

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-511752

(P2005-511752A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07H 17/08  
A61K 31/7048  
A61P 31/04

F I

C07H 17/08 C S P B  
A61K 31/7048  
A61P 31/04

テーマコード (参考)

4C057  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 162 頁)

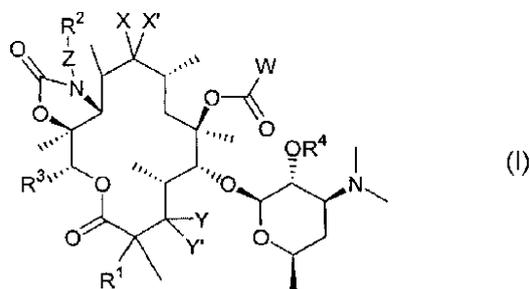
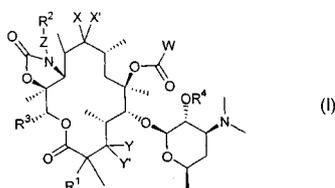
(21) 出願番号 特願2003-551156 (P2003-551156)  
(86) (22) 出願日 平成14年11月21日 (2002.11.21)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年6月7日 (2004.6.7)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/037433  
(87) 国際公開番号 W02003/050132  
(87) 国際公開日 平成15年6月19日 (2003.6.19)  
(31) 優先権主張番号 60/338, 566  
(32) 優先日 平成13年12月5日 (2001.12.5)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 60/392, 513  
(32) 優先日 平成14年6月28日 (2002.6.28)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598093026  
オーソー・マクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国ニュージャージー州088  
69-0602ラリタン・ユーエスルート  
ナンバー202  
(74) 代理人 100060782  
弁理士 小田島 平吉  
(72) 発明者 ヘニンガー, トッド・シー  
アメリカ合衆国ニュージャージー州088  
29ハイブリッジ・チャーチストリート4  
2  
(72) 発明者 マシーラグ, マーク・ジェイ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州088  
76ブランチバード・セネカトレイル8  
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗バクテリア剤として有効なエリスロマイシンの6-O-アシルケトールド (ketolide) 誘導体

(57) 【要約】

【化1】



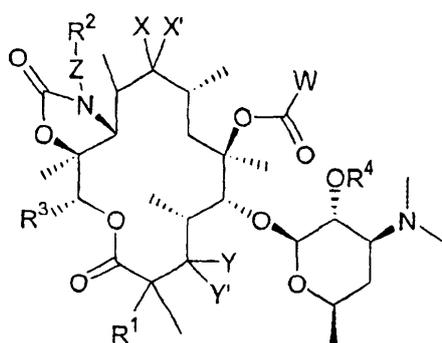
式 (I) の 6 - O - アシルケトールド抗バクテリア剤であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $X'$ 、 $Y$ および $Y'$ は本明細書に記載のとおりであり、そこでそれらの置換基は説明に示された意味をもつ。これらの化合物は抗バクテリア剤として有効である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式

## 【化 1】



式1

10

[ 式中、

$R^1$  は水素、ハロゲンおよびヒドロキシから成る群から選択され、

$Z$  は  $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-C_{1-6}$  アルケニル、 $-C_{1-6}$  アルケニル、 $-O-C_{1-6}$  アルケニル、 $NH-C_{1-6}$  アルキニル、 $-C_{1-6}$  アルキニル および  $-O-C_{1-6}$  アルキニル から成る群から選択され、ここで  $n$  は 0 ~ 5 の整数である、

20

$R^2$  は水素、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、

$R^3$  は水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリール ( $C_{1-10}$ ) アルキル、アリール ( $C_{2-10}$ ) アルケニル、アリール ( $C_{2-10}$ ) アルキニル、ヘテロシクロ ( $C_{1-10}$ ) アルキル、ヘテロシクロ ( $C_{2-10}$ ) アルケニルおよびヘテロシクロ ( $C_{2-10}$ ) アルキニル、 $C_3-C_6$  シクロアルキル、 $C_5-C_8$  シクロアルケニル、各アルキルもしくはアルコキシ基に 1 ~ 6 炭素原子を含むアルコキシアルキルおよび、各アルキルもしくはチオアルキル基に 1 ~ 6 炭素原子を含むアルキルチオアルキルから成る群から選択され、

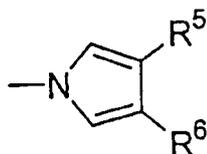
30

$R^4$  は水素もしくはヒドロキシ保護基であり、

$W$  は

(1) 式

## 【化 2】



40

(ここで、

$R^5$  および  $R^6$  は水素、 $CN$ 、 $-C(NH)CHR^{10}R^{11}$ 、ニトロ、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_3-C_8$  シクロアルキル、 $C_5-C_8$  シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、ここで

$R^7$  および  $R^8$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから成る群から独立に選択され、そして

50

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択されるか、もしくは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、それらが結合している原子と一緒に、場合により置換された 4 ~ 8 員炭素環式環を形成し、ここで置換基は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から選択される )

の置換ピロール、

(2) -  $OR^9$

(ここで、

$R^9$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキルおよび  $C_5 - C_8$  - シクロアルケニルから成る群から独立に選択される )、

10

(3) -  $NR^{10} OR^{11}$

(ここで、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択されるか、もしくは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、それらが結合している原子と一緒に、場合により置換された 5 ~ 8 員複素環式環を形成し、ここで、置換基は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から選択される )、

20

(4) -  $NR^{12} NR^{13} R^{14}$

(ここで、

$R^{12}$ 、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択されるか、または

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換された 5 ~ 8 員複素環式環を形成し、ここで置換基が  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から選択されるかまたは

$R^{13}$  および  $R^{14}$  が、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換された 3 ~ 8 員複素環式環もしくは場合により置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリーール環を形成し、ここで置換基が  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から選択される )、

30

(5) -  $NR^{15} N = CHR^{13a}$

(ここで、

$R^{15}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択され、そして

$R^{13a}$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択される )、

40

(6) -  $NR^{10} NR^{11} C(O)R^{16}$

(ここで、

$R^{16}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択される )、

(7) -  $NR^{10} NR^{11} C(O)OR^{17}$

(ここで、

$R^{17}$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロア

50

リールから成る群から独立に選択される)、



(ここで、

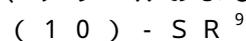
$R^{18}$  および  $R^{19}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択されるか、または  $R^{18}$  および  $R^{19}$  が、それらが結合している窒素と一緒にあって、場合により置換された 3 ~ 8 員複素環式環もしくは場合により置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリール環を形成し、ここで置換基が  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択される)、



(ここで、

$R^{20}$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、そして

$R^{21}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、 $C_2 - C_6$  アシル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択される)、



(ここで、

$R^9$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキルおよび  $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、から成る群から独立に選択される)、

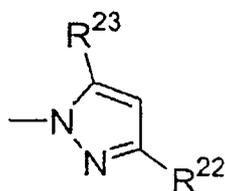


(ここで、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択されるか、もしくは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、それらが結合している原子と一緒にあって、場合により置換された 4 ~ 8 員炭素環式環を形成し、ここで置換基が  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択される)、

(12) 式

【化3】



(式中、

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は水素、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、ここで

$R^7$  および  $R^8$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから成る群から独立に選択される)、

の置換ピラゾール、

から成る群から選択され、

X および X' は、それらが結合する炭素原子と一緒に  $C=O$ 、 $C=NR_c$ 、もしくは  $C=$

10

20

30

40

50

NOR<sub>c</sub>を形成し、ここでR<sub>c</sub>は水素、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから独立に選択される、そして

YおよびY'は、それらが結合する炭素原子と一緒にC=O、-CHOH、C=NR<sub>c</sub>もしくはC=NOR<sub>c</sub>を形成し、ここでR<sub>c</sub>は水素、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから独立に選択される]、

の化合物もしくは光学異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体もしくはそれらのラセミ混合物、または医薬として許容できるそれらの塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項2】

請求項1の化合物および医薬として許容できる担体を含んで成る医薬組成物。

10

【請求項3】

バクテリア感染により誘起されたもしくはそれに起因した状態を有する被験者を処置する方法であって、治療的有効量の請求項1に記載の式Iの化合物を前記被験者に投与することを含んで成る方法。

【請求項4】

被験者がバクテリア感染により誘起されたもしくはそれに起因した状態を罹患することを予防する方法であって、予防的有効量の請求項1に記載の式1の化合物を被験者に投与することを含んで成る方法。

【請求項5】

前記状態がコミュニティ獲得肺炎、上気道および下気道感染症、皮膚および軟組織感染症、髄膜炎、病院獲得肺感染症並びに骨および関節の感染症から選択される、請求項3もしくは4の方法。

20

【請求項6】

前記バクテリアが黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮菌(*S. Epidermidis*)、肺炎双球菌(*S. pneumoniae*)、腸内球菌(*Enterococcus spp.*)、カタル性モラキセラ(*Moraxella catarrhalis*)およびインフルエンザ菌(*H. influenzae*)から選択される請求項3もしくは4の方法。

【請求項7】

前記バクテリアがグラム-陽性球菌である請求項3もしくは4の方法。

30

【請求項8】

前記グラム-陽性球菌が抗生物質耐性である、請求項3の方法。

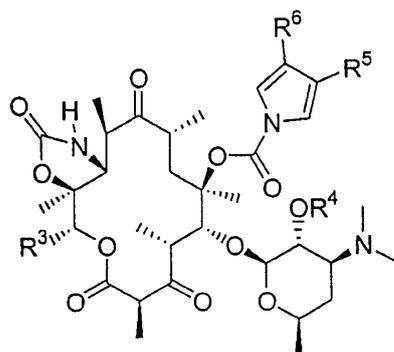
【請求項9】

前記グラム-陽性球菌がエリスロマイシン-耐性である、請求項8の方法。

【請求項10】

式

【化4】



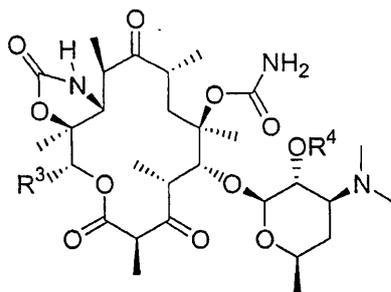
40

[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は前記に定義のとおりである]を有する化合物の調製法であって、

a) 式

50

## 【化5】



10

を有する化合物を適当に置換された1,4-ジアルデヒドもしくは1,4-ジアルデヒド同等物および酸で処理すること、並びに

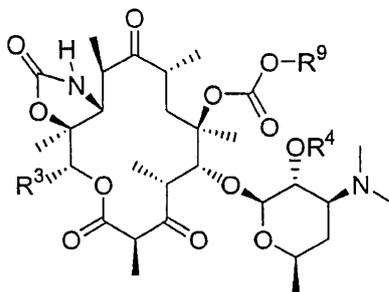
b)  $R^4$  がヒドロキシ保護基である時には、場合によっては2'-ヒドロキシ基を脱保護すること、

を含んで成る方法。

## 【請求項11】

式

## 【化6】



20

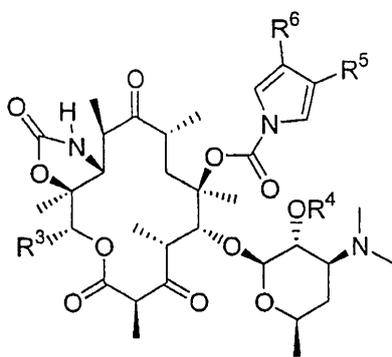
[式中、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^9$  は前記に定義のとおりである]

を有する化合物の調製法であって、

a) 式

30

## 【化7】



40

[式中、 $R^5$  および  $R^6$  は前記に定義のとおりである]

を有する化合物を塩基の存在下で式  $R^9$  OH のアルコールで処理すること、および

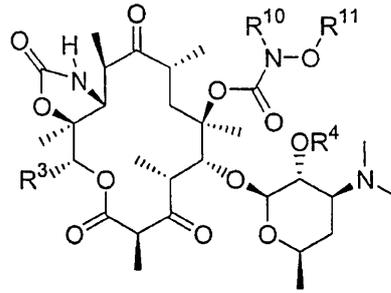
b)  $R^4$  がヒドロキシ保護基である時には、場合によっては2'-ヒドロキシ基を脱保護すること、

を含んで成る方法。

## 【請求項12】

式

## 【化 8】

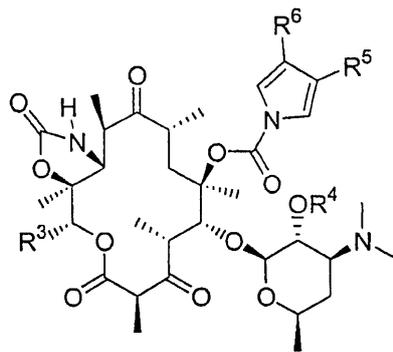


10

[ 式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は前記に定義のとおりである ]  
 を有する化合物の調製法であって、

a) 式

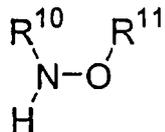
## 【化 9】



20

[ 式中、 $R^5$  および  $R^6$  は前記に定義のとおりである ]  
 を有する化合物を式

## 【化 10】



30

を有する化合物で処理すること、および

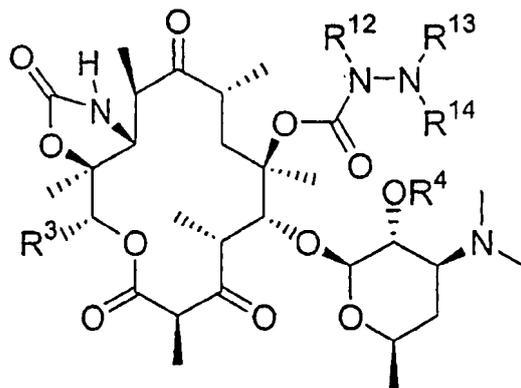
b)  $R^4$  がヒドロキシ保護基である時には、場合によっては 2'-ヒドロキシ基を脱保護すること、

を含んで成る方法。

## 【請求項 13】

式

## 【化 1 1】

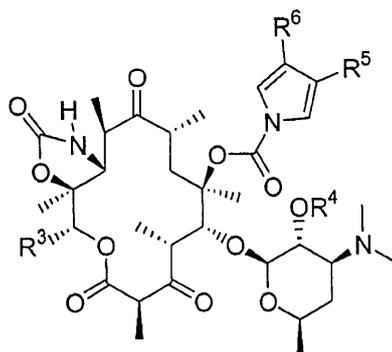


10

[ 式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は前記に定義のとおりである ]  
を有する化合物の調製法であって、

a) 式

## 【化 1 2】



20

[  $R^5$  および  $R^6$  は前記に定義のとおりである ]

を有する化合物をヒドラジンまたはモノ -、ジ - もしくはトリ - 置換ヒドラジンで処理すること、

30

b) 場合によっては段階 (a) の生成物 [ここで、 $R^{13}$  もしくは  $R^{14}$  の少なくとも 1 個は水素である] をアルデヒド、酸触媒および還元剤で処理すること、

c) 場合によっては段階 (b) の生成物 [ここで、 $R^3$  もしくは  $R^{14}$  のいずれかは水素である] をアルデヒド、酸触媒および還元剤で処理すること、

d) R がヒドロキシ保護基である時には、場合によっては 2' - ヒドロキシ基を脱保護すること、

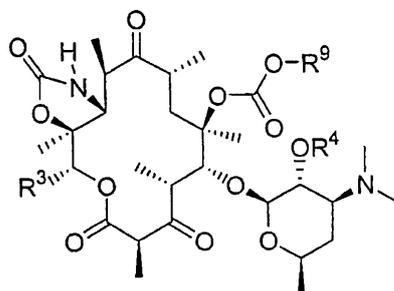
を含んで成る方法。

## 【請求項 1 4】

式

40

## 【化 1 3】



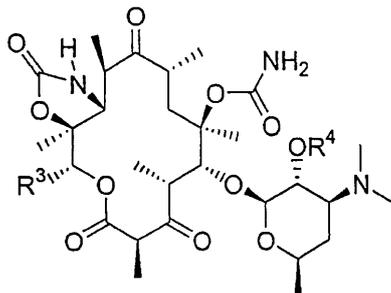
50

[ここで、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^9$  が前記に定義のとおりである]

を有する化合物の調製法であって、

a) 式

【化14】



10

を有する化合物を適当に置換された1,4-ジアルデヒドもしくは1,4-ジアルデヒド同等物および酸で処理すること、および

b) 段階(a)で得られた化合物を塩基の存在下で式 $R^9-OH$ のアルコール(ここで、 $R^9$ は前記に定義のとおりである)で処理すること、

c)  $R^4$ がヒドロキシ保護基である時には、場合によっては2'-ヒドロキシ基を脱保護すること、

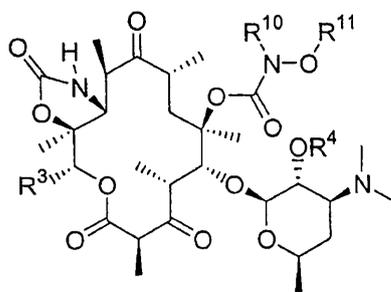
を含んで成る方法。

【請求項15】

20

式

【化15】



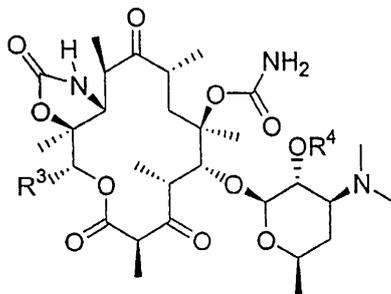
30

[ここで、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は前記に定義のとおりである]

を有する化合物の調製法であって、

a) 式

【化16】



40

を有する化合物を適当に置換された1,4-ジアルデヒドもしくは1,4-ジアルデヒド同等物および酸で処理すること、

b) 段階(a)で得られた化合物を式



## 【請求項 17】

$R^2$  が水素であり、 $Z$  が  $-(CH_2)_n-$  であり、そして  $n$  が 0 である、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 18】

$W$  が請求項 1 に記載の (1)、(2)、(3) および (4) の基から成る群から選択される、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 19】

$R^3$  がエチルである、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 20】

$R^4$  が水素、アシルもしくはアロイルである、請求項 1 の化合物。

10

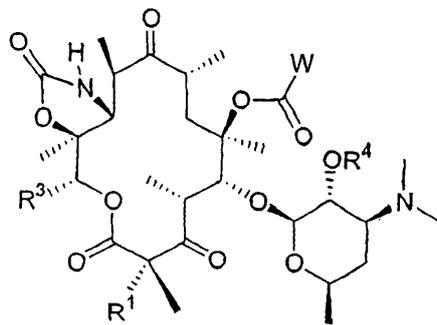
## 【請求項 21】

$R^2$  が水素であり、 $Z$  が  $-(CH_2)_n-$  であり、 $n$  が 0 であり、 $W$  が請求項 1 に記載の基 (1)、(2)、(3) および (4) から成る群から選択され、 $R^3$  がエチルであり、そして  $R^4$  が水素である、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 22】

式 1' :

## 【化 20】



式1'

20

[ここで  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $W$  が請求項 1 に定義されたとおりである] を有する請求項 1 の化合物。

30

## 【請求項 23】

$R^1$  が H および F から成る群から選択される、請求項 22 の化合物。

## 【請求項 24】

$R^3$  がエチルである、請求項 22 の化合物。

## 【請求項 25】

$R^4$  が H およびアシルから成る群から選択される、請求項 22 の化合物。

## 【請求項 26】

$W$  が請求項 1 に記載の基 (1)、(2)、(3)、(4)、(10)、(11) および (12) から成る群から選択される、請求項 22 の化合物。

40

## 【請求項 27】

$R^1$  が H であり、 $R^3$  がエチルである、請求項 22 の化合物。

## 【請求項 28】

$R^1$  が F であり、 $R^3$  がエチルである、請求項 22 の化合物。

## 【請求項 29】

$R^1$  が H および F から成る群から選択され、 $R^3$  がエチルであり、そして  $R^4$  が H である、請求項 22 の化合物。

## 【請求項 30】

$W$  が請求項 1 に記載の基 (1)、(2)、(3)、(4)、(10)、(11) および (12) から成る群から選択される、請求項 29 の化合物。

50

## 【請求項 3 1】

Wが基(2)であり、 $R^9$ が $C_3 - C_8$ -アルケニルおよび $C_3 - C_8$ -アルキニルから成る群から独立に選択される、請求項 3 0 の化合物。

## 【請求項 3 2】

$C_3 - C_8$ -アルケニルもしくは $C_3 - C_8$ -アルキニルがアリールもしくはヘテロアリールで置換されている、請求項 3 1 の化合物。

## 【請求項 3 3】

アリールもしくはヘテロアリールがヘテロアリールで置換されている、請求項 3 2 の化合物。

## 【請求項 3 4】

$R^9$ がフルオロおよび、アリールもしくはヘテロアリールから成る群から選択される置換基で置換された $C_3 - C_8$ -アルケニルである、請求項 3 1 の化合物。

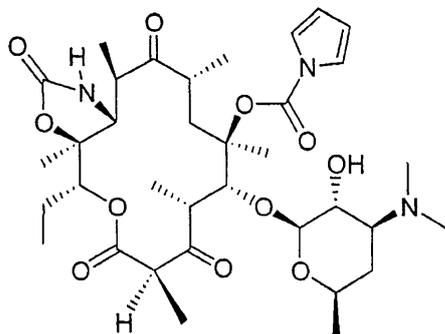
## 【請求項 3 5】

アリールもしくはヘテロアリールがヘテロアリールで置換されている、請求項 3 4 の化合物。

## 【請求項 3 6】

式

## 【化 2 1】



10

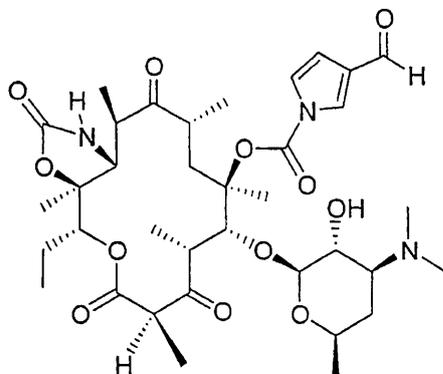
20

を有する請求項 1 の化合物。

## 【請求項 3 7】

式

## 【化 2 2】



30

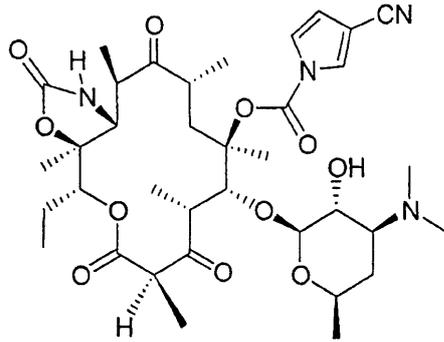
40

を有する請求項 1 の化合物。

## 【請求項 3 8】

式

【化 2 3】



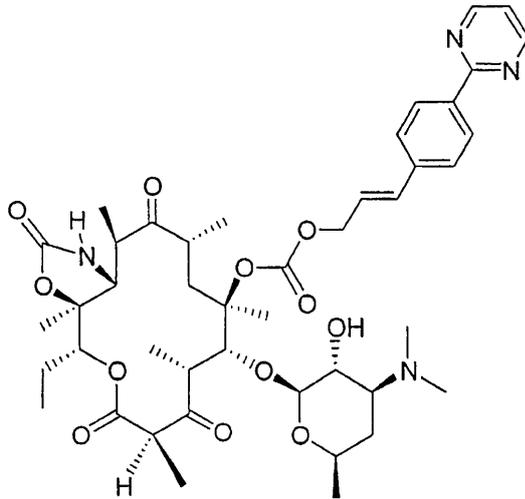
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 3 9】

式

【化 2 4】



20

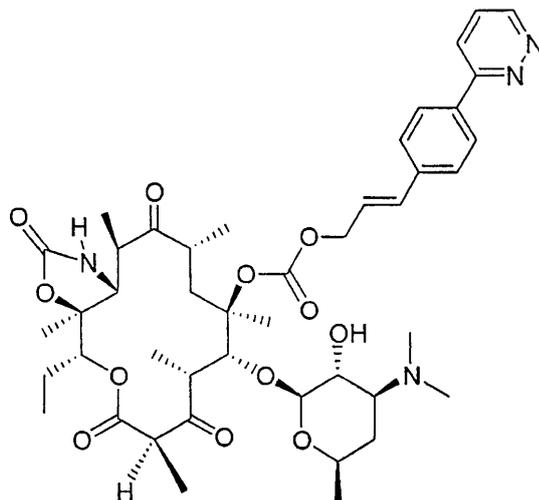
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 0】

式

【化 2 5】



40

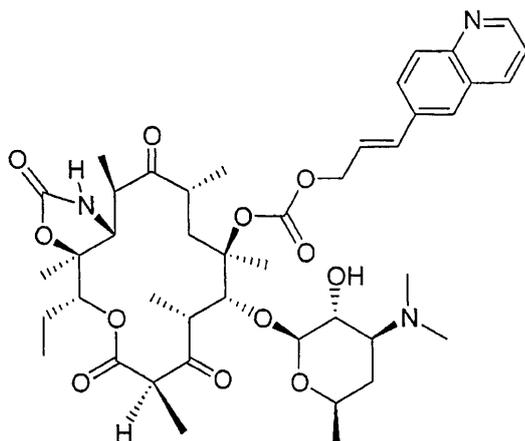
50

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 1】

式

【化 2 6】



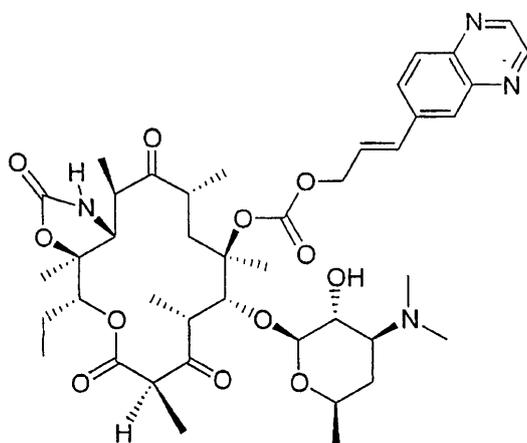
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 2】

式

【化 2 7】



20

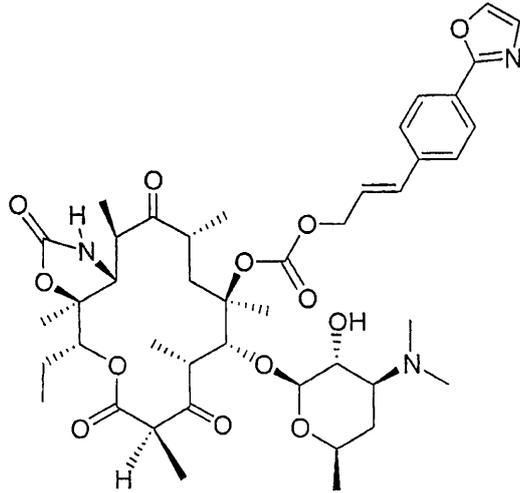
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 3】

式

【化 2 8】



10

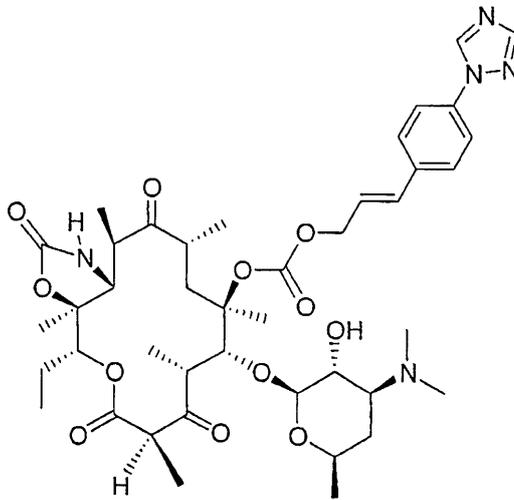
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 4】

式

【化 2 9】

20



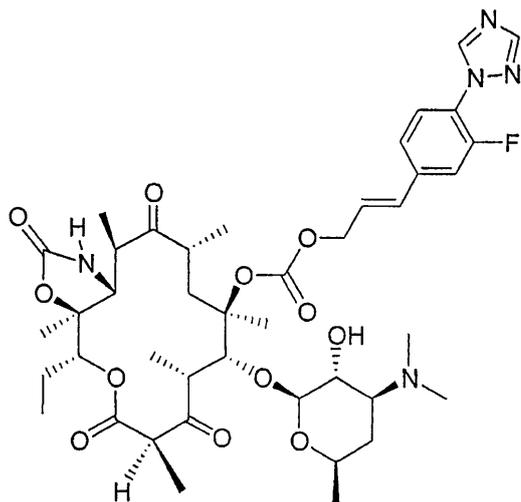
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 5】

式

【化 3 0】



10

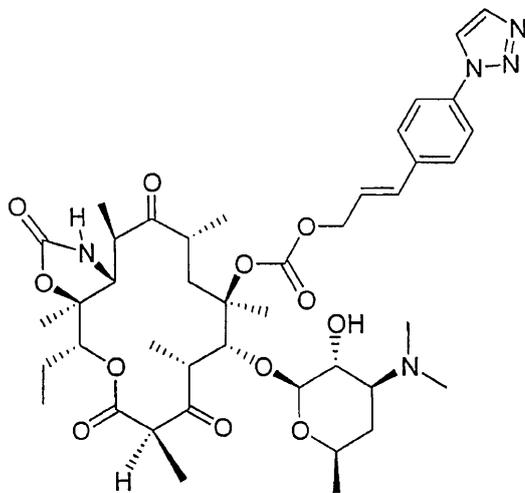
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 6】

式

【化 3 1】

20



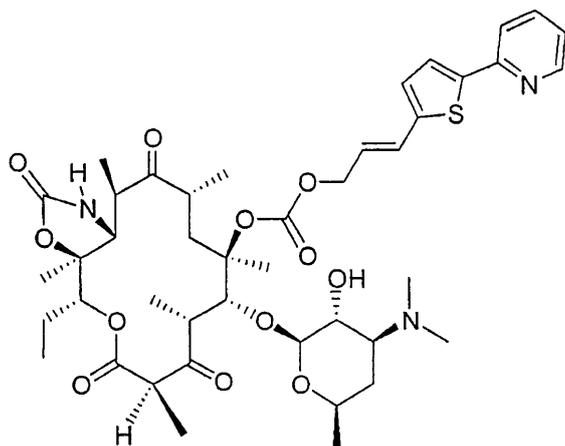
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 7】

式

【化 3 2】



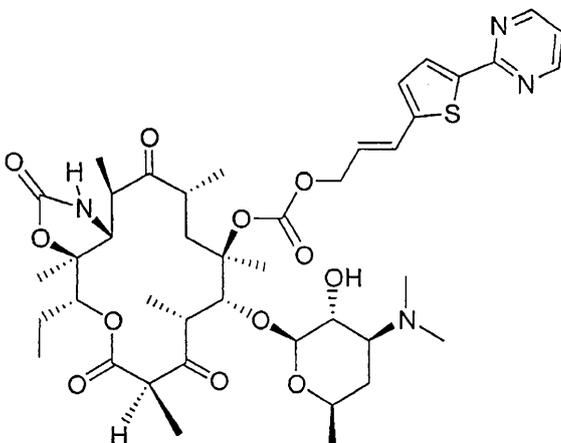
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 8】

式

【化 3 3】



20

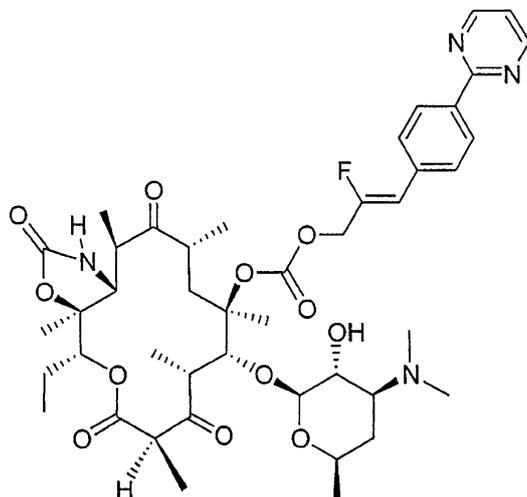
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 9】

式

30

【化 3 4】



10

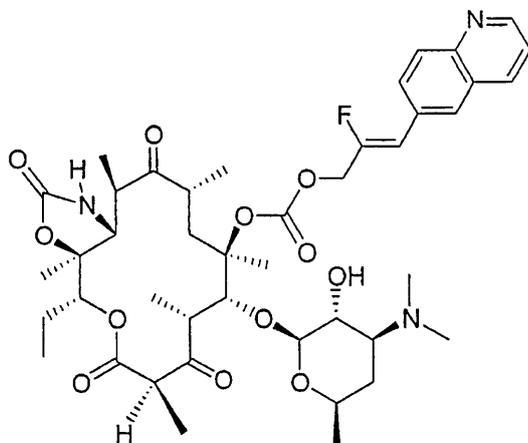
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 0】

式

【化 3 5】

20



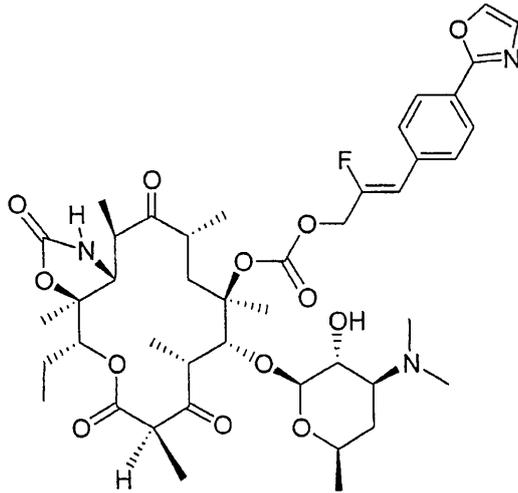
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 1】

式

【化 3 6】



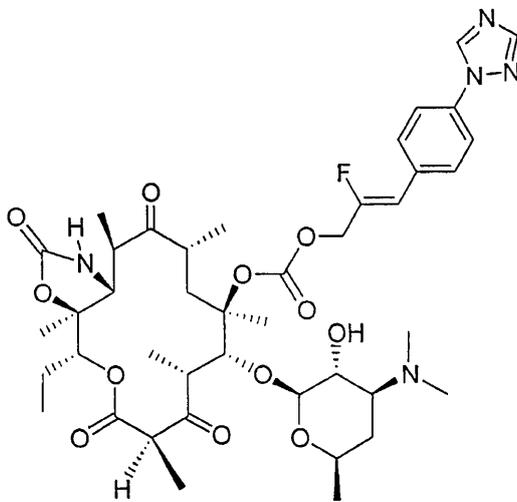
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 2】

式

【化 3 7】



20

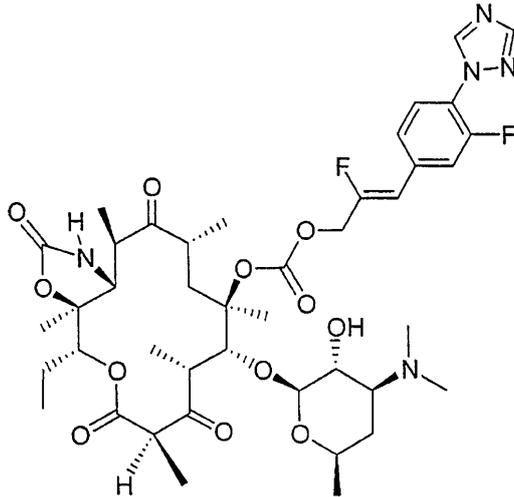
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 3】

式

【化 3 8】



10

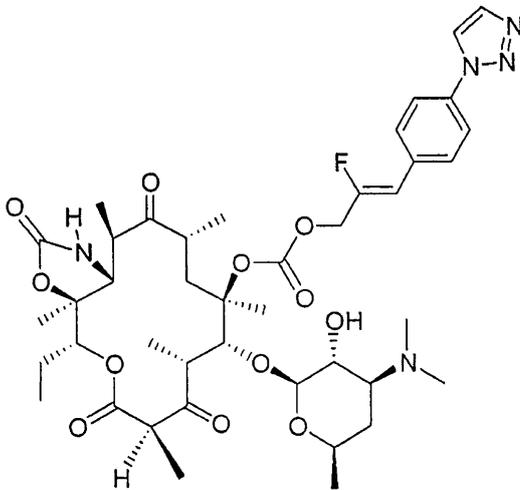
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 4】

式

【化 3 9】

20



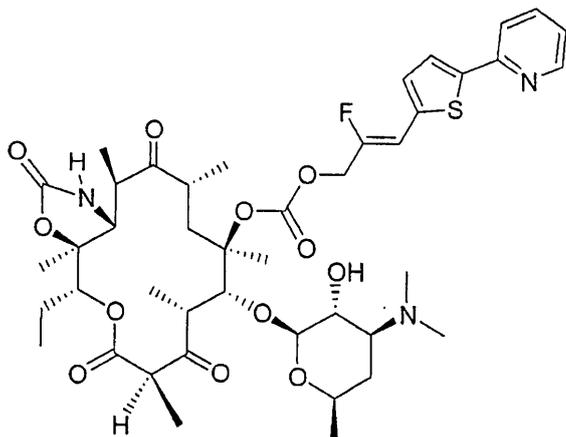
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 5】

式

【化 4 0】



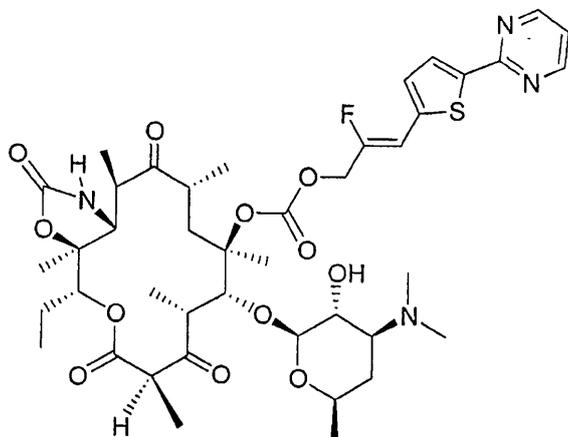
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 6】

式

【化 4 1】



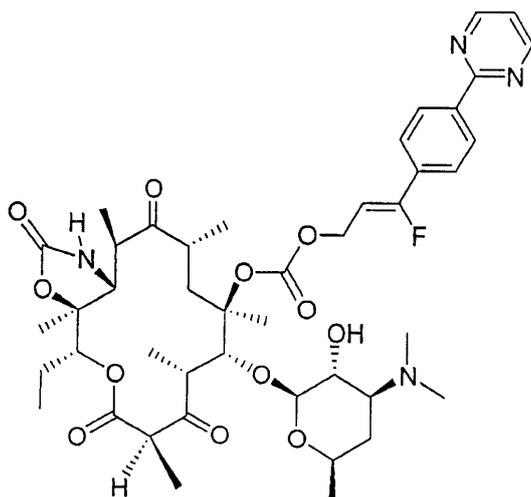
20

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 7】

式

【化 4 2】



40

50

を有する請求項 1 の化合物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願との関係】

【0001】

本出願は双方が引用により本明細書に取り入れられている、2002年6月28日出願の仮出願第60/392,513号および2001年12月5日出願の第60/338,566号明細書の35 U.S.C. § 119(e)下の権利を主張する。

【技術分野】

【0002】

本発明は抗菌作用を有するマクロライド化合物、それらの化合物を含有する医薬組成物およびそれらの化合物によるバクテリア感染症を処置する方法の分野に関する。 10

【背景技術】

【0003】

エリスロマイシンはグラム - 陽性およびグラム - 陰性菌により惹起されるバクテリア感染症を処置して予防するために広く使用される周知の抗バクテリア剤である。しかし、酸性環境中でのそれらの低い溶解度のために、それらはしばしば、乏しい、かつ異常な経口吸収のような副作用を担持する。他の抗バクテリア剤のように、エリスロマイシンに対して耐性もしくは不十分な感受性を有する菌種 (bacterial strains) が長い間に発生し、コミュニティ獲得肺炎、上気道および下気道感染症、皮膚および軟組織感染症、髄膜炎、病院獲得肺炎並びに骨および関節の感染症のような疾患を罹患する患者に認められる。特に問題を提起する病原菌にはメチシリン - 耐性黄色葡萄球菌 (MRSA)、バンコマイシン - 耐性腸内球菌 (VRE) およびペニシリン - およびマクロライド - 耐性肺炎連鎖球菌が含まれる。従って、改善された抗菌作用および/もしくは様々な標的微生物、特にエリスロマイシン - 耐性種に対して予期されなかった選択性を有する新規のエリスロマイシン誘導体化合物を特定するための継続的努力が要望される。 20

【0004】

以下の引用は抗菌作用を有するものと開示された様々なエリスロマイシン誘導体に関する：

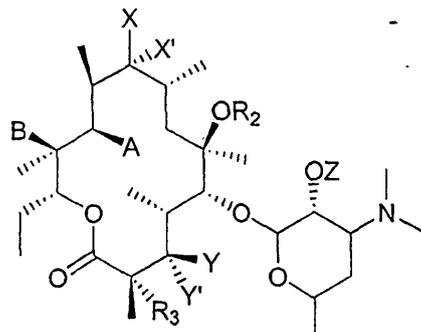
特許文献 1 および Brain 等に対する特許文献 2 はとりわけグラム - 陽性菌しかしまた幾つかのグラム - 陰性菌に「抗バクテリア性を有する」ものと記載された抗バクテリア活性の 6 - カルバメートエリスロマイシン誘導体を開示している (特許文献 1 および 2 参照)。 30

【0005】

すべて Agouridas 等に対する特許文献 3、4 および 5 は、それらすべてが抗生物質として有効であると記載されている、式

【0006】

【化 1】



【0007】

[ここで、置換基はそれぞれの引用文献中に記載されたとおりである] のものようなエリスロマイシン化合物を開示している (特許文献 3、4 および 5 参照) 50

。  
【0008】

Or等に対する特許文献6および特許文献7(Or等)はエリスロマイシンAおよび6-O-アシルエリスロマイシンAに比較して増加した酸安定性を有し、グラム陰性菌およびマクロライド耐性グラム陽性菌に対して増加した活性を有すると記載された6-O-置換ケトライド(ketolides)を開示している(特許文献6および7を参照)。

【0009】

特許文献8(Or等)はバクテリア感染症の処置および予防に有効であると記載された3環式エリスロマイシン誘導体を開示している(特許文献8参照)。

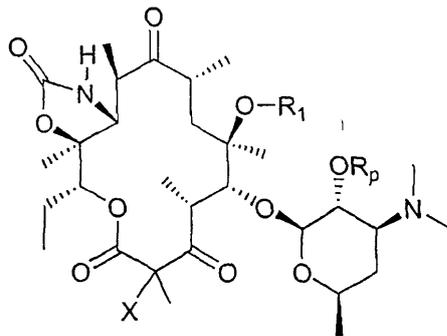
【0010】

10

特許文献9(Phan等)は抗菌作用を有すると記載されている、式

【0011】

【化2】



20

【0012】

[ここで置換基はそれぞれの引用文献中に記載のとおりである] の2-ハロ-6-O-置換ケトライド誘導体を開示している(特許文献9参照)。

【0013】

特許文献10(Or等)は抗菌作用を有する6,11-架橋エリスロマイシン誘導体を開示している(特許文献10参照)。

【0014】

30

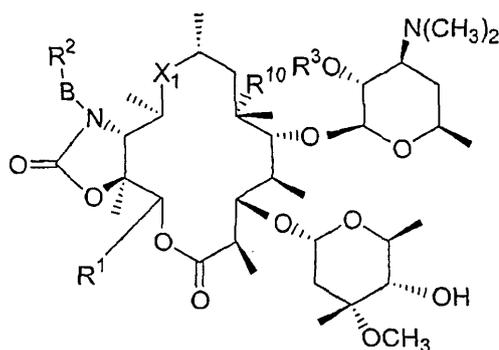
特許文献11(Phan等)は哺乳動物の感染の処置および予防のための抗バクテリア剤として有効な6-O-カルバメートケトライド誘導体を開示している(特許文献11参照)。

【0015】

Kaneko等に対する特許文献12は哺乳動物における抗バクテリアおよび抗原生動物剤として有効な以下の式

【0016】

【化3】



40

【0017】

[ここで、置換基は引用文献に記載のとおりである]

50

のマクロライド化合物を開示している（特許文献12参照）。

【0018】

KanekoおよびMcMillenに対する特許文献13は抗バクテリア、抗原生動物および/もしくはプロキネティック剤（prokinetic agents）として有効な新規のエリスロマイシン誘導体を開示している（特許文献13参照）。

【0019】

Dirlam等に対する特許文献14は哺乳動物（ヒトを含む）、魚および鳥における抗バクテリアおよび抗原生動物剤として有効である13-メチル-エリスロマイシン誘導体を開示している（特許文献14参照）。

【0020】

Ma等に対する特許文献15はバクテリア感染症を処置するのに有効なC-2修飾エリスロマイシン誘導体を開示している（特許文献15参照）。

【0021】

Hlasta等に対する特許文献16は抗感染作用を有し、バクテリアおよび原生動物感染症の処置に有効な一連のエリスロマイシンケトーライドを開示している（特許文献16参照）。

【0022】

Hlasta等に対する特許文献17はバクテリアおよび原生動物感染症の処置、そして胃腸運動に関与する他の症状の処置に有効なエリスロマイシン類似体を開示している（特許文献17参照）。

【0023】

Or等に対する特許文献18は抗菌作用を有する多環式エリスロマイシン化合物を開示している（特許文献18参照）。

【0024】

Or等に対する特許文献19は抗菌作用を有する3'-N-修飾6-O-置換エリスロマイシンケトーライド化合物を開示している（特許文献19参照）。

【特許文献1】欧州特許第216,169号明細書

【特許文献2】米国特許第4,826,820号明細書

【特許文献3】米国特許第5,444,051号明細書

【特許文献4】米国特許第5,561,118号明細書

【特許文献5】米国特許第5,770,579号明細書

【特許文献6】米国特許第5,866,549号明細書

【特許文献7】国際公開第98/09978号パンフレット

【特許文献8】国際公開第97/17356号パンフレット

【特許文献9】国際公開第99/21871号パンフレット

【特許文献10】国際公開第99/21864号パンフレット

【特許文献11】国際公開第00/75156号パンフレット

【特許文献12】欧州特許第1146051号明細書

【特許文献13】欧州特許第1114826号明細書

【特許文献14】国際公開第00/71557号パンフレット

【特許文献15】米国特許第6,355,620号明細書

【特許文献16】国際公開第02/032918号パンフレット

【特許文献17】国際公開第00/062783号パンフレット

【特許文献18】米国特許第5,922,683号明細書

【特許文献19】米国特許第6,034,069号明細書

【発明の開示】

【0025】

本発明は式1：

【0026】

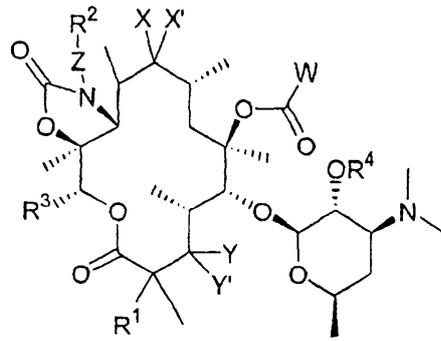
10

20

30

40

## 【化4】



式1

10

## 【0027】

[式中、

$R^1$  は水素、ハロゲンおよびヒドロキシから成る群から選択され、

$Z$  は  $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-C_1-C_6$  アルケニル、 $-C_1-C_6$  アルケニル、 $-O-C_1-C_6$  アルケニル、 $NH-C_1-C_6$  アルキニル、 $-C_1-C_6$  アルキニル、および  $-O-C_1-C_6$  アルキニルから成る群から選択され、ここで  $n$  は 0 ~ 5 の整数である、

20

$R^2$  は水素、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、

$R^3$  は水素、 $C_1-C_{10}$  アルキル、 $C_2-C_{10}$  アルケニル、 $C_2-C_{10}$  アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリール ( $C_1-C_{10}$ ) アルキル、アリール ( $C_2-C_{10}$ ) アルケニル、アリール ( $C_2-C_{10}$ ) アルキニル、ヘテロシクロ ( $C_1-C_{10}$ ) アルキル、ヘテロシクロ ( $C_2-C_{10}$ ) アルケニルおよびヘテロシクロ ( $C_2-C_{10}$ ) アルキニル、 $C_3-C_6$  シクロアルキル、 $C_5-C_8$  シクロアルケニル、各アルキルもしくはアルコキシ基に 1 ~ 6 炭素原子を含むアルコキシアルキルおよび、各アルキルもしくはチオアルキル基に 1 ~ 6 炭素原子を含むアルキルチオアルキルから成る群から選択され、

30

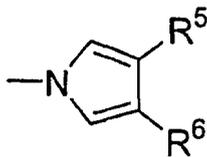
$R^4$  は水素もしくはヒドロキシ保護基であり、

$W$  は

(1) 式

## 【0028】

## 【化5】



40

## 【0029】

(ここで、

$R^5$  および  $R^6$  は水素、 $CN$ 、 $-C(NH)CHR^{10}R^{11}$ 、ニトロ、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $C_1-C_8$  アルキル、 $C_2-C_8$  アルケニル、 $C_2-C_8$  アルキニル、 $C_3-C_8$  シクロアルキル、 $C_5-C_8$  シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、ここで

$R^7$  および  $R^8$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから成る群から独立に選択され、そして

50

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択されるか、もしくは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、それらが結合している原子と一緒に、場合により置換された 4 ~ 8 員炭素環式環を形成し、ここで、置換基が  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から選択される) の置換ピロール、

(2) -  $OR^9$

(ここで、

$R^9$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキルおよび  $C_5 - C_8$  - シクロアルケニルから成る群から独立に選択される)、

(3) -  $NR^{10} OR^{11}$

(ここで、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択されるか、もしくは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、それらが結合している原子と一緒に、場合により置換された 5 ~ 8 員複素環式環を形成し、ここで置換基は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から選択される)、

(4) -  $NR^{12} NR^{13} R^{14}$

(ここで、

$R^{12}$ 、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択されるか、または

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換された 5 ~ 8 員複素環式環を形成し、ここで置換基が  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から選択されるか、または

$R^{13}$  および  $R^{14}$  が、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換された 3 ~ 8 員複素環式環もしくは場合により置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリーール環を形成し、ここで置換基が  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から選択される)、

(5) -  $NR^{15} N = CHR^{13a}$

(ここで、

$R^{15}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択され、そして

$R^{13a}$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択される)、

(6) -  $NR^{10} NR^{11} C(O)R^{16}$

(ここで、

$R^{16}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロアリーールから成る群から独立に選択される)、

(7) -  $NR^{10} NR^{11} C(O)OR^{17}$

(ここで、

$R^{17}$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリーールおよびヘテロア

リールから成る群から独立に選択される)、



(ここで、

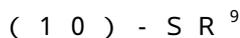
$R^{18}$  および  $R^{19}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択されるか、または  $R^{18}$  および  $R^{19}$  が、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換された 3 ~ 8 員複素環式環もしくは場合により置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリール環を形成し、ここで置換基が  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択される)、



(ここで、

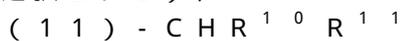
$R^{20}$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、そして

$R^{21}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、 $C_2 - C_6$  - アシル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択される)、



(ここで、

$R^9$  は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキルおよび  $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、から成る群から独立に選択される)、



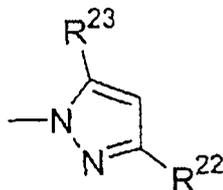
(ここで、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は水素、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_8$  - アルケニル、 $C_3 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択されるか、もしくは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、それらが結合している原子と一緒に、場合により置換された 4 ~ 8 員炭素環式環を形成し、ここで置換基は  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択される)、

(12) 式

【0030】

【化6】



【0031】

(式中、

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は水素、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_2 - C_8$  - アルケニル、 $C_2 - C_8$  - アルキニル、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$  - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、ここで

$R^7$  および  $R^8$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから成る群から独立に選択される)、

の置換ピラゾール、

10

20

30

40

50

から成る群から選択され、

X および X' は、それらが結合する炭素原子と一緒に  $C=O$ 、 $C=NR_c$ 、もしくは  $C=NO R_c$  を形成し、ここで  $R_c$  は水素、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから独立に選択される、そして

Y および Y' は、それらが結合する炭素原子と一緒に  $C=O$ 、 $-CHOH$ 、 $C=NR_c$ 、もしくは  $C=NO R_c$  を形成し、ここで  $R_c$  は水素、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから独立に選択される ]、

の化合物またはそれらの光学異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体もしくはラセミ混合物、または医薬として許容できるそれらの塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

10

【0032】

以上の式の化合物はヒトおよび動物のような被験者におけるバクテリア感染症の処置のための抗バクテリア剤として有効である。

【0033】

本発明はまた、バクテリア感染により誘起されたもしくはそれに起因した状態を有する被験者を処置する方法に関し、治療的有効量の式1の化合物を前記被験者に投与することを含んで成る方法に関する。

【0034】

本発明は更に、被験者がバクテリア感染により誘起されたもしくはそれに起因した状態を罹患することを予防する方法に関し、予防的有効量の式1の化合物を被験者に投与することを含んで成る方法に関する。

20

【0035】

他の目的および利点は以下の明細書の考察から当業者には明白になるであろう。

【0036】

前記の説明に対して、特定の定義が以下のように適用される。

【0037】

別記されない限り、本明細書中で使用される標準命名法に従って、指定された側鎖の末端部分を最初に記載し、次に結合地点に向かって隣接官能基を記載する。

【0038】

別記されない限り、「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」の用語は、単独で使用されようと、置換基の一部として使用されようと、1~8、もしくはこの範囲内のあらゆる数の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖を含む。「アルキル」の用語は直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を表わす。「アルケニル」は少なくとも1個の炭素-炭素二重結合をもつ直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を表わす。「アルキニル」は少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を表わす。アルキル基には例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-(2-メチル)ブチル、2-ペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシルおよび2-メチルペンチルが含まれる。「アルコキシ」基は前記の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基から形成される酸素エーテルである。「シクロアルキル」基は3~8環炭素、そして好ましくは5~7環炭素を含む。「シクロアルケニル」基は5~8環炭素および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む。アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアルコキシ基は、それらに限定はされないが、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、オキソ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、CN、ニトロ、 $-OCOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-CONR_aR_{ab}$ 、 $-OCONR_aR_b$ 、 $-NHCO R_a$ 、 $-NHCOOR_a$  および  $-NHCONR_aR_b$  を含む群の1種もしくは複数の物質で独立に置換されることができ、ここで、 $R_a$  および  $R_b$  はH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アラルキル、ヘテロアラルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立に選択される。「アラルキル」、「ヘテロア

30

40

50

ラルキル」および「ヘテロシクロアルキル」はそれぞれ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロで置換されたアルキル基である。「アリールアルケニル」、「ヘテロアリールアルケニル」および「ヘテロシクロアルケニル」はそれぞれ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロで置換されたアルケニル基である。「アリールアルキニル」、「ヘテロアリールアルキニル」および「ヘテロシクロアルキニル」はそれぞれ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロで置換されたアルキニル基である。

## 【0039】

本明細書で使用される「アシル」の用語は、単独で使用されようと、置換基の一部として使用されようと、ヒドロキシル基の除去により有機酸から誘導される2～6炭素原子を有する有機基（分枝もしくは直鎖）を意味する。本明細書で使用される「Ac」の用語は、単独で使用されようと、置換基の一部として使用されようと、アセチルを意味する。

10

## 【0040】

「ハロ」もしくは「ハロゲン」の用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。（モノ-、ジ-、トリ-およびペル-）ハロ-アルキル基はその上の水素原子のハロゲンによる独立した置換物により置換されたアルキル基である。

## 【0041】

「アリール」もしくは「Ar」は単独で使用されようと、置換基の一部として使用されようと、それらに限定はされないが、フェニル、1-もしくは2-ナフチル等を含む炭素環式芳香族基である。炭素環式芳香族基はハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_8$ -アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、 $C_1 - C_8$ -アルコキシ、 $C_1 - C_8$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ -アルキル-アミノ、ジ（ $C_1 - C_8$ -アルキル）アミノ、（モノ-、ジ-、トリ-およびペル-）ハロ-アルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルキル-CO-O-、 $C_1 - C_8$ -アルキル-CO-NH-もしくはカルボキサミドによるその上の1～3水素原子の独立した置換物により置換することができる。具体的なアリール基には例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、ベンジル、ベンゾイルオキシフェニル、カルボエトキシフェニル、アセチルフェニル、エトキシフェニル、フェノキシフェニル、ヒドロキシフェニル、カルボキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メトキシエチルフェニル、アセタミドフェニル、トリル、キシリル、ジメチルカルバミルフェニル等が含まれる。「Ph」もしくは「PH」はフェニルを意味する。

20

30

## 【0042】

「ヘテロアリール」は、単独で使用されようと置換基の一部として使用されようと、その1個の環原子がS、OおよびNから選択され、0～3環原子がS、OおよびNから独立に選択される更なるヘテロ原子であり、そして残りの環原子が炭素である5～10環原子を有する環式の完全に不飽和の基を表わす。その基はどの環原子を介しても分子の残りに結合することができる。典型的なヘテロアリール基には例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソチアゾリル、N-オキソ-ピリジニル、1,1-ジオキソチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピロピリジニル、フロピリジニル（例えばフロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニルもしくはフロ[2,3-b]ピリジニル）、イミダゾピリジニル（例えばイミダゾ[4,5-b]ピリジニルもしくはイミダゾ[4,5-c]ピリジニル）、ナフチリジニル、フタラジニル、プリニル、ピリドピリジニル、キナゾリニル、チエノフリル、チエノピリジニルおよびチエノチエニルが含まれる。ヘテロアリール基はハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_8$ -アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、 $C_1 - C_8$ -アルコキシ、 $C_1 - C_8$ -アルキルチオ、C

40

50

$C_1 - C_8$  - アルキル - アミノ、ジ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) アミノ、(モノ -、ジ -、トリ - およびペル -) ハロ - アルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルキル - CO - O -、 $C_1 - C_8$  - アルキル - CO - NH - もしくはカルボキサミドによるその上の 1 ~ 3 水素原子の独立した置換物により置換することができる。ヘテロアリアルはモノ - オキソで置換されて、例えば 4 - オキソ - 1 H - キノリンを与えることができる。

【0043】

「複素環」、「複素環式」および「ヘテロシクロ」の用語は、少なくとも 1 個の炭素原子含有環中に少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する、例えば 3 ~ 7 - 員単環式、7 ~ 11 - 員二環式もしくは 10 ~ 15 - 員の三環式環系である、場合によっては置換された、完全飽和の、一部飽和のもしくは非芳香族環式基を表わす。ヘテロ原子を含む複素環基の各環はそこで窒素および硫黄ヘテロ原子はまた場合によっては酸化されることもできる、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1、2 もしくは 3 ヘテロ原子を有することができる。窒素原子は場合によっては第四級化されることのできる。複素環基はあらゆるヘテロ原子もしくは炭素原子に結合することができる。

10

【0044】

典型的単環式複素環基には、ピロリジニル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、4 - ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニルスルホン、モルホニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1, 3 - ジオキソラン、ジオキサニル、チエタニル、チイラニル、2 - オキシアゼピニル、アゼピニル等が含まれる。典型的二環式複素環基には、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル (例えば、3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル)、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、クロモニル、クマリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、ピペロニル、テトラヒドロキノリニル等が含まれる。複素環基は OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_8$  - アルキル - アミノ、ジ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) アミノ、(モノ -、ジ -、トリ - およびペル -) ハロ - アルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルキル - CO - O -、 $C_1 - C_8$  - アルキル - CO - NH - もしくはカルボキサミドによるその上の 1 ~ 3 水素原子の独立した置換物により置換することができる。

20

30

【0045】

炭素原子の指定番号 (例えば  $C_1 - 8$ ) は、アルキルもしくはシクロアルキル部分中の炭素原子数もしくは、アルキルがその前置根として現れる、より大きい置換基のアルキル部分を独立に意味することとする。

40

【0046】

別記されない限り、1 分子中の具体的な位置のあらゆる置換基もしくは変化物の定義はその分子のいずれの他の部分におけるその定義とも独立であることが意図される。本発明の化合物上の置換基および置換パターンは、化学的に安定で、本明細書に示された方法のみならずまた当該技術分野で周知の方法により容易に合成することができる化合物を提供するように、当業者により選択されることが理解される。

【0047】

「ヒドロキシ保護基」の用語はこれらの目的のために当該技術分野で知られた基を表わす。一般に使用されるヒドロキシ保護基は例えば、引用により本明細書に取り込まれている、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective G

50

roups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)に開示されている。代表的ヒドロキシ保護基は、それらに限定はされないが、テトラヒドロピラニル、ベンジル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、フェニルスルホニル、トリフェニルメチル、三置換シリル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、トリ-イソプロピルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリ-t-ブチルシリル、メチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、t-ブチルジフェニルシリル）、アシルおよびアロイル（例えば、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、4-メトキシベンゾイルおよび4-ニトロベンゾイル）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニル）が含まれる。

10

## 【0048】

本発明に従う化合物が少なくとも1個のステレオジェン中心を有する場合には、それらに従ってエナンチオマーとして存在することができる。化合物が2個以上のステレオジェン中心を有する場合には、それらは更に、ジアステレオマーとして存在することができる。更に、化合物に対する幾つかの結晶形態は多形体として存在することができ、従って、本発明に包含されることが意図される。更に、幾つかの化合物は水（すなわち水和物）もしくは一般の有機溶媒と溶媒和を形成することができ、それらの溶媒和もまた、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

## 【0049】

本発明の幾つかの化合物は、トランスおよびシス異性体をもつことができる。更に、本発明に従う化合物の製法が立体異性体の混合物を与える場合には、これらの異性体は分取クロマトグラフィーのような通常の方法により分離することができる。化合物は単一の立体異性体としてまたは幾つかの可能な立体異性体の混合物としてのラセミ形態で調製することができる。非-ラセミ形態は合成もしくは分離のいずれかにより得ることができる。化合物は例えば、塩形成によるジアステレオマー対の形成のような標準法によりそれらの構成成分のエナンチオマーに分離することができる。化合物はまた、キラル補助剤への共有結合、その後のクロマトグラフィーによる分離および/もしくは結晶学的分離、およびキラル補助剤の除去により分離することができる。あるいはまた、化合物をキラルクロマトグラフィーを使用して分離することができる。

20

## 【0050】

「医薬として許容できる塩」の節は、遊離塩基の所望の薬理的活性を有し、かつ生物学的にもしくはその他で望ましくないことがない、遊離塩基の1種もしくは複数の塩を意味する。これらの塩は無機もしくは有機酸から誘導することができる。無機酸の例は塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸もしくはリン酸である。有機酸の例は酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等である。適した塩は更に、KOH、NaOH、Ca(OH)<sub>2</sub>、Al(OH)<sub>3</sub>、ピペリジン、モルホリン、エチルアミン、トリエチルアミン等のような無機もしくは有機塩基のものである。

30

## 【0051】

様々な量の水を含有する化合物の水和形態、例えば水和物、半水和物およびセスキ水和物形態は本発明の範囲内に包含される。本発明はまた、本発明の化合物のプロドラッグをその範囲内に包含する。概括的に、これらのプロドラッグはインビボで必要な化合物に容易に転化可能な化合物の官能誘導体であろう。従って、本発明の処置法において、「投与すること」の用語は、具体的に開示された化合物による、もしくは具体的には開示することができないが、患者に投与後にインビボで明記された化合物に転化する化合物による、記載された様々な障害の処置を包含することとする。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製の通常の方法は例えば、"Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

40

## 【0052】

50

「被験体」の用語には、限定されずに、あらゆる動物もしくは人工的に修飾された動物が含まれる。具体的な態様として、被験体はヒトである。

【0053】

「薬剤耐性の」もしくは「薬剤耐性」の用語はその定常的、有効濃度において、抗生物質のような現在利用できる抗微生物剤の存在下で生存するための微生物の特徴を表わす。

【0054】

本発明に記載の化合物はそれらの新規の構造による抗菌作用を有し、ヒトおよび動物の細菌感染症の処置のための抗細菌剤として有効である。

【0055】

$R^2$  が水素であり、 $Z$  が  $-(CH_2)_n-$  (ここで  $n$  は 0 である) である、式 1 の化合物は本発明の好ましい態様である。 10

【0056】

$W$  が前記の (1)、(2)、(3) もしくは (4) の基から選択される式 1 の化合物は本発明の他の好ましい態様である。

【0057】

$R^3$  がエチルである式 1 の化合物は本発明の更に他の好ましい態様である。

【0058】

$R^4$  が水素である式 1 の化合物は本発明の更に他の態様である。 $R^4$  はまたアシルおよびアロイルから選択することができる。

【0059】

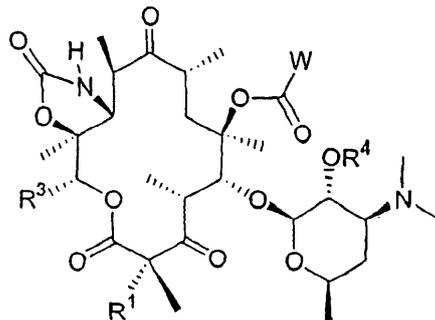
$R^2$  が水素であり、 $Z$  が  $-(CH_2)_n-$  (ここで  $n$  は 0 である) であり、 $W$  が前記の (1)、(2)、(3) もしくは (4) の基から選択され、 $R^3$  がエチルであり、そして  $R^4$  が水素である式 1 の化合物はまた本発明の更にまた好ましい態様である。 20

【0060】

式 1 の化合物の特に好ましい態様は、式 1' :

【0061】

【化 7】



式1'

【0062】

[ここで  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $W$  は前記のとおりである] を有する化合物である。 40

【0063】

$R^1$  が H および F から成る群から選択される式 1' の化合物は本発明の好ましい態様である。

【0064】

$R^3$  がエチルである式 1' の化合物も本発明の好ましい態様である。

【0065】

$R^4$  が H およびアシルから成る群から選択される式 1' の化合物は本発明の更に他の好ましい態様である。 50

## 【0066】

Wが前記のような(1)、(2)、(3)、(4)、(10)、(11)および(12)の基から成る群から選択される式1'の化合物もまた本発明の好ましい態様である。

## 【0067】

R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>3</sup>がエチルである式1'の化合物は本発明の更に他の好ましい態様である。

## 【0068】

R<sup>1</sup>がFであり、R<sup>3</sup>がエチルである式1'の化合物は本発明の更に他の好ましい態様である。

## 【0069】

R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>3</sup>がエチルであり、そしてR<sup>4</sup>がHである式1'の化合物も本発明の好ましい態様である。

10

## 【0070】

Wが前記のような(1)および(2)の基から成る群から選択される式1'の化合物は更に他の本発明の好ましい態様である。

## 【0071】

本発明は更に本発明の化合物の調製法を提供する。

## 【0072】

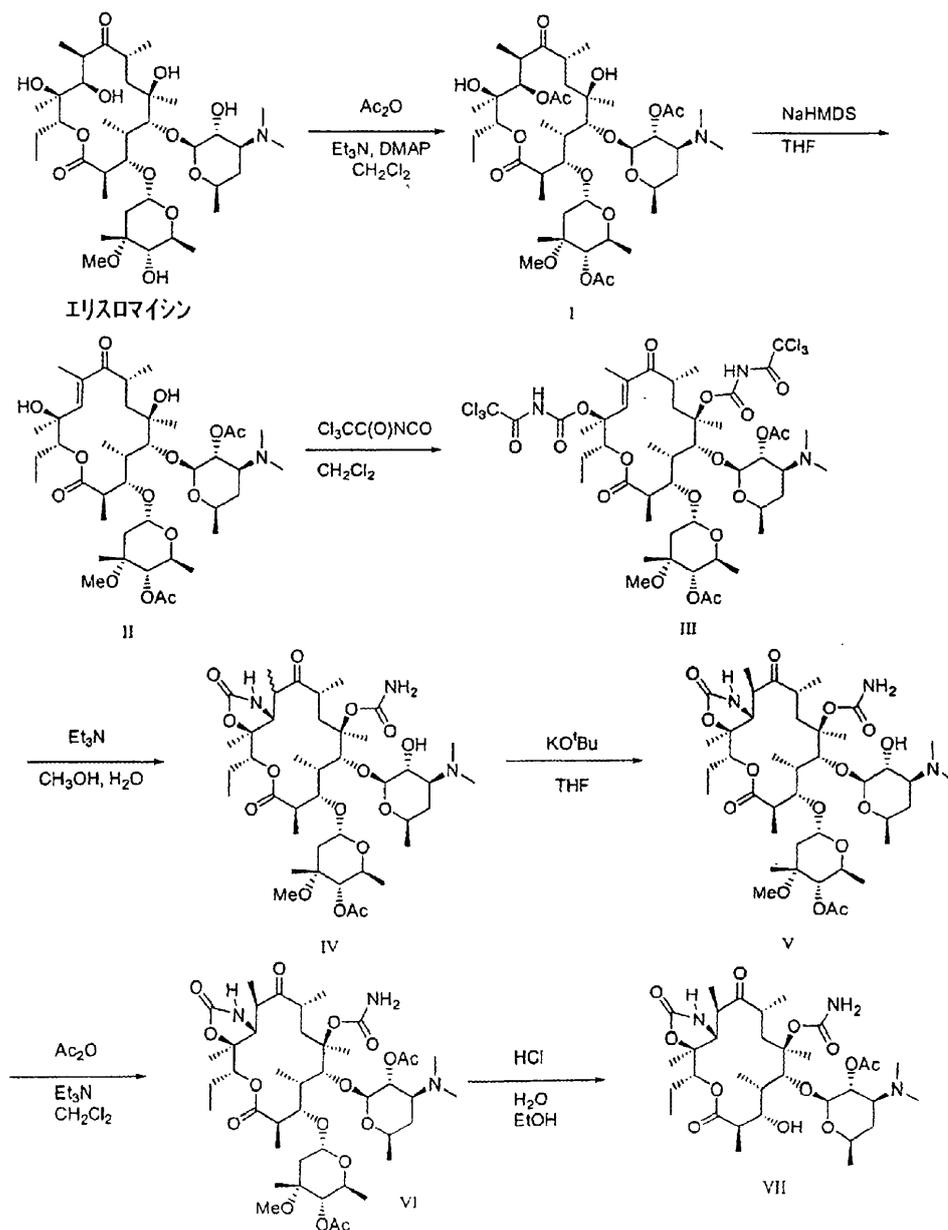
式1の化合物は当該技術分野で周知のエリスロマイシンおよびエリスロマイシン誘導体のような容易に入手できる出発物質から調製することができる。本発明の化合物を調製するための代表的方法はスキーム1~13に概説される。

20

## 【0073】

## 【化 8】

## スキーム1



10

20

30

40

50

## 【0074】

スキーム1は本発明の化合物への、2', 4"-ジアセチル-6-カルバミル-11, 12-ジデオキシ-11, 12-イミノカルボニルオキシエリスロマイシンA (VI) および2'-アセチル-6-カルバミル-11, 12-ジデオキシ-3-O-デスクラジノシル-11, 12-イミノカルボニルオキシエリスロマイシンA (VII) 前駆体の合成法を具体的に示す。

## 【0075】

エリスロマイシンAは2~48時間、-20~37の範囲内の温度で、適当な溶媒(例えばメチレンクロリド、クロロホルムもしくはテトラヒドロフラン(THF))中で、第三級アミン塩基(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはピリジン)およびアシル化触媒(例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP))の存在下で無水酢酸で処理されて、2', 4", 11-トリアセチルエリスロマイシンA (I)を与える。10, 11-アンヒドロ誘導体(II)は1~24時間、-78~80

の範囲内の温度で、不活性溶媒（例えばTHF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン（DME）もしくはジメチルホルムアミド（DMF））中で塩基とのIの処理により容易に得ることができる。離脱反応を実施するのに適した塩基にはそれらに限定はされないが、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムテトラメチルピペリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン（DBU）およびテトラメチルグアニジンが含まれる。Hauske, J. R. and Kostek, G., *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1595に記載のようなエチレンカーボネートによるエリスロマイシンAの11,12-環式カーボネート誘導体への転化、次にテトラメチルグアニジンによる脱離を含む2',4"-ジアセチル-10,11-アンヒドロエリスロマイシンAの合成のそれに代わる方法が利用可能であることは当業者には明白であろう。次に第三級アミン塩基の存在下で無水酢酸により、2'および4"-ヒドロキシ基の選択的保護を容易に実施することができる。同様に、それに代わる保護基戦略を使用することができる。例えばエリスロマイシンAを前記と同様な条件下で無水安息香酸、無水プロピオン酸もしくは無水酢酸ギ酸で処理して2',4",11-トリアシル化エリスロマイシンA誘導体を得て、次に脱離すると、対応する10,11-アンヒドロ化合物を与えることができる。

10

## 【0076】

一旦適切に保護された10,11-アンヒドロ誘導体を得ると、双方の第三級ヒドロキシル基の誘導化は1~24時間、-20~37の範囲内の温度で、不活性溶媒（例えばメチレンクロリド、クロロホルムもしくはTHF）中でトリクロロアセチルイソシアネートによる処理により実施されて、ジ-(N-トリクロロアセチル)カルバメート誘導体(III)を得ることができる。N-トリクロロアセチルカルバメート官能基は20~80の範囲内の温度で1~24時間、水性溶媒混合物（例えばメタノール/水）中で、適当な塩基（例えばトリエチルアミン）との処理により、対応する第一級カルバメート(primary carbamates)に加水分解されることができる。この転化を実施するためには、それに代わる塩基（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム）を同様に使用することができる。それらの反応条件下で、12-位に形成された第一級カルバメートは、不飽和ケトンの求電子11-位への自然のMichael付加を実施し、2'-アセトキシ基が対応するヒドロキシルに加水分解して、環式カルバメート誘導体(IV)を与える。化合物IVは一般的にC10-位

20

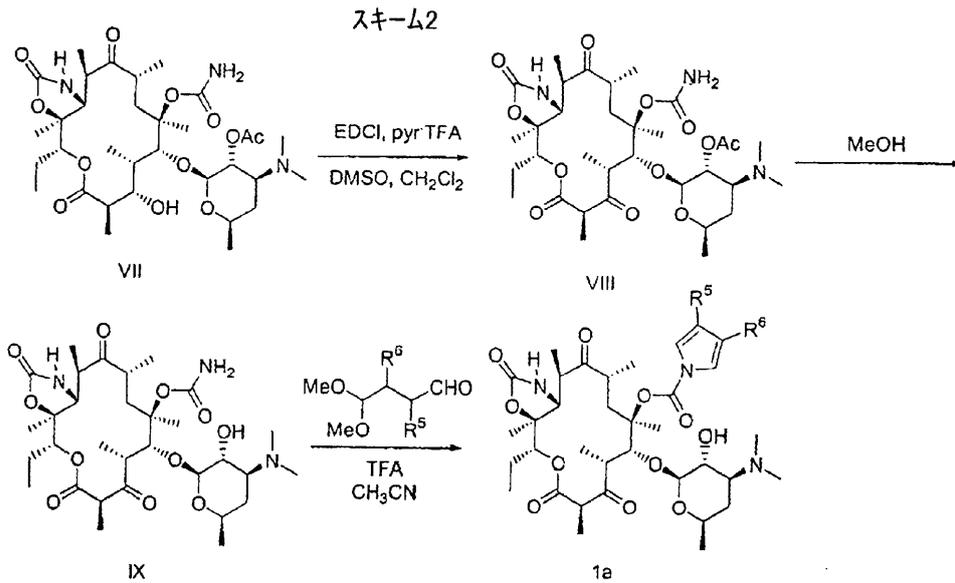
30

の範囲内の温度で、適当な溶媒（例えばTHF、ジオキサン、DME、DMFもしくはt-ブタノール）中で、平衡化塩基(equilibrating base)（例えばカリウムt-ブトキシド、テトラメチルグアニジンもしくはDBU）との処理により所望のC10-メチルエピマー(V)に容易に転化されることができる。VIを与えるための2'-ヒドロキシル基の再保護は2~48時間、-20~37の範囲内の温度で、適当な溶媒（例えばメチレンクロリド、クロロホルムもしくはTHF）中で第三級アミン塩基（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはピリジン）および場合によってはアシル化触媒（例えばDMAP）の存在下で無水酢酸との処理により実施することができる。糖のヒドロキシルの直角保護(orthogonal protection)方法もまた、それに代る試薬（例えば無水安息香酸、ベンジルクロロギ酸塩、ヘキサメチルジシラザンもしくはトリアルキルシリルクロリド）とのVの処理により使用することができることは理解される。最後に、クラジノース糖の選択的除去をアルコールおよび水の存在下で、酸（例えば塩酸、硫酸、クロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸）とのVIの反応により実施して、VIIを与えることができる。反応時間は具体的には-10~37の範囲内の温度で0.5~24時間である。

40

## 【0077】

## 【化 9】



10

## 【0078】

20

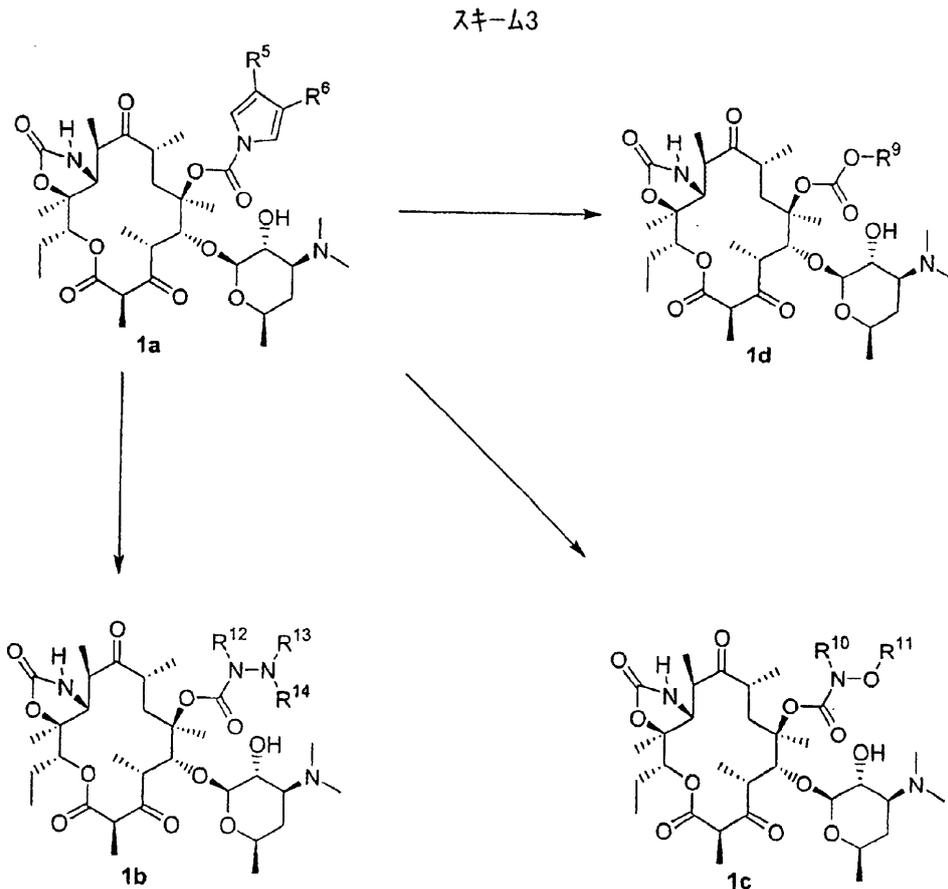
スキーム2は式VIIおよびIXの化合物並びに式1aの本発明の化合物の合成を表わす。VIIの3-ヒドロキシ基を酸化して化合物VIIIを生成することは-20~37の範囲内の温度で、1~24時間、適当な溶媒(例えばメチレンクロリド)中でピリジニウムトリフルオロアセートの存在下でジメチルスルホキシド(DMSO)およびカルボジイミド(例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI))により実施することができる。酸化のそれに代わる方法はN-クロロスクシンイミドおよびジメチルスルフィド複合体を含み、次に第三級アミン塩基、Desse-Martinペリオジナンもしくはオキサリルクロリド/DMSOにより処理、次に第三級アミン塩基による処理が続く。化合物VIIIの2'-アセチル基の除去は-20~60の範囲内の温度で2~48時間、メタノールによるエステル交換により容易に実施されて化合物IXを生成する。2'-アセチル基の脱保護の代わりに方法にはアルカリ金属ヒドロキシドもしくはアルカリ金属カーボネート(例えば水酸化ナトリウムもしくは炭酸カリウム)の存在下での加水分解またはメタノール中でのアンモニアによるアンモニア分解が含まれる。式1aの化合物は酸の存在下で適当に置換された1,4-ジアルデヒドもしくはその同等物とのIXの反応により得ることができる。1,4-ジアルデヒドの同等物には2,5-ジアルコキシテトラヒドロフラン、1,4-ジアルデヒドモノアセタールおよび1,4-ジアルデヒドジアセタールが含まれる。この転化を実施するのに好ましい酸は-20~100において適当な溶媒(例えばアセトニトリル、メチレンクロリドもしくはトルエン)中のトリフルオロ酢酸である。反応は具体的には2~96時間実施される。好ましい1,4-ジアルデヒドもしくはそれらの同等物には、2-ホルミル-4,4-ジメトキシピタンニトリル、テトラヒドロ-2,5-ジメトキシ-3-フランカルボキシアルデヒド、テトラヒドロ-2,5-ジメトキシ-3-フランカルボン酸メチルエステルおよびテトラヒドロ-2,5-ジメトキシ-3-フランカルボン酸エチルエステルが含まれる。

30

40

## 【0079】

## 【化10】



## 【0080】

式1aの化合物はヒドラジン、ヒドロキシルアミンおよびアルコールとのピロールの置換により本発明の他の化合物に転化させることができる。この転化に好ましい基剤は、それらに限定はされないが、シアノ、ホルミルおよびアルコキシカルボニルを含む電子吸引基 (electron-withdrawing groups) でピロールが置換されたものである。特に好ましい基剤は  $R^5 = CN$  で、 $R^6 = H$  である化合物1aである。スキーム3は化合物1aの、式1b、1cおよび1d (ここで  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は前記に定義のとおりである) の化合物への転化を示す。式1bの化合物は0.5~72時間、 $-20 \sim 120$  の範囲内の温度で、適当な溶媒 (例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはテトラヒドロフラン) 中でヒドラジンもしくは適当に置換されたヒドラジンとの1aの反応により調製することができる。式1cの化合物は0.5~72時間、 $-20 \sim 120$  の範囲内の温度で、適当な溶媒 (例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはテトラヒドロフラン) 中でヒドロキシルアミンもしくは適当に置換されたヒドロキシルアミンとの1aの反応により調製することができる。式1bおよび1cの化合物の調製に使用されるヒドラジンおよびヒドロキシルアミンは酸付加塩の形態にあることができ、その場合には、反応は好ましくは塩基 (例えばピリジン、トリエチルアミンもしくはアルカリ金属カーボネート) の存在下で実施される。式1dの化合物は0.5~72時間、 $-20 \sim 120$  の範囲内の温度で、適当な溶媒 (例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはテトラヒドロフラン) 中で適当な塩基 (例えばDBU、DBN、tert-ブチルテトラメチルグアニジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムもしくはアルキルリチウム) の存在下で、適当に置換されたアルコールと1aの反応により調製することができる。前以て形成されたアルカリもしくはアルカリ土類アルコキシドも式1dの化合物の調製に適した試薬である。

30

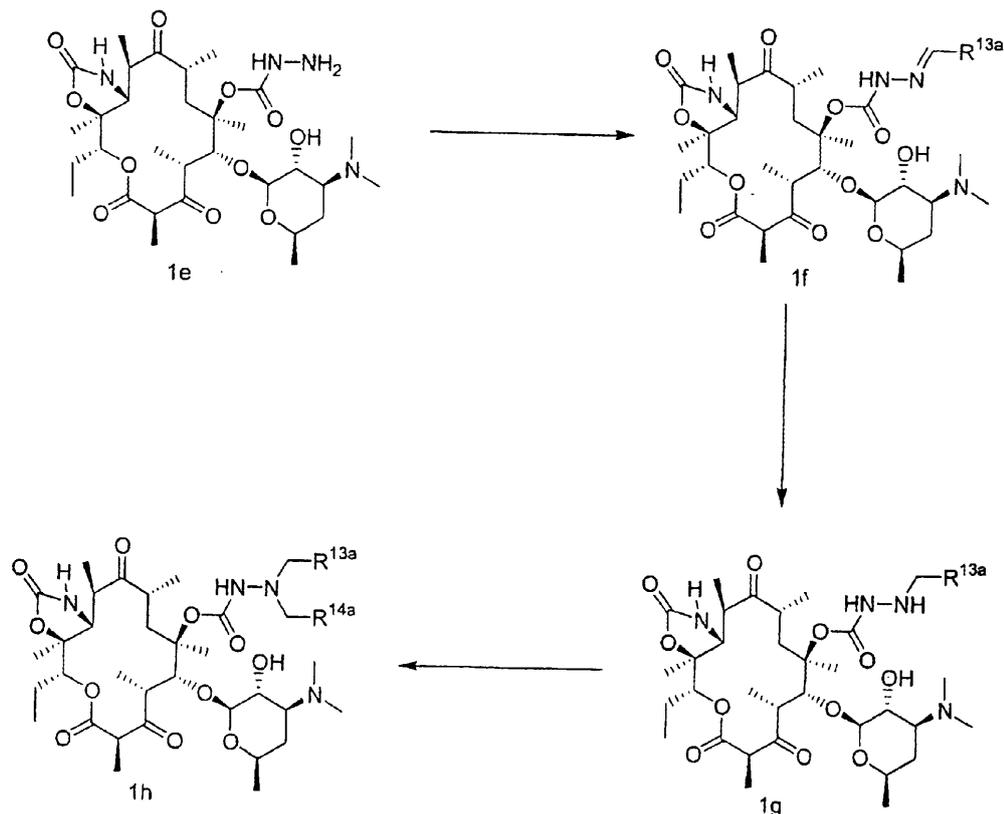
40

50

【 0 0 8 1 】

【 化 1 1 】

スキーム4



10

20

【 0 0 8 2 】

スキーム3に記載のようにヒドラジンの化合物1aの反応により得られる式1eの化合物は更に、例えばスキーム4に示すような本発明の他の化合物に転化させることができる。化合物1eは0.5~72時間、-20~120の範囲内の温度で、適当な溶媒（それらに限定はされないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、THFもしくはジクロロメタンを含む）中で、そして好ましくは、酸触媒（例えば酢酸、トリフルオロ酢酸もしくは塩酸）の存在下で、適当に置換されたアルデヒド、 $R^{13a}CHO$ との反応により式1fの化合物に転化させることができる。更に、前記と同様な条件下で、1eの1,3-ジアルデヒドもしくは1,3-ジアルデヒド同等物（例えば2,5-ジアルコキシテトラヒドロフラン）との反応が、場合によっては置換されたピロールを生成する。化合物1fは、トリフルオロ酢酸中の酸触媒（例えば酢酸、トリエチルシラン）の存在下のナトリウムシアノボロヒドリドおよび、貴金属触媒（例えば炭素上パラジウム）の存在下の水素を含む、様々な還元剤による処理により式1gの化合物に転化させることができる。式1gの化合物への化合物1eの転化はまた、式1fの中間化合物の単離をせずに実施することもできる。化合物1eの式1gの化合物への転化の好ましい方法は、0.5~24時間、溶媒としてのメタノール中での酢酸の存在下での適当に置換されたアルデヒドによる処理および、その後のナトリウムシアノボロヒドリドおよび必要に応じて更なる酢酸を添加して、0.5~72時間の期間後に式1gの化合物を生成することから成る。化合物1eの式1gの化合物への直接的転化において、アルデヒドの反応性および使用されるアルデヒドの当量数に応じて、これらも本発明の化合物でもある $R^{13a}$ および $R^{14a}$ が同一である式1hの化合物を単離することもできる。更に、 $R^{13a}$ および $R^{14a}$ が必ずしも同一ではない式1hの化合物は例えば、メタノール中の酢酸およびナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で、式1gの化合物のアルデヒド、 $R^{14a}CHO$ との反応に

30

40

50

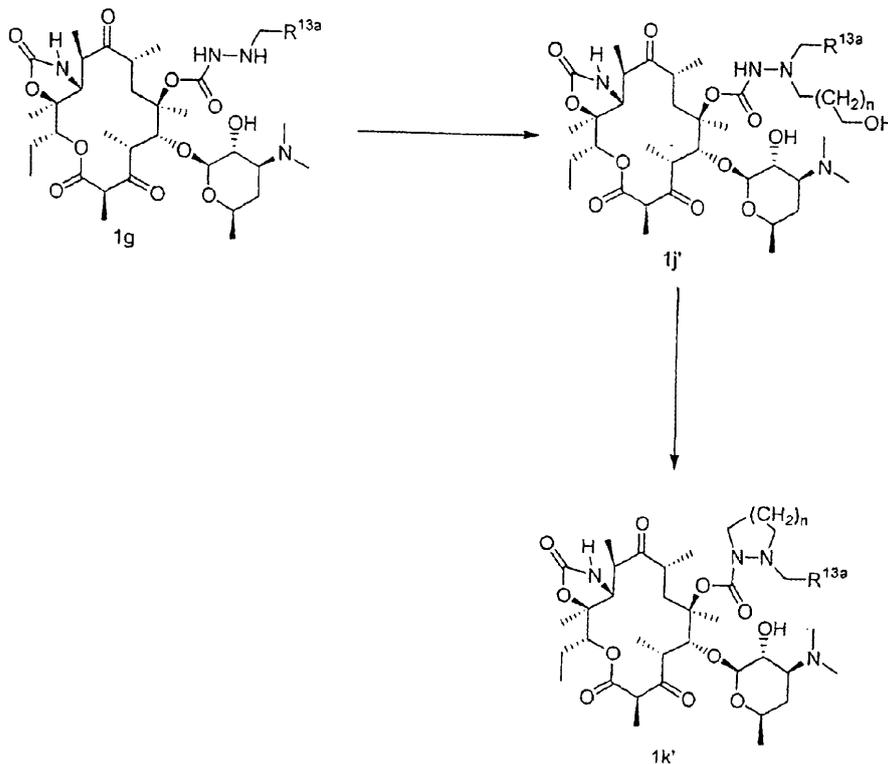
より調製することができる。化合物 1 e の式 1 h の化合物への転化はまた、式 1 g の中間化合物の単離なしに実施することもできる。例えば、化合物 1 e は 0.5 ~ 24 時間、溶媒としてのメタノール中の酢酸の存在下で、適当に置換されたアルデヒド  $R^{13a}CHO$  で処理し、次にナトリウムシアノボロヒドリドおよび、必要に応じて更なる酢酸を添加することができる。0.5 ~ 72 時間の反応後に、第 2 の適当に置換されたアルデヒド  $R^{14a}CHO$  を、場合によっては更なる酢酸および更なるナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で添加して、0.5 ~ 72 時間の期間後、式 1 h の化合物を生成する。更に、ジアルデヒドが使用される場合には、 $R^{13a}$  および  $R^{14a}$  が結合して環を形成している式 1 h の化合物を調製することができる。例えば、トリエチルシランおよびトリフルオロ酢酸の存在下で 1,5-ジアルデヒドもしくは 1,5-ジアルデヒド同等物（例えば 3,4-ジヒドロ-2-アルコキシ-2H-ピランとの化合物 1 e の反応が  $R^{13a}$  および  $R^{14a}$  が結合してピペリジン環を形成している式 1 h の化合物を生成する。

10

【0083】

【化12】

スキーム5



20

30

【0084】

$R^{14a}$  が離脱基に転化させることができる官能基を含む場合には、適当な条件下で、複素環を形成するためのアルファ-窒素原子との分子内反応が生じることができる。これはスキーム 5 に示される。例えば、 $n$  が 1 ~ 3 の整数である式 1 j' の化合物は 1 ~ 24 時間、0 ~ 60 の範囲内の温度で、適当な還元剤（例えばナトリウムシアノボロヒドリド）および酸触媒（例えば酢酸）の存在下でのジアルデヒドとの化合物 1 k' の反応により得ることができる。この転化を実施するために適当なジアルデヒドには例えば、グルタルアルデヒド、ブタンジアルおよびマロンジアルデヒドが含まれる。あるいはまた、適当なジアルデヒド同等物（例えば 3,4-ジヒドロ-2-メトキシ-2H-ピラン、2,5-ジメトキシテトラヒドロフランもしくは 1,1,3,3-テトラメトキシプロパン）を使用することができる。式 1 j' の化合物の式 1 k' の複素環への転化は 1 ~ 120

40

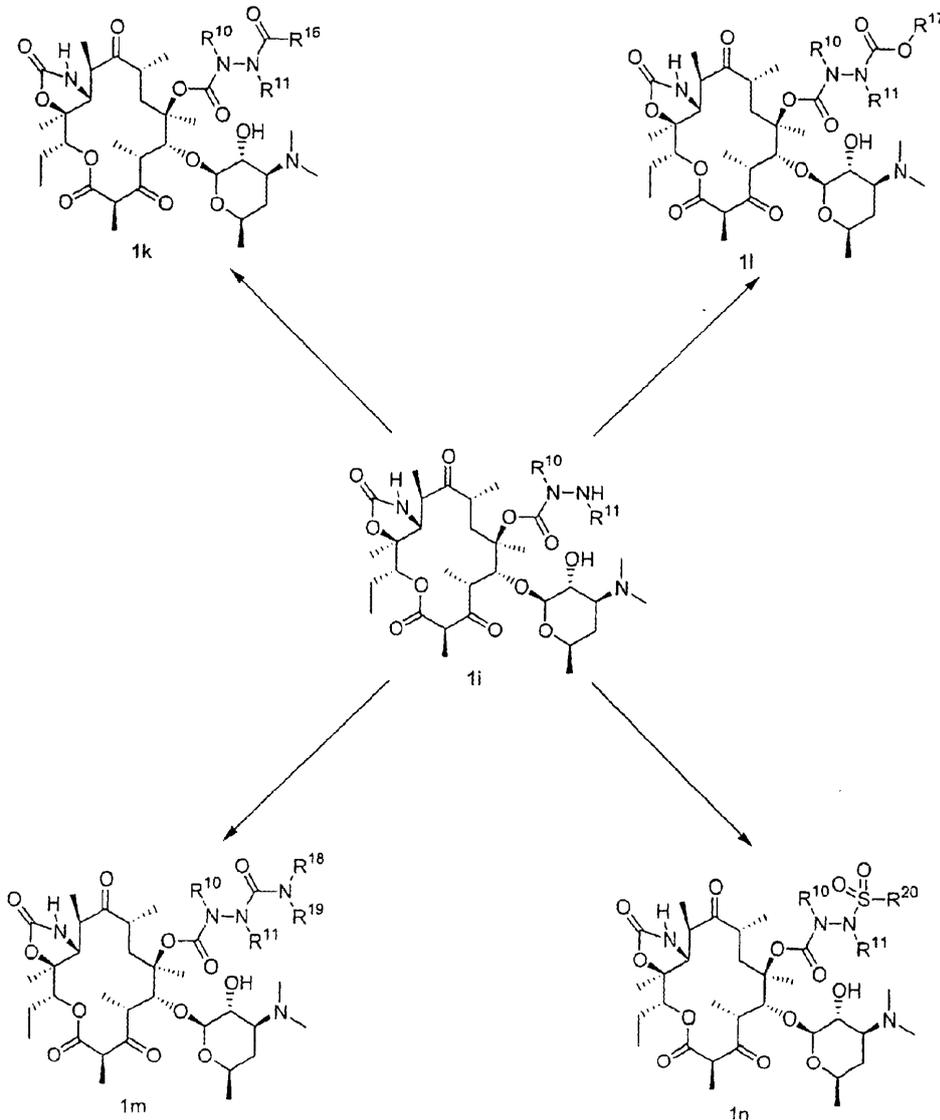
50

時間、-20 ~ 60 の範囲内の温度で、塩基の存在下で不活性溶媒中で適当なスルホニルクロリド（例えば p - トルエンスルホニルクロリドもしくはメタンスルホニルクロリド）との反応により実施することができる。この転化を実施するのに適当な塩基には、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはピリジンが含まれる。適当な溶媒にはそれらに限定はされないが、メチレンクロリド、クロロホルムもしくはテトラヒドロフランが含まれる。

【0085】

【化13】

スキーム6



10

20

30

40

【0086】

スキーム6は前記の方法により調製された式1iの化合物の式1k、1l、1mおよび1nの本発明の更なる化合物への転化法を示す。これらの幾つかの転化に対しては2'-ヒドロキシの誘導体化が所望の転化と同時に起るかも知れない。適切な場合には、下記に詳述されるように、2'-誘導化合物は対応する2'-ヒドロキシ化合物に転化されることができる。

【0087】

式1iの化合物は第三級アミンの存在下での、過剰なアシル化剤との反応、次に前記の方法による2'-ヒドロキシの脱アシル化（例えば -20 ~ 60 の範囲内の温度で2

50

~ 48 時間、メタノールとのエステル交換)により、式 1 k の化合物に転化されて式 1 k の化合物を生成することができる。あるいはまた、式 1 k の化合物を 1 ~ 48 時間、- 20 ~ 60 の範囲内の温度で、不活性溶媒 (例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランもしくはトルエン) 中で、場合によってはアミン塩基 (例えばピリジン) の存在下で、アシル化剤 (アシル化剤の反応性に依じて 1 ~ 4 当量) との反応により式 1 i の化合物から直接調製することができる。アシル化剤には活性化剤 (例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、EDC1、BOP-Cl、BOP、PyBOP 等) の存在下の酸ハロゲン化物、酸無水物および酸が含まれる。式 1 i の化合物は第三級アミンの存在下での過剰カルボニル化剤との反応、次に - 20 ~ 60 の範囲内の温度で 2 ~ 48 時間メタノールとのエステル交換のような前記の方法により 2' - ヒドロキシの脱アシル化により式 1 l の化合物に転化させて、式 1 l の化合物を生成することができる。あるいはまた、式 1 l の化合物は 1 ~ 48 時間、- 20 ~ 60 の範囲内の温度で、不活性溶媒 (例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランもしくはトルエン) 中で、場合によってはアミン塩基 (例えばピリジン) の存在下でカルボニル化剤 (カルボニル化剤の反応性に依じて 1 ~ 1.5 当量) との反応により、式 1 i の化合物から直接、調製することができる。カルボニル化剤にはクロロホルメート、フルオロホルメート、アジドホルメートおよびピロカルボネートが含まれる。式 1 i の化合物は、1 ~ 120 時間、- 20 ~ 60 の範囲内の温度で、不活性溶媒 (例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランもしくはトルエン) 中で、第三級アミンの存在下でのカルバモイルクロリドとの、または場合によってはアミン塩基 (例えばピリジン) の存在下でのイソシアネート (カルバモイルクロリドもしくはイソシアネートの反応性に依じて 1 ~ 1.5 当量) との反応により式 1 m の化合物に転化させることができる。式 1 i の化合物は 1 ~ 48 時間、- 20 ~ 60 の範囲内の温度で、不活性溶媒 (例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランもしくはトルエン) 中で場合によってはアミン塩基 (例えばピリジン) の存在下でスルホニルクロリドもしくは無水スルホン酸 (スルホニルクロリドもしくは無水スルホン酸の反応性に依じて 1 ~ 1.5 当量) との反応により式 1 n の化合物に転化させることができる。

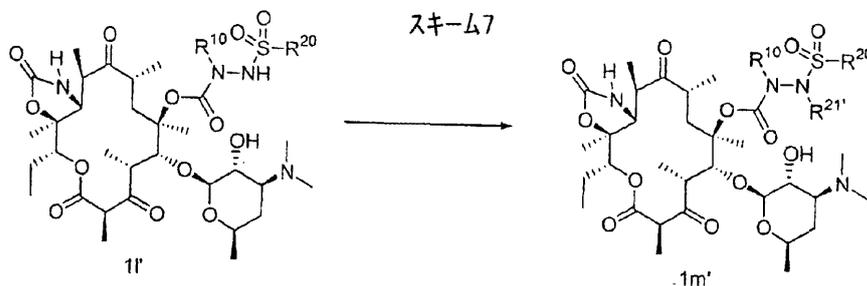
10

20

【0088】

【化14】

30



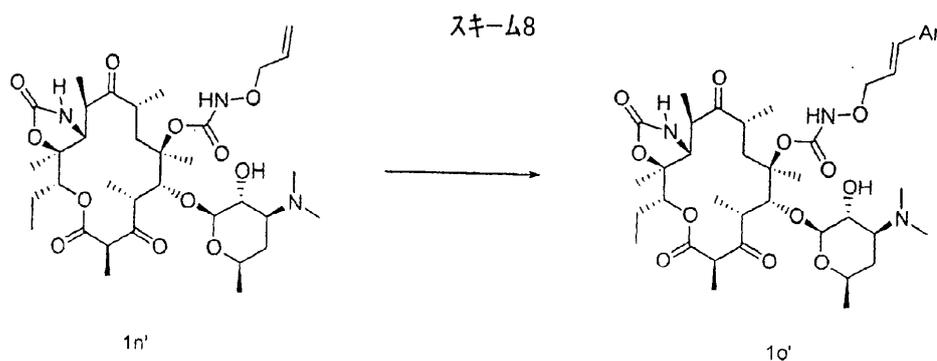
40

【0089】

$R^{21'}$  が  $C_2 - C_6$  アシルである式 1 m' の化合物はアミン塩基 (例えばピリジン) の存在下での過剰アシル化剤との反応、次に - 20 ~ 60 の範囲内の温度で 2 ~ 48 時間、メタノールとのエステル交換のような前記の方法による 2' - ヒドロキシの脱アシル化、を伴う 2 段階法で式 1 l' の化合物から調製することができる (スキーム 7)

【0090】

## 【化15】



10

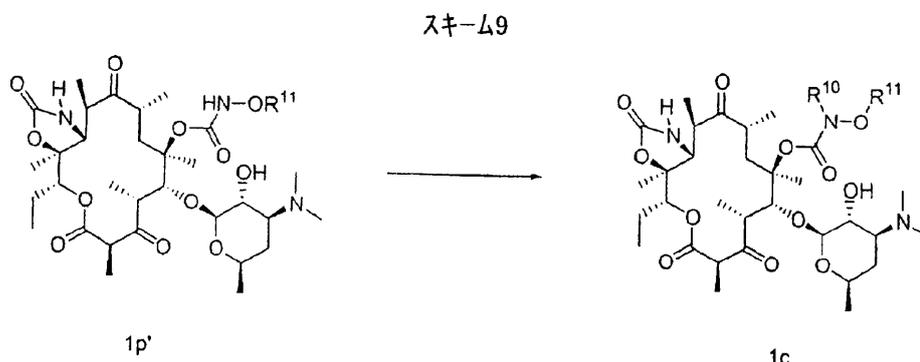
## 【0091】

スキーム8はArがアリールもしくはヘテロアリールである、式1o'のN-アルコキシカルバメート化合物の代りの合成法を表わす。式1n'の化合物（O-アシルヒドロキシルアミンとの式1aの化合物の反応によりスキーム3に示したように調製）は、20～120の範囲内の温度で、2～72時間、Pd(0)もしくはPd(II)触媒、ホスフィンリガンドおよびアミンもしくは無機塩基の存在下でアリールもしくはヘテロアリールハロゲン化物もしくはトリフラート(ArX)を使用してHeck反応条件下で、式1o'の化合物に転化させることができる。この転化を実施するのに適したパラジウム触媒には例えば、パラジウム(II)アセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等が含まれる。適したホスフィンリガンドには例えばトリフェニルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン等が含まれる。適した塩基には第三級アミン(例えばトリエチルアミン)、ナトリウムもしくはカリウムアセテート、および重炭酸ナトリウムが含まれる。適した溶媒には、それらに限定はされないが、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルおよびジメチルスルホキシドが含まれる。

20

## 【0092】

## 【化16】



30

40

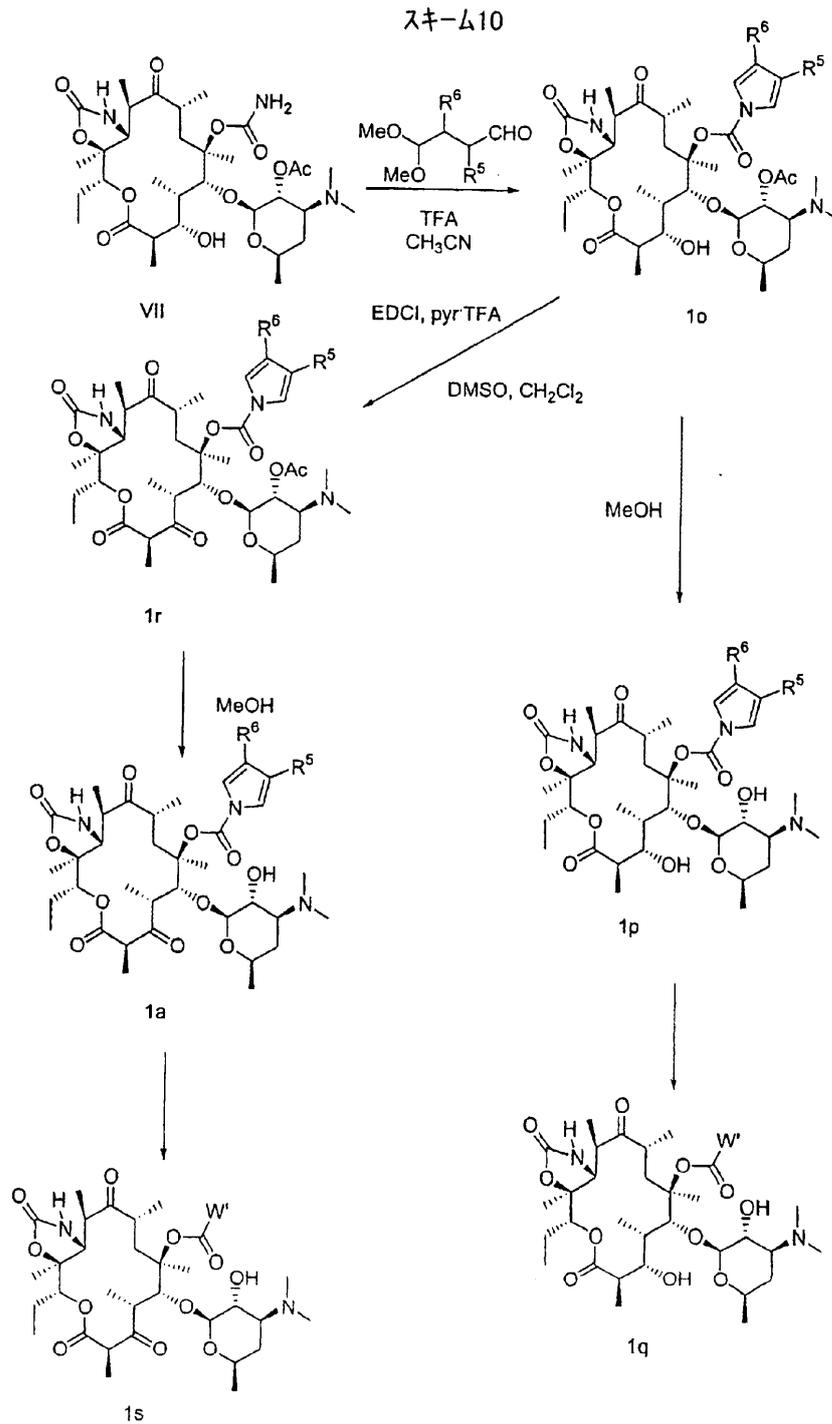
## 【0093】

スキーム9はR<sup>10</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-アルケニルおよびC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-アルキニルであり、R<sup>11</sup>が前記のとおりである、式1cのN-アルコキシカルバメート化合物の合成法を示す。式1p'の化合物（適当に置換されたヒドロキシルアミンとの式1aの化合物の反応により調製された）は0～100の範囲内の温度で2～72時間、適切な溶媒（例えばアセトニトリル、メチレンクロリドもしくはトルエン）中で還元剤および酸触媒の存在下で適当に置換されたアルデヒドとの反応により式1cの化合物に転化させることができる。この転化を実施するために好ましい還元剤はトリエチルシランである。好ましい酸触媒はトリフルオロ酢酸である。

50

【 0 0 9 4 】

【 化 1 7 】

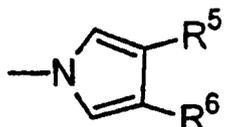


【 0 0 9 5 】

分子中に存在する官能基が所望の選択の転化物と相容性であると仮定すると、本発明の化合物に導く合成シーケンスの段階の順序は変更することができることは当業者には明白であろう。これはW'が

【 0 0 9 6 】

## 【化18】



## 【0097】

以外のWである、スキーム10に示される。例えば、化合物VIIは化合物IXの化合物1aへの転化(スキーム2)に前記のものと類似の条件下で化合物1oに転化することができる。化合物VIIの化合物IXへの転化(スキーム2)に記載のような化合物1oの2'-アセチル基の除去は化合物1pを提供する。次に化合物1pはスキーム3~9に前記のものと類似の方法により式1qの化合物に転化させることができる。あるいはまた、化合物1oの3-ヒドロキシルの、化合物1rのケトンへの酸化をスキーム2のVIIのVIIへの類似の転化に記載のように実施することができる。1rの2'-アセチル基の脱保護は化合物IXへの化合物VIIの転化に記載のように(スキーム2)容易に実施されて、式1aの化合物を提供する。次に化合物1aをスキーム3~9に前記のように式1sの化合物に転化させることができる。

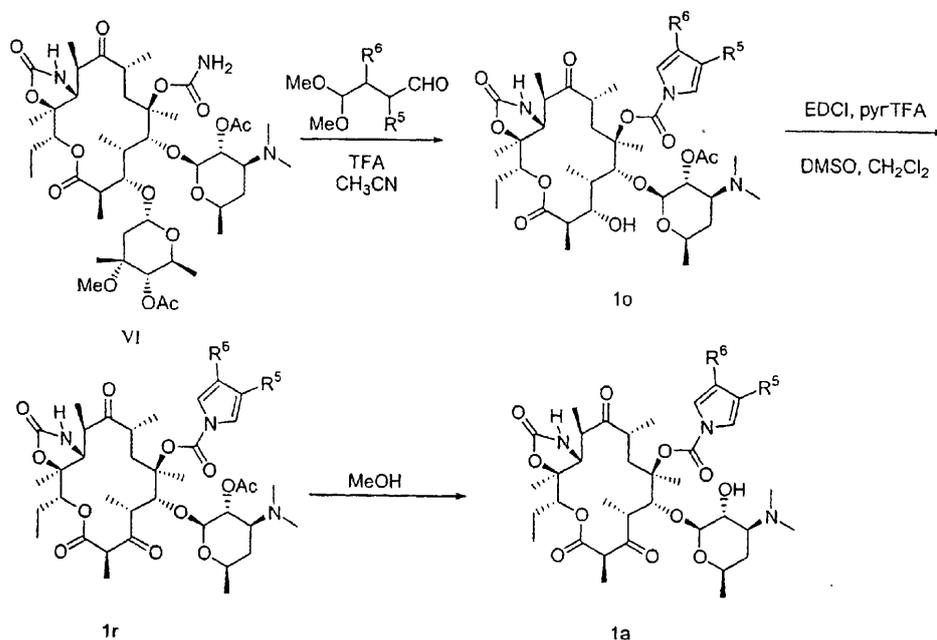
10

## 【0098】

## 【化19】

スキーム11

20



30

## 【0099】

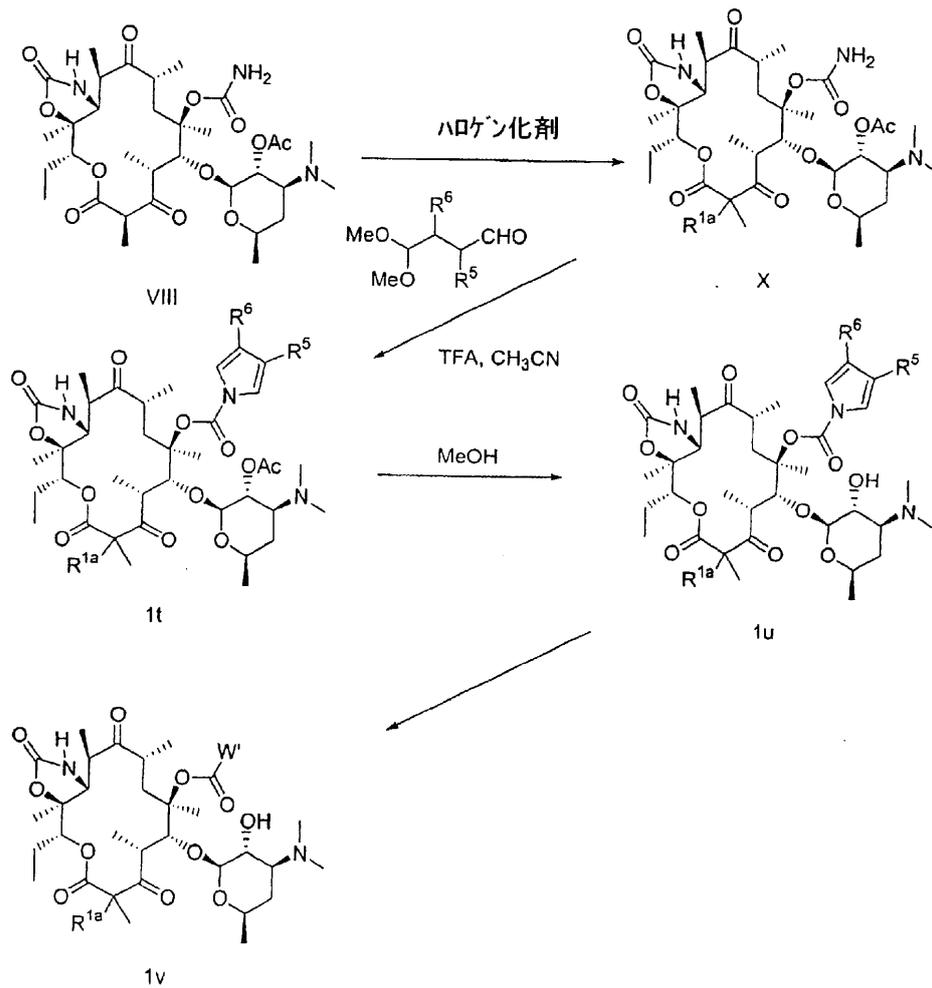
スキーム11は本発明の化合物(1a)の調製の代りの経路を表わす。2~96時間、-20~-100の範囲内の温度で適当な溶媒(例えばアセトニトリル、メチレンクロリドもしくはトルエン)中で酸(例えばトリフルオロ酢酸)の存在下で、適当に置換された1,4-ジアルデヒドもしくはその同等物との化合物VIの反応はクラジノース糖の同時の除去およびピロールの形成をもたらして、化合物1oを与える。1,4-ジアルデヒドの同等物には2,5-ジアルコキシテトラヒドロフラン、1,4-ジアルデヒドモノアセタールおよび1,4-ジアルデヒドジアセタールが含まれる。次に化合物1oの化合物1aへの転化は前記の方法(スキーム10)に従う。

40

## 【0100】

## 【化20】

スキーム12



10

20

## 【0101】

30

$R^{1a}$  がハロゲンである、スキーム12は式VIIIの化合物が式1vの化合物に転化されることができる方法を示す。

## 【0102】

40

化合物VIIIのフッ素化は多数のフッ素化試薬（例えば、塩基の存在下のN-フルオロベンゼンスルホンイミド、塩基の存在下の1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス[テトラフルオロボレート] (SELECTFLUOR<sup>TM</sup>)、ギ酸中10%のF<sub>2</sub>、3,5-ジクロロ-1-フルオロピリジニウムテトラフルオロボレート、3,5-ジクロロ-1-フルオロピリジニウムトリフラート、(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NF、塩基の存在下のN-フルオロ-N-メチル-p-トルエンスルホンアミド、N-フルオロピリジニウムトリフラート、および塩基の存在下のN-フルオロペルフルオロピペリジンを含む)のうちのいずれか1種により実施されて、 $R^{1a}$  がFであるXを与えることができる。VIIIの塩素化は酢酸の存在下で、塩基、塩素もしくは次亜塩素酸ナトリウムの存在下で、塩基、スルフリルクロリド、チオニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリドの存在下で、ヘキサクロロエタンにより実施されて、 $R^{1a}$  がClであるXを与えることができる。 $R^{1a}$  がBrであるXを与えるために適当な臭素化剤にはピリジニウムヒドロプロマイドペルプロマイド、酢酸中の臭素、塩基の存在下のN-プロモスクシンイミド、塩基の存在下の1,2-ジブromoエタンもしくは塩基の存在下の四臭化炭素が含まれると考えられる。 $R^{1a}$  がIであるXを与えるために適当なヨウ素化剤には塩基の存在下のN-ヨードスクシンイミドもしくはヨウ素が含まれる。

50

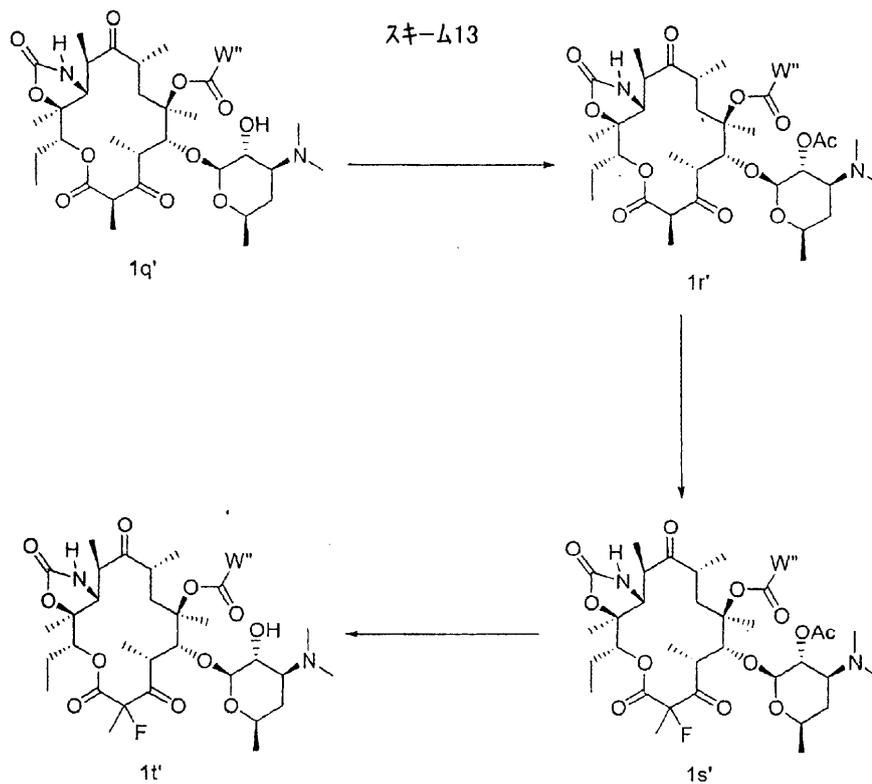
## 【0103】

ハロゲン化誘導体 X の式 1 v の対応する化合物への転化は非ハロゲン化化合物につき前記のものと類似の合成経路をとって実施することができる。例えば、2 ~ 96 時間、-20 ~ 100 の範囲内の温度で適当な溶媒（例えばアセトニトリル、メチレンクロリドもしくはトルエン）中で酸（例えばトリフルオロ酢酸）の存在下での、式 X の化合物の適当に置換された 1, 4 - ジアルデヒドもしくはその同等物との反応が式 1 t の化合物を与える。1, 4 - ジアルデヒドの同等物には 2, 5 - ジアルコキシテトラヒドロフラン、1, 4 - ジアルデヒドモノアセタールおよび 1, 4 - ジアルデヒドジアセタールが含まれる。式 1 t の化合物の 2' - アセチル基の脱保護は化合物 V I I I の化合物 I X への転化（スキーム 2）につき記載されよう容易に実施されて、式 1 u の化合物を提供する。次に式 1 u の化合物をスキーム 3 ~ 9 に前記のものと類似の方法により式 1 v の化合物に転化させることができる。

10

## 【0104】

## 【化 2 1】



20

30

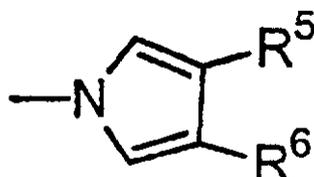
## 【0105】

再度、段階の順序を変更することにより、式 1 t' の化合物は適したフッ素化剤との適当に保護された前駆体の反応、及び次の脱保護により得ることができることは当業者に明白であろう。これはスキーム 13 に示され、そこで W'' は

40

## 【0106】

## 【化 2 2】



50

## 【0107】

もしくは  $-NR^{12}NR^{13}R^{14}$  (ここで  $R^{13}$  もしくは  $R^{14}$  は水素である) 以外の  $W$  である。例えば式 1 q' の化合物は 2 ~ 48 時間、 $-20 \sim 37$  の範囲内の温度で、適当な溶媒 (例えばメチレンクロリド、クロロホルムもしくは THF) 中で第三級アミン塩基 (例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはピリジン) および場合によってはアシル化触媒 (例えば DMAP) の存在下で無水酢酸との反応により式 1 r' の化合物に転化させることができる。式 VIII の化合物の式 X の化合物への転化につき記載されたように  $R^{1a}$  がフルオロである式 1 r' の化合物のフッ素化 (スキーム 12) は式 1 s' の化合物を提供する。

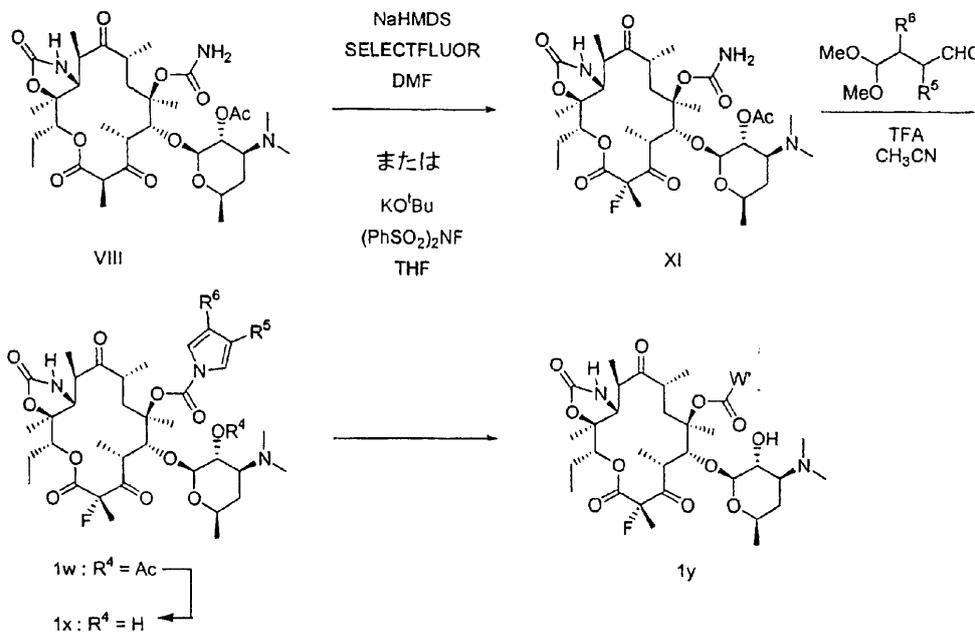
## 【0108】

最後に  $-20 \sim 60$  の範囲内の温度での 2 ~ 48 時間の、メタノールとのエステル交換のような前記の方法による 2' - ヒドロキシルの脱アシル化は式 1 t' の化合物を与える。

## 【0109】

## 【化23】

スキーム14A



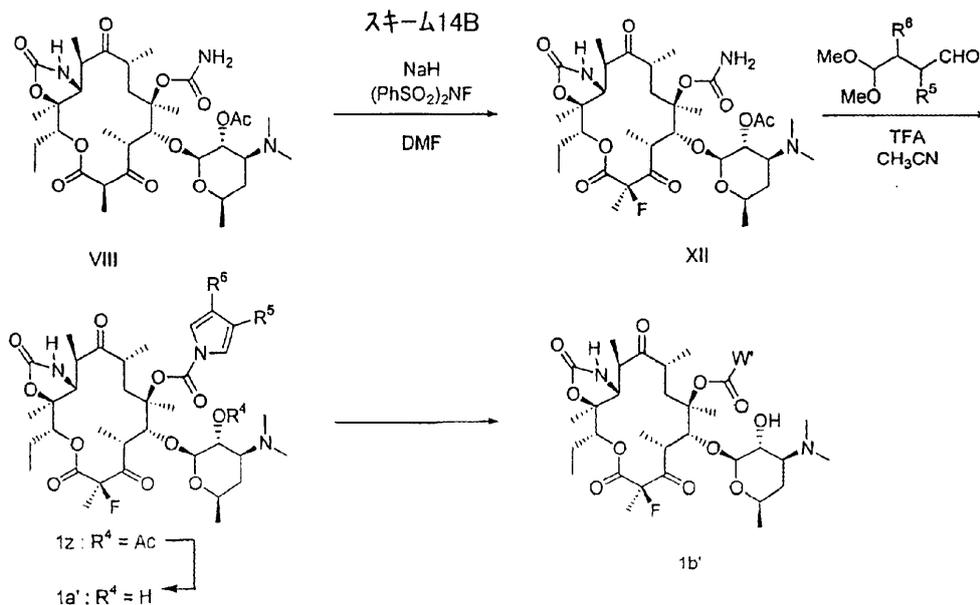
10

20

30

## 【0110】

## 【化24】



10

## 【0111】

20

スキーム14Aおよび14Bは化合物VIIIを式XIおよびXIIの2-フルオロ誘導体に転化させることができる方法を表わす。化合物VIIIのフッ素化は本明細書で前記のように実施することができる。2-フルオロ誘導体XIへの化合物VIIIの転化のための試薬組み合わせ物にはSELECTFLUORおよびDMF中のナトリウムヘキサメチルジシラジドおよびN-フルオロベンゼンスルホンイミドおよびTHF中のカリウムt-ブトキシドが含まれる。具体的には、反応は5分間~24時間、-78~-60で実施される。化合物VIIIの2-フルオロ誘導体XIIへの転化のための試薬組み合わせ物にはN-フルオロベンゼンスルホンイミドおよびDMF中水素化ナトリウムが含まれる。具体的にはこの反応は1~24時間、0~20で実施される。

30

## 【0112】

フッ素化誘導体XIおよびXIIの本発明の対応する化合物1yおよび1b'への転化はそれぞれ、前記に類似の合成経路をとって達成することができる。例えば式XIもしくはXIIの化合物の、2~96時間、-20~100の範囲内の温度での、適当な溶媒(例えばアセトニトリル、メチレンクロリドもしくはトルエン)中での酸(例えばトリフルオロ酢酸)の存在下での適当に置換された1,4-ジアルデヒドもしくはその同等物との反応によりそれぞれ、式1wもしくは1zの化合物を提供する。1,4-ジアルデヒドの同等物には2,5-ジアルコキシテトラヒドロフラン、1,4-ジアルデヒドモノアセタールおよび1,4-ジアルデヒドジアセタールが含まれる。式1wもしくは1zの化合物の2'-アセチル基の脱保護は化合物VIIIの化合物IXへの転化(スキーム2)に記載のように容易に実施されて、それぞれ、式1xもしくは1a'の化合物を提供する。次に式1xもしくは1a'の化合物を、スキーム3~9に前記のものと類似の方法によりそれぞれ、式1yもしくは1b'の化合物に転化させることができる。

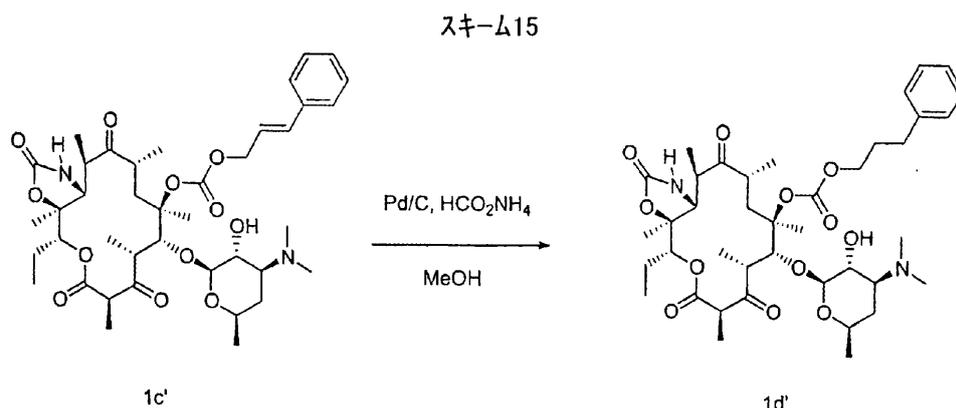
40

## 【0113】

有機合成の当業者により、ハロゲン化反応は合成シーケンスの、後の段階でも実施することができることは理解されよう。例えば化合物1rのハロゲン化(スキーム10)は対応する2-ハロ誘導体1tを与え、それは同様にスキーム12に示したように本発明の化合物に転化させることができる。

## 【0114】

## 【化 2 5】



10

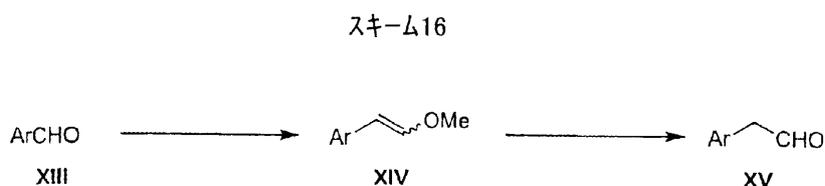
## 【0 1 1 5】

アルケニルもしくはアルキニル官能性を含む化合物は対応する飽和化合物に転化させることができる。例えばスキーム15に示すように、1c'のような置換O-プロペニルカーボネート誘導体に対応する置換O-プロピルカーボネート化合物(1d')に転化させることができる。具体的にはこの転化は、そこでオレフィンが15分間~24時間、20~60の範囲内の温度で適当な溶媒(例えばメタノールもしくはエタノール)中で適当な触媒(例えば炭素上パラジウム)の存在下で、アンモニウムホルメートと反応される、触媒移動水素化により実施される。二重結合の還元の方法、例えば貴金属触媒(例えばパラジウムもしくは白金)の存在下での水素との処理もしくはジイミドとの反応も適用できる。類似のO-プロペニルカーボネートも同様に類似の条件下で対応するO-プロピルカーボネートもしくはO-プロピルカーボネートに還元されることができるとは当業者に明白であろう。

20

## 【0 1 1 6】

## 【化 2 6】



30

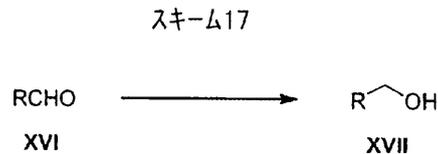
## 【0 1 1 7】

スキーム16は本発明の幾つかの化合物の調製に使用される特定のアリールアセトアルデヒドおよびヘテロアリールアセトアルデヒド(XV)の製法を表わす。本方法ではアリールもしくはヘテロアリールアルデヒドXIIIが適当な溶媒中で(メトキシメチレン)トリフェニルホスホランと反応させられて、対応するエノールエーテルXIVを形成する。(メトキシメチレン)トリフェニルホスホラン試薬は概括的に強塩基(例えばアルキルリチウム、アルカリ金属水素化物もしくはアルカリ金属アミド)との対応するホスホニウム塩の反応によりインサイチューで生成される。この転化に好ましい塩基はナトリウムヘキサメチルジシラジドである。次にエノールエーテルを酸水溶液での処理により所望のアルデヒドXVに加水分解する。加水分解段階は単離されたエノールエーテルに対して実施することができるか、あるいはまたエノールエーテルを含む反応溶液を酸水溶液で直接処理して加水分解を実施することができる。

40

## 【0 1 1 8】

## 【化27】



## 【0119】

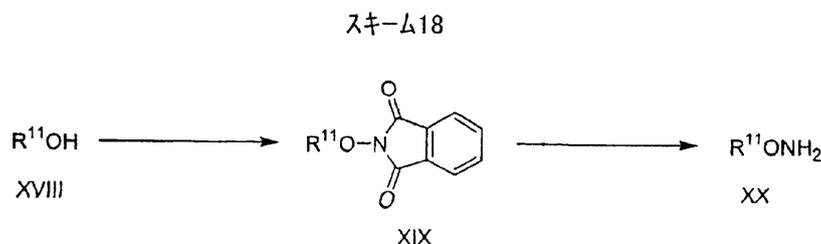
スキーム17は本発明の幾つかの化合物の調製に使用される特定のアルコール(XVII)の調製法を表わす。この方法において、アルデヒドXVIがアルコールXVIIに還元される。好ましい還元剤はアルコール性溶媒(例えばメタノールもしくはエタノール)中のナトリウムホウ水素化物である。もう1つの好ましい還元剤は不活性溶媒(例えばジクロロメタン、トルエンもしくはテトラヒドロフラン)中のジイソブチルアルミニウム水素化物である。アルデヒドをアルコールに還元するための多数の方法が周知であり、その方法が分子中に存在するかも知れない他の官能基と相容性である場合には、これらのどの方法も適切であることができることは当業者に明白であろう。

## 【0120】

本発明の化合物の調製に使用される特定のアルコールはアルケンを含む。アルケンが3置換されている化合物を含むこれらのアルケニルアルコールは当該技術分野で周知の方法により生成することができる。その方法はまた、アルケン置換基の1個がハロゲンである時、そして特にアルケン置換基がフッ素である時にアルケニルアルコールの調製に対して当該技術分野で周知である。更に、フッ素化を含む3置換の、アルケニル酸、エステルおよびアルデヒドの調製方法が当該技術分野で周知であり、そこでこれらの化合物は典型的な水素化物還元剤(例えばナトリウムもしくはリチウムホウ水素化物、リチウムアルミニウム水素化物、ジイソブチルアルミニウム水素化物)および当該技術分野で周知の多数のその他による還元により所望のアルコールに容易に転化される。本発明に関するフッ素化アルケンの調製に周知の当該技術分野で周知の例を与える参考文献には、それらに限定はされないが、Synlett 1998, 777; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1989, 1493; および J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1985, 961が含まれる。更に、フッ素化アルケニルアルコールを含むアルケニルアルコールの調製の幾つかの例は参照例として包含されている。

## 【0121】

## 【化28】



## 【0122】

スキーム18は本発明の幾つかの化合物の調製に使用される特定のヒドロキシルアミン(XX)の調製法を表わす。この方法において、最初にアルコールXVIIIをフタルイミド誘導体XIXに転化させる。この転化の好ましい方法はトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートの存在下でN-ヒドロキシフタルイミドとのアルコールの処理を伴う。次にフタルイミド化合物XIXをヒドラジンの反応によりヒドロキシルアミンXXに転化される。その方法は例えば J. Med. Chem. 1997, 40, 2363中に、より詳細に記載されている。

10

20

30

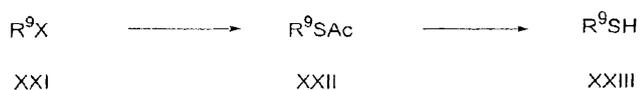
40

50

【 0 1 2 3 】

【 化 2 9 】

スキーム19



10

【 0 1 2 4 】

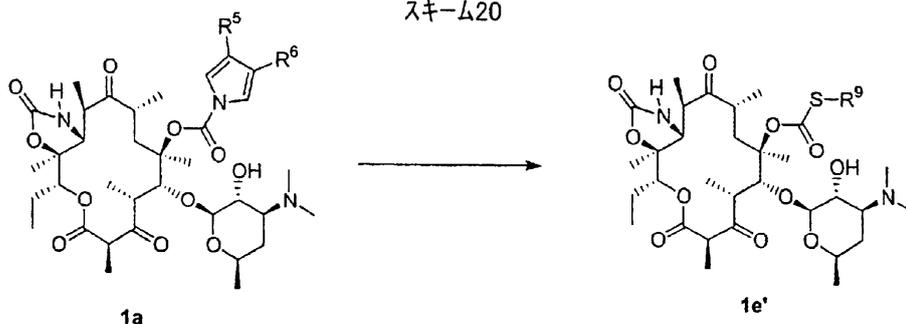
スキーム19は本発明の幾つかの化合物の調製に使用される特定のチオール(XXIII)の調製法を表す。この方法において、アルキルハロゲン化物XXIを最初にチオールアセテート誘導体XXIIに転化させる。この転化の好ましい方法は0 ~ 100 の温度で、1 ~ 24時間、適当な溶媒(例えばN,N-ジメチルアセトアミド(DMA))中でのカリウムチオールアセテートとのアルキルプロマイドの反応を伴う。次にチオールアセテートXXIIを0 ~ 60 の範囲内の温度で、1 ~ 24時間、適当な溶媒(例えばメタノール)中で塩基水溶液との処理により対応するチオールXXIIIに転化させる。チオールアセテートをチオールに還元する多数の方法が周知であり、その方法が分子中に存在するかも知れない他の官能基と相容性である場合には、これらの方法のいずれもが適切であることができることは当業者に明白であろう。

20

【 0 1 2 5 】

【 化 3 0 】

スキーム20



30

【 0 1 2 6 】

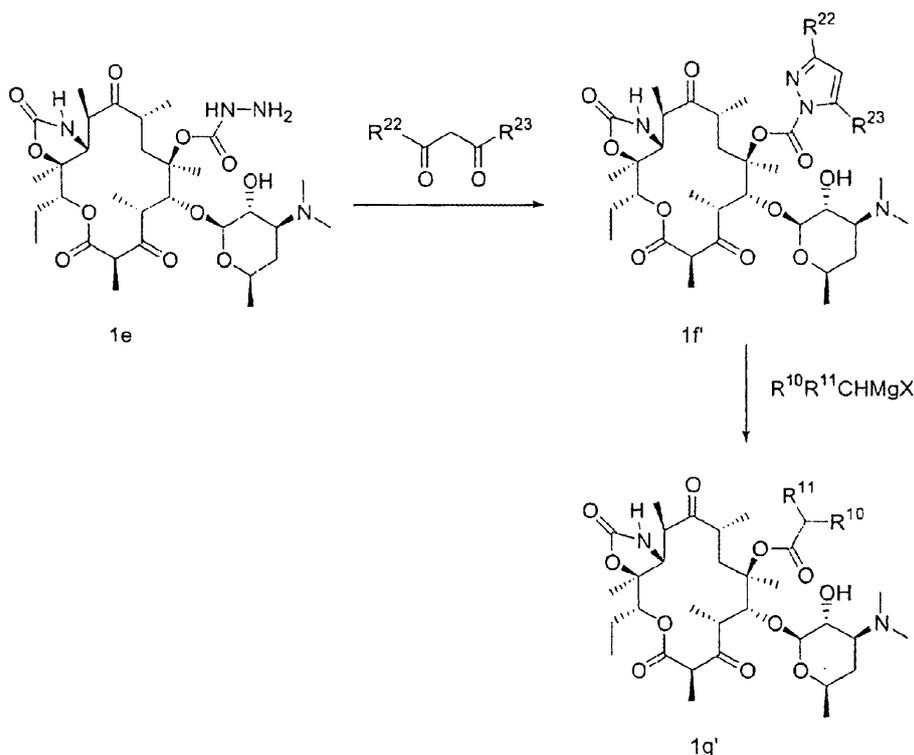
スキーム20はR<sup>9</sup>が前記に定義のとおり式1e'のチオカルボネート化合物の、適当な塩基(例えばDBU、DBN、tert-ブチルテトラメチルグアニジン、ナトリウム水素化物、カリウム水素化物もしくはアルキルリチウム)の存在下で適当に置換されたチオールとの1aの反応による調製を表す。この反応は0.5 ~ 72時間、-20 ~ 120 の範囲内の温度で、適当な溶媒(例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミドもしくはテトラヒドロフラン)中で実施される。この転化の好ましい基剤は1aのピロールが、それらに限定はされないが、シアノ、ホルミルおよびアルコキシカルボニルを含む電子吸引性基で置換されているものである。特に好ましい基剤はR<sup>5</sup> = CNであり、かつR<sup>6</sup> = Hの化合物1aである。前以て形成されたアルカリもしくはアルカリ土類金属チオラートもまた、式1a'の化合物の調製に適する試薬である。

40

【 0 1 2 7 】

## 【化 3 1】

スキーム21



10

20

## 【0128】

スキーム21は式1f'および1g'の本発明の化合物の合成を表わす。式1f'の化合物は、場合によっては酸の存在下で適当に置換された  $\beta$ -ジカルボニル化合物もしくはその同等物との1eの反応により得ることができる。 $\beta$ -ジカルボニル化合物の同等物には例えば、 $\beta$ -ジカルボニル化合物のモノケタールもしくはモノアセタール、 $\beta$ -ジカルボニル化合物のジケタールもしくはジアセタール、 $\beta$ -アルコキシもしくは $\beta$ -アミノ、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物および $\alpha,\beta$ -アセチレンカルボニル化合物が含まれる。この転化を実施するために好ましい酸は-20 ~ 100における適当な溶媒(例えばアセトニトリル、メチレンクロリドもしくはトルエン)中のトリフルオロ酢酸である。反応混合物は場合によっては反応中に生成されることができるアルコールもしくは水を除去するための分子ふるいのような吸着剤を含むことができる。具体的には、反応は15分~24時間を実施される。好ましい1,3-ジカルボニル化合物もしくはそれらの同等物には1,3-マロンジアルデヒド、1,1,3,3-テトラメトキシプロパンおよび3,3-ジメトキシプロパナールが含まれる。

30

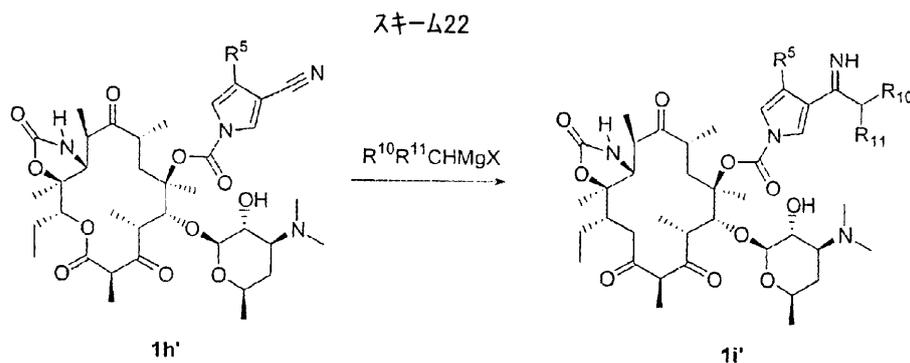
## 【0129】

式1f'の化合物は炭素求核試薬(例えばグリニヤル試薬、有機リチウム物質もしくは有機クプレート(organocuprates)とのピラゾールの置換により式1g'のエステルに転化させることができる。炭素求核試薬の好ましい群はグリニヤル試薬である。この転化に好ましい基剤はピラゾール環が未置換で $R^{21}$ および $R^{22} = H$ である1f'の誘導体である。具体的にはこの反応は5分間~24時間、-78 ~ -65の範囲内の温度で、不活性溶媒(例えばTHF、エーテル、ジオキサンもしくはトルエン)中で実施される。

40

## 【0130】

## 【化 3 2】



10

## 【0131】

スキーム22は本発明の化合物1i'（ここで、R<sup>5</sup>は水素、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルケニル、アリールもしくはヘテロアリールである）の化合物の、本発明の化合物1h'（ここで、R<sup>5</sup>は水素、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルケニル、アリールもしくはヘテロアリールである）の化合物の適当に置換された有機金属試薬（例えばグリニヤル試薬もしくは有機リチウム物質）との反応による合成を表わす。この転化に好ましい有機金属試薬の群はグリニヤル試薬である。具体的にはこの転化は5分間～24時間、-78～25の範囲内の温度で不活性溶媒（例えばTHF、エーテル、ジオキサンもしくはトルエン）中で実施される。

20

## 【0132】

R<sup>4</sup>がアシル以外のヒドロキシル保護基である本発明の化合物は、市販されているかもしくは既知の方法により生成することができるかいずれかの適当な試薬により、前記のスキームで示されたものと類似の方法により調製することができる。

## 【0133】

R<sup>3</sup>がエチル以外の基である本発明の化合物は、それらに限定はされないが、引用によりすべてを本明細書に取り込まれている、国際公開第99/35157号、第00/63783号、第00/63224号および第00/63225号パンフレットを含む様々な刊行物に記載のように、出発物質として修飾エリスロマイシン誘導体で出発することにより調製することができる。

30

## 【0134】

R<sup>2</sup>-Zが水素以外の基である本発明の化合物は、双方が引用によりすべてを本明細書に取り込まれている、国際公開第00/75156号パンフレットおよび欧州特許第1146051号明細書に記載のように調製された出発物質により出発することにより調製することができる。

40

## 【0135】

これらの化合物は感受性および薬剤耐性グラム陽性およびグラム陰性菌に対する抗微生物活性を有する。とりわけそれらはヒトおよび動物におけるバクテリア感染症の処置に対する広域抗バクテリア剤として有用である。これらの化合物は黄色葡萄球菌（*S. aureus*）、表皮菌（*S. Epidermidis*）、肺炎双球菌（*S. pneumoniae*）、化膿菌（*S. pyogenes*）、腸内球菌（*Enterococcus* spp.）、カタル性モラキセラ（*Moraxella catarrhalis*）およびインフルエンザ菌（*H. influenzae*）に特に活性である。これらの化合物はコミュニティ-獲得肺炎、上気道および下気道感染症、皮膚および軟組織感染症、髄膜炎、病院-獲得感染症並びに骨および関節の感染症の処置に特に有用である。

50

## 【0136】

最少阻止濃度 (MIC) は当該技術分野で広範に使用されたるインビトロの抗菌活性の指標であった。化合物のインビトロ抗微生物活性は臨床実験室標準 (NCCLS) のための国立委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards) からの試験法に従って微量希釈ブロス法により測定した。この方法は引用により本明細書に取り入れられている、NCCLSの文書M7-A4, Vol. 17, No. 2, "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically - - Fourth Edition (好気性に生育するバクテリアの希釈抗菌感受性試験法)" に記載されている。

10

## 【0137】

この方法において、カチオン調整された Mueller-Hinton ブロス中に薬剤の2倍連続希釈物を微量希釈トレーのウェルに添加する。試験生物体は、それをウェルに添加後の試験生物体の最終濃度が約  $5 \times 10^4$  CFU/ウェルであるように活性生育ブロス培養液の濁度を調整することにより調製される。

## 【0138】

微量希釈トレーの接種後、トレーを35℃で16~20時間インキュベートして、次に読み取る。MICは試験生物体の生育を完全に阻止する試験化合物の最少濃度である。試験化合物を含むウェル中の生育量を各トレーに使用された生育-対照ウェル(試験化合物を含まない)中の生育量と比較する。表1に示すように、本発明の化合物は様々なグラム陽性およびグラム陰性病原菌に対して試験され、試験された生物体により、広範な活性をもたらした。

20

## 【0139】

次の表1は本発明の幾つかの化合物の生物学的活性 (MIC、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示す。

## 【0140】

【表 1】

表1：式1の幾つかの化合物のMIC値 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

(A:大腸菌OC2605; B:黄色ブドウ球菌ATCC29213; C:大腸菌ATCC29212; D:肺炎球菌ATCC49619; E:インフルエンザ菌ATCC49247)

No.	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )					No.	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
	A	B	C	D	E		A	B	C	D	E
2	>16	>16	8	0.5	>16	612	>16	1	0.25	0.06	4
3	>16	>16	4	1	>16	615	ND <sup>a</sup>	1	0.25	0.06	ND <sup>a</sup>
4	>16	>16	4	1	>16	616	ND <sup>a</sup>	0.5	0.25	0.06	ND <sup>a</sup>
5	>16	16	4	0.5	8	617	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	ND <sup>a</sup>
6	16	0.12	0.12	0.03	1	618	ND <sup>a</sup>	0.25	0.06	0.03	1
7	8	0.12	0.06	0.03	2	619	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	ND <sup>a</sup>
15	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	0.03	0.5	620	ND <sup>a</sup>	0.5	0.12	0.03	ND <sup>a</sup>
19	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	ND <sup>a</sup>	621	ND <sup>a</sup>	1	0.25	0.12	ND <sup>a</sup>
20	8	0.12	0.06	0.03	2	622	ND <sup>a</sup>	0.25	0.25	0.03	4
21	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	ND <sup>a</sup>	623	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	4
22	ND <sup>a</sup>	0.25	0.06	$\leq 0.015$	0.5	624	>16	4	0.5	0.12	4
24	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	1	625	>16	2	0.25	0.03	4
26	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	2	626	>16	0.25	0.12	0.03	4
30	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	1	661	>16	0.5	0.12	0.03	2
31	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	0.03	1	675	16	0.5	0.12	0.06	2
33	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.06	1	676	8	0.25	0.12	0.03	4
34	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	1	744	>16	0.25	0.25	0.03	8
35	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	1	774	>16	2	0.25	0.06	4
37	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	0.5	803	>16	0.25	0.12	0.03	4
40	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	0.06	ND <sup>a</sup>	804	>16	0.5	0.12	0.03	8
44	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	ND <sup>a</sup>	805	16	0.25	0.25	0.06	2
47	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	0.5	806	>16	2	1	0.12	16
48	ND <sup>a</sup>	0.12	0.12	0.03	1	807	>16	2	1	0.12	4
49	ND <sup>a</sup>	0.12	0.12	0.03	1	809	ND <sup>a</sup>	1	0.5	0.03	2
50	ND <sup>a</sup>	1	0.5	0.06	2	810	ND <sup>a</sup>	2	0.5	0.06	4
52	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	1	811	ND <sup>a</sup>	2	0.5	0.06	4
55	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	1	812	ND <sup>a</sup>	>16	4	2	>16
56	ND <sup>a</sup>	0.5	0.25	0.06	2	813	ND <sup>a</sup>	16	1	0.25	16
58	ND <sup>a</sup>	0.5	0.5	0.06	4	814	ND <sup>a</sup>	8	0.5	0.12	8
61	ND <sup>a</sup>	0.12	0.12	0.03	1	815	ND <sup>a</sup>	4	1	0.25	16
63	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.06	1	816	ND <sup>a</sup>	16	1	0.5	16
64	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	0.03	1	817	ND <sup>a</sup>	2	0.25	0.06	8
65	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	1	818	ND <sup>a</sup>	4	0.25	0.06	8
72	ND <sup>a</sup>	0.25	0.06	0.03	2	819	ND <sup>a</sup>	16	1	0.25	>16
73	ND <sup>a</sup>	2	1	0.25	16	820	ND <sup>a</sup>	1	0.25	0.06	8
76	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	1	821	ND <sup>a</sup>	2	0.5	0.12	16
77	8	0.12	0.06	0.03	2	822	ND <sup>a</sup>	4	1	0.12	8
80	16	0.25	0.12	0.03	2	823	ND <sup>a</sup>	8	1	0.12	>16
86	8	0.12	0.06	0.03	2	824	ND <sup>a</sup>	2	1	0.12	16
87	8	0.12	0.06	0.03	1	825	ND <sup>a</sup>	4	0.5	0.12	16
122	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	1	826	ND <sup>a</sup>	8	2	0.25	8
137	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	4	827	ND <sup>a</sup>	1	1	0.12	8
139	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	0.12	ND	828	ND <sup>a</sup>	0.5	0.25	0.06	2
159	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	1	829	ND <sup>a</sup>	1	0.5	0.06	2
160	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	0.03	1	830	ND <sup>a</sup>	1	0.5	0.12	4
168	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	0.5	831	ND <sup>a</sup>	2	0.25	0.06	8
224	ND <sup>a</sup>	0.12	0.06	$\leq 0.015$	2	832	ND <sup>a</sup>	4	0.5	0.25	8
286	ND <sup>a</sup>	0.25	0.25	0.06	4	833	ND <sup>a</sup>	0.5	0.25	0.06	16
288	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.06	ND	834	ND <sup>a</sup>	0.5	0.12	$\leq 0.015$	8

10

20

30

40

【 0 1 4 1 】

【表 2】

570	>16	1	0.25	0.03	4	835	ND <sup>a</sup>	0.5	0.12	0.03	4
571	>16	0.5	0.12	0.03	4	836	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	1
578	ND <sup>a</sup>	0.5	0.25	0.12	ND <sup>a</sup>	837	ND <sup>a</sup>	2	0.25	0.12	8
599	16	0.5	0.25	0.06	2	838	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.06	1
601	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	2	839	ND <sup>a</sup>	1	0.12	0.06	2
602	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	ND <sup>a</sup>	840	ND <sup>a</sup>	0.5	0.12	0.06	2
603	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.03	2	841	ND <sup>a</sup>	0.5	0.12	0.03	2
605	16	0.25	0.25	0.06	4	843	ND <sup>a</sup>	8	2	0.5	16
606	ND <sup>a</sup>	0.25	0.12	0.06	ND <sup>a</sup>	844	ND <sup>a</sup>	0.5	0.12	0.03	4
607	ND <sup>a</sup>	0.25	0.25	0.03	ND <sup>a</sup>	845	ND <sup>a</sup>	>16	>16	4	>16
608	>16	0.5	0.5	0.06	4	846	ND <sup>a</sup>	8	1	0.25	2
611	>16	2	0.5	0.12	8						

<sup>a</sup> 測定されなかった

10

## 【0142】

本発明は更に、動物に、本発明の化合物単独で、もしくは本発明に従う医薬の形態のうち1種の抗バクテリア剤との混合物として投与することを含んで成る、温血動物のバクテリア感染症を処置する、または他の抗バクテリア剤の活性を高めもしくは増強する方法を提供する。

## 【0143】

化合物が前記効用に対して使用される時に、それらは1種もしくは複数の医薬として許容できる担体、例えば溶媒、希釈剤等と組み合わせることができ、錠剤、カプセル、分散末剤、顆粒もしくは、例えば約0.5%~5%の懸濁剤を含む懸濁物、例えば約10%~50%の糖を含むシロップ剤および、例えば約20%~50%のエタノールを含むエリキシル等のような形態で経口投与、または滅菌注射液もしくは、等張溶媒中に約0.5~5%の懸濁剤を含む懸濁物の形態で非経口投与することができる。これらの医薬調製物は担体と組み合わせて、例えば、約0.5%~約90%までの、より通常には5%と60重量%の間の有効成分含むことができる。

20

## 【0144】

局所適用のための組成物は皮膚科学的に許容できる担体と混合された、治療的に有効濃度の本発明の化合物を含む、液剤、クリームもしくはゲル剤の形態を採ることができる。

30

## 【0145】

経口投与形態の組成物を調製する際には、あらゆる通常の医薬媒体を使用することができる。有効成分の本性および所望の投与の具体的な形態に適切であるように、固形担体には、デンプン、ラクトース、ジカルシウムホスフェート、微細結晶セルロース、蔗糖およびカオリンが含まれ、他方液体担体には、滅菌水、ポリエチレングリコール、非イオン界面活性剤および食用油（例えばコーン、ピーナツおよびゴマ油）が含まれる。医薬組成物の調製に通常使用される補助剤（例えば香り付け剤、着色剤、保存剤および抗酸化剤、例えばビタミンE、アスコルビン酸、BHTおよびBHA）を有利に含むことができる。

## 【0146】

調製および投与の容易さの見地から好ましい医薬組成物は固形組成物、特に錠剤および固形物充填もしくは液体充填カプセルである。化合物の経口投与が好ましい。これらの有効化合物はまた、非経口もしくは腹腔内投与することができる。遊離塩基もしくは薬理的に許容できる塩としてのこれらの有効化合物の液剤もしくは懸濁物はヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤と適当に混合された水中に調製することができる。分散物はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよび油中のそれらの混合物中に調製することができる。貯蔵および使用の通常の下で、これらの調製物は微生物の成長を阻止するための保存剤を含むことができる。

40

## 【0147】

注射の使用に適する医薬形態には滅菌水溶液もしくは分散液および滅菌注射液もしくは分散物のその場の調製のための滅菌粉末が含まれる。すべての場合に、その形態は滅菌で

50

なければならず、容易なシリンジ使用可能性が存在する程度に流体でなければならぬ。それは製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、バクテリアおよびカビのような微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、それらの適した混合物および植物油を含む溶媒もしくは分散媒体であることができる。

【0148】

使用される有効成分の有効用量は、使用される具体的な化合物、投与方法および処置される症状の重篤度に応じて変動することができる。しかし、概括的に、1日に2～4回の分服量でもしくは維持放出形態で投与することができる本発明の化合物は約0.1 mg / kg ~ 約400 mg / 動物の体重1 kgの1日用量で投与されると満足な結果を得る。大部分の大型哺乳動物に対しては、1日の総投与量は約0.07 g ~ 7.0 g、好ましくは約100 mg ~ 2000 mgである。内用（internal use）に適する投与形態は固形のもしくは液体の医薬として許容できる担体との均一な混合物として、約100 mg ~ 1200 mgの有効化合物を含んで成る。この用量計画は最適な治療応答をもたらすように調整することができる。例えば、1日に幾回に分割された用量を投与することができるし、もしくは治療状況の緊急性により示されるように比例して用量を減少させることができる。

10

【0149】

前記の医薬組成物および薬剤（medicaments）の製造は当該技術分野で周知のあらゆる方法、例えば1種もしくは複数の有効成分を1種もしくは複数の希釈剤と混合して、医薬組成物（例えば顆粒）を形成し、次に組成物を薬剤（例えば錠剤）に形成することにより、実施される。

20

【0150】

以下の実施例は本発明の代表的化合物の化学合成を詳細に説明する。方法は具体的例示であり、本発明はそれらが表わす化学反応および条件により限定されるものと解釈してはならない。これらの反応においては、得られる収量を最適化することは試みられず、反応時間、温度、溶媒および/もしくは試薬の変更が収量を増加することができることは当業者には明白であると考えられる。

【実施例】

30

【0151】

実施例1 化合物IX

段階A

トリエチルアミン（42.0 mL、301ミリモル）、DMAP（0.6 g、4.9ミリモル）および無水酢酸（28.5 mL、302ミリモル）をエリスロマイシン（36.7 g、50ミリモル）の0の懸濁液（250 mLのジクロロメタン中）に添加した。混合物を室温に放置して暖め、18時間攪拌した。メタノール（10 mL）を添加し、5分間攪拌を継続した。混合物をエーテル（750 mL）で希釈し、飽和NaHSO<sub>3</sub>水溶液、水および生理食塩水（各500 mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO<sub>4</sub>）、そして濃縮すると、無色発泡体として主題化合物を与えた。物質を更なる精製をせずに次の段階に使用した。MS 860（M+H）<sup>+</sup>。

40

段階B

ナトリウムヘキサメチルジシラジド（THF中1.0 M、60.0 mL、60.00ミリモル）を段階Aからの化合物（50.0ミリモル）の0の溶液（500 mLのTHF中）に25分にわたり添加した。0で2時間後、混合物を水（250 mL）および生理食塩水（250 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×250 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（MgSO<sub>4</sub>）、濃縮した。物質を更なる精製をせずに次の段階に使用した。所望の場合には、クロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH）により純粋な物質を得ることができた。MS 800（M+H）<sup>+</sup>。

50

## 段階 C

トリクロロアセチルイソシアネート (18.0 mL、151 ミリモル) を段階 B からの化合物 (50 ミリモル) の 0 溶液 (350 mL のジクロロメタン中) に 20 分間にわたり添加した。0 で 3 時間後、反応物をメタノール (30 mL) の添加によりクエンチし、濃縮した。残留物をメタノール (450 mL)、水 (45 mL) およびトリエチルアミン (18 mL) の混合物中に溶解し、2 時間還流加熱し、濃縮した。残留物を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (250 mL) および生理食塩水 (250 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。生成された C-10 エピマーの混合物を 0 で THF (500 mL) に溶解し、カリウム t-ブトキシド (THF 中 1.0 M、60.0 mL、60.0 ミリモル) を 15 分間にわたり添加した。生成された混合物を 6 時間、0 ~ 15 で攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (250 mL) を添加し、大部分の THF を真空除去し、生成された溶液を酢酸エチル (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を生理食塩水 (250 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。その物質を更なる精製をせずに次の段階に使用した。所望の場合には、クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) により純粋物質を得ることができた。MS 844 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 段階 D

段階 C からの化合物 (50 ミリモル)、トリエチルアミン (13.0 mL、93.3 ミリモル) および無水酢酸 (8.8 mL、93.3 ミリモル) の溶液 (250 mL のジクロロメタン中) を室温で 20 時間攪拌した。溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 × 250 mL) および生理食塩水 (250 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。物質を更なる精製をせずに次の段階に使用した。MS 886 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 段階 E

段階 D からの化合物 (50 ミリモル) を 1.2 N の HCl (400 mL) およびエタノール (160 mL) に溶解し、室温で 20 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、10% NaOH で塩基性にし、酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (300 mL) および生理食塩水 (300 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製 (SiO<sub>2</sub>, 94:6:0.5 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) により、無色の固体として主題化合物 10.4 g (エリスロマイシンに基づいて 30%) を収集した。MS 686 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 段階 F

EDCl (3.92 g、20.45 ミリモル) を段階 E からの化合物 (2.00 g、2.92 ミリモル) およびジメチルスルホキシド (3.70 mL、52.14 ミリモル) の溶液 (10 mL のジクロロメタン中) に 0 で添加した。ピリジニウムトリフルオロアセテート (3.94 g、20.40 ミリモル) の溶液 (10 mL のジクロロメタン中) を 10 分間にわたり添加し、生成された溶液を 0 で 2 時間攪拌し、次に水 (2 mL) でクエンチした。5 分後、混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) および生理食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。物質を更に精製せずに次の段階に使用した。所望の場合には、クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 96:4:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) により純粋物質を得ることができた。MS 684 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 段階 G

段階 F からの粗生成物をメタノール (20 mL) 中に 24 時間静置し、次に濃縮した。クロマトグラフィーによる精製 (SiO<sub>2</sub>, 94:6:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) により無色固体としての主題化合物 1.39 g (74%) を与える。MS 642 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0152】

実施例 2 化合物 2 (式 1 a: R<sup>5</sup> は H であり、R<sup>6</sup> は H である)

化合物 IX (1.00 g、1.56 ミリモル)、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン (0.40 mL、3.09 ミリモル) およびトリフルオロ酢酸 (0.60 mL、7.7

50

9ミリモル)の溶液(10 mLのCH<sub>3</sub>CN中)を室温で24時間攪拌した。水(5 mL)を添加し、溶液を20時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(75 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)および生理食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により主題化合物550 mg(51%)を与えた。MS 692 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0153】

実施例3 化合物3(式1a: R<sup>5</sup>はC(O)Hであり、R<sup>6</sup>はHである)

化合物IX(500 mg、0.78ミリモル)、2,5-ジメトキシ-3-テトラヒドロフランカルボキシアルデヒド(625 mg、3.90ミリモル)およびトリフルオロ酢酸(0.60 mL、7.79ミリモル)の溶液(5 mLのCH<sub>3</sub>CN中)を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25 mL)および生理食塩水(25 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により主題化合物255 mg(45%)を与えた。MS 720 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0154】

実施例4 化合物4(式1a: R<sup>5</sup>はCNであり、R<sup>6</sup>はHである)

化合物IX(5.00 g、7.79ミリモル)、2-ホルミル-4,4-ジメトキシブタンニトリル(5.40 g、34.36ミリモル、参照例68に記載のように調製)およびトリフルオロ酢酸(6.0 mL、77.88ミリモル)の溶液(40 mLのCH<sub>3</sub>CN中)を60 で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(250 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(250 mL)、水(250 mL)および生理食塩水(250 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により主題化合物3.00 g(54%)を与えた。MS 717 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0155】

実施例5 化合物5(式1b: R<sup>1,2</sup>はHであり、R<sup>1,3</sup>はHであり、R<sup>1,4</sup>はHである)

## 方法A

ヒドラジン(105 μL、3.34ミリモル)を化合物4(475 mg、0.66ミリモル)の溶液(5 mLのCH<sub>3</sub>CN中)に添加し、生成された溶液を30分間攪拌した。クロマトグラフィーによる濃縮および精製(SiO<sub>2</sub>, 94:6:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により主題化合物346 mg(80%)を与えた。MS 657 (M+H)<sup>+</sup>。

## 方法B

ヒドラジン(110 μL、3.50ミリモル)を化合物3(500 mg、0.69ミリモル)の溶液(2.5 mLのDMSO中)に添加し、生成された溶液を室温で24時間攪拌した。追加のヒドラジン(110 μL、3.50ミリモル)を添加し、室温での攪拌を4時間継続した。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×30 mL)および生理食塩水(30 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO<sub>2</sub>, 94:6:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により主題化合物136 mg(30%)を与えた。MS 657 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0156】

実施例6 化合物6(式1d: R<sup>9</sup>は(2E)-3-フェニル-2-プロペニルである)

化合物4(25 mg、0.035ミリモル)をシンナミルアルコール(26 mg、0.19ミリモル)およびDBU(26 μL、0.17ミリモル)の混合物(0.25 mLのCH<sub>3</sub>CN中)に添加し、生成された溶液を90分間室温で攪拌した。溶液を酢酸エチル

(10 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液および生理食塩水(各10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO<sub>2</sub>, 96:4:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により主題化合物11 mg(42%)を与えた。MS 759 (M+H)<sup>+</sup>。

【0157】

実施例7 化合物7(式1d: R<sup>9</sup>は(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペニルである)

DBU(420 μL、2.81ミリモル)を(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール(600 mg、2.83ミリモル、参照例65に記載のように調製)の溶液(4.5 mLのTHFおよび0.5 mLのDMSO中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0℃に冷却した。化合物4(500 mg、0.70ミリモル)を添加し、生成された溶液を0℃で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50 mL-廃棄した)で洗浄し、1.2 NのHCl(3×10 mL)で抽出した。合わせた酸抽出物を0℃に冷却し、10% NaOH水溶液で塩基性にし、酢酸エチル(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機層を生理食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO<sub>2</sub>, 96:4:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により主題化合物243 mg(42%)を与えた。MS 837 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0158】

実施例8-285 化合物8~285

実施例7の(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オールに対して式R<sup>9</sup>OHの試薬を置換することを除いて実施例7の方法に従い、R<sup>9</sup>が表中に記載のものである、式1dの以下の表中に示した化合物8~48を調製することができる。

20

【0159】

【表 3】

化合物 番号	R <sup>9</sup>	MS[(M+H) <sup>+</sup> ]	
8	フェニルメチル	733	
9	2-フェニルエチル	747	
10	3-フェニル-2-プロピニル	757	
11	3-フェニルプロピル	761	
12	4-フェニルブチル	775	10
13	(2E)-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	837	
14	(2E)-3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	837	
15	(2E)-3-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	837	
16	(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	836	
17	(2E)-3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	836	
18	(2E)-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	836	
19	(2E)-3-[4-ピラジニルフェニル]-2-プロベニル	837	20
20	(2E)-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロベニル	837	
21	(2E)-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2- プロベニル	825	
22	(2E)-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェ ニル]-2-プロベニル	826	
23	(2E)-3-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェ ニル]-2-プロベニル	826	
24	(2E)-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェ ニル]-2-プロベニル	826	30
25	(2E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2 -プロベニル	825	
26	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェ ニル]-2-プロベニル	839	
27	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェ ニル]-2-プロベニル	839	40

【0160】

【表 4】

28	(2E)-3-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	855	
29	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	843	
30	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	843	
31	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	843	10
32	(2E)-3-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-プロベニル	826	
33	(2E)-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロベニル	825	
34	(2E)-3-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-プロベニル	827	20
35	(2E)-3-(1-ピラジニル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-プロベニル	827	
36	(2E)-3-(2-キノリニル)-2-プロベニル	810	
37	(2E)-3-(3-キノリニル)-2-プロベニル	810	
38	(2E)-3-(4-キノリニル)-2-プロベニル	810	
39	(2E)-3-(5-キノリニル)-2-プロベニル	810	
40	(2E)-3-(6-キノリニル)-2-プロベニル	810	30
41	(2E)-3-(7-キノリニル)-2-プロベニル	810	
42	(2E)-3-(8-キノリニル)-2-プロベニル	810	
43	(2E)-3-(2-キノキサリニル)-2-プロベニル	811	
44	(2E)-3-(6-キノキサリニル)-2-プロベニル	811	
45	(2E)-3-(4-イソキノリニル)-2-プロベニル	810	
46	(2E)-3-(6-プロモ-3-ピリジニル)-2-プロベニル	838, 840	
47	(2E)-3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロベニル	826	40

【 0 1 6 1 】

## 【表 5】

48	(2E)-3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロベニル	826	
49	(2E)-3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2-プロベニル	842	
50	(2E)-3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロベニル	841	
51	(2E)-3-[4-(3-イソオキサゾリル)フェニル]-2-プロベニル	826	
52	(2E)-3-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロベニル	827	10
53	(2E)-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロベニル	827	
54	(2E)-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロベニル	827	
55	(2E)-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロベニル	813	
56	(2E)-3-[4-(5-プロモ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	915,917	20
57	(2E)-3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	855	
58	(2E)-3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	865	
59	(2E)-3-[4-(4-メチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	851	
60	(2E)-3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	867	30
61	(2E)-3-[4-(6-メチル-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロベニル	851	
62	(2E)-3-[4-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロベニル	867	
63	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロベ		40

【0162】

【表 6】

	ニル	842	
64	(2E)-3-[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロ ベニル	843	
65	(2E)-3-(5-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロベニル	843	
66	(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロベ ニル	842	
67	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロ ベニル	843	10
68	(2E)-3-(4-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロベニル	843	
69	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロベ ニル	842	
70	(2E)-3-[5-(2-ピリミジニル)-3-チエニル]-2-プロ ベニル	843	
71	(2E)-3-(5-ピラジニル-3-チエニル)-2-プロベニル	843	20
72	(2E)-3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロベニル	837	
73	(2E)-3-(2,2'-ビチオフェン)-5-イル-2-プロベニル	847	
74	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロ ベニル	853	
75	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)フェニル]- 2-プロベニル	855	
76	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-ブテニル	851	30
77	[4-(2-ピリミジニル)フェニル]メチル	811	
78	[4-(3-ピリダジニル)フェニル]メチル	811	
79	(4-ピラジニルフェニル)メチル	811	
80	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	835	
81	3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	835	
82	3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	835	
83	3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピニル	834	

40

【0163】

【表 7】

84	3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロピニル	834	
85	3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロピニル	834	
86	3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロピニル	835	
87	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピニル	835	
88	3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピニル	823	
89	3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロピニル	824	10
90	3-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]- 2-プロピニル	824	
91	3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロピニル	824	
92	3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピ ニル	823	
93	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]- 2-プロピニル	837	20
94	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]- 2-プロピニル	837	
95	3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロピニル	823	
96	3-(2-キノリニル)-2-プロピニル	808	
97	3-(3-キノリニル)-2-プロピニル	808	
98	3-(4-キノリニル)-2-プロピニル	808	30
99	3-(5-キノリニル)-2-プロピニル	808	
100	3-(6-キノリニル)-2-プロピニル	808	
101	3-(7-キノリニル)-2-プロピニル	808	
102	3-(8-キノリニル)-2-プロピニル	808	
103	3-(2-キノキサリニル)-2-プロピニル	809	
104	3-(6-キノキサリニル)-2-プロピニル	809	
105	3-(4-イソキノリニル)-2-プロピニル	808	40

【0164】

【表 8】

106	3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロピニル	824	
107	3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロピニル	824	
108	3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2-プロピニル	840	
109	3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロピニル	839	
110	3-[4-(3-イソオキサゾリル)フェニル]-2-プロピニル	824	
111	3-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロピニル	825	10
112	3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロピニル	825	
113	3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロピニル	825	
114	3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピニル	811	
115	3-[4-(5-プロモ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	913, 915	20
116	3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	853	
117	3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	863	
118	3-[4-(4-メチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	849	30
119	3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	865	
120	3-[4-(6-メチル-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピニル	849	
121	3-[4-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピニル	865	
122	3-[3-(2-ピリジニル)-5-イソオキサゾリル]-2-プロピニル		40

【0165】

【表 9】

	ニル	825	
123	3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	840	
124	3-[5-(3-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	840	
125	3-[5-(4-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	840	
126	3-[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	841	
127	3-(5-ピラジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	841	
128	3-[4-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	840	10
129	3-[4-(3-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	840	
130	3-[4-(4-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	840	
131	3-[4-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピニル	841	
132	3-[5-(2-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロピニル	840	
133	3-[5-(3-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロピニル	840	
134	3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロピニル	835	
135	3-[2,2'-ビチオフェン]-5-イル-2-プロピニル	845	20
136	3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロピニル	851	
137	4-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-3-ブチニル	849	
138	5-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-4-ペンチニル	863	
139	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]プロピル	839	
140	3-(4-ピラジニルフェニル)プロピル	839	
141	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]プロピル	839	
142	3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]プロピル	838	30
143	3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロピル	827	
144	3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]プロピル	828	
145	3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]プロピル	828	
146	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]プロピル	841	40

【0166】

## 【表 10】

147	3-(2-キノリニル) プロピル	812	
148	3-(3-キノリニル) プロピル	812	
149	3-(4-キノリニル) プロピル	812	
150	3-(5-キノリニル) プロピル	812	
151	3-(6-キノリニル) プロピル	812	
152	3-(7-キノリニル) プロピル	812	10
153	3-(8-キノリニル) プロピル	812	
154	3-(2-キノキサリニル) プロピル	813	
155	3-(6-キノキサリニル) プロピル	813	
156	3-[4-(2-オキサゾリル) フェニル] プロピル	828	
157	3-[5-(2-ピリジニル) -2-チエニル] プロピル	844	
158	3-[5-(2-ピリミジニル) -2-チエニル] プロピル	845	
159	3-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル) プロピル	801	
160	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニル) フェニル] - 2-プロベニル	855	20
161	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-ピリミジニル) フェニル] - 2-プロベニル	855	
162	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-ピリミジニル) フェニル] - 2-プロベニル	855	
163	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-(2-ピリミジニル) フェニル] - 2-プロベニル	855	30
164	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリジニル) フェニル] -2 -プロベニル	854	
165	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-ピリジニル) フェニル] -2 -プロベニル	854	
166	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-ピリジニル) フェニル] -2 -プロベニル	854	
167	(2Z)-2-フルオロ-3-(4-ピラジニルフェニル) -2-プロベ		40

## 【0167】

## 【表 1 1】

	ニル	855	
168	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]- 2-プロベニル	855	
169	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フ ェニル]-2-プロベニル	843	
170	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	10
171	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール -4-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	
172	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール -1-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	
173	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル) フェニル]-2-プロベニル	843	
174	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル)フェニル]-2-プロベニル	857	20
175	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール- 5-イル)フェニル]-2-プロベニル	857	
176	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール -1-イル)フェニル]-2-プロベニル	873	
177	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール -1-イル)フェニル]-2-プロベニル	861	30
178	(2Z)-2-フルオロ-3-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール -1-イル)フェニル]-2-プロベニル	861	
179	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4- トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	862	
180	(2Z)-2-フルオロ-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4- イル)-2-プロベニル	843	
181	(2Z)-2-フルオロ-3-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミ		40

## 【0168】

## 【表 1 2】

	ダゾール-4-イル] -2-プロベニル	845	
182	(2Z)-2-フルオロ-3-(1-ピラジニル-1H-イミダゾール-4-イル) -2-プロベニル	845	
183	(2Z)-2-フルオロ-3-(2-キノリニル) -2-プロベニル	828	
184	(2Z)-2-フルオロ-3-(3-キノリニル) -2-プロベニル	828	
185	(2Z)-2-フルオロ-3-(4-キノリニル) -2-プロベニル	828	
186	(2Z)-2-フルオロ-3-(5-キノリニル) -2-プロベニル	828	10
187	(2Z)-2-フルオロ-3-(6-キノリニル) -2-プロベニル	828	
188	(2Z)-2-フルオロ-3-(7-キノリニル) -2-プロベニル	828	
189	(2Z)-2-フルオロ-3-(8-キノリニル) -2-プロベニル	828	
190	(2Z)-2-フルオロ-3-(2-キノキサリニル) -2-プロベニル	829	
191	(2Z)-2-フルオロ-3-(6-キノキサリニル) -2-プロベニル	829	
192	(2Z)-2-フルオロ-3-(4-イソキノリニル) -2-プロベニル	828	
193	(2Z)-2-フルオロ-3-(6-プロモ-3-ピリジニル) -2-プロベニル	856, 858	20
194	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-オキサゾリル) フェニル] -2-プロベニル	844	
195	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-オキサゾリル) フェニル] -2-プロベニル	844	
196	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-チアゾリル) フェニル] -2-プロベニル	860	30
197	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-チエニル) フェニル] -2-プロベニル	859	
198	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-イソオキサゾリル) フェニル] -2-プロベニル	844	
199	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル] -2-プロベニル	845	
200	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-		40

## 【0169】

## 【表 1 3】

	3-イル) フェニル] -2-プロベニル	845	
201	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル] -2-プロベニル	845	
202	(2Z)-2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -2-プロベニル	831	
203	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル) フェニル] -2-プロベニル	873	10
204	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-メチル-2-ピリミジニル) フェニル] -2-プロベニル	869	
205	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル) フェニル] -2-プロベニル	885	
206	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(6-メトキシ-3-ピリダジニル) フェニル] -2-プロベニル	869	
207	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリジニル) -2-チエニル] -2-プロベニル	860	20
208	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(3-ピリジニル) -2-チエニル] -2-プロベニル	860	
209	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(4-ピリジニル) -2-チエニル] -2-プロベニル	860	
210	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリミジニル) -2-チエニル] -2-プロベニル	861	30
211	(2Z)-2-フルオロ-3-(5-ピラジニル-2-チエニル) -2-プロベニル	861	
212	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリジニル) -2-チエニル] -2-プロベニル	860	
213	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-ピリジニル) -2-チエニル] -2-プロベニル	860	
214	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-ピリジニル) -2-チエニル]		40

## 【0170】

## 【表 1 4】

	-2-プロベニル	860	
215	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロベニル	861	
216	(2Z)-2-フルオロ-3-(4-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロベニル	861	
217	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロベニル	860	10
218	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリミジニル)-3-チエニル]-2-プロベニル	861	
219	(2Z)-2-フルオロ-3-(5-ピラジニル-3-チエニル)-2-プロベニル	861	
220	(2Z)-2-フルオロ-3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロベニル	855	
221	(2Z)-2-フルオロ-3-[2,2'-ビチオフェン]-5-イル-2-プロベニル	865	20
222	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロベニル	871	
223	(2Z)-2-フルオロ-3-[2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	873	
224	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	855	30
225	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	855	
226	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	855	
227	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	854	
228	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-		40

## 【0171】

## 【表 15】

	−プロベニル	854	
239	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2 −プロベニル	854	
230	(2Z)-3-フルオロ-3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロベ ニル	855	
231	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]- 2-プロベニル	855	10
232	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フ ェニル]-2-プロベニル	843	
233	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	
234	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール -4-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	
235	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール -1-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	20
236	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル) フェニル]-2-プロベニル	843	
237	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル)フェニル]-2-プロベニル	857	
238	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール- 5-イル)フェニル]-2-プロベニル	857	30
239	(2Z)-3-フルオロ-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4- イル)-2-プロベニル	843	
240	(2Z)-3-フルオロ-3-(2-キノリニル)-2-プロベニル	828	
241	(2Z)-3-フルオロ-3-(3-キノリニル)-2-プロベニル	828	
242	(2Z)-3-フルオロ-3-(4-キノリニル)-2-プロベニル	828	
243	(2Z)-3-フルオロ-3-(5-キノリニル)-2-プロベニル	828	

## 【0172】

【表 16】

化合物 番号	R <sup>9</sup>	MS[(M+H) <sup>+</sup> ]	
244	(2Z)-3-フルオロ-3-(6-キノリニル)-2-プロベニル	828	
245	(2Z)-3-フルオロ-3-(7-キノリニル)-2-プロベニル	828	
246	(2Z)-3-フルオロ-3-(8-キノリニル)-2-プロベニル	828	
247	(2Z)-3-フルオロ-3-(2-キノキサリニル)-2-プロベニル	829	
248	(2Z)-3-フルオロ-3-(6-キノキサリニル)-2-プロベニル	829	10
249	(2Z)-3-フルオロ-3-(4-イソキノリニル)-2-プロベニル	828	
250	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]- 2-プロベニル	844	
251	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]- 2-プロベニル	844	
252	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2- プロベニル	860	20
253	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2- プロベニル	859	
254	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-イソオキサゾリル)フェニル]- 2-プロベニル	844	
255	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2- イル)フェニル]-2-プロベニル	845	
256	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3- イル)フェニル]-2-プロベニル	845	30
257	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5- イル)フェニル]-2-プロベニル	845	
258	(2Z)-3-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール- 2-イル)-2-プロベニル	831	
259	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-プロモ-2-ピリミジニル) フェニル]-2-プロベニル	933, 935	
260	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)		40

【0173】

## 【表 17】

	フェニル] - 2 - プロベニル	873	
261	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	883	
262	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-メチル-2-ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	869	
263	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	885	10
264	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(6-メチル-3-ピリダジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	869	
265	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(6-メトキシ-3-ピリダジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	885	
266	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(2-ピリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	860	
267	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(3-ピリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	860	20
268	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(4-ピリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	860	
269	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(2-ピリミジニル) - 2 - チェニ ル] - 2 - プロベニル	861	
270	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(4-ピリミジニル) - 2 - チェニ ル] - 2 - プロベニル	861	30
271	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(5-ピリミジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	861	
272	(2Z)-3-フルオロ-3-(5-ピラジニル-2-チェニル) - 2 - プロベニル	861	
273	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ピリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	860	
274	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-ピリジニル) - 2 - チェニル]		40

## 【0174】

【表 18】

	-2-プロベニル	860	
275	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ピリジニル)-2-チエニル] -2-プロベニル	860	
276	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロベニル	861	
277	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロベニル	861	10
278	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロベニル	861	
279	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロベニル	860	
280	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(3-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロベニル	860	
281	(2Z)-3-フルオロ-3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロベニル	855	20
282	(2Z)-3-フルオロ-3-[2,2'-ピチオフェン]-5-イル-2-プロベニル	865	
283	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロベニル	871	
284	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-(2-ピリジニル)-5-イソオキサゾリル]-2-プロベニル	845	30
285	(2Z)-3-フルオロ-3-[3-(2-ピリジニル)-5-イソオキサゾリル]-2-プロベニル	845	

## 【0175】

実施例 286 化合物 286 (式 1d : R<sup>9</sup> は 4 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] プチル) である

化合物 137 (63 mg、0.074 ミリモル)、10% Pd/C (30 mg) および アンモニウムホルメート (47 mg、0.074 ミリモル) の混合物 (1 mL のメタノール中) を室温で 20 分間攪拌した。シーライトをとおす濾過により固形物を除去し、濾紙を更なるメタノールですすぎ、濾液を濃縮した。クロマトグラフィーによる精製 (SiO<sub>2</sub>, 96 : 4 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH) により主成分化合物 43 mg (68%) を与えた。MS 853 (M+H)<sup>+</sup>。 40

## 【0176】

実施例 287 化合物 287 (式 1d : R<sup>9</sup> は 5 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] ペンチル) である

主成分化合物を実施例 286 の化合物 137 の代りに化合物 138 を置換することにより実施例 286 に類似の方法により調製する。MS 867 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0177】

実施例 288 化合物 288 (式 1y : W' は OR<sup>9</sup> であり、R<sup>9</sup> は (2E) - 3 - [ 50

## 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] プロベニル ) である )

## 段階 A

化合物 7 ( 100 mg、0.12 ミリモル )、トリエチルアミン ( 35  $\mu$ L、0.25 ミリモル ) および無水酢酸 ( 23  $\mu$ L、0.24 ミリモル ) の混合物 ( 1 mL のジクロロメタン中 ) を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン ( 15 mL ) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 mL ) で洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮した。MS 879 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 段階 B

ナトリウムヘキサメチルジシラジド ( THF 中 1.0 M、180  $\mu$ L、0.18 ミリモル ) を段階 A からの生成物 ( 0.12 ミリモル ) の溶液 ( 1.5 mL の DMF 中 ) に - 60 で滴下した。混合物を - 60 で 30 分間攪拌し、次に SELECTFLUOR<sup>TM</sup> ( 51 mg、0.14 ミリモル ) を添加した。生成された混合物を - 60 で 10 分間攪拌し、次に酢酸エチル ( 15 mL ) および 10% NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 10 mL ) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 mL ) および生理食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、乾燥し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮した。MS 897 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

## 段階 C

段階 B からの物質を 18 時間メタノール中に静置し、次に濃縮した。クロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>, 96 : 4 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub>OH ) による精製により主成分化合物 66 mg ( 65% ) を与えた。MS 855 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

【 0178 】

実施例 289 ~ 569 化合物 289 ~ 569

実施例 288 の方法に類似の方法により、W' が OR<sup>9</sup> であり、R<sup>9</sup> が表中に記載のとおりである式 1 y の次表に示される化合物 289 ~ 569 を調製することができる。

【 0179 】

【表 19】

化合物 番号	R <sup>9</sup>	MS[(M+H) <sup>+</sup> ]	
289	フェニルメチル	751	
290	2-フェニルエチル	765	
291	3-フェニル-2-プロピニル	775	
292	3-フェニルプロピル	779	
293	4-フェニルブチル	793	10
294	(2E)-3-フェニル-2-プロベニル	777	
295	(2E)-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	855	
296	(2E)-3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	855	
297	(2E)-3-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	855	
298	(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	854	
299	(2E)-3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	854	
300	(2E)-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	854	20
301	(2E)-3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロベニル	855	
302	(2E)-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロベニル	855	
303	(2E)-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	843	
304	(2E)-3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	
305	(2E)-3-[4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	30
306	(2E)-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	844	
307	(2E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	843	
308	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロベニル	857	

40

【0180】

## 【表 20】

309	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-プロベニル	857	
310	(2E)-3-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	873	
311	(2E)-3-[3-(3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-プロベニル	861	
312	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	861	10
313	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロベニル	861	
314	(2E)-3-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-プロベニル	844	
315	(2E)-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロベニル	843	20
316	(2E)-3-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-プロベニル	845	
317	(2E)-3-(1-ピラジニル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-プロベニル	845	
318	(2E)-3-(2-キノリニル)-2-プロベニル	828	
319	(2E)-3-(3-キノリニル)-2-プロベニル	828	
320	(2E)-3-(4-キノリニル)-2-プロベニル	828	30
321	(2E)-3-(5-キノリニル)-2-プロベニル	828	
322	(2E)-3-(6-キノリニル)-2-プロベニル	828	
323	(2E)-3-(7-キノリニル)-2-プロベニル	828	
324	(2E)-3-(8-キノリニル)-2-プロベニル	828	
325	(2E)-3-(2-キノクサリニル)-2-プロベニル	829	
326	(2E)-3-(6-キノクサリニル)-2-プロベニル	829	
327	(2E)-3-(4-イソキノリニル)-2-プロベニル	828	

## 【0181】

## 【表 2 1】

328	(2E)-3-(6-プロモ-3-ピリジニル)-2-プロベニル	856, 858	
329	(2E)-3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロベニル	844	
330	(2E)-3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロベニル	844	
331	(2E)-3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2-プロベニル	860	
332	(2E)-3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロベニル	859	
333	(2E)-3-[4-(3-イソオキサゾリル)フェニル]-2-プロベニル	844	10
334	(2E)-3-[4-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロベニル	845	
335	(2E)-3-[4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロベニル	845	
336	(2E)-3-[4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロベニル	845	
337	(2E)-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロベニル	831	20
338	(2E)-3-[4-(5-プロモ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	933, 835	
339	(2E)-3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	873	
340	(2E)-3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	883	
341	(2E)-3-[4-(4-メチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	869	30
342	(2E)-3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	885	
343	(2E)-3-[4-(6-メチル-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロベニル	869	
344	(2E)-3-[4-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)フェニル]-		

40

## 【0182】

## 【表 2 2】

	2-プロベニル	885	
345	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロベ ニル	860	
346	(2E)-3-[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロ ベニル	861	
347	(2E)-3-(5-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロベニル	861	
348	(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロベ ニル	860	10
349	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロ ベニル	861	
350	(2E)-3-(4-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロベニル	861	
351	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロベ ニル	860	
352	(2E)-3-[5-(2-ピリミジニル)-3-チエニル]-2-プロ ベニル	861	20
353	(2E)-3-(5-ピラジニル-3-チエニル)-2-プロベニル	861	
354	(2E)-3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロベニル	855	
355	(2E)-3-[2,2'-ピチオフェン]-5-イル-2-プロベニル	865	
356	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロ ベニル	871	
357	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)フェニル]- 2-プロベニル	873	30
358	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-ブテニル	869	
359	[4-(2-ピリミジニル)フェニル]メチル	829	
360	[4-(3-ピリダジニル)フェニル]メチル	829	
361	(4-ピラジニルフェニル)メチル	829	
362	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	853	
363	3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	853	

40

## 【0183】

## 【表 2 3】

364	3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	853	
365	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	852	
366	3-[4-(3-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	852	
367	3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	852	
368	3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロピニル	853	
369	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピニル	853	
370	3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピニル	841	10
371	3-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル] -2-プロピニル	842	
372	3-[4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)フェニル] -2-プロピニル	842	
373	3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル] -2-プロピニル	842	
374	3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピ ニル	841	20
375	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]- 2-プロピニル	855	
376	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]- 2-プロピニル	855	
377	3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロピニル	841	
378	3-(2-キノリニル)-2-プロピニル	826	30
379	3-(3-キノリニル)-2-プロピニル	826	
380	3-(4-キノリニル)-2-プロピニル	826	
381	3-(5-キノリニル)-2-プロピニル	826	
382	3-(6-キノリニル)-2-プロピニル	826	
383	3-(7-キノリニル)-2-プロピニル	826	
384	3-(8-キノリニル)-2-プロピニル	826	
385	3-(2-キノキサリニル)-2-プロピニル	827	40

## 【0184】

## 【表 2 4】

386	3-(6-キノキサリニル)-2-プロピニル	827	
387	3-(4-イソキノリニル)-2-プロピニル	826	
388	3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロピニル	842	
389	3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロピニル	842	
390	3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2-プロピニル	858	
391	3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロピニル	857	
392	3-[4-(3-イソオキサゾリル)フェニル]-2-プロピニル	842	10
393	3-[4-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]- 2-プロピニル	843	
394	3-[4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]- 2-プロピニル	843	
395	3-[4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]- 2-プロピニル	843	
396	3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロ ピニル	829	20
397	3-[4-(5-プロモ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピ ニル	931, 933	
398	3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロ ピニル	871	
399	3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピ ニル	881	
400	3-[4-(4-メチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピ ニル	867	30
401	3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロ ピニル	883	
402	3-[4-(6-メチル-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピ ニル	867	
403	3-[4-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロ		

## 【0185】

## 【表 2 5】

	ビニル	8 8 3	
4 0 4	3 - [3 - (2 - ビリジニル) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - プロピ ニル	8 4 3	
4 0 5	3 - [5 - (2 - ビリジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 8	
4 0 6	3 - [5 - (3 - ビリジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 8	
4 0 7	3 - [5 - (4 - ビリジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 8	
4 0 8	3 - [5 - (2 - ビリミジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 9	10
4 0 9	3 - (5 - ビラジニル) - 2 - チエニル) - 2 - プロピニル	8 5 9	
4 1 0	3 - [4 - (2 - ビリジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 8	
4 1 1	3 - [4 - (3 - ビリジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 8	
4 1 2	3 - [4 - (4 - ビリジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 8	
4 1 3	3 - [4 - (2 - ビリミジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 9	
4 1 4	3 - [5 - (2 - ビリジニル) - 3 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 8	
4 1 5	3 - [5 - (3 - ビリジニル) - 3 - チエニル] - 2 - プロピニル	8 5 8	20
4 1 6	3 - (2 - フェニル - 5 - ビリミジニル) - 2 - プロピニル	8 5 3	
4 1 7	3 - [2, 2' - ビチオフェン] - 5 - イル - 2 - プロピニル	8 6 3	
4 1 8	3 - [4 - (2 - ビリミジニルオキシ) フェニル] - 2 - プロピニル	8 6 9	
4 1 9	4 - [4 - (2 - ビリミジニル) フェニル] - 3 - プチニル	8 6 7	
4 2 0	5 - [4 - (2 - ビリミジニル) フェニル] - 4 - ベンチニル	8 8 1	
4 2 1	3 - [4 - (2 - ビリミジニル) フェニル] プロピル	8 5 7	
4 2 2	3 - (4 - ビリミジニルフェニル) プロピル	8 5 7	
4 2 3	3 - [4 - (3 - ビリダジニル) フェニル] プロピル	8 5 7	30
4 2 4	3 - [4 - (2 - ビリジニル) フェニル] プロピル	8 5 6	
4 2 5	3 - [4 - (1H - ビラゾール - 1 - イル) フェニル] プロピル	8 4 5	
4 2 6	3 - [4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] プロピル	8 4 6	
4 2 7	3 - [4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] プロピル	8 4 6	

## 【 0 1 8 6 】

## 【表 2 6】

428	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]プロピル	859	
429	3-(2-キノリニル)プロピル	830	
430	3-(3-キノリニル)プロピル	830	
431	3-(4-キノリニル)プロピル	830	
432	3-(5-キノリニル)プロピル	830	
433	3-(6-キノリニル)プロピル	830	10
434	3-(7-キノリニル)プロピル	830	
435	3-(8-キノリニル)プロピル	830	
436	3-(2-キノキサリニル)プロピル	831	
437	3-(6-キノキサリニル)プロピル	831	
438	3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]プロピル	846	
439	3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]プロピル	862	
440	3-[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]プロピル	863	20
441	3-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)プロピル	819	
442	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	873	
443	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	873	
444	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	873	
445	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	873	30
446	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	872	
447	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロベニル	872	
448	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-		

40

## 【0187】

## 【表 27】

	−プロベニル	872	
449	(2Z)−2−フルオロ−3−(4−ピラジニルフェニル)−2−プロベニル	873	
450	(2Z)−2−フルオロ−3−[4−(3−ピリダジニル)フェニル]−2−プロベニル	873	
451	(2Z)−2−フルオロ−3−[4−(1H−ピラゾール−1−イル)フェニル]−2−プロベニル	861	10
452	(2Z)−2−フルオロ−3−[4−(1H−1, 2, 4−トリアゾール−1−イル)フェニル]−2−プロベニル	862	
453	(2Z)−2−フルオロ−3−[4−(4H−1, 2, 4−トリアゾール−4−イル)フェニル]−2−プロベニル	862	
454	(2Z)−2−フルオロ−3−[4−(1H−1, 2, 3−トリアゾール−1−イル)フェニル]−2−プロベニル	862	
455	(2Z)−2−フルオロ−3−[4−(1H−イミダゾール−1−イル)フェニル]−2−プロベニル	861	20
456	(2Z)−2−フルオロ−3−[4−(1−メチル−1H−ピラゾール−3−イル)フェニル]−2−プロベニル	875	
457	(2Z)−2−フルオロ−3−[4−(1−メチル−1H−ピラゾール−5−イル)フェニル]−2−プロベニル	875	
458	(2Z)−2−フルオロ−3−[3−メトキシ−4−(1H−ピラゾール−1−イル)フェニル]−2−プロベニル	891	
459	(2Z)−2−フルオロ−3−[3−フルオロ−4−(1H−ピラゾール−1−イル)フェニル]−2−プロベニル	879	30
460	(2Z)−2−フルオロ−3−[2−フルオロ−4−(1H−ピラゾール−1−イル)フェニル]−2−プロベニル	879	
461	(2Z)−2−フルオロ−3−[3−フルオロ−4−(1H−1, 2, 4−トリアゾール−1−イル)フェニル]−2−プロベニル	880	
462	(2Z)−2−フルオロ−3−(1−フェニル−1H−ピラゾール−4−		

## 【表 28】

	イル) - 2 - プロベニル	861	
463	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [1 - (2 - ビリミジニル) - 1H - イミ ダゾール - 4 - イル] - 2 - プロベニル	863	
464	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (1 - ピラジニル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - プロベニル	863	
465	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (2 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	10
466	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
467	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (4 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
468	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (5 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
469	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (6 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
470	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (7 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
471	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (8 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
472	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (2 - キノキサリニル) - 2 - プロベニル	847	
473	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (6 - キノキサリニル) - 2 - プロベニル	847	20
474	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (4 - イソキノリニル) - 2 - プロベニル	846	
475	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (6 - プロモ - 3 - ビリジニル) - 2 - プ ロベニル	874, 876	
476	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - オキサゾリル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	
477	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (5 - オキサゾリル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	30
478	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) フェニル] - 2 - プロベニル	878	
479	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - チエニル) フェニル] - 2 - プロベニル	877	
480	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (3 - イソオキサゾリル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	

## 【0189】

【表 29】

化合物 番号	R <sup>9</sup>	MS[(M+H) <sup>+</sup> ]	
481	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロベニル	863	
482	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロベニル	863	
483	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロベニル	863	10
484	(2Z)-2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロベニル	849	
485	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	891	
486	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-メチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	887	20
487	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロベニル	903	
488	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(6-メトキシ-2-ピリダジニル)フェニル]-2-プロベニル	887	
489	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロベニル	878	
490	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(3-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロベニル	878	30
491	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(4-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロベニル	878	
492	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロベニル	879	
493	(2Z)-2-フルオロ-3-(5-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロベニル	879	

40

【0190】

## 【表 3 0】

494	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ビリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	878	
495	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (3 - ビリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	878	
496	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - ビリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	878	
497	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ビリミジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	879	10
498	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (4 - ピラジニル - 2 - チェニル) - 2 - プロベニル	879	
499	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [5 - (2 - ビリジニル) - 3 - チェニル] - 2 - プロベニル	878	
500	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [5 - (2 - ビリミジニル) - 3 - チェニル] - 2 - プロベニル	879	20
501	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (5 - ピラジニル - 3 - チェニル) - 2 - プロベニル	879	
502	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - (2 - フェニル - 5 - ビリミジニル) - 2 - プロベニル	873	
503	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [2, 2' - ビチオフェン] - 5 - イル - 2 - プロベニル	883	
504	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ビリミジニルオキシ) フェニル] - 2 - プロベニル	899	30
505	(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ビリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	891	
506	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ビリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	873	
507	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - ビリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	873	

40

## 【0191】

## 【表 3 1】

508	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	873	
509	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	872	
510	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (3 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	872	
511	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	872	10
512	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (4 - ピラジニルフェニル) - 2 - プロベ ニル	873	
513	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (3 - ピリダジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	873	
514	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェ ニル] - 2 - プロベニル	861	20
515	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	
516	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	
517	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	
518	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	861	30
519	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	875	
520	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	875	
521	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロベニル	861	40

## 【 0 1 9 2 】

## 【表 3 2】

522	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (2 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
523	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
524	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (4 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
525	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (5 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
526	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (6 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
527	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (7 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	
528	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (8 - キノリニル) - 2 - プロベニル	846	10
529	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (2 - キノキサリニル) - 2 - プロベニル	847	
530	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (6 - キノキサリニル) - 2 - プロベニル	847	
531	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (4 - イソキノリニル) - 2 - プロベニル	846	
532	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - オキサゾリル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	
533	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (5 - オキサゾリル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	20
534	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - チアゾリル) フェニル] - 2 - プロベニル	878	
535	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - チエニル) フェニル] - 2 - プロベニル	877	
536	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (3 - オキサゾリル) フェニル] - 2 - プロベニル	862	
537	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	863	30
538	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	863	
539	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - プロベニル	863	
540	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 2 - プロベニル	849	40

## 【0193】

## 【表 3 3】

541	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (5 - プロモ - 2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	951,953	
542	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	891	
543	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (5 - エチル - 2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	901	10
544	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	887	
545	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - メトキシ - 2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	903	
546	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (6 - メチル - 3 - ピリダジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	887	
547	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [4 - (6 - メトキシ - 3 - ピリダジニル) フェニル] - 2 - プロベニル	903	20
548	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	878	
549	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [5 - (3 - ピリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	878	
550	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [5 - (4 - ピリジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	878	
551	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [5 - (2 - ピリミジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	879	30
552	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [5 - (4 - ピリミジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	879	
553	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [5 - (5 - ピリミジニル) - 2 - チェニル] - 2 - プロベニル	879	
554	(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - (5 - ビラジニル - 2 - チェニル) - 2 - プロベニル	879	40

## 【0194】

## 【表 3 4】

555	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ビリジニル)-2-チエニル] -2-プロベニル	878	
556	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-ビリジニル)-2-チエニル] -2-プロベニル	878	
557	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ビリジニル)-2-チエニル] -2-プロベニル	878	
558	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ビリミジニル)-2-チエニル] -2-プロベニル	879	10
559	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ビリミジニル)-2-チエニル] -2-プロベニル	879	
560	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-ビリミジニル)-2-チエニル] -2-プロベニル	879	
561	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ビリジニル)-3-チエニル] -2-プロベニル	878	20
562	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(3-ビリジニル)-3-チエニル] -2-プロベニル	878	
563	(2Z)-3-フルオロ-3-(2-フェニル-5-ビリミジニル)-2- プロベニル	873	
564	(2Z)-3-フルオロ-3-[2, 2'-ビチオフェン]-5-イル- 2-プロベニル	883	
565	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ビリミジニルオキシ)フェニル] -2-プロベニル	889	30
566	4-[4-(2-ビリミジニル)フェニル]ブチル	871	
567	5-[4-(2-ビリミジニル)フェニル]ペンチル	885	
568	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-(2-ビリジニル)-5-イソオキ サゾリル]-2-プロベニル	863	
569	(2Z)-3-フルオロ-3-[3-(2-ビリジニル)-5-イソオキ サゾリル]-2-プロベニル	863	40

## 【0195】

実施例 570 化合物 570 (式 1c: R<sup>10</sup> は H であり、R<sup>11</sup> はフェニルメチルである)

O-ベンジルヒドロキシルアミン(22mg、0.18ミリモル)および化合物4(25mg、0.070ミリモル)の混合物(0.25mLのDMSO中)を18時間60に加熱した。溶液を酢酸エチル(15mL)で希釈し、水(2×10mL)および生理食塩水(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製により主成分化合物8.3mg(32%)を与えた。MS 748(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0196】

## 実施例 571 ~ 619 化合物 571 ~ 619

実施例 570 の O - ベンジルヒドロキシルアミンに対して式  $R^{11}ONH_2$  の試薬を置換することを出いて、実施例 570 の方法に従って、 $R^{10}$  が H であり、 $R^{11}$  が表に記載のものである式 1c の、次表に示した化合物 571 ~ 619 を調製することができる。

【0197】

【表 35】

化合物番号	R <sup>11</sup>	MS[(M+H) <sup>+</sup> ]	
571	2-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]エチル	840	10
572	2-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]エチル	840	
573	2-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]エチル	840	
574	2-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]エチル	840	
575	2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]エチル	839	
576	2-[4-(3-ピリジニル)フェニル]エチル	839	
577	2-[4-(4-ピリジニル)フェニル]エチル	839	
578	2-(4-ピラジニルフェニル)エチル	840	20
579	2-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]エチル	840	
580	2-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]エチル	828	
581	2-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]エチル	829	
582	2-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]エチル	829	
583	2-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エチル	828	
584	2-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]エチル	842	30
585	2-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル	842	
586	2-[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]エチル	846	
587	2-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]エチル	846	40
588	2-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル	828	
589	2-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル	830	
590	2-(2-キノリニル)エチル	813	

【0198】

## 【表 3 6】

591	2-(3-キノリニル) エチル	813	
592	2-(4-キノリニル) エチル	813	
593	2-(5-キノリニル) エチル	813	
594	2-(6-キノリニル) エチル	813	
595	2-(7-キノリニル) エチル	813	
596	2-(8-キノリニル) エチル	813	
597	2-(2-キノキサリニル) エチル	814	10
598	2-(6-キノキサリニル) エチル	814	
599	[4-(2-ピリミジニル) フェニル] メチル	826	
600	[4-(3-ピリダジニル) フェニル] メチル	826	
601	(4-ピラジニルフェニル) メチル	826	
602	3-[4-(2-ピリミジニル) フェニル] -2-プロピニル	850	
603	3-(4-ピラジニルフェニル) -2-プロピニル	850	
604	3-[4-(3-ピリダジニル) フェニル] -2-プロピニル	850	20
605	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル) フェニル] -2-プロベニル	852	
606	(2E)-3-(4-ピラジニルフェニル) -2-プロベニル	852	
607	(2E)-3-[4-(3-ピリダジニル) フェニル] -2-プロベニル	852	
608	3-[4-(2-ピリミジニル) フェニル] プロピル	854	
609	3-(4-ピラジニルフェニル) プロピル	854	
610	3-[4-(3-ピリダジニル) フェニル] プロピル	854	
611	2-フェニルエチル	762	30
612	3-フェニルプロピル	776	
613	(2E)-3-フェニル-2-プロベニル	774	
614	3-フェニル-2-プロピニル	772	
615	(2E)-3-(3-ピリジニル) -2-プロベニル	775	
616	(2E)-3-[3-(2-ピリミジニル) フェニル] -2-プロベニル	852	
617	(2E)-3-[4-(2-ピリジニル) フェニル] -2-プロベニル	851	
618	3-(3-キノリニル) -2-プロピニル	823	40

## 【0199】

## 【表 3 7】

619	(2E)-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] -2- プロピニル	840	
-----	--	-----	--

## 【0200】

実施例 620 化合物 620 (式 10' : Ar は 3-キノリニルである)

## 段階 A

実施例 570 の O - ベンジルヒドロキシルアミンに対して O - アリルヒドロキシルアミン塩酸の試薬を置き換えることを除いて実施例 570 の方法に従い、 $R^{10}$  が H であり、 $R^{11}$  が 2 - プロピニルである式 1c の化合物を調製することができる。

## 段階 B

段階 A の化合物 (90 mg、0.13 ミリモル)、トリ - o - トリルホスフィン (4 mg、0.013 ミリモル) および トリエチルアミン (53 mg、0.52 ミリモル) (3 mL の DMF 中) を 5 分間窒素で脱気した。パラジウムアセテート (2 mg、0.0065 ミリモル) および 3 - プロモキノリン (81 mg、0.39 ミリモル) を添加した。反応混合物を 100 で 24 時間加熱した。水 (10 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を収集し、乾燥し、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製により主成分化合物 18 mg (17%) を与えた。MS 825 (M + H)<sup>+</sup>。 10

## 【0201】

実施例 621 化合物 621 (式 1c :  $R^{10}$  は CH<sub>3</sub> であり、 $R^{11}$  は 2 - [4 - (2 - ピリミジニル)フェニル]エチルである)

化合物 571 (100 mg、0.12 ミリモル) および パラホルムアルデヒド (36 mg、1.2 ミリモル) をアセトニトリル 1 mL に溶解した。この反応混合物に、TFA (120 μL、1.2 ミリモル)、次に トリエチルシラン (240 μL、1.2 ミリモル) を添加した。反応混合物を 24 時間 60 に加熱した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製およびその後の HPLC 分離により主成分化合物 6 mg (6%) を与えた。MS 855 (M + H)<sup>+</sup>。 20

## 【0202】

実施例 622 化合物 622 (式 1y : W' は NR<sup>10</sup> OR<sup>11</sup> であり、 $R^{10}$  は H であり、 $R^{11}$  は (2E) - 3 - [(4 - (2 - ピリミジニル)フェニル)] - 2 - プロピニルである)

## 段階 A

化合物 605 (30 mg、0.034 ミリモル) を実施例 1、段階 D に類似の方法により、その 2' - アセテート誘導体に転化させた。 30

## 段階 B

ナトリウムヘキサメチルジシラジド (THF 中 1.0 M、51 μL、0.051 ミリモル) を -60 で段階 A からの生成物 (0.034 ミリモル) の溶液 (1 mL の DMF 中) に滴下した。混合物をこの温度で 20 分間攪拌し、次に SELECTFLUOR<sup>TM</sup> (15 mg、0.041 ミリモル) を添加した。生成された混合物を -60 で 1 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水および生理食塩水で洗浄し、濃縮した。この物質をメタノール中で 24 時間静置し、次に濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH<sub>4</sub> OH) による精製により主成分化合物 18 mg (62%) を与えた。MS 870 (M + H)<sup>+</sup>。 40

## 【0203】

実施例 623 化合物 623 (式 1y : W' は NR<sup>10</sup> OR<sup>11</sup> であり、 $R^{10}$  は H であり、 $R^{11}$  は 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロピニルである)

実施例 605 の化合物に対して実施例 618 の化合物を置き換えることにより、主成分化合物を実施例 622 に類似の方法により調製した。MS 841 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0204】

実施例 624 化合物 624 (式 1b :  $R^{12}$  は H であり、 $R^{13}$  はフェニルであり、 $R^{14}$  は H である)

フェニルヒドラジン (70 μL、0.71 ミリモル) を化合物 4 (50 mg、0.070 ミリモル) の溶液 (0.5 mL の DMSO 中) に添加し、生成された溶液を 5 日間攪拌 50

した。溶液を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水および生理食塩水(各5 mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ , 96:4:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ )による精製により主題化合物15 mg(29%)を与えた。MS 733 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 【0205】

実施例625 化合物625(式1b:  $\text{R}^{1,2}$ はHであり、 $\text{R}^{1,3}$ はフェニルメチルであり、 $\text{R}^{1,4}$ はHである)

化合物5(50 mg、0.076ミリモル)、ベンズアルデヒド(9  $\mu\text{L}$ 、0.089ミリモル)および酢酸(18  $\mu\text{L}$ 、0.31ミリモル)の混合物(0.5 mLのメタノール中)を室温で1時間攪拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド(19 mg、0.30ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の色の黄色が消えなくなるまで、酢酸を滴下した。室温で18時間後、溶液を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、1 Nの $\text{NaOH}$ 、水および生理食塩水(各10 mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ )による精製により主題化合物40 mg(70%)を与えた。MS 747 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

10

## 【0206】

実施例626 化合物626(式1b:  $\text{R}^{1,2}$ はHであり、 $\text{R}^{1,3}$ は2-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]エチルであり、 $\text{R}^{1,4}$ はHである)

化合物5(200 mg、0.30ミリモル)、4-(2-ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド(72 mg、0.36ミリモル、参考例64に記載のように調製)および酢酸(75  $\mu\text{L}$ 、1.31ミリモル)の混合物(2 mLのメタノール中)を室温で1時間攪拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド(80 mg、1.27ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の色の黄色が消えなくなるまで、酢酸を滴下した。室温で18時間後、溶液を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、1 Nの $\text{NaOH}$ および生理食塩水(各15 mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ )による精製により主題化合物186 mg(72%)を与えた。MS 839 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

20

## 【0207】

実施例627~743 化合物627~743

実施例625のベンズアルデヒドに対して以下の試薬を置換することを除いて、実施例625の方法に従い、 $\text{R}^{1,2}$ がHであり、 $\text{R}^{1,4}$ がHであり、そして $\text{R}^{1,3}$ が表中に記載のような式1bの表中に示した化合物627~743を調製することができる。

30

## 【0208】

【表 3 8】

化合物番号	試薬	R <sup>13</sup>	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]	
627	4-(4- ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]エチル	839	
628	4-(5- ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]エチル	839	
629	3-(2- ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]エチル	839	
630	4-(2-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]エチル	838	10
631	4-(3-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(3-ピリジニル)フェニル]エチル	838	
632	4-(4-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(4-ピリジニル)フェニル]エチル	838	
633	4-ピラジニルベンゼンアセトアルデヒド	2-(4-ピラジニルフェニル)エチル	839	
634	4-(3- ピリダジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]エチル	839	
635	4-(1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]エチル	827	
636	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]エチル	828	
637	4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]エチル	828	20
638	4-(1H-イミダゾール-1-イル) ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エチル	827	
639	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]エチル	841	
640	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]エチル	841	
641	3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンアセトアルデヒド	2-[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]エチル	845	
642	2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンアセトアルデヒド	2-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]エチル	845	
643	2-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアルデヒド	2-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル	827	30
644	2-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル] アセトアルデヒド	2-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル	829	
645	2-(2-キノリニル)アセトアルデヒド	2-(2-キノリニル)エチル	812	
646	2-(3-キノリニル)アセトアルデヒド	2-(3-キノリニル)エチル	812	
647	2-(4-キノリニル)アセトアルデヒド	2-(4-キノリニル)エチル	812	
648	2-(5-キノリニル)アセトアルデヒド	2-(5-キノリニル)エチル	812	

【 0 2 0 9 】

40

【表 3 9】

649	2-(6-キノリニル)アセトアルデヒド	2-(6-キノリニル)エチル	812	
650	2-(7-キノリニル)アセトアルデヒド	2-(7-キノリニル)エチル	812	
651	2-(8-キノリニル)アセトアルデヒド	2-(8-キノリニル)エチル	812	
652	2-(2-キノキサリニル)アセトアルデヒド	2-(2-キノキサリニル)エチル	813	
653	2-(6-キノキサリニル)アセトアルデヒド	2-(6-キノキサリニル)エチル	813	
654	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	849	
655	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピナール	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピニル	849	10
656	3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロピナール	3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロピニル	849	
657	4-(2-ピリミジニル)ベンゼンプロパナール	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]プロピル	853	
658	4-(3-ピリダジニル)ベンゼンプロパナール	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]プロピル	853	
659	4-ピラジニルベンゼンプロパナール	3-(4-ピラジニルフェニル)プロピル	853	
660	4-フェニルプロパナール	4-フェニルプロピル	789	
661	6-キノリンカルボキシアルデヒド	6-キノリニルメチル	798	
662	3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド	[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル	813	
663	4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド	[4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル	827	20
664	3-メキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド	[3-メキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル	843	
665	3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド	[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル	831	
666	3-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンズアルデヒド	[3-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル	832	
667	2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド	[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル	831	
668	4-(2-ピリミジニルオキシ)ベンズアルデヒド	[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]メチル	841	
669	1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド	[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル	815	30
670	3-(2-ピリジニル)ベンズアルデヒド	[3-(2-ピリジニル)フェニル]メチル	824	
671	3-(2-ピリミジニル)ベンズアルデヒド	[3-(2-ピリミジニル)フェニル]メチル	825	
672	4-(4-メキシ-2-ピリミジニル)ベンズアルデヒド	[4-(4-メキシ-2-ピリミジニル)フェニル]メチル	855	
673	4-(4-メチル-2-ピリミジニル)ベンズアルデヒド	[4-(4-メチル-2-ピリミジニル)フェニル]メチル	839	
674	2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)ベンズアルデヒド	[2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)フェニル]メチル	843	
675	4-(3-ピリダジニル)ベンズアルデヒド	[4-(3-ピリダジニル)フェニル]メチル	825	
676	4-(2-ピリミジニル)ベンズアルデヒド	[4-(2-ピリミジニル)フェニル]メチル	825	40

【 0 2 1 0 】

【表 4 0】

677	4-ヒラジニルヘンズアルテヒト	[4-ヒラジニルフェニル]メチル	825	
678	4-(4-ヒリミジニル)ヘンズアルテヒト	[4-(4-ヒリミジニル)フェニル]メチル	825	
679	4-(5-ニトロ-2-ヒリジニル)ヘンズアルテヒト	[4-(5-ニトロ-2-ヒリジニル)フェニル]メチル	869	
680	3-[4-(1H-ヒラゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロピナール	3-[4-(1H-ヒラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピニル	837	
681	3-(3-キノニル)-2-プロピナール	3-(3-キノニル)-2-プロピニル	847	
682	(2E)-3-[6-(1H-ヒラゾール-1-イル)-3- ヒリジニル]-2-プロピナール	(2E)-3-[6-(1H-ヒラゾール-1-イル)-3-ヒリジニル]- 2-プロピニル	840	10
683	(2E)-3-(6-プロモ-3-ヒリジニル)-2- プロピナール	(2E)-3-(6-プロモ-3-ヒリジニル)-2-プロピニル	852, 854	
684	(2E)-3-[4-(3-ヒリジニル)フェニル]-2- プロピナール	(2E)-3-[4-(3-ヒリジニル)フェニル]-2-プロピニル	850	
685	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(1H-ヒラゾール-1- イル)フェニル]-2-プロピナール	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(1H-ヒラゾール-1- イル)フェニル]-2-プロピニル	857	
686	(2E)-3-[3-メキシ-4-(1H-ヒラゾール-1- イル)フェニル]-2-プロピナール	(2E)-3-[3-メキシ-4-(1H-ヒラゾール-1- イル)フェニル]-2-プロピニル	869	
687	(2E)-3-(6-キノサリニル)-2-プロピナール	(2E)-3-(6-キノサリニル)-2-プロピニル	825	
688	(2E)-3-(6-キノニル)-2-プロピナール	(2E)-3-(6-キノニル)-2-プロピニル	824	
689	(2E)-3-[4-(1H-ヒラゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロピナール	(2E)-3-[4-(1H-ヒラゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロピニル	839	20
690	(2E)-3-[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)- 2-ヒリジニル]-2-プロピナール	(2E)-3-[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)- 2-ヒリジニル]-2-プロピニル	841	
691	(2E,4E)-5-[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)- 2-ヒリジニル]-2-ペンタジニル	(2E,4E)-5-[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)- 2-ヒリジニル]-2,4-ペンタジニル	867	
692	(2E)-3-[4-(2-ヒリジニル)フェニル]-2- プロピナール	(2E)-3-[4-(2-ヒリジニル)フェニル]-2-プロピニル	850	
693	(2E)-3-[4-(4-ヒリジニル)フェニル]-2- プロピナール	(2E)-3-[4-(4-ヒリジニル)フェニル]-2-プロピニル	850	
694	(2E)-3-[4-(5-ヒリミジニル)フェニル]-2- プロピナール	(2E)-3-[4-(5-ヒリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	851	
695	(2E)-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) フェニル]-2-プロピナール	(2E)-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) フェニル]-2-プロピニル	840	30
696	(2E)-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-2-プロピナール	(2E)-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-2-プロピニル	840	
697	(2E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロピナール	(2E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロピニル	839	
698	(2E)-3-(4-キノニル)-2-プロピナール	(2E)-3-(4-キノニル)-2-プロピニル	824	
699	(2E)-3-[3-(2-ヒリジニル)フェニル]-2- プロピナール	(2E)-3-[3-(2-ヒリジニル)フェニル]-2-プロピニル	850	
700	(2E)-3-[3-(2-ヒリミジニル)フェニル]-2- プロピナール	(2E)-3-[3-(2-ヒリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	851	
701	(2E)-3-[4-(4-メチル-2-ヒリミジニル)フェニル]- 2-プロピナール	(2E)-3-[4-(4-メチル-2-ヒリミジニル)フェニル]- 2-プロピニル	865	40

【表 4 1】

702	(2E)-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロパナール	(2E)-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2- プロパニール	839	
703	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) フェニル]-2-プロパナール	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]- 2-プロパニール	853	
704	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) フェニル]-2-プロパナール	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]- 2-プロパニール	853	
705	(2E)-3-[4-(5-ニトロ-2-ピリジニル)フェニル]- 2-プロパナール	(2E)-3-[4-(5-ニトロ-2-ピリジニル)フェニル]-2-プロパニール	895	
706	(2E)-3-(8-キノリニル)-2-プロパナール	(2E)-3-(8-キノリニル)-2-プロパニール	824	10
707	(2E)-3-(7-キノリニル)-2-プロパナール	(2E)-3-(7-キノリニル)-2-プロパニール	824	
708	(2E)-3-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2- ピリジニル]-2-プロパナール	(2E)-3-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジニル]- 2-プロパニール	840	
709	(2E)-3-(4-イソキノリニル)-2-プロパナール	(2E)-3-(4-イソキノリニル)-2-プロパニール	824	
710	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1- イル)フェニル]-2-プロパナール	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル]-2-プロパニール	857	
711	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール- 1-イル)フェニル]-2-プロパナール	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) フェニル]-2-プロパニール	858	
712	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]- 2-プロパナール	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロパニール	856	
713	(2E,4E)-5-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]- 2,4-ペンタジエナール	(2E,4E)-5-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]- 2,4-ペンタジエニール	865	20
714	(2E)-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)- 2-プロパナール	(2E)-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロパニール	839	
715	(2E)-3-[4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)- 2-プロパナール	(2E)-3-[4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]- 2-プロパニール	853	
716	(2E)-3-[4-(4-メキシ-2-ピリジニル)フェニル]- 2-プロパナール	(2E)-3-[4-(4-メキシ-2-ピリジニル)フェニル]- 2-プロパニール	881	
717	(2E)-3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロパナール	(2E)-3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロパニール	851	
718	(2E)-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2- プロパナール	(2E)-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロパニール	851	
719	(2E)-3-[4-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]-2- プロパナール	(2E)-3-[4-(2-ピリジニルオキシ)フェニル]-2-プロパニール	865	30
720	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(2-ピリジニル)フェニル]- 2-プロパナール	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(2-ピリジニル)フェニル]- 2-プロパニール	869	
721	(2E)-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2- プロパナール	(2E)-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロパニール	851	
722	(2E)-3-[1-(2-ピリジニル)-1H-イミダゾール- 4-イル]-2-プロパナール	(2E)-3-[1-(2-ピリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]- 2-プロパニール	841	
723	[[4-(2-ピリジニル)フェニル]メキシ]アセトアルデヒド	[[4-(2-ピリジニル)フェニル]メキシ]エチル	869	
724	(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロパナール	(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロパニール	851	40

【 0 2 1 2 】

【表 4 2】

725	4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド	[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル	813	
726	4-(2-ピリジニル)ベンズアルデヒド	[4-(2-ピリジニル)フェニル]メチル	824	
727	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンズアルデヒド	[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル	814	
728	3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピナール	3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピニル	848	
729	2-フルオロ-4-(2-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[2-フルオロ-4-(2-ピリジニル)フェニル]エチル	857	10
730	4-(2-チアゾリル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(2-チアゾリル)フェニル]エチル	844	
731	4-(2-オキサゾリル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]エチル	828	
732	4-(4-モルホリニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(4-モルホリニル)フェニル]エチル	846	
733	2-フェニル-5-ピリミジンアセトアルデヒド	2-(2-フェニル-5-ピリミジニル)エチル	839	
734	4-メチル-2-フェニル-5-ピリミジンアセトアルデヒド	2-(4-メチル-2-フェニル-5-ピリミジニル)エチル	853	
735	4-(5-エチル-2-ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]エチル	867	
736	5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾールアセトアルデヒド	2-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)エチル	842	20
737	4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]エチル	857	
738	5-(2-ピリミジニル)-2-チオフェンカルボキシアルデヒド	[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]メチル	831	
739	5-(2-ピリミジニル)-2-チオフェンアセトアルデヒド	[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]エチル	845	
740	5-(2-ピリミジニル)-2-フランカルボキシアルデヒド	[5-(2-ピリミジニル)-2-フランニル]メチル	815	
741	5-(2-ピリミジニル)-2-フランアセトアルデヒド	[5-(2-ピリミジニル)-2-フランニル]エチル	829	30
742	1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド	2-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル	815	
743	1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-アセトアルデヒド	2-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル	829	

## 【0 2 1 3】

実施例 7 4 4 化合物 7 4 4 (式 1 b :  $R^{1 2}$  は H であり、 $R^{1 3}$  は (2 E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロピニルであり、 $R^{1 4}$  は  $CH_3$  である) 40

化合物 5 (50 mg、0.076 ミリモル)、(2 E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロピナール (17 mg、0.081 ミリモル、参照例 29 に記載のように調製) および酢酸 (18  $\mu$ L、0.31 ミリモル) の混合物 (0.5 mL のメタノール中) を室温で 1 時間攪拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド (20 mg、0.32 ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の色の黄色が消えなくまで、酢酸を滴下した。室温で 18 時間後、ホルムアルデヒド (37 重量% 溶液、12  $\mu$ L、0.16 ミリモル) およびナトリウムシアノボロヒドリド (10 mg、0.16 ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の黄色の色が消えなくなるまで酢酸を滴下した。2 時間後、溶液を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、1 N の NaOH、水および生理食塩水 (各 10 mL) で洗浄し、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、50

濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0, 2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製により物質 25 mg を与え、それを HPLC (C18 カラム、10~90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA) により更に精製した。凍結乾燥画分をジクロロメタン中に取り、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮すると、主成分化合物 8.3 mg (13%) を与えた。MS 865 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0214】

実施例 745 ~ 802 化合物 745 ~ 802

実施例 744 の (2E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペナールに対して下記の試薬を置換することを除いて、実施例 744 の方法に従い、R<sup>1 2</sup> が H であり、R<sup>1 4</sup> が CH<sub>3</sub> であり、そして R<sup>1 3</sup> が表中に記載のような式 1 b の、次表中に示した化合物 745 ~ 802 を調製することができる。

10

## 【0215】

## 【表 4 3】

化合番号	試薬	R <sup>13</sup>	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]
745	4-(4-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(4-ピリジニル)フェニル]エチル	853
746	4-(5-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(5-ピリジニル)フェニル]エチル	853
747	3-(2-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[3-(2-ピリジニル)フェニル]エチル	853
748	4-(2-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]エチル	852
749	4-(3-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(3-ピリジニル)フェニル]エチル	852

20

## 【0216】

【表 4 4】

750	4-(4-ヒリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(4-ヒリジニル)フェニル]エチル	852	
751	4-ヒラジニルベンゼンアセトアルデヒド	2-(4-ヒラジニルフェニル)エチル	853	
752	4-(3-ヒリタジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(3-ヒリタジニル)フェニル]エチル	853	
753	4-(1H-ヒラゾール-1-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1H-ヒラゾール-1-イル)フェニル]エチル	841	
754	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]エチル	842	10
755	4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]エチル	842	
756	4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エチル	841	
757	4-(1-メチル-1H-ヒラゾール-3-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1-メチル-1H-ヒラゾール-3-イル)フェニル]エチル	855	
758	4-(1-メチル-1H-ヒラゾール-5-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(1-メチル-1H-ヒラゾール-5-イル)フェニル]エチル	855	
759	3-フルオロ-4-(1H-ヒラゾール-1-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[3-フルオロ-4-(1H-ヒラゾール-1-イル)フェニル]エチル	859	
760	2-フルオロ-4-(1H-ヒラゾール-1-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[2-フルオロ-4-(1H-ヒラゾール-1-イル)フェニル]エチル	859	20
761	2-(1-フェニル-1H-ヒラゾール-4-イル)アセトアルデヒド	2-(1-フェニル-1H-ヒラゾール-4-イル)エチル	841	
762	2-[1-(2-ヒリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]アセトアルデヒド	2-[1-(2-ヒリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]エチル	843	
763	2-(2-キノリル)アセトアルデヒド	2-(2-キノリル)エチル	826	
764	2-(3-キノリル)アセトアルデヒド	2-(3-キノリル)エチル	826	
765	2-(4-キノリル)アセトアルデヒド	2-(4-キノリル)エチル	826	
766	2-(5-キノリル)アセトアルデヒド	2-(5-キノリル)エチル	826	
767	2-(6-キノリル)アセトアルデヒド	2-(6-キノリル)エチル	826	30
768	2-(7-キノリル)アセトアルデヒド	2-(7-キノリル)エチル	826	
769	2-(8-キノリル)アセトアルデヒド	2-(8-キノリル)エチル	826	
770	2-(2-キノキサリル)アセトアルデヒド	2-(2-キノキサリル)エチル	827	
771	2-(6-キノキサリル)アセトアルデヒド	2-(6-キノキサリル)エチル	827	
772	(2E)-3-(4-ヒラジニルフェニル)-2-プロペナール	(2E)-3-(4-ヒラジニルフェニル)-2-プロペニル	865	
773	(2E)-3-[4-(3-ヒリタジニルフェニル)-2-プロペナール]	(2E)-3-[4-(3-ヒリタジニルフェニル)-2-プロペニル]	865	
774	4-(2-ヒリミジニル)ベンズアルデヒド	[4-(2-ヒリミジニル)フェニル]メチル	839	40
775	4-(3-ヒリタジニル)ベンズアルデヒド	[4-(3-ヒリタジニル)フェニル]メチル	839	
776	4-ヒラジニルベンズアルデヒド	(4-ヒラジニルフェニル)メチル	839	

【表 4 5】

777	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニル	863	
778	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピナール	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピニル	863	
779	3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロピナール	3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロピニル	863	
780	4-(2-ピリミジニル)ベンゼンプロパナール	3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]プロピル	867	
781	4-(3-ピリダジニル)ベンゼンプロパナール	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]プロピル	867	
782	4-ピラジニルベンゼンプロパナール	3-(4-ピラジニルフェニル)プロピル	867	
783	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゼン アルデヒド	[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]メチル	828	10
784	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンゼンアルデヒド	[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]メチル	827	
785	4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンアルデヒド	[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル	827	
786	4-(2-ピリジニル)ベンゼンアルデヒド	[4-(2-ピリジニル)フェニル]メチル	838	
787	3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピナール	3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピニル	862	
788	2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)ベンゼン アセトアルデヒド	2-[2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)フェニル]エチル	871	
789	4-(2-チアゾリル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(2-チアゾリル)フェニル]エチル	858	20
790	4-(2-オキサゾリル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]エチル	842	
791	4-(4-モルホリル)ベンゼンアセトアルデヒド	2-[4-(4-モルホリル)フェニル]エチル	860	
792	2-フェニル-5-ピリミジンアセトアルデヒド	2-(2-フェニル-5-ピリミジニル)エチル	853	
793	4-メチル-2-フェニル-5-ピリミジンアセトアルデヒド	2-[4-メチル-2-フェニル-5-ピリミジニル]エチル	867	
794	4-(5-エチル-2-ピリミジニル)ベンゼンアセ トアルデヒド	2-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]エチル	881	
795	5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾール アセトアルデヒド	2-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾール)エチル	856	30
796	4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)ベンゼンアセ トアルデヒド	2-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]エチル	871	
797	5-(2-ピリミジニル)-2-チオフェンカルボキシル アルデヒド	[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]メチル	845	
798	5-(2-ピリミジニル)-2-チオフェンアセトアル デヒド	[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]エチル	859	
799	5-(2-ピリミジニル)-2-フランカルボキシル アルデヒド	[5-(2-ピリミジニル)-2-フランニル]メチル	829	
800	5-(2-ピリミジニル)-2-フランアセトアル デヒド	[5-(2-ピリミジニル)-2-フランニル]エチル	843	
801	1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4- カルボキシルアルデヒド	2-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル] メチル	829	40
802	1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4- アセトアルデヒド	2-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル] エチル	843	

## 【0218】

実施例 803 化合物 803 (式 1 b :  $R^{1,2}$  は H であり、 $R^{1,3}$  は 2 - [ 4 - ( 2 -  
ピリミジニル ) フェニル ] エチルであり、 $R^{1,4}$  は  $CH_3$  である )

ナトリウムシアノボロヒドリド ( 19 mg、0.30 ミリモル ) を化合物 626 ( 50  
mg、0.060 ミリモル )、ホルムアルデヒド ( 37 重量 % 溶液、12  $\mu$ L、0.16  
ミリモル ) および酢酸 ( 15  $\mu$ L、0.26 ミリモル ) の混合物 ( 0.5 mL のメタノー  
ル中 ) に添加し、生成された溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶液を酢酸エチル ( 15 mL

)で希釈し、1 NのNaOH、水および生理食塩水(各10 mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ )による精製により主成分化合物38 mg(75%)を与えた。MS 853 (M+H)<sup>+</sup>。

【0219】

実施例804 化合物804(式1b:  $\text{R}^{1,2}$ はHであり、 $\text{R}^{1,3}$ は2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]エチルであり、 $\text{R}^{1,4}$ は $\text{CH}_2\text{CH}_3$ である)

ナトリウムシアノボロヒドリド(19 mg、0.30ミリモル)を化合物626(50 mg、0.060ミリモル)、アセトアルデヒド(10  $\mu\text{L}$ 、0.18ミリモル)および酢酸(15  $\mu\text{L}$ 、0.26ミリモル)の混合物(0.5 mLのメタノール中)に添加し、生成された溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、1 NのNaOH、水および生理食塩水(各10 mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ )による精製により主成分化合物41 mg(79%)を与えた。MS 867 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0220】

実施例805 化合物805(式1b:  $\text{R}^{1,2}$ はHであり、 $\text{R}^{1,3}$ は(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペニルであり、 $\text{R}^{1,4}$ はHである)および化合物806(式1b:  $\text{R}^{1,2}$ はHであり、 $\text{R}^{1,3}$ は(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペニルであり、 $\text{R}^{1,4}$ は(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペニルである)

20

化合物5(100 mg、0.15ミリモル)、(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペニル(37 mg、0.18ミリモル、参照例29に記載のとおり調製)および酢酸(35  $\mu\text{L}$ 、0.61ミリモル)の混合物(1 mLのメタノール中)を室温で1時間攪拌した。ナトリウムシアノボロヒドリド(THF中1.0 M、0.61 mL、0.61ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の黄色の色が消えなくなるまで、酢酸を滴下した。18時間後、固形のナトリウムシアノボロヒドリド(20 mg、0.32ミリモル)を添加し、混合物を96時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、1 NのNaOH、水、生理食塩水(各10 mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ )による精製により化合物の混合物47 mg(70%)を与えた。この混合物を更にHPLC(C18カラム、10~90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ +0.1%TFA)により精製した。凍結乾燥画分をジクロロメタン中に取り、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮すると、化合物235(14 mg、MS 851 (M+H)<sup>+</sup>)および化合物236(10 mg、MS 1045 (M+H)<sup>+</sup>)を与えた。

30

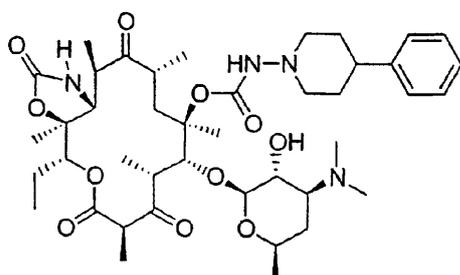
【0221】

実施例806 化合物807および808

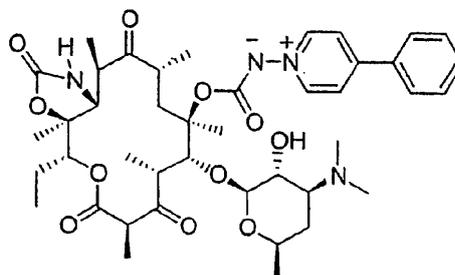
【0222】

【化33】

40



化合物807



化合物808

50

## 【0223】

化合物5 (50 mg、0.076ミリモル)、2-ブトキシ-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-2H-ピラン(90 mg、0.39ミリモル、参照例67に記載のとおり調製)、トリエチルシラン(125  $\mu$ L、0.78ミリモル)およびトリフルオロ酢酸(60  $\mu$ L、0.78ミリモル)の混合物(0.5 mLのアセトニトリル中)を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸(15 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)および生理食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製により化合物807(MS 801 (M+H)<sup>+</sup>)の15 mg(25%)および化合物808(MS 796 (M+H)<sup>+</sup>)の15 mg(25%)を与えた。化合物807を更にクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 98.5:1.5アセトニトリル/濃NH<sub>4</sub>OH)により精製すると、8 mg(13%)を与えた。

10

## 【0224】

実施例807 化合物809 [式1n: R<sup>1</sup><sub>1</sub>はHであり、R<sup>2</sup><sub>0</sub>は4-メチルフェニルである]

室温の化合物5(150 mg、0.23ミリモル)の溶液(2 mLのジクロロメタン中)に、p-トルエンスルホニルクロリド(48 mg、0.25ミリモル)を添加した。反応混合物を1晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(medium pressure liquid chromatography)(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製により、主題化合物123 mg(66%)を与えた。MS 811 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0225】

実施例808 化合物810 [式1m': R<sup>1</sup><sub>0</sub>はHであり、R<sup>2</sup><sub>0</sub>は4-メチルフェニルであり、R<sup>2</sup><sub>1</sub>'はアセチルである]

## 段階A

無水酢酸(0.1 mL)を化合物809(54 mg、0.07ミリモル)の溶液(0.3 mLのピリジン中)に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。過剰なピリジンおよび無水酢酸を真空除去し、残留物をジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製により、生成物50 mg(83%)を与えた。MS 895 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 段階B

段階Aからの生成物(20 mg、0.02ミリモル)をMeOH(1 mL)中で室温で18時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、粗生成物を中圧液体クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製により、主題化合物15 mg(79%)を与えた。MS 853 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0226】

実施例809 化合物811 [式1n: R<sup>1</sup><sub>3</sub>はHであり、R<sup>2</sup><sub>0</sub>は4-(1H-ピラゾール-1-イル)-フェニルである]

室温の化合物5(100 mg、0.15ミリモル)の溶液(1.2 mLのジクロロメタン中)に、4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンゼンスルホニルクロリド(51 mg、0.21ミリモル)を添加した。反応混合物を1晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製により、主題化合物45 mg(35%)を与えた。MS 863 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0227】

実施例810 化合物812 (式1k: R<sup>1</sup><sub>3</sub>はHであり、R<sup>1</sup><sub>6</sub>はメチルである)

## 方法A

50

無水酢酸 (32  $\mu$ L、0.33ミリモル) を0 で化合物5 (200 mg、0.30ミリモル) の溶液 (3 mLのジクロロメタン中) に滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製により、主題化合物186 mg (88%) を与えた。MS 699 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 方法B

化合物5 (25 mg、38  $\mu$ モル) の溶液 (0.3 mLのジクロロメタン中) にアセチルクロリド (3  $\mu$ L、45  $\mu$ モル) を室温で滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製により、主題化合物17 mg (63%) を与えた。MS 699 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 方法C

無水酢酸 (0.1 mL、1.06ミリモル) を室温で化合物5 (50 mg、0.08ミリモル) の溶液 (0.3 mLのピリジン中) に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。生成された生成物をメタノール (1 mL) 中で1晩攪拌し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製により、主題化合物23 mg (66%) を与えた。MS 699 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0228】

実施例811 化合物813 (式1k: R<sup>13</sup>はHであり、R<sup>16</sup>はフェニルである)

無水安息香酸 (135 mg、0.60ミリモル) を化合物5 (100 mg、0.15ミリモル) の溶液 (0.8 mLのジクロロメタンおよび0.8 mLのピリジン中) に室温で添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。生成された生成物をメタノール (3 mL) 中で7時間還流し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製により、主題化合物52 mg (45%) を与えた。MS 761 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0229】

実施例812 化合物814 (式1l: R<sup>13</sup>はHであり、R<sup>17</sup>はベンジルである)

ベンジルクロロホルメート (16  $\mu$ L、114  $\mu$ モル) を化合物5 (50 mg、76  $\mu$ モル) の溶液 (0.7 mLのジクロロメタン中) に室温で添加した。反応混合物を1晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製により、主題化合物31 mg (52%) を与えた。MS 791 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0230】

実施例813 化合物815 (式1m: R<sup>13</sup>はHであり、R<sup>18</sup>はMeであり、R<sup>19</sup>はフェニルである)

N-メチル-N-フェニルカルバモイルクロリド (34 mg、0.19ミリモル) を化合物5 (100 mg、0.15ミリモル) の溶液 (2 mLのジクロロメタン中) に室温で添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) による精製により、主題化合物56 mg (47%) を与えた。MS 790 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0231】

実施例814 化合物816 (式1h: R<sup>13a</sup>、R<sup>14a</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-である)

10

20

30

40

50

室温の化合物 5 (100 mg、0.15 ミリモル) の溶液 (1 mL のメタノール中) にグルタルアルデヒド (水中 50 重量%、84 mg) および酢酸 (0.1 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、ナトリウムシアノボロヒドリド (100 mg、1.61 ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の黄色が消失しなくなるまで、酢酸を滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製により、主題化合物 55 mg (50%) を与えた。MS 725 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0232】

実施例 815 化合物 817 [式 1b:  $R^{1,2}$  は Me であり、 $R^{1,3}$  は (4-ピラジニルフェニル)メチルであり、 $R^{1,4}$  は H である] および化合物 776 [式 1b:  $R^{1,2}$  は H であり、 $R^{1,3}$  は (4-ピラジニルフェニル)メチルであり、 $R^{1,4}$  は Me である]  
 段階 A:  $R^{1,2}$  が H であり、 $R^{1,3}$  が H であり、 $R^{1,4}$  が Me である式 1b の化合物および  $R^{1,2}$  が Me であり、 $R^{1,3}$  が H であり、 $R^{1,4}$  が H である式 1b の化合物

0 の化合物 4 (800 mg、1.11 ミリモル) の溶液 (ジクロロメタン中) にメチルヒドラジン (0.30 mL、5.55 ミリモル) の溶液を滴下した。反応混合物を 0 で更に 15 分間、室温で 1 時間攪拌し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製により、主題化合物の 1:1 混合物 550 mg (67%) を与えた。MS 671 (M+H)<sup>+</sup>。

段階 B: 化合物 817 および化合物 776

室温の段階 A からの化合物の 1:1 混合物 (100 mg、0.15 ミリモル) の溶液 (1 mL のメタノール中) に 4-ピラジニルベンズアルデヒド (27 mg、0.15 ミリモル、参照例 17 に記載のとおり調製) および酢酸 (0.1 mL) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、ナトリウムシアノボロヒドリド (50 mg、0.80 ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の黄色が消えなくなるまで酢酸を滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) による精製により、主題化合物の 1:1 混合物 46 mg (44%) を与えた [MS 839 (M+H)<sup>+</sup>]。この混合物を逆走 HPLC (C18 カラム、30~70%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{TFA}$ ) により分離した。凍結乾燥画分をジクロロメタン中に取り、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮すると、化合物 817 の 10 mg および化合物 776 の 10 mg を与えた。

## 【0233】

実施例 816 化合物 818 {式 1b:  $R^{1,2}$  は Me であり、 $R^{1,3}$  は [4-(2-ピリジニル)フェニル]メチルであり、 $R^{1,4}$  は H である} および化合物 786 {式 1b:  $R^{1,2}$  は H であり、 $R^{1,3}$  は [4-(2-ピリジニル)フェニル]メチルであり、 $R^{1,4}$  は Me である}

主題化合物を、4-ピラジニルベンズアルデヒドに対して 4-(2-ピリジニル)ベンズアルデヒドを置換することにより、実施例 815 に類似の方法により調製した。MS 838 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0234】

実施例 817 化合物 819 [式 1b:  $R^{1,2}$  は Me であり、 $R^{1,3}$  は (4-ピラジニルフェニル)メチルであり、 $R^{1,4}$  は Me である] および化合物 776 [式 1b:  $R^{1,2}$  は H であり、 $R^{1,3}$  は (4-ピラジニルフェニル)メチルであり、 $R^{1,4}$  は Me である]

室温の実施例 815 の段階 A からの化合物 (100 mg、0.15 ミリモル) の 1:1 混合物の溶液 (1 mL のメタノール中) に 4-ピラジニルベンズアルデヒド (50 mg、0.30 ミリモル、参照例 17 に記載のように調製) および酢酸 (0.1 mL) を添加し

10

20

30

40

50

た。反応混合物を室温で30分間攪拌し、ナトリウムシアノボロヒドリド(50mg、0.80ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の黄色が消えなくなるまで酢酸を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。この粗反応混合物の溶液(1mLのメタノール中)にホルムアルデヒド(H<sub>2</sub>O中37重量%、0.1mL)および酢酸(0.1mL)を添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、ナトリウムシアノボロヒドリド(50mg、0.80ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の黄色が消えなくなるまで酢酸を滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマト

10

【0235】

実施例818 化合物820 [式1b: R<sup>1,2</sup>はMeであり、R<sup>1,3</sup>は2-(4-ピラジニルフェニル)エチルであり、R<sup>1,4</sup>はHである]および化合物751 (式1b: R<sup>1,2</sup>はHであり、R<sup>1,3</sup>は2-(4-ピラジニルフェニル)エチルであり、R<sup>1,4</sup>はMeである]

20

主題化合物を、4-ピラジニルベンズアルデヒドに対して4-ピラジニルベンゼンアセトアルデヒド(参照例420に記載のとおり調製)を置換することにより、実施例815に類似の方法により調製した。MS 853 (M+H)<sup>+</sup>。

【0236】

実施例819 化合物821 [式1b: R<sup>1,2</sup>はMeであり、R<sup>1,3</sup>は2-(4-ピラジニルフェニル)エチルであり、R<sup>1,4</sup>はMeである]および化合物751 [式1b: R<sup>1,2</sup>はHであり、R<sup>1,3</sup>は2-(4-ピラジニルフェニル)エチルであり、R<sup>1,4</sup>はMeである]

主題化合物を、4-ピラジニルベンズアルデヒドに対して4-ピラジニルベンゼンアセトアルデヒド(参照例420に記載のとおり調製)を置換することにより、実施例817に類似の方法により調製した。化合物821、MS 867 (M+H)<sup>+</sup>および化合物751、MS 853 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0237】

実施例820 化合物822 [式1j': R<sup>1,3,a</sup>は2-(4-ピラジニルフェニル)メチルであり、nは3である]

室温の化合物751(120mg、0.14ミリモル)(1mLのメタノール中)にグルタルアルデヒド(水中50重量%、50μL)および酢酸(0.1mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、ナトリウムシアノボロヒドリド(50mg、0.81ミリモル)、次に少量のプロモクレゾールグリーンを添加し、次に溶液の黄色が消えなくなるまで酢酸を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮すると、主題化合物120mg(91%)を与えた。MS 925 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0238】

実施例821 化合物823 [式1k': R<sup>1,3,a</sup>は2-(4-ピラジニルフェニル)メチルであり、nは3である]

室温の化合物822(100mg、0.11ミリモル)(1.4mLのジクロロメタン中)にp-トルエンスルホニルクロリド(27mg、0.14ミリモル)およびトリエチルアミン(39μL、0.28ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO

50

4 で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 60 mg (61%) を与えた。MS 907 (M+H)<sup>+</sup>。

【0239】

実施例 822 化合物 824 {式 1 b: R<sup>1 2</sup> は H であり、R<sup>1 3</sup>、R<sup>1 4</sup> はそれらが結合している窒素と一緒にあって 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] ピロールである}

トリフルオロ酢酸 (61 μL、0.80 ミリモル) を化合物 5 (39 mg、0.06 ミリモル) および 2 - [4 - (テトラヒドロ - 2, 5 - ジメトキシ - 3 - フラニル) フェニル] ピリミジン (24 mg、0.08 ミリモル、参照例 441 に記載のとおり調製) の溶液 (1 mL のアセトニトリル中) に室温で添加した。反応混合物を 55 で 3 時間攪拌し、室温に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 22 mg (70%) を与えた。MS 861 (M+H)<sup>+</sup>。

【0240】

実施例 823 化合物 825 [式 1 f: R<sup>1 3 a</sup> は 4 - (2 - ピリミジニル) フェニルである]

室温の化合物 5 (100 mg、0.15 ミリモル) の溶液 (1 mL のメタノール中) に 4 - (2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド (34 mg、0.18 ミリモル、国際公開第 9828264 号パンフレットに記載のとおり調製) および酢酸 (50 μL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 43 mg (34%) を与えた。MS 823 (M+H)<sup>+</sup>。

【0241】

実施例 824 化合物 826 {式 1 f: R<sup>1 3 a</sup> は 4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] メチルである}

室温の化合物 5 (100 mg、0.15 ミリモル) の溶液 (1 mL のメタノール中) に 4 - (2 - ピリミジニル) ベンゼンアセトアルデヒド (40 mg、0.20 ミリモル、実施例 64 に記載のとおり調製) および酢酸 (50 μL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 48 mg (38%) を与えた。MS 837 (M+H)<sup>+</sup>。

【0242】

実施例 825 化合物 827 {式 1 f: R<sup>1 3 a</sup> は 2 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] エテニルである}

室温の化合物 5 (100 mg、0.15 ミリモル) の溶液 (1 mL のメタノール中) に (2E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペナル (32 mg、0.15 ミリモル、参照例 29 に記載のとおり調製) および酢酸 (50 μL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 41 mg (32%) を与えた。MS 849 (M+H)<sup>+</sup>。

【0243】

実施例 826 化合物 828 {式 1 t': W' は 1 - メチル - 1 - [2 - (4 - ピラジニル) フェニル] エチル] ヒドラジニルである}

段階 A

室温の化合物 751 (106 mg、0.12 ミリモル) (1 mL のジクロロメタン中)

10

20

30

40

50

に無水酢酸 (113  $\mu$ L、1.20ミリモル) およびトリエチルアミン (333  $\mu$ L、2.40ミリモル) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ ) により精製すると、生成物 82 mg (74%) を与えた。MS 895 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。  
段階 B

窒素下の段階 A からの生成物 (82 mg、0.09ミリモル) (1 mL の DMF 中) を -60 に冷却し、 $\text{NaHMDS}$  (420  $\mu$ L、0.42ミリモル、THF 中 1 M 溶液) を滴下した。反応物を -60 で30分間攪拌し、SELECTFLUOR<sup>TM</sup> を添加し、混合物を更に20分間攪拌し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液でクエンチし、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗反応混合物を室温で18時間メタノール中で攪拌し、真空濃縮し、中圧液体クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ ) により精製すると、生成物 29 mg (36%) を与えた。MS 871 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

10

## 【0244】

実施例 827 化合物 829 {式 1 t' : W' は 1 - メチル - 1 - [ 2 - ( 4 - ピリダジニルフェニル ) エチル ] ヒドラジニルである}

化合物 751 に対して化合物 752 を置き換えることを除いて、実施例 826 に使用された方法に従うことにより主題化合物を調製した。MS 871 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 【0245】

20

実施例 828 化合物 830 (式 1 e' : R<sup>9</sup> は (2E) - 3 - フェニル - 2 - プロペニルである)

DBU (64 mg、0.42ミリモル) を (2E) - 3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - チオール (63 mg、0.42ミリモル、参照例 473 に記載のとおり調製) の溶液 (1 mL の THF 中) に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に 0 に冷却した。化合物 4 (100 mg、0.14ミリモル) を添加し、生成された溶液を 0 で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ ) により精製すると、主題化合物 13 mg (12%) を与えた。MS 775 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

30

## 【0246】

実施例 829 化合物 831 (式 1 e' : R<sup>9</sup> はフェニルメチルである)

DBU (78 mg、0.51ミリモル) をベンジルメルカプタン (63 mg、0.51ミリモル) の溶液 (2 mL の THF 中) に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に 0 に冷却した。化合物 4 (120 mg、0.17ミリモル) を添加し、生成された溶液を 0 で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ ) により精製すると、主題化合物 26 mg (20%) を与えた。MS 749 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

40

## 【0247】

実施例 830 化合物 832 (式 1 e' : R<sup>9</sup> は 2 - プロペニルである)

DBU (320 mg、2.1ミリモル) をアリルメルカプタン (156 mg、2.1ミリモル) の溶液 (2.5 mL の THF 中) に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に 0 に冷却した。化合物 4 (500 mg、0.7ミリモル) を添加し、生成された溶液を 0 で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ ) により精製すると、主題化合物 133 mg (27%) を与えた。MS

50

699 (M + H)<sup>+</sup>。

【0248】

実施例831 化合物833 (式1e' : R<sup>9</sup>は(2E)-3-[ (4-(2-ピリミジニル)フェニル)]-2-プロペニルである)

DBU (110 μL、0.75ミリモル)を(2E)-3-[ (4-(2-ピリミジニル)フェニル)]-2-プロペン-1-チオール (170 mg、0.75ミリモル、参照例472に記載のとおり調製)の溶液(2 mLのTHF中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0℃に冷却した。化合物4 (180 mg、0.25ミリモル)を添加し、生成された溶液を0℃で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 96:4:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により精製すると、主題化合物96 mg (45%)を与えた。MS 854 (M + H)<sup>+</sup>。

10

【0249】

実施例832 化合物834 (式1e' : R<sup>9</sup>は[4-(2-ピリミジニル)フェニル]メチルである)

DBU (75 μL、0.5ミリモル)を4-(2-ピリミジニル)ベンゼンメタンチオール (100 mg、0.5ミリモル、参照例464に記載のとおり調製)の溶液(2 mLのTHF中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0℃に冷却した。化合物4 (180 mg、0.25ミリモル)を添加し、生成された溶液を0℃で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製および次のHPLC分離により、主題化合物26 mg (13%)を与えた。MS 828 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0250】

実施例833 化合物835 (式1e' : R<sup>9</sup>は2-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]エチルである)

DBU (55 μL、0.37ミリモル)を4-(2-ピリミジニル)ベンゼンエタンチオール (80 mg、0.37ミリモル、参照例465に記載のとおり調製)の溶液(2 mLのTHF中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0℃に冷却した。化合物4 (132 mg、0.18ミリモル)を添加し、生成された溶液を0℃で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製およびその後のHPLCによる分離により、主題化合物10 mg (7%)を与えた。MS 842 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0251】

実施例834 化合物836 (式1e' : R<sup>9</sup>は[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]エチルである)

DBU (40 μL、0.27ミリモル)を4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゼンエタンチオール (55 mg、0.27ミリモル、参照例466に記載のとおり調製)の溶液(1 mLのTHF中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0℃に冷却した。化合物4 (100 mg、0.14ミリモル)を添加し、生成された溶液を0℃で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製およびその後のHPLCによる分離により、主題化合物7 mg (6%)を与えた。MS 831 (M + H)<sup>+</sup>。

40

【0252】

50

実施例 835 化合物 837 (式 1 e' : R<sup>9</sup> は (2E) - 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロペニルである)

DBU (40 μL、0.27ミリモル)を(2E) - 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロペン - 1 - チオール (54 mg、0.27ミリモル、参照例 467に記載のとおり調製)の溶液(1 mLのTHF中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0 に冷却した。化合物 4 (100 mg、0.14ミリモル)を添加し、生成された溶液を0 で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により精製すると、主題化合物 6 mg (6%)を与えた。MS 827 (M + H)<sup>+</sup>。 10

【0253】

実施例 836 化合物 838 (式 1 e' : R<sup>9</sup> は 3 - キノリニルメチルである)

DBU (94 μL、0.63ミリモル)を3 - キノリンメタンチオール (110 mg、0.63ミリモル、参照例 468に記載のとおり調製)の溶液(2 mLのTHF中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0 に冷却した。化合物 4 (225 mg、0.32ミリモル)を添加し、生成された溶液を0 で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製およびその後のHPLC分離により、主題化合物 27 mg (11%)を与えた。MS 800 (M + H)<sup>+</sup>。 20

【0254】

実施例 837 化合物 839 (式 1 e' : R<sup>9</sup> は [5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル]メチルである)

DBU (140 μL、0.92ミリモル)を5 - (2 - ピリジニル) - 2 - チオフェンメタンチオール (190 mg、0.92ミリモル、参照例 469に記載のとおり調製)の溶液(2 mLのTHF中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0 に冷却した。化合物 4 (220 mg、0.31ミリモル)を添加し、生成された溶液を0 で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製およびその後のHPLC分離により、主題化合物 23 mg (9%)を与えた。MS 833 (M + H)<sup>+</sup>。 30

【0255】

実施例 838 化合物 840 (式 1 e' : R<sup>9</sup> は [4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル]メチルである)

DBU (120 μL、0.84ミリモル)を4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンゼンメタンチオール (160 mg、0.84ミリモル、参照例 470に記載のとおり調製)の溶液(2 mLのTHF中)に添加し、混合物を室温で5分間攪拌し、次に0 に冷却した。化合物 4 (200 mg、0.28ミリモル)を添加し、生成された溶液を0 で3時間攪拌した。溶液を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)による精製およびその後のHPLC分離により、主題化合物 20 mg (9%)を与えた。MS 816 (M + H)<sup>+</sup>。 40

【0256】

実施例 839 化合物 841 (式 1 e' : R<sup>9</sup> は [1 - (2 - ピリミジニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル]メチルである)

DBU (120 μL、0.84ミリモル)を1 - (2 - ピリミジニル) - 1H - イミダ 50

ゾール - 4 - メタンチオール (160 mg、0.84 ミリモル、参照例 471 に記載のとおり調製) の溶液 (2 mL の THF 中) に添加し、混合物を室温で 5 分間攪拌し、次に 0 に冷却した。化合物 4 (200 mg、0.28 ミリモル) を添加し、生成された溶液を 0 で 3 時間攪拌した。溶液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、10% NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) による精製およびその後の HPLC 分離により、主題化合物 32 mg (14%) を与えた。MS 817 (M+H)<sup>+</sup>。

【0257】

実施例 840 化合物 842 (式 1 f' : R<sup>2 2</sup> および R<sup>2 3</sup> は H である)

10

1, 1, 3, 3 - テトラメトキシプロパン (0.49 mL、2.94 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (0.45 mL、6.1 ミリモル) および 4 分子ふるい (2.0 g) を化合物 5 (1.280 g、1.96 ミリモル) の溶液 (8 mL のジクロロメタン中) に添加した。この混合物をシール培養試験管中で 30 分間 60 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、分子ふるいを濾去した。濾液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 854 mg (63%) を与えた。MS 693 (M+H)<sup>+</sup>。

【0258】

実施例 841 化合物 843 (式 1 g' : R<sup>1 9</sup> はフェニルであり、R<sup>1 1</sup> は H である)

20

室温で窒素下の化合物 842 (100 mg、0.15 ミリモル) の溶液 (0.5 mL の THF 中) にベンジルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、0.22 mL、0.45 ミリモル) の溶液を滴下した。反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで 3 回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 46 mg (45%) を与えた。MS 717 (M+H)<sup>+</sup>。

【0259】

実施例 842 化合物 844 (式 1 g' : R<sup>1 0</sup> は 3 - フェニルエチルであり、R<sup>1 1</sup> は H である)

30

マグネシウム粉末 (240 mg、10 ミリモル) の懸濁物 (5 mL の THF 中) に 1 - プロモ - 3 - フェニルプロパン (1.68 mL、11 ミリモル) を滴下した。ジブromoエタン 1 滴を滴下し、すべてのマグネシウム粉末が溶解するまで (30 分間) 反応混合物を室温で攪拌した。別のフラスコ中の化合物 842 (80 mg、0.12 モル) の室温溶液 (1 mL の THF 中) に前記の調製されたグリニヤル溶液 (1 mL、2 ミリモル) を滴下した。この混合物を室温で 15 分間攪拌し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで 3 回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 20 mg (23%) を与えた。MS 745 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0260】

実施例 843 化合物 845 (式 1 i' : R<sup>5</sup> は H であり、R<sup>1 0</sup> はフェニルであり、R<sup>1 1</sup> は H である)

室温で窒素下の化合物 4 (195 mg、0.27 ミリモル) の溶液 (2.0 mL の THF 中) にベンジルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、0.54 mL、1.08 ミリモル) の溶液を滴下した。反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで 3 回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH<sub>4</sub>OH) により精製すると、主題化合物 46 mg (回収した出発物質の 33

50

%)を与えた。MS 809 (M+H)<sup>+</sup>。

【0261】

実施例844 化合物846 (式1i' : R<sup>5</sup>はHであり、R<sup>10</sup>は2-フェニルエチルであり、R<sup>11</sup>はHである)

マグネシウム粉末(240mg、10ミリモル)の懸濁物(5mLのTHF中)に1-プロモ-3-フェニルプロパン(1.68mL、11ミリモル)を滴下した。ジブromoエタン1滴を滴下し、すべてのマグネシウム粉末が溶解するまで(30分間)反応混合物を室温で撹拌した。別のフラスコ中の化合物4(165mg、0.23モル)の室温溶液(1mLのTHF中)に前記の調製されたグリニヤル溶液(2mL、4ミリモル)を滴下した。この混合物を室温で4時間撹拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで3回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH<sub>4</sub>OH)により精製すると、主成分化合物51mg(回収出発物質の43%)を与えた。MS 837 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0262】

参考実施例1

4-フェニルブタナール

4-フェニルブタノール(700mg、4.66ミリモル)をジクロロメタン(35mL)中のDesse-Martin試薬(2.40g、5.66モル)の溶液に加えた。室温で30分の後、溶液を10%水性Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>でクエンチし、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>及びブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 9:1ヘキサン/酢酸エチル)による精製により標題の化合物を得た。MS 149 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0263】

参考実施例2

4-ピリジンプロパナール

4-ピリジンプロパノール(0.60mL、4.65ミリモル)をジクロロメタン(30mL)中のDesse-Martin試薬(2.37g、5.58モル)の溶液に加えた。室温で60分の後、溶液を10%水性Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>でクエンチし、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>及びブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 4:1ヘキサン/酢酸エチル)による精製により標題の化合物を得た。MS 136 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0264】

参考実施例3

3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド

ジクロロメタン(20mL)中の3-ホルミルフェニルボロン酸(2.00g、13.34ミリモル)、ピラゾール(0.46g、6.67ミリモル)、酢酸銅(II)(1.82g、10.01ミリモル)、ピリジン(1.10mL、13.34ミリモル)及び粉末状4Aモレキュラーシーブ(2.5g)の混合物を空気雰囲気下に24時間撹拌した。次いで混合物をセライトを通してろ過し、ろ過した固体をメタノールで洗浄し、そして一緒にしたろ液を濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 3:1ヘキサン/酢酸エチル)による精製により標題の化合物を得た。MS 173 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0265】

参考実施例4

4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド

DMF(8mL)中の4-メチルピラゾール(1.98g、24.11ミリモル)の溶液をDMF(6mL)中の水素化ナトリウム(油中60%、0.97g、24.25ミリモル)に加え、そして得られる混合物を室温で2時間撹拌した。4-フルオロベンズアルデヒド(1.26g、7.45ミリモル)を滴下により加えそして得られる混合物を80に3時間加熱した。反応混合物を氷水中に注ぎそして酢酸エチルで抽出した。一緒にし

50

た有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ ) そして濃縮した。クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、4:1ヘキサン/酢酸エチル)、次いでヘキサンからの再結晶により精製して標題の化合物を得た。MS 187 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 【0266】

参考実施例 53 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒド

DMF (20 mL) 中の 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (2.00 g、12.98 ミリモル)、ピラゾール (1.32 g、19.39 ミリモル) 及び粉末状  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.68 g、19.39 ミリモル) の混合物を 120 に 20 時間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 ( $3 \times 200$  mL) で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) そして濃縮した。クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、4:1ヘキサン/酢酸エチル) による精製により標題の化合物 1.52 g (58%) が黄色油として得られた。MS 203 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

10

参考実施例 63 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒド

参考実施例 5 の 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンズアルデヒドを 3 - ジフルオロベンズアルデヒドで置き換えることにより参考実施例 5 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 191 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 【0267】

参考実施例 73 - フルオロ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒド

参考実施例 5 の 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンズアルデヒド及びピラゾールをそれぞれ 3 - ジフルオロベンズアルデヒド及び 1 , 2 , 4 - トリアゾールで置き換えることにより参考実施例 5 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 192 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

20

## 【0268】

参考実施例 82 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒド

段階 A : 2 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンゾニトリル  
エタノール (20 mL) 中の 2 - フルオロ - 4 - ヒドラジンベンゾニトリル (3.03 g、20.05 ミリモル、米国特許第 5,006,148 号に記載の如くして製造された)、マロンアルデヒドビス(ジエチル)アセタール (4.80 mL、20.02 ミリモル) 及び濃  $\text{HCl}$  (1 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。室温に冷却すると、反応混合物は凝固した。水 (40 mL) を加えそして混合物を 0 に冷却しそして 10%  $\text{NaOH}$  により塩基性にした。固体をろ過により除去し、水で洗浄しそして真空内で乾燥して、標題の化合物 3.59 g (96%) が淡褐色固体として得られた。

30

## 【0269】

段階 B : 2 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒド

- 78 のトルエン (100 mL) 中の段階 A からの化合物 (1.88 g、10.04 ミリモル) の激しく攪拌された懸濁液に水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 1.0 M、11.0 mL、11.00 モル) を 10 分間にわたって滴下により加えた。- 78 で 1 時間後、メタノール (1 mL) を加え、混合物を 5 分間攪拌し、次いで 1.2 N  $\text{HCl}$  (100 mL) と酢酸エチル (100 mL) の攪拌された冷 (0 ) 混合物に注いだ。室温で 30 分間攪拌した後、層を分離しそして水性層を追加の酢酸エチル (100 mL) で抽出した。一緒にした有機層を飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ ) そして濃縮した。IPA から再結晶し、次いでクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、ジクロロメタン) により標題の化合物 1.25 g (65%) が無色固体として得られた。MS 191 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

40

## 【0270】

参考実施例 9

50

4 - (2 - ピリミジニルオキシ) ベンズアルデヒド

水素化ナトリウム (油中 60%、1.44 g、36.00 ミリモル) を DMF (16 mL) 中の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (4.40 g、36.03 ミリモル) の溶液に加えた。0 で 20 分間攪拌した後、混合物を室温に加温させそして DMF (8 mL) 中の 2 - クロロピリミジン (4.12 g、35.97 ミリモル) の溶液を加えた。得られる混合物を 18 時間 100 に加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、水及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮して、標題の化合物 6.20 g (86%) を得た。MS 201 (M + H)<sup>+</sup>。

【0271】

参考実施例 101 - (2 - ピリミジニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサリド

参考実施例 9 の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドを 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサリドで置き換えることにより参考実施例 9 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 175 (M + H)<sup>+</sup>。

【0272】

参考実施例 113 - (2 - ピリジニル) ベンズアルデヒド

2 M 水性 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中の 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (1.14 g、7.60 ミリモル) の溶液をトルエン (10 mL) 中の 2 - ブロモピリジン (1.00 g、6.33 ミリモル) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.22 g、0.19 ミリモル) の溶液に加えそしてこの混合物を 18 時間加熱還流した。冷却された反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して標題の化合物 1.03 g (89%) を得た。MS 184 (M + H)<sup>+</sup>。

【0273】

参考実施例 123 - (2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド

水 (15 mL) 中の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.74 g、44.72 ミリモル) 及び 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (3.40 g、22.67 ミリモル) の混合物を DME (30 mL) 中の 2 - ブロモピリジン (3.00 g、18.87 ミリモル) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.72 g、0.62 ミリモル) の溶液に加えそして混合物を 24 時間加熱還流した。冷却した反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して標題の化合物 2.20 g (63%) を得た。MS 185 (M + H)<sup>+</sup>。

【0274】

参考実施例 134 - (4 - メトキシ - 2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド

トルエン (40 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジン (2.90 g、20.06 ミリモル、Tetrahedron 1997, 53, 11595 に記載の如くして製造された)、4 - ホルミルフェニルボロン酸 (3.90 g、26.01 ミリモル) 及び [1, 4 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン] パラジウム (II) ジクロリド (0.60 g、0.99 ミリモル) の溶液に、1 M 水性 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) 及びエタノール (10 mL) を加え、そしてこの混合物を 18 時間加熱還流した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して標題の化合物 1.80 g (42%) を得た。MS 215 (M + H)<sup>+</sup>。

【0275】

参考実施例 14

10

20

30

40

50

4 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド

参考実施例 1 2 の 3 - ホルミルフェニルボロン酸及び 2 - プロモピリジンそれぞれ 4 - ホルミルフェニルボロン酸及び 2 - プロモ - 4 - メチルピリミジン (Helv. Chim. Acta 1992, 75, 1621 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 1 2 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 199 (M + H)<sup>+</sup>。

【0276】

参考実施例 1 52 - フルオロ - 4 - (2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド

段階 A :

ジメチルスルホキシド (70 mL) 及び 4 - プロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (2.44 g、12.02 ミリモル) を、酢酸カリウム (3.54 g、36.07 ミリモル)、ビス (ピナコラト) ジボロン (3.36 g、13.23 ミリモル) 及び [1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (294 mg、0.36 ミリモル) の混合物に加えた。混合物を 18 時間 80 に加熱した。冷却した反応混合物をベンゼンで希釈し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。この物質を更に精製することなく次の段階で使用した。

10

【0277】

段階 B :

参考実施例 1 2 の 3 - ホルミルフェニルボロン酸を段階 A の生成物で置き換えることにより参考実施例 1 2 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 203 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0278】

参考実施例 1 64 - (3 - ピリダジニル) ベンズアルデヒド

参考実施例 1 3 の 2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジンを 3 - クロロピリダジン (WO 9724124 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 1 3 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 185 (M + H)<sup>+</sup>。

【0279】

参考実施例 1 74 - ピラジニルベンズアルデヒド

参考実施例 1 3 の 2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジンをクロロピラジンで置き換えることにより参考実施例 1 3 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 185 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0280】

参考実施例 1 84 - (4 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド

参考実施例 1 3 の 2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジンを 4 - クロロピリミジン塩酸塩 (WO 9821188 に記載の如くして製造した) で置き換えることにより参考実施例 1 3 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 185 (M + H)<sup>+</sup>。

40

参考実施例 1 94 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) ベンズアルデヒド

参考実施例 1 1 の 3 - ホルミルフェニルボロン酸及び 2 - プロモピリジンそれぞれ 4 - ホルミルフェニルボロン酸及び 2 - プロモ - 5 - ニトロピリジンで置き換えることにより参考実施例 1 1 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 229 (M + H)<sup>+</sup>。

【0281】

参考実施例 2 03 - [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロピナール

段階 A : 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロピン - 1 - オール

50

TEA (20 mL) 中の 1 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - ピラゾール (Bu11 . Soc . Chim . Fr . 1996 , 2832 に記載の如くして製造された) (2.24 g、10.04 ミリモル)、Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 mg、0.26 ミリモル) 及びヨウ化銅 (I) (95 mg、0.50 ミリモル) の混合物を 5 分間攪拌し、プロパルギルアルコール (0.70 mL、12.02 ミリモル) を加えそして混合物を 48 時間 80 に加熱した。揮発分を蒸発させ、酢酸エチル (50 mL) 及び水 (50 mL) を残留物に加えそして混合物をセライトのパッドを通してろ過した。ろ液からの有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、3 : 2 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して標題の化合物 0.73 g (37%) が褐色固体として得られた。MS 199 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0282】

段階 B : 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - プロピナール  
アセトン (40 mL) 中の段階 A からの化合物 A (0.71 g、3.58 ミリモル) 及び MnO<sub>2</sub> (3.10 g、35.66 ミリモル) の混合物を 3 時間加熱還流した。冷却した反応混合物をセライトを通してろ過しそしてろ液を濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、6 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して標題の化合物 0.19 g (27%) がオフホワイトな固体として得られた。MS 197 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0283】

参考実施例 2 13 - (3 - キノリニル) - 2 - プロピナール

ジクロロメタン (10 mL) 中の 3 - (3 - キノリニル) - 2 - プロピン - 1 - オール (J . Med . Chem . 1996 , 39 , 3179 に記載の如くして製造された) 及び Dess - Martin 試薬 (1.00 g、2.36 ミリモル) の混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶液を飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、1 : 4 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して標題の化合物 258 mg (72%) が得られた。MS 182 (M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【0284】

参考実施例 2 2(2E) - 3 - [6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] - 2 - プロペナール

段階 A : 5 - ブロモ - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン  
ピラゾール (2.05 g、30.11 モル) を DMF (40 mL) 中の水素化ナトリウム (油中 60%、1.20 g、30.00 ミリモル) に分量して加え、得られる混合物を室温で 1 時間攪拌した。2, 5 - ジブロモピリジン (4.75 g、20.05 ミリモル) を加えそして混合物を 2 時間 100 に加熱した。氷水 (100 mL) を冷却した反応混合物に加えそして沈殿した固体をろ過により除去しそして風乾した。ヘキサンからの再結晶により標題の化合物 3.31 g (74%) が黄褐色 (tan) 固体として得られた。MS 224 (M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【0285】

段階 B : メチル (2E) - 3 - ([6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - プロペノエート

40

DMF (8 mL) 中の段階 A からの化合物 (450 mg、2.01 ミリモル) 及びトリ (o - トリル) ホスフィン (123 mg、0.40 ミリモル) を 0 に冷却しそして窒素で 15 分間パージした。TEA (0.56 mL、4.02 ミリモル) 及びアクリル酸メチル (0.36 mL、4.00 ミリモル) を加えそして 5 分間パージを続けた。酢酸パラジウム (45 mg、0.20 ミリモル) を加えそして 24 時間 120 に加熱した。冷却した反応混合物をエーテル (50 mL) で希釈しそして水 (2 x 25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して標題の化合物 356 mg (77%) が得られた。MS 230 (M + H)<sup>+</sup>。

50

## 【0286】

段階C：(2E)-3-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-プロペン-1-オール

DIBAL (トルエン中の1.0M溶液、3.10mL、3.10ミリモル)を-78のトルエン(10mL)及びジクロロメタン(4mL)中の段階Bからの化合物(350mg、1.53ミリモル)の懸濁液に滴下により加えそして混合物をその温度で2時間攪拌した。メタノール(1mL)を加え、混合物を酢酸エチル(20mL)及び10%水性酒石酸カリウムナトリウム(20mL)の攪拌している混合物に注ぎそして室温で1時間攪拌した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )そして濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、1:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して標題の化合物185mg(59%)が得られた。MS202(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0287】

段階D：(2E)-3-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-ピリジニル]-2-プロペナール

アセトン(15mL)中の段階Cからの化合物(185mg、0.92ミリモル)及び $\text{MnO}_2$ (1.60g、18.40ミリモル)の混合物を1時間加熱還流した。冷却した反応混合物をセライトを通してろ過しそしてろ液を濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、2:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して標題の化合物78mg(43%)が得られた。MS200(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0288】

## 参考実施例23

(2E)-3-(6-プロモ-3-ピリジニル)-2-プロペナール

2-プロピルマグネシウムクロリド)THF中2.0M、5.00mL、10.00ミリモル)を室温でTHF(5.0mL)中の2,5-ジプロモピリジン(2.37g、10.00ミリモル)の溶液に加えた。得られる褐色の懸濁液を1時間攪拌し、次いで0に冷却した。3-ジメチルアミノアクロレイン(95%、1.30mL、12.36ミリモル)を加え、混合物を室温に加温しそして2時間攪拌した。2N HClを加えそして5分間混合物を0に冷却した。沈殿した固体をろ過により除去しそして酢酸エチル(75mL)と10%NaOH(25mL)とに分配した。酢酸エチル層をブライン(25mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )そして濃縮した。酢酸エチルからの再結晶により標題の化合物550mg(26%)が輝褐色フレークとして得られた。MS211(M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0289】

## 参考実施例24

(2E)-3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロペナール

2M水性 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1mL)及びメタノール(1mL)中の3-ピリジニルボロン酸(148mg、1.20ミリモル)の溶液をトルエン(2mL)中の4-プロモシナムアルデヒド(211mg、1.00ミリモル、Tetrahedron 1998, 54, 10761に記載の如くして製造された)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(35mg、0.030ミリモル)の溶液に加え、この混合物を36時間加熱還流した。冷却した反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ 及びブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )そして濃縮した。クロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、1:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して標題の化合物が得られた。MS210(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0290】

## 参考実施例25

(2E)-3-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペナール

ジクロロメタン(30mL)及び飽和水性 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (30mL)中の2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(1.06g、5.57ミリモル

50

、参考実施例 8 に記載の如くして製造された)、(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(3.60 g、8.39 ミリモル)及び TDA-1(1.80 mL、5.63 ミリモル)の混合物を 20 時間加熱還流した。層を分離しそして水性層をジクロロメタン(2 × 15 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(30 mL)及びブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)そして濃縮した。THF(15 mL)及び 10% HCl(15 mL)を加えそして混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を 0 に冷却し、沈殿した固体をろ過により除去し、水で洗浄しそして真空内で乾燥した。IPA からの再結晶により標題の化合物 0.84 g(70%)が黄褐色針状晶として得られた。MS 217 (M+H)<sup>+</sup>。

【0291】

参考実施例 26

(2E)-3-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペナール

ジクロロメタン(35 mL)及び飽和水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(35 mL)中の 3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(1.52 g、7.52 ミリモル、参考実施例 5 に記載の如くして製造された)、(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(4.85 g、11.30 ミリモル)及び TDA-1(2.40 mL、7.50 ミリモル)の混合物を 18 時間加熱還流した。層を分離しそして水性層をジクロロメタン(2 × 20 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。THF(20 mL)及び 10% HCl(20 mL)を加えそして混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を 0 に冷却し、10% NaOH で塩基性にしそして酢酸エチル(3 × 25 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、2:1 ヘキサン/酢酸エチル)により精製して標題の化合物 1.47 g(86%)が黄色固体として得られた。MS 229 (M+H)<sup>+</sup>。

【0292】

参考実施例 27

(2E)-3-(6-キノキサリニル)-2-プロペナール

ジクロロメタン(20 mL)及び飽和水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20 mL)中の 6-キノキサリニルカルボキサルデヒド(0.62 g、3.92 ミリモル、Photochem. Photoobiol. 1991, 54, 7 に記載の如くして製造された)、(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(2.50 g、5.82 ミリモル)及び TDA-1(1.20 mL、3.75 ミリモル)の混合物を 4 時間加熱還流した。層を分離しそして水性層をジクロロメタン(2 × 20 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)そして濃縮した。THF(10 mL)及び 10% HCl(10 mL)を加えそして混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を 0 に冷却し、沈殿した固体をろ過により除去し、水で洗浄しそして真空内で乾燥して、標題の化合物 0.47 g(65%)が黄褐色の固体として得られた。MS 185 (M+H)<sup>+</sup>。

【0293】

参考実施例 28

(2E)-3-(6-キノリニル)-2-プロペナール

ジクロロメタン(50 mL)及び飽和水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50 mL)中の 6-キノリニルカルボキサルデヒド(1.58 g、10.05 ミリモル、米国特許第 5,559,256 号に記載の如くして製造された)、(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(6.45 g、15.02 ミリモル)及び TDA-1(3.20 mL、10.00 ミリモル)の混合物を 5 時間加熱還流した。層を分離しそして水性層をジクロロメタン(2 × 25 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。THF(25 mL

10

20

30

40

50

)及び10% HCl (25 mL)を加えそして混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、10% NaOHで塩基性にしそして酢酸エチル(3×25 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、1:1ヘキサン/酢酸エチル+0.2%トリエチルアミン)により黄色固体が得られ、これを酢酸エチル(20 mL)と10% HCl(15 mL)とに分配した。水性層を酢酸エチル(2×20 mL)で洗浄し、次いで10% NaOHで塩基性にした。沈殿した固体をろ過により集め、水で洗浄しそして真空内で乾燥して標題の化合物1.20 g(65%)が淡黄色固体として得られた。MS 184 (M+H)<sup>+</sup>。

【0294】

参考実施例 29

(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペナル

ジクロロメタン(50 mL)及び飽和水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50 mL)中の4-(2-ピリジニル)-ベンズアルデヒド(1.83 g、9.94ミリモル、WO 98 28 264に記載の如くして製造された)、(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(6.45 g、15.02ミリモル及びTDA-1(3.20 mL、10.00ミリモル)の混合物を20時間加熱還流した。層を分離しそして水性層をジクロロメタン(2×25 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。THF(25 mL)及び10% HCl(25 mL)を加えそして混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を0 に冷却し、沈殿した固体をろ過により除去し、水で洗浄しそして風乾した。2-プロパノールからの再結晶により標題の化合物1.20 g(57%)が淡黄色固体として得られた。MS 211 (M+H)<sup>+</sup>。

【0295】

参考実施例 30

(2E)-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペナル

ジクロロメタン(50 mL)及び飽和水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50 mL)中の4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(J. Med. Chem. 1998, 41, 2390に記載の如くして製造された)(1.65 g、9.58ミリモル)、(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(6.45 g、15.02ミリモル及びTDA-1(3.20 mL、10.00ミリモル)の混合物を20時間加熱還流した。層を分離しそして水性層をジクロロメタン(2×25 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。THF(25 mL)及び10% HCl(25 mL)を加えそして混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、10% NaOHで塩基性にしそして酢酸エチル(3×25 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、3:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して標題の化合物1.69 g(89%)が黄色固体として得られた。MS 199 (M+H)<sup>+</sup>。

【0296】

参考実施例 31

(2E)-3-[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ピリジニル]-2-プロペナル及び(2E,4E)-5-[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ピリジニル]-2,4-ペンタジエナル

段階 A :

DMF(7 mL)中の1,2,4-トリアゾール(1.55 g、22.35ミリモル)の溶液をDMF(7 mL)中の水素化ナトリウム(油中60%、0.90 g、22.50ミリモル)に加えそして得られる混合物を室温で2時間攪拌した。2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-フルオロピリジン(1.26 g、7.45ミリモル、J. Med. Chem. 1998, 41, 5070に記載の如くして製造された)を滴下により加

10

20

30

40

50

えそして得られる混合物を3時間80 に加熱した。反応混合物を氷水に注ぎそして酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。得られた残留物をギ酸(12 mL)及び水(3 mL)の混合物に溶解し、CuSO<sub>4</sub>・5H<sub>2</sub>O(0.19 g、0.76ミリモル)を加えそして混合物を5時間65 に加熱した。反応混合物を濃縮し、10%水性NaOHでpH > 10に希釈しそして酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機抽出物を希薄水性水酸化アンモニウム及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。この物質を更に精製することなく次の段階で使用した。

## 【0297】

段階B:

ジクロロメタン(20 mL)及び飽和水性K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20 mL)中の段階Aからの生成物(0.80 g、4.59ミリモル)、(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(3.00 g、6.99ミリモル)及びTDA-1(2.00 mL、6.25ミリモル)の混合物を20時間加熱還流した。層を分離しそして水性層をジクロロメタン(2×20 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)そして濃縮した。THF(10 mL)及び10% HCl(10 mL)を加えそして混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を0 に冷却し、10% NaOHで塩基性にしそして酢酸エチル(3×15 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、2:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して3-[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ピリジニル]-2-プロペナール[MS201(M+H)<sup>+</sup>]及び5-[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ピリジニル]-2,4-ペンタジエナール[MS227(M+H)<sup>+</sup>]の分離できない混合物0.40 g(43%)が得られた。

10

20

## 【0298】

参考実施例32

(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-(2-ピリジニル)-ベンズアルデヒドで置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS210(M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0299】

参考実施例33

(2E)-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-(4-ピリジニル)-ベンズアルデヒド(WO9828264に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS210(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0300】

参考実施例34

(2E)-3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-(5-ピリミジニル)-ベンズアルデヒド(WO9828264に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS211(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0301】

参考実施例35

(2E)-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-(1

50

H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒド ( J . M e d C h e m . 1 9 9 8 , 4 1 , 2 3 9 0 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 0 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 0 2 】

参考実施例 3 6

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒド ( J . M e d C h e m . 1 9 9 8 , 4 1 , 2 3 9 0 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 0 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0 3 0 3 】

参考実施例 3 7

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒド ( J . M e d C h e m . 1 9 9 8 , 4 1 , 2 3 9 0 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 1 9 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 0 4 】

20

参考実施例 3 8

( 2 E ) - 3 - [ 4 - キノリニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - キノリンカルボキサリドで置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 1 8 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 0 5 】

参考実施例 3 9

( 2 E ) - 3 - [ 3 - ( 2 - ピリジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 3 - ( 2 - ピリジニル ) ベンズアルデヒド ( 参考実施例 1 1 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 1 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

30

【 0 3 0 6 】

参考実施例 4 0

( 2 E ) - 3 - [ 3 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 3 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンズアルデヒド ( 参考実施例 1 2 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 1 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 0 7 】

40

参考実施例 4 1

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 4 - メチル - 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ( 4 - メチル - 2 - ピリミジニル ) ベンズアルデヒド ( 参考実施例 1 4 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 2 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 0 8 】

参考実施例 4 2

( 2 E ) - 3 - [ 3 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

50

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 3 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒド ( 参考実施例 3 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 199 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 0 9 】

参考実施例 4 3

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ベンズアルデヒド ( J . Med . Chem . 1998 , 41 , 2390 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 213 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0 3 1 0 】

参考実施例 4 4

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - ベンズアルデヒド ( J . Med . Chem . 1998 , 41 , 2390 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 213 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

【 0 3 1 1 】

参考実施例 4 5

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) ベンズアルデヒド ( 参考実施例 19 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 255 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 1 2 】

参考実施例 4 6

( 2 E ) - 3 - ( 8 - キノリニル ) - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 8 - キノリンカルボキサルデヒド ( J . Am . Chem . Soc . 1997 , 119 , 8891 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 184 ( M + H ) <sup>+</sup>。

30

【 0 3 1 3 】

参考実施例 4 7

( 2 E ) - 3 - ( 7 - キノリニル ) - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 7 - キノリンカルボキサルデヒド ( J . Med . Chem . 1993 , 36 , 3308 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 184 ( M + H ) <sup>+</sup>。

40

【 0 3 1 4 】

参考実施例 4 8

( 2 E ) - 3 - [ 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - ピリジニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - ピリジンカルボキサルデヒド ( J . Med . Chem . 1998 , 41 , 5070 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 200 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 1 5 】

50

参考実施例 4 9( 2 E ) - 3 - ( 4 - イソキノリニル ) - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - イソキノリンカルボキサルデヒドで置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 1 8 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 1 6 】

参考実施例 5 0( 2 E ) - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 3 - フルオロ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒド ( 参考実施例 6 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 1 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 1 7 】

参考実施例 5 1( 2 E ) - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 3 - フルオロ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒド ( 参考実施例 7 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 1 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 1 8 】

参考実施例 5 2( 2 E ) - 3 - [ 5 - ( 2 - ピリジニル ) - 2 - チエニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 5 - ( 2 - ピリジニル ) - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド ( J . C h e m . S o c . , P e r k i n T r a n s . 2 1 9 9 8 , 4 3 7 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 1 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 1 9 】

参考実施例 5 3( 2 E , 4 E ) - 5 - [ 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 , 4 - ペンタジエナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 3 - [ 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール ( 参考実施例 3 0 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 2 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 2 0 】

参考実施例 5 4( 2 E ) - 3 - ( 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルカルボキサルデヒド ( S y n t h . C o m m u n . 1 9 9 8 , 2 8 , 1 2 9 9 記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 3 0 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 1 9 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 2 1 】

参考実施例 5 5( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 3 0 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 4 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒド ( 参考実施例 4 に記載の如

10

20

30

40

50

くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS213(M+H)<sup>+</sup>。

【0322】

参考実施例56

(2E)-3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)ベンズアルデヒド(参考実施例13に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS241(M+H)<sup>+</sup>。

10

【0323】

参考実施例57

(2E)-3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-ピラジニルベンズアルデヒド(参考実施例17に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS211(M+H)<sup>+</sup>。

【0324】

参考実施例58

(2E)-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-(4-ピリミジニル)ベンズアルデヒド(参考実施例18に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS211(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0325】

参考実施例59

(2E)-3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-(2-ピリミジニルオキシ)ベンズアルデヒド(参考実施例9に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS227(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0326】

参考実施例60

(2E)-3-[2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)ベンズアルデヒド(参考実施例15に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS229(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0327】

参考実施例61

(2E)-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペナール

参考実施例30の4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを4-(3-ピリダジニル)ベンズアルデヒド(参考実施例16に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS211(M+H)<sup>+</sup>。

【0328】

参考実施例62

(2E)-3-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-プロペナール

50

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - ベンズアルデヒドを 1 - ( 2 - ピリミジニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサルデヒド ( 参考実施例 10 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 201 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 2 9 】

参考実施例 6 3

[ [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] メトキシ ] アセトアルデヒド

段階 A : 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノール

参考実施例 12 の 3 - ホルミルフェニルボロン酸を 4 - ( ヒドロキシメチル ) フェニルボロン酸で置き換えることにより参考実施例 12 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 187 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

段階 B : [ [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] メトキシ ] アセトアルデヒド

DMF ( 4 mL ) 中の段階 A からの生成物 ( 559 mg、3.00 ミリモル ) の溶液を 0 の水素化ナトリウム ( 鉱油中 60%、144 mg、3.60 ミリモル ) の懸濁液に滴下により加えた。溶液を 0 で 30 分間攪拌し、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール ( 0.55 mL、3.66 ミリモル ) 及びテトラブチルアンモニウムヨージド ( 111 mg、0.30 ミリモル ) を加えそして得られる混合物を 70 で 12 時間攪拌した。追加の水素化ナトリウム ( 鉱油中 60%、70 mg、1.75 ミリモル ) 及びプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール ( 0.55 mL、3.66 ミリモル ) を加えそして 70 での加熱を 12 時間続けた。反応混合物を濃縮し、残留物を水で希釈しそして酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) そして濃縮した。クロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) による精製により得られた物質をエタノール ( 2 mL ) 及び 10% 水性 HCl ( 10 mL ) に吸収させそして 12 時間攪拌した。反応混合物を水性 NaOH で塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) そして濃縮した。クロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) により精製して標題の化合物 80 mg ( 12% ) が得られた。MS 229 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

【 0 3 3 0 】

参考実施例 6 4

4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンアセトアルデヒド

ナトリウムヘキサメチルジシラジド ( THF 中 1.0 M、2.65 mL、2.65 ミリモル ) を 0 の THF ( 13 mL ) 中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド ( 0.93 g、2.71 ミリモル ) の懸濁液に加え、そしてこの赤橙色混合物を 0 で 15 分間攪拌した。THF ( 5 mL ) 中の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンズアルデヒド ( 250 mg、1.36 ミリモル、WO 98 28 264 に記載の如くして製造された ) の溶液を加えそして攪拌を 0 で 1 時間続けた。10% 水性 HCl ( 13 mL ) を加えそして混合物を 1 時間 50 に加熱した。次いで反応混合物を 0 に冷却しそして固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を溶液が塩基性になるまで注意深く加えた。混合物を酢酸エチル ( 2 x 25 mL ) で抽出しそして一緒にした有機抽出物をブライン ( 2 x 25 mL ) で洗浄し、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) そして濃縮した。クロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) により精製して標題の化合物 141 mg ( 52% ) が得られた。MS 199 ( M + H ) <sup>+</sup>。

30

40

【 0 3 3 1 】

参考実施例 6 5

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オール

ジクロロメタン ( 100 mL ) 中の ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナル ( 2.50 g、11.89 ミリモル、参考実施例 29 に記載の如くして製造された ) の - 78 の懸濁液に DIBAL ( THF 中 1.0 M、18.0 mL ) を 10 分間にわたり加えた。得られる懸濁液を - 78 で 30 分間攪拌し、メタノール ( 2 mL ) を注意深く加えそして攪拌を - 78 で 5 分間続けた。混合物を 10% 水性クエン酸 ( 300 mL ) 及びジクロロメタン ( 200 mL ) の混合物に注ぎそして 1 時間攪

50

拌した。有機層を分離し、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、セライトを通してろ過しそして濃縮した。得られる物質をエーテルで摩砕しそして真空中で乾燥して標題の化合物 2.08 g (82%) を得た。MS 213 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0332】

参考実施例 66(2E)-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール

室温水浴中に維持されたエタノール (5 mL) 中の (2E)-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペナル (400 mg、1.90 ミリモル、参考実施例 61 に記載の如くして製造された) の懸濁液にホウ水素化ナトリウム (90 mg、2.38 ミリモル) を加えた。20 分後、反応を水 (10 mL) でクエンチし、10 分間攪拌し、次いで濃縮してエタノールを除去した。固体をろ過により除去し、水で洗浄しそして真空中で乾燥して標題の化合物 360 mg (89%) を得た。MS 213 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0333】

参考実施例 672-プトキシ-3,4-ジヒドロ-4-フェニル-2H-ピラン

シナムアルデヒド (0.66 g、4.99 ミリモル)、ブチルビニルエーテル (1.30 mL、10.05 ミリモル) 及び  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  (265 mg、0.25 ミリモル) のニート混合物 (neat mixture) を室温で 72 時間攪拌し、次いで 18 時間 50 に加熱した。クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、95:5 ヘキサン/酢酸エチル) により精製して標題の化合物 0.89 g (77%) が得られた。MS 233 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0334】

参考実施例 682-ホルミル-4,4-ジメトキシブタンニトリル

リチウムジイソプロピルアミドモノ (テトラヒドロフラン) (シクロヘキサン中 1.5 M、22.0 mL、33.0 ミリモル) を -30 で THF (100 mL) に加えそして得られる溶液を 10 分間攪拌した後、3-シアノプロピオンアルデヒドジメチルアセタール (3.90 mL、29.90 ミリモル) を 5 分間にわたり滴下により加えた。15 分後、ギ酸メチル (2.80 ミリモル、45.42 ミリモル) を加えそして得られる溶液を -20 ~ -15 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチしそしてエーテル (2 x 50 mL、廃棄される) で洗浄した。水性相を 10% HCl で酸性化しそしてエーテル (3 x 50 mL) で抽出した。一緒にしたエーテル抽出物をブライン (3 x 50 mL) で洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ ) そして濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、留出して痕跡量の THF を除去して、標題の化合物 2.28 g (49%) が淡黄色油として得られた。

30

## 【0335】

参考実施例 694-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)ベンズアルデヒド

エタノール (4 mL) 中の 2 M 水性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7 mL) 及び 4-ホルミルフェニルボロン酸 (1.35 g、9.0 ミリモル) の懸濁液を、トルエン (15 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロピリミジン (922 mg、7.0 ミリモル、Org. Prep. Proc. Int. 1995, 27, 600 に記載の如くして製造された) 及び [1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン]パラジウム (II) ジクロリド (0.209 g、0.35 ミリモル) の溶液に加えた。反応混合物を 6 時間加熱還流し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥しそして真空中で濃縮した。中圧 (medium pressure) 液体クロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ : 20:1 ヘキサン/酢酸エチル) により精製して標題の化合物 732 mg (52%) を得た。MS 203 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0336】

50

参考実施例 7 04 - ( 5 - エチル - 2 - ピリミジニル ) ベンズアルデヒド

エタノール ( 5 mL ) 中の飽和水性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 10 mL ) 及び 4 - ホルミルフェニルボロン酸 ( 1.80 g、12.0 ミリモル ) の懸濁液を、トルエン ( 20 mL ) 中の 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン ( 1.20 mL、10.0 ミリモル ) 及び [ 1, 4 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) ブタン ] パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 0.300 g、0.5 ミリモル ) の溶液に加えた。反応混合物を 5 時間加熱還流し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥しそして真空中で濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  : 3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) により精製して標題の化合物 1.62 g ( 76% ) を得た。MS 213 ( M + H )<sup>+</sup>。 10

【 0 3 3 7 】

参考実施例 7 12 - フェニル - 5 - ピリミジンカルボキシアレヒド

- 100 の THF ( 15 mL ) 中の 5 - ブロモ - 2 - フェニルピリミジン ( 850 mg、3.65 ミリモル、Org. Lett. 2002, 4, 513 に記載の如くして製造された ) の溶液に、n - BuLi ( 1.60 mL、4.00 ミリモル、ヘキサン中の 2.5 M 溶液 ) を滴下により加えた。反応混合物を - 100 で 15 分間攪拌し、そしてギ酸メチル ( 0.26 mL、4.20 ミリモル ) を滴下により加えた。反応混合物を - 100 で更に 15 分間攪拌し、ジエチルエーテル ( 4.50 mL、4.50 ミリモル ) 中の 1 M HCl 溶液で注意深くクエンチし、室温に加温しそして真空中で濃縮した。粗反応混合物をジクロロメタンと飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  とに分配し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥しそして真空中で濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  : 4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) により精製して標題の化合物 226 mg ( 34% ) を得た。MS 185 ( M + H )<sup>+</sup>。 20

【 0 3 3 8 】

参考実施例 7 24 - ( 2 - チアゾリル ) ベンズアルデヒド

水 ( 60 mL ) 中の  $\text{NaHCO}_3$  ( 3.83 g、45.6 ミリモル ) 及び 4 - ホルミルフェニルボロン酸 ( 2.69 g、18.0 ミリモル ) の混合物を DME ( 60 mL ) 中の 2 - ブロモチアゾール ( 2.50 g、15.2 ミリモル ) 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 500 mg、0.43 ミリモル ) の溶液に加えた。反応混合物を 18 時間加熱還流し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥しそして真空中で濃縮した。ヘキサン / 酢酸エチルから 2 回の逐次の再結晶により標題の化合物 998 mg ( 35% ) が得られた。MS 190 ( M + H )<sup>+</sup>。 30

【 0 3 3 9 】

参考実施例 7 34 - ( 2 - オキサゾリル ) ベンズアルデヒド

段階 A : 2 - ( 4 - メチルフェニル ) オキサゾール  
ポリリン酸 ( 20 g )、ビニレンカーボネート ( 5.73 mL、90.0 ミリモル ) 及び p - トルアミド ( 12.2 g、90.0 ミリモル ) を一緒にしそして 2 時間 170 で加熱した。反応混合物を ~ 80 に冷却させ、水 ( ~ 100 mL ) を注意深く加え、そして ~ 10 分間攪拌した。この混合物を 3 回酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥しそして真空中で濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  : 97 : 3 ヘキサン / アセトン ) により精製して標題の化合物 6.41 g ( 45% ) を得た。MS 160 ( M + H )<sup>+</sup>。 40

【 0 3 4 0 】

## 段階 B : 4 - ( 2 - オキサゾリル ) ベンズアルデヒド

四塩化炭素 ( 300 mL ) 中の 2 - ( 4 - メチルフェニル ) オキサゾール ( 6.41 g 50

、40.3ミリモル)及びN-プロモスクシンイミド(14.7g、82.6ミリモル)に、2,2-アゾビスイソブチロニトリル(500mg、3.1ミリモル)を加えそして反応混合物を100で12時間加熱した。反応混合物を0に冷却し、ガラス濾過器を通してろ過しそして真空中で濃縮した。この粗反応混合物に95%エタノール(300mL)及び硝酸銀(15.1g、88.8ミリモル)を加えそして反応混合物を4時間還流し、室温に冷却し、ガラス濾過器を通してろ過しそして真空中で濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>:10:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して標題の化合物880mg(13%、2段階)を得た。MS174(M+H)<sup>+</sup>。

【0341】

参考実施例74

4-(3-イソオキサゾリル)ベンズアルデヒド

参考実施例73の段階Bの2-(4-メチルフェニル)オキサゾールを3-(4-メチルフェニル)イソオキサゾール(J. Organomet. Chem. 1966, 6, 598に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例73の段階Bに類似した方法で標題の化合物を製造する。MS174(M+H)<sup>+</sup>。

【0342】

参考実施例75

4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアルデヒド

参考実施例73の段階Bの2-(4-メチルフェニル)オキサゾールを3-(4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 1484に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例73の段階Bに類似した方法で標題の化合物を製造する。MS175(M+H)<sup>+</sup>。

【0343】

参考実施例76

4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド

段階A: 5-(4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール

10.2mL(0.0510モル)の5N NaOH、ジオキサン(50mL)及び70%水性酢酸(100mL)の混合物中のヒドロキシルアミン塩酸塩3.54g(0.0510モル)の溶液に、N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-4-メチルベンズアミド(J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 1989, 589に記載の如くして製造された)6.79g(0.0424)を加える。混合物を90で1.5時間攪拌し、そして生成物を冷却された反応混合物から単離する。MS161(M+H)<sup>+</sup>。

【0344】

段階B: 4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド

参考実施例73の段階Bの2-(4-メチルフェニル)オキサゾールを上記段階Aからの5-(4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾールで置き換えることにより参考実施例73の段階Bに類似した方法で標題の化合物を製造する。MS175(M+H)<sup>+</sup>。

【0345】

参考実施例77

4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアルデヒド

段階A: ジメトキシメチル安息香酸ヒドラジド

室温のジクロロメタン(120mL)中の4-(ジメトキシメチル)安息香酸(11.0g、56.4ミリモル、Tetrahedron 1998, 54, 15679-15690に記載の如くして製造された)の溶液にトリエチルアミン(11.8mL、84.6ミリモル)を加えた。反応混合物を-40に冷却し、ギ酸エチル(6.7mL、70.0ミリモル)を滴下により加えそして攪拌を-40で30分間続けた。ヒドラジン(8.85mL、282ミリモル)を加えそして反応混合物を室温に加温しそして更に1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥しそして真空中で濃縮して標題の化合物9.06g(77%)が得られ、これを更に精製

10

20

30

40

50

することなく次の段階で使用した。MS 211 (M + H)<sup>+</sup>。

【0346】

段階B：2 - [4 - (ジメトキシメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール  
 オルトギ酸メチル (20 mL) を段階Aからの生成物 (9.06 g、43.1ミリモル)  
 ) に加え、この混合物をディーン - シュターク条件 (Dean - stark conditions)  
 ) 下に48時間加熱した。過剰のオルトギ酸メチルを真空中で除去し、残留物  
 を中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 3 : 1ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し  
 て標題の化合物 5.26 g (56%) を得た。MS 221 (M + H)<sup>+</sup>。

【0347】

段階C：4 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンズアルデヒド  
 室温のテトラヒドロフラン / 水 (2 mL) の1 : 1混合物中の段階Bからの生成物 (1  
 75 mg、0.80ミリモル) に、p - トルエンスルホン酸 (50 mg、0.3ミリモル)  
 ) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌しそしてジクロロメタンと飽和水性NaHCO<sub>3</sub>  
 とに分配した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥しそして真空中で濃縮して標題の生成物  
 100 mg (72%) が得られ、これを更に精製することなく使用した。MS 175 (M  
 + H)<sup>+</sup>。

10

【0348】

参考実施例 78

(2E) - 3 - [4 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェニル] - 2 -  
プロペナール

20

参考実施例30の4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを4 - (1,  
 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンズアルデヒド (参考実施例77に記載の如く  
 して製造された) で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物  
 を製造した。MS 201 (M + H)<sup>+</sup>。

【0349】

参考実施例 79

(2E) - 3 - [4 - (5 - オキサゾリル)フェニル] - 2 - プロペナール

参考実施例30の4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを4 - (5 -  
 オキサゾリル) ベンズアルデヒド (J. Med. Chem. 1998, 41, 2390に  
 記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標  
 題の化合物を製造した。MS 200 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0350】

参考実施例 80

(2E) - 3 - [4 - (3 - イソオキサゾリル)フェニル] - 2 - プロペナール

参考実施例30の4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを4 - (3 -  
 イソオキサゾリル) ベンズアルデヒド (参考実施例74に記載の如くして製造された) で  
 置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 2  
 00 (M + H)<sup>+</sup>。

【0351】

参考実施例 81

(2E) - 3 - [4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェニル] - 2 -  
プロペナール

40

参考実施例30の4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを4 - (1,  
 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアルデヒド (参考実施例75に記載の如く  
 して製造された) で置き換えることにより参考実施例30に類似した方法で標題の化合物  
 を製造する。MS 201 (M + H)<sup>+</sup>。

【0352】

参考実施例 82

(2E) - 3 - [4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル] - 2 -  
プロペナール

50

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒドを 4 - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ベンズアルデヒド ( 参考実施例 76 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 201 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0353 】

参考実施例 83

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - チエニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒドを 4 - ( 2 - チエニル ) ベンズアルデヒド ( J . M e d . C h e m . 1998 , 41 , 2390 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 215 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0354 】

参考実施例 84

( 2 E ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル ) - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒドを 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - カルボキサルデヒドで置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 187 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0355 】

参考実施例 85

( 2 E ) - 3 - [ 2 , 2 - ピチオフエン ] - 5 - イル - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒドを [ 2 , 2 - ピチオフエン ] - 5 - カルボキサルデヒドで置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 221 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

【 0356 】

参考実施例 86

5 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド

水 ( 15 mL ) 中の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3 . 16 g ) 及び 5 - ホルミル - 2 - チオフェンボロン酸 ( 2 . 4 g 、 15 . 1 ミリモル ) の混合物を DME ( 30 mL ) 中の 2 - プロモピリミジン ( 2 g 、 12 . 58 ミリモル ) 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 480 mg 、 0 . 46 ミリモル ) の溶液に加えそして混合物を 24 時間加熱還流した。冷却した反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) そして濃縮した。クロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> 、 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル ) により精製して標題の化合物 620 mg ( 26 % ) を得た。MS 191 ( M + H ) <sup>+</sup>。

30

【 0357 】

参考実施例 87

5 - ピラジニル - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド

参考実施例 86 の 2 - プロモピリミジンを 2 - クロロピラジンで置き換えることにより参考実施例 86 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 191 ( M + H ) <sup>+</sup>

40

参考実施例 88

( 2 E ) - 3 - [ 5 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チエニル ] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒドを 5 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド ( 参考実施例 86 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 217 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0358 】

参考実施例 89

( 2 E ) - 3 - ( 5 - ピラジニル - 2 - チエニル ) - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンズアルデヒドを 5 - ピラジ

50

ニル - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド (参考実施例 87 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 217 (M + H)<sup>+</sup>。

【0359】

参考実施例 90

4 - (2 - ピリミジニル) - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド

水 (15 mL) 中の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.16 g) 及び 5 - ホルミル - 3 - チオフェンボロン酸 (2.4 g、15.1 ミリモル) の混合物を DME (30 mL) 中の 2 - プロモピリミジン (2 g、12.58 ミリモル) 及び テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (480 mg、0.46 ミリモル) の溶液に加えそして混合物を 24 時間加熱還流する。冷却した反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮する。クロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を得る。MS 191 (M + H)<sup>+</sup>。

10

【0360】

参考実施例 91

4 - (2 - ピリジニル) - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド

参考実施例 90 の 2 - プロモピリミジンを 2 - プロモピリジンで置き換えることにより参考実施例 90 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 190 (M + H)<sup>+</sup>。

【0361】

参考実施例 92

4 - ピラジニル - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド

参考実施例 90 の 2 - プロモピリミジンをクロロピラジンで置き換えることにより参考実施例 90 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 191 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0362】

参考実施例 93

5 - (2 - ピリミジニル) - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド

参考実施例 15 の 4 - プロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒドを 5 - プロモ - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド (J. Chem. Pharm. Bull., 1999, 47, 1393 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 15 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 191 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0363】

参考実施例 94

5 - (2 - ピリジニル) - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド

参考実施例 15 の 4 - プロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド及び 2 - プロモピリミジンをそれぞれ 5 - プロモ - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド (J. Chem. Pharm. Bull., 1999, 47, 1393 に記載の如くして製造された) 及び 2 - プロモピリジンで置き換えることにより参考実施例 15 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 190 (M + H)<sup>+</sup>。

【0364】

参考実施例 95

5 - ピラジニル - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド

参考実施例 15 の 4 - プロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド及び 2 - プロモピリミジンをそれぞれ 5 - プロモ - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド (J. Chem. Pharm. Bull., 1999, 47, 1393 に記載の如くして製造された) 及びクロロピラジンで置き換えることにより参考実施例 15 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 191 (M + H)<sup>+</sup>。

40

【0365】

参考実施例 96

(2E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを 4 - (2

50

- ピリミジニル) - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド (参考実施例 90 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 217 (M + H)<sup>+</sup>。

【0366】

参考実施例 97

(2E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) - 2 - チエニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを 4 - (2 - ピリジニル) - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド (参考実施例 91 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 216 (M + H)<sup>+</sup>。

10

【0367】

参考実施例 98

(2E) - 3 - (4 - ピラジニル - 2 - チエニル) - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを 4 - ピラジニル - 2 - チオフェンカルボキサルデヒド (参考実施例 92 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 217 (M + H)<sup>+</sup>。

【0368】

参考実施例 99

(2E) - 3 - [5 - (2 - ピリミジニル) - 3 - チエニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを 5 - (2 - ピリミジニル) - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド (参考実施例 93 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 217 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0369】

参考実施例 100

(2E) - 3 - [5 - (2 - ピリジニル) - 3 - チエニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを 5 - (2 - ピリジニル) - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド (参考実施例 94 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 216 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0370】

参考実施例 101

(2E) - 3 - (5 - ピラジニル - 3 - チエニル) - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを 5 - ピラジニル - 3 - チオフェンカルボキサルデヒド (参考実施例 95 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 217 (M + H)<sup>+</sup>。

【0371】

参考実施例 102

(2E) - 3 - (2 - キノキサリニル) - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒドを 2 - キノキサリニルカルボキサルデヒド (J. Chem. Soc. 1956, 2052 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 185 (M + H)<sup>+</sup>。

40

【0372】

参考実施例 103

(2E) - 3 - [4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル] - 2 - プロペナール

参考実施例 30 の 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - ベンズアルデヒドを 4 - (4

50

H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - ベンズアルデヒド (WO 98 / 03476 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 30 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 200 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0373】

## 参考実施例 104

(2E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル)フェニル] - 2 - プロペン - 1 - オール

(2E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル)フェニル] - 2 - プロペナル (500 mg、2.4 ミリモル、参考実施例 32 に記載の如くして製造された) を 0 の THF (10 mL) 及びメタノール (10 mL) に溶解した。ホウ水素化ナトリウム (109 mg、2.9 ミリモル) を加えそして混合物を 0 で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。水 (10 mL) を加えそして混合物を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を集め、乾燥しそして濃縮した。MS 212 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0374】

## 参考実施例 105 ~ 126

参考実施例 104 の (2E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル)フェニル] - 2 - プロペナルを適当なアルデヒドで置き換えることにより参考実施例 104 の方法で、下表に列挙された参考実施例 105 ~ 126 の化合物を製造する。

## 【0375】

## 【表 46】

20

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]
105	(2E)-3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	202
106	(2E)-3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	217
107	(2E)-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロペン-1-オール	189
108	(2E)-3-[2,2'-ビチオフェン]-5-イル-2-プロペン-1-オール	223
109	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	219
110	(2E)-3-(5-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロペン-1-オール	219
111	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	218
112	(2E)-3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	218
113	(2E)-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロペン-1-オール	201
114	(2E)-3-[1-(2-ピリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-プロペン-1-オール	203
115	(2E)-3-(1-ピラジニル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-プロペン-1-オール	203
116	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	215
117	(2E)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	215
118	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220
119	(2E)-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	202
120	(2E)-3-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	202
121	(2E)-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	202
122	(2E)-3-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	203
123	(2E)-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	203
124	(2E)-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	203
125	(2E)-3-[4-(3-イソキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	202
126	4-ピラジニルベンゼンメタノール	187

30

40

## 【0376】

## 参考実施例 127 ~ 154

50

参考実施例 65 の (2E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペナールを適当なアルデヒドで置き換えることにより参考実施例 65 の方法で、下表に列挙された参考実施例 127 ~ 154 の化合物を製造する。

【0377】

【表 47】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]
127	(2E)-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	213
128	(2E)-3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	213
129	(2E)-3-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	213
130	(2E)-3-[4-(3-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	212
131	(2E)-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	212
132	(2E)-3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロペン-1-オール	213
133	(2E)-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	201
134	(2E)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	201
135	(2E)-3-[3-メキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231
136	(2E)-3-[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	219
137	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	219
138	(2E)-3-(3-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	186
139	(2E)-3-(4-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	186
140	(2E)-3-(5-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	186
141	(2E)-3-(6-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	186
142	(2E)-3-(7-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	186
143	(2E)-3-(2-キノキサリニル)-2-プロペン-1-オール	187
144	(2E)-3-(6-キノキサリニル)-2-プロペン-1-オール	187
145	(2E)-3-(4-イソキノリニル)-2-プロペン-1-オール	186
146	(2E)-3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	202
147	(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	218
148	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	219
149	(2E)-3-(4-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロペン-1-オール	219
150	(2E)-3-[5-(2-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロペン-1-オール	218
151	(2E)-3-[5-(2-ピリミジニル)-3-チエニル]-2-プロペン-1-オール	219
152	(2E)-3-(5-ピラジニル-3-チエニル)-2-プロペン-1-オール	219
153	(2E)-3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロペン-1-オール	229
154	(2E)-3-[2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231

10

20

30

【0378】

参考実施例 155

4 - (2 - ピリミジニル) ベンゼンプロパノール

メタノール (5 mL) 中の (2E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロペン - 1 - オール (300 mg、1.41 ミリモル、参考実施例 65 に記載の如くして製造された)、ギ酸アンモニウム (445 mg、7.06 ミリモル) 及び 10% Pd/C (100 mg) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。固体をセライトを通する過により除去しそして追加のメタノール (20 mL) で洗浄した。ろ液を濃縮しそして残留物を酢酸エチル (30 mL) 中に吸収させ、水 (20 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、1:1 ジクロロメタン/酢酸エチル) により精製して、標題の化合物 240 mg (79%) が無色の油として得られた。MS 21

40

50

5 (M + H)<sup>+</sup>。

【0379】

参考実施例 156 ~ 170

参考実施例 155 の (2E) - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル)フェニル] - 2 - プロペン - 1 - オールを適当なアルケンで置き換えることにより参考実施例 155 の方法で、下表に列挙された参考実施例 156 ~ 170 の化合物を製造する。

【0380】

【表 48】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]	
156	4-ピラジニルベンゼンプロパノール	215	
157	4-(3-ピリダジニル)ベンゼンプロパノール	215	
158	4-(2-ピリジニル)ベンゼンプロパノール	214	
159	4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンプロパノール	203	
160	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゼンプロパノール	204	
161	4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゼンプロパノール	204	
162	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゼンプロパノール	217	20
163	3-(2-キノリニル)プロパノール	188	
164	3-(5-キノリニル)プロパノール	188	
165	3-(6-キノリニル)プロパノール	188	
166	3-(7-キノリニル)プロパノール	188	
167	3-(6-キノキサリニル)プロパノール	189	
168	4-(2-オキサゾリル)ベンゼンプロパノール	204	
169	5-(2-ピリジニル)-2-チオフェンプロパノール	220	
170	5-(2-ピリミジニル)-2-チオフェンプロパノール	221	30

【0381】

参考実施例 171

(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル)フェニル] - 2 - プロペン - 1 - オール

段階 A : (2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [4 - (2 - ピリミジニル)フェニル] - 2 - プロペン酸エチルエステル

トリエチル - 2 - フルオロ - 2 - ホスホノアセテート (1.55 mL、7.64 ミリモル) を THF (20 mL) 中の MgBr<sub>2</sub> (1.68 g、9.12 ミリモル) の懸濁液に加えた。得られる混合物を 0 に冷却し、トリエチルアミン (1.20 mL、8.61 ミリモル) を加えそして攪拌を 0 で 1 時間続けた。THF (10 mL) 中の 4 - (2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒド (1.00 g、5.43 ミリモル、WO 98 28 264 に記載の如くして製造された) の溶液をカニユーレを介して加えそして追加の量の THF (5 mL) を使用してトランスファーフラスコ及びカニユーレをすすいだ。得られる混合物を 0 で 3 時間攪拌し、10% 水性塩化アンモニウム (5 mL) でクエンチしそして小さな容積に濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、10% 水性塩化アンモニウム、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 及びブライン (各々 50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) により精製して、標題の化合物 1.27 g がその E 異性体との 3 : 1 混合物として得られた

。2-プロパノールからの再結晶により、E異性体約1%を含有する標題の化合物0.76g(51%)が得られた。MS 273 (M+H)<sup>+</sup>。

【0382】

段階B：(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール

水素化ジイソブチルアルミニウム(THF中1.0M溶液、5.5mL、5.50ミリモル)を塩化メチレン(15mL)中の段階Aからの生成物(500mg、1.84ミリモル)の0溶液に滴下により加えた。得られる溶液を0で10分間攪拌し、メタノール(0.25mL)により、続いて15%水性ロッシェル塩(20mL)でクエンチし、そして室温で4時間攪拌させた。層を分離しそして水性層を塩化メチレン(20mL)で抽出した。一緒にした有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮して標題の化合物415mg(98%)が無色の固体として得られたMS 231 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0383】

参考実施例 172 ~ 234

参考実施例171の4-(2-ピリミジニル)ベンズアルデヒドを適当なアルデヒドで置き換えることにより参考実施例171の方法で、下表に列挙された参考実施例172~234の化合物を製造する。

【0384】

【表 4 9】

参考実施例	化合物	[(M+H) <sup>+</sup> ]	
172	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	
173	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	
174	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	
175	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	230	
176	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	230	
177	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	230	10
178	(2Z)-2-フルオロ-3-(4-ピラジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	
179	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	
180	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	219	
181	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
182	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
183	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
184	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	219	
185	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	233	
186	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	233	
187	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	249	20
188	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	237	
189	(2Z)-2-フルオロ-3-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	237	
190	(2Z)-2-フルオロ-3-[3-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	237	
191	(2Z)-2-フルオロ-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロペン-1-オール	219	
192	(2Z)-2-フルオロ-3-[1-(2-ピリミジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-プロペン-1-オール	221	
193	(2Z)-2-フルオロ-3-(1-ピラジニル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-プロペン-1-オール	221	
194	(2Z)-2-フルオロ-3-(2-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
195	(2Z)-2-フルオロ-3-(3-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
196	(2Z)-2-フルオロ-3-(4-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	30
197	(2Z)-2-フルオロ-3-(5-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
198	(2Z)-2-フルオロ-3-(6-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
199	(2Z)-2-フルオロ-3-(7-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
200	(2Z)-2-フルオロ-3-(8-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
201	(2Z)-2-フルオロ-3-(2-キノキサリニル)-2-プロペン-1-オール	205	
202	(2Z)-2-フルオロ-3-(6-キノキサリニル)-2-プロペン-1-オール	205	
203	(2Z)-2-フルオロ-3-(4-イソキノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
204	(2Z)-2-フルオロ-3-(6-プロモ-3-ピリジニル)-2-プロペン-1-オール	232,234	
205	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
206	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	40
207	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(チアゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	236	
208	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	235	
209	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-イソオキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	

【 0 3 8 5 】

## 【表 5 0】

210	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	221	
211	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	221	
212	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	221	
213	(2Z)-2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロペン-1-オール	207	
214	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジン)フェニル]-2-プロペン-1-オール	249	
215	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-メチル-2-ピリミジン)フェニル]-2-プロペン-1-オール	245	
216	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジン)フェニル]-2-プロペン-1-オール	261	
217	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(6-メトキシ-3-ピリダジン)フェニル]-2-プロペン-1-オール	261	
218	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236	10
219	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(3-ピリジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236	
220	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(4-ピリジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236	
221	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリミジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237	
222	(2Z)-2-フルオロ-3-(5-ピラジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237	
223	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236	
224	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(3-ピリジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236	
225	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(4-ピリジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236	
226	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237	
227	(2Z)-2-フルオロ-3-(4-ピラジン)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237	20
228	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリジン)-3-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236	
229	(2Z)-2-フルオロ-3-[5-(2-ピリミジン)-3-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237	
230	(2Z)-2-フルオロ-3-(5-ピラジン)-3-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237	
231	(2Z)-2-フルオロ-3-(2-フェニル-5-ピリミジン)-2-プロペン-1-オール	231	
232	(2Z)-2-フルオロ-3-[2,2'-ビチオフェン]-5-イル-2-プロペン-1-オール	241	
233	(2Z)-2-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジンオキシ)フェニル]-2-プロペン-1-オール	247	
234	(2Z)-2-フルオロ-3-[2-フルオロ-4-(2-ピリミジン)フェニル]-2-プロペン-1-オール	249	

## 【0386】

30

参考実施例 2 3 5[ 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル ] フェニル ] ボロン酸

4 - ヨードフェニルボロン酸 ( 19 . 83 g、80 . 01 モル ) 及び Pd ( Ph<sub>3</sub> P )  
 4 ( 0 . 93 g、0 . 80 ミリモル ) の混合物にピロリジン ( 100 mL ) を加え、この  
 混合物を 5 分間攪拌して溶液を得た。この溶液を 0 に冷却しそしてプロパルギルアルコ  
 ール ( 9 . 4 mL、161 . 5 ミリモル ) を加えた。得られる溶液を 0 で 1 時間及び室  
 温で 18 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を 2 N NaOH ( 200 mL )  
 で希釈し、ジクロロメタン ( 2 × 100 mL ) で洗浄し、0 に冷却しそして 10 % HCl  
 で酸性化した。沈殿した固体をろ過により単離し、水で洗浄しそして真空中で乾燥して  
 、標題の化合物 12 . 76 g ( 91 % ) が黄褐色固体として得られた。MS 175 ( M - 40  
 H )<sup>+</sup>。

## 【0387】

参考実施例 2 3 6[ 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ブチニル ] フェニル ] ボロン酸

参考実施例 2 3 5 のプロパルギルアルコールを 3 - ブチン - 1 - オールで置き換えるこ  
 とにより参考実施例 2 3 5 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 189 ( M -  
 H )<sup>+</sup>。

## 【0388】

参考実施例 2 3 7[ 4 - ( 5 - ヒドロキシ - 1 - ペンチニル ) フェニル ] ボロン酸

50

参考実施例 235 のプロパルギルアルコールを 4 - ペンチン - 1 - オールで置き換えることにより参考実施例 235 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 203 (M - H)<sup>+</sup>。

【0389】

参考実施例 238

[4 - [(1E) - 3 - 1 - プロピニル]フェニル]ボロン酸

THF (50 mL) 中の [4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル)フェニル]ボロン酸 (1.06 mg、6.02 ミリモル、参考実施例 235 に記載の如くして製造された) の溶液に水素化リチウムアルミニウム (THF 中 1.0 M 溶液、19.0 mL、09.0 ミリモル) を 10 分間にわたって激しく攪拌しながら滴下により加えた。得られる懸濁液を 3 時間加熱還流し、0 に冷却し、水 (2 mL) で注意深くクエンチし、10 分間攪拌しそして真空中で濃縮乾固した。水 (20 mL) を残留物に加え、混合物を 0 に冷却し、20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL) で酸性化しそして 0 で 10 分間攪拌した。固体をろ過により除去し、水で洗浄しそして風乾させた。水から再結晶させて、標題の化合物 0.70 g (69%) が無色の結晶として得られた。MS 177 (M - H)<sup>+</sup>。

10

【0390】

参考実施例 239

3 - [4 - (2 - ピリミジニル)フェニル] - 2 - プロピン - 1 - オール

エチレングリコールジメチルエーテル (25 mL) 中の 2 - プロモピリミジン (1.00 g、6.29 ミリモル) 及び Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (220 mg、0.19 ミリモル) の混合物を 10 分間攪拌し、水 (25 mL) 中の炭酸水素ナトリウム (1.58 g、18.81 ミリモル) 及び [4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル)フェニル]ボロン酸 (1.32 g、7.50 ミリモル、参考実施例 235 に記載の如くして製造された) のスラリーを加え、そして混合物を 4 時間加熱還流した。冷却した反応混合物を塩化メチレン (100 mL) で希釈しそして水 (100 mL) で洗浄した。水性層をジクロロメタン (25 mL) で抽出しそして一緒にした有機層を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、3:2 ヘキサノール/酢酸エチル) により精製して、標題の化合物 1.04 g (79%) が黄色固体として得られた。MS 211 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0391】

参考実施例 240

4 - [4 - (2 - ピリミジニル)フェニル] - 3 - ブチン - 1 - オール

参考実施例 239 の [4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル)フェニル]ボロン酸を [4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ブチニル)フェニル]ボロン酸 (参考実施例 236 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 239 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 225 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0392】

参考実施例 241

5 - [4 - (2 - ピリミジニル)フェニル] - 4 - ペンチン - 1 - オール

参考実施例 239 の [4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル)フェニル]ボロン酸を [4 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ペンチニル)フェニル]ボロン酸 (参考実施例 237 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 239 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 239 (M + H)<sup>+</sup>。

40

【0393】

参考実施例 242 ~ 247

参考実施例 239 の 2 - プロモピリミジンを適当な臭素化又はヨウ素化された複素環で置き換えることにより参考実施例 239 の方法で、下表に列挙された参考実施例 242 ~ 247 の化合物を製造する。

【0394】

## 【表 5 1】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]	
242	3-[4-(5-ピリジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	211	
243	3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	210	
244	3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	210	
245	3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	210	
246	3-[4-(4-メチル-2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	225	10
247	3-[4-(5-プロモ-2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	289,291	

## 【0395】

## 参考実施例 248

## 3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロピオン-1-オール

トルエン(20 mL)中の[1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン]パラジウム(II)ジクロリド(0.30 g、0.50ミリモル)及び[4-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]ボロン酸(1.85 g、10.51ミリモル、参考実施例235に記載の如くして製造された)の混合物に、クロロピラジン(0.78 mL、8.73ミリモル)、1 M水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10 mL)及びエタノール(5 mL)を順次に加え、そして得られる混合物を3時間加熱還流した。冷却した反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈しそして有機層を分離し、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、97:3ジクロロメタン/メタノール)、続いて第二クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、1:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、標題の化合物1.22 g(66%)が無色の固体として得られた。MS 211 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0396】

## 参考実施例 249 ~ 255

参考実施例248のクロロピラジンを適当な塩素化複素環で置き換えることにより参考実施例248の方法で、下表に列挙された参考実施例249~255の化合物を製造する。

## 【0397】

## 【表 5 2】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]	
249	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	211	
250	3-[4-(4-メキシ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	241	
251	3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	229	40
252	3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	239	
253	3-[4-(6-メチル-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	225	
254	3-[4-(6-メキシ-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	241	
255	3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	211	

## 【0398】

## 参考実施例 256 ~ 293

参考実施例20の1-(4-プロモフェニル)-1H-ピラゾールを適当な臭素化もしくはヨウ素化された化合物で置き換えることにより参考実施例20の段階Aの方法で、下

表に列挙された参考実施例 256 ~ 293 の化合物を製造する。

【 0 3 9 9 】

【 表 5 3 】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]	
256	3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	199	
257	3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	200	
258	3-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	200	10
259	3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	200	
260	3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	199	
261	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	213	
262	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	213	
263	3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロピオン-1-オール	199	
264	3-(5-キノリニル)-2-プロピオン-1-オール	184	
265	3-(6-キノリニル)-2-プロピオン-1-オール	184	
266	3-(7-キノリニル)-2-プロピオン-1-オール	184	
267	3-(6-キノキサリニル)-2-プロピオン-1-オール	185	
268	3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	200	20
269	3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	200	
270	3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	216	
271	3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	215	
272	3-[4-(3-イソキサゾリル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	200	
273	3-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	201	
274	3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	201	
275	3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	201	
276	3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピオン-1-オール	187	
277	3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	216	
278	3-[5-(3-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	216	30
279	3-[5-(4-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	216	
280	3-[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	217	
281	3-[5-(4-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	217	
282	3-[5-(5-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	217	
283	3-(5-ピラジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	217	
284	3-[4-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	216	
285	3-[4-(3-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	216	
286	3-[4-(4-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	216	
287	3-[4-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	217	
288	3-[4-(4-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	217	40
289	3-[4-(5-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	217	
290	3-[5-(2-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	216	
291	3-[5-(3-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロピオン-1-オール	216	
292	3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロピオン-1-オール	211	
293	3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロピオン-1-オール	227	

【 0 4 0 0 】

参考実施例 294

3 - [ 3 - ( 2 - ピリジニル ) - 5 - イソオキサゾリル ] - 2 - プロピオン - 1 - オール 50

8 mLのトリエチルアミン中の2-(5-ヨード-3-イソキサゾリル)ピリジン(WO0232919に記載の如くして製造された、1.38g、5ミリモル)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(35mg、0.05ミリモル)の溶液を窒素で脱ガスした。プロパルギルアルコール(560mg、10ミリモル)を加え、この混合物を65で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して溶媒を除去した。残留物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥しそして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、1:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、標題の化合物220mg(22%)得られた。MS201(M+H)<sup>+</sup>。

【0401】

参考実施例295

(2E)-3-[4-(5-ブロモ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール

トルエン(5mL)中の5-ブロモ-2-ヨードピリミジン(0.57g、2.00ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(23mg、0.020ミリモル)及び[4-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]フェニル]ボロン酸(360mg、2.02ミリモル、参考実施例238に記載の如くして製造された)の混合物に2M水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2mL)を加え、そして得られる混合物を24時間加熱還流した。冷却した反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、そして有機層を分離し、ブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、3:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、標題の化合物104mg(18%)が黄色の固体として得られた。MS291、293(M+H)<sup>+</sup>。

【0402】

参考実施例296

(2E)-3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール

トルエン(4mL)中の2-クロロ-5-エチルピリミジン(0.30mL、2.47ミリモル)、[1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン]パラジウム(II)ジクロリド(61mg、0.10ミリモル)及び、[4-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]フェニル]ボロン酸(360mg、2.02ミリモル、参考実施例238に記載の如くして製造された)の混合物に、1M水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2mL)及びエタノール(1mL)を順次に加え、そして得られる混合物を18時間加熱還流した。冷却した反応混合物を酢酸エチル(10mL)で希釈し、そして有機層を分離し、ブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、3:2ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、標題の化合物220mg(45%)が黄色の固体として得られた。MS241(M+H)<sup>+</sup>。

【0403】

参考実施例297~299

参考実施例296の2-クロロ-5-エチルピリミジンを適当な塩素化された複素環で置き換えることにより参考実施例296の方法で、下表に列挙された参考実施例297~299の化合物を製造する。

【0404】

10

20

30

40

【表 5 4】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]
297	(2E)-3-[4-(6-メチル-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	227
298	(2E)-3-[4-(6-メキシ-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	243
299	(2E)-3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231

10

## 【0405】

参考実施例 300[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール

ジクロロメタン(15 mL)中の Dess - Martin 試薬(1.59 g、3.75 ミリモル)及び 3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピン-1-オール(525 mg、2.50 ミリモル、参考実施例 239 に記載の如くして製造された)の混合物を室温で 30 分間攪拌した。水性 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(25 mL)及び水性飽和 NaHCO<sub>3</sub>(15 mL)を加え、混合物を 5 分間攪拌し、層を分離しそして水性層をジクロロメタン(10 mL)で抽出した。一緒にした有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)そして濃縮して、標題の化合物 465 mg(89%)が黄色固体として得られた。MS 209 (M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【0406】

参考実施例 301 ~ 356

参考実施例 300 の [4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピン-1-オールを適当なアルコールで置き換えることにより参考実施例 300 の方法で、下表に列挙された参考実施例 301 ~ 356 の化合物を製造する。

## 【0407】

【表 5 5】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]	
301	3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	209	
302	3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	209	
303	3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピナール	208	
304	3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロピナール	208	
305	3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロピナール	208	
306	3-(4-ピラジニル)フェニル]-2-プロピナール	209	10
307	3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピナール	209	
308	3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピナール	198	
309	3-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-2-プロピナール	198	
310	3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピナール	198	
311	3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロピナール	197	
312	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロピナール	211	
313	3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-プロピナール	211	
314	3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロピナール	197	
315	3-(2-キノリニル)-2-プロピナール	182	20
316	3-(4-キノリニル)-2-プロピナール	182	
317	3-(5-キノリニル)-2-プロピナール	182	
318	3-(6-キノリニル)-2-プロピナール	182	
319	3-(7-キノリニル)-2-プロピナール	182	
320	3-(8-キノリニル)-2-プロピナール	182	
321	3-(2-キノキサリニル)-2-プロピナール	183	
322	3-(6-キノキサリニル)-2-プロピナール	183	
323	3-(4-イソキノリニル)-2-プロピナール	182	
324	3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロピナール	198	
325	3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロピナール	198	30
326	3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2-プロピナール	214	
327	3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロピナール	213	
328	3-[4-(3-イソオキサゾリル)フェニル]-2-プロピナール	198	
329	3-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロピナール	199	
330	3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロピナール	199	
331	3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロピナール	199	
332	3-(1-メチル-1H-ヘンズイミダゾール-2-イル)-2-プロピナール	185	
333	3-[4-(5-フロモ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	287,289	
334	3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	227	
335	3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	237	40
336	3-[4-(4-メチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	223	
337	3-[4-(4-メトキシ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピナール	239	
338	3-[4-(6-メチル-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピナール	223	

## 【表 5 6】

339	3-[4-(6-メキシ-3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピナール	239	
340	3-[5-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	214	
341	3-[5-(3-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	214	
342	3-[5-(4-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	214	
343	3-[5-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	215	
344	3-[5-(4-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	215	
345	3-[5-(5-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	215	
346	3-(5-ピラジニル-2-チエニル)-2-プロピナール	215	10
347	3-[4-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	214	
348	3-[4-(3-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	214	
349	3-[4-(4-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	214	
350	3-[4-(2-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	215	
351	3-[4-(4-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	215	
352	3-[4-(5-ピリミジニル)-2-チエニル]-2-プロピナール	215	
353	3-[5-(2-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロピナール	214	
354	3-[5-(3-ピリジニル)-3-チエニル]-2-プロピナール	214	
355	3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロピナール	209	
356	3-[4-(2-ピリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロピナール	225	20

## 【0409】

## 参考実施例 357

(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オール

段階 A : (2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール

3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロピナール ( 210 mg、1.01 ミリモル、参考実施例 300 に記載の如くして製造された ) 及びテトラブチルアンモニウムジハイドロジェントリフルオリド ( 1, 2 - ジクロロエタン中 50 重量%、1.8 g、3.0 ミリモル ) の混合物を 4 時間 110 に加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチル ( 30 mL ) で希釈し、水性飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 30 mL ) 及びブライン ( 30 mL ) で洗浄しそして SiO<sub>2</sub> ( 5 g ) のプラグを通してろ過した。SiO<sub>2</sub> プラグを追加の酢酸エチル ( 30 mL ) ですすぎ、そして一緒にしたる液を濃縮した。クロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、97 : 3 ジクロロメタン / 酢酸エチル ) により精製して、標題の化合物 116 mg ( 51% ) が無色の固体として得られた。MS 229 ( M + H )<sup>+</sup>。(2Z) - 3 - クロロ - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペナール ( 10 mg、4%、MS 245, 247 ( M + H )<sup>+</sup> 及び回収された出発物質 ( 15 mg、7% ) も単離された。

## 【0410】

段階 B : (2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オール

水素化ジイソブチルアルミニウム ( THF 中 1.0 M 溶液、0.7 mL、0.70 ミリモル ) を塩化メチレン ( 5 mL ) 中の段階 A からの生成物 ( 108 mg、0.47 ミリモル ) の 0 懸濁液に滴下により加えた。得られる溶液を 0 で 10 分間攪拌し、メタノール ( 0.2 mL ) により、続いて 15% 水性ロッシエル塩 ( 10 mL ) でクエンチし、そして室温で 2 時間攪拌させた。層を分離しそして水性層を塩化メチレン ( 10 mL ) で抽出した。一緒にした有機層を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) そして濃縮して標題の化合物 106 mg ( 97% ) が無色の固体として得られた。MS 231 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0411】

10

20

30

40

50

## 参考実施例 358 ~ 417

参考実施例 357 の [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロピナルを適当なアルキナルで置き換えることにより参考実施例 357 の方法で、下表に列挙された参考実施例 358 ~ 417 の化合物を製造する。

【 0 4 1 2 】

【 表 5 7 】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]	
358	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	10
359	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	
360	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	
361	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	230	
362	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	230	
363	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	230	
364	(2Z)-3-フルオロ-3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロペン-1-オール	231	
365	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	231	
366	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	219	
367	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	20
368	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
369	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
370	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	219	
371	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	233	
372	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	233	
373	(2Z)-3-フルオロ-3-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロペン-1-オール	219	
374	(2Z)-3-フルオロ-3-(2-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
375	(2Z)-3-フルオロ-3-(3-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
376	(2Z)-3-フルオロ-3-(4-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
377	(2Z)-3-フルオロ-3-(5-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	30
378	(2Z)-3-フルオロ-3-(6-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
379	(2Z)-3-フルオロ-3-(7-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
380	(2Z)-3-フルオロ-3-(8-キノリニル)-2-プロペン-1-オール	204	
381	(2Z)-3-フルオロ-3-(2-キノキサリニル)-2-プロペン-1-オール	205	
382	(2Z)-3-フルオロ-3-(6-キノキサリニル)-2-プロペン-1-オール	205	
383	(2Z)-3-フルオロ-3-(4-イソキノリニル)-2-プロペン-1-オール	209	
384	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-オキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
385	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-オキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
386	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-チアゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	236	
387	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-チエニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	235	40
388	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-イソキサゾリル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	220	
389	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	221	
390	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	221	
391	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	221	
392	(2Z)-3-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-プロペン-1-オール	207	
393	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-プロモ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	309,311	
394	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	249	
395	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-エチル-2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	259	

## 【 0 4 1 3 】

## 【 表 5 8 】

396	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-メチル-2-ヒリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	245
397	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-メキシ-2-ヒリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	261
398	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(6-メチル-3-ヒリタジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	245
399	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(6-メキシ-3-ヒリタジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オール	261
400	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(2-ヒリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236
401	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(3-ヒリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236
402	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(4-ヒリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236
403	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(2-ヒリミジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237
404	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(4-ヒリミジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237
405	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(5-ヒリミジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237
406	(2Z)-3-フルオロ-3-(5-ピラジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237
407	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ヒリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236
408	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(3-ヒリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236
409	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ヒリジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236
410	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ヒリミジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237
411	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(4-ヒリミジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237
412	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(5-ヒリミジニル)-2-チエニル]-2-プロペン-1-オール	237
413	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(2-ヒリジニル)-3-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236
414	(2Z)-3-フルオロ-3-[5-(3-ヒリジニル)-3-チエニル]-2-プロペン-1-オール	236
415	(2Z)-3-フルオロ-3-(2-フェニル-5-ヒリミジニル)-2-プロペン-1-オール	231
416	(2Z)-3-フルオロ-3-[2,2'-ヒチオフェン]-5-イル-2-プロペン-1-オール	241
417	(2Z)-3-フルオロ-3-[4-(2-ヒリミジニルオキシ)フェニル]-2-プロペン-1-オール	247

10

20

## 【 0 4 1 4 】

## 参考実施例 4 1 8

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - ブテン - 1 - オール

30

段階 A : ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - ブテン酸エチル  
エステル

2 - ( 4 - プロモフェニル ) ピリミジン ( 0 . 5 9 g 、 2 . 5 1 ミリモル、米国特許第 5 , 7 8 0 , 4 7 3 号に記載の如くして製造された )、トリ - t - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート ( 3 6 m g 、 0 . 1 2 ミリモル ) 及びトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 5 7 m g 、 0 . 0 6 2 ミリモル ) の混合物にジオキサン ( 2 m L ) を加えた。N - メチルジシクロヘキシルアミン ( 0 . 6 4 m L 、 2 . 9 9 ミリモル ) 及びクロトン酸エチル ( 0 . 6 2 m L 、 4 . 9 9 ミリモル ) を加え、この混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、シリカゲルの小さなプラグを通してろ過し、このプラグを追加の酢酸エチルで洗浄し、一緒にしたる液を濃縮した。クロマトグラフィー ( Si O<sub>2</sub>、5 : 1 ヘキササン / 酢酸エチル ) により精製して、標題の化合物 0 . 4 7 g ( 7 0 % ) がオフホワイトな固体として得られた。MS 2 6 9 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

## 【 0 4 1 5 】

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - ブテン - 1 - オール

水素化ジイソブチルアルミニウム ( T H F 中 1 . 0 M 溶液、3 . 4 m L 、 3 . 4 0 ミリモル ) を塩化メチレン ( 1 0 m L ) 中の段階 A からの生成物 ( 3 0 0 m g 、 1 . 1 2 ミリモル ) の 0 溶液に滴下により加えた。得られる溶液を 0 で 2 0 分間攪拌し、メタノール ( 0 . 2 m L ) により、続いて 1 5 % 水性ロッシェル塩 ( 2 0 m L ) 及びジクロロメタン ( 1 0 m L ) でクエンチし、そして室温で 1 8 時間攪拌させた。層を分離しそして水性

50

層を塩化メチレン (10 mL) で抽出した。一緒にした有機層をブライン (20 mL) で洗淨し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、3:2ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、標題の化合物 221 mg (87%) がオフホワイトな固体として得られた。MS 227 (M+H)<sup>+</sup>。

【0416】

参考実施例 419

(2E)-3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-オール

段階 A: (2E)-3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロペン酸メチルエステル

5-プロモ-2-フェニルピリミジン (310 mg、1.32 ミリモル、Org. Lett. 2002, 4, 513 に記載の如くして製造された)、トリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (11 mg、0.038 ミリモル) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (18 mg、0.020 ミリモル) の混合物にジオキサン (1.3 mL) を加えた。N-メチルジシクロヘキシルアミン (0.31 mL、1.45 ミリモル) 及びアクリル酸メチル (0.24 mL、2.67 ミリモル) を加え、この混合物を室温で 72 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、シリカゲルの小さなプラグを通してろ過し、このプラグを追加の酢酸エチルで洗淨し、一緒にしたろ液を濃縮した。残留物を 5:1 ヘキサン/酢酸エチルで摩砕しそして固体をろ過し、真空中で乾燥して、標題の化合物 178 mg (56%) がオフホワイトな固体として得られた。MS 241 (M+H)<sup>+</sup>。

10

20

【0417】

段階 B: (2E)-3-(2-フェニル-5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-オール

水素化ジイソブチルアルミニウム (THF 中 1.0 M 溶液、2.1 mL、2.10 ミリモル) を塩化メチレン (5 mL) 中の段階 A からの生成物 (165 mg、0.69 ミリモル) の 0 溶液に滴下により加えた。得られる溶液を 0 で 15 分間攪拌し、メタノール (0.5 mL) により、続いて 15% 水性ロッシェル塩 (15 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) でクエンチし、そして室温で 18 時間攪拌させた。層を分離しそして水性層を塩化メチレン (5 mL) で抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>) そして濃縮して、標題の化合物 140 mg (96%) が無色の固体として得られた。MS 213 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0418】

参考実施例 420

4-ピラジニルベンゼンアセトアルデヒド

段階 A: 2-[4-[ (E)-2-メトキシエチニル ] フェニル ] -ピラジン-10 の THF (20 mL) 中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (3.72 g、1080 ミリモル) の懸濁液にナトリウムヘキサメチルジシラジド (1080 mL、10.80 ミリモル、THF 中 1.0 M) を加え、そしてこの赤橙色混合物を -10 で 15 分間攪拌した。THF (3 mL) 中の 4-ピラジニルベンズアルデヒド (1.00 g、5.43 ミリモル)、参考実施例 17 に記載の如くして製造された) の溶液を滴下により加えそして攪拌を -10 で 1 時間続けた。反応混合物を飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥しそして真空中で濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、3:1ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、標題の化合物 (E:Z = 1:1) 820 mg (71%) が得られた。MS 213 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0419】

段階 B: 4-ピラジニルベンゼンアセトアルデヒド

室温のジクロロメタン (5 mL) 中の段階 A からの生成物 (175 mg、0.82 ミリモル) 及び固体 NaHCO<sub>3</sub> (100 mg、1.18 ミリモル) の懸濁液にヨードトリメチルシラン (0.46 mL、3.30 ミリモル) を滴下により加えた。反応混合物を室温

50

で18時間攪拌し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>で注意深くクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥しそして真空中で濃縮して標題の化合物110mg(68%)を得た。生成物はその<sup>1</sup>H NMRスペクトルにより判定して>95%の純度であった。これを更に精製することなく次の段階において直ちに使用した。MS 199 (M+H)<sup>+</sup>。

【0420】

参考実施例421~440

参考実施例420の4-ピラジニルベンズアルデヒドを適当なアルデヒドで置き換えることにより参考実施例420の方法で、下表に列挙された参考実施例421~440の下記の化合物を製造した。

【0421】

【表59】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]
421	3-(2-ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	199
422	2-フルオロ-4-(2-ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	217
423	4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	217
424	4-(5-エチル-2-ピリミジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	227
425	2-フェニル-5-ピリミジンアセトアルデヒド	199
426	4-メチル-2-フェニル-5-ピリミジンアセトアルデヒド	213
427	4-(2-ピリジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	198
428	4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	187
429	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	188
430	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	201
431	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	201
432	3-キノリンアセトアルデヒド	172
433	6-キノリンアセトアルデヒド	172
434	6-キノキサリンアセトアルデヒド	173
435	4-(3-ピリダジニル)ベンゼンアセトアルデヒド	199
436	4-(2-オキサゾリル)ベンゼンアセトアルデヒド	188
437	4-(2-チアゾリル)ベンゼンアセトアルデヒド	204
438	4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゼンアセトアルデヒド	189
439	5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾールアセトアルデヒド	202
440	4-(4-モルホリル)ベンゼンアセトアルデヒド	206

【0422】

参考実施例441

2-[4-(テトラヒドロ-2,5-ジメトキシ-3-フラニル)フェニル]ピリミジン

段階A: 2-[4-(3-フラニル)フェニル]ピリミジン

DME(30mL)中の2-(4-プロモ-フェニル)ピリミジン(1.30g、5.55ミリモル、米国特許第5,780,473号に記載の如くして製造された)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(693mg、0.60ミリモル)の溶液に、2M水性Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10mL、20ミリモル)及びエタノール(8mL)中の3-フランボロン酸(672mg、6ミリモル)の懸濁液を加えた。反応混合物を18時間還流し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥しそして真空中で濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、3:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、標題の化合物793mg(65%)が得られた。MS 223 (M+H)<sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

## 【0423】

段階B：2-[4-(2,5-ジヒドロ-2,5-ジメトキシ-3-フラニル)フェニル]ピリミジン  
 -10のメタノール(0.8mL)及びベンゼン(0.8mL)中の3-[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]フラン及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46mg、0.44ミリモル)のスラリーに、臭素(22μL、0.41ミリモル)を滴下により加えた。反応混合物を-10で1時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、ろ過しそして真空中で濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、2:1ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、標題の化合物95mg(75%)が得られた。MS 285 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0424】

段階C：2-[4-(テトラヒドロ-2,5-ジメトキシ-3-フラニル)フェニル]ピリミジン

メタノール(1mL)中の2,5-ジヒドロ-2,5-ジメトキシ-3-[4-(ピリミジン-2-イル)フェニル]フラン(70mg、0.25ミリモル)、10%Pd/C(20mg)及びギ酸アンモニウム(46mg、0.75ミリモル)の混合物を一夜攪拌した。反応混合物をガラス濾過器を通してろ過し、そして真空中で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルと飽和水性NaHCO<sub>3</sub>に分配し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥しそして真空中で濃縮して、標題の化合物60mg(85%)が得られ、このものを更に精製することなく使用した。MS 287 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0425】

## 参考実施例 442 ~ 447

参考実施例104の(2E)-3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロペナールを適当なアルデヒドで置き換えることにより参考実施例104の方法で、下表に列挙された参考実施例442~447の化合物を製造する。

## 【0426】

## 【表60】

参考実施例	化合物	MS [(M+H) <sup>+</sup> ]
442	4-(2-ピリジニル)ベンゼンエタノール	201
443	4-ピラジニルベンゼンエタノール	201
444	5-(2-ピリジニル)-2-チオフェンメタノール	192
445	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゼンエタノール	190
446	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゼンメタノール	176
447	1-(2-ピリジニル)-1H-イミダゾール-4-メタノール	177

## 【0427】

## 参考実施例 448

## 2-[4-(1E)-3-(アミノオキシ)-1-プロペニル]フェニル]ピリミジン

段階A：THF(50mL)中の(2E)-3-[(4-(2-ピリジニル)フェニル)-2-プロペン-1-オール(1.06g、5ミリモル、参考実施例65に記載の如くして製造された)、トリフェニルホスフィン(1.6g、6ミリモル)及びN-ヒドロキシフタルイミド(1.0g、6ミリモル)の攪拌された懸濁液に、DEAD(0.95mL、6ミリモル)を0で滴下により加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。沈殿を集めそして更に精製することなく次の反応で直接使用した。

## 【0428】

段階B：段階Aからの粗生成物を10mLのジクロロメタンに溶解しそして1当量のメ

10

20

30

40

50

チルヒドラジンを滴下により加えた。反応の進行をTLCにより追跡した。反応の後、沈殿をろ過しそしてろ液を濃縮した。クロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、酢酸エチル/ヘキサン=3/1)により精製して、標題の化合物500mg(45%)が得られた。MS228(M+H)<sup>+</sup>。

【0429】

参考実施例449

O-(2-フェニルエチル)ヒドロキシルアミン

参考実施例448の(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オールをフェニルエチルアルコールで置き換えることにより参考実施例448に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS138(M+H)<sup>+</sup>。

10

【0430】

参考実施例450

O-(3-フェニルプロピル)-ヒドロキシルアミン

参考実施例448の(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オールを3-フェニル-1-プロパノールで置き換えることにより参考実施例448に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS152(M+H)<sup>+</sup>。

【0431】

参考実施例451

2-[4-[2-(アミノオキシ)エチル]フェニル]ピリミジン

参考実施例448の(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オールを4-(2-ピリミジニル)ベンゼンエタノール(参考実施例442に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例448に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS216(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0432】

参考実施例452

2-[4-[(アミノオキシ)メチル]フェニル]ピリミジン

参考実施例448の(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オールを4-(2-ピリミジニル)ベンゼンメタノール(参考実施例63の段階Aに記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例448に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS202(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0433】

参考実施例453

2-[4-[2-(アミノオキシ)エチル]フェニル]ピラジン

参考実施例448の(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オールを4-ピラジニルベンゼンメタノール(参考実施例443に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例448に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS216(M+H)<sup>+</sup>。

【0434】

参考実施例454

2-[4-[(1E)-3-(アミノオキシ)-1-プロペニル]フェニル]ピラジン

参考実施例448の(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オールを(2E)-3-(4-ピラジニルフェニル)-2-プロペン-1-オール(参考実施例132に記載の如くして製造された)で置き換えることにより参考実施例448に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS228(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0435】

参考実施例455

3-[(1E)-3-(アミノオキシ)-1-プロペニル]ピリジン

参考実施例448の(2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロペン-1-オールを(2E)-(3-ピリジニル)-2-プロペン-1-オール(J. Med. Chem. 1997, 40, 1845に記載の如くして製造された)で置き換える

50

ことにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 1 5 1 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0 4 3 6】

参考実施例 4 5 6

2 - [ 3 - [ ( 1 E ) - 3 - ( アミノオキシ ) - 1 - プロベニル ] フェニル ] ピリミジン

参考実施例 4 4 8 の ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オールを ( 2 E ) - 3 - [ 3 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オール ( 参考実施例 1 2 9 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 2 8 ( M + H )<sup>+</sup>

10

## 【0 4 3 7】

参考実施例 4 5 7

2 - [ 4 - [ ( 1 E ) - 3 - ( アミノオキシ ) - 1 - プロベニル ] フェニル ] ピリジン

参考実施例 4 4 8 の ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オールを ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オール ( 参考実施例 1 0 4 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 2 7 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

## 【0 4 3 8】

参考実施例 4 5 8

3 - [ 3 - ( アミノオキシ ) - 1 - プロピニル ] キノリン

参考実施例 4 4 8 の ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オールを 3 - ( 3 - キノリニル ) - 2 - プロピン - 1 - オール ( J . M e d . C h e m . 1 9 9 6 , 3 9 , 3 1 7 6 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 1 9 9 ( M + H )<sup>+</sup>。

参考実施例 4 5 9

3 - [ 4 - [ ( 1 E ) - 3 - ( アミノオキシ ) - 1 - プロベニル ] フェニル ] ピリダジン

参考実施例 4 4 8 の ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オールを ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - ピリダジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オール ( 参考実施例 6 6 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 2 8 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

## 【0 4 3 9】

参考実施例 4 6 0

1 - [ 4 - [ ( 1 E ) - 3 - ( アミノオキシ ) - 1 - プロベニル ] フェニル ] - 1 H - ピラゾール

参考実施例 4 4 8 の ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オールを ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オール ( 参考実施例 1 3 3 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 1 6 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

## 【0 4 4 0】

参考実施例 4 6 1

2 - [ 4 - [ 3 - ( アミノオキシ ) - 1 - プロピニル ] フェニル ] ピリミジン

参考実施例 4 4 8 の ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オールを 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロピン - 1 - オール ( 参考実施例 2 3 9 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 2 6 ( M + H )<sup>+</sup>。

50

## 【0441】

参考実施例 4 6 22 - [ 4 - [ (アミノオキシ)メチル]フェニル]ピラジン

参考実施例 4 4 8 の (2 E) - 3 - [ 4 - (2 - ピリミジニル)フェニル] - 2 - プロペン - 1 - オールを 4 - ピラジニルベンゼンメタノール (参考実施例 1 2 6 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 0 2 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0442】

参考実施例 4 6 32 - [ 4 - [ 3 - (アミノオキシ) - 1 - プロピニル]フェニル]ピラジン

参考実施例 4 4 8 の (2 E) - 3 - [ 4 - (2 - ピリミジニル)フェニル] - 2 - プロペン - 1 - オールを 3 - (4 - ピラジニルフェニル) - 2 - プロピン - 1 - オール (参考実施例 2 4 8 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 4 4 8 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 2 6 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0443】

参考実施例 4 6 44 - (2 - ピリミジニル)ベンゼンエタンチオール

段階 A :

4 - (2 - ピリミジニル)ベンゼンメタノール (4 0 0 m g、2 . 1 5 ミリモル、参考実施例 6 3 の段階 A に記載の如くして製造された) を 0 のジクロロメタン (8 m L) に溶解した。この溶液に、P B r<sub>3</sub> (5 8 0 m g、2 . 1 5 ミリモル) を滴下により加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。メタノール (0 . 5 m L) を加えそして混合物を 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル (3 0 m L) に溶解しそして冷 5 % 水性 N a H C O<sub>3</sub> で洗浄した。有機層を乾燥しそして濃縮した。粗生成物 (4 5 0 m g) を更に精製することなく次の段階で直接使用した。

20

## 【0444】

段階 B :

段階 A からの生成物 (4 5 0 m g、1 . 8 ミリモル) を 3 m L の N . N - ジメチルアセトアミドに溶解した。チオ酢酸カリウム (2 5 0 m g、2 . 2 ミリモル) を加えそして反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。水 (1 0 m L) を加えそして混合物をジクロロメタン (2 × 2 0 m L) で抽出した。有機層を一緒にし、乾燥しそして濃縮した。クロマトグラフィー (S i O<sub>2</sub> : 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 2) により精製して、標題の化合物 3 0 0 m g (6 8 %) が得られた。MS 2 4 5 (M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【0445】

段階 C :

段階 B からの生成物 (1 3 0 m g、0 . 5 3 ミリモル) を 1 0 m L のメタノールに溶解した。溶液を N<sub>2</sub> で脱ガスした。水性炭酸カリウム (水 6 m L 中の 0 . 4 5 g) を加えそして混合物を室温で 3 時間攪拌した。メタノールを蒸発させ、続いて塩化メチレン (3 × 1 0 m L) で抽出して、生成物 (1 0 0 m g、9 3 %) を得た。MS 2 0 3 (M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【0446】

参考実施例 4 6 54 - (2 - ピリミジニル)ベンゼンエタンチオール

参考実施例 4 6 4 の 4 - (2 - ピリミジニル)ベンゼンメタノールを 4 - (2 - ピリミジニル)ベンゼンエタノール (参考実施例 4 4 2 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 4 6 4 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 2 1 7 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0447】

参考実施例 4 6 64 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンゼンエタンチオール

50

参考実施例 464 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノールを 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンゼンエタノール ( 参考実施例 445 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 464 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 206 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 4 8 】

参考実施例 467

( 2 E ) - 3 - ( 3 - キノリニル ) - 2 - プロペン - 1 - チオール

参考実施例 464 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノールを ( 2 E ) - 3 - ( 3 - キノリニル ) - 2 - プロペン - 1 - オール ( 参考実施例 138 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 464 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 202 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0 4 4 9 】

参考実施例 468

3 - キノリンメタンチオール

参考実施例 464 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノールを 3 - キノリンメタノール ( Tetrahedron 2000 , 56 , 2239 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 464 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 176 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 5 0 】

参考実施例 469

5 - ( 2 - ピリジニル ) - 2 - チオフエンメタンチオール

参考実施例 464 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノールを 5 - ( 2 - ピリジニル ) - 2 - チオフエンメタノール ( 参考実施例 444 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 464 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 208 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

【 0 4 5 1 】

参考実施例 470

4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンゼンメタンチオール

参考実施例 464 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノールを 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ベンゼンメタノール ( 参考実施例 446 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 464 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 192 ( M + H ) <sup>+</sup>。

30

【 0 4 5 2 】

参考実施例 471

1 - ( 2 - ピリミジニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - メタンチオール

参考実施例 464 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノールを 1 - ( 2 - ピリミジニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - メタノール ( 参考実施例 447 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 464 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 193 ( M + H ) <sup>+</sup>。

40

【 0 4 5 3 】

参考実施例 472

( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - チオール

参考実施例 464 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノールを ( 2 E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - ピリミジニル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オール ( 参考実施例 65 に記載の如くして製造された ) で置き換えることにより参考実施例 464 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 229 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 5 4 】

参考実施例 473

( 2 E ) - 3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - チオール

参考実施例 464 の 4 - ( 2 - ピリミジニル ) ベンゼンメタノールを ( 2 E ) - 3 - フ

50

エニル - 2 - プロペン - 1 - オールで置き換えることにより参考実施例 464 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 151 (M + H)<sup>+</sup>。

【0455】

参考実施例 474

3 - (2 - ピリジニル) - 5 - イソオキサゾールカルボキサリド

参考実施例 300 の 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロピン - 1 - オールを 3 - (2 - ピリジニル) - 5 - イソオキサゾールメタノール (J. Org. Chem. 2000, 65, 2225 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 300 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 175 (M + H)<sup>+</sup>。

【0456】

参考実施例 475

(2Z) - 3 - フルオロ - 3 - [3 - (2 - ピリジニル) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - プロペン - 1 - オール

参考実施例 171 の 4 - (2 - ピリミジニル) ベンズアルデヒドを 3 - (2 - ピリジニル) - 5 - イソオキサゾールカルボキサリド (参考実施例 474 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 171 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 171 (M + H)<sup>+</sup>。

【0457】

参考実施例 476

3 - [3 - (2 - ピリジニル) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - プロピナール

参考実施例 300 の 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロピン - 1 - オールを 3 - [3 - (2 - ピリジニル) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - プロピン - 1 - オール (参考実施例 294 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 300 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 199 (M + H)<sup>+</sup>。

【0458】

参考実施例 477

(2Z) - 2 - フルオロ - 3 - [3 - (2 - ピリジニル) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - プロペン - 1 - オール

参考実施例 357 の 3 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] - 2 - プロピナールを 3 - [3 - (2 - ピリジニル) - 5 - イソオキサゾリル] - 2 - プロピン - 1 - オール (参考実施例 294 に記載の如くして製造された) で置き換えることにより参考実施例 357 に類似した方法で標題の化合物を製造する。MS 221 (M + H)<sup>+</sup>。

【0459】

本発明を特にその上記態様に関して詳細に説明してきた。上記態様及び実施例は本発明の範囲及び精神を説明するために与えられる。これらの態様及び実施例は他の態様及び実施例を当業者に明らかにするであろう。これらの他の態様及び実施例は本発明に包含される。変更及び修正は本発明の精神及び範囲内で行うことができ、それ故、本発明は特許請求の範囲により限定されるべきであることは理解されるであろう。

10

20

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US 02/37433
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07H17/08 A61K31/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07H A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 40241 A (ABBOTT LAB) 7 June 2001 (2001-06-07) claim 1	1-57
A	WO 00 75156 A (ABBOTT LAB) 14 December 2000 (2000-12-14) cited in the application claim 1	1-57
A	US 6 034 069 A (CHU DANIEL T ET AL) 7 March 2000 (2000-03-07) cited in the application claim 1	1-57
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  30 January 2003		Date of mailing of the international search report  05/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Gohlke, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 02/37433

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0140241	A	07-06-2001	EP 1233971 A2	28-08-2002
			WO 0140241 A2	07-06-2001
WO 0075156	A	14-12-2000	EP 1181300 A1	27-02-2002
			WO 0075156 A1	14-12-2000
US 6034069	A	07-03-2000	NONE	

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 テナクーン, マノミ・エイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 ブリτζジウオーター・ドネガルドライブ 1 0 0 4

(72) 発明者 スー, シアオドンク

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 8 0 7 ブリτζジウオーター・ハントリーウエイ 5 7

Fターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD01 KK12

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA13 MA01 NA05 ZB35