

(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. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
| C07H 17/08 | C07H 17/08 C S P B | 4 C O 5 7 |
| A61K 31/7048 | A61K 31/7048 | 4 C O 8 6 |
| A61P 31/04 | A61P 31/04 | |

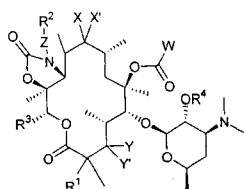
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 162 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2003-551156 (P2003-551156) | (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 |
| (86) (22) 出願日 | 平成14年11月21日 (2002.11.21) | (74) 代理人 | 100060782 弁理士 小田島 平吉 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成16年6月7日 (2004.6.7) | (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 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2002/037433 | (72) 発明者 | マシーラグ, マーク・ジエイ 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 |
| (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) | | |

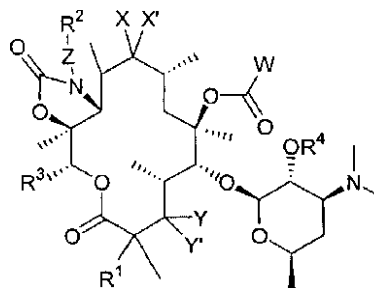
(54) 【発明の名称】 抗バクテリア剤として有効なエリスロマイシンの6-O-アシルケトールド (ketolide) 誘導体

(57) 【要約】

【化1】



(I)



(II)

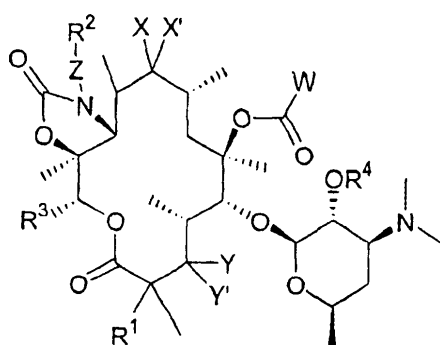
式 (I) の 6 - O - アシルケトールド抗バクテリア剤であって、式中、R¹、R²、R³、R⁴、W、X、X'、YおよびY'は本明細書に記載のとおりであり、そこでそれらの置換基は説明に示された意味をもつ。これらの化合物は抗バクテリア剤として有効である。

【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、

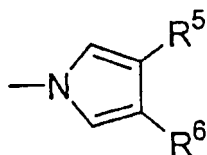
30

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)、

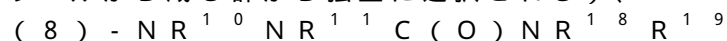
(7) - $NR^{10} NR^{11} C(O)OR^{17}$

(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

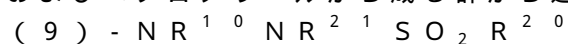
50

リールから成る群から独立に選択される)、



(ここで、

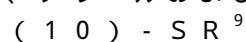
R^{18} および R^{19} は水素、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - アルケニル、 $C_3 - C_8$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$ - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択されるか、または R^{18} および R^{19} が、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換された 3 ~ 8 員複素環式環もしくは場合により置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリール環を形成し、ここで置換基が $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_2 - C_8$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

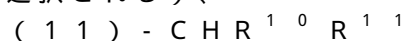
R^{20} は $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_2 - C_8$ - アルケニル、 $C_2 - C_8$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$ - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、そして

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)、

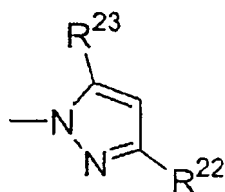


(ここで、

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_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=NOR_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。

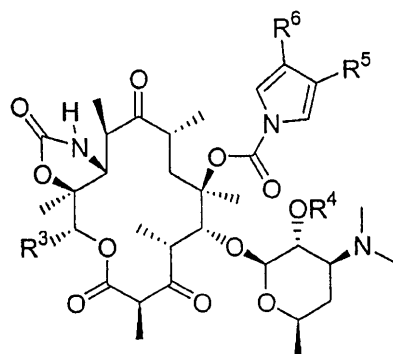
【請求項9】

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】



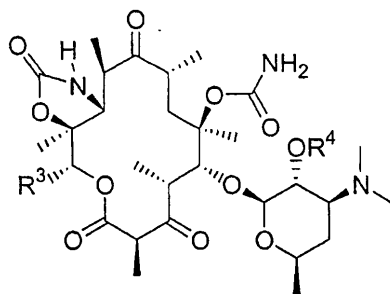
40

[式中、R³、R⁴、R⁵およびR⁶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

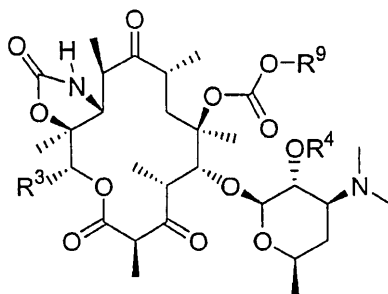
b) R^4 がヒドロキシ保護基である時には、場合によっては 2' - ヒドロキシ基を脱保護すること、

を含んで成る方法。

【請求項 1 1】

式

【化 6】



20

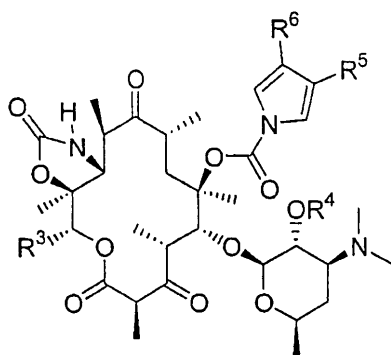
[式中、 R^3 、 R^4 および R^9 は前記に定義のとおりである]

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

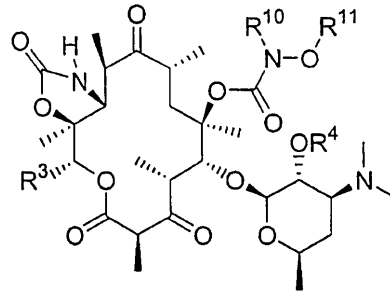
b) R^4 がヒドロキシ保護基である時には、場合によっては 2' - ヒドロキシ基を脱保護すること、

を含んで成る方法。

【請求項 1 2】

式

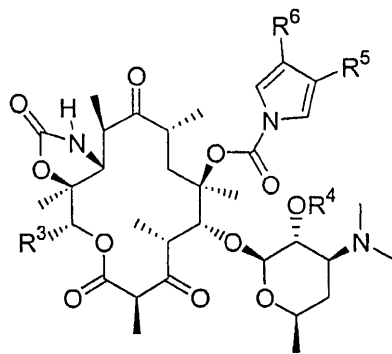
【化 8】



[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、

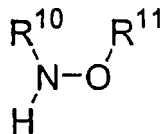
a) 式

【化 9】



[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】



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】

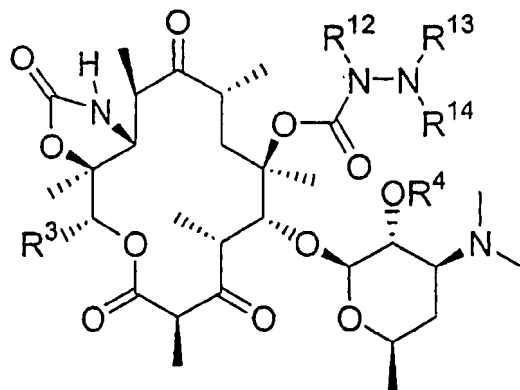
式

10

20

30

【化 1 1】

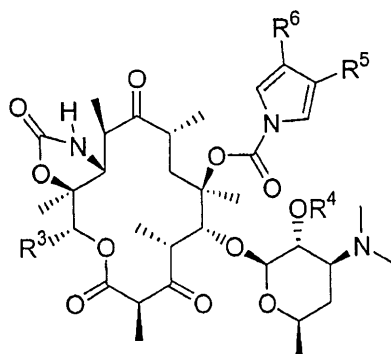


10

[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、

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、

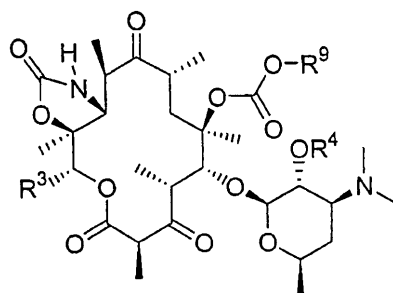
を含んで成る方法。

【請求項 1 4】

式

40

【化 1 3】



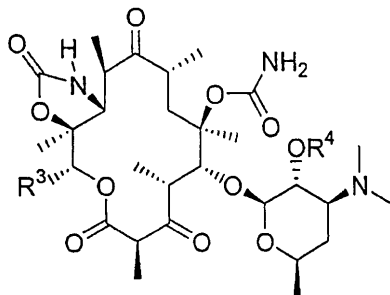
50

[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、

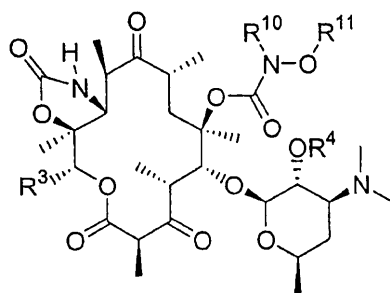
を含んで成る方法。

【請求項15】

20

式

【化15】



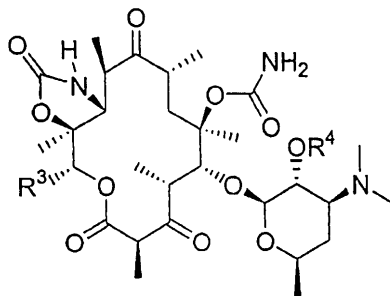
30

[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】

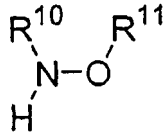


40

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

【化 1 7】



を有する化合物で処理すること、および

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、

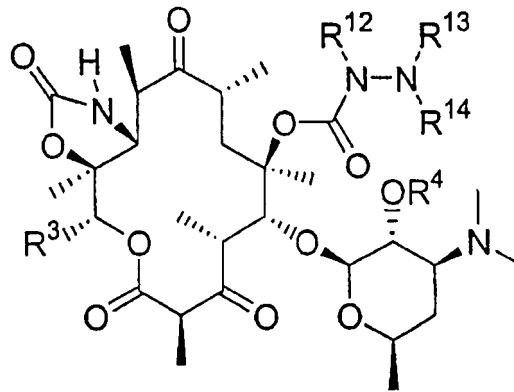
を含んで成る方法。

10

【請求項 1 6】

式

【化 1 8】



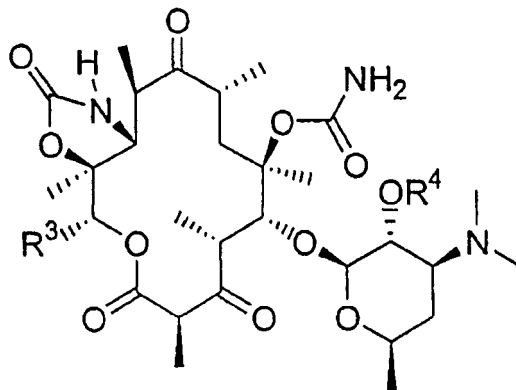
20

[ここで、 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 9】



30

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) の生成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、

c) 場合によっては段階 (b) 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、

d) 場合によっては段階 (d) の生成物 [ここで、 R^{13} 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、

e) 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。

50

【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

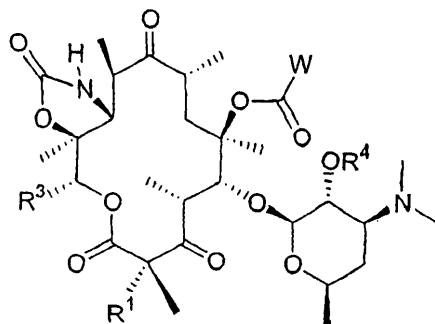
【請求項 21】

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。

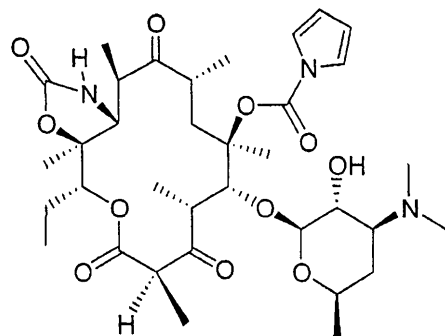
【請求項 3 5】

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

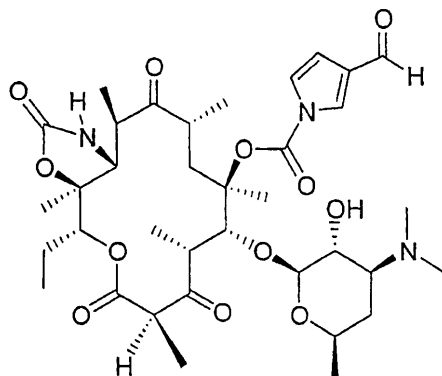
20

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 3 7】

式

【化 2 2】



30

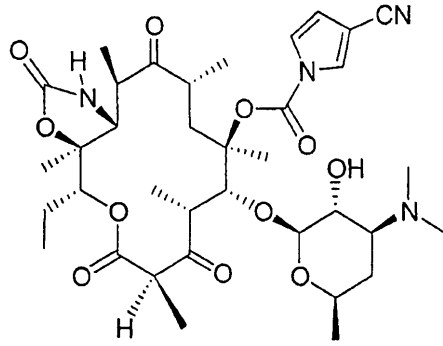
40

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 3 8】

式

【化 2 3】



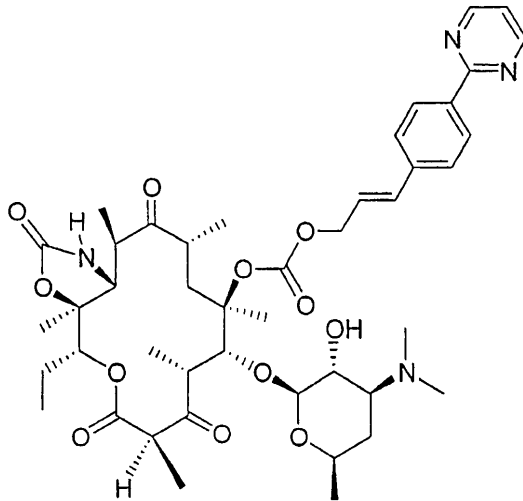
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 3 9】

式

【化 2 4】



20

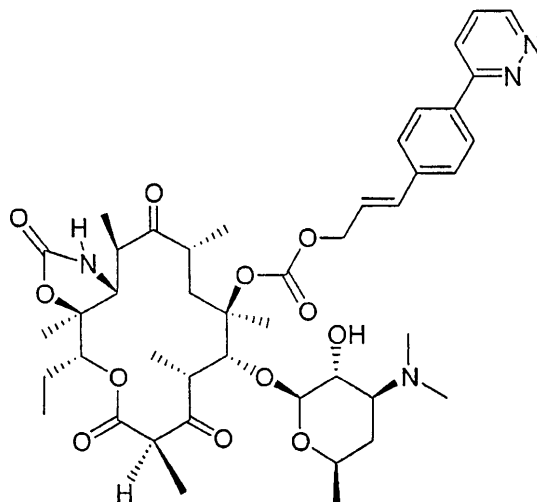
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 0】

式

【化 2 5】



40

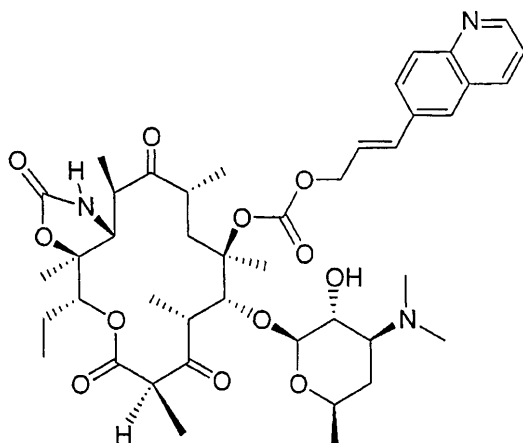
50

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 1】

式

【化 2 6】



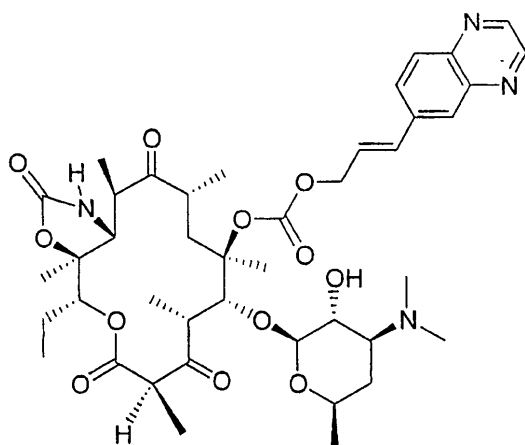
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 2】

式

【化 2 7】



20

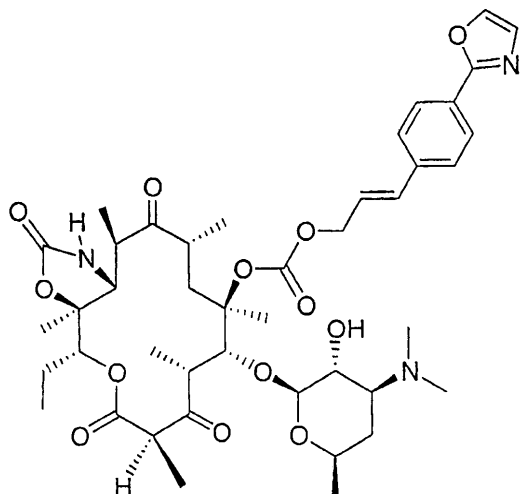
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 3】

式

【化 2 8】



10

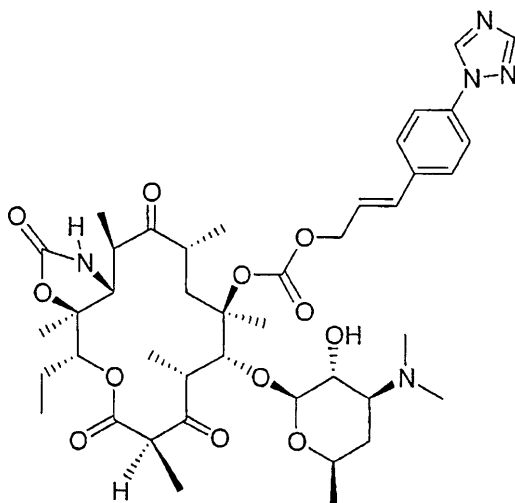
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 4】

式

【化 2 9】

20



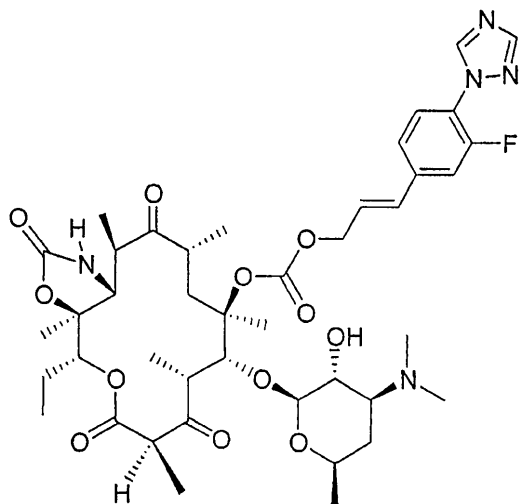
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 5】

式

【化 3 0】



10

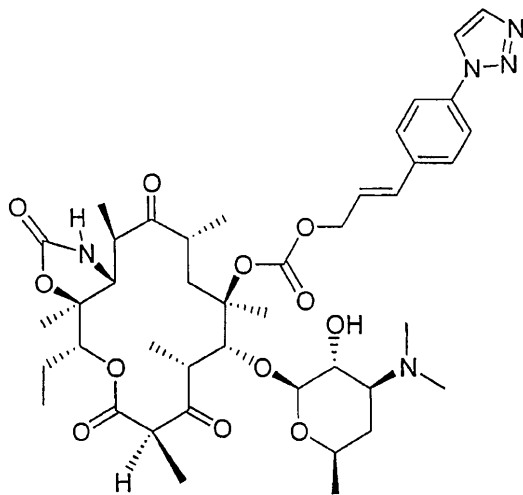
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 6】

式

【化 3 1】

20



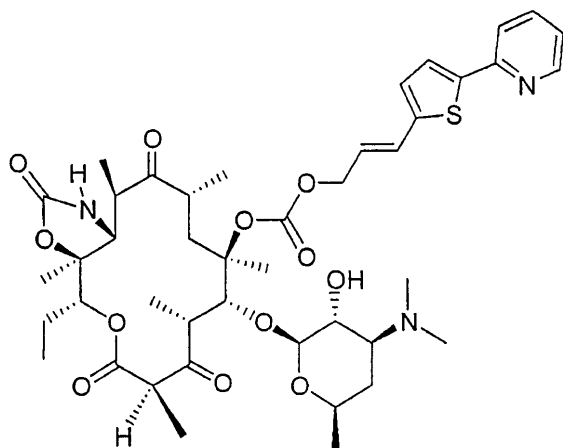
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 7】

式

【化 3 2】



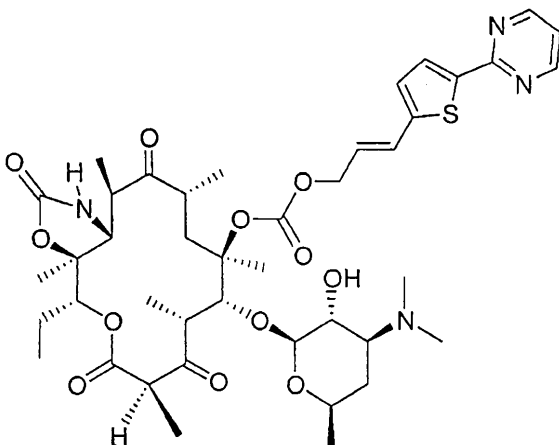
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 8】

式

【化 3 3】



20

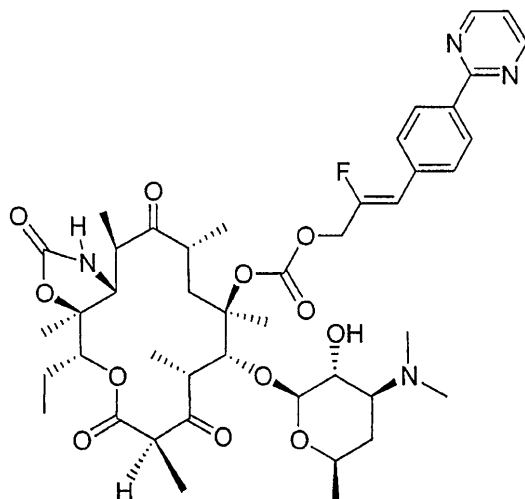
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 4 9】

式

30

【化 3 4】



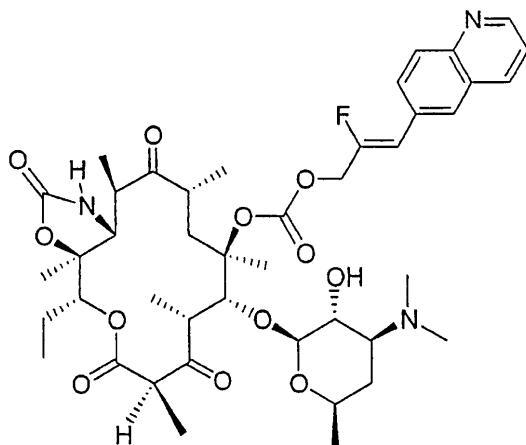
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 0】

式

【化 3 5】



20

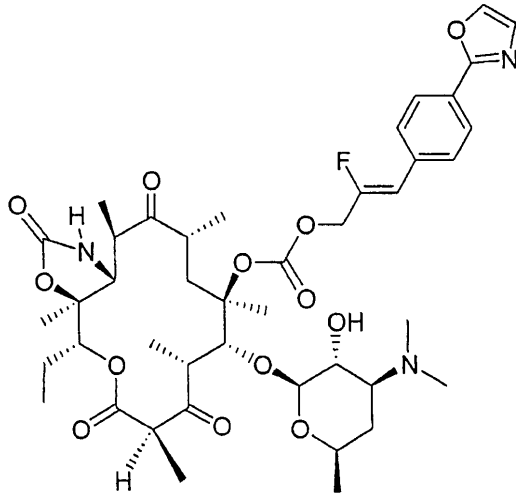
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 1】

式

【化 3 6】



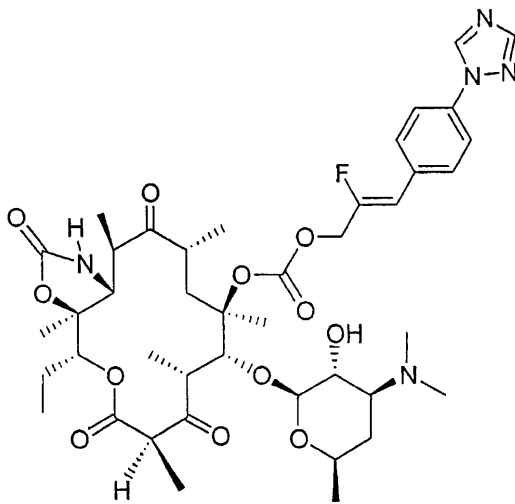
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 2】

式

【化 3 7】



20

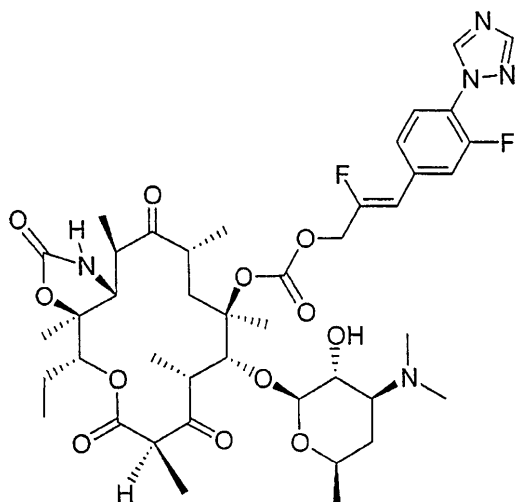
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 3】

式

【化 3 8】



10

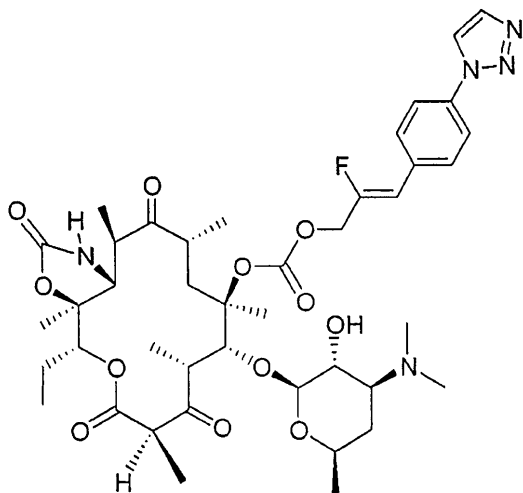
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 4】

式

【化 3 9】

20



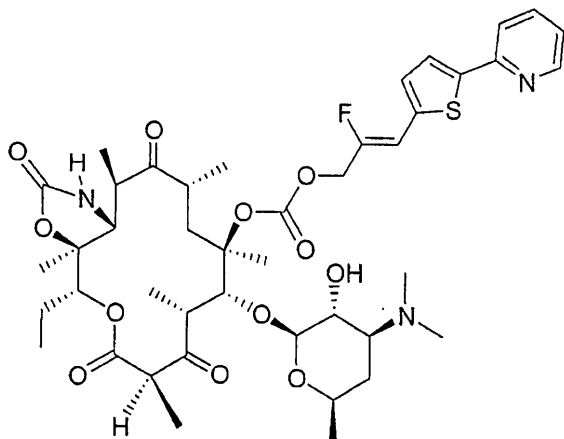
30

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 5】

式

【化 4 0】



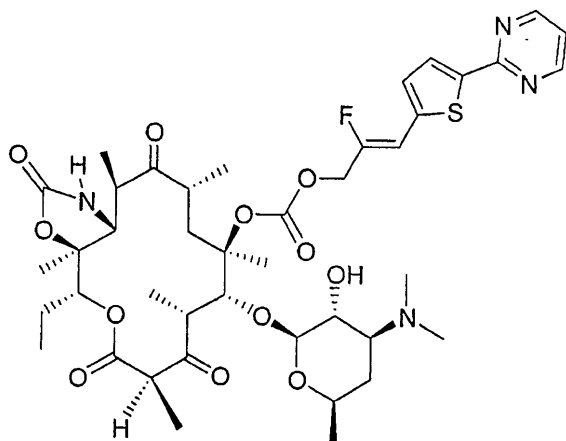
10

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5 6】

式

【化 4 1】



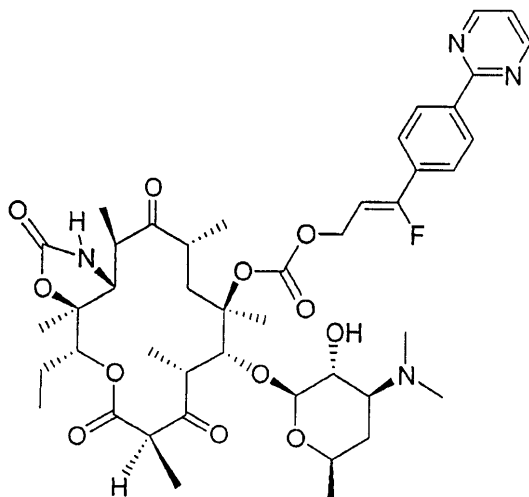
20

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：

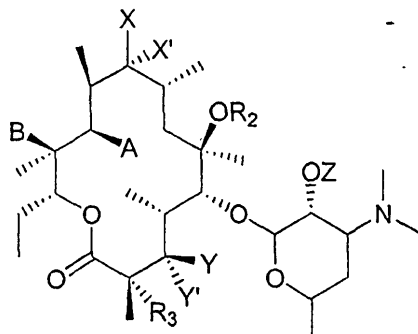
特許文献 1 および Brain 等に対する特許文献 2 はとりわけグラム - 陽性菌しかしまた幾つかのグラム - 陰性菌に「抗バクテリア性を有する」ものと記載された抗バクテリア活性の 6 - カルバメートエリスロマイシン誘導体を開示している (特許文献 1 および 2 参照)。 30

【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

。

【 0 0 0 8 】

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 - 置換ケトーライド (ketolides) を開示している (特許文献 6 および 7 を参照)。

【 0 0 0 9 】

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)。

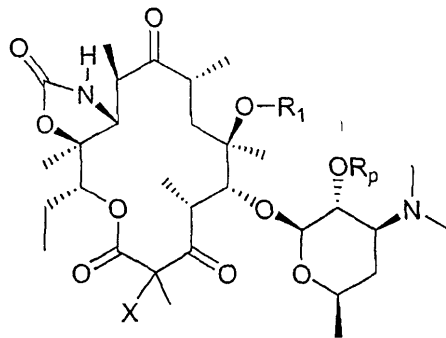
【 0 0 1 0 】

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

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



20

【 0 0 1 2 】

[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 - 置換ケトーライド誘導体を開示している (特許文献 9 参照)。

【 0 0 1 3 】

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)。

【 0 0 1 4 】

30

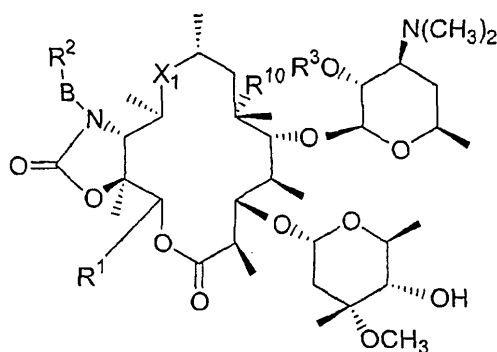
特許文献 11 (Phan 等) は哺乳動物の感染の処置および予防のための抗バクテリア剤として有効な 6 - O - カルバメートケトーライド誘導体を開示している (特許文献 11 参照)。

【 0 0 1 5 】

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

【 0 0 1 6 】

【 化 3 】



40

【 0 0 1 7 】

[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】

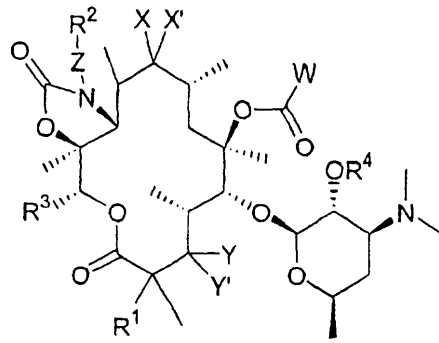
10

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

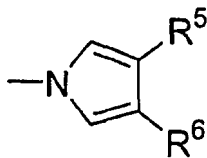
R^4 は水素もしくはヒドロキシ保護基であり、

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、

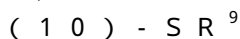
R^{18} および R^{19} は水素、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - アルケニル、 $C_3 - C_8$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$ - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択されるか、または R^{18} および R^{19} が、それらが結合している窒素と一緒に、場合により置換された 3 ~ 8 員複素環式環もしくは場合により置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリール環を形成し、ここで置換基が $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_2 - C_8$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

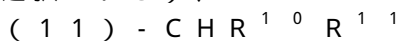
R^{20} は $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_2 - C_8$ - アルケニル、 $C_2 - C_8$ - アルキニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_5 - C_8$ - シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から独立に選択され、そして

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)、



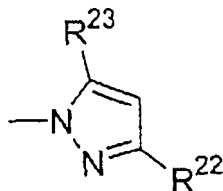
(ここで、

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 - 1H - 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)₂、Al(OH)₃、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。

【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】

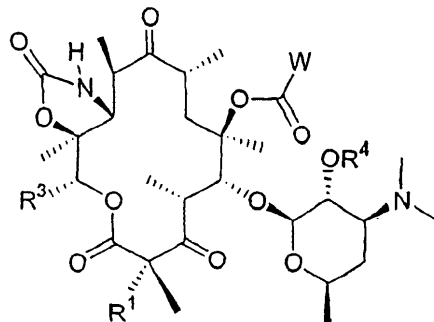
R^2 が水素であり、Zが $-(CH_2)_n-$ (ここでnは0である) であり、Wが前記の(1)、(2)、(3)もしくは(4)の基から選択され、 R^3 がエチルであり、そして R^4 が水素である式1の化合物はまた本発明の更にまた好ましい態様である。 20

【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】

R¹がHであり、R³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】

R¹がFであり、R³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】

R¹がHであり、R³がエチルであり、そしてR⁴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】

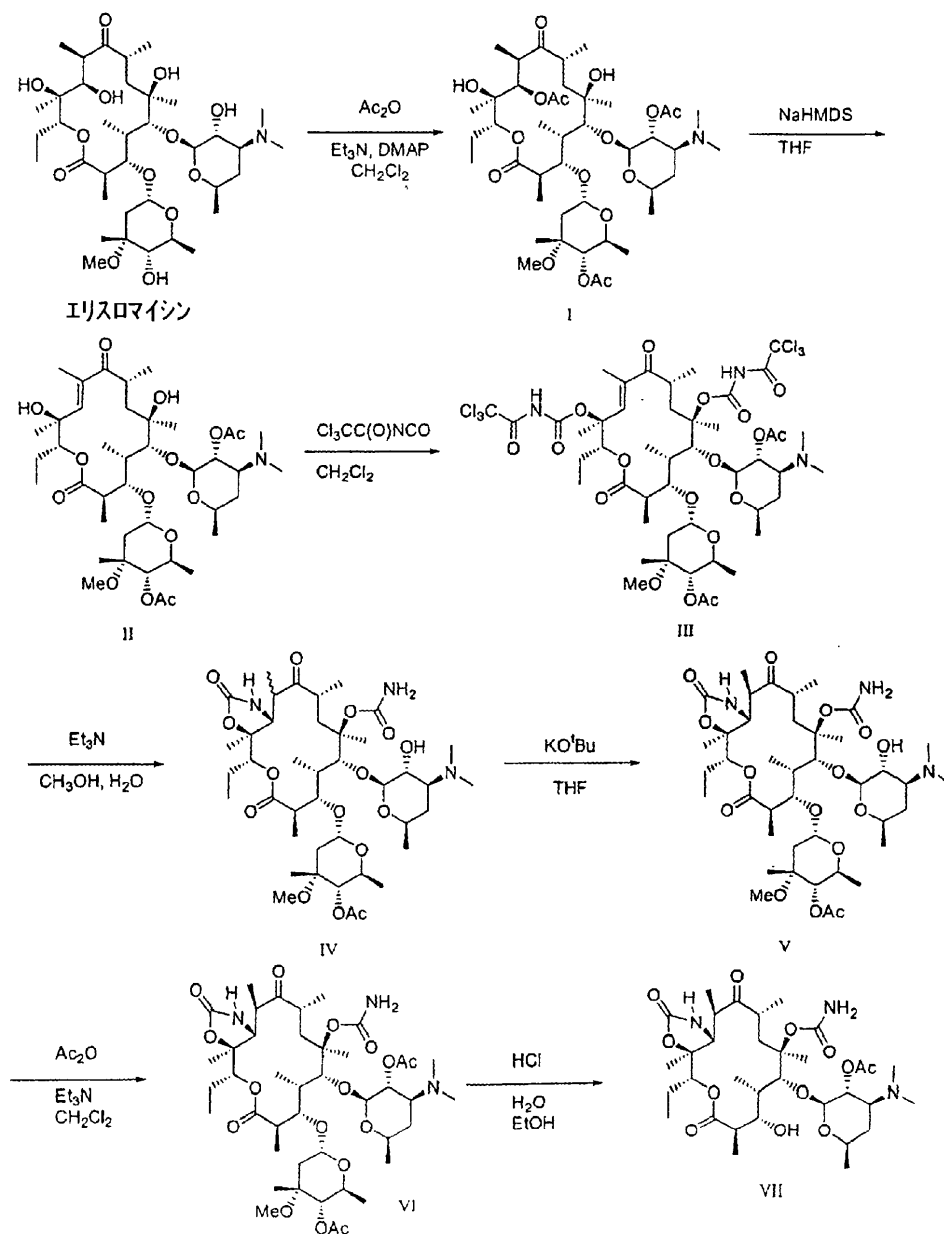
式1の化合物は当該技術分野で周知のエリスロマイシンおよびエリスロマイシン誘導体のような容易に入手できる出発物質から調製することができる。本発明の化合物を調製するための代表的方法はスキーム1~13に概説される。

20

【0073】

【化 8】

スキーム1



10

20

30

【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。

40

【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

50

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

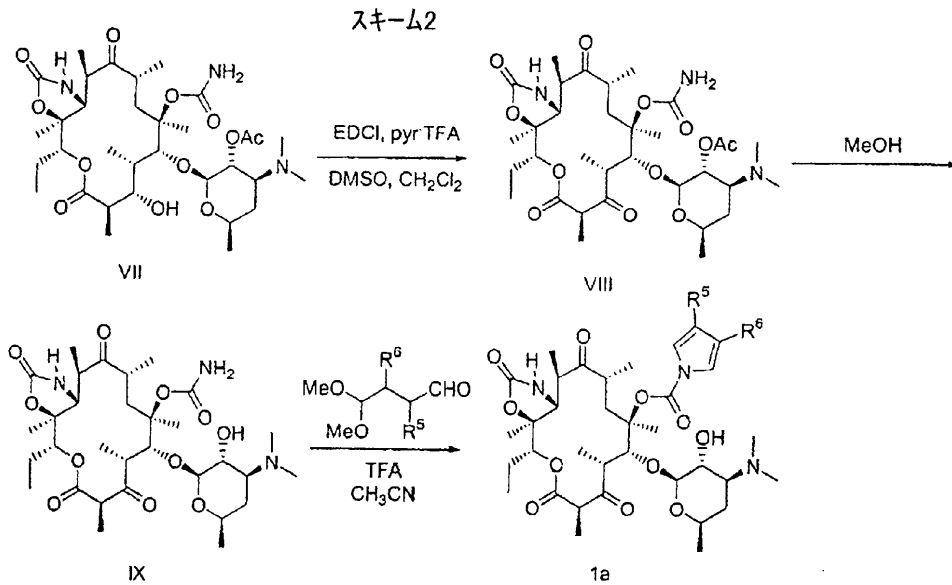
30

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

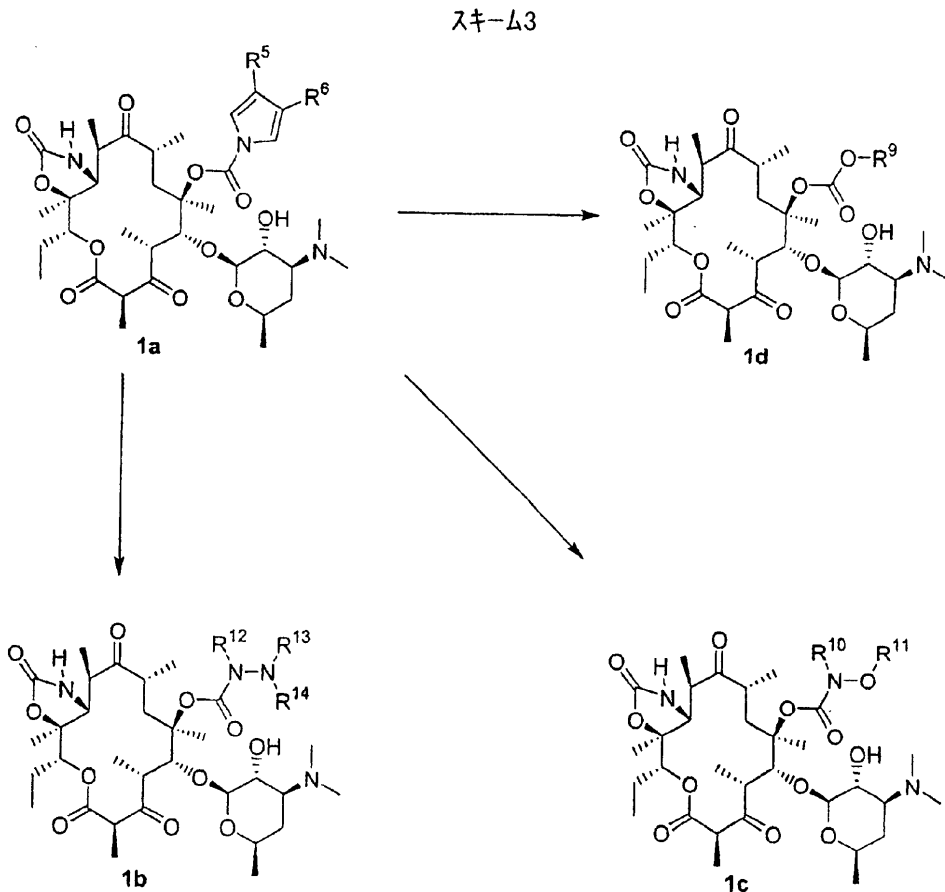
スキーム2は式VIIおよびIXの化合物並びに式1aの本発明の化合物の合成を表わす。VIIの3-ヒドロキシ基を酸化して化合物VIIIを生成することは-20~37の範囲内の温度で、1~24時間、適当な溶媒(例えばメチレンクロリド)中でピリジニウムトリフルオロアセートの存在下でジメチルスルホキシド(DMSO)およびカルボジイミド(例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI))により実施することができる。酸化のそれに代わる方法はN-クロロスクシンイミドおよびジメチルスルフィド複合体を含み、次に第三級アミン塩基、Desse-Martinペリオジナンもしくはオキサリルクロリド/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-ジメトキシブタンニトリル、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

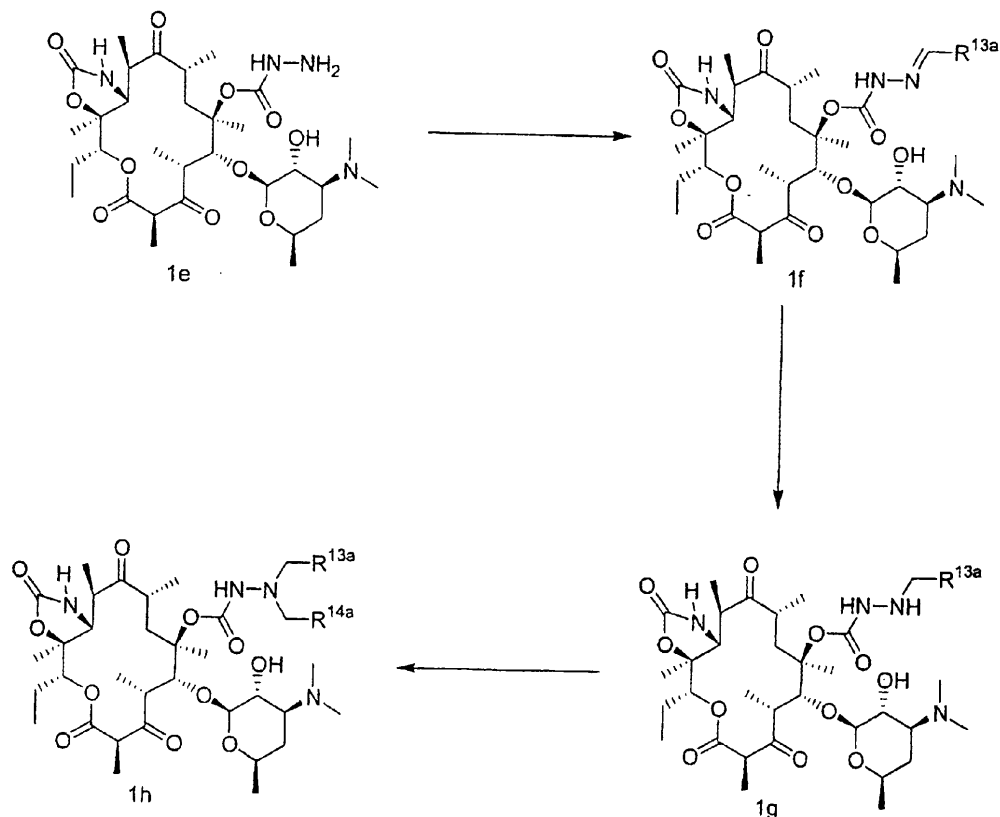
40

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

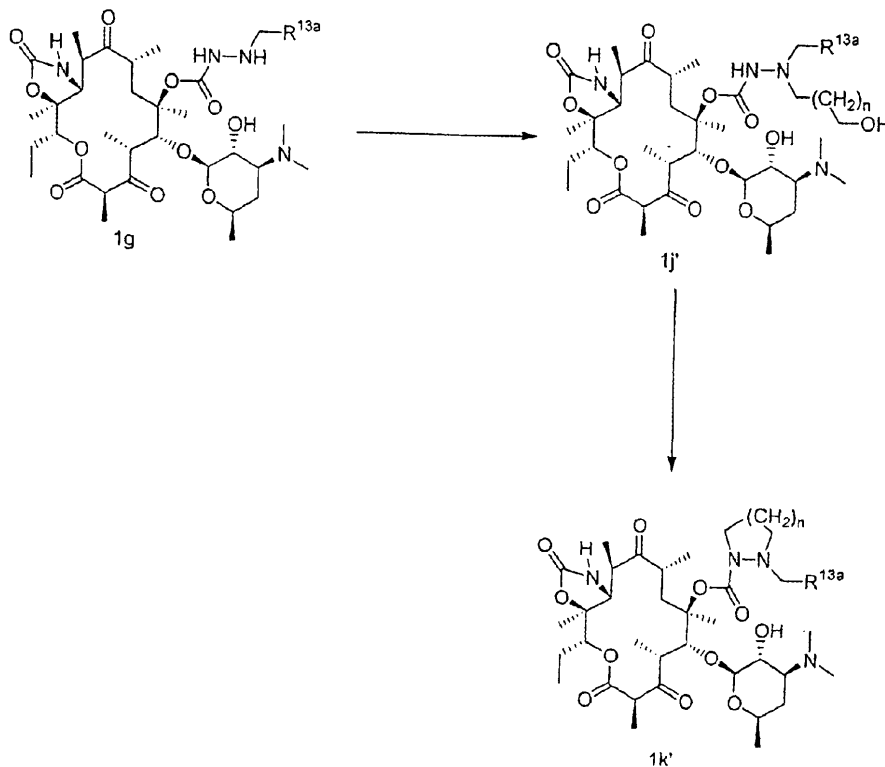
より調製することができる。化合物 1 e の式 1 h の化合物への転化はまた、式 1 g の中間化合物の単離なしに実施することもできる。例えば、化合物 1 e は 0.5 ~ 24 時間、溶媒としてのメタノール中の酢酸の存在下で、適当に置換されたアルデヒド $R^{13a}CHO$ で処理し、次にナトリウムシアノボロヒドリドおよび、必要に応じて更なる酢酸を添加することができる。0.5 ~ 72 時間の反応後に、第 2 の適当に置換されたアルデヒド $R^{14a}CHO$ を、場合によっては更なる酢酸および更なるナトリウムシアノボロヒドリドの存在下で添加して、0.5 ~ 72 時間の期間後、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 - 2 H - 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 - 2 H - 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

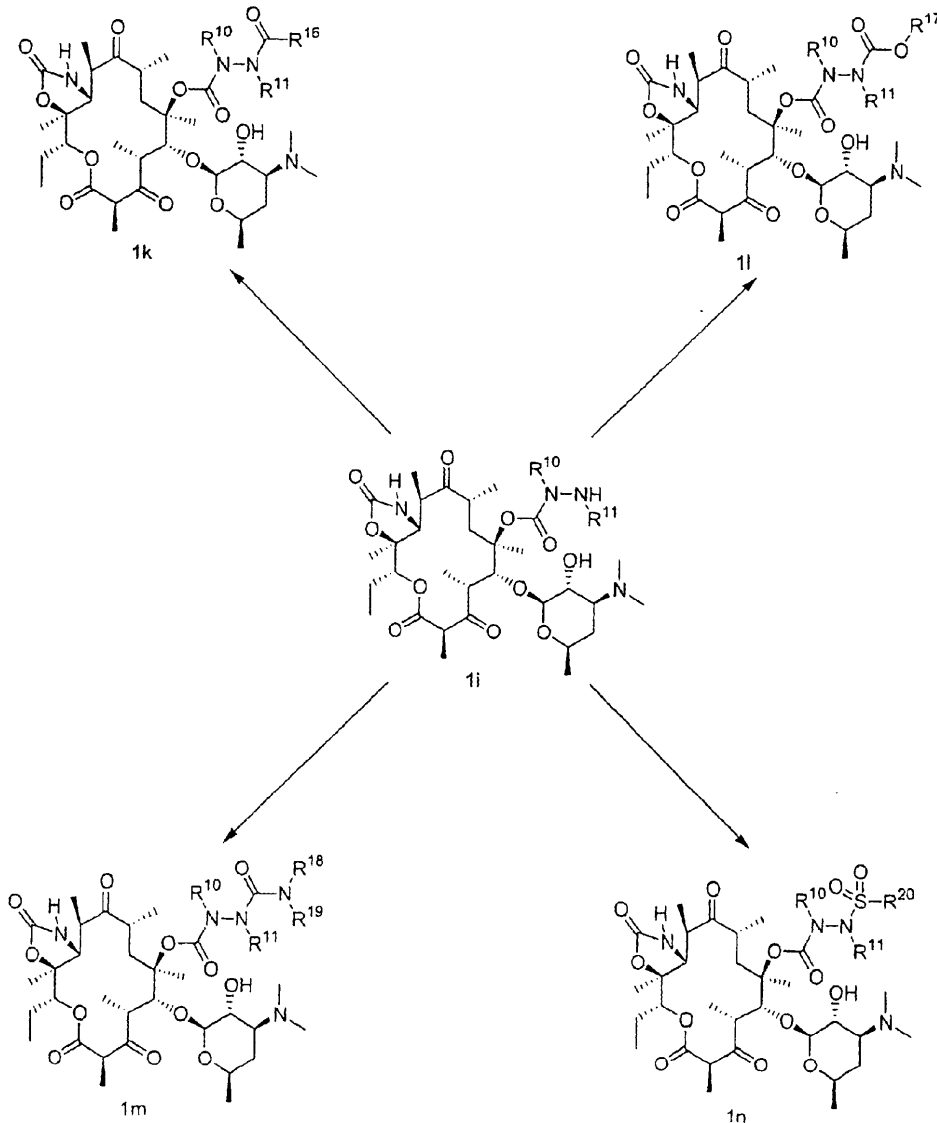
50

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。

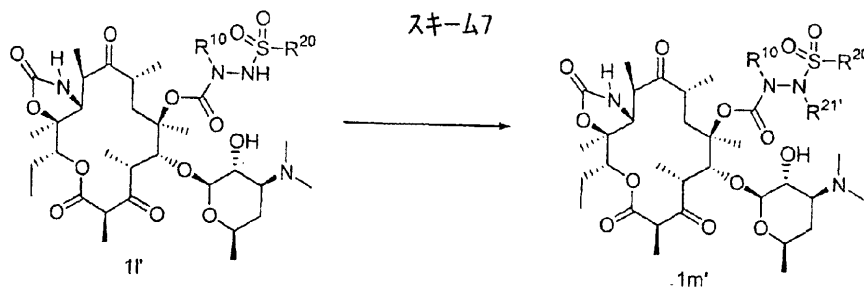
10

20

【0088】

【化14】

30



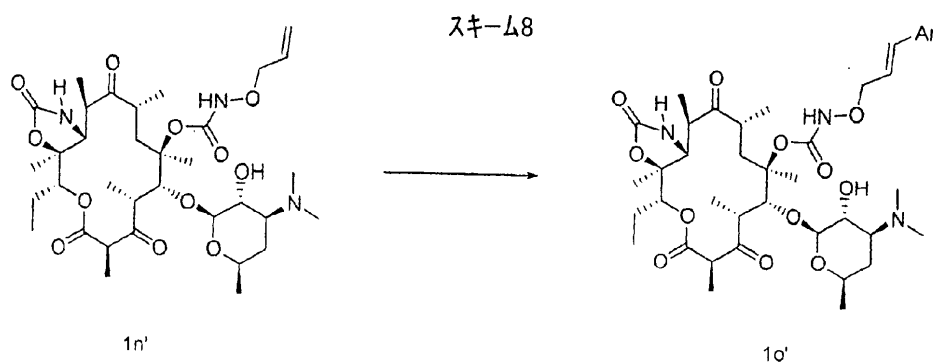
40

【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

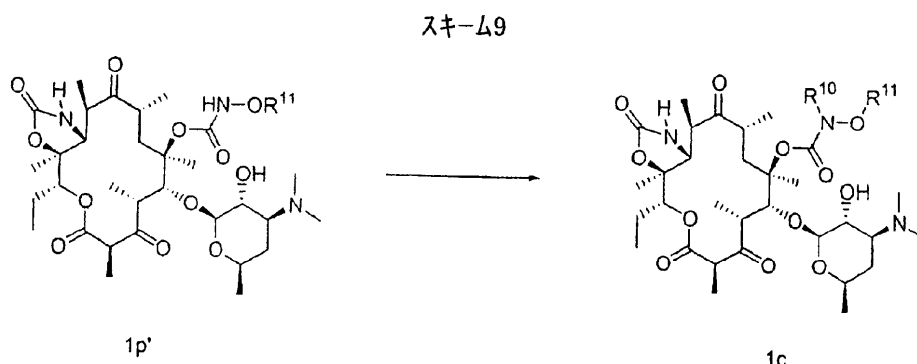
【0091】

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

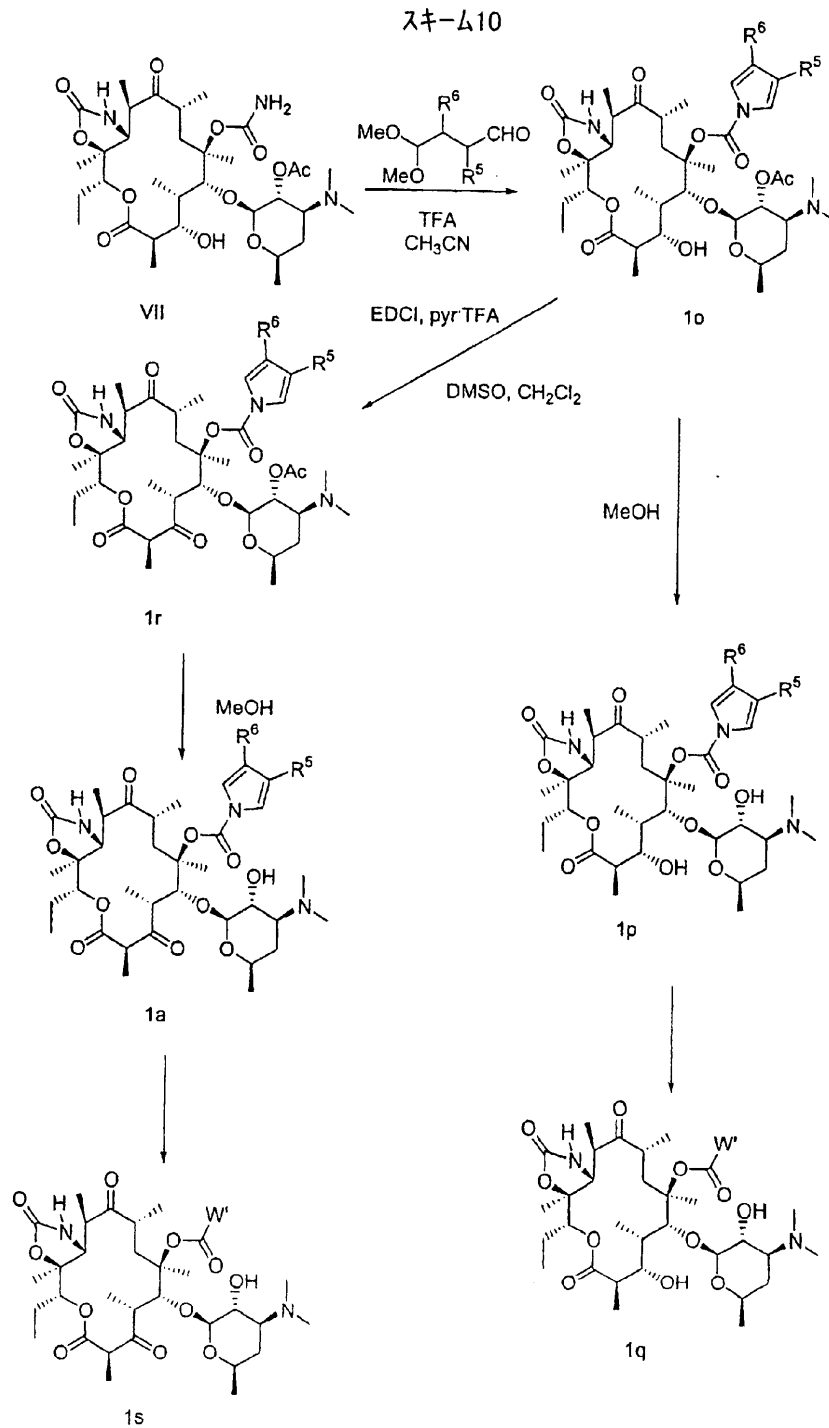
【0093】

スキーム9はR¹⁰がC₁-C₈-アルキル、C₃-C₈-アルケニルおよびC₃-C₈-アルキニルであり、R¹¹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 】



10

20

30

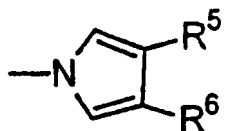
40

【 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。

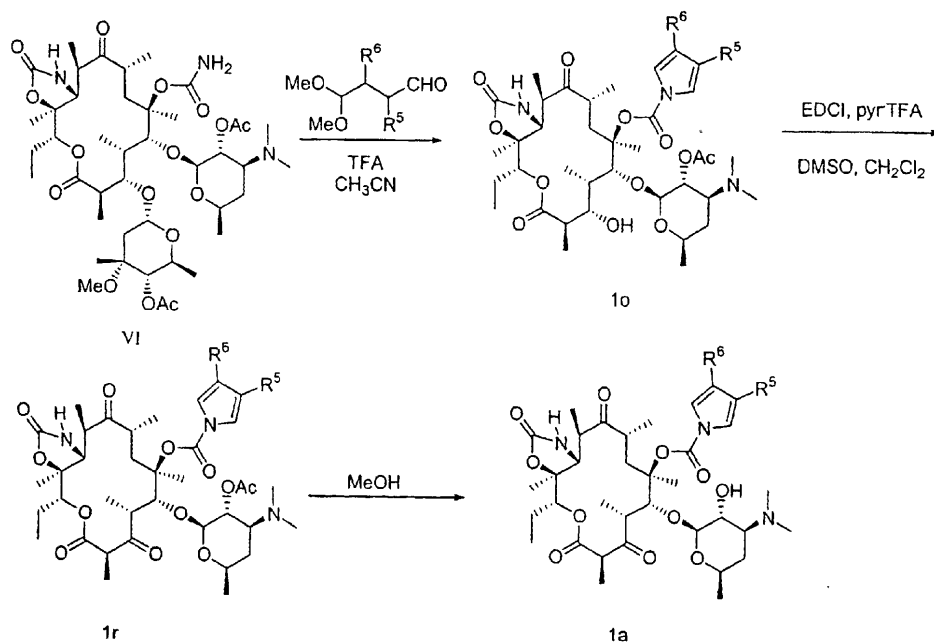
10

【0098】

【化19】

スキーム11

20



30

【0099】

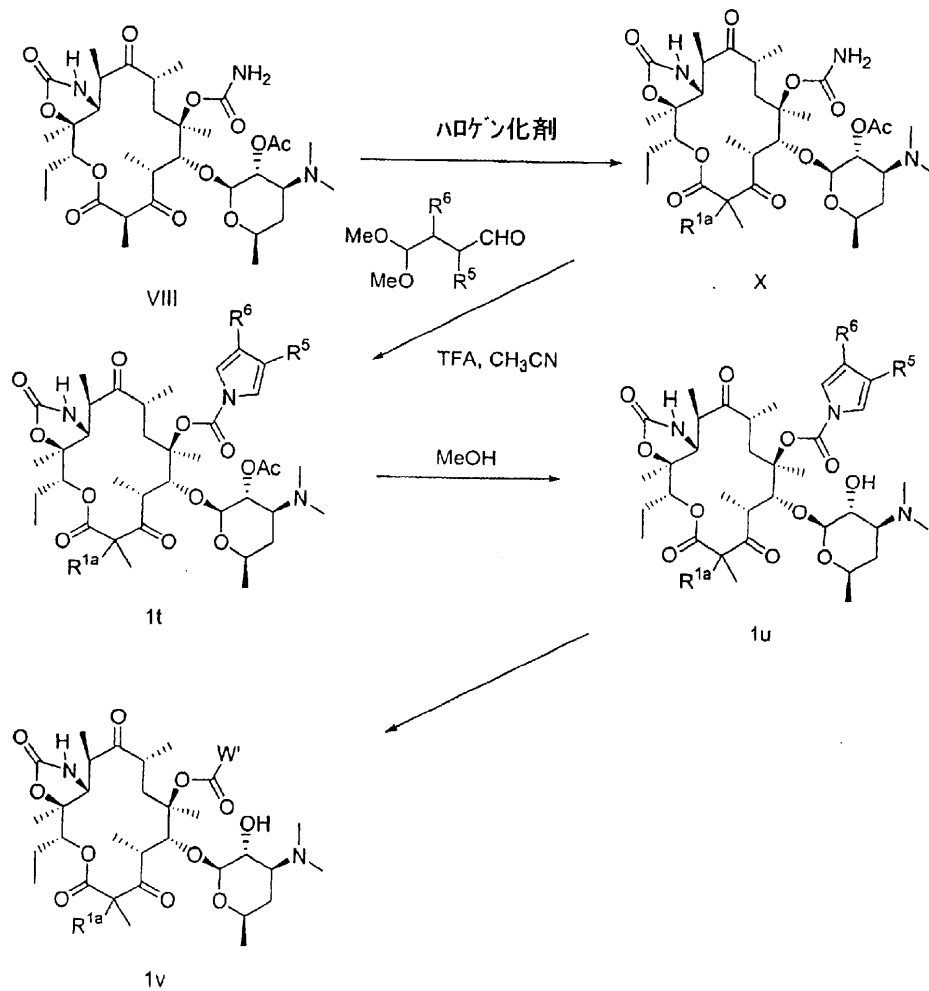
スキーム11は本発明の化合物(1a)の調製の代りの経路を表わす。2~96時間、-20~-100の範囲内の温度で適当な溶媒(例えばアセトニトリル、メチレンクロリドもしくはトルエン)中で酸(例えばトリフルオロ酢酸)の存在下で、適当に置換された1,4-ジアルデヒドもしくはその同等物との化合物VIの反応はクラジノース糖の同時の除去およびピロールの形成をもたらして、化合物1oを与える。1,4-ジアルデヒドの同等物には2,5-ジアルコキシテトラヒドロフラン、1,4-ジアルデヒドモノアセタールおよび1,4-ジアルデヒドジアセタールが含まれる。次に化合物1oの化合物1aへの転化は前記の方法(スキーム10)に従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

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] (SELECTFLUORTM)、ギ酸中10%の F_2 、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、 $(CF_3SO_2)_2NF$ 、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-ジプロモ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

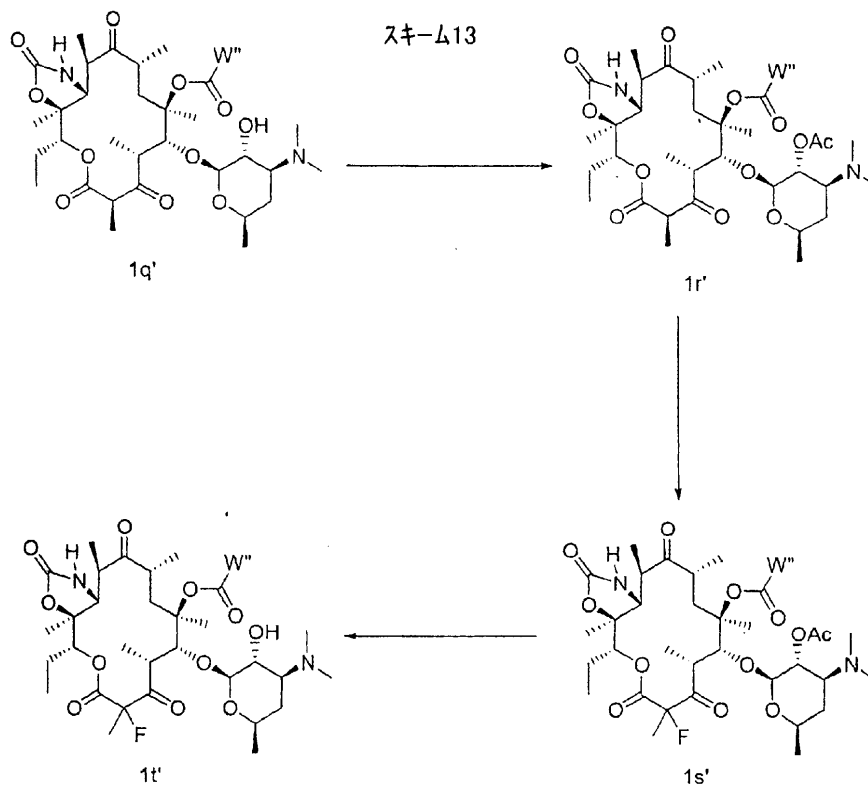
【0103】

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

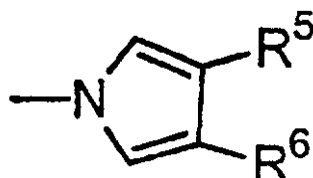
【0105】

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。

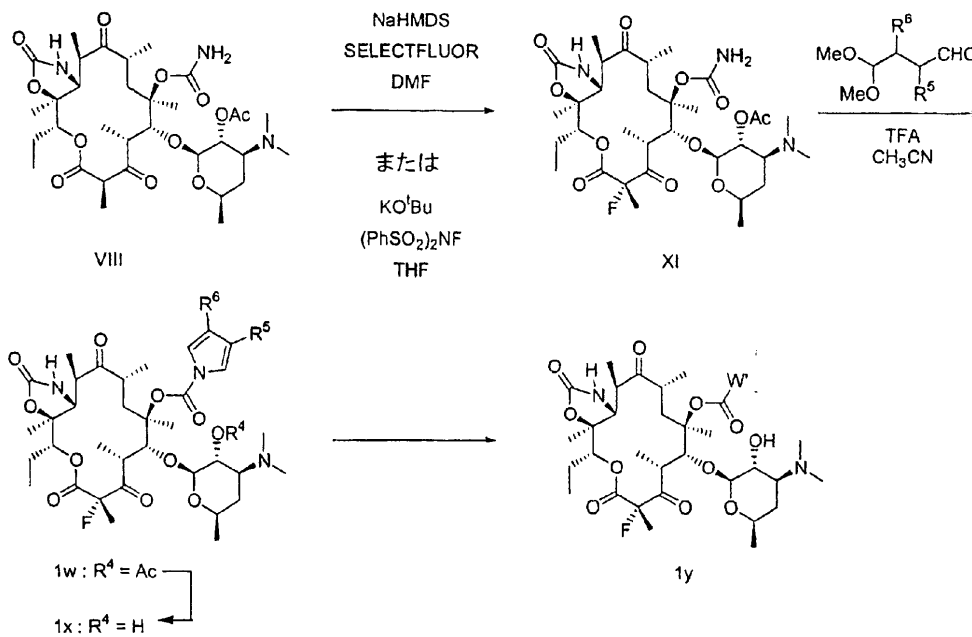
【0108】

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



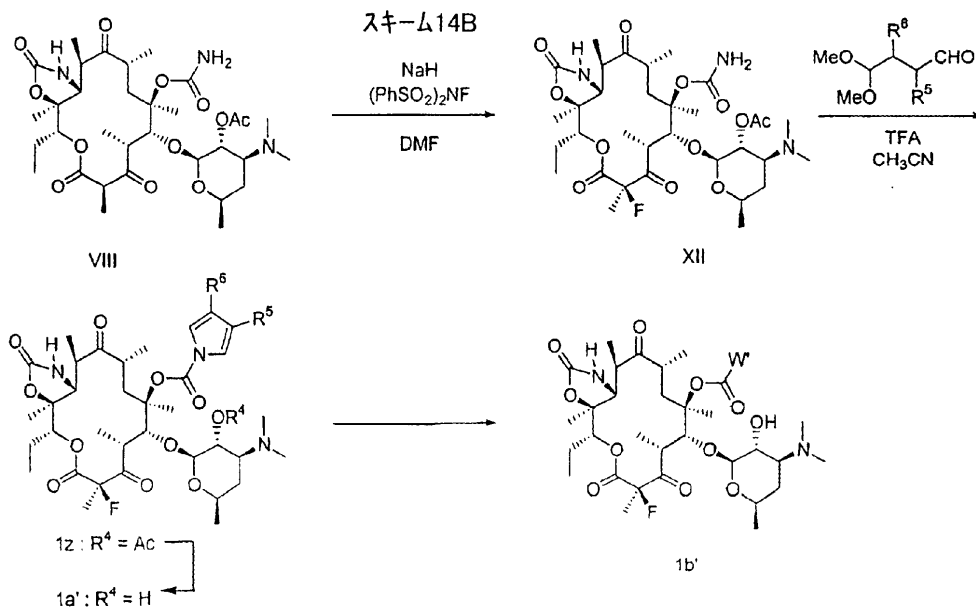
【0110】

10

20

30

【化 2 4】



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。

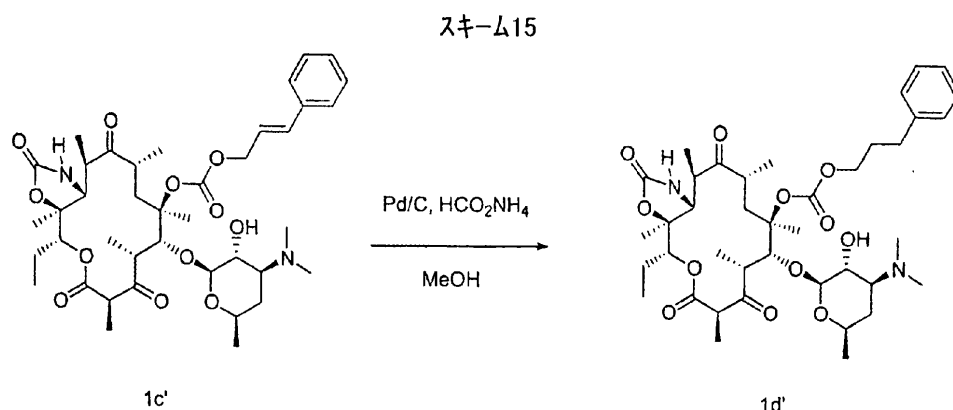
40

【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25】



10

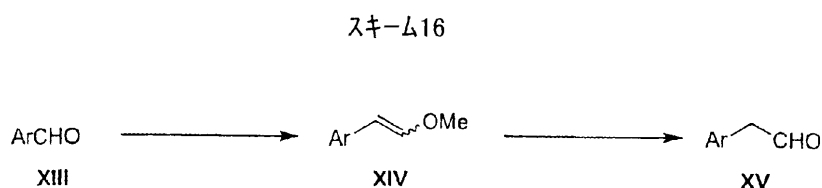
【0115】

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-プロペニ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

【0116】

【化26】



30

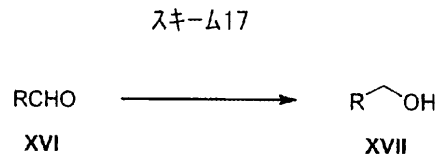
【0117】

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

【0118】

【化27】



【0119】

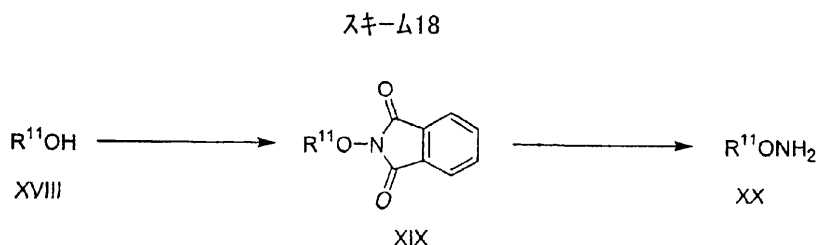
スキーム17は本発明の幾つかの化合物の調製に使用される特定のアルコール(XVII)の調製法を表わす。この方法において、アルデヒドXVIがアルコールXVIIに還元される。好ましい還元剤はアルコール性溶媒(例えばメタノールもしくはエタノール)中のナトリウムホウ水素化物である。もう1つの好ましい還元剤は不活性溶媒(例えばジクロロメタン、トルエンもしくはテトラヒドロフラン)中のジソブチルアルミニウム水素化物である。アルデヒドをアルコールに還元するための多数の方法が周知であり、その方法が分子中に存在するかも知れない他の官能基と相容性である場合には、これらのどの方法も適切であることができることは当業者に明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

【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

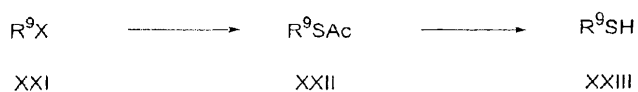
40

50

【 0 1 2 3 】

【 化 2 9 】

スキーム19



10

【 0 1 2 4 】

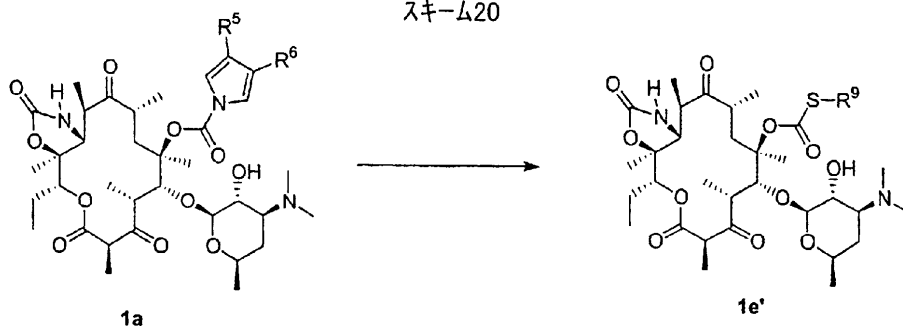
スキーム19は本発明の幾つかの化合物の調製に使用される特定のチオール(XXIII)の調製法を表す。この方法において、アルキルハロゲン化物XXIを最初にチオールアセテート誘導体XXIIに転化させる。この転化の好ましい方法は0 ~ 100 の温度で、1 ~ 24時間、適当な溶媒(例えばN,N-ジメチルアセトアミド(DMA))中でのカリウムチオールアセテートとのアルキルプロマイドの反応を伴う。次にチオールアセテートXXIIを0 ~ 60 の範囲内の温度で、1 ~ 24時間、適当な溶媒(例えばメタノール)中で塩基水溶液との処理により対応するチオールXXIIIに転化させる。チオールアセテートをチオールに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 】

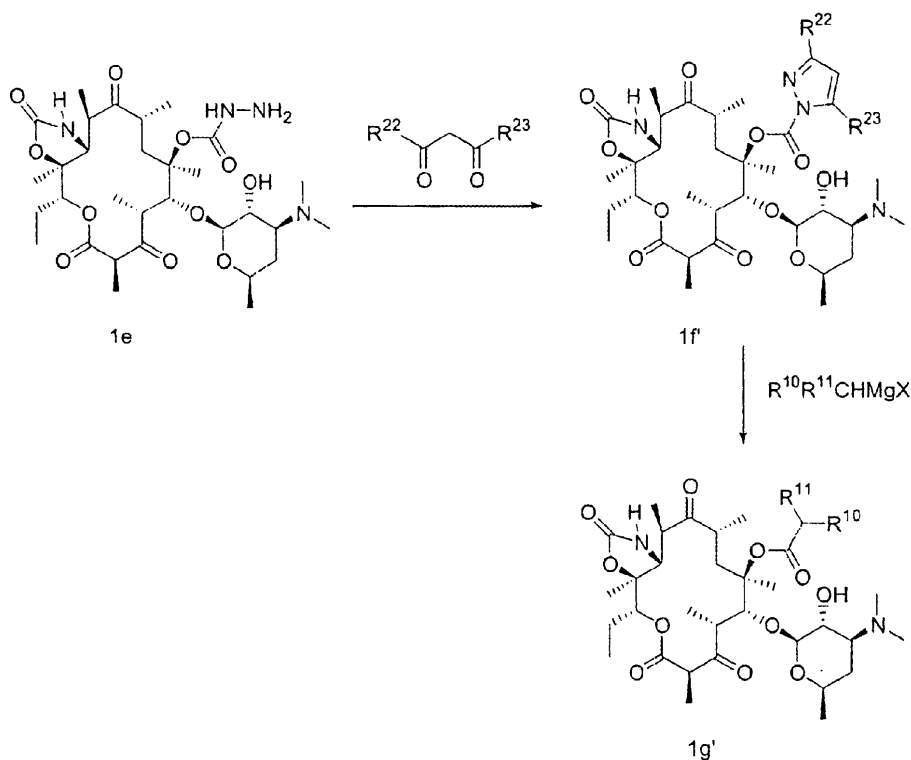
スキーム20はR⁹が前記に定義のとおり式1e'のチオカルボネート化合物の、適当な塩基(例えばDBU、DBN、tert-ブチルテトラメチルグアニジン、ナトリウム水素化物、カリウム水素化物もしくはアルキルリチウム)の存在下で適当に置換されたチオールとの1aの反応による調製を表す。この反応は0.5 ~ 72時間、-20 ~ 120 の範囲内の温度で、適当な溶媒(例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミドもしくはテトラヒドロフラン)中で実施される。この転化の好ましい基剤は1aのピロールが、それらに限定はされないが、シアノ、ホルミルおよびアルコキシカルボニルを含む電子吸引性基で置換されているものである。特に好ましい基剤はR⁵ = CNであり、かつR⁶ = 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 β -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。 β -ジカルボニル化合物の同等物には例えば、 β -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、 β -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、 β -アルコキシもしくは β -アミノ、 α,β -不飽和カルボニル化合物および α,β -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

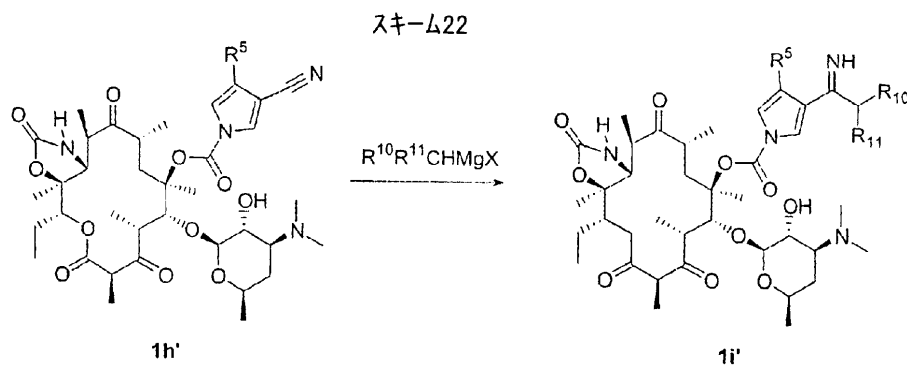
【0129】

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、R⁵は水素、-C(O)NR⁷R⁸、-SO₂R⁷、C₁-C₈-アルキル、C₂-C₈-アルケニル、C₂-C₈-アルキニル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₅-C₈-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、R⁵は水素、-C(O)NR⁷R⁸、-SO₂R⁷、C₁-C₈-アルキル、C₂-C₈-アルケニル、C₂-C₈-アルキニル、C₃-C₈-シクロアルキル、C₅-C₈-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】

R⁴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】

R³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】

R²-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 5×10^4 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°C 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: 大便菌 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 ^a | 1 | 0.25 | 0.06 | ND ^a |
| 4 | >16 | >16 | 4 | 1 | >16 | 616 | ND ^a | 0.5 | 0.25 | 0.06 | ND ^a |
| 5 | >16 | 16 | 4 | 0.5 | 8 | 617 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | ND ^a |
| 6 | 16 | 0.12 | 0.12 | 0.03 | 1 | 618 | ND ^a | 0.25 | 0.06 | 0.03 | 1 |
| 7 | 8 | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 2 | 619 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | ND ^a |
| 15 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 0.5 | 620 | ND ^a | 0.5 | 0.12 | 0.03 | ND ^a |
| 19 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | ND ^a | 621 | ND ^a | 1 | 0.25 | 0.12 | ND ^a |
| 20 | 8 | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 2 | 622 | ND ^a | 0.25 | 0.25 | 0.03 | 4 |
| 21 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | ND ^a | 623 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 4 |
| 22 | ND ^a | 0.25 | 0.06 | ≤ 0.015 | 0.5 | 624 | >16 | 4 | 0.5 | 0.12 | 4 |
| 24 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | 1 | 625 | >16 | 2 | 0.25 | 0.03 | 4 |
| 26 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 2 | 626 | >16 | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 4 |
| 30 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | 1 | 661 | >16 | 0.5 | 0.12 | 0.03 | 2 |
| 31 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 1 | 675 | 16 | 0.5 | 0.12 | 0.06 | 2 |
| 33 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.06 | 1 | 676 | 8 | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 4 |
| 34 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 1 | 744 | >16 | 0.25 | 0.25 | 0.03 | 8 |
| 35 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 1 | 774 | >16 | 2 | 0.25 | 0.06 | 4 |
| 37 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | 0.5 | 803 | >16 | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 4 |
| 40 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | 0.06 | ND ^a | 804 | >16 | 0.5 | 0.12 | 0.03 | 8 |
| 44 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | ND ^a | 805 | 16 | 0.25 | 0.25 | 0.06 | 2 |
| 47 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | 0.5 | 806 | >16 | 2 | 1 | 0.12 | 16 |
| 48 | ND ^a | 0.12 | 0.12 | 0.03 | 1 | 807 | >16 | 2 | 1 | 0.12 | 4 |
| 49 | ND ^a | 0.12 | 0.12 | 0.03 | 1 | 809 | ND ^a | 1 | 0.5 | 0.03 | 2 |
| 50 | ND ^a | 1 | 0.5 | 0.06 | 2 | 810 | ND ^a | 2 | 0.5 | 0.06 | 4 |
| 52 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | 1 | 811 | ND ^a | 2 | 0.5 | 0.06 | 4 |
| 55 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 1 | 812 | ND ^a | >16 | 4 | 2 | >16 |
| 56 | ND ^a | 0.5 | 0.25 | 0.06 | 2 | 813 | ND ^a | 16 | 1 | 0.25 | 16 |
| 58 | ND ^a | 0.5 | 0.5 | 0.06 | 4 | 814 | ND ^a | 8 | 0.5 | 0.12 | 8 |
| 61 | ND ^a | 0.12 | 0.12 | 0.03 | 1 | 815 | ND ^a | 4 | 1 | 0.25 | 16 |
| 63 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.06 | 1 | 816 | ND ^a | 16 | 1 | 0.5 | 16 |
| 64 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 1 | 817 | ND ^a | 2 | 0.25 | 0.06 | 8 |
| 65 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 1 | 818 | ND ^a | 4 | 0.25 | 0.06 | 8 |
| 72 | ND ^a | 0.25 | 0.06 | 0.03 | 2 | 819 | ND ^a | 16 | 1 | 0.25 | >16 |
| 73 | ND ^a | 2 | 1 | 0.25 | 16 | 820 | ND ^a | 1 | 0.25 | 0.06 | 8 |
| 76 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 1 | 821 | ND ^a | 2 | 0.5 | 0.12 | 16 |
| 77 | 8 | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 2 | 822 | ND ^a | 4 | 1 | 0.12 | 8 |
| 80 | 16 | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 2 | 823 | ND ^a | 8 | 1 | 0.12 | >16 |
| 86 | 8 | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 2 | 824 | ND ^a | 2 | 1 | 0.12 | 16 |
| 87 | 8 | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 1 | 825 | ND ^a | 4 | 0.5 | 0.12 | 16 |
| 122 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | 1 | 826 | ND ^a | 8 | 2 | 0.25 | 8 |
| 137 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 4 | 827 | ND ^a | 1 | 1 | 0.12 | 8 |
| 139 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | 0.12 | ND | 828 | ND ^a | 0.5 | 0.25 | 0.06 | 2 |
| 159 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.03 | 1 | 829 | ND ^a | 1 | 0.5 | 0.06 | 2 |
| 160 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | 0.03 | 1 | 830 | ND ^a | 1 | 0.5 | 0.12 | 4 |
| 168 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | 0.5 | 831 | ND ^a | 2 | 0.25 | 0.06 | 8 |
| 224 | ND ^a | 0.12 | 0.06 | ≤ 0.015 | 2 | 832 | ND ^a | 4 | 0.5 | 0.25 | 8 |
| 286 | ND ^a | 0.25 | 0.25 | 0.06 | 4 | 833 | ND ^a | 0.5 | 0.25 | 0.06 | 16 |
| 288 | ND ^a | 0.25 | 0.12 | 0.06 | ND | 834 | ND ^a | 0.5 | 0.12 | ≤ 0.015 | 8 |

10

20

30

40

【 0 1 4 1 】

【表 2】

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

^a 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NaHSO₃水溶液、水および生理食塩水（各500 mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、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）⁺。

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（MgSO₄）、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（SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH）により純粋な物質を得ることができた。MS 800（M+H）⁺。

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 NaHCO₃ 水溶液 (250 mL) および生理食塩水 (250 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、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 NaHCO₃ 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 (MgSO₄)、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 (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH) により純粋物質を得ることができた。MS 844 (M+H)⁺。 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 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 250 mL) および生理食塩水 (250 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、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)⁺。 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 (MgSO₄)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製 (SiO₂, 94:6:0.5 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH) 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)⁺。 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 (MgSO₄)、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 (SiO₂, 96:4:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH) により純粋物質を得ることができた。MS 684 (M+H)⁺。 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 (SiO₂, 94:6:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH) 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)⁺。

【0152】

実施例 2 化合物 2 (式 1 a: R⁵ は H であり、R⁶ 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CH₃CN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NaHCO₃水溶液(50 mL)および生理食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により主題化合物550 mg(51%)を与えた。MS 692 (M+H)⁺。

【0153】

実施例3 化合物3(式1a: R⁵はC(O)Hであり、R⁶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CH₃CN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NaHCO₃水溶液(25 mL)および生理食塩水(25 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により主題化合物255 mg(45%)を与えた。MS 720 (M+H)⁺。

【0154】

実施例4 化合物4(式1a: R⁵はCNであり、R⁶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CH₃CN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NaHCO₃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(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により主題化合物3.00 g(54%)を与えた。MS 717 (M+H)⁺。

【0155】

実施例5 化合物5(式1b: R^{1,2}はHであり、R^{1,3}はHであり、R^{1,4}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CH₃CN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(SiO₂, 94:6:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により主題化合物346 mg(80%)を与えた。MS 657 (M+H)⁺。

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(MgSO₄)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO₂, 94:6:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により主題化合物136 mg(30%)を与えた。MS 657 (M+H)⁺。

【0156】

実施例6 化合物6(式1d: R⁹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CH₃CN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% NH₄Cl水溶液、飽和 NaHCO₃水溶液および生理食塩水(各10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO₂, 96:4:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により主題化合物11 mg(42%)を与えた。MS 759 (M+H)⁺。

【0157】

実施例7 化合物7(式1d: R⁹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% NH₄Cl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(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィーによる精製(SiO₂, 96:4:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により主題化合物243 mg(42%)を与えた。MS 837 (M+H)⁺。

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R⁹OHの試薬を置換することを除いて実施例7の方法に従い、R⁹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 ⁹ | MS[(M+H) ⁺] | |
|-----------|---|-------------------------|----|
| 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 | 30 |
| 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 | |
| 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 13】

| | | | |
|-----|---|-----|----|
| | 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 ⁹ | MS[(M+H) ⁺] | |
|-----------|---|-------------------------|----|
| 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 : R⁹ は 4 - [4 - (2 - ピリミジニル) フェニル] ブチル) 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 (SiO₂, 96 : 4 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH) により主成分化合物 43 mg (68%) を与えた。MS 853 (M+H)⁺。 40

【0176】

実施例 287 化合物 287 (式 1d : R⁹ 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)⁺。

【0177】

実施例 288 化合物 288 (式 1y : W' は OR⁹ であり、R⁹ 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 μ L、0.25 ミリモル) および無水酢酸 (23 μ 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 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。MS 879 (M + H)⁺。

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 μ 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 SELECTFLUORTM (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% NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) および生理食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。MS 897 (M + H)⁺。

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 (SiO₂, 96 : 4 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH) 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)⁺。

【 0178 】

20

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 OR⁹ であり、R⁹ 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 ⁹ | MS[(M+H) ⁺] | |
|-----------|---|-------------------------|----|
| 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 | 10 |
| 348 | (2E)-3-[4-(2-ピリジニル)-2-チエニル]-2-プロベ ニル | 860 | |
| 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- | | |

【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 ⁹ | MS[(M+H) ⁺] | |
|-----------|---|-------------------------|----|
| 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-ピリジニル) - 2-チエニル] - 2-プロベニル | 878 | |
| 556 | (2Z) - 3-フルオロ-3- [4- (3-ピリジニル) - 2-チエニル] - 2-プロベニル | 878 | |
| 557 | (2Z) - 3-フルオロ-3- [4- (4-ピリジニル) - 2-チエニル] - 2-プロベニル | 878 | |
| 558 | (2Z) - 3-フルオロ-3- [4- (2-ピリミジニル) - 2-チエニル] - 2-プロベニル | 879 | 10 |
| 559 | (2Z) - 3-フルオロ-3- [4- (4-ピリミジニル) - 2-チエニル] - 2-プロベニル | 879 | |
| 560 | (2Z) - 3-フルオロ-3- [4- (5-ピリミジニル) - 2-チエニル] - 2-プロベニル | 879 | |
| 561 | (2Z) - 2-フルオロ-3- [5- (2-ピリジニル) - 3-チエニル] - 2-プロベニル | 878 | 20 |
| 562 | (2Z) - 2-フルオロ-3- [5- (3-ピリジニル) - 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-ピリミジニル) - 2- -プロベニル | 873 | |
| 564 | (2Z) - 3-フルオロ-3- [2, 2' -ピチオフェン] - 5-イル- 2-プロベニル | 883 | |
| 565 | (2Z) - 3-フルオロ-3- [4- (2-ピリミジニルオキシ) フェニル] - 2-プロベニル | 889 | 30 |
| 566 | 4- [4- (2-ピリミジニル) フェニル] ブチル | 871 | |
| 567 | 5- [4- (2-ピリミジニル) フェニル] ペンチル | 885 | |
| 568 | (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 | 863 | |
| 569 | (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 | 863 | 40 |

【0195】

実施例 570 化合物 570 (式 1c : R¹⁰ は H であり、R¹¹ 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 (22 mg、0.18 ミリモル) および化合物 4 (25 mg、0.070 ミリモル) の混合物 (0.25 mL の DMSO 中) を 18 時間 60 に加熱した。溶液を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (2 × 10 mL) および生理食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH) による精製により主成分化合物 8.3 mg (32%) を与えた。MS 748 (M + H)⁺。

【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^{11} | MS[(M+H) ⁺] | |
|-----------|--|-------------------------|----|
| 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 (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄ 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)⁺。

【0201】

実施例 621 化合物 621 (式 1c : R^{10} は CH₃ 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 NaHCO₃ 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 (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄ 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)⁺。

【0202】

実施例 622 化合物 622 (式 1y : W' は NR¹⁰ OR¹¹ 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。

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 SELECTFLUORTM (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 (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄ 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)⁺。

【0203】

実施例 623 化合物 623 (式 1y : W' は NR¹⁰ OR¹¹ 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)⁺。

【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

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(Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO_2 , 96:4:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH)による精製により主題化合物15 mg(29%)を与えた。MS 733 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【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 μL 、0.089ミリモル)および酢酸(18 μL 、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 NaOH 、水および生理食塩水(各10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO_2 , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH)による精製により主題化合物40 mg(70%)を与えた。MS 747 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

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 μL 、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 NaOH および生理食塩水(各15 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO_2 , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH)による精製により主題化合物186 mg(72%)を与えた。MS 839 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

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 ¹³ | MS [(M+H) ⁺] | |
|-------|---|-------------------------------------|--------------------------|----|
| 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-キノリニルホルキシアルデヒド | 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-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[4-(5-ニトロ-2-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパニール | 895 | |
| 706 | (2E)-3-(8-キノリル)-2-プロパナール | (2E)-3-(8-キノリル)-2-プロパニール | 824 | 10 |
| 707 | (2E)-3-(7-キノリル)-2-プロパナール | (2E)-3-(7-キノリル)-2-プロパニール | 824 | |
| 708 | (2E)-3-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒリジニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒリジニル]-2-プロパニール | 840 | |
| 709 | (2E)-3-(4-イソキノリル)-2-プロパナール | (2E)-3-(4-イソキノリル)-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-ヒリジニル)-2-チエニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[5-(2-ヒリジニル)-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-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[4-(4-メキシ-2-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパニール | 881 | |
| 717 | (2E)-3-(4-ヒラジニルフェニル)-2-プロパナール | (2E)-3-(4-ヒラジニルフェニル)-2-プロパニール | 851 | |
| 718 | (2E)-3-[4-(4-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[4-(4-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパニール | 851 | |
| 719 | (2E)-3-[4-(2-ヒリジニルオキシ)フェニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[4-(2-ヒリジニルオキシ)フェニル]-2-プロパニール | 865 | 30 |
| 720 | (2E)-3-[2-フルオロ-4-(2-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[2-フルオロ-4-(2-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパニール | 869 | |
| 721 | (2E)-3-[4-(3-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[4-(3-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパニール | 851 | |
| 722 | (2E)-3-[1-(2-ヒリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-プロパナール | (2E)-3-[1-(2-ヒリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-2-プロパニール | 841 | |
| 723 | [[4-(2-ヒリジニル)フェニル]メキシ]アセトアルデヒド | [[4-(2-ヒリジニル)フェニル]メキシ]エチル | 869 | |
| 724 | (2E)-3-[4-(2-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパナール | (2E)-3-[4-(2-ヒリジニル)フェニル]-2-プロパニール | 851 | 40 |

【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 | |

【0213】

実施例 744 化合物 744 (式 1 b : R^{12} は H であり、 R^{13} は (2E)-3-[4-(2-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピニルであり、 R^{14} は CH_3 である) 40

化合物 5 (50 mg、0.076 ミリモル)、(2E)-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 μ 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 μ 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 (SiO₂, 95:5:0, 2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) 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% CH₃CN/H₂O + 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 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、主成分化合物 8.3 mg (13%) を与えた。MS 865 (M+H)⁺。

【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^{1 2} が H であり、R^{1 4} が CH₃ であり、そして R^{1 3} 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 ¹³ | MS [(M+H) ⁺] |
|------|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| 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 |
| 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-ピリミジニル)ベンゼンアルデヒド | [4-(2-ピリミジニル)フェニル]メチル | 838 |
| 787 | 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 | 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |

10

20

30

40

【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 μ L、0.16
ミリモル) および酢酸 (15 μ 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

50

)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)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO_2 , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH)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)⁺。

【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 CH_2CH_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 μL 、0.18ミリモル)および酢酸(15 μL 、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(Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO_2 , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH)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)⁺。

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 μL 、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(Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO_2 , 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃 NH_4OH)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 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮すると、化合物235(14 mg、MS 851 (M+H)⁺)および化合物236(10 mg、MS 1045 (M+H)⁺)を与えた。

30

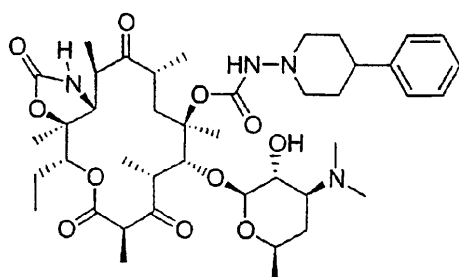
【0221】

実施例806 化合物807および808

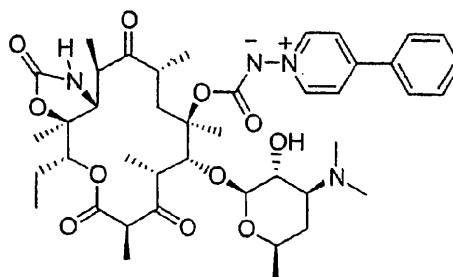
【0222】

【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 μ L、0.78ミリモル)およびトリフルオロ酢酸(60 μ 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NaHCO₃水溶液(10 mL)および生理食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)による精製により化合物807(MS 801 (M+H)⁺)の15 mg(25%)および化合物808(MS 796 (M+H)⁺)の15 mg(25%)を与えた。化合物807を更にクロマトグラフィー(SiO₂, 98.5:1.5アセトニトリル/濃NH₄OH)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: R¹₁はHであり、R²₀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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄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)(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)による精製により、主題化合物123 mg(66%)を与えた。MS 811 (M+H)⁺。

20

【0225】

実施例808 化合物810 [式1m': R¹₀はHであり、R²₀は4-メチルフェニルであり、R²₁'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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)による精製により、生成物50 mg(83%)を与えた。MS 895 (M+H)⁺。

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(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)による精製により、主題化合物15 mg(79%)を与えた。MS 853 (M+H)⁺。

【0226】

実施例809 化合物811 [式1n: R¹₃はHであり、R²₀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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)による精製により、主題化合物45 mg(35%)を与えた。MS 863 (M+H)⁺。

40

【0227】

実施例810 化合物812 (式1k: R¹₃はHであり、R¹₆はメチルである)

方法A

50

無水酢酸 (32 μ 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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) による精製により、主題化合物186 mg (88%) を与えた。MS 699 (M+H)⁺。

方法B

化合物5 (25 mg、38 μ 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 μ L、45 μ 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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) による精製により、主題化合物17 mg (63%) を与えた。MS 699 (M+H)⁺。

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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄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 (SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) による精製により、主題化合物23 mg (66%) を与えた。MS 699 (M+H)⁺。

【0228】

実施例811 化合物813 (式1k: R¹³はHであり、R¹⁶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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄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 (SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) による精製により、主題化合物52 mg (45%) を与えた。MS 761 (M+H)⁺。

【0229】

実施例812 化合物814 (式1l: R¹³はHであり、R¹⁷はベンジルである)

ベンジルククロホルメート (16 μ L、114 μ モル) を化合物5 (50 mg、76 μ 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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) による精製により、主題化合物31 mg (52%) を与えた。MS 791 (M+H)⁺。

【0230】

実施例813 化合物815 (式1m: R¹³はHであり、R¹⁸はMeであり、R¹⁹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NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) による精製により、主題化合物56 mg (47%) を与えた。MS 790 (M+H)⁺。

【0231】

実施例814 化合物816 (式1h: R^{13a}、R^{14a}は-(CH₂)₃-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 NaHCO₃ 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH) による精製により、主題化合物 55 mg (50%) を与えた。MS 725 (M+H)⁺。

【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 (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH) 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)⁺。

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 NaHCO₃ 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃 NH₄OH) 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)⁺]。この混合物を逆走 HPLC (C18 カラム、30~70% CH₃CN/H₂O + 0.1% 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 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 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)⁺。

【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NaHCO₃水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄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(H₂O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NaHCO₃水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄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^{1,2}はMeであり、R^{1,3}は2-(4-ピラジニルフェニル)エチルであり、R^{1,4}はHである]および化合物751 (式1b: R^{1,2}はHであり、R^{1,3}は2-(4-ピラジニルフェニル)エチルであり、R^{1,4}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)⁺。

【0236】

実施例819 化合物821 [式1b: R^{1,2}はMeであり、R^{1,3}は2-(4-ピラジニルフェニル)エチルであり、R^{1,4}はMeである]および化合物751 [式1b: R^{1,2}はHであり、R^{1,3}は2-(4-ピラジニルフェニル)エチルであり、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-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)⁺および化合物751、MS 853 (M+H)⁺。

30

【0237】

実施例820 化合物822 [式1j': R^{1,3,a}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NaHCO₃水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄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)⁺。

40

【0238】

実施例821 化合物823 [式1k': R^{1,3,a}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-トルエンシルホニルクロリド(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NaHCO₃水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO

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 (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) により精製すると、主題化合物 60 mg (61%) を与えた。MS 907 (M+H)⁺。

【0239】

実施例 822 化合物 824 {式 1 b : R^{1 2} は H であり、R^{1 3}、R^{1 4} 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 NaHCO₃ 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) により精製すると、主題化合物 22 mg (70%) を与えた。MS 861 (M+H)⁺。

10

【0240】

実施例 823 化合物 825 [式 1 f : R^{1 3 a} 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 NaHCO₃ 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) により精製すると、主題化合物 43 mg (34%) を与えた。MS 823 (M+H)⁺。

20

【0241】

実施例 824 化合物 826 {式 1 f : R^{1 3 a} 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 NaHCO₃ 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) により精製すると、主題化合物 48 mg (38%) を与えた。MS 837 (M+H)⁺。

30

【0242】

実施例 825 化合物 827 {式 1 f : R^{1 3 a} 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 NaHCO₃ 水溶液で注意してクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95 : 5 : 0.2 ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH) により精製すると、主題化合物 41 mg (32%) を与えた。MS 849 (M+H)⁺。

40

【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)

50

に無水酢酸 (1 1 3 μ L、1 . 2 0 ミリモル) およびトリエチルアミン (3 3 3 μ L、2 . 4 0 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 NH_4Cl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_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_2 , 9 5 : 5 : 0 . 2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH_4OH) により精製すると、生成物 8 2 m g (7 4 %) を与えた。MS 8 9 5 (M + H) ⁺。
段階 B

窒素下の段階 A からの生成物 (8 2 m g、0 . 0 9 ミリモル) (1 m L の DMF 中) を - 6 0 に冷却し、 NaHMDS (4 2 0 μ L、0 . 4 2 ミリモル、THF 中 1 M 溶液) を滴下した。反応物を - 6 0 で 3 0 分間攪拌し、SELECTFLUORTM を添加し、混合物を更に 2 0 分間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空濃縮した。粗反応混合物を室温で 1 8 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 (SiO_2 , 9 5 : 5 : 0 . 2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH_4OH) により精製すると、生成物 2 9 m g (3 6 %) を与えた。MS 8 7 1 (M + H) ⁺。

10

【 0 2 4 4 】

実施例 8 2 7 化合物 8 2 9 { 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 7 5 1 に対して化合物 7 5 2 を置き換えることを除いて、実施例 8 2 6 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 8 7 1 (M + H) ⁺。

【 0 2 4 5 】

実施例 8 2 8 化合物 8 3 0 (式 1 e ' : R⁹ は (2 E) - 3 - フェニル - 2 - プロペニルである)

20

DBU (6 4 m g、0 . 4 2 ミリモル) を (2 E) - 3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - チオール (6 3 m g、0 . 4 2 ミリモル、参照例 4 7 3 に記載のとおり調製) の溶液 (1 m L 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 (1 0 0 m g、0 . 1 4 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 (2 0 m L) で希釈し、1 0 % NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 , 9 5 : 5 : 0 . 2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH_4OH) により精製すると、主題化合物 1 3 m g (1 2 %) を与えた。MS 7 7 5 (M + H) ⁺。

30

【 0 2 4 6 】

実施例 8 2 9 化合物 8 3 1 (式 1 e ' : R⁹ はフェニルメチルである)

DBU (7 8 m g、0 . 5 1 ミリモル) をベンジルメルカプタン (6 3 m g、0 . 5 1 ミリモル) の溶液 (2 m L 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 (1 2 0 m g、0 . 1 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 (2 0 m L) で希釈し、1 0 % NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 , 9 5 : 5 : 0 . 2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH_4OH) により精製すると、主題化合物 2 6 m g (2 0 %) を与えた。MS 7 4 9 (M + H) ⁺。

40

【 0 2 4 7 】

実施例 8 3 0 化合物 8 3 2 (式 1 e ' : R⁹ は 2 - プロペニルである)

DBU (3 2 0 m g、2 . 1 ミリモル) をアリルメルカプタン (1 5 6 m g、2 . 1 ミリモル) の溶液 (2 . 5 m L 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 (5 0 0 m g、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 (6 0 m L) で希釈し、1 0 % NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 , 9 5 : 5 : 0 . 2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH_4OH) により精製すると、主題化合物 1 3 3 m g (2 7 %) を与えた。MS 50

50

699 (M + H)⁺。

【0248】

実施例831 化合物833 (式1e' : R⁹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% NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 96:4:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により精製すると、主題化合物96 mg (45%)を与えた。MS 854 (M + H)⁺。

10

【0249】

実施例832 化合物834 (式1e' : R⁹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% NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)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)⁺。

20

【0250】

実施例833 化合物835 (式1e' : R⁹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% NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)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)⁺。

30

【0251】

実施例834 化合物836 (式1e' : R⁹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% NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)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)⁺。

40

【0252】

50

実施例 835 化合物 837 (式 1 e' : R⁹ 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% NH₄Cl水溶液、飽和 NaHCO₃ および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)により精製すると、主題化合物 6 mg (6%)を与えた。MS 827 (M + H)⁺。 10

【0253】

実施例 836 化合物 838 (式 1 e' : R⁹ 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% NH₄Cl水溶液、飽和 NaHCO₃ および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)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)⁺。 20

【0254】

実施例 837 化合物 839 (式 1 e' : R⁹ 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% NH₄Cl水溶液、飽和 NaHCO₃ および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)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)⁺。 30

【0255】

実施例 838 化合物 840 (式 1 e' : R⁹ 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% NH₄Cl水溶液、飽和 NaHCO₃ および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)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)⁺。 40

【0256】

実施例 839 化合物 841 (式 1 e' : R⁹ 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% NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ および生理食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH) 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)⁺。

【0257】

実施例 840 化合物 842 (式 1 f' : R^{2 2} および R^{2 3} 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 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH) により精製すると、主題化合物 854 mg (63%) を与えた。MS 693 (M + H)⁺。

【0258】

実施例 841 化合物 843 (式 1 g' : R^{1 9} はフェニルであり、R^{1 1} 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 NH₄Cl 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、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH) により精製すると、主題化合物 46 mg (45%) を与えた。MS 717 (M + H)⁺。

【0259】

実施例 842 化合物 844 (式 1 g' : R^{1 0} は 3 - フェニルエチルであり、R^{1 1} 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 NH₄Cl 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、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH) により精製すると、主題化合物 20 mg (23%) を与えた。MS 745 (M + H)⁺。

40

【0260】

実施例 843 化合物 845 (式 1 i' : R⁵ は H であり、R^{1 0} はフェニルであり、R^{1 1} 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 NH₄Cl 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、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー (SiO₂, 95:5:0.2 ジクロロメタン / メタノール / 濃 NH₄OH) 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)⁺。

【0261】

実施例844 化合物846 (式1i' : R⁵はHであり、R¹⁰は2-フェニルエチルであり、R¹¹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NH₄Cl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、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー(SiO₂, 95:5:0.2ジクロロメタン/メタノール/濃NH₄OH)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)⁺。

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Na₂S₂O₃でクエンチし、飽和水性NaHCO₃及びブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 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)⁺。

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Na₂S₂O₃でクエンチし、飽和水性NaHCO₃及びブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂, 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)⁺。

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(SiO₂, 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)⁺。

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 (MgSO_4) そして濃縮した。クロマトグラフィー (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 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【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 K_2CO_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 × 200 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) そして濃縮した。クロマトグラフィー (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 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

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 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【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 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

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 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% 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 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 NaHCO_3 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (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 (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 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

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 (MgSO₄) そして濃縮して、標題の化合物 6.20 g (86%) を得た。MS 201 (M + H)⁺。

【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)⁺。

【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 Na₂CO₃ (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 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

【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 Na₂CO₃ (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 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

【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 Na₂CO₃ (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 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

【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 (H e l v . C h i m . A c t a 1 9 9 2 , 7 5 , 1 6 2 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 1 2 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 1 9 9 (M + H) ⁺。

【 0 2 7 6 】

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 (7 0 m L) 及び 4 - プロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (2 . 4 4 g 、 1 2 . 0 2 ミリモル) を、酢酸カリウム (3 . 5 4 g 、 3 6 . 0 7 ミリモル) 、ピス (ピナコラト) ジボロン (3 . 3 6 g 、 1 3 . 2 3 ミリモル) 及び [1 , 1 - ピス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (2 9 4 m g 、 0 . 3 6 ミリモル) の混合物に加えた。混合物を 1 8 時間 8 0 ° 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 (M g S O ₄) 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

【 0 2 7 7 】

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 2 0 3 (M + H) ⁺。

20

【 0 2 7 8 】

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 (W O 9 7 2 4 1 2 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 1 3 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 1 8 5 (M + H) ⁺。

【 0 2 7 9 】

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 1 8 5 (M + H) ⁺。

30

【 0 2 8 0 】

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 (W O 9 8 2 1 1 8 8 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 1 8 5 (M + H) ⁺。

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 2 2 9 (M + H) ⁺。

【 0 2 8 1 】

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

段階 A : 3 - [4 - (1 H - 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 (Ph₃P)₂Cl₂ (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 (Na₂SO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

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 MnO₂ (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 (SiO₂、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)⁺。

【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 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

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)⁺。

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

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 (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

40

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(Na_2SO_4)そして濃縮した。クロマトグラフィー(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)⁺。

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 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(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)⁺。

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(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)⁺。

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 Na_2CO_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 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO_4)そして濃縮した。クロマトグラフィー(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)⁺。

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 K_2CO_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(Na₂SO₄)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)⁺。

【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 K₂CO₃(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(MgSO₄)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(MgSO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、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)⁺。

【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 K₂CO₃(20 mL)中の 6-キノキサリン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(Na₂SO₄)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)⁺。

【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 K₂CO₃(50 mL)中の 6-キノリン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(MgSO₄)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(MgSO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、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)⁺。

【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K₂CO₃(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(MgSO₄)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)⁺。

【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K₂CO₃(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(MgSO₄)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(MgSO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、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)⁺。

【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(MgSO₄)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、CuSO₄・5H₂O(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(MgSO₄)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K₂CO₃(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(Na₂SO₄)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(3×15 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(MgSO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、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)⁺]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)⁺]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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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) ⁺。

【 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) ⁺。

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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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) ⁺。

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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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) ⁺。

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) ⁺。

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) ⁺。

【 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) ⁺。

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) ⁺。

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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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) ⁺。

【 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)⁺。

【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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

【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) ⁺。

【 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) ⁺。

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 (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 (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 (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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 (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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) ⁺。

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 Na₂CO₃ 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 (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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) ⁺。

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 NaHCO_3 (200 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥し (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)⁺。

【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)⁺。

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 (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)⁺。

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 (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 Na_2CO_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-ピス (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 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_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 (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)⁺。

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 Na_2CO_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 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_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 (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)⁺。 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 NaHCO_3 とに分配し、有機層を Na_2SO_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 (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)⁺。 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 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 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_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)⁺。 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 Na_2SO_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 (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)⁺。 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(SiO₂:10:1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)⁺。

【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)⁺。

【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)⁺。

【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)⁺。

【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)⁺。

【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、Na₂SO₄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)⁺。

【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 (SiO₂ : 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)⁺。

【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NaHCO₃
 とに分配した。有機層をNa₂SO₄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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

【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) ⁺。

【 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) ⁺。

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) ⁺。

【 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) ⁺。

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 Na₂CO₃ (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 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂ 、 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) ⁺。

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) ⁺

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) ⁺。

【 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)⁺。

【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 Na₂CO₃ (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 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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 (W O 9 8 / 0 3 4 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 3 0 に類似した方法により標題の化合物を製造した。MS 2 0 0 (M + H) ⁺。

【 0 3 7 3 】

参考実施例 1 0 4

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

(2 E) - 3 - [4 - (2 - ピリジニル) フェニル] - 2 - プロペナル (5 0 0 m g 、 2 . 4 ミリモル、参考実施例 3 2 に記載の如くして製造された) を 0 の T H F (1 0 m L) 及びメタノール (1 0 m L) に溶解した。ホウ水素化ナトリウム (1 0 9 m g 、 2 . 9 ミリモル) を加えそして混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。水 (1 0 m L) を加えそして混合物を酢酸エチル (3 × 1 5 m L) で抽出した。有機層を集め、乾燥しそして濃縮した。MS 2 1 2 (M + H) ⁺。

10

【 0 3 7 4 】

参考実施例 1 0 5 ~ 1 2 6

参考実施例 1 0 4 の (2 E) - 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 1 0 4 の方法で、下表に列挙された参考実施例 1 0 5 ~ 1 2 6 の化合物を製造する。

【 0 3 7 5 】

【 表 4 6 】

20

| 参考実施例 | 化合物 | MS [(M+H) ⁺] |
|-------|---|-----------------------------|
| 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

【 0 3 7 6 】

参考実施例 1 2 7 ~ 1 5 4

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) ⁺] |
|-------|--|--------------------------|
| 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 (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

【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) ⁺] | |
|-------|------------------------------------|-----------------------------|----|
| 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 MgBr₂ (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 NaHCO₃ 及びブライン (各々 50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

【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(MgSO₄)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)⁺。

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) ⁺] | |
|-------|--|-----------------------|----|
| 172 | (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 | 231 | |
| 173 | (2Z)-2-フルオロ-3-[4-(5-ピリジニル)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 | |

【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 |
| 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 |
| 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 |

10

20

30

【0386】

参考実施例 235

[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(19.83g、80.01モル)及びPd(PPh₃)₄(0.93g、0.80ミリモル)の混合物にピロリジン(100mL)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(9.4mL、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2N NaOH(200mL)で希釈し、ジクロロメタン(2×100mL)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12.76g(91%)が黄褐色固体として得られた。MS 175 (M-H)⁻。

40

【0387】

参考実施例 236

[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 235 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 235 に類似した方法で標題の化合物を製造した。MS 189 (M-H)⁻。

【0388】

参考実施例 237

[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)⁻。

【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% H₂SO₄ (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)⁻。

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 (Ph₃P)₄ (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 (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

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) ⁺] | |
|-------|--|-----------------------------|----|
| 242 | 3-[4-(5-ピリジニル)フェニル]-2-プロピン-1-オール | 211 | |
| 243 | 3-[4-(2-ピリジニル)フェニル]-2-プロピン-1-オール | 210 | |
| 244 | 3-[4-(3-ピリジニル)フェニル]-2-プロピン-1-オール | 210 | |
| 245 | 3-[4-(4-ピリジニル)フェニル]-2-プロピン-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Na₂CO₃(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(MgSO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、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(SiO₂、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)⁺。

【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) ⁺] | |
|-------|--|-----------------------------|----|
| 249 | 3-[4-(3-ピリダジニル)フェニル]-2-プロピン-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-プロピン-1-オール | 241 | |
| 255 | 3-[4-(4-ピリミジニル)フェニル]-2-プロピン-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) ⁺] | |
|-------|--|-----------------------------|----|
| 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NaHCO₃、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(SiO₂、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)⁺。

【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(PPh₃)₄(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Na₂CO₃(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(MgSO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、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)⁺。

【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Na₂CO₃(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(MgSO₄)そして濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、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)⁺。

【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) ⁺] |
|-------|---|-----------------------------|
| 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% Na₂S₂O₃(25 mL)及び水性飽和 NaHCO₃(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(MgSO₄)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)⁺。

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) ⁺] | |
|-------|---|-----------------------------|----|
| 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 NaHCO₃ (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄しそして SiO₂ (5 g) のプラグを通してろ過した。SiO₂ 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 (SiO₂、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)⁺。(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)⁺ 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 (MgSO₄) 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)⁺。

【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 - プロピナールを適当なアルキナー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) ⁺] | |
|-------|---|-----------------------------|----|
| 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-ヒラジニル)-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 O₂、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)⁺。

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 (MgSO₄) そして濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂、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)⁺。

【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)⁺。 10

【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 (MgSO₄) 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)⁺。 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 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層を Na₂SO₄ 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 (SiO₂、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)⁺。 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 NaHCO₃ (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NaHCO₃で注意深くクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄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¹H 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。MS199(M+H)⁺。

【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】

10

【表59】

| 参考実施例 | 化合物 | MS [(M+H) ⁺] |
|-------|--------------------------------------|-----------------------------|
| 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 |

20

30

【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

40

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Na₂CO₃(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NaHCO₃及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄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(SiO₂、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。MS223(M+H)⁺。

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Na₂CO₃(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(SiO₂、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。MS285(M+H)⁺。

【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NaHCO₃に分配し、有機層をNa₂SO₄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。MS287(M+H)⁺。

【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) ⁺] |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 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(SiO₂、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。MS 228(M+H)⁺。

【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。MS 138(M+H)⁺。

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。MS 152(M+H)⁺。

【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。MS 216(M+H)⁺。

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。MS 202(M+H)⁺。

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。MS 216(M+H)⁺。

【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

40

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。MS 228(M+H)⁺。

【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)⁺。

【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)⁺

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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

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)⁺。

【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)⁺。

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 r₃ (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 O₃ 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 O₂ : 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)⁺。

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 N₂ 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)⁺。

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)⁺。

【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) ⁺。

【 0448 】

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) ⁺。

10

【 0449 】

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) ⁺。

【 0450 】

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) ⁺。

20

【 0451 】

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) ⁺。

30

【 0452 】

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) ⁺。

40

【 0453 】

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) ⁺。

【 0454 】

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)⁺。

【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)⁺。

【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)⁺。

【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)⁺。

【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)⁺。

【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 | | Date of mailing of the international search report |
| 30 January 2003 | | 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 WO 0140241 A2 | 28-08-2002 07-06-2001 |
| WO 0075156 | A | 14-12-2000 | EP 1181300 A1 WO 0075156 A1 | 27-02-2002 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