 4 4 】

【 化 1 0 4 】



【 0 6 4 5 】

(a) 5 - (4 - メトキシフェニル) - [1 , 3 , 4] オキサチアゾール - 2 - オン

4 - メトキシベンズアミド (3.0 g , 19.9 mmol) をトルエン (30 ml) および THF (15 ml) に懸濁し、クロロスルフェニルクロリド (3.35 ml , 39.7 mmol) を加え、80 で 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えて、不溶物を濾取し、標記化合物 (3.64 g , 88%) を無色固体として得た。

¹H NMR(400MHz,CDCl₃): (ppm)=7.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.91 (3H, s).

(b) 3 - (4 - メトキシフェニル) イソチアゾール - 5 - カルボン酸エチル

実施例 57 (a) で得られた化合物 (1.8 g , 8.6 mmol) をキシレン (10 ml) に溶解し、プロピオン酸エチル (2.2 ml , 21.5 mmol) を加えて、マイクロ

10

20

30

40

50

ウェーブリアクターを用いて170 で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置(バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン=2:98-1:4)で精製し、標記化合物(1.25g, 55%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=8.03 (1H, s), 7.89(2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.40 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.85(3H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

MS m/z : 264 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

(c) [3-(4-メトキシフェニル)イソチアゾール-5-イル]メタノール

実施例57(b)で得られた化合物(1.1g, 4.18mmol)をエタノール(5ml)およびTHF(5ml)に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液(0.84ml, 16.7mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をTHF(5ml)に溶解し、ボランジメチルスルフィド錯体(0.51ml, 5.42mmol)を加えて、60 で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えて10分間攪拌後、反応液に飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置(バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン=1:4-4:1)で精製し、標記化合物(0.67g, 72%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.90(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 5.05 (2H, s), 3.88(3H, s).

MS m/z : 222 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

(d) [4-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソチアゾール-5-イル]メタノール

実施例57(c)で得られた化合物(332mg, 1.5mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、N-クロロスクシンイミド(220mg, 1.65mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置(バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン=1:4-1:1)で精製し、標記化合物(210mg, 55%)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.82(2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.98 (2H, s), 3.85(3H, s).

(e) 3-[4-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソチアゾール-5-イル]プロピオン酸

(e) - 1

実施例57(d)で得られた化合物(206mg, 0.81mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、三臭化リン(0.03ml, 0.32mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をアセトニトリル(3ml)およびジメチルホルムアミド(1ml)に溶解した。この溶液にメタントリカルボン酸トリエチル(0.26ml, 1.22mmol)および炭酸カリウム(390mg, 2.82mmol)を加えて、60 で3時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置(バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン=2:98-1:3)で精製し、トリエステル化合物(320mg, 72%)を黄色油状物として得た。

(e) - 2

実施例57(e)-1で得られたトリエステル化合物をエタノール(5ml)およびTHF(5ml)に溶解し、5N-水酸化ナトリウム(1.23ml, 6.13mmol)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸(5ml)を加えて、120 で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N-塩酸を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物の粗生成物を得た。

(f) 4-{3-[4-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソチアゾール-5-イル]

プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸アリル

実施例 57 (e) で得られた化合物 (195 mg, 0.65 mmol)、4 - アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸アリル (151 mg, 0.65 mmol)、HATU (274 mg, 0.72 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.14 ml, 0.79 mmol) を用いて、実施例 1 (c) - 1 と同様に反応を行い、標記化合物 (171 mg, 55%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=9.32 (1H, brs), 7.86(2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.08-5.96 (1H, m), 5.39 (1H, dd, J=18, 1.5 Hz), 5.29 (1H, dd, J=10, 1.5 Hz), 4.75 (2H, d, J=5.9 Hz), 3.94(2H, q, J=7.3 Hz), 3.89 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.83 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.48 (3H, t, J=7.3 Hz)。

10

(g) 4 - {3 - [4 - クロロ - 3 - (ヒドロキシフェニル) イソチアゾール - 5 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 57 (f) で得られた化合物 (170 mg, 0.36 mmol) を THF (4 ml) に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (17 mg, 0.01 mmol) およびピロリジン (0.060 ml, 0.72 mmol) を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取精製装置 (バイオタージ、ジクロロメタン、次いでジクロロメタン:メタノール = 85:15) で精製し、カルボン酸化合物 (155 mg, 定量的) を黄色アモルファス状固体として得た。得られたカルボン酸化合物をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、ドライアイス - アセトン浴で冷却し、1 N - ボロントリプロミド (1.8 ml) を加えて、徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルおよび THF で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、ジクロロメタン、次いでジクロロメタン:メタノール = 4:1) で、次いで分取用薄相クロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 92:8) で精製し、標記化合物 (50 mg, 33%) を黄色固体として得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=9.49(1H, brs), 7.64(2H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.86(2H, d, J=8.6 Hz), 3.90(2H, q, J=7.0 Hz), 3.20(2H, t, J=7.0 Hz), 2.81(2H, t, J=7.0 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz)。

MS m/z: 418 (M - H)⁻。

30

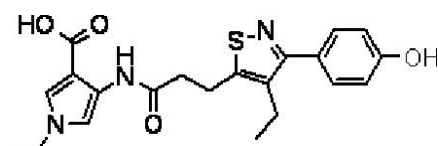
【0646】

(実施例 58)

4 - {3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソチアゾール - 5 - イル] プロパノイルアミノ } - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0647】

【化105】



40

【0648】

(a) [4 - ブロモ - 3 - (4 - メトキシフェニル) イソチアゾール - 5 - イル]メタノール

実施例 57 (c) で得られた化合物 (410 mg, 1.85 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、N - ブロモスクシンイミド (363 mg, 2.04 mmol) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン = 1:4 - 2:3) で精製し、標記化合物 (190 mg, 34%) を黄色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.78(2H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.96

50

(2H, s), 3.85(3H, s), 2.19 (1H, brs)。

(b) 2 - [4 - プロモ - 3 - (4 - メトキシフェニル) イソチアゾール - 5 - イル] エタ
ントリカルボン酸トリエチル

実施例 58 (a) で得られた化合物 (190 mg, 0.63 mmol) をトルエン (3
ml) に懸濁し、塩化チオニル (0.055 ml, 0.76 mmol) およびピリジン (1
滴) を加えて、120 で10分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮し
た。残渣をアセトニトリル (3 ml) に溶解し、メタントリカルボン酸トリエチル (0.
17 ml, 0.82 mmol)、炭酸カリウム (218 mg, 1.58 mmol)、およ
び、ヨウ化ナトリウム (9 mg, 0.06 mmol) を加えて、100 で1.5時間攪
拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで
3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮
した。残渣を分取精製装置 (バイオタージ、酢酸エチル:ヘキサン=1:9-2:3) で
精製し、標記化合物 (324 mg、定量的) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.78(2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.31
(6H, q, J=7.3 Hz), 3.89(3H, s), 1.29 (9H, t, J=7.3 Hz)。

MS m/z: 514 (M + H)⁺。

(c) 1 - エチル - 4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソチア
ゾール - 5 - イル] プロパノイルアミノ } ピロール - 3 - カルボン酸

実施例 58 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 57 (e) - 2 と同様に反応を行
ってカルボン酸化合物を無色固体として得た。得られたカルボン酸化合物を用いて、実施
例 25 (c) および 25 (d) と同様に反応を行った。得られたアミド化合物を用いて実
施例 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): (ppm)=12.2 (1H, brs), 9.67 (1H, brs), 9.36(1H, brs), 7.
36(2H, d, J=8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.82(2H, d,
J=8.6 Hz), 3.90(2H, q, J=7.4Hz), 3.16(2H, t, J=7.0 Hz), 2.76(2H, t, J=7.0 Hz),
2.64 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz)。

MS m/z: 412 (M - H)⁻。

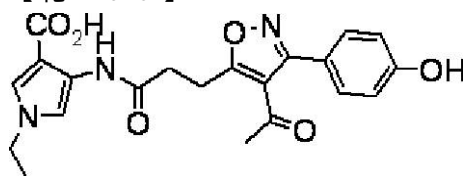
【0649】

(実施例 59)

4 - { 3 - [4 - アセチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル]
プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0650】

【化106】



【0651】

(a) 4 - アセチル - 3 - テトラヒドロピラニルオキシメチル - 5 - (4 - ベンジルオキ
シフェニル) イソキサゾール

2 - プロピ - 2 - イルオキシテトラヒドロピラン (5.48 g, 39.09 mmol)
の THF 溶液 (60 mL) に、-78 で n - ブチルリチウム (2.64 M - ヘキサン溶
液, 17.70 mL) を滴下し1時間攪拌した。反応液に N - アセチルモルホリン (6.
06 g, 46.91 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を滴下し、0 まで昇温し、1
.5時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、ヘキサンおよび酢酸エ
チルの混合溶媒で2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸
エチル) で精製し、淡黄色油状物質としてアセチル化合物 (2.43 g, 収率34%) を
得た。

10

20

30

40

50

【0652】

得られたアセチル化合物 (2.40 g, 13.17 mmol) と 4 - ベンジルオキシベンズアルデヒドオキシム (2.99 g, 13.17 mmol) の THF 溶液 (40 mL) に、0 で 10% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (15.7 mL, 21.07 mmol) を加え、室温まで昇温し 18 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで 2 回抽出した後、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、黄色油状物質として標記化合物 (2.70 g, 収率 50%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)=7.47(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47-7.33(5H, m), 7.08(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 5.04(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.88(1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.83(1H, t, $J=3.4\text{Hz}$), 3.89(1H, m), 3.57(1H, m), 2.17(3H, s), 1.88-1.55(6H, m)。

(b) 4 - アセチル - 3 - プロモメチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール

実施例 59 (a) で得られた化合物 (2.62 g, 6.43 mmol) のメタノール溶液 (50 mL) に、0 で 10% 塩酸 - メタノール溶液 (1 mL) を加え 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、黄褐色固体としてアルコール化合物 (2.08 g, 収率 100%) を得た。

【0653】

得られたアルコール化合物 (2.08 g, 6.43 mmol) のジクロロメタン溶液 (40 mL) に、室温で四臭化炭素 (3.20 g, 9.65 mmol) とトリフェニルホスフィン (2.36 g, 9.01 mmol) を加え 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して淡黄色油状物質として標記化合物 (2.48 g, 収率 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)= 7.46-7.34(5H, m), 7.45(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.13(2H, s), 4.74(2H, s), 2.16(3H, s)。

(c) 3 - [4 - アセチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロピオン酸

実施例 59 (b) で得られた化合物 (2.48 g, 6.42 mmol) のアセトニトリル溶液 (40 mL) にメタントリカルボン酸トリエチル (1.64 g, 7.06 mmol) と炭酸カリウム (1.15 g, 8.35 mmol) を加え、60 で 1.5 時間攪拌した。セライト濾過した後濾液を濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、無色固体としてトリエステル化合物 (2.91 g, 収率 87%) を得た。

【0654】

得られたトリエステル化合物 (1.50 g, 2.79 mmol) のエタノール溶液 (15 mL) に 1 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (11.2 mL, 11.2 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸 (10 mL) を加え 110 で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、あわせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、黄色アメ状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)=7.47-7.33(7H, m), 7.08(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 3.38(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.90(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.11(3H, s)。

(d) 4 - {3 - [4 - アセチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 59 (c) で得られた化合物を用いて、実施例 22 (e) および 22 (f) と同様に反応を行い、無色粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.2(1H, brs), 9.92(1H, s), 9.38(1H, s), 7.37(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31(2H, s), 6.88(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.91(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.32(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.88(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.16(3H, s), 1.30(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)

MS m/z : 412 ($M + H$)⁺。

10

20

30

40

50

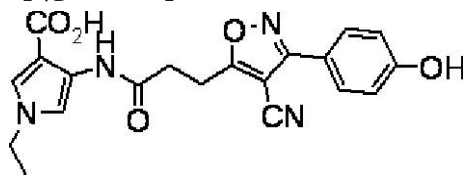
【0655】

(実施例60)

4 - { 3 - [4 - シアノ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0656】

【化107】



10

【0657】

(a) 3 - テトラヒドロピラニルオキシメチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール - 4 - カルボン酸 メチルエステル

2 - プロピ - 2 - イルオキシテトラヒドロピラン (4 . 0 0 g , 2 8 . 5 3 m m o l) の T H F 溶液 (4 0 m L) に、 - 7 8 ° C で n - ブチルリチウム (2 . 6 4 M - ヘキサン溶液 , 1 1 . 9 m L) を滴下し 1 時間攪拌した。反応液にクロロギ酸メチル (2 . 9 7 g , 3 1 . 3 9 m m o l) の T H F 溶液 (1 0 m L) を滴下し、 0 ° C まで昇温し 1 . 5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、ヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物質としてメチルエステル化合物 (4 . 6 6 g , 収率 9 0 %) を得た。

20

【0658】

得られたメチルエステル化合物 (4 . 6 5 g , 2 3 . 4 6 m m o l) と 4 - メトキシベンズアルデヒドオキシム (3 . 5 5 g , 2 3 . 4 6 m m o l) の T H F 溶液 (8 0 m L) に、 0 ° C で 1 0 % 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (5 2 . 4 m L , 7 0 . 3 8 m m o l) を加え、室温まで昇温し 1 9 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで 2 回抽出して、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、黄色油状物質として標記化合物 (6 . 6 0 g , 収率 8 1 %) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : (ppm) = 7 . 6 2 (2 H , d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 9 8 (2 H , d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$) , 5 . 1 0 (1 H , d , $J = 1 3 . 7 \text{ Hz}$) , 4 . 9 7 (1 H , d , $J = 1 3 . 7 \text{ Hz}$) , 4 . 8 6 (1 H , t , $J = 3 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 9 2 (1 H , m) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 5 9 (1 H , m) , 1 . 8 8 - 1 . 5 5 (6 H , m) .

(b) 4 - シアノ - 3 - テトラヒドロピラニルオキシメチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール

実施例 6 0 (a) で得られた化合物 (6 . 6 0 g , 1 9 . 0 0 m m o l) をメタノール (3 0 m L) と T H F (3 0 m L) に溶解させ、 5 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (7 . 6 m L , 3 8 . 0 m m o l) を加え、室温で 6 時間攪拌した。クエン酸水溶液で反応液を弱酸性 ($\text{pH} = 5 - 6$) にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し黄色アメ状物質としてカルボン酸化合物を得た。得られたカルボン酸化合物の D M F 溶液 (7 0 m L) に塩化アンモニウム (4 . 0 7 g , 7 6 . 0 m m o l) 、 W S C I (4 . 3 7 g , 2 2 . 8 m m o l) 、 H O B t (3 . 4 9 g , 2 2 . 8 m m o l) 、 および、ジイソプロピルエチルアミン (1 3 . 2 m L , 7 6 . 0 m m o l) を加え、室温で 1 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、トルエンおよび酢酸エチルの混合溶媒で 2 回抽出し、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、無色固体としてアミド化合物 (3 . 2 9 g , 2 工程収率 5 2 %) を得た。

40

【0659】

50

得られたアミド化合物 (3.29 g, 9.90 mmol) のジクロロメタン溶液 (60 mL) に、0 でトリエチルアミン (3.45 mL, 14.85 mmol) とトリフルオロ酢酸無水物 (2.08 mL, 14.85 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、無色油状物質として標記化合物 (2.28 g, 収率 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)=7.92(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.97(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.85(1H, t, $J=3.2\text{Hz}$), 4.81(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.89(1H, m), 3.88(3H, s), 3.61(1H, m), 1.90(1H, m), 1.79(2H, m), 1.65(1H, m), 1.62-1.55(2H, m)。

(c) 4 - シアノ - 3 - ブロモメチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール

10

実施例 60 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 59 (b) と同様に反応を行い、無色油状物質として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): (ppm)=7.92(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.60(2H, s), 3.89(3H, s)。

(d) 3 - [4 - シアノ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロピオン酸

実施例 60 (c) で得られた化合物を用いて、実施例 59 (c) と同様に反応を行い、黄褐色粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)=7.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 3.32(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.95(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。

20

(e) 4 - {3 - [4 - シアノ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロパノイル} アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 60 (d) で得られた化合物を用いて、実施例 22 (e) および 1 (d) と同様に反応を行い、無色粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.2(1H, brs), 10.2(1H, s), 9.40(1H, s), 7.70(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.96(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.90(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.29(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

MS m/z : 395 ($M + H$)⁺。

30

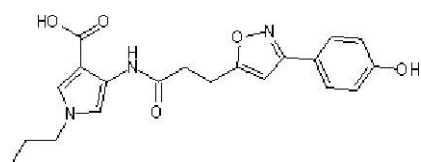
【0660】

(実施例 61)

4 - {3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル} アミノ - 1 - プロピルピロール - 3 - カルボン酸

【0661】

【化108】



40

【0662】

プロピルアミンを用いて実施例 12 (a) および 12 (b) と同様の反応を行った。得られた化合物、および、実施例 33 (c) で得られた化合物を用いて、実施例 (47) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm)=12.3(1H, brs), 9.88(1H, s), 9.40(1H, s), 7.64(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.71(1H, s), 3.84(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.83(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.71-1.64(2H, m), 0.79(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。

MS m/z : 384 ($M + H$)⁺。

【0663】

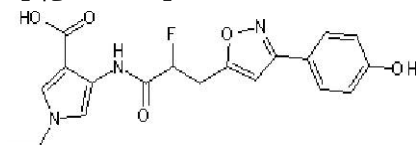
50

(実施例 6 2)

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 6 6 4 】

【 化 1 0 9 】



【 0 6 6 5 】

(a) 3 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロピオン酸

実施例 4 1 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 7 (b) および 2 2 (c) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): (ppm)=7.78(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(2H, d, J=7.4Hz), 7.40(2H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.35(1H, d, J=7.4Hz), 7.14(2H, d, J=8.8Hz), 6.84(1H, s), 5.43-5.31(1H, m), 5.17(2H, s), 3.51-3.31(2H, m)。

(b) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 6 2 (a) で得られた化合物と実施例 2 2 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 1 (c) および 1 (d) と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.4(1H, brs), 10.1(1H, brs), 9.91(1H, s), 7.65(2H, d, J=8.6Hz), 7.40(1H, d, J=2.3Hz), 7.37(1H, d, J=2.3Hz), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 6.81(1H, s), 5.68-5.54(1H, m), 3.95(2H, q, J=7.1Hz), 3.60-3.40(2H, m), 1.32(3H, t, J=7.1Hz)。

MS m/z: 388 (M + H) $^+$ 。

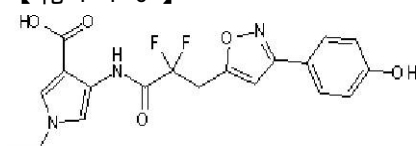
【 0 6 6 6 】

(実施例 6 3)

4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【 0 6 6 7 】

【 化 1 1 0 】



【 0 6 6 8 】

(a) 3 - [3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロピオン酸

実施例 4 1 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 4 1 (b) - 2 および 4 0 (b) と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=7.80(2H, d, J=8.6Hz), 7.48(2H, d, J=7.0Hz), 7.42-7.39(2H, m), 7.36(1H, d, J=7.1Hz), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 6.80(1H, s), 5.18(2H, s), 3.49(2H, t, J=16.4Hz)。

(b) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 6 3 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 4 0 (c) と同様に反応を行い、標記化合物を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.6(1H, brs), 10.4(1H, s), 9.93(1H, s), 7.68(2H, d, J=8.6Hz), 7.43(1H, d, J=2.4Hz), 7.41(1H, d, J=2.4Hz), 6.92(1H, s), 6.87(2H,

10

20

30

40

50

d, J=8.6Hz), 3.97(2H, q, J=7.3Hz), 3.93(2H, t, J=18.0Hz), 1.32(3H, t, J=7.2Hz).
MS m/z: 406 (M + H)⁺.

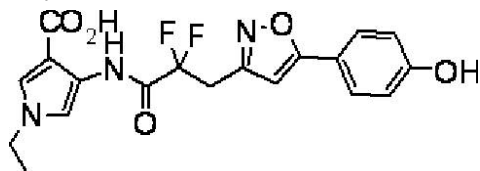
【0669】

(実施例64)

4 - { 3 - [5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0670】

【化111】



10

【0671】

(a) 3 - [5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロピオン酸

4 - ベンジルオキシアセトフェノンを用いて実施例32(a)および32(b)と同様に反応を行い、プロモメチルイソキサゾールを得た。得られた化合物を用いて、実施例39(a)と同様に反応を行い、無色粉末として標記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): (ppm)=7.71(2H, d, J=9.0Hz), 7.46-7.34(5H, m), 7.05(2H, d, J=9.0Hz), 5.13(1H, s), 3.59(2H, t, J=15.6Hz).

20

(b) 4 - { 3 - [5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例64(a)で得られた化合物を用いて、実施例40(c)と同様に反応を行い、標記化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=10.2(1H, brs), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.34(1H, brs), 7.27(1H, brs), 6.89(2H, d, J=9.0Hz), 6.77(1H, s), 3.93(2H, q, J=5.5Hz), 3.69(2H, t, J=17.6Hz), 1.32(3H, t, J=7.2Hz).

MS m/z: 406 (M + H)⁺.

【0672】

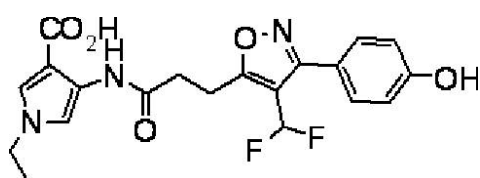
30

(実施例65)

4 - { 3 - [4 - ジフルオロメチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

【0673】

【化112】



40

【0674】

(a) 3 - テトラヒドロピラニルオキシメチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール - 4 - カルボアルデヒド

実施例60(a)で得られた化合物(6.05g, 17.42mmol)のTHF溶液(90mL)に、0 で水素化リチウムアルミニウム(0.66g, 17.42mmol)を加え、室温まで昇温させて15分間攪拌した。反応液に0 で水(0.66mL)、3M - 水酸化ナトリウム水溶液(0.66mL)、および、水(1.98mL)を順次加え、30分間攪拌した後、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、無色油状物質としてアルコール

50

化合物 (4 . 0 4 g , 収率 7 3 %) を得た。

【 0 6 7 5 】

得られたアルコール化合物 (1 . 0 0 g , 3 . 1 3 m m o l) のジクロロメタン溶液 (2 0 m L) に、0 で 1 , 1 , 1 - トリス (アセチルオキシ) - 1 , 1 - ジヒドロ - 1 , 2 - ベンズヨードオキソール - 3 - (1 H) - オン (Dess-Martin 試薬 ; 1 . 6 4 g , 3 . 7 6 m m o l) を加え室温まで昇温して 4 時間攪拌した。反応液に 5 % チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物質として標記化合物 (0 . 8 4 g , 8 5 %) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : (ppm) = 10.1 (1H, s) , 7.70 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.04 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 5.14 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$) , 4.98 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$) , 4.86 (1H, t, $J=3.1\text{Hz}$) , 3.93-3.87 (1H, m) , 3.88 (3H, s) , 3.62-3.57 (1H, m) , 1.90-1.57 (8H, m) 。

(b) 4 - ジフルオロメチル - 3 - テトラヒドロピラニルオキシメチル - 5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) イソキサゾール

実施例 6 5 (a) で得られた化合物 (8 4 0 m g , 2 . 6 5 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液に、0 でビス(メトキシエチル)アミノサルファー トリフルオライド (Deoxofluor ; 9 7 6 μL , 5 . 2 9 m m o l) を加え、室温まで昇温して 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、黄色油状物質として標記化合物 (7 0 1 . 3 m g , 7 8 %) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : (ppm) = 7.68 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.01 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 6.87 (1H, t, $J=54.2\text{Hz}$) , 4.96 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$) , 4.80 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$) , 4.80 (1H, t, $J=3.1\text{Hz}$) , 3.91-3.85 (1H, m) , 3.87 (3H, s) , 3.62-3.57 (1H, m) , 1.88-1.55 (8H, m) 。

(c) 3 - [4 - ジフルオロメチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロピオン酸

実施例 6 5 (b) で得られた化合物を用いて、実施例 5 9 (b) および 5 9 (c) と同様に反応を行い、無色粉末としてカルボン酸を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : (ppm) = 7.61 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.01 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 6.67 (1H, t, $J=54.0\text{Hz}$) , 3.87 (3H, s) , 3.29 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 2.90 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 。

(d) 4 - { 3 - [4 - ジフルオロメチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

30

実施例 6 5 (c) で得られた化合物を用いて、実施例 2 2 (e) および 2 2 (f) と同様に反応を行い、無色粉末として標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : (ppm) = 9.96 (1H, s) , 9.38 (1H, brs) , 7.52 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.30 (2H, brs) , 7.22 (1H, t, $J=53.2\text{Hz}$) , 3.91 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$) , 3.25 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 2.86 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 。

MS m/z : 420 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 6 7 6 】

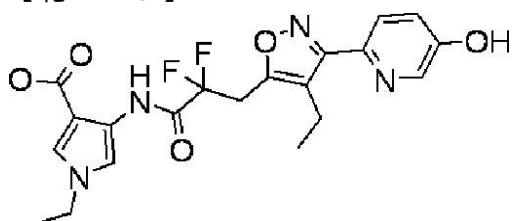
(実施例 6 6)

4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

40

【 0 6 7 7 】

【 化 1 1 3 】



50

【0678】

(a) 5 - ベンジルオキシピリジン - 2 - カルボアルデヒド

5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン (10.20 g, 91.60 mmol) をアセトン (160 mL) および水 (60 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム (4.20 g, 100.76 mmol) とベンジルブロマイド (11.97 mL, 100.76 mmol) を加えて 85 °C で 8 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレンおよび水で分液して、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、ベンジル化合物 (14.80 g, 収率 81%) を黄色油状物質として得た。

【0679】

得られたベンジル化合物 (14.80 g, 74.28 mmol) をクロロホルム (150 mL) に溶解し、氷冷下で 3 - クロロ過安息香酸 (19.23 g, 111.42 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、20% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (60 mL) を加えてさらに室温で 20 分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。得られた残渣を NH カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製した。得られた酸化化合物を塩化メチレン (200 mL) に溶解し、氷冷下でトリフルオロ酢酸無水物 (42 mL, 297.12 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応液にメタノール (100 mL) を加え、室温で 20 分間攪拌した後、濃縮した。残渣を塩化メチレンと 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。得られた残渣を NH カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製し、アルコール化合物 (10.80 g, 収率 2 工程 68%) を薄茶色固体として得た。

【0680】

得られたアルコール化合物 (4.86 g, 22.58 mmol) をクロロホルム (100 mL) に溶解し、二酸化マンガン (24 g) を加えて室温で 23 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (3.83 g, 収率 80%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (ppm) = 10.0 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46-7.36 (6H, m), 5.22 (2H, s).

(b) 4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸

実施例 66 (a) で得られた化合物を用いて、実施例 22 (b) - 2 および 22 (c) と同様に反応を行い、プロモ化合物を得た。得られたプロモ化合物を用いて、実施例 39 と同様に反応を行い、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): (ppm) = 8.23 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 3.95 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.78 (2H, t, $J=16.2\text{Hz}$), 2.75 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.76 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

MS m/z : 435 ($M + H$)⁺.

【0681】

(実施例 67)

カリウム塩の製造

カルボン酸のメタノール溶液に、カリウム *t* - ブトキシドを 1 当量加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、アセトニトリルで洗浄してカリウム塩を固体として得た。

(1) 4 - { 3 - [(5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 3 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (ppm) = 11.6 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

7.24(1H, brs), 6.95(1H, d, J=2.4Hz), 6.71(1H, d, J=2.5Hz), 3.50(3H, s), 3.20(2H, t, J=7.1Hz), 2.86(2H, t, J=7.1Hz)。

(2) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 1 2 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.9(1H, brs), 7.82(2H, d, J=8.6Hz), 6.97(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.6Hz), 6.92(1H, s), 3.77(2H, q, J=7.2Hz), 3.20(2H, t, J=7.0Hz), 2.84(2H, t, J=7.0Hz), 1.25(3H, t, J=7.2Hz)。

(3) 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 1 3 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.8(1H, brs), 10.9(1H, brs), 7.67(2H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, s), 7.04(1H, d, J=2.7Hz), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 6.74(1H, d, J=2.7Hz), 3.80(2H, q, J=7.2Hz), 3.13(2H, t, J=7.4Hz), 2.60(2H, t, J=7.4Hz), 1.27(3H, t, J=7.2Hz)。

(4) 4 - { 3 - [(5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 1 5 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.8(1H, brs), 8.22(1H, s), 7.88(1H, d, J=9.0Hz), 7.32(1H, brs), 7.13(1H, t, J=2.5Hz), 7.06(1H, s), 6.88(3H, m), 5.01(2H, s), 3.21(2H, t, J=6.9Hz), 2.87(2H, t, J=6.9Hz)。

(5) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジフルオロフェノール) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 2 0 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.0(1H, brs), 7.14(1H, d, J=2.4Hz), 6.93(1H, d, J=2.8Hz), 6.52(2H, d, J=12.5Hz), 3.84(2H, q, J=7.3Hz), 3.09(2H, t, J=7.4Hz), 2.66(2H, t, J=7.4Hz), 1.29(3H, t, J=7.2Hz)。

(6) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジヒドロキシフェノール) チアゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 2 1 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=7.79(1H, d, J=8.6Hz), 7.10(1H, brs), 6.86(1H, brs), 6.48(1H, brs), 6.23(1H, d, J=8.6Hz), 3.82(2H, q, J=7.2Hz), 3.04(2H, t, J=7.4Hz), 2.61(2H, t, J=7.4Hz), 1.28(3H, t, J=7.2Hz)。

(7) 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 2 2 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=7.69(2H, d, J=8.0Hz), 7.60(1H, s), 7.12(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.0Hz), 6.78(1H, brs), 5.37-5.25(1H, m), 3.82(2H, q, J=7.3Hz), 3.59-3.39(2H, m), 1.28(3H, t, J=7.3Hz)。

(8) (-) - 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 2 3 (a) の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): 実施例 6 4 (7) の化合物と同一。

(9) (+) - 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 2 3 (b) の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): 実施例 6 4 (7) の化合物と同一。

(10) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 2 5 の化合物のカリウム塩)

10

20

30

40

50

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=7.50(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, br.s), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 6.79(1H, br.s), 3.80(2H, q, J=7.3Hz), 2.92(2H, t, J=7.3Hz), 2.68(2H, t, J=7.3Hz), 2.56(2H, q, J=7.3Hz), 1.27(3H, t, J=7.3Hz), 1.14(3H, t, J=7.3Hz)。
(11) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - シクロプロピルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 3 1 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=7.66 (2H, d, J=9.0Hz), 7.03(1H, br.s), 6.92(2H, d, J=9.0Hz), 6.75(1H, br.s), 3.79(2H, q, J=7.4Hz), 2.99(2H, t, J=7.4Hz), 2.70(2H, t, J=7.4Hz), 1.73(1H, m), 1.27(3H, t, J=7.4Hz), 0.93(2H, m), 0.35(2H, m)。
(12) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 3 2 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)= 12.31(1H, br.s), 11.25(1H, br.s), 7.50(2H, d, J=9.0Hz), 7.13(1H, d, J=2.4Hz), 6.95(2H, d, J=9.0Hz), 6.81(1H, d, J=2.4Hz), 5.36(1H, ddd, J=3.1, 9.0 and 48.9Hz), 3.84(2H, q, J=7.4Hz), 3.35(1H, ddd, J=3.1, 16.0 and 34.4Hz), 3.15(1H, ddd, J=9.0, 16.0 and 19.2Hz), 2.57(2H, q, J=7.4Hz), 1.29(3H, t, J=7.4Hz), 1.10(3H, t, J=7.4Hz)。
(13) 4 - { 3 - [4 - クロロ - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 3 3 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=11.8 (1H, brs), 7.61(2H, d, J=8.2 Hz), 6.99 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.71 (1H, s), 3.77(2H, q, J=7.4Hz), 3.10(2H, t, J=7.4 Hz), 2.69(2H, t, J=7.4 Hz), 1.25(3H, t, J=7.4Hz)。
(14) 4 - { 3 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - クロロイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 3 4 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=11.97(1H, br.s), 11.53(1H, br.s), 7.79(2H, d, J=8.8Hz), 7.05(1H, d, J=2.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.8Hz), 6.81(1H, d, J=2.7Hz), 3.81(2H, q, J=7.3Hz), 2.96(2H, t, J=7.3Hz), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 1.28(3H, t, J=7.3Hz)。
(15) 4 - { 3 - [4 - エチル - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 3 5 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=11.9 (1H, brs), 7.38(2H, d, J=8.2 Hz), 6.98 (1H, s), 6.82 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.67 (1H, s), 3.76(2H, q, J=7.4Hz), 3.02(2H, t, J=7.4 Hz), 2.59(2H, t, J=7.4 Hz), 2.50-2.46 (2H, m), 1.24(3H, t, J=7.4Hz), 0.97 (3H, t, J=7.4 Hz)。
(16) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エチルイソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - メチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 3 6 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=11.68(1H, br.s), 11.16(1H, br.s), 7.50(2H, d, J=9.0Hz), 6.97(1H, d, J=2.4Hz), 6.95(2H, d, J=9.0Hz), 6.68(1H, d, J=2.4Hz), 3.51(3H, s), 2.92(2H, t, J=7.3Hz), 2.68(2H, t, J=7.3Hz), 2.55(2H, q, J=7.4Hz), 1.13(3H, t, J=7.4Hz)。
(17) 4 - [3 - { (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルイソキサゾール - 5 - イル } プロパノイル] アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 3 8 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=11.8 (1H, brs), 7.41(2H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.69(1H, d, J=2.4 Hz), 3.77(2H, q, J=7.4Hz), 3.01(2H, t, J=7.4 Hz), 2.58(2H, t, J=7.4 Hz), 2.01(3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.4

10

20

30

40

50

Hz)。

(18) 4 - { 3 - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) チアゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 39 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=13.33(1H, br.s), 10.46(1H, br.s), 7.72(2H, d, J=8.6Hz), 7.66(1H, s), 7.09(1H, d, J=2.4Hz), 6.85(2H, d, J=8.6Hz), 6.78(1H, d, J=2.4Hz), 3.83(2H, q, J=7.0Hz), 3.79(2H, t, J=16.8Hz), 1.29(3H, t, J=7.0Hz)。

(19) 4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 40 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=10.3(1H, brs), 7.54(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, brs), 6.93(2H, d, J=8.6Hz), 6.83(1H, brs), 3.85(2H, q, J=7.2Hz), 3.62(2H, t, J=18.2Hz), 2.60(2H, q, J=7.2Hz), 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.11 (3H, t, J=7.2Hz)。

(20) 4 - { 3 - [4 - エチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 41 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=13.4(1H, brs), 10.2(1H, brs), 7.47(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, d, J=2.3Hz), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 6.81(1H, d, J=2.3Hz), 3.85(2H, q, J=7.4Hz), 3.78(2H, t, J=17.0Hz), 2.55(2H, q, J=7.4Hz), 1.29(3H, t, J=7.4Hz), 0.95(3H, t, J=7.4Hz)。

(21) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 42 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): (ppm)=13.4(1H, brs), 10.5(1H, brs), 7.66(2H, d, J=8.8Hz), 7.11(1H, d, J=2.4Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 6.83(1H, d, J=2.4Hz), 3.88(2H, t, J=17.4Hz), 3.85(2H, q, J=7.3Hz), 1.29(3H, t, J=7.3Hz)。

(22) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 43 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=11.6(1H, brs), 7.32(1H, t, J=8.8Hz), 7.05(1H, d, J=2.0Hz), 6.80-6.75(3H, m), 3.81(2H, q, J=7.3Hz), 3.14(2H, t, J=7.4Hz), 2.72(2H, t, J=7.4Hz), 1.28(3H, t, J=7.2Hz)。

(23) 4 - [3 - { 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル } プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 44 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=11.8(1H, brs), 7.62(2H, d, J=8.6Hz), 7.02(1H, s), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 6.73(1H, d, J=2.3Hz), 6.70(1H, s), 3.79(2H, q, J=7.4Hz), 3.05(2H, t, J=7.4Hz), 2.68(2H, t, J=7.4Hz), 1.27(3H, t, J=7.4Hz)。

(24) 4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - フルオロフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 45 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): (ppm)=11.8(1H, brs), 7.19(1H, t, J=8.8Hz), 7.04(1H, s), 6.76(1H, s), 6.68(2H, d, J=8.6Hz), 3.80(2H, q, J=7.4Hz), 3.06(2H, t, J=7.4Hz), 2.62(2H, t, J=7.4Hz), 2.33(2H, q, J=7.6Hz), 1.27(3H, t, J=7.4Hz), 0.90(3H, t, J=7.6Hz)。

(25) 4 - { 3 - [4 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 46 の化合物のカリウム塩)

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): (ppm)=12.4(1H, brs), 11.2(1H, brs), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.12(1H, d, J=2.4Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 6.80(1H, d, J=2.4Hz), 5.46(1H, dd

10

20

30

40

50

d, 3.6, 8.6 and 48.3Hz), 3.83(2H, q, J=7.4Hz), 3.56(1H, ddd, J=3.6, 15.9 and 30.3Hz), 3.43(1H, ddd, 8.6, 15.9 and 20.5Hz), 1.29(3H, t, J=7.4Hz)。

(26) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - ブチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 47 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.9(1H, brs), 7.62(2H, d, J=8.2Hz), 6.98(1H, d, J=2.3Hz), 6.85(2H, d, J=8.2Hz), 6.69(1H, s), 6.68(1H, d, J=2.3Hz), 3.74(2H, t, J=6.9Hz), 3.05(2H, t, J=7.6Hz), 2.68(2H, t, J=7.6Hz), 1.64-1.57(2H, m), 1.22-1.17(2H, m), 0.86(3H, t, J=7.4Hz)。

(27) 4 - { 3 - [4 - トリフルオロメチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 53 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.6(1H, brs), 7.55(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, d, J=2.4Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 6.79(1H, d, J=2.4Hz), 3.81(2H, q, J=7.3Hz), 3.08(2H, t, J=7.6Hz), 2.75(2H, t, J=7.6Hz), 1.28(3H, t, J=7.3Hz)。

(28) 4 - { 3 - [4 - アセチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 59 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.9(1H, s), 7.32(2H, d, J=8.3Hz), 6.99(1H, d, J=2.5Hz), 6.84(2H, d, J=8.3Hz), 6.70(1H, d, J=2.5Hz), 3.78(2H, q, J=7.1Hz), 3.31(2H, t, J=7.6Hz), 2.71(2H, t, J=7.6Hz), 2.16(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.1Hz)。

(29) 4 - { 3 - [4 - シアノ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 60 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.8(1H, brs), 11.0(1H, brs), 7.70(2H, d, J=9.0Hz), 7.01(1H, d, J=2.4Hz), 6.98(2H, d, J=9.0Hz), 6.75(1H, d, J=2.4Hz), 3.79(2H, q, J=7.3Hz), 3.29(2H, t, J=7.2Hz), 3.29(2H, t, J=7.2Hz), 3.29(3H, t, J=7.2Hz)。

(30) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - プロピルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 61 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=11.9(1H, brs), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 6.99(1H, d, J=2.3Hz), 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 6.69(2H, s), 3.71(2H, t, J=6.9Hz), 3.05(2H, t, J=7.6Hz), 2.68(2H, t, J=7.6Hz), 1.69-1.60(2H, m), 0.79(3H, t, J=7.4Hz)。

(31) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 - フルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 62 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=12.5(1H, brs), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, s), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 6.81(1H, s), 6.77(1H, s), 5.50-5.35(1H, m), 3.82(2H, q, J=7.2Hz), 3.55-3.34(2H, m), 1.29(3H, t, J=7.2Hz)。

(32) 4 - { 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 63 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=13.5(1H, brs), 7.67(2H, d, J=7.9Hz), 7.10(1H, s), 6.89(1H, s), 6.88(1H, s), 6.87(2H, d, J=7.9Hz), 6.79(1H, s), 3.84(2H, q, J=7.4Hz), 3.82(2H, t, J=13.3Hz), 1.29(3H, t, J=7.4Hz)。

(33) 4 - { 3 - [5 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 3 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 64 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): (ppm)=13.4(1H, brs), 7.56(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, d, J=2.7Hz), 6.80(1H, d, J=2.7Hz), 6.71(2H, d, J=8.6Hz), 3.84(2H, q, J=7.5Hz), 3.58

10

20

30

40

50

(2H, t, J=17.6Hz), 1.29(3H, t, J=7.5Hz)。

(34) 4 - { 3 - [4 - ジフルオロメチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソキサゾール - 5 - イル] プロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 6 5 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (ppm)=11.8(1H, brs), 10.7(1H, brs), 7.51(2H, d, J=8.6Hz), 7.22(1H, t, J=53.4Hz), 7.02(1H, d, J=2.3Hz), 6.91(2H, d, J=8.6Hz), 6.75(1H, d, J=2.3Hz), 3.80(2H, q, J=7.1Hz), 3.25(2H, t, J=7.2Hz), 2.71(2H, t, J=7.4Hz), 1.27(3H, t, J=7.2Hz)。

(35) 4 - { 3 - [4 - エチル - 3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパノイル } アミノ - 1 - エチルピロール - 3 - カルボン酸 カリウム塩 (実施例 6 6 の化合物のカリウム塩)

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄): (ppm)=8.07(1H, s), 7.52(1H, d, J=8.6Hz), 7.30(1H, d, J=2.3Hz), 7.09(1H, d, J=2.3Hz), 7.08(1H, d, J=8.6Hz), 3.93(2H, q, J=7.5Hz), 3.75(2H, t, J=16.4Hz), 2.72(2H, q, J=7.5Hz), 1.40(3H, t, J=7.5Hz), 0.98(3H, t, J=7.5Hz)。

【 0 6 8 2 】

(試験例 1) 脂肪細胞脂肪分解試験 (Adipocyte lipolysis assay)

試験化合物による中性脂肪の分解抑制活性または分解促進活性は、細胞系アッセイである脂肪細胞脂肪分解試験により測定できる。脂肪細胞ではIsoproterenolなどでベータアドレナリン受容体刺激を行なうと細胞内に蓄積した中性脂肪を脂肪酸とグリセロールとに分解するlipolysis作用が亢進し、細胞外に放出される脂肪酸量やグリセロール量が上昇する。脂肪細胞に脂肪分解を抑制する試験化合物を添加すると、Isoproterenol刺激によるlipolysis亢進作用が減弱し、培地中の脂肪酸濃度あるいはグリセロール濃度が低下する。従って試験化合物の脂肪分解抑制活性は培養上清中の脂肪酸濃度あるいはグリセロール濃度の低下率として測定できる。同様に脂肪分解促進活性は培地中脂肪酸濃度あるいはグリセロール濃度の増加率として測定できる。

[1] 使用物質

(1) 96well 播種ヒト皮下脂肪細胞 (大日本住友製薬 : F-SA-1096)

(2) Adipocyte Maintenance Medium (大日本住友製薬 : AM-1)

(3) Lipolysis assay buffer [137 mM NaCl, 5 mM KCl, 4.2 mM NaHCO₃, 1.3 mM CaCl₂, 0.5 mM KH₂PO₄, 0.5 mM MgCl₂, 0.5 mM MgSO₄, 5 mM Glucose, 20 mM Hepes(pH 7.4), 1% BSA, 1 μM Isoproterenol]

(4) NEFA-Cテストワコー (和光純薬工業)

[2] スクリーニング材料の調整

あらかじめ37 に温めておいた1mLのLipolysis assay bufferに100mM, 10mM, 1mM, 0.1 mM, 0.01mMまたは0mMになるようにDMSOで調整した試験化合物を1 μLずつ加えた。このとき実際のbuffer中の試験化合物の濃度は上記の1/1000である。

【 0 6 8 3 】

上記皮下脂肪細胞を各well 200 μLのAdipocyte Maintenance Mediumで7日間培養した。この間3日おきに培地交換を行なった。培地交換は各well 100 μLの培地を廃棄し、100 μLの新しいAdipocyte Maintenance Mediumを添加することにより行なった。その後、脂肪細胞をLipolysis assay bufferで洗浄した。続いて、上記試験化合物を含有したLipolysis assay bufferを各well 50 μL添加し、その後5時間インキュベートした。各試験化合物濃度での測定値は、一つの濃度につき96wellプレートの5wellを用いた。脂肪分解抑制活性を持つ化合物のポジティブコントロールとして過去の報告 [Green A et.al., J. Biol. Chem., 1992, 267(5), 3223-9] を参考にNicotinic Acidを用いた。

[3] 測定手順

各wellから40 μLの培養上清を抜き取り上清中の脂肪酸濃度を測定した。脂肪酸濃度の測定は上記NEFA-Cテストワコーを用いて次の通り行なった。各wellから抜き取った40 μL

の培養上清にキットに含まれるA液80 μ Lを添加し37 $^{\circ}$ Cで10分間インキュベートした。その後B液160 μ Lを添加しさらに37 $^{\circ}$ Cで10分間インキュベートして、波長550nmにおける吸光度を測定した。同時にキットに含まれる標準脂肪酸溶液を希釈して容量40 μ Lの希釈系列を作成し、上記と同様の操作によりA液およびB液を添加後、吸光度を測定してキットの説明書に従い検量線を作成した。求めた検量線を基に培養上清中の脂肪酸濃度を算出した。脂肪酸濃度の低下率は、最終濃度100 μ MのNicotinic Acid添加時の低下率を100%として、次式により算出した。

【 0 6 8 4 】

脂肪酸濃度低下率(%) =

[(試験化合物添加群の脂肪酸濃度 - Nicotinic Acid添加群の脂肪酸濃度) / (Control 群の脂肪酸濃度 - Nicotinic Acid添加群の脂肪酸濃度)] \times 100

上記脂肪酸濃度低下率を次式で表される4パラメータロジステックモデル (XLfit 4.1 : CTCラボラトリーシステム社参照) を用いてフィッティングを行い、得られたフィッティング式を基に50%の脂肪酸濃度低下率を与える試験化合物濃度としてIC₅₀値を算出した。

【 0 6 8 5 】

$Y = ((A-D)/(1+(x/c)^B))+D$

[4] 結果

実施例化合物の試験結果を表1に示す。

[表 1]

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	
1	1100	
2	535	
3	7	
4	232	
5	663	
6	24	
7	1500	
8	76	30
9	125	
10	151	
11	88	
12	29	
13	40	
14	255	
15	2	
16	29	
17	49	
18	9	40
19	93	
20	30	
21	41	
22	29	
23 a	15	
23 b	103	
24	20	
25	31	
26	10	
27	36	50

2 8	19	
2 9	42	
3 0	42	
3 1	50	
3 2	41	
3 3	7	
3 4	20	
3 5	8	
3 6	12	
3 7	13	10
3 8	4	
3 9	40	
4 0	9	
4 1	9	
4 2	13	
4 3	7	
4 4	8	
4 5	9	
4 6	9	
4 7	8	20
4 8	1000	
4 9	135	
5 0	823	
5 1	264	
5 2	771	
5 3	138	
5 4	228	
5 5	10	
5 6	101	
5 7	161	30
5 8	72	
5 9	5	
6 0	9	
6 1	22	
6 2	28	
6 3	13	
6 4	29	
6 5	18	
6 6	10	40

本発明の化合物は、優れた脂肪分解抑制活性を示し、高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病等の治療もしくは予防のための医薬として有用である。

【0686】

(製剤例1)

実施例の化合物(10mg)、コロイド性二酸化ケイ素(0.2mg)、ステアリン酸マグネシウム(5mg)、微結晶性セルロース(175mg)、デンプン(10mg)、および、ラクトース(98.8mg)を用いて、周知の方法にしたがって、錠剤を製造する。得られた錠剤には、必要に応じて、コーティングを施すことができる。

【産業上の利用可能性】

【 0 6 8 7 】

本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理上許容される塩は、脂肪分解抑制活性、血中脂質レベルの制御作用(例えば、NEFAもしくはTGの低下作用)、in vivo活性、溶解性、経口吸収性、代謝安定性、血中濃度、バイオアベイラビリティ(BA)、組織移行性、物理的安定性、薬物相互作用、安全性[例えば、紅潮(flushing)]等の点で優れた性質を有し、医薬、好適には、低HDL血症、高コレステロール血症、高LDL血症、高VLDL血症、高TG血症、高脂血症、異常脂質血症(dislipidaemia)、脂質代謝異常症、動脈硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性、心不全、心筋梗塞、心血管疾患、脳卒中、肥満、アングINA、慢性腎不全、末梢血管障害、非アルコール性脂肪性肝炎、神経性食欲不振、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、精神分裂病、筋萎縮性側索硬化症の治療もしくは予防、または、心血管疾患もしくは冠状動脈性心疾患に基づくイベント発生もしくは死亡率の減少のための医薬、より好適には、高脂血症、異常脂質血症、脂質代謝異常症、動脈硬化症、または、II型糖尿病の治療もしくは予防のための医薬、さらに好適には、異常脂質血症または脂質代謝異常症の治療もしくは予防(好適には、治療)のための医薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10

(74)代理人 100164460

弁理士 児玉 博宣

(74)代理人 100119622

弁理士 金原 玲子

(72)発明者 鈴木 敬子

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 山口 孝弘

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 田村 明弘

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共R Dアソシエ株式会社内

(72)発明者 西澤 友宏

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

(72)発明者 山口 充洋

東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第2007/120575(WO, A1)

国際公開第2007/002557(WO, A1)

国際公開第2007/057922(WO, A1)

特表2008-518957(JP, A)

国際公開第2007/075749(WO, A1)

国際公開第2007/015744(WO, A1)

J. Med. Chem., 2007年, Vol. 50, No. 25, p. 6303-6306

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 7 / 3 4

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

C 0 7 D 4 1 7 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

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