

明 細 書

発明の名称：置換フェニルアゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、血糖降下作用および／または β 細胞もしくは膵臓保護作用を有する新規な置換フェニルアゾール誘導体またはその薬学的に許容され得る塩、および、これらを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主たる特徴とする代謝性疾患である。糖尿病の治療には、一般的に、食事療法および運動療法と共に薬物療法が施される。糖尿病治療薬の一種である経口血糖降下剤としては、インスリン抵抗性を改善するビグアイド剤またはチアゾリジンジオン剤、膵臓 β 細胞からのインスリン分泌を促進するスルホニルウレア剤またはグリニド系薬剤、糖吸収を阻害する α -グルコシダーゼ阻害剤などが使用されている。

[0003] しかし、ビグアイド剤には消化器症状と乳酸アシドーシス、チアゾリジンジオン剤には体重増加と浮腫、スルホニルウレア剤およびグリニド系薬剤には低血糖や長期使用による2次無効、 α -グルコシダーゼ阻害剤には下痢などの副作用があることが報告されている。従って、このような問題を解決した経口血糖降下剤の開発が望まれている。そこで、近年、経口血糖降下剤として新たな構造を有する化合物などが開発されている（例えば、特許文献1～9を参照のこと）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：W02007/116229

特許文献2：W02007/003960

特許文献3：W02007/003962

特許文献4：W02005/061489

発明の概要

発明が解決しようとする課題

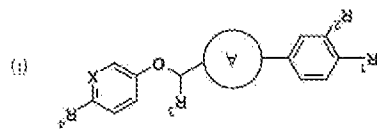
[0005] 本発明は、上記特許文献には記載も示唆もされていない新しい構造を有し、かつ、優れた血糖降下作用または β 細胞もしくは α 細胞の保護作用を有する化合物あるいはその薬学的に許容され得る塩、糖代謝異常により血糖上昇を生ずる1型糖尿病、2型糖尿病などに対して優れた治療効果および/または予防効果を有する医薬組成物、ならびに、 β 細胞または α 細胞保護作用を有する医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、

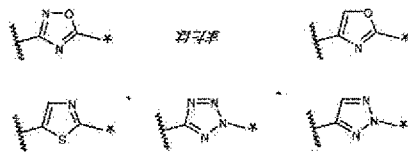
(1) 一般式(I)：

[0007] [化1]



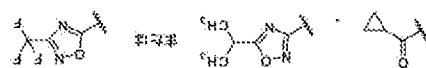
[0008] (式中、環Aは、

[0009] [化2]



[0010] であり、*はベンゼン環との結合位置であり、XはCHまたはNであり、R1は-C(=O)-NH-R5、-NH-C(=O)-NH-R5または-S(=O)2-R5であり、R2は-Fまたは-Hであり、R3は-CH3または-C2H5であり、R4は、

[0011] [化3]

[0012] であり、R⁵は-H、あるいは、1～3個の-OHで置換されていてもよい、C1～C6ア

ルキル基、C3～C6シクロアルキル基または

[0013] [化4]



[0014] である) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

(2) 環Aが、

[0015] [化5]

[0016] であり、R¹が-C(=O)-NH-R⁵または-NH-C(=O)-NH-R⁵であり、R²が-Fであり、R⁴が

[0017] [化6]



[0018] である、前記 (1) に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

(3) 環Aが

[0019] [化7]

[0020] であり、R¹が-C(=O)-NH-R⁵であり、R²が-Fであり、R⁴が

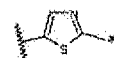
[0021] [化8]



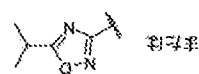
[0022] であり、R⁵がヒドロキシイソプロピル基またはシクロプロピル基である、前記 (1) に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

(4) 環Aが、

[0023] [化9]

[0024] であり、 R^1 が $-C(=O)-NH-R^5$ または $-S(=O)_2-R^5$ であり、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^4 が、

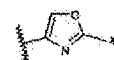
[0025] [化10]

[0026] であり、 R^5 が1～3個の-OHで置換されているもよい。C1～C6アルキル基である、

前記 (1) に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

(5) 環Aが、

[0027] [化11]

[0028] であり、 R^1 が $-C(=O)-NH-R^5$ または $-NH-C(=O)-NH-R^5$ であり、 R^2 が $-F$ であり、 R^3 が $-$ CH_3 であり、 R^4 が、

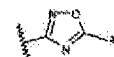
[0029] [化12]

[0030] であり、 R^5 が $-H$ 、あるいは、1～3個の-OHで置換されているもよい、C1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基である、前記 (1) に記載の化合物

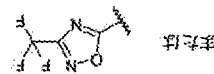
またはその薬学的に許容され得る塩；

(6) 環Aが、

[0031] [化13]

[0032] であり、 R^1 が $-C(=O)-NH-R^5$ または $-NH-C(=O)-NH-R^5$ であり、 R^2 が $-F$ であり、 R^4 が、

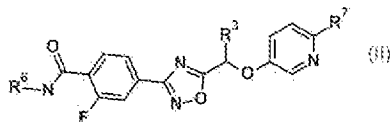
[0033] [化14]



[0034] であり、 R^5 が-H、あるいは、1～3個の-OHで置換されていてもよい、C1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基である、前記（1）に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

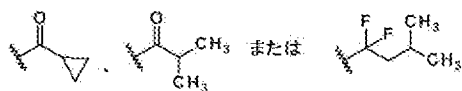
（7）一般式（II）：

[0035] [化15]



[0036] （式中、 R^3 は-CH₃または-C₂H₅であり、 R^6 は1～3個の-OHで置換されていてもよい、C1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基であり、 R^7 は、

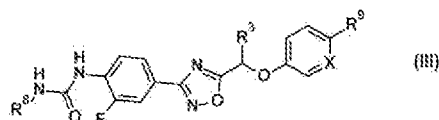
[0037] [化16]



[0038] である）で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

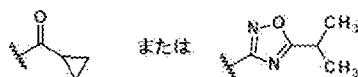
（8）一般式（III）：

[0039] [化17]



[0040] （式中、XはCHまたはNであり、 R^3 は-CH₃または-C₂H₅であり、 R^8 は-H、または、置換基群 α から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基であり、 R^9 は、

[0041] [化18]



[0042] であり、置換基群 α は-OH、-O-C(=O)-O-CH₃または-O-C(=O)-NH-C₂H₅である）で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

（9）以下：

1-[4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3

-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア ;

4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-N-[(1R,2R)-2,3-ジヒドロキシ-1-メチルプロピル]-2-フルオロベンズアミド ;

1-(4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-2-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア ;

4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-テトラゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド ;

4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド ;

4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド ;

N-シクロプロピル-4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロベンズアミド ;

1-{4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア ;

4-{5-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド ;

1-{4-[5-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア ;

4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]ベンズアミド；および

1-{4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩；

(10) 前記(1)～(9)いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬組成物；

(11) 1型糖尿病、2型糖尿病または肥満を治療するための、前記(10)に記載の医薬組成物；

(12) β 細胞または膵臓を保護するための、前記(10)に記載の医薬組成物；

(13) 医薬組成物を製造するための、前記(1)～(9)いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用；

(14) 前記(1)～(9)いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、疾病を治療する方法；
ならびに

(15) 哺乳動物がヒトである前記(14)に記載の方法；
を提供する。

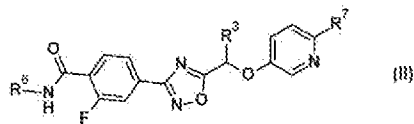
発明の効果

[0043] 本発明により、優れた血糖降下作用または β 細胞もしくは膵臓の保護作用を有する置換フェニルアゾール誘導体またはその薬学的に許容され得る塩、血糖上昇を引き起こす1型糖尿病、2型糖尿病などに対して優れた治療効果および／または予防効果を有する医薬組成物、ならびに、 β 細胞または膵臓の保護効果を有する医薬組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

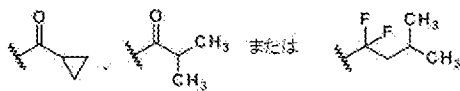
[0044] 本発明の一態様は、一般式(II)：

[0045] [化19]



[0046] (式中、 R^3 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{C}_2\text{H}_5$ であり、 R^6 は、1～3個の $-\text{OH}$ で置換されていてもよい、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル基または $\text{C}3\sim\text{C}6$ シクロアルキル基であり、 R^7 は、

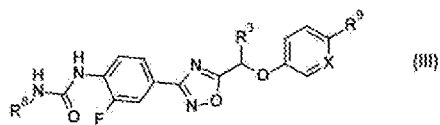
[0047] [化20]



[0048] である) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

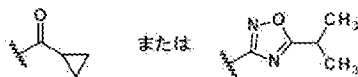
[0049] 本発明の一態様は、一般式 (III) :

[0050] [化21]



[0051] (式中、 X は、 CH または N であり、 R^3 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{C}_2\text{H}_5$ であり、 R^8 は、 $-\text{H}$ 、または、置換基群 α から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル基であり、 R^9 は、

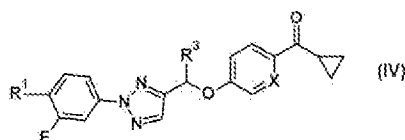
[0052] [化22]



[0053] であり、置換基群 α は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ または $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ である) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

[0054] 本発明の一態様は、一般式 (IV) :

[0055] [化23]

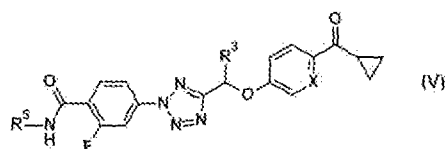


[0056] (式中、 X 、 R^1 および R^3 は前記と同義である。) で表される化合物またはその

薬学的に許容され得る塩である。

[0057] 本発明の一態様は、一般式(V)：

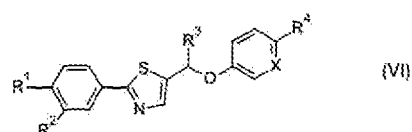
[0058] [化24]



[0059] (式中、X、R³およびR⁵は前記と同義である。) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

[0060] 本発明の一態様は、一般式(VI)：

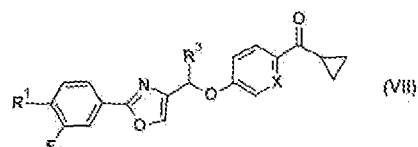
[0061] [化25]



[0062] (式中、X、R¹、R²、R³およびR⁴は前記と同義である。) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

[0063] 本発明の一態様は、一般式(VII)：

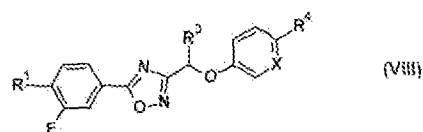
[0064] [化26]



[0065] (式中、X、R¹およびR³は前記と同義である。) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

[0066] 本発明の一態様は、一般式(VIII)：

[0067] [化27]



[0068] (式中、X、R¹、R³およびR⁴は前記と同義である。) で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

[0069] 本明細書において、「C1～C6アルキル基」とは、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状アルキル基をいう。具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などが挙げられる。

[0070] 本明細書において、「C3～C6シクロアルキル基」とは、3～6個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基をいい、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基が挙げられる。

[0071] 本明細書において、「薬学的に許容され得る塩」とは、本発明の化合物と酸または塩基とを反応させることにより形成される塩をいう。

[0072] 塩としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩などの金属塩；アンモニウム塩などの無機塩；t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩などの有機塩などのアミン塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩などが挙げられる。

[0073] 本発明の化合物は、例えば、大気中に放置することにより、水分を吸収し

て水和物になる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0074] 本発明の化合物は、その分子内に不斉炭素原子を有する場合があるので、光学異性体が存在する。これらの異性体、およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、すなわち一般式(I)～(VIII)で表されている。従って、本発明は、一般式(I)～(VIII)で表される化合物の光学異性体、および、この光学異性体の任意の割合の混合物をすべて包含する。このような光学異性体は、例えば、後述の参考例または実施例で示す原料の代わりに光学活性を有する原料を用いて製造することもできる。また、後述の参考例、実施例などを参照して製造された化合物を当該分野で公知の光学分割方法、例えば、ジアステレオマー法、酵素反応法、クロマトグラフィーなどによる光学分割方法を使用して得ることもできる。

[0075] 本発明はまた、一般式(I)～(VIII)で表される化合物の原子の1以上が、その原子の同位体で置換された化合物を包含し得る。同位体には放射性同位体および安定同位体の2種類が存在し、同位体の例としては、例えば、水素の同位体(^2H および ^3H)、炭素の同位体(^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C)、窒素の同位体(^{13}N および ^{15}N)、酸素の同位体(^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O)、フッ素の同位体(^{18}F)などが挙げられる。同位体で標識された化合物を含む組成物は、例えば、治療剤、予防剤、研究試薬、アッセイ試薬、診断剤、インビボ画像診断剤などとして有用である。同位体で標識された化合物、および、同位体で標識された化合物の任意の割合の混合物もすべて本発明に包含される。同位体で標識された化合物は、当該分野で公知の方法により、例えば、後述する本発明の製造方法における原料の代わりに同位体で標識された原料を用いることにより、製造することができる。

[0076] 本発明はまた、一般式(I)～(VIII)で表される化合物のプロドラッグを包含し得る。プロドラッグとは、一般式(I)～(VIII)で表される化合物の誘導体であり、生体内で酵素的または化学的に、本発明の化合物に変換される化合物をいう。

[0077] プロドラッグとしては、分子内のアミノ基がアシル化、アルキル化または

リン酸化された化合物、分子内のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物などが挙げられる（例えば、Povl Krogsgaard-Larsenら、「A Textbook of Drug Design and Development」第二版、harwood academic publishers、1996年、351～385頁参照）。このようなプロドラッグは、当該分野で公知の方法により一般式(I)～(VIII)で表される化合物から製造され得る。

[0078] 本発明の化合物は、公知の化合物から、後述する参考例および実施例に従って、容易に製造することができる。

[0079] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、優れた血糖降下作用を有するため、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全（impaired glucose tolerance: IGT）、肥満、糖尿病関連疾患（例えば、高脂血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドローム、浮腫、心不全、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高尿酸血症、痛風など）または糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症、神経障害、白内障、足壊疽、感染症、ケトosisなど）の治療および／または予防に使用され得る医薬組成物の有効成分として使用され得る。

[0080] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、優れた β 細胞または膵臓保護作用を有するため、 β 細胞または膵臓を保護するために使用され得る医薬組成物の有効成分として使用され得る。

[0081] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩はまた、その他の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧症治療薬などと併用して使用することもできる。

[0082] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含有する医薬組成物は、哺乳動物（例えば、ヒト、ウマ、ウシ、ブタなど、好ましくはヒト）に投与される場合には、全身的または局所的に、経口または非経口で投与され得る。

[0083] 本発明の医薬組成物は、投与方法に応じて適切な形態を選択し、通常用い

られている各種製剤の調製法によって調製できる。

[0084] 経口用の医薬組成物の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などが挙げられる。かかる形態の医薬組成物は、添加剤として通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、希釈剤、湿潤剤などを必要に応じて適宜選択し、常法に従って製造され得る。

[0085] 非経口用の医薬組成物の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤などが挙げられる。かかる形態の医薬組成物は、添加剤として通常用いられる安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着香剤、ゲル化剤、中和剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤などを必要に応じて適宜選択し、常法に従って製造され得る。

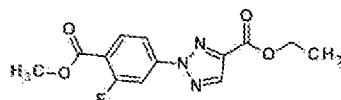
[0086] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の投与量は、症状、年齢、体重などにより異なるが、経口投与の場合には、1日1～数回、成人一人一回当たり、化合物換算量で1～2000mg、好ましくは1～400mgであり、非経口投与の場合には、1日1～数回、成人一人一回当たり、化合物換算量0.01～500mg、好ましくは0.1～300mgである。

[0087] 以下、参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0088] (参考例1) 2-[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

[0089] [化28]



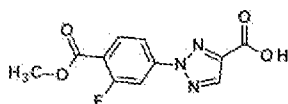
[0090] 4-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル (Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 704 2-7051.) (13.0g、76.9mmol) を3N塩酸水溶液 (108mL) に懸濁し、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (5.57g、80.7mmol) の水 (25mL) 溶液を10分間かけて加えた。同温で30分間攪拌後、得られた反応液を、酢酸ナトリウム (82.0g) および 3-ジメチルアミノアクリル酸エチル (14.3mL) の水 (412mL) およびエタノール (52mL) の混合懸濁液に氷冷下で5分間かけて加えた。同温で90分間攪拌後、反応液に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール (228mL) および水 (114mL) で希釈し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.06g、84.5mmol) および酢酸ナトリウム (13.9g、169mmol) を加えた。室温で2.5時間攪拌後、反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸 (120mL) および無水酢酸 (179mL) で希釈した。60℃で1時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (239mL) で希釈し、炭酸カリウム (106g、0.769mol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (15.9g、収率：71%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.27 (1H, s), 8.13-7.98 (3H, m), 4.49 (2H, q, J = 7 Hz), 3.97 (3H, s), 1.45 (3H, t, J = 7 Hz).

[0091] (参考例2) 2-[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸

[0092] [化29]



[0093] 参考例1で得られた化合物 (15.9g、54.2mmol) のメタノール (159mL) およ

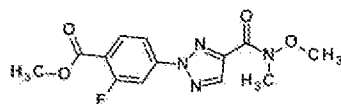
びテトラヒドロフラン（159mL）混合溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液（59.6mL）を5分間かけて滴下した。同温にて1.5時間攪拌後、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液（59.6mL）を加えジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物（12.6g、収率：88%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

13.80 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.16–7.92 (3H, m), 3.90 (3H, s).

[0094] (参考例3) 2-フルオロ-4-{4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}安息香酸メチル

[0095] [化30]



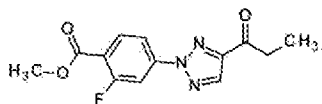
[0096] 参考例2で得られた化合物（12.6g、47.5mmol）、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（5.56g、57.0mmol）、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（10.9g、57.0mmol）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物（8.73g、57.0mmol）のジクロロメタン（189mL）懸濁液に、氷冷下にてトリエチルアミン（15.9mL、0.114mol）を加えた。同温にて15分間、室温にて18時間攪拌後、反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%酢酸エチル/ジクロロメタン）で精製することにより、標記化合物（9.65g、収率：66%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.25 (1H, s), 8.13–7.95 (3H, m), 3.97 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.46 (3H, br s).

[0097] (参考例4) 2-フルオロ-4-(4-プロピオニル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸メチル

[0098] [1731]



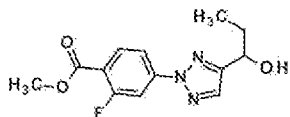
[0099] 参考例3で得られた化合物 (1.67g、5.42mmol) のテトラヒドロフラン (33mL) 懸濁液に、氷冷下にてエチルマグネシウムクロリド (活性化剤として10mol%塩化亜鉛を含有、1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液、7.04mL、7.04mmol) を滴下した。同温にて35分間攪拌後、エチルマグネシウムクロリド (同上、3.52mL、3.52mmol) を追加した。同温にて20分間攪拌後、エチルマグネシウムクロリド (同上、3.52mL、3.52mmol) を追加した。同温にて10分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (0.921g、収率：61%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.27 (1H, s), 8.14-8.10 (1H, m), 8.02-7.95 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.16-3.11 (2H, m), 1.29-1.25 (3H, m).

[0100] (参考例5) 2-フルオロ-4-[4-(1-ヒドロキシプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル]安息香酸メチル

[0101] [1732]



[0102] 参考例4で得られた化合物 (0.231g、0.833mmol) のメタノール (5mL) およびテトラヒドロフラン (5mL) 混合懸濁液に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (49.8mg) を加えた。同温にて2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (0.213g

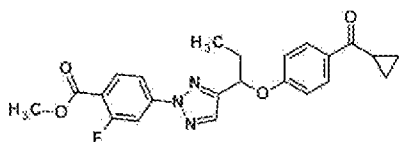
、収率：92%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.09-8.05 (1H, m), 7.93-7.85 (2H, m), 7.81 (1H, s), 4.94-4.89 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.20-2.19 (1H, m), 2.01-1.88 (2H, m), 1.05-1.02 (3H, m).

[0103] (参考例6) 4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸メチル

[0104] [化33]



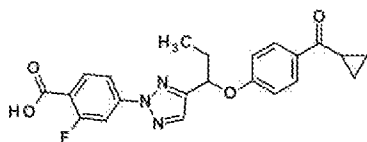
[0105] 参考例5で得られた化合物 (0.206g、0.738mmol)、シクロプロピル (4-ヒドロキシフェニル)メタノン (0.132g、0.811mmol)、およびトリフェニルホスフィン (0.213g、0.811mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、室温にてアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.187g、0.811mmol) を加えた。室温にて5.5時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (0.295g、収率：94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.10-8.06 (1H, m), 7.98-7.86 (4H, m), 7.76 (1H, s), 7.01-6.99 (2H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.62-2.56 (1H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 1.20-1.17 (2H, m), 1.10-1.06 (3H, m), 1.00-0.97 (2H, m).

[0106] (参考例7) 4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0107] [化34]



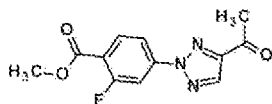
[0108] 参考例6で得られた化合物 (0.282g、0.666mmol) のテトラヒドロフラン (5.6mL) 溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.73mL) を加えた。60℃にて1時間攪拌後、1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.73mL) を追加した。60℃にて1時間攪拌後、室温に戻し、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液 (1.46mL) を加えジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (0.243g、収率：89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.19–8.15 (1H, m), 7.99–7.89 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.03–6.99 (2H, m), 5.53–5.50 (1H, m), 2.63–2.56 (1H, m), 2.22–2.06 (2H, m), 1.21–1.17 (2H, m), 1.11–1.07 (3H, m), 1.01–0.96 (2H, m).

[0109] (参考例8) 4-(4-アセチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸メチル

[0110] [化35]



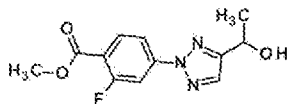
[0111] 参考例3で得られた化合物 (6.60g、21.4mmol) のテトラヒドロフラン (132mL) 懸濁液に、氷冷下にてメチルマグネシウムブロミド (0.99mol/L テトラヒドロフラン溶液、34.6mL、34.3mmol) を滴下した。同温にて1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (4.63g、収率：82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.26 (1H, s), 8.15–8.11 (1H, m), 8.03–7.95 (2H, m), 3.98 (3H, s), 2.71 (3H, s).

[0112] (参考例9) 2-フルオロ-4-[4-(1-ヒドロキシエチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル]安息香酸メチル

[0113] [化36]



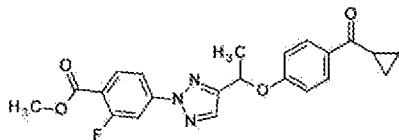
[0114] 参考例8で得られた化合物 (0.185g、0.703mmol) のメタノール (4mL) 懸濁液に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (42.0mg) を加えた。同温にて5時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15%酢酸エチル/ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (0.174g、収率：93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.10–8.05 (1H, m), 7.93–7.86 (2H, m), 7.83 (1H, s), 5.19–5.12 (1H, m), 3.96 (3H, s), 1.65 (3H, d, $J = 7$ Hz).

[0115] (参考例10) 4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸メチル

[0116] [化37]



[0117] 参考例9で得られた化合物 (0.173g、0.652mmol)、シクロプロピル (4-ヒドロキシフェニル)メタノン (0.116g、0.717mmol)、およびトリフェニルホスフィン (0.188g、0.717mmol) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に、室温にてアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.165g、0.717mmol) を加えた。室温にて1時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (0.293g、定量的) を得た。

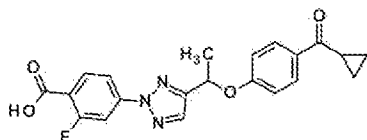
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.10–8.06 (1H, m), 7.99–7.97 (2H, m), 7.93–7.86 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.04–7.00 (2H, m), 5.77–5.73 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.63–2.57 (1H,

m), 1.80 (3H, d, J = 7 Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.01-0.96 (2H, m).

[0118] (参考例 1 1) 4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0119] [化38]



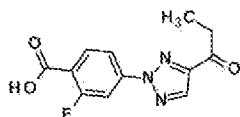
[0120] 参考例10で得られた化合物 (0.290g) のテトラヒドロフラン (5.8mL) 溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.43mL) を加えた。60℃にて1時間攪拌後、室温に戻し、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液 (1.43mL) を加えジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (0.226g、収率：88%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

8.32 (1H, s), 8.12-8.01 (3H, m), 7.94-7.85 (2H, m), 7.18-7.16 (2H, m), 6.02-5.97 (1H, m), 2.87-2.80 (1H, m), 1.75 (3H, d, J = 6 Hz), 0.98-0.96 (4H, m).

[0121] (参考例 1 2) 2-フルオロ-4-(4-プロピオニル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸

[0122] [化39]



[0123] 参考例4で得られた化合物 (0.920g、3.32mmol) のテトラヒドロフラン (18 mL) 溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (7.30mL) を加えた。60℃にて1.5時間攪拌後、室温に戻し、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液 (7.30mL) を加えジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (0.830g、収率：95%) を得た。

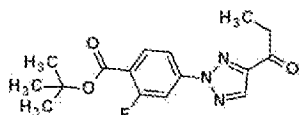
。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

13.54 (1H, br s), 8.67 (1H, s), 8.15–8.11 (1H, m), 8.04–7.97 (2H, m),
3.16–3.10 (2H, m), 1.15–1.12 (3H, m).

[0124] (参考例 1 3) 2-フルオロ-4-(4-プロピオニル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸 tert-ブチル

[0125] [化40]



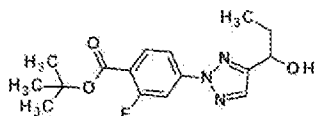
[0126] 参考例12で得られた化合物 (0.920g、3.13mmol) のジクロロメタン (16.5mL) 懸濁液に、室温にてN,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチルアセタール (1.50mL、6.27mmol) を加えた。室温にて19時間攪拌後、N,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチルアセタール (6.00mL、25.1mmol) を追加した。室温にて22時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (0.370g、収率 : 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.26 (1H, s), 8.06–8.02 (1H, m), 7.98–7.90 (2H, m), 3.14 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.62 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0127] (参考例 1 4) 2-フルオロ-4-[4-(1-ヒドロキシプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル]安息香酸tert-ブチル

[0128] [化41]



[0129] 参考例13で得られた化合物 (0.366g、1.15mmol) のメタノール (7mL) およびテトラヒドロフラン (7mL) 溶液に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (100mg、2.52mmol) を加えた。同温にて1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢

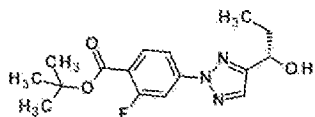
酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25%酢酸エチル/ヘキサン）で精製することにより、標記化合物（0.381g、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.00–7.96 (1H, m), 7.89–7.81 (3H, m), 7.80 (3H, s), 4.93–4.89 (1H, m), 2.21–2.20 (1H, m), 2.01–1.88 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.06–1.02 (3H, m).

[0130] (参考例 15) 2-フルオロ-4-{4-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}安息香酸 tert-ブチル

[0131] [化42]



[0132] 参考例14で得られた化合物（0.369g）のトルエン（5.70mL）溶液に、室温にてリパーゼ（アクリル樹脂担持、from *Candida antarctica*）（45.4 mg）、および酢酸ビニル（0.138mL、1.49mmol）を加えた。室温にて24時間攪拌後、リパーゼ（アクリル樹脂担持、from *Candida antarctica*）（45.4 mg）、および酢酸ビニル（0.138mL、1.49mmol）を追加した。室温にて24時間攪拌後、反応液中の固体をろ別した。得られたろ液の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15%–25%酢酸エチル/ヘキサン）で精製することにより得られた成分をトルエン（2.90mL）にて希釈し、室温にてリパーゼ（同上）（24.0 mg）、および酢酸ビニル（0.0722mL、0.781mmol）を加えた。室温にて67時間攪拌後、反応液中の固体をろ別した。得られたろ液の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15%–25%酢酸エチル/ヘキサン）で精製することにより、標記化合物（0.179g、収率：49%）を得た。

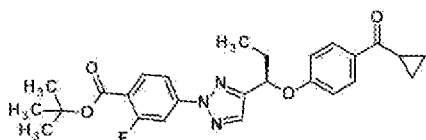
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.00–7.96 (1H, m), 7.89–7.81 (3H, m), 7.80 (3H, s), 4.93–4.89 (1H, m)

, 2.17-2.16 (1H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.06-1.02 (3H, m).

[0133] (参考例 16) 4-(4-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸 tert-ブチル

[0134] [化43]



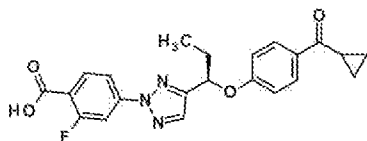
[0135] 参考例15で得られた化合物 (0.172g、0.535mmol)、シクロプロピル (4-ヒドロキシフェニル)メタノン (95.5mg、0.589mmol)、およびトリフェニルホスフィン (0.154g、0.589mmol) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に、室温にてアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.136g、0.589mmol) を加えた。室温にて22時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (0.293g、収率：74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02-7.94 (3H, m), 7.89-7.81 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.03-6.99 (2H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.20-1.17 (2H, m), 1.10-1.07 (3H, m), 1.00-0.96 (2H, m).

[0136] (参考例 17) 4-(4-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0137] [化44]



[0138] 参考例16で得られた化合物 (0.180g、0.387mmol) のジクロロメタン (5.40 mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (1.80mL) を加えた。室温にて2時間

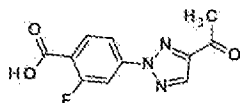
攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣にジエチルエーテルおよびヘキサンを加え、析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (0.114g、収率：72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.19–8.15 (1H, m), 7.99–7.89 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.03–6.99 (2H, m), 5.53–5.50 (1H, m), 2.63–2.56 (1H, m), 2.22–2.06 (2H, m), 1.21–1.17 (2H, m), 1.11–1.07 (3H, m), 1.01–0.96 (2H, m).

[0139] (参考例 18) 4-(4-アセチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-yl)-2-フルオロ安息香酸

[0140] [化45]



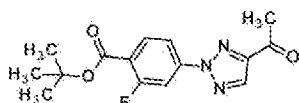
[0141] 参考例8で得られた化合物 (3.00g、11.4mmol) のテトラヒドロフラン (60mL) 溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (25.1mL) を加えた。60°Cにて1時間攪拌後、室温に戻し、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液 (25.1mL) を加えジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (3.02g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.26 (1H, s), 8.15–8.11 (1H, m), 8.03–7.95 (2H, m), 3.98 (3H, s).

[0142] (参考例 19) 4-(4-アセチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-yl)-2-フルオロ安息香酸 tert-ブチル

[0143] [化46]



[0144] 参考例18で得られた化合物 (3.01g) のジクロロメタン (60mL) 懸濁液に、室温にてN,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチルアセタール (16.4mL、68

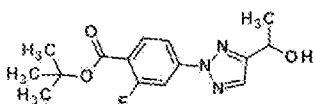
.4mmol) を加えた。室温にて2.5時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製することにより、標記化合物（2.64g、収率：76%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.26 (1H, s), 8.06–7.91 (3H, m), 2.71 (3H, s), 1.63 (9H, s).

[0145] (参考例20) 2-フルオロ-4-[4-(1-ヒドロキシエチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル]安息香酸 tert-ブチル

[0146] [化47]



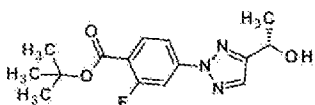
[0147] 参考例19で得られた化合物（2.63g、8.63mmol）のメタノール（52mL）およびテトラヒドロフラン（52mL）溶液に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム（0.756g、19.0mmol）を加えた。同温にて1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30%酢酸エチル/ヘキサン）で精製することにより、標記化合物（1.59g、収率：60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.01–7.97 (1H, m), 7.89–7.81 (3H, m), 5.18–5.12 (1H, m), 1.65 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.62 (9H, s).

[0148] (参考例21) 2-フルオロ-4-{4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}安息香酸 tert-ブチル

[0149] [化48]



[0150] 参考例20で得られた化合物（1.58g）のトルエン（24mL）溶液に、室温にてリパーゼ（アクリル樹脂担持、from *Candida antarctica*）（0.195g）、およ

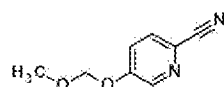
び酢酸ビニル (0.618mL、6.68mmol) を加えた。室温にて42時間攪拌後、反応液中の固体をろ別した。得られたろ液の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%-28%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (0.710g、収率：45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.01-7.97 (1H, m), 7.89-7.81 (3H, m), 5.18-5.12 (1H, m), 1.65 (4H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.62 (9H, s).

[0151] (参考例 2 2) 5-(メトキシメトキシ)ピリジン-2-カルボニトリル

[0152] [化49]



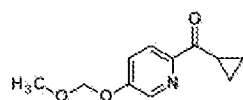
[0153] 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリル (7.24g、60.3mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (70mL) 溶液に、0℃にて60%水素化ナトリウム (3.62g、90.4mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル (9.16m、121mmol) を少しずつ加え、更に同温にて45分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=75：25、v/v) で精製することにより、標記化合物 (8.63g、収率：87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.46 (1H, dd, $J = 3, 1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 9, 1$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.28 (2H, s), 3.50 (3H, s).

[0154] (参考例 2 3) シクロプロピル[5-(メトキシメトキシ)ピリジン-2-イル]メタノン

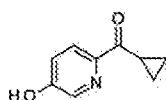
[0155] [化50]



[0156] 参考例22で得られた化合物 (5.58g、34.0mmol) のテトラヒドロフラン (68 mL) 溶液に、0℃にて0.7Mシクロプロピルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (72.9mL、51.0mmol) を20分間かけて加え、同温にて20分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (11.5g) を得た。

[0157] (参考例24) シクロプロピル(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)メタノン

[0158] [化51]



[0159] 参考例23で得られた粗製の化合物 (5.72g) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液に、室温にて1M硫酸 (20mL) を加え、60℃にて2時間半撹拌した。反応液を室温まで冷却し、5M水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性をpH 6に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=80：20→50：50、v/v) で精製することにより、標記化合物 (2.77g、収率：52%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

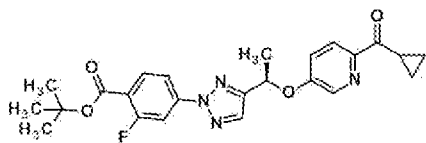
8.32 (1H, dd, J = 3, 1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9, 1 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 3.43-3.35 (1H, m), 1.26-1.21 (2H, m), 1.12-1.06 (2H, m)

.

[0160] (参考例25) 4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-2-フルオロ安息香酸 tert-ブチル

[0161]

[化52]



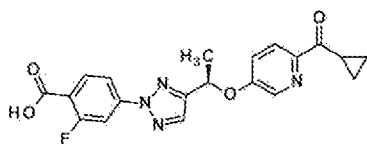
[0162] 参考例21で得られた化合物 (0.707g、2.30mmol)、参考例24で得られた化合物 (0.413g、2.53mmol)、およびトリフェニルホスフィン (0.664g、2.53mmol) のテトラヒドロフラン (14mL) 溶液に、室温にてアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.583g、2.53mmol) を加えた。室温にて18時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (1.08g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.42 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.02–7.98 (2H, m), 7.89–7.81 (3H, m), 7.37–7.34 (1H, m), 5.81–5.76 (1H, m), 3.45–3.38 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.62 (9H, s), 1.22–1.18 (2H, m), 1.08–1.03 (2H, m).

[0163] (参考例26) 4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-2-フルオロ安息香酸

[0164] [化53]



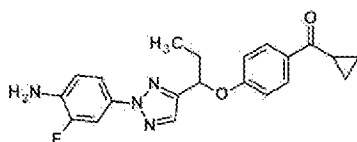
[0165] 参考例25で得られた化合物 (0.108g) のジクロロメタン (21.4mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (10.7mL) を加えた。室温にて1時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣に少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、10%クエン酸水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (0.879g、収率: 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.45 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.18-8.14 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.97-7.89 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.38-7.35 (1H, m), 5.83-5.78 (1H, m), 3.43-3.37 (1H, m), 1.85 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.22-1.19 (2H, m), 1.09-1.04 (2H, m).

[0166] (参考例27) (4-{1-[2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]プロポキシ}フェニル)(シクロプロピル)メタノン

[0167] [化54]



[0168] 参考例7で得られた化合物 (0.500g、1.22mmol) およびトリエチルアミン (0.340mL、2.44mmol) のtert-ブタノール (10mL) 溶液に、室温にてジフェニルリン酸アジド (0.395mL、1.83mmol) を加えた。90℃にて3.5時間攪拌後、室温に戻した。反応液中の溶媒を減圧下、留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、[4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル]カルバミン酸tert-ブチルを含む混合物 (0.616g) を得た。

上記の混合物 (0.610g) のジクロロメタン (12mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (6mL) を加えた。室温にて2時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (242mg、収率：52%) を得た。

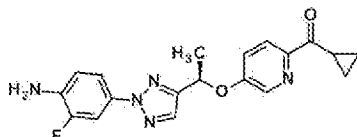
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.97-7.93 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.64-7.61 (2H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 6.86-6.82 (1H, m), 5.49-5.45 (1H, m), 3.85 (2H, br s), 2.62-2.

56 (1H, m), 2.20-2.04 (2H, m), 1.20-1.16 (2H, m), 1.09-1.05 (3H, m), 1.00-0.95 (2H, m).

[0169] (参考例 28) (5-{(1R)-1-[2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]エトキシ}ピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メタノン

[0170] [化55]



[0171] 参考例26で得られた化合物 (0.207g、0.522mmol) およびトリエチルアミン (0.146mL、1.04mmol) のtert-ブタノール (5mL) 溶液に、室温にてジフェニルリン酸アジド (0.169mL、0.783mmol) を加えた。90℃にて2.5時間攪拌後、室温に戻した。反応液中の溶媒を減圧下、留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、(4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-2-フルオロフェニル)カルバミン酸tert-ブチルを含む混合物 (0.287g) を得た。

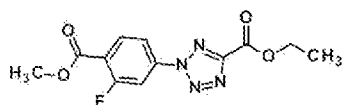
上記の混合物 (0.282g) のジクロロメタン (6mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (3mL) を加えた。室温にて1時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (190mg、収率：99%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.42 (1H, d, J = 3 Hz), 8.00-7.98 (1H, m), 7.72-7.68 (2H, m), 7.64-7.61 (1H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 5.78-5.73 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 1.82 (3H, d, J = 6 Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m).

[0172] (参考例 29) 2-[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチル

[0173] [化56]



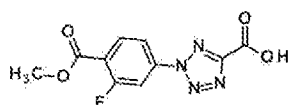
[0174] グリオキシル酸エチル (50%トルエン溶液、4.53g、22.2mmol) のエタノール (86mL) 溶液に、室温にてベンゼンスルホニルヒドラジド (2.55g、14.8mmol) を加えた。室温にて45分間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をピリジン (86mL) で希釈した。これを反応液Aとする。一方、4-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル (Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 7042-7051.) (2.50g、14.8mmol) を4N塩酸水溶液 (18mL) に懸濁し、氷冷下にて亜硝酸ナトリウム (1.12g、16.3mmol) の水 (4mL) 溶液を滴下した。同温で15分間攪拌後、得られた反応液を、氷冷下にて反応液Aに滴下した。同温で4時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (2.01g、収率：46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.22-8.18 (1H, m), 8.13-8.06 (2H, m), 4.62-4.57 (2H, m), 3.99 (3H, s), 1.52-1.49 (3H, m).

[0175] (参考例 30) 2-[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2H-テトラゾール-5-カルボン酸

[0176] [化57]



[0177] 参考例29で得られた化合物 (2.00g、6.80mmol) のテトラヒドロフラン (40mL) 混合溶液に、氷冷下にて水酸化リチウム水和物 (0.314g、7.48mmol)

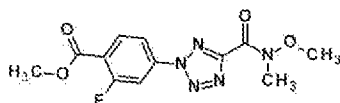
の水 (20mL) 溶液を加えた。同温にて18時間攪拌後、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液 (7.48mL) を加えジクロロメタンで4回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (1.32g、収率 : 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

8.23-8.10 (3H, m), 3.92 (3H, s).

[0178] (参考例 3 1) 2-フルオロ-4-{5-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-2H-テトラゾール-2-イル}安息香酸メチル

[0179] [化58]



[0180] 参考例30で得られた化合物 (1.30g、4.88mmol)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.572g、5.86mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.12g、5.86mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (0.897g、5.86mmol) のジクロロメタン (26mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (1.63mL、11.7mmol) を加えた。室温にて58時間攪拌後、反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (1.18g、収率 : 78%) を得た。

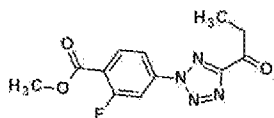
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.21-8.18 (1H, m), 8.11-8.02 (2H, m), 3.99 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.46 (3H, br s).

[0181] (参考例 3 2) 2-フルオロ-4-(5-プロピオニル-2H-テトラゾール-2-イル)安息香酸メチル

[0182]

[化59]



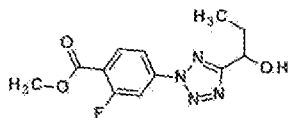
[0183] 参考例31で得られた化合物 (0.600g、1.94mmol) のテトラヒドロフラン (12mL) 溶液に、氷冷下にてエチルマグネシウムクロリド (活性化剤として10mol%塩化亜鉛を含有、1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液、2.52mL、2.52mmol) を滴下した。同温にて200分間攪拌後、エチルマグネシウムクロリド (同上、2.52mL、2.52mmol) を追加した。同温にて1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (0.420g、収率：78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.22-8.18 (1H, m), 8.13-8.06 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.30-3.25 (2H, m), 1.34-1.31 (3H, m).

[0184] (参考例33) 2-フルオロ-4-[5-(1-ヒドロキシプロピル)-2H-テトラゾール-2-イル]安息香酸メチル

[0185] [化60]



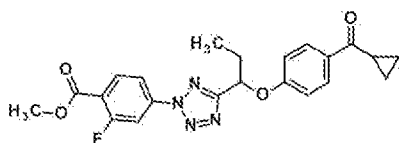
[0186] 参考例32で得られた化合物 (0.419g、1.51mmol) のメタノール (8.5mL) 懸濁液に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (0.756g、19.0mmol) を加えた。同温にて2時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (0.340g、収率：81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.18-8.14 (1H, m), 8.05-7.97 (2H, m), 5.11-5.06 (1H, m), 3.99 (3H, s),
2.65-2.63 (1H, m), 2.18-1.99 (2H, m), 1.08-1.05 (3H, m).

[0187] (参考例34) 4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-テトラゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸メチル

[0188] [化61]



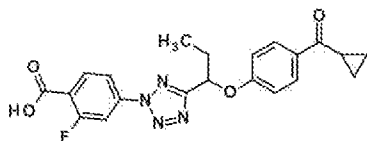
[0189] 参考例33で得られた化合物 (0.330g、1.18mmol)、シクロプロピル(4-ヒドロキシフェニル)メタノン (0.210g、1.30mmol)、およびトリフェニルホスフィン (0.340g、1.30mmol) のテトラヒドロフラン (7mL) 溶液に、室温にてアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.298g、1.30mmol) を加えた。室温にて21時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (23%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (0.414g、収率：83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.17-8.13 (1H, m), 8.03-7.95 (4H, m), 7.08-7.05 (2H, m), 5.67-5.64 (1H, m), 3.98 (3H, s), 2.62-2.56 (1H, m), 2.38-2.21 (2H, m), 1.20-1.16 (2H, m), 1.13-1.09 (3H, m), 1.00-0.97 (2H, m).

[0190] (参考例35) 4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-テトラゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0191] [化62]



[0192] 参考例34で得られた化合物 (0.410g、0.966mmol) のテトラヒドロフラン (8.2mL) 溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.13mL) を加えた。60

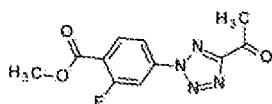
℃にて3時間攪拌後、室温に戻し、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液（2.13mL）を加えジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物（0.396g、収率：100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.25-8.21 (1H, m), 8.06-7.96 (4H, m), 7.08-7.06 (2H, m), 5.68-5.65 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.39-2.22 (2H, m), 1.21-1.17 (2H, m), 1.13-1.10 (3H, m), 1.00-0.97 (2H, m).

[0193] (参考例36) 4-(5-アセチル-2H-テトラゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸メチル

[0194] [化63]



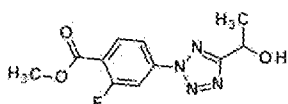
[0195] 参考例31で得られた化合物（0.575g、1.86mmol）のテトラヒドロフラン（11.5mL）溶液に、氷冷下にてメチルマグネシウムブロミド（0.99mol/L テトラヒドロフラン溶液、3.00mL、2.97mmol）を滴下した。同温にて45分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製することにより、標記化合物（0.295g、収率：60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.23-8.06 (3H, m), 4.00 (3H, s), 2.86 (3H, s).

[0196] (参考例37) 2-フルオロ-4-[5-(1-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-2-イル]安息香酸メチル

[0197] [化64]



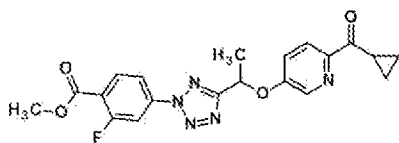
[0198] 参考例36で得られた化合物 (0.294g、1.11mmol) のメタノール (4.4mL) およびテトラヒドロフラン (4.4mL) 混合懸濁液に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (97.5 mg、2.45mmol) を加えた。同温にて30分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12%酢酸エチル/ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 (0.258g、収率 : 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.19-8.15 (1H, m), 8.05-7.97 (2H, m), 5.34-5.28 (1H, m), 3.99 (3H, s), 1.76 (3H, d, $J = 7$ Hz).

[0199] (参考例38) 4-[5-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-2H-テトラゾール-2-イル]-2-フルオロ安息香酸メチル

[0200] [化65]



[0201] 参考例37で得られた化合物 (0.255g、0.958mmol)、参考例24で得られた化合物 (0.172g、1.05mmol)、およびトリフェニルホスフィン (0.340g、1.30mmol) のテトラヒドロフラン (7mL) 溶液に、室温にてアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.276g、1.05mmol) を加えた。室温にて18時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (0.345g、収率 : 88%) を得た。

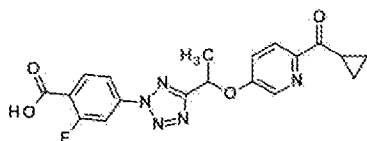
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.47-8.46 (1H, m), 8.18-8.14 (1H, m), 8.03-7.95 (3H, m), 7.45-7.42 (1H, m), 5.96-5.91 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.45-3.38 (1H, m), 1.97 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m).

[0202] (参考例39) 4-[5-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]

オキシ}エチル)-2H-テトラゾール-2-イル]-2-フルオロ安息香酸

[0203] [化66]



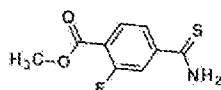
[0204] 参考例38で得られた化合物 (0.337g、0.819mmol) のテトラヒドロフラン (6.7mL) 溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.80mL) を加えた。60℃にて75分間攪拌後、室温に戻し、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液 (1.80mL) を加えジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (0.283g、収率：87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.49 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.24–8.20 (1H, m), 8.06–7.98 (3H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.97–5.92 (1H, m), 3.42–3.36 (1H, m), 1.98 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.23–1.19 (2H, m), 1.09–1.04 (2H, m).

[0205] (参考例40) 4-(アミノカルボノチオイル)-2-フルオロ安息香酸メチル

[0206] [化67]



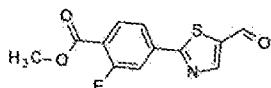
[0207] 4-シアノ-2-フルオロ安息香酸メチル (W02010115751) (7.37g、41.1mmol) および塩化マグネシウム6水和物 (10.0g、49.4mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (74mL) 懸濁液に、室温にて硫化水素ナトリウム水和物 (9.22g、0.165mol) を加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に水 (148mL) を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体を1N塩酸水溶液 (148mL) に加え、20分間攪拌した。反応液中の固体をろ取することにより、標記化合物 (7.63g、収率：87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

10.21 (1H, s), 9.75 (1H, s), 7.94–7.90 (1H, m), 7.79–7.72 (2H, m), 3.88–3.87 (3H, m).

[0208] (参考例 4 1) 2-フルオロ-4-(5-ホルミル-1,3-チアゾール-2-イル)安息香酸メチル

[0209] [化68]



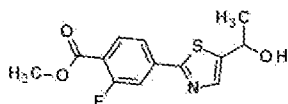
[0210] 参考例40で得られた化合物 (5.00g、23.5mmol) および炭酸水素ナトリウム (5.91g、70.4mmol) のテトラヒドロフラン (100mL) 懸濁液に、室温にて2-ブロモマロンアルデヒド (5.31g、35.2mmol) を加えた。60℃にて5時間攪拌後、空冷し、反応液に水 (1L) を加え析出した固体をろ取した。得られた固体をジクロロメタン (300mL) で希釈し攪拌した後、反応液中の固体をろ別した。得られたろ液の溶媒を減圧下、留去し、得られた残渣を酢酸エチル (150 mL) で希釈した。加熱還流下で攪拌後、氷冷し、析出した固体をろ取することにより、標記化合物 (4.08g、収率：66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

10.12 (1H, m), 8.86–8.85 (1H, m), 8.05–8.02 (3H, m), 3.90–3.89 (3H, m).

[0211] (参考例 4 2) 2-フルオロ-4-[5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]安息香酸メチル

[0212] [化69]



[0213] 参考例41で得られた化合物 (2.00g、7.54mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 懸濁液に、氷冷下にてメチルマグネシウムブロミド (1.12mol/L テトラヒドロフラン溶液、8.75mL、9.80mmol) を滴下した。同温にて2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

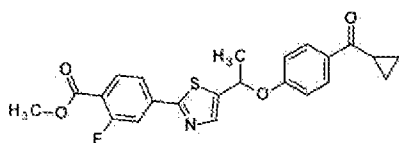
ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製することにより、標記化合物（1.75g、収率：83%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.01-7.98 (1H, m), 7.73-7.71 (3H, m), 5.25-5.20 (1H, m), 3.96-3.95 (3H, m), 2.34-2.32 (1H, m), 1.67-1.65 (3H, m).

[0214] (参考例43) 4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸メチル

[0215] [化70]



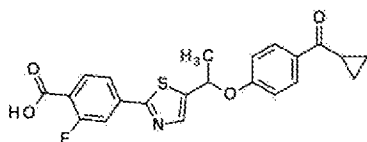
[0216] 参考例42で得られた化合物（0.870g、3.09mmol）、シクロプロピル(4-ヒドロキシフェニル)メタノン（0.552g、3.40mmol）、およびトリフェニルホスフィン（0.892g、3.40mmol）のテトラヒドロフラン（17mL）溶液に、室温にてアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル（0.783g、3.40mmol）を加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（33%-43% 酢酸エチル/ヘキサン）で精製することにより、標記化合物（0.464g、収率：35%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.01-7.96 (3H, m), 7.82 (1H, m), 7.72-7.71 (1H, m), 7.70-7.69 (1H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 5.81-5.77 (1H, m), 3.95 (3H, s), 2.63-2.57 (1H, m), 1.83 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m).

[0217] (参考例44) 4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0218] [化71]



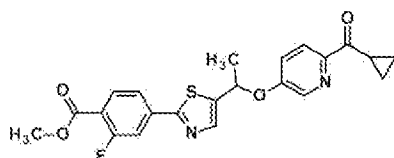
[0219] 参考例43で得られた化合物 (0.456g、1.07mmol) のテトラヒドロフラン (9.1mL) 溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (5.36mL) を加えた。80℃にて135分間攪拌後、室温に戻し、反応液に水およびジエチルエーテルを加え分液した。得られた水層に1N塩酸水溶液 (5.36mL) を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (0.440g、収率：100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

13.44 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 8.02–7.93 (3H, m), 7.83–7.79 (2H, m), 7.19–7.15 (2H, m), 6.20–6.15 (1H, m), 2.86–2.80 (1H, m), 1.75–1.74 (3H, m), 0.98–0.96 (4H, m).

[0220] (参考例45) 4-[5-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-フルオロ安息香酸 メチル

[0221] [化72]



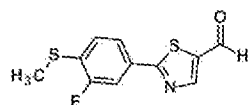
[0222] 参考例42で得られた化合物 (100mg、0.355mmol) および参考例24で得られた化合物 (63.8mg、0.391mmol) のテトラヒドロフラン (1.8mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (102mg、0.391mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (90.0mg、0.391mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=90：10→75：25、v/v) で精製することにより、標記化合物 (89.6mg、収率：59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.40 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.03–7.97 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.73–7.69 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.82 (1H, q, $J = 6$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.45–3.37 (1H, m), 1.86 (4H, d, $J = 6$ Hz), 1.22–1.17 (2H, m), 1.09–1.03 (2H, m).

[0223] (参考例 4 6) 2-[3-フルオロ-4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボアルデヒド

[0224] [化73]



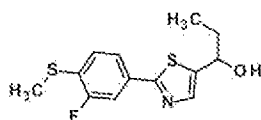
[0225] 4-(メチルチオ)チオベンズアミド (1.50g、8.18mmol) のテトラヒドロフラン (40mL) 溶液に、室温にて炭酸水素ナトリウム (2.06g、24.6mmol) およびブロモマロンアルデヒド (1.85g、12.3mmol) を加え、60℃にて1時間半撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル (5 : 1、v/v) 混液で洗浄することにより、標記化合物 (1.74g、収率 : 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

10.03 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.26 (1H, s), 2.54 (3H, s).

[0226] (参考例 4 7) 1-{2-[3-フルオロ-4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル}プロパン-1-オール

[0227] [化74]



[0228] 参考例46で得られた化合物 (1.74g、7.39mmol) のテトラヒドロフラン (37 mL) 溶液に、0℃にて塩化亜鉛 (403mg、2.96mmol) を加え、続いて1.00Mエチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (8.87mL、8.87mmol) をゆっくりと加え、同温にて30分間撹拌した後、更に1.00Mエチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (8.87mL、8.87mmol) をゆっくりと加え、同温にて30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ

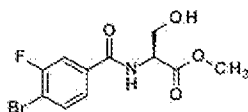
ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 (1.51g、収率 : 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.83 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.90 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.18 (1H, br s), 1.97–1.84 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0229] (参考例 4 8) N-(4-ブromo-3-フルオロベンゾイル)-L-セリン メチルエステル

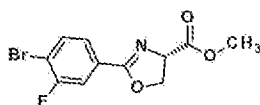
[0230] [化75]



[0231] 4-ブromo-3-フルオロ安息香酸 (1.00g、4.57mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (34mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (839mg、5.48mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.05g、5.48mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した後、L-セリンメチルエステル塩酸塩 (1.42g、9.13mmol) およびトリエチルアミン (1.27mL、9.13mmol) を加え、更に同温にて15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (1.63g) を得た。

[0232] (参考例 4 9) (4S)-2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 メチル

[0233] [化76]



[0234] 参考例48で得られた粗製の化合物 (1.00g) をジクロロメタン (16mL) に溶解し、 -78°C にて三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄 (614 μL 、4.69mmol) を加

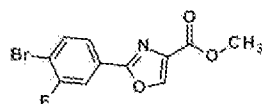
え、同温にて1時間攪拌した後、炭酸カリウム（1.30g、9.37mmol）を加え、40分間かけて室温まで昇温した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20→30：70、v/v）で精製することにより、標記化合物（625mg、収率：74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.73 (1H, dd, $J = 9, 1$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8, 1$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8, 6$ Hz), 4.95 (1H, dd, $J = 11, 8$ Hz), 4.72 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 11, 9$ Hz), 3.83 (3H, s).

[0235] (参考例50) 2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 メチル

[0236] [化77]



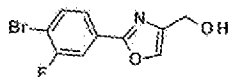
[0237] 参考例49で得られた化合物（400mg、1.32mmol）をジクロロメタン（6.6mL）に溶解し、室温にて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（613 μ L、4.10mmol）およびブromotriクロロメタン（404 μ L、4.10mmol）を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30→30：70、v/v）で精製することにより、標記化合物（368mg、収率：93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.31 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.80 (1H, td, $J = 8, 2$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 3.97 (3H, s).

[0238] (参考例51) [2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メタノール

[0239] [化78]



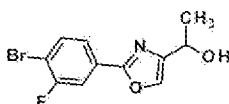
[0240] 参考例50で得られた化合物 (363mg、1.21mmol) をジクロロメタン (12mL) に溶解し、 -78°C にて1.02M-水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (1.19mL、1.21mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した後、更に1.02M-水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (1.19mL、1.21mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。続いて、室温にて飽和塩化アンモニウム水溶液 (600 μL) を加え、同温にて1時間攪拌し、生じた不溶物をセライトろ過により除去した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=75：25 $\rightarrow$ 50：50、v/v) で精製することにより、標記化合物 (195mg、収率：59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.78 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 4.69 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.06 (1H, br s).

[0241] (参考例52) 1-[2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エタノール

[0242] [化79]



[0243] 参考例51で得られた化合物 (1.55g、5.70mmol) をジクロロメタン (15mL) に溶解し、室温にてDess-Martinペルヨージナン (3.62g、8.55mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および1M亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温にて5分間攪拌した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣 (1.61g) をテトラヒドロフラン (50mL) 溶解し、 0°C にて1.10Mメチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (5.70mL、6.27mmol) を10分

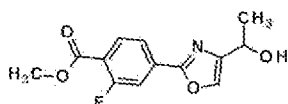
間かけて加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に1M塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30→50：50、v/v）で精製することにより、標記化合物（1.37g、収率：84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.78 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 7.61 (1H, s), 4.95–4.88 (1H, m), 2.27 (1H, br s), 1.58 (3H, d, $J = 6$ Hz).

[0244] (参考例53) 2-フルオロ-4-[4-(1-ヒドロキシメチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]安息香酸 メチル

[0245] [化80]



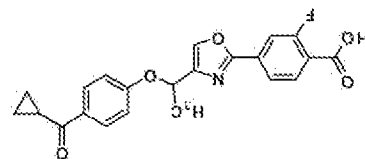
[0246] 参考52で得られた化合物（1.37g、4.79mmol）のジメチルホルムアミド(25mL)-メタノール(25mL)溶液に、室温にてトリエチルアミン（2.00mL、14.4mmol）および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物（782mg、0.958mmol）を加え、一酸化炭素気流下80℃にて5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水を加えて室温にて激しく攪拌し、生じた不溶物をセライトろ過により除去した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50、v/v）で精製することにより、標記化合物（1.06g、収率：83%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.03 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8, 1$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 11, 1$ Hz), 7.65 (1H, s), 4.97–4.90 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.27 (1H, d, $J = 5$ Hz), 1.59 (3H, d, $J = 8$ Hz).

[0247] (参考例 54) 4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシエチル]-1,3-オキサゾール-2-イル}オロ安息香酸

[0248] [化81]



[0249] 参考例 53 で得られた化合物 (406mg, 1.53mmol) およびシクロプロピル(4

-ヒドロキシフェニル)メタノール (273mg, 1.68mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (15mL) に、室温にてトリフェニルホスファイン (442mg, 1.68mmol) およびアジカルボクシ-tert-ブチル (388mg, 1.68mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1→1:1, v/v) で精製した。続いて、得られた化合物をテトラヒドロフラン (4mL)、メタノール (4mL) に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液 (0.765mL, 1.53mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1→1:4, v/v) で精製することにより、標記化合物 (311mg, 収率: 51%) を得た。

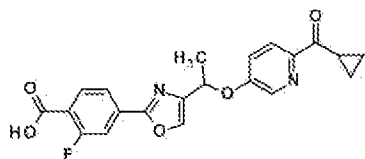
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.18-8.05 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.95-7.80 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 9 Hz), 5.55 (1H, q, J = 6 Hz), 2.66-2.57 (1H, m), 1.76 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m).

[0250] (参考例 55) 4-[4-(1-{6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル}オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]オロ安息香酸

[0251]

[化82]



[0252] 参考例53で得られた化合物 (1.05g、3.96mmol) および参考例24で得られた化合物 (646mg、3.96mmol) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液に、0℃にてトリフェニルホスフィン (1.14g、4.35mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (1.00g、4.35mmol) を加え、同温にて5分間攪拌した後、更に室温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=90：10→75：25、v/v) で精製することにより得られた生成物 (1.16g) をテトラヒドロフラン (4.0mL) -メタノール (4.0mL) 混液に溶解し、続いて室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液 (4.0mL) を加え、同温にて15分間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄し、1M硫酸を加えて液性をpH 6に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテル (2：1、v/v) 混液で洗浄することにより、標記化合物 (904mg、収率：58%) を得た。

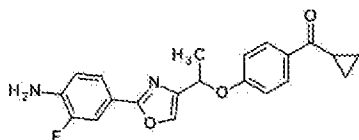
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.45 (1H, d, J = 3 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.58 (1H, q, J = 7 Hz), 3.45-3.37 (1H, m), 1.81 (3H, d, J = 7 Hz), 1.24-1.19 (2H, m), 1.10-1.04 (2H, m).

[0253] (参考例56) (4-{1-[2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}フェニル)(シクロプロピル)メタノン

[0254]

[化83]



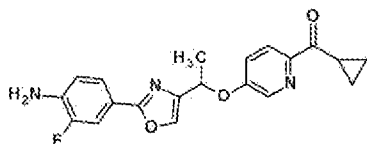
[0255] 参考例 5 4 で得られた化合物 (311mg、0.786mmol) のtert-ブタノール (15 mL) 溶液に、室温にてトリエチルアミン (0.121mL、0.865mmol) およびジフェニルリン酸アジド (0.186mL、0.865mmol) を加え、60℃にて5時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→1：1、v/v) で精製した。続いて、得られた化合物の塩化メチレン (2mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (1mL) の塩化メチレン (1mL) 溶液を加え、同温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→1：2、v/v) で精製することにより、標記化合物 (123mg、収率：44%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.67-7.61 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 7 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.52 (1H, q, J = 6 Hz), 3.27 (2H, bs), 2.64-2.56 (1H, m), 1.74 (3H, d, J= 6 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.02-0.96 (2H, m).

[0256] (参考例 5 7) (5-{1-[2-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エトキシ}ピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メタノン

[0257] [化84]



[0258] 参考例 5 5 で得られた化合物 (411mg、1.04mmol) のtert-ブタノール (5mL) 溶液に、室温にてトリエチルアミン (0.174mL、1.25mmol) およびジフェニ

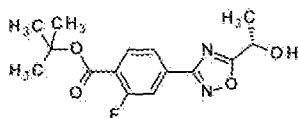
ルリン酸アジド (0.268mL、1.25mmol) を加え、90℃にて6時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→1：1、v/v) で精製した。続いて、得られた化合物の塩化メチレン (2mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (2mL) を加え、同温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→1：2、v/v) で精製することにより、標記化合物 (326mg、収率：86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.49-8.48 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.43-7.39 (1H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 9, 9$ Hz), 5.57 (1H, q, $J = 6$ Hz), 3.45-3.38 (1H, m), 1.78 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.25-1.20 (2H, m), 1.10-1.06 (2H, m).

[0259] (参考例 58) 2-フルオロ-4-{5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}安息香酸tert-ブチル

[0260] [化85]



[0261] (2S)-2-アセトキシプロピオン酸 (14.4g、109mmol) のジメチルホルムアミド (540mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (16.7g、109mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (41.8g、218mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した後、4-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル (W02011016469) (27.7g、109mmol) を加え、同温にて10分間攪拌した後、更に90℃にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応液に水および10%食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を10%食塩水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下

溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→85：15、v/v）で精製することにより得られた化合物（32.1g、91.6mmol）をメタノール（360mL）に溶解し、氷冷下にて炭酸カリウム（12.7g、91.6mmol）を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に2M塩酸を加えて液性をpH 6.0に調整し、減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより、標記化合物（26.4g、収率：93%）を得た。

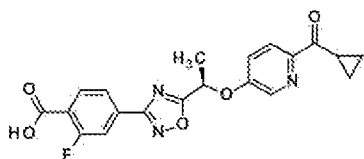
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.97 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5.18 (1H, q, $J = 7$ Hz), 1.73 (4H, d, $J = 7$ Hz), 1.60 (9H, s);

MS (FAB) m/z : 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0262] (参考例59) 4-{5-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ安息香酸

[0263] [化86]



[0264] 参考例58で得られた化合物（500mg、1.62mmol）および参考例24で得られた化合物（291mg、1.78mmol）のテトラヒドロフラン（8.0mL）溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン（468mg、1.78mmol）およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル（411mg、1.78mmol）を加え、同温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→75：25、v/v）で精製することにより得られた粗生成物（1.18g）をアセトニトリル（5.0mL）に溶解し、続いて室温にて濃硫酸（400 μ L）を加え、80℃にて30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて液性をpH 6に調整し、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

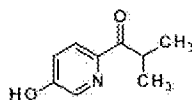
で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30→0：100、v/v）で精製することにより、標記化合物（431mg、収率：67 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.48 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 11, 2$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.80 (1H, q, $J = 7$ Hz), 3.44–3.37 (1H, m), 1.97 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.24–1.19 (2H, m), 1.11–1.05 (2H, m).

[0265] (参考例 60) 1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

[0266] [化87]



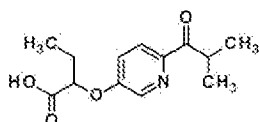
[0267] 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリル (5.00g、41.6mmol) のテトラヒドロフラン (80mL) 溶液に、0℃にて1.0Mイソプロピルマグネシウムクロリド-テトラヒドロフラン溶液 (104mL、104mmol) をゆっくりと加え、同温にて3間攪拌した。反応液に1M塩酸を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて液性をpH 6に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20→50：50、v/v）で精製することにより、標記化合物 (3.35g、収率：49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.31 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 4.05–3.98 (1H, m), 1.20 (6H, d, $J = 7$ Hz).

[0268] (参考例 61) 2-[(6-イソブチリルピリジン-3-イル)オキシ]酪酸

[0269] [化88]



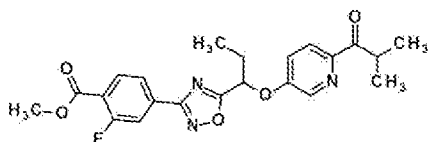
[0270] 参考例60で得られた化合物 (2.83g、17.1mmol) および2-ブロモ酪酸エチル (4.97g、25.5mmol) のアセトニトリル (23mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (4.81g、34.8mmol) を加え、80℃にて45分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=100：0→85：15、v/v) で精製することにより得られた化合物 (4.89g) をテトラヒドロフラン (20mL) -メタノール(20mL)に溶解し、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液 (20.6mL) を加え、同温にて1時間半攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄し、2M塩酸を加えて液性を酸性に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより、標記化合物 (4.36g、収率：100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.35 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 9$, 3 Hz), 4.74 (1H, dd, $J = 7$, 5 Hz), 4.04-3.95 (1H, m), 2.17-2.03 (2H, m), 1.19 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0271] (参考例62) 2-フルオロ-4-(5-{1-[(6-イソブチリルピリジン-3-イル)オキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸 メチル

[0272] [化89]



[0273] 参考例61で得られた化合物 (1.18g、4.71mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (722 mg、4.71mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.81g、9.43mmol) を加え、同温にて15分間攪拌し、続いて4-ア

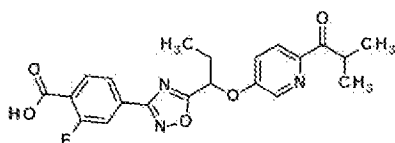
ミノ(ヒドロキシイミノ)メチル-2-フルオロ安息香酸メチル (W02011016469)、(1.00g、4.71mmol)を加え、同温にて15分間攪拌した後、更に100℃にて2時間半攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0→70：30、v/v)で精製することにより、標記化合物(1.68g、収率：84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.42 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 11, 2$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.54 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 4.07-4.00 (1H, m), 3.97 (3H, s), 2.38-2.24 (2H, m), 1.18 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1.16 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0274] (参考例63) 2-フルオロ-4-(5-{1-[(6-イソブチリルピリジン-3-イル)オキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸

[0275] [化90]



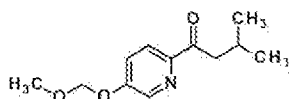
[0276] 参考例62で得られた化合物(1.68g、3.93mmol)のテトラヒドロフラン(5.0 mL)-メタノール(5.0 mL)溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液(4.72 mL、4.72mmol)を加え、同温にて15分間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄し、1M塩酸を加えて液性を酸性に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテル混液で洗浄することにより、標記化合物(1.50g、収率：93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.45 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8, 1$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 11, 1$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 4.08–3.98 (1H, m), 2.41–2.23 (2H, m), 1.18 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0277] (参考例64) 1-[5-(メトキシメトキシ)ピリジン-2-イル]-3-メチルブタン-1-オン

[0278] [化91]



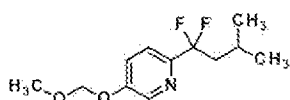
[0279] 参考例22で得られた化合物 (1.00g、6.09mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液に、 0°C にて1.0Mイソブチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (9.14mL、9.14mmol) をゆっくりと加え、同温にて1時間半撹拌した。反応液に2M塩酸を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて液性を塩基性に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=100：0→80：20、v/v) で精製することにより、標記化合物 (1.24g、収率：91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.41 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.27 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.05 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.36–2.26 (1H, m), 0.99 (6H, d, $J = 6$ Hz).

[0280] (参考例65) 2-(1,1-ジフルオロ-3-メチルブチル)-5-(メトキシメトキシ)ピリジン

[0281] [化92]



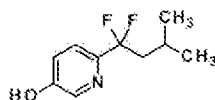
[0282] 参考例64で得られた化合物 (493mg、2.21mmol) に、室温にて三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄 (868 μ L、6.62mmol) およびエタノール (1滴) を加え、同温にて6日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 $\rightarrow$ 85 : 15、v/v) で精製することにより、標記化合物 (144mg、収率 : 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.42 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.23 (2H, s), 3.50 (3H, s), 2.22 (2H, td, $J = 18, 7$ Hz), 1.93–1.84 (1H, m), 0.95 (6H, d, $J = 7$ Hz).

[0283] (参考例 6 6) 6-(1,1-ジフルオロ-3-メチルブチル)ピリジン-3-オール

[0284] [化93]



[0285] 参考例65で得られた化合物 (137mg、0.559mmol) のテトラヒドロフラン (2.0mL) 溶液に、室温にて2M塩酸 (2.0mL) を加え、50 $^{\circ}\text{C}$ にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1M水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性をpH 7に調整した後、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-ジクロロメタン混液で洗浄することにより、標記化合物 (88.0mg、収率 : 79%) を得た。

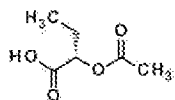
(500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.27 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 2.20 (2H, td, $J = 18, 7$ Hz), 1.92–1.83 (1H, m), 0.94 (6H, d, $J = 7$ Hz).

[0286] (参考例 6 7) (2S)-2-アセトキシ酪酸

[0287]

[化94]



[0288] (2S)-2-アミノ酪酸 (10.0g、97.0mmol) の酢酸 (300mL) 溶液に酢酸ナトリウム (11.9g、146mmol)、亜硝酸tert-ブチル (15.0g、146mmol) を氷冷下で加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温にした後に、減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、さらに1,4-ジオキサン (50mL) で2回共沸させることにより、標記化合物 (8.4g、収率：60%) を得た。

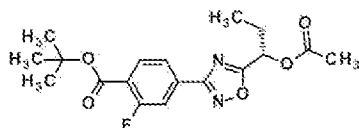
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

5.00 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.94–1.90 (2H, m), 1.03 (3H, t, $J = 7$ Hz);

MS (FAB) m/z : 147 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0289] (参考例68) 4-{5-[(1S)-1-アセトキシプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル

[0290] [化95]



[0291] 参考例67で得られた化合物 (7.8g、53.0mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (200mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (7.2g、53.0mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (20.3g、159mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。参考例2で得られた化合物 (13.5g、53.0mmol) を加え、30分間攪拌し、さらに100℃にて3時間攪拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水および10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→85：15、v/v）で精製することにより、標記化合物（14.7g、収率：76%）を得た。

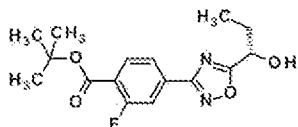
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.96 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 11, 2$ Hz), 5.92 (1H, t, $J = 7$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.16–2.08 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.05 (3H, t, $J = 7$ Hz);

MS (FAB) m/z : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0292]（参考例69）2-フルオロ-4-{5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}安息香酸tert-ブチル

[0293] [化96]



[0294] 参考例68で得られた化合物（14.7g、40.3mmol）のメタノール（100mL）溶液に、氷冷下にて炭酸カリウム（8.4g、61mmol）を加え、同温にて30分撹拌した。同温にて反応液がpH6.0になるまで2N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→80：20、v/v）で精製することにより、標記化合物（12.9g、収率：84%）を得た。

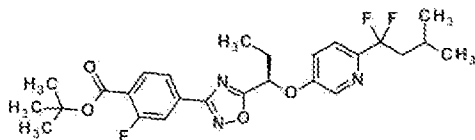
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.97 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.98 (1H, q, $J = 6$ Hz), 2.54 (1H, brs), 2.14–1.96 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.08 (3H, t, $J = 7$ Hz);

MS (FAB $^+$) m/z : 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0295]（参考例70）4-{5-[(1R)-1-{[6-(1,1-ジフルオロ-3-メチルブチル)ピリジン-3-イル]オキシ}プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ安息香酸 tert-ブチル

[0296] [化97]



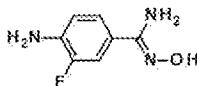
[0297] 参考例69で得られた化合物 (70.5mg、0.219mmol) および参考例66で得られた化合物 (40.0mg、0.199mmol) のテトラヒドロフラン (1.0mL) 溶液に、0℃にてトリフェニルホスフィン (57.4mg、0.219mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (50.4mg、0.219mmol) を加え、同温にて10分間攪拌した後、更に室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=100：0→90：10、v/v) で精製することにより、標記化合物 (87.0mg、収率：87%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 11 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2.38–2.13 (4H, m), 1.91–1.82 (1H, m), 1.16 (3H, t, J = 7 Hz), 0.94 (6H, d, J = 7 Hz).

[0298] (参考例71) 4-アミノ-3-フルオロ-N'-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミダミド

[0299] [化98]



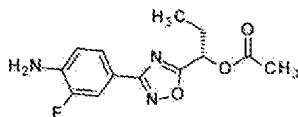
[0300] 4-アミノ-3-フルオロベンゾニトリル (3.00g、22.0mmol) の2-プロパノール (44mL) 溶液に、室温にて50%ヒドロキシルアミン水溶液 (2.18mL、33.1mmol) を加え、70℃にて5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル (4：1、v/v) 混液で洗浄することにより、標記化合物 (3.67g、収率：98%) を得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.35 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.63 (2H, s), 5.33 (2H, s).

[0301] (参考例 7 2) 酢酸 (1S)-1-[3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル

[0302] [化99]



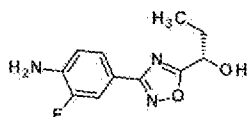
[0303] 参考例67で得られた化合物 (550mg、3.77mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (19mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (577 mg、3.77mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.44g、7.53mmol) を加え、同温にて30分間攪拌し、続いて参考例71で得られた化合物 (637mg、3.77mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した後、更に100℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 → 60 : 40、v/v) で精製することにより、標記化合物 (56 3mg、収率 : 62%) を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.74-7.66 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.90 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.03 (1H, s), 2.19 (3H, d, J = 4 Hz), 2.16-2.04 (2H, m), 1.03 (2 H, t, J = 8 Hz).

[0304] (参考例 7 3) (1S)-1-[3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン-1-オール

[0305] [化100]



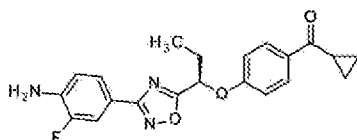
[0306] 参考例72で得られた化合物 (562mg、2.01mmol) のメタノール (10mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (417mg、3.02mmol) を加え、同温にて15分間撹拌した。反応液に1M塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル混液で洗浄することにより、標記化合物 (438mg、収率：92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.74–7.66 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 4.92 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 4.04 (2H, br s), 2.64 (1H, br s), 2.11–1.93 (2H, m), 1.06 (3H, t, $J = 8$ Hz).

[0307] (参考例 7 4) [4-({(1R)-1-[3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}オキシ)フェニル](シクロプロピル)メタノン

[0308] [化101]



[0309]

[0310] 参考例73で得られた化合物 (200mg、0.843mmol) およびシクロプロピル(4-ヒドロキシフェニル)メタノン (150mg、0.927mmol) のテトラヒドロフラン (4.2mL) 溶液に、0℃にてトリフェニルホスフィン (243mg、0.927mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (214mg、0.927mmol) を加え、同温にて5分間撹拌した後、更に室温にて1時間半撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=85：15→70：30、v/v) で精製することにより、標記化合物 (279mg、収率：87 %) を得た。

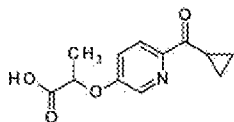
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.72–7.65 (2H, m), 7.03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 5.47 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 4.04 (2H, s), 2

.62-2.56 (1H, m), 2.33-2.16 (2H, m), 1.22-1.17 (2H, m), 1.12 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.01-0.96 (2H, m).

[0311] (参考例 7 5) 2-[[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸

[0312] [化102]



[0313] 参考例24で得られた化合物 (1.00g、6.13mmol) および2-ブロモプロピオン酸メチル (1.02g、6.13mmol) のアセトニトリル (10mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (1.27g、9.19mmol) を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、トルエンで1回抽出し、得られた有機層を1M水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣 (1.44g) をテトラヒドロフラン (7.0mL) -メタノール(7.0mL)に溶解し、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液 (6.93mL、6.93mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄し、1M硫酸を加えて液性をpH 6に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテル (10 : 1、v/v) 混液で洗浄することにより、標記化合物 (1.27g、収率 : 88%) を得た。

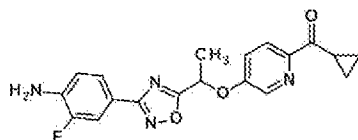
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.38 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 4.93 (1H, q, $J = 7$ Hz), 3.41-3.35 (1H, m), 1.74 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.25-1.20 (2H, m), 1.10-1.05 (2H, m).

[0314] (参考例 7 6) (5-{1-[3-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エトキシ}ピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メタノン

[0315]

[化103]



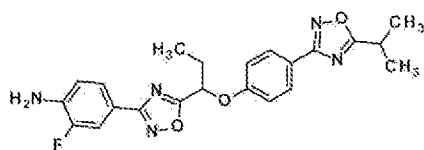
[0316] 参考例75で得られた化合物 (300mg、1.28mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6.4mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (215mg、1.40mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (489mg、2.55mmol) を加え、同温にて30分間攪拌し、続いて参考例71で得られた化合物 (216mg、1.28mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した後、更に100℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=90：10→50：50、v/v) で精製することにより、標記化合物 (401mg、収率：85%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8, 2), 7.38 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.73 (1H, q, J = 7 Hz), 4.06 (2H, s), 3.46-3.93 (1H, m), 1.93 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.19 (2H, m), 1.10-1.04 (2H, m).

[0317] (参考例 77) 2-フルオロ-4-(5-{1-[4-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アニリン

[0318] [化104]



[0319] 2-[4-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]酪酸

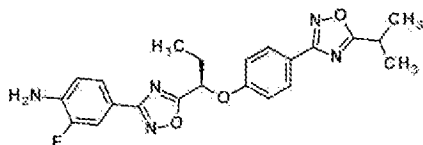
(W02011016469) (4.16g、14.3mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (60mL) 溶液に、室温にてN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.66g、14.3mmol) を加え、同温にて20分間攪拌した。参考例71で得られた化合物 (2.35g、14.3mmol) を加えた後、100℃にて3.5時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→1：2、v/v) で精製することにより、標記化合物 (2.06g、収率：35%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.03 (2H, d, J = 9 Hz), 7.76-7.68 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.49 (1H, t, J = 7 Hz), 4.08 (2H, bs), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.38-2.20 (2H, m), 1.47 (6H, d, J = 7 Hz), 1.13 (3H, t, J = 8 Hz).

[0320] (参考例78) 2-フルオロ-4-(5-((1R)-1-[4-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アニリン

[0321] [化105]



[0322] (2R)-2-[4-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]酪酸 (W02011016469) (1.49g、8.80mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、室温にてN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.53g、13.2mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した。参考例71で得られた化合物 (2.55g、8.80mmol) を加えた後、100℃にて3時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エ

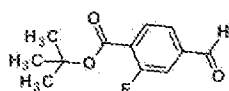
チル=9 : 1→1 : 2、v/v) で精製することにより、標記化合物 (1.69g、収率 : 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.73–7.65 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 5.46 (1H, t, $J = 7$ Hz), 3.30–3.19 (m, 1H), 2.32–2.17 (2H, m), 1.43 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1.13 (3H, t, $J = 8$ Hz).

[0323] (参考例 79) 2-フルオロ-4-ホルミル安息香酸tert-ブチル

[0324] [化106]



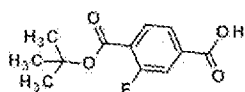
[0325] 4-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル (W02 011016469) (3.90g、17.6mmol) をエタノール (40mL)、酢酸 (40mL) に溶解し、室温にてラネーニッケル (ca. 10g) を加え、水素気流下にて1時間攪拌した。不溶物をセライトろ過により除去した後、ろ液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=95 : 5→2 : 1、v/v) で精製することにより、標記化合物 (2.21g、収率 : 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

10.0 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8, 2$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz), 1.61 (9H, s).

[0326] (参考例 80) 4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロ安息香酸

[0327] [化107]



[0328] 参考例79で得られた化合物 (1.54g、6.87mmol) をtert-ブタノール (15mL)、水 (15mL) に溶解し、室温にてリン酸二水素ナトリウム二水和物 (5.36g

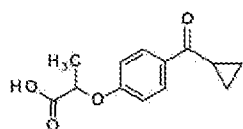
、34.3mmol) および2-メチル-2-ブテン (7.30mL、68.7mmol)、亜塩素酸ナトリウム (2.35g、20.6mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンにて洗浄することにより、標記化合物 (1.16g、収率：70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.97–7.89 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 11, 1$ Hz), 1.62 (9H, s).

[0329] (参考例 8 1) 2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピオン酸

[0330] [化108]



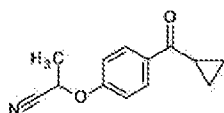
[0331] シクロプロピル(4-ヒドロキシフェニル)メタノン (5.00g、30.8mmol) および2-ブロモプロピオン酸メチル (5.66g、33.9mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (6.39g、46.2mmol) を加え、80℃にて2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いて除去した。ろ液を約半分量まで減圧濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで1回抽出した。得られた有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピオン酸メチルを含有する混合物 (7.99g) を得た。この混合物 (7.99g) をメタノール(100mL)に溶解し、室温にて2M水酸化ナトリウム水溶液 (31mL、62mmol) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加え、2M硫酸を加えて液性をpH 2に調整した。酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1→8：1、v/v) で精製することにより、標記化合物 (7.03g、収率：98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.01-7.99 (2H, m), 6.95-6.93 (2H, m), 4.88 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2.65-2.59 (1H, m), 1.70 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.24-1.20 (2H, m), 1.03-1.01 (2H, m).

[0332] (参考例 8 2) 2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロパンニトリル

[0333] [化109]



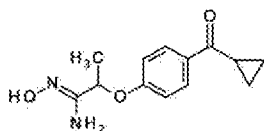
[0334] 参考例81で得られた化合物 (1.03g、4.40mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、室温にてカルボニルジイミダゾール (1.07g、6.60mmol) を加え、同温にて40分間攪拌した。室温にて28%アンモニア水 (7mL、過剰量) を加え、同温にて20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1→酢酸エチル、v/v) で精製した。続いて、得られた化合物およびピリジン (0.708mL、8.79mmol) の塩化メチレン (20mL) 溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸無水物 (0.612mL、4.40mmol) を加え、同温にて20分間攪拌した。0℃にて、反応液に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を水および1M水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→2：1、v/v) で精製することにより、標記化合物 (867mg、収率：92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.99 (1H, q, $J = 7$ Hz), 2.67-2.58 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.39-1.32 (2H, m), 1.06-1.01 (2H, m).

[0335] (参考例 8 3) (1Z)-2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]-N'-ヒドロキシプロパンイミダミド

[0336] [化110]



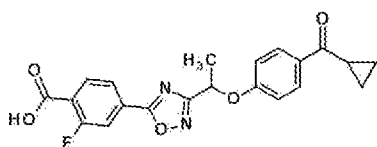
[0337] 参考例82で得られた化合物 (594mg、2.76mmol) のエタノール (4mL) 溶液に、室温にて50%ヒドロキシルアミン水溶液 (0.328mL、5.52mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (648mg、収率：95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.87 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.68 (2H, bs), 2.64-2.57 (2H, m), 1.64 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.25-1.18 (2H, m), 1.04-0.98 (2H, m).

[0338] (参考例84) 4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0339] [化111]



[0340] 参考例80で得られた化合物 (900mg、3.75mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (574mg、3.75mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.44g、7.49mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。室温にて、参考例83で得られた化合物 (930mg、3.75mmol) を加え、室温にて20分間攪拌した後、90℃にて6時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→1：1、v/v) で精製することにより、4-(3-{1-[4-(シクロ

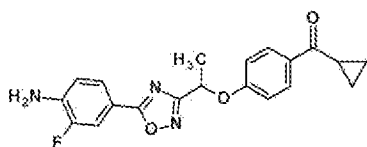
プロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ安息香酸tert-ブチルを含有する混合物を得た。続いて、得られた混合物の塩化メチレン (4mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (2mL) の塩化メチレン (2mL) 溶液を加え、同温にて30分間攪拌した。室温にてトリフルオロ酢酸 (2mL) を加え、同温にて20分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:4, v/v) で精製することにより、標記化合物 (655mg、収率:44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.20-8.14 (1H, m), 8.03-7.92 (4H, m), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.72 (1H, q, $J = 7$ Hz), 2.63-2.56 (1H, m), 1.87 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.21-1.17 (2H, m), 1.01-0.96 (2H, m).

[0341] (参考例85) (4-{1-[5-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エトキシ}フェニル)(シクロプロピル)メタノン

[0342] [化112]



[0343] 参考例84で得られた化合物 (499mg、1.26mmol) のtert-ブタノール (6mL) 溶液に、室温にてトリエチルアミン (0.193mL、1.39mmol) およびジフェニルリン酸アジド (0.299mL、1.39mmol) を加え、80℃にて6時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1→1:1, v/v) で精製した。続いて、得られた化合物の塩化メチレン (2mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (1mL) の塩化メチレン (1mL) 溶液を加え、同温にて30分間攪拌した。室温にてトリフルオロ酢酸 (1mL) を加え、同温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ

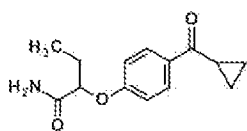
キサン：酢酸エチル＝9：1→1：2、v/v）で精製することにより、標記化合物（255mg、収率：55%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.76–7.72 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.82 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5.66 (1H, q, $J = 7$ Hz), 2.64–2.57 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.21–1.17 (2H, m), 1.02–0.95 (2H, m).

[0344] (参考例 8 6) 2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]ブタンアミド

[0345] [化113]



[0346] シクロプロピル(4-ヒドロキシフェニル)メタノン (4.80g、29.6mmol) のアセトン (24mL) 溶液に、室温にてリン酸三カリウム (8.17g、38.5mmol) および2-ブロモ酪酸エチル (4.77mL、32.6mmol) を加え、加熱還流下にて4時間攪拌した。室温にてリン酸三カリウム (1.57g、7.40mmol) および2-ブロモ酪酸エチル (1.08mL、7.40mmol) を加え、加熱還流下にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、アセトンで1回抽出した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝20：1→1：1、v/v)で精製した。続いて、得られた化合物を水(45mL)に溶解し、室温にて5M水酸化ナトリウム水溶液 (8.78mL、44.4mmol) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物 (7.35g、29.5mmol) のテトラヒドロフラン (150mL) 溶液に、室温にてカルボニルジイミダゾール (7.20g、44.4mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。室温にて28%アンモニア水 (30mL、過剰量) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→酢酸

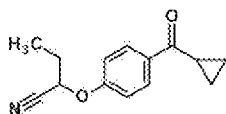
エチル、v/v) で精製することにより、標記化合物 (6.41g、収率 : 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.28 (1H, bs), 5.74 (1H, bs), 4.62 (1H, dd, $J = 6, 5$ Hz), 2.66–2.52 (1H, m), 2.10–1.95 (2H, m), 1.25–1.20 (2H, m), 1.10–1.00 (5H, m).

[0347] (参考例 87) 2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]ブタノニトリル

[0348] [化114]



[0349] 参考例86で得られた化合物 (6.41g、25.9mmol) およびピリジン (4.18mL、51.8mmol) の塩化メチレン (130mL) 溶液に、 0°C にてトリフルオロ酢酸無水物 (3.61mL、25.9mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。 0°C にて反応液に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出し、得られた有機層を1M塩酸、1M水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 2 : 1、v/v) で精製することにより、標記化合物 (5.81g、収率 : 98%) を得た。

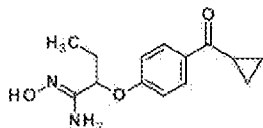
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.05 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 6$ Hz), 2.67–2.60 (1H, m), 2.19–2.12 (2H, m), 1.28–1.17 (5H, m), 1.06–0.97 (2H, m).

[0350] (参考例 88) (1Z)-2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]-N'-ヒドロキシブタンイミダミド

[0351]

[化115]



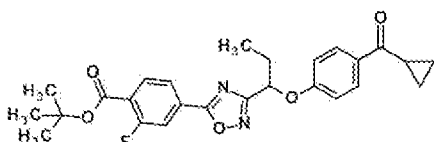
[0352] 参考例87で得られた化合物 (5.81g、25.3mmol) のエタノール (120mL) 溶液に、室温にて50%ヒドロキシルアミン水溶液 (3.01mL、50.7mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (6.61g、収率：95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.70 (2H, s), 4.62–4.55 (1H, m), 3.72 (1H, dq, $J = 7, 6$ Hz), 2.64–2.53 (1H, m), 2.08–1.82 (2H, m), 1.23–1.17 (2H, m), 1.09–0.92 (5H, m).

[0353] (参考例89) 4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル

[0354] [化116]



[0355] 参考例80で得られた化合物 (333mg、1.38mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (7mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (255mg、1.66mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (398mg、2.08mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。室温にて、参考例89で得られた化合物 (363mg、1.38mmol) を加え、室温にて20分間攪拌した後、90℃にて6時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→1：1、v/v) で精製することにより、標記化合物 (330mg

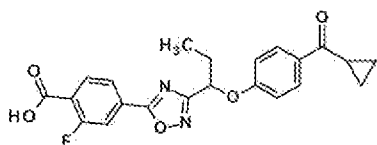
、収率：51%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02-7.92 (4H, m), 7.88 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.46 (1H, t, $J = 7$ Hz), 2.65-2.56 (1H, m), 2.36-2.12 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.23-1.17 (2H, m), 1.11 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.02-0.96 (2H, m).

[0356] (参考例90) 4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0357] [化117]



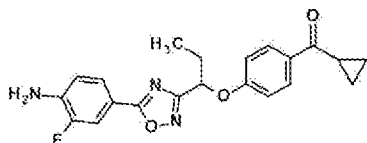
[0358] 参考例89で得られた化合物の塩化メチレン (3mL) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (1mL) の塩化メチレン (1mL) 溶液を加え、同温にて30分間攪拌した。室温にてトリフルオロ酢酸 (1mL) を加え、同温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1→1：4, v/v) で精製することにより、標記化合物 (300mg、収率：53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.17 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.03-7.92 (4H, m), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.47 (1H, t, $J = 7$ Hz), 2.63-2.56 (1H, m), 2.34-2.10 (2H, m), 1.22-1.15 (2H, m), 1.11 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1.02-0.95 (2H, m).

[0359] (参考例91) (4-{1-[5-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロピル}フェニル)(シクロプロピル)メタノン

[0360] [化118]



[0361] 参考例90で得られた化合物 (300mg、0.731mmol) のtert-ブタノール (4mL

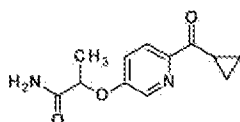
）溶液に、室温にてトリエチルアミン（0.112mL、0.804mmol）およびジフェニルリン酸アジド（0.173mL、0.804mmol）を加え、60℃にて6時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→1：1、v/v）で精製した。続いて、得られた化合物の塩化メチレン（2mL）溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸（1mL）の塩化メチレン溶液（1mL）を加え、同温にて30分間撹拌した。室温にてトリフルオロ酢酸（1mL）を加え、同温にて30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→1：2、v/v）で精製することにより、標記化合物（128mg、収率：46%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.995 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.80–7.73 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.82 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5.39 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, s), 2.64–2.56 (1H, m), 2.34–2.10 (2H, m), 1.24–1.20 (2H, m), 1.09 (1H, t, $J = 7$ Hz), 1.04–0.96 (2H, m).

[0362] （参考例92）2-[[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]プロパンアミド

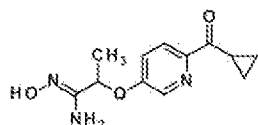
[0363] [化119]



[0364] 参考例75で得られた化合物（953mg、4.05mmol）のテトラヒドロフラン（8.0mL）溶液に、0℃にて1,1'-カルボニルジイミダゾール（788mg、4.86mmol）を加え、同温にて30分間撹拌した後、28%アンモニア水溶液（1.0mL）を加え、更に同温にて15分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物（1.09g）を得た。

[0365] (参考例 9 3) (1Z)-2-[[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}-N-ヒドロキシプロパンイミダミド

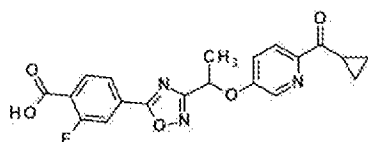
[0366] [化120]



[0367] 参考例92で得られた化合物 (1.09g) およびピリジン (786 μ L、9.72mmol) のジクロロメタン (8.0mL) 溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸無水物 (676 μ L、4.86mmol) をゆっくりと加え、同温にて15分間撹拌した後、更に室温にて1時間半撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を0.5M硫酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣 (1.20g) を2-プロパノール (8.0mL) に溶解し、室温にて50% ヒドロキシルアミン水溶液 (401 μ L、6.08mmol) を加え、60℃にて20分間撹拌した。減圧下溶媒を留去することにより、粗製の標記化合物 (1.30g) を得た。

[0368] (参考例 9 4) 4-[3-(1-[[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロ安息香酸

[0369] [化121]



[0370] 4-(メトキシカルボニル)-3-フルオロ安息香酸 (J. Med. Chem. 2009, 52, 5950-5966.) (794mg、4.01mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (675mg、4.41mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.54g、8.02mmol) を加え、同温にて30分間撹拌した後、参考例93で得られた粗製の(1Z)-2-[[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}-N-ヒドロキシプロパンイミダミド (999mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液を加え、同温にて15分間撹拌した後、更に100℃にて5時間撹拌した。反

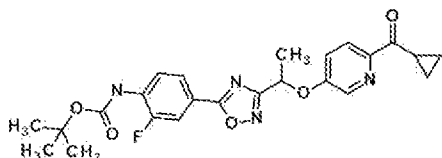
応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→75：25、v/v）で精製することにより得られた化合物（457mg、1.11mmol）をテトラヒドロフラン（2.0 mL）-メタノール（2.0mL）に溶解し、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液（2.2 mL、2.22mmol）を加え、同温にて15分間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄し、1M硫酸を加えて液性をpH 6に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテル（10：1、v/v）混液で洗浄することにより、標記化合物（364mg、収率：83%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.48 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 10, 2$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.75 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 3.45-3.38 (1H, m), 1.91 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m).

[0371] (参考例95) 4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロフェニル}カルバミン酸 tert-ブチル

[0372] [化122]



[0373] 参考例94で得られた化合物（155mg、0.390mmol）およびトリエチルアミン（108 μL 、0.780mmol）のtert-ブタノール（1.5mL）溶液に、室温にてジフェニルホスホリルアジド（84.1 μL 、0.390mmol）を加え、90℃にて3時間半攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得

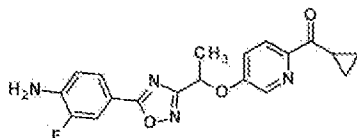
られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル＝100：0→90：10、v/v）で精製することにより、標記化合物（120mg、収率：66%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.47 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.34 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 11, 2$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 6.98–6.94 (1H, m), 5.70 (1H, q, $J = 7$ Hz), 3.45–3.39 (1H, m), 1.89 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.54 (9H, s), 1.22–1.17 (2H, m), 1.09–1.03 (2H, m).

[0374] (参考例96) (5-{1-[5-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エトキシ}ピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メタノン

[0375] [化123]



[0376] 参考例95で得られた化合物（118mg、0.252mmol）のジクロロメタン（1.0mL）溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸（1.0mL）を加え、同温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20→50：50、v/v）で精製することにより、標記化合物（91.6mg、収率：99%）を得た。

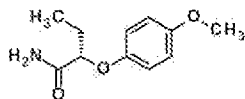
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.47 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.77–7.71 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 6.82 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5.67 (1H, q, $J = 7$

Hz), 4.25 (2H, s), 3.46-3.39 (1H, m), 1.87 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m).

[0377] (参考例 9 7) (2S)-2-(4-メトキシフェノキシ)ブタンアミド

[0378] [化124]



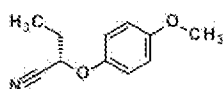
[0379] 4-メトキシフェノール (2.50g、20.1mmol) の1,4-ジオキサン (100mL) 溶液に、室温にて水素化ナトリウム (3.21g、ca.60% in oil、80.6mmol) を加え、室温にて10分間攪拌した。100℃にて(2S)-2-クロロ酪酸 (2.95g、24.2mmol) を加え、100℃にて30分間加熱した。反応液を室温に冷却した後水および2M塩酸を加えた。酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、(2S)-2-(4-メトキシフェノキシ)酪酸を含む混合物を得た。上記の混合物のテトラヒドロフラン (100mL) 溶液にカルボニルジイミダゾール (4.89g、30.2mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した後、室温にて28%アンモニア水 (50mL、過剰量) を加え、20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1→1：4、v/v) で精製することにより、標記化合物 (3.66g、収率：87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

6.95-6.84 (4H, m), 6.49-6.35 (1H, m), 5.53-5.36 (1H, m), 4.45 (1H, dd, $J = 7, 4$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.06-1.90 (2H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0380] (参考例 9 8) (2S)-2-(4-メトキシフェノキシ)ブタンニトリル

[0381] [化125]



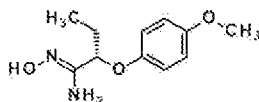
[0382] 参考例97で得られた化合物 (1.00g、4.78mmol) およびピリジン (0.753mL、9.56mmol) の塩化メチレン (5mL) 溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸無水物 (0.655mL、4.78mmol) を加え、同温にて20分間攪拌した。室温にて1時間攪拌した後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。ジエチルエーテルで3回抽出し、有機層を1M塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→1：1、v/v) で精製することにより、標記化合物 (859mg、収率：94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.65 (1H, t, $J = 7$ Hz), 3.82 (3H, s), 2.10 (2H, dq, $J = 7, 7$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0383] (参考例99) (1Z,2S)-N'-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェノキシ)ブタンイミダミド

[0384] [化126]



[0385] 参考例98で得られた化合物 (859mg、4.49mmol) のエタノール (20mL) 溶液に、室温にて50%ヒドロキシルアミン水溶液 (0.788mL、13.5mmol) を加え、70℃で2時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (1.15g、収率：定量的) を得た。

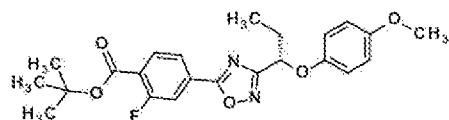
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

6.95 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.70 (2H, bs), 4.38 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 3.77 (3H, s), 2.02-1.80 (2H, m), 1.06 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0386] (参考例100) 2-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}安息香酸tert-ブチル

[0387]

[化127]



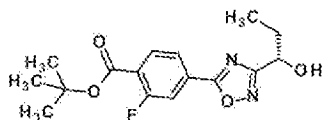
[0388] 参考例80で得られた化合物 (502mg、2.09mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (320mg、2.09mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (802mg、4.18mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。室温にて、参考例99で得られた化合物 (469mg、2.09mmol) を加え、室温にて20分間攪拌した後、90℃にて8時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、水を加えた。酢酸エチルで3回抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10%食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9:1→2:1、v/v) で精製することにより、標記化合物 (349mg、収率：39%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.03-7.89 (3H, m), 6.97 (2H, d, J = 9 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.76 (3H, s), 2.30-2.07 (2H, m), 1.63 (9H, s), 1.10 (3H, t, J= 7 Hz).

[0389] (参考例101) 2-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}安息香酸tert-ブチル

[0390] [化128]



[0391] 参考例100で得られた化合物 (349mg、0.813mmol) をアセトニトリル (8mL)、水 (8mL) に溶解し、0℃にて硝酸セリウム(IV)アンモニウム (1.34g、2.44mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで3回抽出し、得られた有機層を水で3回洗浄し、さらに飽和炭酸水素

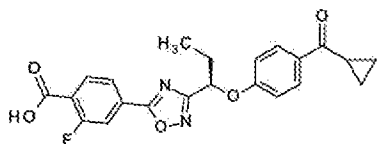
ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。メタノールを添加し、生じた不純物をろ過により除去した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→1：2、v/v）で精製することにより、標記化合物（226mg、収率：86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 11, 1$ Hz), 4.92–4.86 (1H, m), 2.40–2.32 (1H, m), 2.08–1.95 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.05 (3H, t, $J = 7$ Hz).

[0392] (参考例 102) 4-(3-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ安息香酸

[0393] [化129]



[0394] 参考例101で得られた化合物（210mg、0.650mmol）およびシクロプロピル(4-ヒドロキシフェニル)メタノン（105mg、0.650mmol）のテトラヒドロフラン溶液（6mL）に、室温にてトリフェニルホスフィン（188mg、0.714mmol）およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル（165mg、0.714mmol）を加え、同温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→1：1、v/v）で精製した。続いて、得られた化合物の塩化メチレン（3mL）溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸（1mL）を加え、同温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→1：4、v/v）で精製することにより、標記化合物（153mg、収率：58%）を得た。

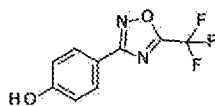
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.20–8.13 (1H, m), 8.04–7.92 (4H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.50–5.

4.4 (1H, m), 2.85-2.55 (1H, m), 2.38-2.10 (2H, m), 1.22-1.16 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7 Hz), 1.04-0.96 (2H, m).

[0395] (参考例 103) 4-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェノール

[0396] [化130]



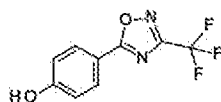
[0397] N',4-ジヒドロキシベンゼンカルボキシイミダミド (W02011016469) (10.0g, 65.7mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100mL) 溶液に、0℃にてピリジン (15.9mL, 197mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (10.1mL, 72.6mmol) を加え、0℃にて15分間攪拌した。その後80℃に昇温し、2時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に、水および2M塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=95：5、v/v) で精製した後、得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより、標記化合物 (15.0g、収率：99%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.02 (2H, d, J = 9 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9 Hz), 5.39 (1H, br s).

[0398] (参考例 104) 4-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]フェノール

[0399] [化131]



[0400] ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.78g, 40.0mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20mL) 溶液に、室温にてtert-ブトキシカリウム (4.48g, 40.0mmol) を加え、15分間攪拌した。室温にて参考例103で得られた化合物 (2.30g, 10.0mmol) を加え、同温にて2.5時間攪拌した。反応液に水および10%食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を

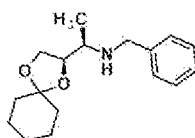
留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→1：4、v/v）で精製することにより、標記化合物（1.35g、収率：59%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02 (2H, m), 7.02 (2H, d, $J = 9$ Hz).

[0401] (参考例 105) (1R)-N-ベンジル-1-[(2R)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカ-4-イル]エタンアミン

[0402] [化132]



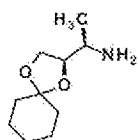
[0403] 2,3-O-シクロヘキシリデン-L-グリセルアルデヒド (J. Org. Chem., 2005, 70, 6346-6352.) (30.5g、179mmol) のトルエン (100mL) 溶液に、室温にて無水硫酸ナトリウム (38.2g、269mmol) およびベンジルアミン (19.2g、179mmol) のトルエン (100mL) 溶液を加え、同温にて1時間攪拌した後、同温にて一晩放置した。不溶物を綿栓ろ過により除去した後、減圧下溶媒を留去することにより粗生成物 (49.2g) を得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン (400mL) に溶解し、 -78°C にて三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (22.5 mL、179mmol) を加え、同温にて10分間攪拌した。続いて -78°C にて3.0Mメチルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液 (89.6mL、269mmol) を30分間かけて加えた後、5時間以上かけて 0°C まで昇温した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300mL) 中に注ぎ、室温にて3分間攪拌した後、不溶物をセライトろ過により除去した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ジエチルエーテル＝2：1、v/v）で精製することにより、標記化合物 (37.8g、収率：77 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.37-7.29 (4H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 4.05-3.98 (2H, m), 3.93-3.85 (2H, m), 3.74 (1H, d, J = 13 Hz), 2.89-2.80 (1H, m), 1.71-1.29 (10H, m), 1.10 (3H, d, J = 6 Hz).

[0404] (参考例106) (1R)-1-[(2R)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカ-4-イル]エタンアミン

[0405] [化133]



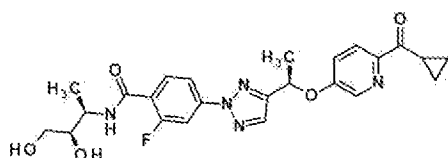
[0406] 参考例105で得られた化合物 (37.8g、137mmol) のエタノール (300mL) 溶液に、室温にて20%水酸化パラジウム-炭素 (1.89g) を加え、水素雰囲気下60℃にて2時間半攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をセライトろ過により除去した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 (26.7g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.99 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.93 (1H, td, J = 6, 5 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.07 (1H, qd, J = 7, 5 Hz), 1.67-1.30 (10H, m), 1.07 (3H, dd, J = 7 Hz).

[0407] (実施例1) 4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-N-[(1R,2R)-2,3-ジヒドロキシ-1-メチルプロピル]-2-フルオロベンズアミド

[0408] [化134]



[0409] 参考例26で得られた化合物 (220mg、0.555mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (213mg、1.11mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (85.0mg、0.555mmol) のN,N-ジメチ

ルホルムアミド (4.4mL) 溶液に、室温にて参考例106で得られた(1R)-1-[(2R)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-2-イル]エタナミン (206mg、1.11mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.2mL) 溶液を加え、同温にて22.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (33% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-N-[(1R)-1-[(2R)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-2-イル]エチル]-2-フルオロベンズアミド (308mg、収率：99%) を得た。

[0410] 上記の化合物(306mg、0.543mmol) に酢酸(4.8mL) および水(1.2mL) を加え、80℃にて135分間攪拌した。室温に戻し、反応液中の溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ別後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (66%-99% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (147mg、収率：56%) を得た。

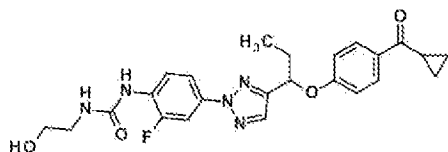
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.24-8.20 (1H, m), 8.01-7.97 (2H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.37-7.34 (1H, m), 6.88-6.83 (1H, m), 5.81-5.76 (1H, m), 4.26-4.21 (1H, m), 3.73-3.65 (2H, m), 3.51-3.47 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 3.23-3.19 (1H, m), 2.83-2.81 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m);

MS (ES) m/z: 484 [M+H]⁺.

[0411] (実施例2) 1-[4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

[0412] [化135]



[0413] 参考例27で得られた化合物 (200mg、0.526mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.179mL、1.05mmol) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に、室温にてトリホスゲン (78.0mg、0.263mmol) を加えた。室温にて5分間攪拌後、2-アミノエタノール (63.0 μ L、1.05mmol) を加えた。室温にて30分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (66%-99% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (188mg、収率：77%) を得た。

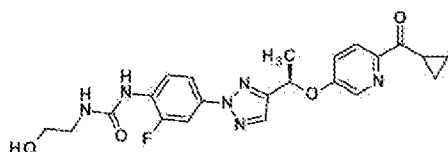
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.23-8.19 (1H, m), 7.95 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80-7.75 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.09 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.52-5.46 (2H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 3.48-3.44 (2H, m), 2.63-2.56 (2H, m), 2.22-2.02 (2H, m), 1.19-1.16 (2H, m), 1.09-1.05 (3H, m), 0.99-0.97 (2H, m);

MS (ES) m/z : 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0414] (実施例3) 1-(4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-2-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

[0415] [化136]



[0416] 参考例28で得られた化合物 (188mg、0.512mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.174mL、1.02mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、室温にてトリホスゲン (75.9mg、0.256mmol) を加えた。室温にて5分間攪

拌後、2-アミノエタノール (61.3 μ L、1.02mmol) を加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (66%-99% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (79.1mg、収率 : 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.42 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.25-8.21 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82-7.76 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.38-7.35 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 5.79-5.74 (1H, m), 5.28-5.24 (1H, m), 3.82-3.80 (2H, m), 3.50-3.46 (2H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.35 (1H, m), 1.83 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m);

MS (ES) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0417] 参考例で得られた化合物または実施例で得られた化合物を使用して、上記実施例を参考に、下記表の化合物を得た。

[0418]

[表1]

実施例	化合物名	構造式	NMR
4	4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.25-8.21 (1H, m), 7.99-7.95 (3H, m), 7.87-7.84 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.02-7.00 (2H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.84-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.62-2.53 (2H, m), 2.21-2.06 (2H, m), 1.33 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.20-1.17 (2H, m), 1.10-1.07 (3H, m), 0.99-0.97 (2H, m). MS (FAB) m/z: 467 [M+H] ⁺ .
5	4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.25-8.20 (1H, m), 7.99-7.94 (3H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.31-7.26 (1H, m), 7.02-6.99 (2H, m), 5.87 (1H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 4.62-4.56 (1H, m), 3.50-3.46 (2H, m), 2.97-2.90 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.23-2.04 (3H, m), 1.21-1.17 (2H, m), 1.10-1.07 (3H, m), 1.00-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 492 [M+H] ⁺ .
6	4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.25-8.21 (1H, m), 7.99-7.96 (3H, m), 7.87-7.84 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.03-7.01 (2H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 5.78-5.73 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.84-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.62-2.57 (2H, m), 1.80 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.20-1.18 (2H, m), 1.00-0.97 (2H, m). MS (FAB) m/z: 453 [M+H] ⁺ .
7	4-(4-{1R}-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.25-8.21 (1H, m), 7.99-7.95 (3H, m), 7.87-7.84 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.02-7.00 (2H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.84-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.62-2.53 (2H, m), 2.21-2.06 (2H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.20-1.17 (2H, m), 1.10-1.07 (3H, m), 0.99-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 467 [M+H] ⁺ .

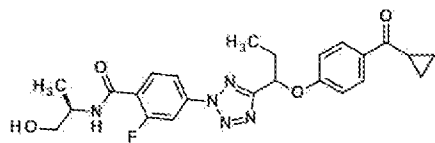
[0419] [表2]

実施例	化合物名	構造式	NMR
8	4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.25-8.21 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.87-7.84 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.37-7.34 (1H, m), 6.91-6.87 (1H, m), 5.81-5.76 (1H, m), 4.37-4.32 (1H, m), 3.83-3.80 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.55 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.08-1.04 (2H, m); MS (ES) m/z: 454 [M+H] ⁺ .
9	4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-N-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-2-フルオロベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.26-8.21 (1H, m), 8.01-7.97 (2H, m), 7.89-7.86 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.37-7.34 (1H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 5.81-5.76 (1H, m), 3.95-3.91 (1H, m), 3.75-3.61 (4H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.94-2.93 (1H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.08-1.04 (2H, m); MS (ES) m/z: 470 [M+H] ⁺ .
10	4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-2-フルオロ-N-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.25-8.21 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.37-7.34 (1H, m), 7.30-7.26 (5H, m), 5.83-5.76 (2H, m), 4.62-4.56 (1H, m), 3.50-3.38 (3H, m), 2.97-2.90 (1H, m), 2.18-2.07 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.08-1.04 (2H, m); MS (ES) m/z: 479 [M+H] ⁺ .
11	1-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル]-2-フルオロフェニル}ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.24-8.20 (1H, m), 7.97-7.94 (2H, m), 7.83-7.78 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.03-6.99 (2H, m), 6.78-6.77 (1H, m), 5.50-5.47 (1H, m), 4.79 (2H, s), 2.63-2.56 (1H, m), 2.20-2.04 (2H, m), 1.20-1.17 (2H, m), 1.09-1.06 (3H, m), 1.00-0.96 (2H, m); MS (ES) m/z: 424 [M+H] ⁺ .

[0420] (実施例 12) 4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-テトラゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド

[0421]

[化137]



[0422] 参考例35で得られた化合物 (292mg、0.712mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (273mg、1.42mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (109mg、0.712mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6mL) 溶液に、室温にてD-アラニノール (82.6 μ L、1.07mmol) を加え、同温にて17時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (66% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標記化合物 (221mg、収率: 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

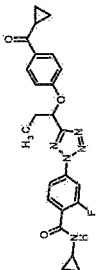
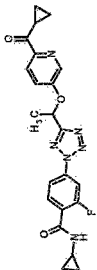
8.32-8.28 (1H, m), 8.08-8.05 (1H, m), 7.99-7.93 (3H, m), 7.09-7.05 (2H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 5.67-5.64 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.85-3.80 (1H, m), 3.72-3.66 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.39-2.19 (3H, m), 1.33 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.20-1.16 (2H, m), 1.13-1.09 (3H, m), 1.01-0.96 (2H, m);

MS (FAB) m/z : 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0423] 参考例で得られた化合物または実施例で得られた化合物を使用して、上記実施例を参考に、下記表の化合物を得た。

[0424]

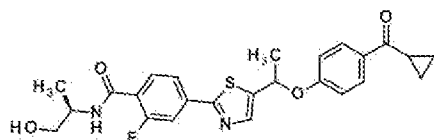
[表3]

実施例	化合物名	構造式	NMR
13	N-シクロプロピル-4-[(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-テトラゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.34-8.30 (1H, m), 8.07-8.04 (1H, m), 7.98-7.91 (3H, m), 7.08-7.05 (2H, m), 6.82-6.79 (1H, m), 5.66-5.63 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.62-2.55 (1H, m), 2.40-2.19 (2H, m), 1.20-1.16 (2H, m), 1.13-1.09 (3H, m), 1.00-0.96 (2H, m), 0.94-0.89 (2H, m), 0.68-0.64 (2H, m); MS (ES) m/z: 450 [M+H] ⁺ .
14	N-シクロプロピル-4-[(5-{1-[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ]エチル}-2H-テトラゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.46-8.46 (1H, m), 8.35-8.31 (1H, m), 8.07-7.91 (3H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 6.83-6.80 (1H, m), 5.95-5.90 (1H, m), 3.41 (1H, m), 2.96 (1H, m), 1.96 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.19-1.18 (2H, m), 1.07-1.05 (2H, m), 0.93-0.91 (3H, m), 0.67-0.66 (2H, m); MS (ES) m/z: 437 [M+H] ⁺ .

[0425] (実施例 15) 4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド

[0426]

[化138]



[0427] 参考例44で得られた化合物 (435mg、1.06mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (405mg、2.11mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (162mg、1.06mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8.7mL) 溶液に、室温にてD-アラニノール (0.123mL、1.59mmol) を加え、同温にて17時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (372mg、収率：75%) を得た。

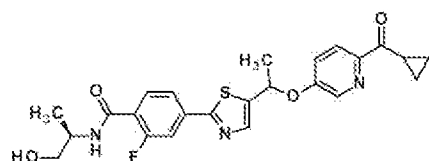
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.16-8.12 (1H, m), 8.00-7.97 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.72-7.71 (1H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 6.93-6.88 (1H, m), 5.81-5.77 (1H, m), 4.35-4.31 (1H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.70-3.65 (1H, m), 2.63-2.56 (2H, m), 1.83 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.31 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m).

MS (ES) m/z : 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0428] (実施例 16) 4-[5-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド

[0429] [化139]



[0430] 参考例45で得られた化合物 (77.3mg、0.181mmol) のテトラヒドロフラン (2

.0mL) -メタノール(2.0mL)溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加え、同温にて15分間攪拌した。反応液に水を加え、続いて1M硫酸を加えて液性をpH 4に調整した後、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣 (83.9mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶解し、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (33.3mg、0.218 mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (41.7mg、0.218mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。続いて0℃にて(R)-2-アミノ-1-プロパノール (40.8mg、0.544mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶液を加え、同温にて1時間攪拌した後、更に室温にて16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50→0：100、v/v) で精製することにより、標記化合物 (74.6mg、収率：88%) を得た。

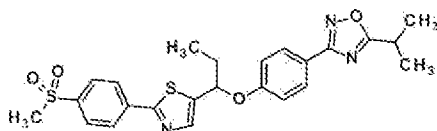
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.40 (1H, d, J = 3 Hz), 8.15 (1H, t, J = 8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9 Hz), 7.83 (1H, s), 7.75-7.71 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.93-6.85 (1H, m), 5.82 (1H, q, J= 6 Hz), 4.38-4.29 (1H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.71-3.64 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.53 (1H, t, J = 6 Hz), 1.86 (3H, d, J = 6 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m);

MS (ES) m/z: 470 [M+H]⁺.

[0431] (実施例 17) 5-イソプロピル-3-[4-(1-{2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル}プロポキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール

[0432] [化140]



[0433] 参考例47で得られた化合物 (529mg, 1.99mmol) および4-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノール (W02011016470)、(407mg, 1.99mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (523mg, 1.99mmol) およびアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (459mg, 1.99mmol) を加え、同温にて1時間攪拌した後、続いて4M塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (5.0mL) を加え、同温にて18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 → 60 : 40, v/v) で精製することにより得られた化合物 (684mg) をジクロロメタン (14mL) に溶解し、0℃にてm-クロロ過安息香酸 (762mg, 2.87mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した後、更に室温にて12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出し、得られた有機層を1.5M亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 75 : 25 → 50 : 50, v/v) で精製することにより、標記化合物 (389mg、収率 : 40%) を得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

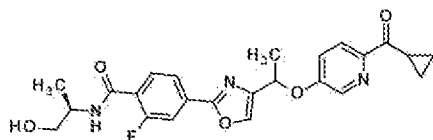
8.09 (2H, d, J = 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz), 7.82 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 9 Hz), 5.49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.28-3.22 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.26-2.17 (1H, m), 2.09-2.00 (1H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7 Hz).

MS (ES) m/z: 484 [M+H]⁺.

[0434] (実施例 18) 4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド

[0435]

[化141]



[0436] 参考例55で得られた化合物 (250mg、0.631mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3.2mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (116mg、0.757mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (145mg、0.757mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した後、0℃にて(R)-2-アミノ-1-プロパノール (142mg、1.89mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶液を加え、更に同温にて10分間半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 → 0 : 100、v/v) で精製することにより、標記化合物 (235mg、収率 : 82%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

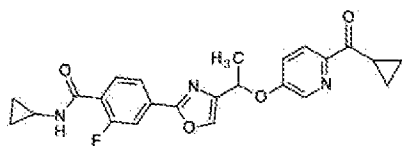
8.43 (1H, d, J = 2 Hz), 8.19 (1H, t, J = 8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.68 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6.96–6.88 (1H, m), 5.56 (1H, q, J = 7 Hz), 4.39–4.30 (1H, m), 3.84–3.78 (1H, m), 3.71–3.65 (1H, m), 3.45–3.40 (1H, m), 2.51 (1H, t, J = 5 Hz), 1.80 (3H, d, J = 7 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22–1.19 (2H, m), 1.09–1.04 (2H, m).

MS (ES) m/z: 454 [M+H]⁺.

[0437] (実施例 19) N-シクロプロピル-4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロベンズアミド

[0438]

[化142]



[0439] 参考例55で得られた化合物 (78.4mg、0.180mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (30.3mg、0.180mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (56.9mg、0.270mmol) を加え、同温にて30分間撹拌した後、シクロプロピルアミン (20.0 μ L、0.340mmol) を加え、更に同温にて30分間撹拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10%食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1 $\rightarrow$ 1：4、v/v) で精製することにより、標記化合物 (69.0mg、収率：80%) を得た。

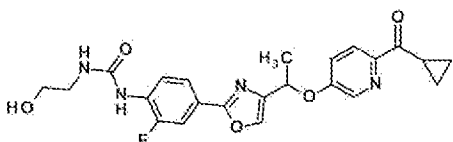
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.42 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8, 8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 13, 2$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 6.90–6.80 (1H, m), 5.56 (1H, q, $J = 7$ Hz), 3.47–3.40 (1H, m), 3.00–2.92 (1H, m), 1.79 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.23–1.18 (2H, m), 1.10–1.04 (2H, m), 0.93–0.88 (2H, m), 0.68–0.62 (2H, m).

MS (ES) m/z : 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0440] (実施例20) 1-{4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

[0441] [化143]



[0442] 参考例57で得られた化合物 (27.2mg、74.0 μmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液に、室温にてジイソプロピルエチルアミン (25.8 μL 、0.148mmol) およびトリホスゲン (10.9mg、37.0 μmol) を加え、室温にて20分間攪拌した。室温にてエタノールアミン (20.0 μL 、0.285mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1→酢酸エチル、v/v) で精製することにより、標記化合物 (22.7mg、収率：67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

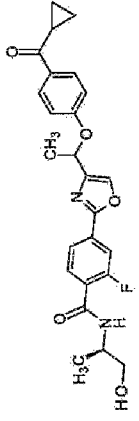
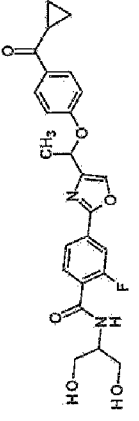
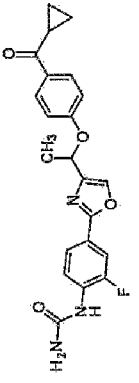
8.42 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8.27 (1H, dd $J = 9, 8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 12, 2$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 7.15–7.04 (1H, m), 5.53 (1H, q, $J = 6$ Hz), 5.42–5.36 (1H, m), 3.85–3.76 (2H, m), 3.50–3.38 (3H, m), 2.46–2.39 (1H, m), 1.78 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.23–1.17 (2H, m), 1.09–1.02 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0443] 参考例で得られた化合物または実施例で得られた化合物を使用して、上記実施例を参考に、下記表の化合物を得た。

[0444]

[表4]

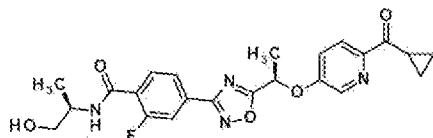
実施例	化合物名	構造式	NMR
21	4-(4-{1-[4-(シクロプロピ ルカルボニル)フェノキシ]エ チル}-1,3-オキサゾール-2- イル)-2-フルオロ-N-[(1R)- 2-ヒドロキシ-1-メチルエチ ル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.19 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 12 Hz), 7.64 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 7 Hz), 6.96-6.87 (1H, m), 5.54 (1H, q, J = 7 Hz), 4.40-4.30 (1H, m), 3.86-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.53-2.48 (1H, m), 1.76 (3H, d, J = 6 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 453 [M+H] ⁺ .
22	4-(4-{1-[4-(シクロプロピ ルカルボニル)フェノキシ]エ チル}-1,3-オキサゾール-2- イル)-2-フルオロ-N-[(2-ヒド ロキシ-1-(ヒドロキシメチル) エチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.19 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7.64 (1H, s), 7.56-7.48 (1H, m), 7.02 (2H, dd, J = 7, 2 Hz), 5.54 (1H, q, J = 6 Hz), 4.28-4.21 (1H, m), 4.05-3.90 (4H, m), 2.66-2.59 (1H, m), 2.53-2.46 (2H, m), 1.76 (3H, d, J = 6 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 469 [M+H] ⁺ .
23	1-[4-(4-{1-[4-(シクロプロ ピルカルボニル)フェノキシ] エチル}-1,3-オキサゾール-2- イル)-2-フルオロフェニル] ウレア		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.64 (1H, d, J = 2 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.71-7.65 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 9 Hz), 6.36 (2H, s), 5.71 (1H, q, J = 6 Hz), 2.83 (1H, dddd, J = 6 Hz), 1.65 (3H, d, J = 7 Hz), 0.97 (4H, d, J = 6 Hz). MS (ES) m/z: 410 [M+H] ⁺ .

[0445] [表5]

実施例	化合物名	構造式	NMR
24	1-{4-[4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃)δppm: 8.27 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.79-7.71 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 9 Hz), 6.98-6.89 (1H, m), 5.51 (1H, q, J = 6 Hz), 5.25-5.19 (1H, m), 3.81 (2H, dd, J = 6, 5 Hz), 3.48 (2H, dd, J = 6, 5 Hz), 2.65-2.58 (1H, m), 2.29-2.24 (1H, m), 1.75 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.02-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 454 [M+H] ⁺ .
25	1-{4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロフェニル}ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃)δppm: 8.42 (1H, d, J = 2 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 11 Hz), 7.59 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6.94 (1H, s), 5.54 (1H, q, J = 6 Hz), 4.84 (2H, s), 3.47-3.38 (1H, m), 1.78 (3H, d, J = 5 Hz), 1.24-1.18 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m). MS (ES) m/z: 411 [M+H] ⁺ .

[0446] (実施例 26) 4-{5-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド

[0447] [化144]



[0448] 参考例59で得られた化合物 (100mg、0.252mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.3mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (46.2mg、0.302mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (57.9mg、0.302mmol) を加え、同温にて30分間攪拌した後、0℃にて(R)-2-アミノ-1-プロパノール (56.7mg、0.755mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶液を加え、更に同温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 → 0 : 100、v/v) で精製することにより、標記化合物 (102mg、収率 : 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.47 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8, 1$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 12, 1$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 6.97–6.85 (1H, m), 5.78 (1H, $J = 7$ Hz), 4.40–4.29 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 11, 3$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 11, 6$ Hz), 3.47–3.37 (1H, m), 2.49 (1H, br s), 1.95 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.24–1.18 (2H, m), 1.10–1.04 (2H, m);

MS (ES) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0449] 参考例で得られた化合物または実施例で得られた化合物を使用して、上記実施例を参考に、下記表の化合物を得た。

[0450] [表6]

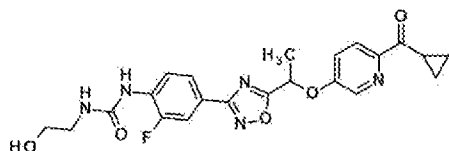
実施例	化合物名	構造式	NMR
27	4-{5-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル)ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.56-7.46 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.79 (1H, q, J = 7 Hz), 4.28-4.20 (1H, m), 4.04-3.98 (2H, m), 3.97-3.88 (2H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.58 (2H, br s), 1.96 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.19 (2H, m), 1.10-1.05 (2H, m); MS (ES) m/z: 471 [M+H] ⁺ .
28	N-シクロプロピル-4-{5-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 8.23 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.89-6.81 (1H, m), 5.78 (1H, q, J = 7 Hz), 3.46-3.39 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 1.96 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.19 (2H, m), 1.10-1.04 (2H, m), 0.94-0.88 (2H, m), 0.68-0.63 (2H, m); MS (ES) m/z: 437 [M+H] ⁺ .
29	2-フルオロ-N-[1-(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-4-{5-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ベンズアミド 塩酸塩		¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃) δppm: 8.42 (1H, d, J = 3 Hz), 8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.94-6.87 (1H, m), 5.54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.37-4.31 (1H, m), 4.07-4.00 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 2.39-2.24 (2H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.18 (6H, d, J = 7 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7 Hz); MS (ES) m/z: 471 [M+H] ⁺ .

[0451] [表7]

実施例	化合物名	構造式	NMR
30	4-{5-[(1R)-1-{[6-(1,1,1-ジフルオロ-3-メチルブチル)ピリジン-3-イル]オキシ}プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド		¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃) δppm: 8.42 (1H, d, J = 3 Hz), 8.23 (1H, t, J = 8 Hz), 7.99 (1H, dt, J = 8, 1 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7.24-7.16 (1H, m), 5.48 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.88 (2H, t, J = 5 Hz), 3.69 (2H, q, J = 5 Hz), 2.37-2.12 (5H, m), 1.92-1.80 (1H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 0.94 (6H, d, J = 7 Hz); MS (ES) m/z: 493 [M+H] ⁺ .
31	4-{5-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ-N-(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.92-6.89 (1H, m), 5.55 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.38-4.31 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 3.45-3.39 (1H, m), 2.46 (1H, br s), 2.40-2.23 (2H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.21-1.20 (2H, m), 1.16 (3H, t, J = 7 Hz), 1.08-1.06 (2H, m); MS (FAB) m/z: 469 [M+H] ⁺ .

[0452] (実施例 3 2) 1-{4-[5-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

[0453] [化145]



[0454] 参考例76で得られた化合物 (100mg、0.271mmol) のテトラヒドロフラン (2.7mL) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (75.7μL、0.543mmol) およびトリホスゲン (40.3mg、0.136mmol) を加え、同温にて15分間攪拌し、続いて2-アミノエタノール (85.6mg、1.36mmol) のテトラヒドロフラン (1.0mL) 溶液を加え、更に同温にて15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-ジクロロメタン (2 : 1、v/v) で洗浄することにより、標記化合物 (105mg、収率 : 85%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

8.76 (1H, d, J = 3 Hz), 8.57 (1H, d, J = 3 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9 Hz), 7.75-7.68 (3H, m), 6.93 (1H, t, J = 6 Hz), 6.28 (1H, q, J = 7 Hz), 4.79 (1H, t, J = 5 Hz), 3.46 (2H, q, J = 5 Hz), 3.43-3.38 (1H, m), 3.18 (2H, td, J = 6, 5 Hz), 1.84 (3H, d, J = 7 Hz), 1.09-0.98 (4H, m).

MS (ES) m/z: 456 [M+H]⁺.

[0455] 参考例で得られた化合物または実施例で得られた化合物を使用して、上記実施例を参考に、下記表の化合物を得た。

[0456]

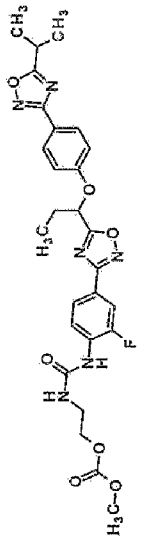
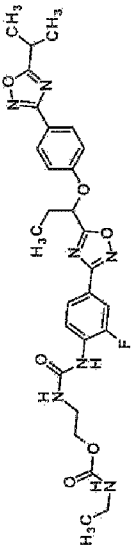
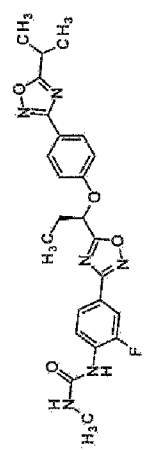
[表8]

実施例	化合物名	構造式	NMR
33	1-[4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロフェニル]ウレア		¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃) δppm: 8.30 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.87-7.83 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9 Hz), 6.82 (1H, d, J = 4 Hz), 5.49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.75 (2H, s), 2.63-2.56 (1H, m), 2.35-2.17 (2H, m), 1.21-1.17 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.96 (2H, m); MS (ES) m/z: 425 [M+H] ⁺ .
34	1-[4-(5-{(1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-フルオロフェニル]-3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]ウレア		¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃) δppm: 8.16 (1H, t, J = 8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 9 Hz), 7.80 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 12 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 6.38-6.30 (1H, m), 5.45 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.93-3.70 (7H, m), 2.60-2.52 (1H, m), 2.28-2.13 (2H, m), 1.19-1.13 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.00-0.94 (2H, m); MS (ES) m/z: 499 [M+H] ⁺ .
35	1-[4-(5-{(1R)-1-[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ]エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル]ウレア		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.70 (1H, d, J = 3 Hz), 8.57 (1H, d, J = 3 Hz), 8.40 (1H, t, J = 9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9 Hz), 7.75-7.69 (3H, m), 6.38 (2H, s), 6.28 (1H, q, J = 7 Hz), 3.43-3.38 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 7 Hz), 1.09-0.99 (4H, m). MS (ES) m/z: 412 [M+H] ⁺ .

[表9]

実施例	化合物名	構造式	NMR
36	1-[2-フルオロ-4-(5-{1-[4-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサゾール-3-イル)フェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.28 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7 Hz), 5.47 (1H, t, J = 6 Hz), 5.43-5.34 (1H, m), 3.80 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.47 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.25 (1H, dq, J = 7, 7 Hz), 2.47-2.37 (1H, m), 2.34-2.16 (2H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (ES) m/z: 511 [M+H] ⁺ .
37	1-(2-フルオロエチル)-3-[2-フルオロ-4-(5-{1-[4-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサゾール-3-イル)フェニル]ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.29 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 6.78 (1H, bs), 5.47 (1H, t, J = 6 Hz), 5.23 (1H, bs), 4.61 (1H, dd, J = 5, 5 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 5, 4 Hz), 3.65 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.59 (1H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.25 (1, dq, J = 7, 7 Hz), 2.31-2.17 (2H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (FAB) m/z: 513 [M+H] ⁺ .
38	1-[2-フルオロ-4-(5-{1-[4-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-3-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.29 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 12 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 5.47 (1H, t, J = 7 Hz), 5.30 (1H, bs), 4.06-3.96 (1H, m), 3.53-3.44 (1H, m), 3.31-3.10 (2H, m), 2.34-2.16 (3H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (FAB) m/z: 525 [M+H] ⁺ .

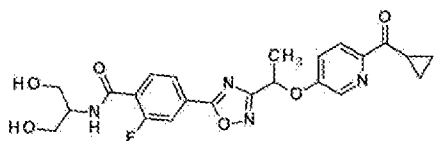
[0458] [表10]

実施例	化合物名	構造式	NMR
39	2-({[2-フルオロ-4-(5-{1-[4-(5-インゾプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]カルボモイル}アミノ)エチル メチルカルボネート		¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃) δppm: 8.29 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 6.74-6.68 (1H, m), 5.47 (1H, t, J = 7 Hz), 5.21-5.17 (1H, m), 4.29 (2H, t, J = 5 Hz), 3.82 (3H, s), 3.61 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.25 (1H, d, J = 7, 7 Hz), 2.33-2.17 (2H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (FAB) m/z: 569 [M+H] ⁺ .
40	2-({[2-フルオロ-4-(5-{1-[4-(5-インゾプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]カルボモイル}アミノ)エチル エチルカルバメート		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.30 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 6.80-6.74 (1H, m), 5.47 (1H, t, J = 6 Hz), 5.43-5.37 (1H, m), 4.78-4.70 (1H, m), 4.27-4.18 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.28-3.16 (3H, m), 2.32-2.15 (2H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.16-1.08 (6H, m). MS (FAB) m/z: 582 [M+H] ⁺ .
41	1-[2-フルオロ-4-(5-{1-[4-(5-インゾプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-3-メチルウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.31 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 12, 2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 6.66-6.59 (1H, m), 5.47 (1H, t, J = 7 Hz), 4.80-4.68 (1H, m), 3.25 (1H, dq, J = 7, 7 Hz), 2.90 (3H, s), 2.32-2.18 (2H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (ES) m/z: 481 [M+H] ⁺ .

[0459] (実施例42) 4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]

オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]ベンズアミド

[0460] [化146]



[0461] 参考例94で得られた化合物 (70.0mg、0.176mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (32.4mg、0.211mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (40.5mg、0.211mmol) を加え、同温にて30分間撹拌した後、0℃にて2-アミノ-1,3-プロパンジオール (48.2mg、0.528mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶液を加え、更に同温にて1時間半撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=100：0→90：10、v/v) で精製することにより、標記化合物 (73.7mg、収率：89%) を得た。

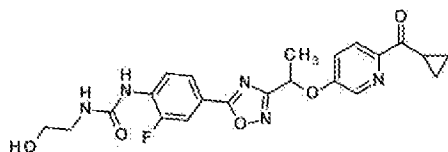
(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.57-7.46 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.74 (1H, q, J = 7 Hz), 4.28-4.22 (1H, m), 4.04-3.99 (2H, m), 3.97-3.91 (2H, m), 3.45-3.39 (1H, m), 2.46 (2H, dd, J = 7, 5 Hz), 1.91 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m);

MS (ES) m/z: 471 [M+H]⁺.

[0462] (実施例43) 1-{4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

[0463] [化147]



[0464] 参考例96で得られた化合物 (46.2mg、0.125mmol) のテトラヒドロフラン (1.0mL) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (35.0μL、0.251mmol) およびトリホスゲン (18.6mg、0.0627mmol) を加え、同温にて15分間攪拌し、続いて2-アミノエタノール (23.7mg、0.376mmol) のテトラヒドロフラン (1.0mL) 溶液を加え、更に同温にて15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン-ジクロロメタン (2 : 1、v/v) で洗浄することにより、標記化合物 (49.4mg、収率 : 87%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

8.92 (1H, d, J = 3 Hz), 8.52 (1H, d, J = 3 Hz), 8.48 (1H, t, J = 8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9 Hz), 7.91–7.85 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7.01 (1H, t, J = 5 Hz), 6.08 (1H, q, J = 7 Hz), 4.80 (1H, t, J = 5 Hz), 3.6 (2H, td, J = 6, 5 Hz), 3.42–3.37 (1H, m), 3.19 (2H, td, J = 6, 5 Hz), 1.77 (3H, d, J = 7 Hz), 1.07–0.98 (4H, m);

MS (ES) m/z : 456 $[M+H]^+$.

[0465] 参考例で得られた化合物または実施例で得られた化合物を使用して、上記実施例を参考に、下記表の化合物を得た。

[0466]

[表11]

実施例	化合物名	構造式	NMR
44	4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.29-8.23 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 12 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9 Hz), 6.97-6.88 (1H, m), 5.75-5.68 (1H, m), 4.35 (1H, bs), 3.87-3.78 (1H, m), 3.72-3.66 (1H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 2.38-2.32 (1H, m), 1.87 (3H, d, J = 6 Hz), 1.33 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.03-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 454 [M+H] ⁺ .
45	4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.25 (1H, d, J = 8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 12 Hz), 7.57-7.49 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 9 Hz), 5.78-5.69 (1H, m), 4.25 (1H, bs), 4.06-3.90 (1H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.50-2.43 (2H, m), 1.87 (3H, d, J = 6 Hz), 1.123-1.18 (2H, m), 1.04-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 470 [M+H] ⁺ .
46	1-[4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.39 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 12 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 5.68 (1H, q, J = 7 Hz), 5.60-5.48 (1H, m), 3.85-3.78 (2H, m), 3.51-3.45 (2H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.48-2.32 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6 Hz), 1.24-1.17 (2H, m), 1.04-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 455 [M+H] ⁺ .

[0467] [表12]

実施例	化合物名	構造式	NMR
47	1-[4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロフェニル]ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.41 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 11 Hz), 7.16-7.05 (3H, m), 5.68 (1H, q, J = 7 Hz), 4.90 (2H, s), 2.65-2.58 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.02-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 411 [M+H] ⁺ .
48	1-[4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.39 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 11 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 5.59-5.49 (1H, m), 5.41 (1H, t, J = 7 Hz), 3.85-3.77 (2H, m), 3.47 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 2.62-2.56 (1H, m), 2.44-2.12 (3H, m), 1.22-1.13 (2H, m), 1.10 (3H, t, J = 7 Hz), 1.04-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 469 [M+H] ⁺ .
49	1-[4-(3-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロフェニル]ウレア		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.42 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7.20-7.17 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 5.41 (1H, t, J = 7 Hz), 4.94 (2H, s), 2.64-2.56 (1H, m), 2.32-2.13 (2H, m), 1.22-1.15 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7 Hz), 1.04-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 425 [M+H] ⁺ .

[0468] [表13]

実施例	化合物名	構造式	NMR
50	4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.26 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.97-6.85 (1H, m), 5.74 (1H, q, J = 6 Hz), 4.39-4.29 (1H, m), 3.85-3.77 (1H, m), 3.73-3.64 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.34 (1H, t, J = 6 Hz), 1.90 (3H, d, J = 6 Hz), 1.33 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m); MS (ES) m/z: 455 [M+H] ⁺ .
51	N-シクロプロピル-4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.28 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8, 2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.87-6.80 (1H, m), 5.74 (1H, q, J = 7 Hz), 3.45-3.38 (1H, m), 2.99-2.93 (1H, m), 1.90 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m), 0.94-0.89 (2H, m), 0.69-0.63 (2H, m). MS (ES) m/z: 437 [M+H] ⁺ .
52	1-{4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロフェニル}ウレア		¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.85 (1H, d, J = 3 Hz), 8.52 (1H, d, J = 3 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9 Hz), 7.90-7.85 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.46 (2H, s), 6.09 (1H, q, J = 7 Hz), 3.42-3.37 (1H, m), 1.77 (3H, d, J = 7 Hz), 1.07-0.98 (4H, m); MS (ES) m/z: 412 [M+H] ⁺ .

[0469] [表14]

実施例	化合物名	構造式	NMR
53	4-(3-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃) δppm: 8.25 (1H, dd, J = 11, 8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 11 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 6.96-6.88 (1H, m), 5.46 (1H, t, J = 7 Hz), 4.34 (1H, bs), 3.84-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 2.43-2.22 (3H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.19-1.15 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7 Hz), 0.98-0.95 (2H, m). MS (ES) m/z: 468 [M+H] ⁺ .
54	4-(3-((1R)-1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フルオロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.25 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 11 Hz), 7.57-7.48 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 5.46 (1H, t, J = 7 Hz), 4.25 (1H, bs), 4.05-3.90 (4H, m), 2.64-2.56 (1H, m), 2.51-2.45 (2H, m), 2.34-2.12 (2H, m), 1.20-1.17 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 484 [M+H] ⁺ .
55	2-フルオロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-{3-[(1R)-1-[4-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]フェノキシ]プロピル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ベンズアミド		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.25 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.11 (2H, d, J = 9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 12 Hz), 7.56-7.47 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 9 Hz), 5.48 (1H, t, J = 7 Hz), 4.28-4.23 (1H, m), 4.04-3.90 (4H, m), 2.40-2.17 (4H, m), 1.12 (3H, t, J = 7 Hz). MS (ES) m/z: 552 [M+H] ⁺ .

[0470] (製剤例)

実施例で得られた化合物5g、乳糖90g、トウモロコシデンプン34g、結晶セルロース20gおよびステアリン酸マグネシウム1gをブレンダーで混合した後、打錠機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0471] (試験例1) マウスoGTT (oral glucose tolerance test) 試験

化合物の投与液は、0.5w/v%メチルセルロース溶液を用い、メノウ乳鉢で粉砕しながら1mg/mLの濃度になるように懸濁液を調製した。動物は、雄性C57/BL6Jマウス（日本チャールスリバー株式会社）を6週齢から8週齢で入荷し、9週齢から13週齢で使用した。試験日前日の17時から18時の間を目安に絶食を開始し、16時間から17時間程度の絶食下で試験を開始した。各群5匹ずつを用いた。尾静脈から採血を行った後、化合物懸濁液を10mg/kgとなるように経口投与した。陰性対照群には0.5w/v%メチルセルロース溶液を投与した。経口投与から25分後に尾静脈から採血を行い、経口投与から30分後に30w/v%グルコース溶液を10mL/kgで経口投与した。グルコース負荷から15分、30分、60分、120分後に尾静脈から採血を行った。採取した血液を遠心して血漿を分取し、Glucoroder-GXT（株式会社エイアンドティー）で血漿血糖値（mg/dL）を測定した。個体毎に、糖負荷5分前、糖負荷15分、30分、60分、120分後の血糖値を用いてAUC（mg/dL・min）を算出した。群毎におけるAUC平均値を算出し、陰性対照群と比較したAUC低下率（%）を算出し、薬効の指標とした。

[0472] その結果、実施例で得られたすべての化合物は4%以上のAUC低下率を示した。

[0473] (試験例2) ラットoGTT試験例および血中化合物濃度測定試験

化合物を秤量し、溶媒（0.5w/v%メチルセルロースまたは20w/v%シクロデキストリン）中で1~10mg/mLの濃度になるように懸濁し、投与液を調製する。必要に応じ、調製した投与液を前記溶媒を用いて順次希釈し、複数の用量の投与液を調製する。動物はZucker fatty ラット（日本チャールスリバー）またはZucker diabetic fatty (ZDF) ラット（日本チャールスリバー）、雄10~18週齢を使用する。試験の2日前に血糖値、体重、血中インスリン値を測定

し、各パラメータが均等になるように各群n=5から8に割り付ける。試験実施日の前日15時頃に絶食を行う。試験当日、ラットに前述の方法によって調製される化合物投与液を1～5mL/kgで経口投与し、その30分後に25～50w/v%グルコース溶液を4～5mL/kgで経口投与する。採血は化合物投与前、グルコース投与5分前、グルコース投与30、60、120および180分後に、ラット尾静脈より行う。得られた血液を遠心後、プラズマを分離し、プラズマ血糖値をGlucorder-GXT（株式会社エイアンドティー）で測定する。各群におけるグルコース投与後の血糖値のAUCを算出し、vehicle投与群の血糖値AUCに対する低下率（％）を化合物の薬効として表記する。

[0474] 上述の方法で得られた血漿を被検化合物の血中濃度の測定に用いる。また、被検化合物の血中濃度を測定するために、投与後4時間から8時間、そして24時間後にも採血を行う。血漿を除タンパク処理した後、液体クロマトグラフィー・質量分析器に供して血中の化合物濃度を算出する。

[0475] （試験例3） β 細胞（膵臓）の保護試験

Junko Ogawa, et al., Life Sciences Vol.65, No.12 pp.1287-1296 (1999) に記載の方法を参照して被検化合物の β 細胞（膵臓）保護作用を確認することができる。

産業上の利用可能性

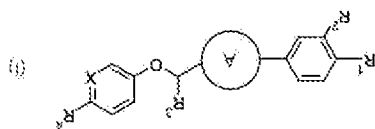
[0476] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の要因による高血糖症、耐糖能不全、糖尿病関連疾患、糖尿病合併症などを治療および／または予防するため、 β 細胞または膵臓の保護をするための医薬組成物の有効成分として有用である。

請求の範囲

[請求項1]

一般式(I)：

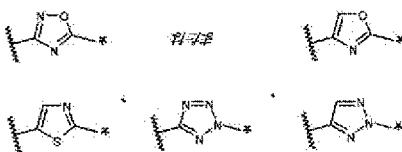
[化1]



(式中、

環Aは、

[化2]



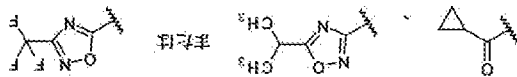
であり、

*はベンゼン環との結合位置であり、

Xは、CHまたはNであり、

R¹は、-C(=O)-NH-R⁵、-NH-C(=O)-NH-R⁵または-S(=O)₂-R⁵であり、R²は、-Fまたは-Hであり、R³は、-CH₃または-C₂H₅であり、R⁴は、

[化3]



であり、

R⁵は、-H、あるいは、1〜3個の-OHで置換されているもよい、C1〜C6アルキル基、C3〜C6シクロアルキル基または

[化4]



である)

で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項2] 環Aが、

[化5]



であり、

R^1 が、 $-C(=O)-NH-R^5$ または $-NH-C(=O)-NH-R^5$ であり、

R^2 が、 $-F$ であり、

R^4 が、

[化6]



である、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項3] 環Aが

[化7]



であり、

R^1 が $-C(=O)-NH-R^5$ であり、

R^2 が $-F$ であり、

R^4 が

[化8]



であり、

R^5 がヒドロキシイソプロピル基またはシクロプロピル基である、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項4] 環Aが、

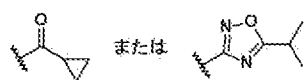
[化9]



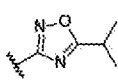
であり、

R¹が、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^5$ または $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^5$ であり、R³が、 $-\text{CH}_3$ であり、R⁴が、

[化10]



または



であり、

R⁵が、1～3個の $-\text{OH}$ で置換されていてもよいC1～C6アルキル基である、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項5]

環Aが、

[化11]



であり、

R¹が、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^5$ または $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^5$ であり、R²が、 $-\text{F}$ であり、R³が、 $-\text{CH}_3$ であり、R⁴が、

[化12]



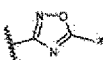
であり、

R⁵が、 $-\text{H}$ 、あるいは、1～3個の $-\text{OH}$ で置換されていてもよい、C1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基である、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項6]

環Aが、

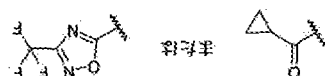


[化13]

であり、

R¹が、-C(=O)-NH-R⁵または-NH-C(=O)-NH-R⁵であり、R²が、-Fであり、R⁴が、

[化14]



であり、

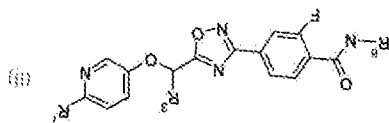
R⁵が、-H、あるいは、1～3個の-OHで置換されていてもよい、C1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基である、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項7]

一般式 (II) :

[化15]



(式中、

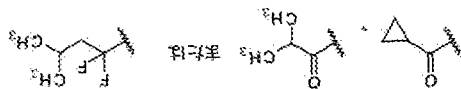
R³は、-CH₃または-C₂H₅であり、

R⁶は、1～3個の-OHで置換されていてもよい、C1～C6アルキル基ま

たはC3～C6シクロアルキル基であり、

R⁷は、

[化16]



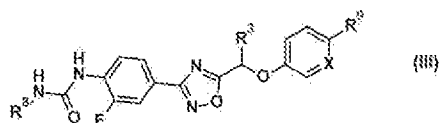
である)

で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項8]

一般式(III)：

[化17]



(式中、

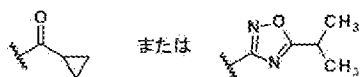
Xは、CHまたはNであり、

R³は、-CH₃または-C₂H₅であり、

R⁸は、-H、または、置換基群αから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基であり、

R⁹は、

[化18]



であり、

置換基群αは、-OH、-O-C(=O)-O-CH₃または-O-C(=O)-NH-C₂H₅である
)

で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項9]

以下：

1-[4-(4-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア；

4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-N-[(1R,2R)-2,3-ジヒドロキシ-1-メチルプロピル]-2-フルオロベンズアミド；

1-(4-{4-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}-2-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア；

4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]プロピル}-2H-テトラゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド ;

4-(5-{1-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェノキシ]エチル}-1,3-チアゾール-2-イル)-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド ;

4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド ;

N-シクロプロピル-4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロベンズアミド ;

1-{4-[4-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア ;

4-{5-[(1R)-1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-フルオロ-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]ベンズアミド ;

1-{4-[5-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア ;

4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]ベンズアミド ; および

1-{4-[3-(1-{[6-(シクロプロピルカルボニル)ピリジン-3-イル]オキシ}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-フルオロフェニル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩

。

- [請求項10] 請求項1～9いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項11] 1型糖尿病、2型糖尿病または肥満を治療するための、請求項10に記載の医薬組成物。
- [請求項12] β 細胞または膵臓を保護するための、請求項10に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 医薬組成物を製造するための、請求項1～9いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。
- [請求項14] 請求項1～9いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む、疾病を治療する方法。
- [請求項15] 哺乳動物がヒトである請求項14に記載の方法。