(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2005-509606

(P2005-509606A)

(43)公表日　平成17年4月14日(2005.4.14)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 241/20	C07D 241/20	4C063
A61K 31/4375	A61K 31/4375	4C065
A61K 31/4965	A61K 31/4965	4C084
A61K 31/497	A61K 31/497	4C086
A61K 31/4985	A61K 31/4985	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 441 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2003-532061 (P2003-532061)
(86)(22)出願日	平成14年10月3日 (2002.10.3)
(85)翻訳文提出日	平成16年4月5日 (2004.4.5)
(86)国際出願番号	PCT/US2002/031468
(87)国際公開番号	WO2003/028729
(87)国際公開日	平成15年4月10日 (2003.4.10)
(31)優先権主張番号	60/326,721
(32)優先日	平成13年10月3日 (2001.10.3)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/338,623
(32)優先日	平成13年10月24日 (2001.10.24)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/332,857
(32)優先日	平成13年11月6日 (2001.11.6)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(71)出願人　502427323
ファルマシア・コーポレーション
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０１７－１７３２，チェスターフィールド，チェスターフィールド・パークウェイ・ウエスト７００
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100076691
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男

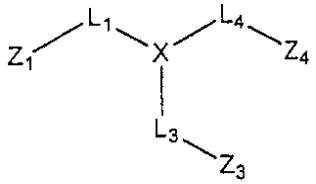
最終頁に続く

(54)【発明の名称】凝血カスケードを選択的に阻害するのに有用な置換された多環式化合物のプロドラッグ

(57)【要約】

本発明は、誘導されたアミジンで置換された5-または6-員ヘテロ環式または芳香族環を含むプロドラッグ化合物；および、哺乳動物における血栓状態を予防および治療するのに有用な組成物および方法に係る。本発明のプロドラッグ化合物は、凝血カスケードのある種のプロテアーゼを選択的に阻害する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造式：
【化１】



〔式中、Xは、５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環を含み、その環原子が、５-員ヘテロ環式環についてX_1、X_2、X_3、X_4およびX_5であり、６-員ヘテロ環式環または芳香族環についてX_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6であり、X_2は、各X_1およびX_3に対してアルファーであり、X_3は、各X_2およびX_4に対してアルファーであり、X_4は、各X_3およびX_5に対してアルファーであり、X_5は、X_4に対してアルファーであり、Xが５-員環である場合、X_1に対してアルファーであるか、または、Xが６-員環である場合、X_6に対してアルファーであり、X_6は、存在する時、各X_1およびX_5に対してアルファーであり、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6は、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

L_1、L_3およびL_4は、それを介して、Z_1、Z_3およびZ_4が、それぞれ、Xの５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環の異なる環原子に共有結合される結合であり、Z_1は、X_1に共有結合され、Z_3は、X_3に共有結合され、Z_4は、X_4に共有結合され、L_1、L_3およびL_4の各々は、独立に、共有結合であるか、または、それを介して、Z_1、Z_3およびZ_4が、それぞれ、X_1、X_3およびX_4に共有結合される１つ以上の原子を含み；

Z_1は、ヒドロカルビルまたは置換されたヒドロカルビルであり；

Z_3は、加水分解、酸化、還元または脱離に際しアミジン基を生成する誘導されたアミジンで置換され、さらに、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環を含み、Z_3の５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環の環原子は、炭素、硫黄、窒素または酸素であり；

Z_4は、２つの置換基R_{42}およびR_{44}を有する５-または６-員ヘテロ環式または炭素環式環を含み、その各々の２つの環原子は、Z_4の環原子に関してベータ位にあり、それを介して、Z_4が、Xに共有結合され、R_{42}およびR_{44}の１つは、前記ベータ位の１つに共有結合され、かつ、R_{42}およびR_{44}の他方は、前記ベータ位の他方に共有結合され、Z_4の５-または６-員ヘテロ環式または炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、水素；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ；ハロゲン；または、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換もしくは未置換ヘテロ原子からなる群より選択されるが；ただし、誘導されたアミジンが、t-ブトキシカルボニルで誘導されるアミジン以外である。〕
を有する化合物。
【請求項２】
X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6の各々が、炭素または窒素であり；

X_2が、水素結合受容体であり；

L_1が、-X_9-NH-であり、ここで、X_9は、Z_1に直接共有結合され、X_9は、直接結合または-$(CH_2)_m$-(式中、mは、1～5である)であり；

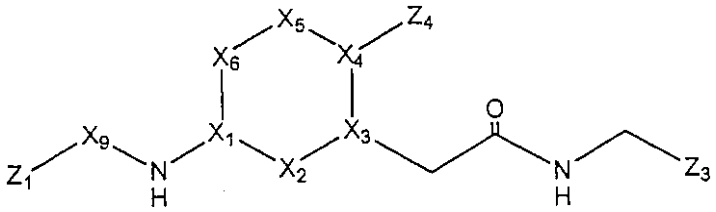
L_3が、グリシン誘導体であり；

L_4が、直接結合であり；

Z_1が、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニルおよびC_2-C_8アルキニルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルが、いずれかの置換可能な位置にてハロゲンで置換されていてもよく；

Z_3が、フェニル、フラニルまたはチエニル環を含み、前記フェニル、フラニルまたはチエニル環が、加水分解、酸化、還元または脱離に際しアミジン基を生成する誘導されたア

ミジンで置換され、さらに、フッ素またはヒドロキシで置換されていてもよく；
Z_4が、２つの置換基R_{42}およびR_{44}と、その各々がZ_4の環原子に関してベータ位にあり、それを介して、Z_4が、Xに共有結合される２つの環原子とを有するフェニルまたはチエニル環を含み、R_{42}およびR_{44}の１つが、前記ベータ位の１つに共有結合され、かつ、R_{42}およびR_{44}の他方が、前記ベータ位の他方に共有結合され；
R_{42}が、アミノであり；
R_{44}が、ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ、ハロゲン；および、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
L_1が、$-X_9-NH-$であり、ここで、X_9は、Z_1に直接共有結合され、X_9は、直接結合または$-(CH_2)_m-$(式中、mは、1～5である)である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
L_3が、グリシン誘導体、アラニン誘導体、アミノ誘導体およびスルホニル誘導体からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
L_3が、グリシン誘導体である、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
L_3が、$-CH_2CONHCH_2-$であり、Z_3が、L_3のアミン窒素に結合されたメチレンに共有結合されている、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
L_4が、直接結合；メチレン；エチレン；および、窒素、酸素、硫黄およびリンからなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
L_4が、直接結合である、請求項７に記載の化合物。
【請求項９】
構造式：
【化２】



〔式中、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6の各々は、炭素または窒素であり；
X_2は、水素結合受容体であり；
X_9は、直接結合または$-(CH_2)_m-$(式中、mは、１～５である)であり；
R_{42}およびR_{44}は、請求項１で定義した通りであり；
Z_1、Z_3およびZ_4は、請求項１で定義した通りである。〕
を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
X_9が、直接結合、メチレンおよびエチレンからなる群より選択され；
Z_1が、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニルおよびC_2-C_8アルキニルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルが、いずれかの置換可能な位置にてハロゲンで置換されていてもよく；
Z_3が、フェニル、フラニルまたはチエニル環を含み、前記フェニル、フラニルまたはチエニル環が、加水分解、酸化、還元または脱離に際しアミジン基を生成する誘導されたアミジンで置換され、さらに、フッ素またはヒドロキシで置換されていてもよく；
Z_4が、２つの置換基R_{42}およびR_{44}と、その各々がZ_4の環原子に関してベータ位にあり、

それを介して、Z_4が、Xに共有結合される２つの環原子とを有するフェニルまたはチエニル環を含み、R_{42}およびR_{44}の１つが、前記ベータ位の１つに共有結合され、かつ、R_{42}およびR_{44}の他方が、前記ベータ位の他方に共有結合され；

R_{42}が、アミノであり；

R_{44}が、ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ；ハロゲン；および、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択される、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

Z_1が、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、t-ブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3が、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、フェニル環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；

Z_4が、置換されたフェニル環であり；

R_{44}が、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択される、請求項２または１０に記載の化合物。

【請求項１２】

X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6の各々が、炭素または窒素であり、X_1、X_2、X_4、X_5およびX_6の各々が、sp^2またはsp^3混成であり、X_3が、sp^3混成である、請求項１、２、９または１０の各々に記載の化合物。

【請求項１３】

X_1、X_4およびX_5が、炭素であり；

X_2が、カルボニルであり；

X_3およびX_6が、窒素である、請求項１、２、９または１０の各々に記載の化合物。

【請求項１４】

X_1、X_4およびX_6が、炭素であり；

X_2が、カルボニルであり；

X_3およびX_5が、窒素である、請求項１、２、９または１０の各々に記載の化合物。

【請求項１５】

X_1、X_4、X_5およびX_6が、炭素であり；

X_2が、カルボニルであり；

X_3が、窒素である、請求項１、２、９または１０の各々に記載の化合物。

【請求項１６】

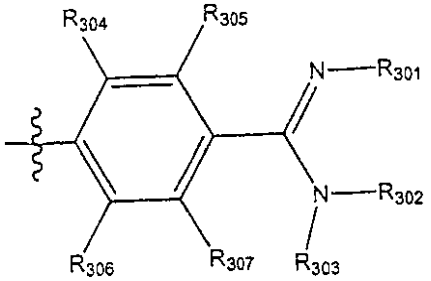
X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6が、ピラジノン、ピリミジノン、2-ピリドン、4-ピロン、4-ピリドン、ピリジン、1,4-キノン、ベンゼンおよびウラシルからなる群より選択されるヘテロ環式または炭素環式環を生ずるように選択される、請求項１、２、９または１０の各々に記載の化合物。

【請求項１７】

ヘテロ環式環が、ピラジノン、ピリミジノンおよび2-ピリドンからなる群より選択され

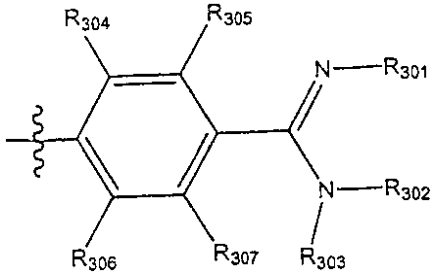
る、請求項１６に記載の化合物。
【請求項１８】
ヘテロ環式環が、ピラジノンである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
X_2が、水素結合受容体である、請求項１、２、９または１０の各々に記載の化合物。
【請求項２０】
X_2が、(i) 水素、フッ素、酸素または硫黄で置換された炭素、(ii) 水素または酸素で置換されていてもよい窒素、(iii) 酸素；および、(iv) 硫黄からなる群より選択される、請求項１９に記載の化合物。
【請求項２１】
X_2が、カルボニルである、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２２】
X_5が、水素結合受容体である、請求項１、２、９または１０の各々に記載の化合物。
【請求項２３】
X_5が、酸素、硫黄、窒素、カルボニルおよび炭素からなる群より選択され、前記炭素が、ハロゲンで置換されていてもよい、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
X_9が、直接結合である、請求項２または９に記載の化合物。
【請求項２５】
X_9が、メチレンまたはエチレンである、請求項２または９に記載の化合物。
【請求項２６】
Z_1が、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニルおよびC_2-C_8アルキニルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルが、いずれかの置換可能な位置にてハロゲンで置換されていてもよい、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項２７】
Z_1が、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、t-ブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択される、請求項１、２、９または１０の各々に記載の化合物。
【請求項２８】
Z_1が、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、シクロブチル、イソブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択される、請求項２７に記載の化合物。
【請求項２９】
Z_1が、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいイソプロピルまたはシクロブチルである、請求項２８に記載の化合物。
【請求項３０】
Z_3が、-R_{300}C(=NR_{301})N$R_{302}R_{303}$であり、ここで、R_{300}が、６-員炭素環式芳香族環であり、R_{301}、R_{302}、R_{303}が、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つが、水素以外である、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項３１】
Z_3が、-R_{300}C(=NR_{301})N$R_{302}R_{303}$であり、ここで、R_{300}は、６-員炭素環式芳香族環であり、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも２つが、ヘテロ環式環の環原子である、請求項３０に記載の化合物。
【請求項３２】
Z_3が、-R_{300}C(=NR_{301})N$R_{302}R_{303}$であり、R_{300}が、６-員炭素環式芳香族環であり、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つが、R_{300}に縮合されたヘテロ環式環の環原子である、請求

項３０記載の化合物。
【請求項３３】
Z_3が、生理学的条件下で加水分解してベンズアミジンを形成するベンズアミジン誘導体であり、前記ベンズアミジンが、カルボニル、チオカルボニル、イミノ、エナミノ、リンおよび硫黄から選択される１つ以上の基で誘導される、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項３４】
Z_3が、生理学的条件下で酸化してベンズアミジンを形成するベンズアミジン誘導体であり、前記ベンズアミジンが、(i) 置換されていてもよいヒドロカルビルであるが、ただし、アミジンに直接結合された炭素原子が、sp^3混成であるヒドロカルビル；および、(ii) アリールからなる群より選択される１つ以上の基で誘導される、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項３５】
Z_3が、生理学的条件下で還元されてベンズアミジンを形成するベンズアミジン誘導体であり、前記ベンズアミジンが、その最も還元された状態の酸素、窒素、および、その最も還元された状態の硫黄からなる群より選択される１つ以上のヘテロ原子で誘導される、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項３６】
Z_3が、生理学的条件下で脱離されてベンズアミジンを形成するベンズアミジン誘導体であり、前記ベンズアミジンが、ベータ炭素にてカルボニル、スルホニル、スルフィニル、シアノ、ニトロで置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に直接結合される炭素にて酸素、窒素または硫黄で置換されたアルキル、アリールまたはヘテロ環式基からなる群より選択される１つ以上の置換基で誘導される、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項３７】
Z_3が、生理学的条件下で加水分解してベンズアミジンを形成するベンズアミジン誘導体であり、前記ベンズアミジン誘導体が、式：
【化３】

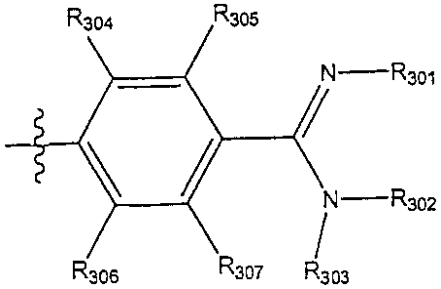


〔式中、R_{301}、R_{302}および$R3_{03}$は、水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルからなる群より独立に選択され、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2 混成であり；
R_{304}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{305}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{306}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{307}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択される。〕
を有する、請求項１または９に記載の化合物。

【請求項３８】
Z_3が、生理学的条件下で酸化してベンズアミジンを形成するベンズアミジン誘導体であり、前記ベンズアミジン誘導体が、式：
【化４】

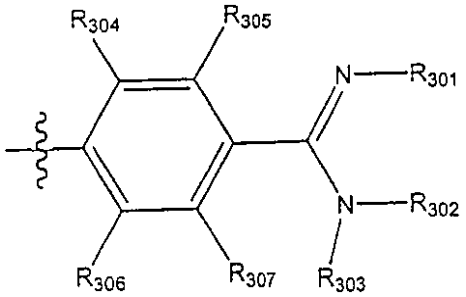


〔式中、R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールからなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成であり；
R_{304}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{305}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{306}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{307}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択される。〕
を有する、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項３９】
Z_3が、生理学的条件下で還元されてベンズアミジンを形成するベンズアミジン誘導体であり、前記ベンズアミジン誘導体が、式：
【化５】



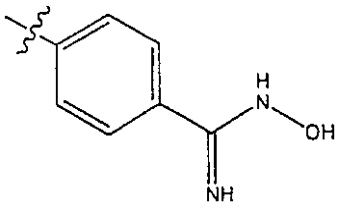
〔式中、R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$からなる群より独立に選択され、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；
R_{304}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{305}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{306}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{307}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択される。〕

を有する、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項４０】
Z_3が、生理学的条件下で脱離反応を受けてベンズアミジンを形成するベンズアミジン誘導体であり、前記ベンズアミジン誘導体が、式：
【化６】



〔式中、R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、(i) 水素；(ii) アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、(iii) アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキル；からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；
R_{304}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{305}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{306}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；
R_{307}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択される。〕
を有する、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項４１】
R_{301}およびR_{305}が、R_{305}が置換基であるベンゼン環と一緒になって縮合環を形成する、請求項３７に記載の化合物。
【請求項４２】
R_{301}およびR_{305}が、R_{305}が置換基であるベンゼン環と一緒になって縮合環を形成する、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４３】
R_{301}およびR_{305}が、R_{305}が置換基であるベンゼン環と一緒になって縮合環を形成する、請求項３９に記載の化合物。
【請求項４４】
R_{301}およびR_{305}が、R_{305}が置換基であるベンゼン環と一緒になって縮合環を形成する、請求項４０に記載の化合物。
(1頁空白)
【請求項４５】
R_{301}と、R_{302}およびR_{303}の１つとが、それらが結合される窒素原子と一緒になって5-または6-員ヘテロ環式環を形成する、請求項３７に記載の化合物。
【請求項４６】
R_{301}と、R_{302}およびR_{303}の１つとが、それらが結合される窒素原子と一緒になって5-または6-員ヘテロ環式環を形成する、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４７】
R_{301}と、R_{302}およびR_{303}の１つとが、それらが結合される窒素原子と一緒になって5-ま

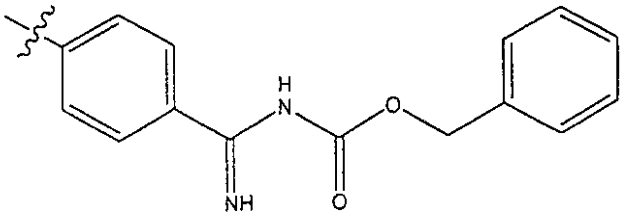
たは6-員ヘテロ環式環を形成する、請求項３９に記載の化合物。
【請求項４８】
R_{301}と、R_{302}およびR_{303}の１つとが、それらが結合される窒素原子と一緒になって5-または6-員ヘテロ環式環を形成する、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４９】
5-または6-員ヘテロ環式環の環原子が、炭素、窒素および酸素からなる群より選択される、請求項４５～４８の各々に記載の化合物。
【請求項５０】
Z_3が、
【化７】
a)



;

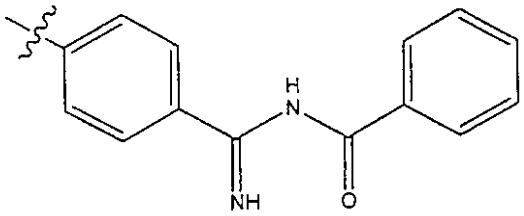
【化８】

b)



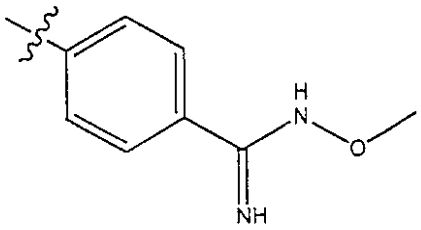
;

c)



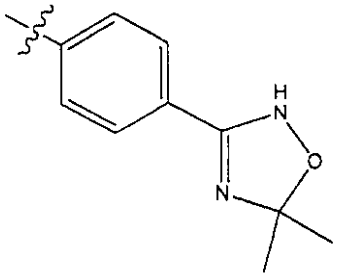
;

d)



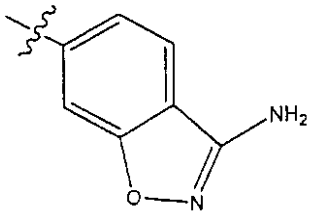
;

e)



;

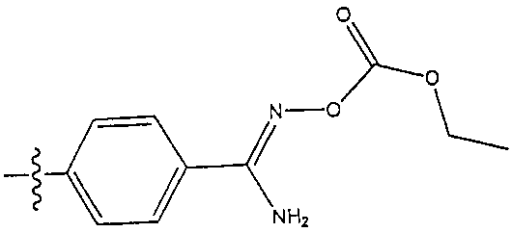
f)



;

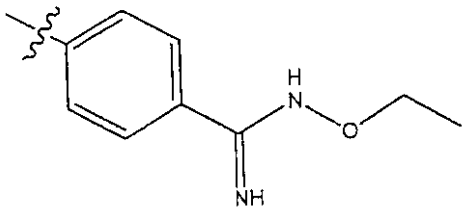
【化９】

g)



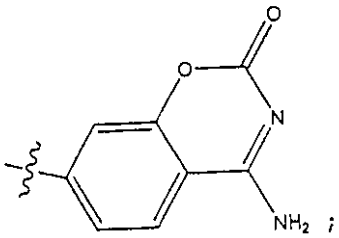
;

h)



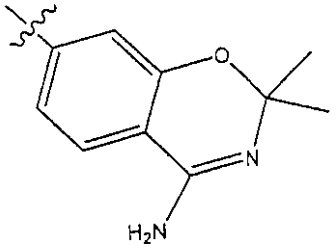
;

i)



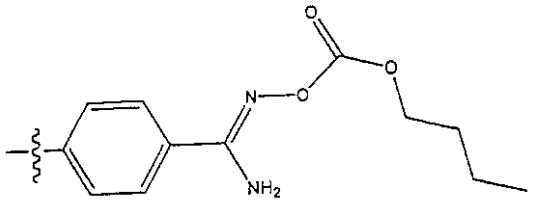
;

j)



;

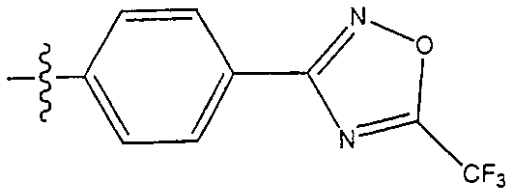
k)



;

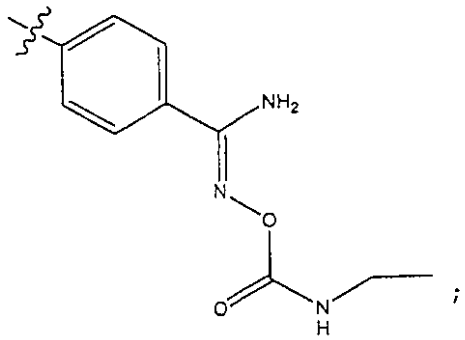
【化１０】

l)



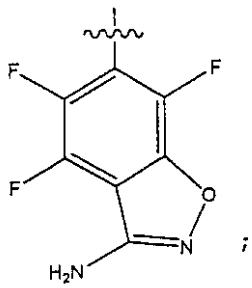
;

m)



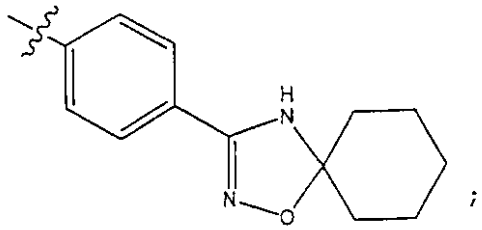
;

n)



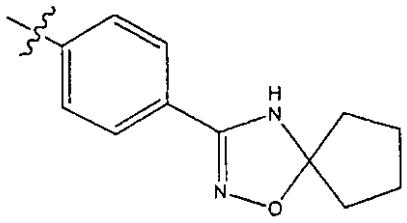
;

o)



;

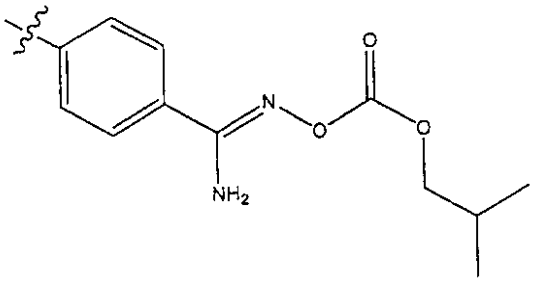
p)



;

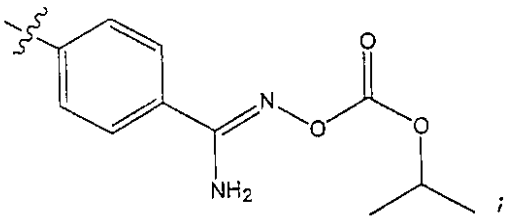
【化１１】

r)



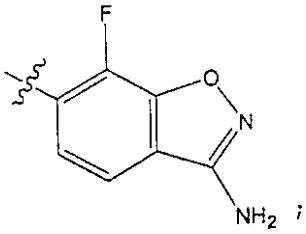
;

s)



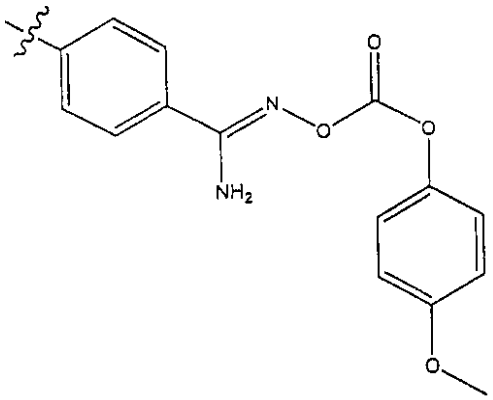
;

t)



;

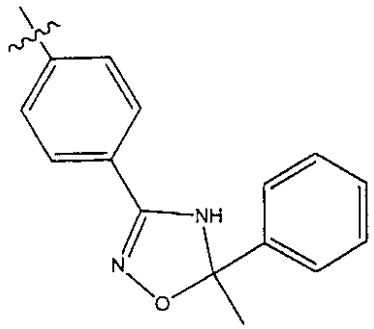
u)



;

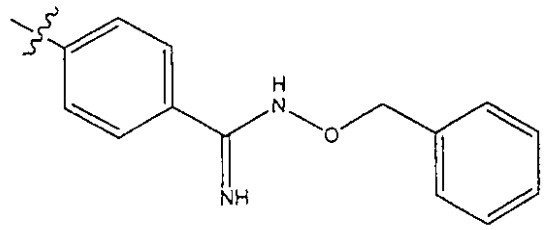
【化１２】

v)



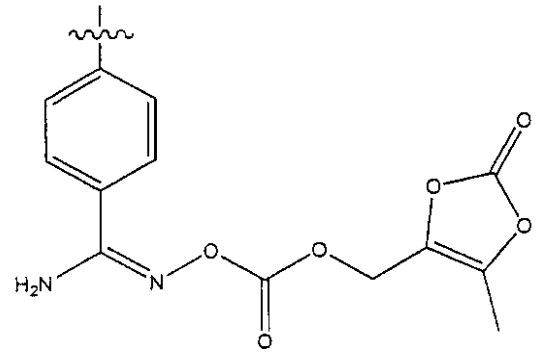
;

w)



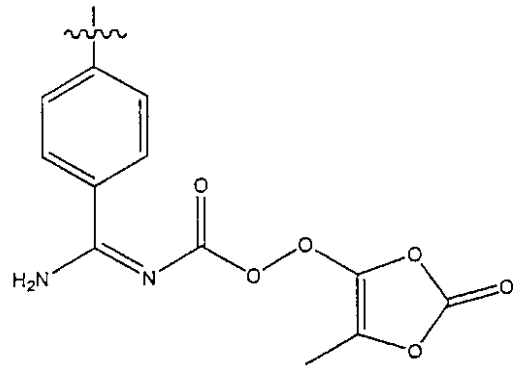
;

x)



;

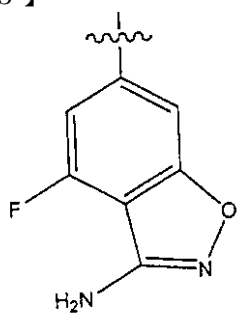
y)



;

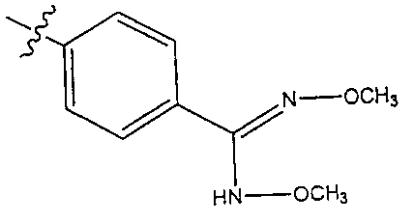
【化１３】

z)



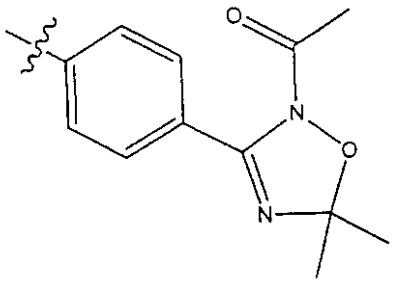
;

aa)



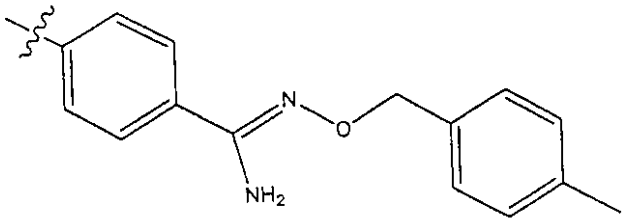
;

bb)



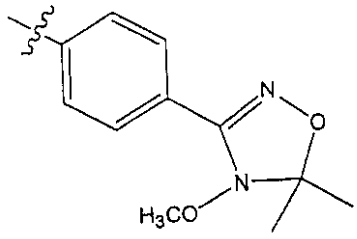
;

cc)



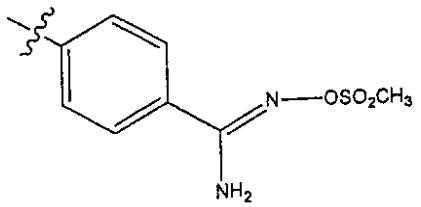
;

dd)

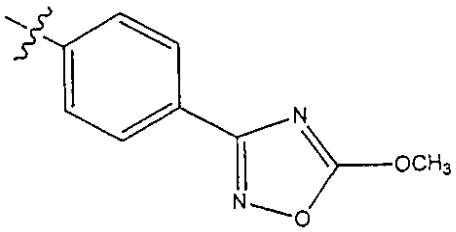


;

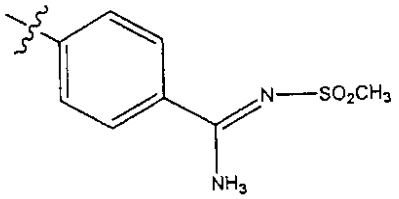
【化１４】

ee) 

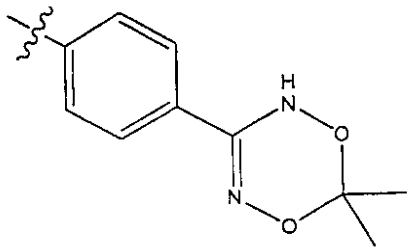
;

ff) 

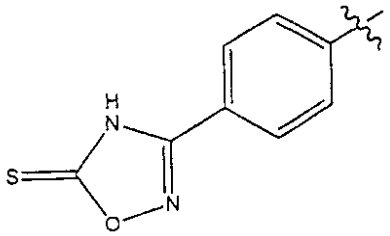
;

gg) 

;

hh) 

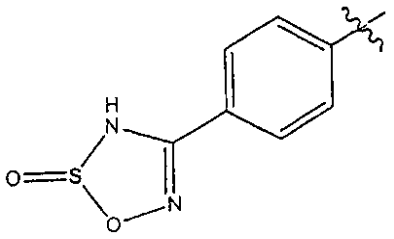
;

ii) 

;

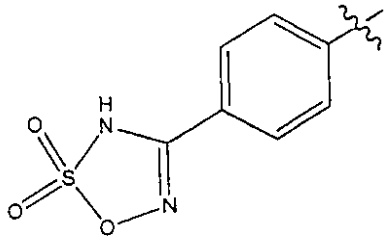
【化１５】

jj)



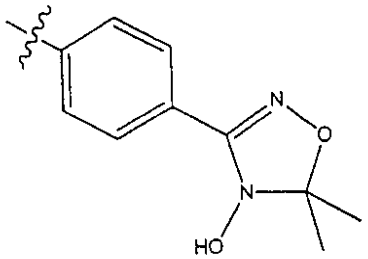
;

kk)



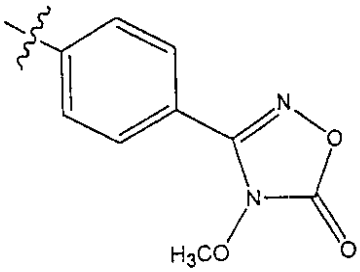
;

ll)



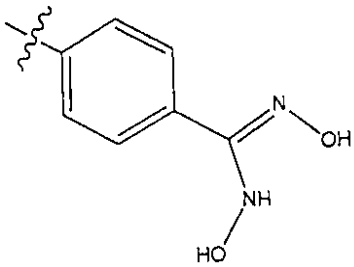
;

mm)



;

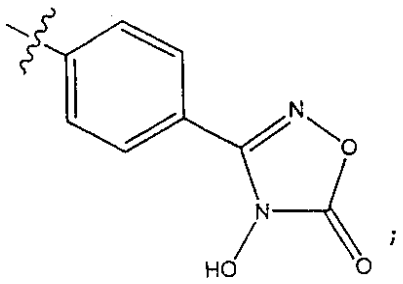
nn)



;

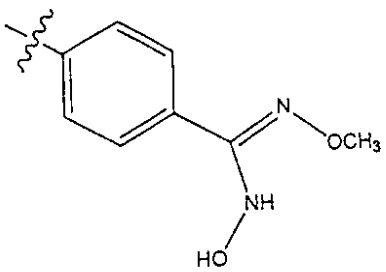
【化１６】

oo)



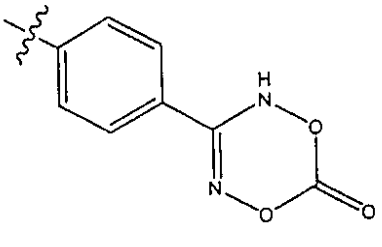
;

pp)



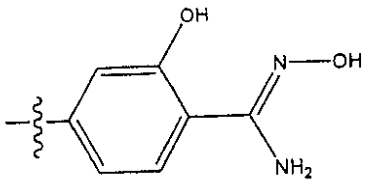
;

qq)



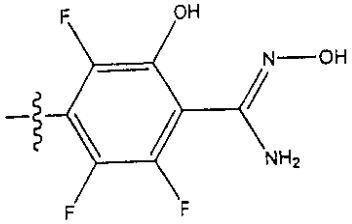
;

rr)



;

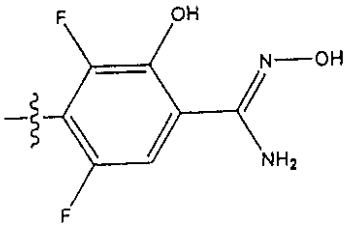
ss)



;

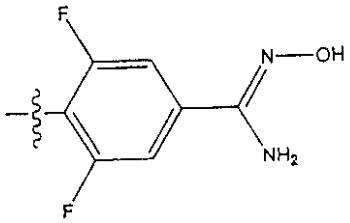
【化１７】

tt)



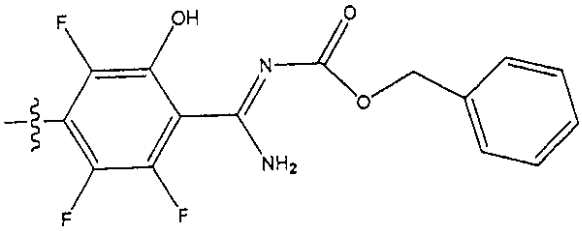
;

uu)



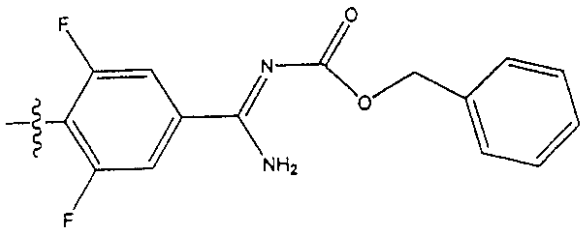
;

vv)



; および

ww)



.

からなる群より選択される、請求項１または９に記載の化合物。

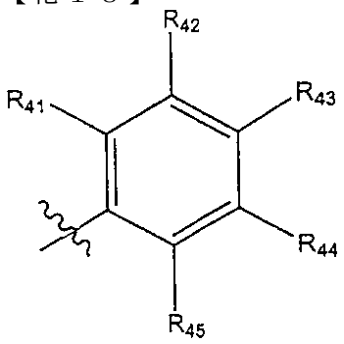
【請求項５１】

Z_4が、置換された6-員炭素環式芳香族環である、請求項１または９に記載の化合物。

【請求項５２】

Z_4が、構造式：

【化１８】



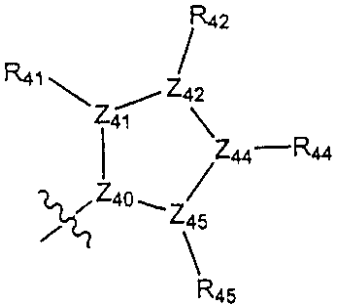
〔式中、R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ハロゲン；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択され；

R_{41}、R_{43}およびR_{45}は、水素；ハロゲン；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択される。〕

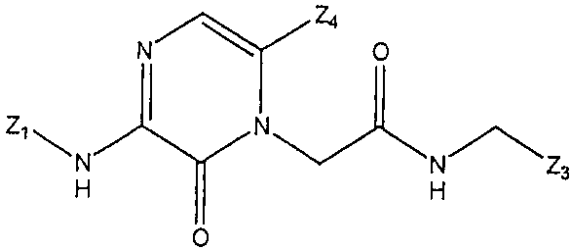
を有する、請求項１または９に記載の化合物。

【請求項５３】
R_{44}が、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミド、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドアルキルおよびカルボキサミドアルキルアリールからなる群より選択される、請求項５２に記載の化合物。
【請求項５４】
R_{44}が、水素、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、ハロゲン、アセトアミド、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アミドスルホニル、アシルアミド、ヒドロキシカルビロキシ、置換されたヒドロカルビロキシ、ヒドロカルビルチオ、置換されたヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルスルホニルおよび置換されたヒドロカルビルスルホニルからなる群より選択される、請求項５２に記載の化合物。
【請求項５５】
R_{44}が、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択される、請求項５２に記載の化合物。
【請求項５６】
R_{41}、R_{43}およびR_{45}の各々が、水素である、請求項５２に記載の化合物。
【請求項５７】
Z_4が、構造式：
【化１９】

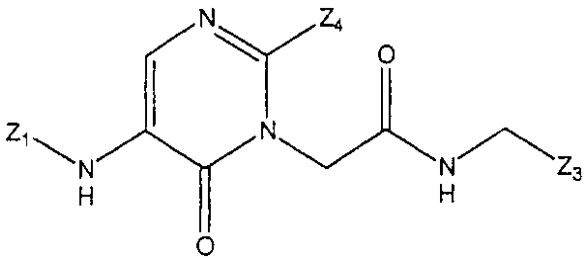


〔式中、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{44}およびZ_{45}は、炭素、窒素、酸素および硫黄からなる群より独立に選択され；
R_{42}は、アミノであり；
R_{44}は、ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ハロゲン；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択され；
R_{41}およびR_{45}は、水素；ハロゲン；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択される。〕
を有する、請求項１または９に記載の化合物。
【請求項５８】
R_{44}が、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミド、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドアルキルおよびカルボキサミドア

ルキルアリールからなる群より選択される、請求項５７に記載の化合物。
【請求項５９】
R_{44}が、水素、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、ハロゲン、アセトアミド、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アミドスルホニル、アシルアミド、ヒドロキシカルビロキシ、置換されたヒドロカルビロキシ、ヒドロカルビルチオ、置換されたヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルスルホニルおよび置換されたヒドロカルビルスルホニルからなる群より選択される、請求項５７に記載の化合物。
【請求項６０】
R_{44}が、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択される、請求項５７に記載の化合物。
【請求項６１】
R_{41}、R_{42}およびR_{45}の各々が、水素である、請求項５７に記載の化合物。
【請求項６２】
構造式：
【化２０】

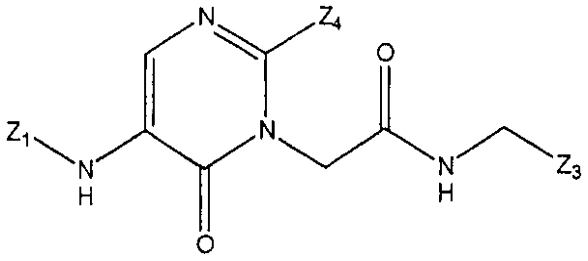


〔式中、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}の各々は、請求項９で定義した通りである。〕
を有する、請求項９に記載の化合物。
【請求項６３】
構造式：
【化２１】



〔式中、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}の各々は、請求項９で定義した通りである。〕
を有する、請求項９に記載の化合物。
【請求項６４】
構造式：

【化２２】



〔式中、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}の各々は、請求項９で定義した通りである。〕
を有する、請求項９に記載の化合物。

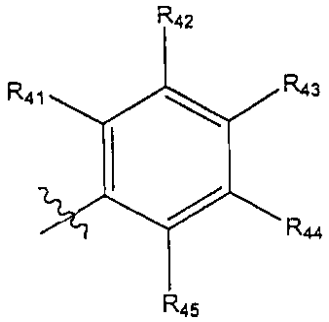
【請求項６５】

Z_1が、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、t-ブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3が、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、フェニル環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；

Z_4が、構造式：

【化２３】



〔式中、R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択され；

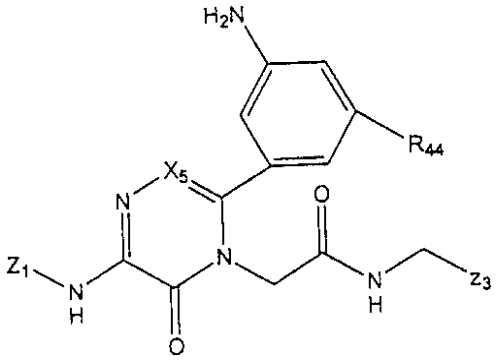
R_{41}、R_{43}およびR_{45}は、水素；ハロゲン；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択される。〕
を有するフェニル環である、請求項６２～６４の各々に記載の化合物。

【請求項６６】

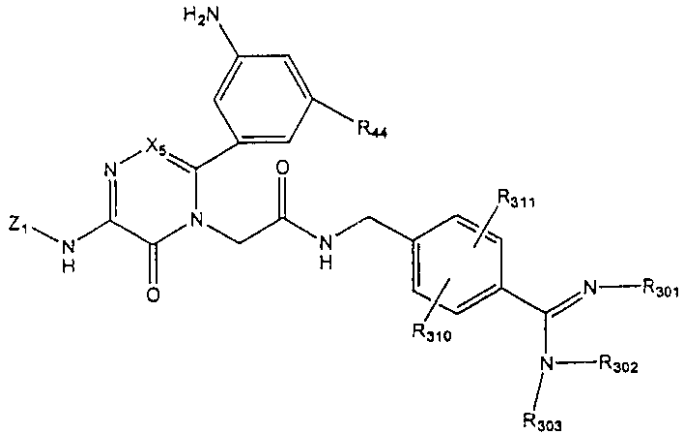
Z_1が、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3が、請求項５０で定義した通りである、請求項６５に記載の化合物。

【請求項６７】
構造式：
【化２４】



〔式中、X_5は、CH、C(Cl)またはC(F)であり；
Z_1は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルによって置換されていてもよいイソプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルであり；
Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、6-員炭素環式芳香族環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；
R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択される。〕
を有する、請求項９に記載の化合物。
【請求項６８】
構造式：
【化２５】



〔式中、X_5は、CH、C(Cl)またはC(F)であり；
Z_1は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルによって置換され

ていてもよいイソプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルであり；

R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択され；

R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、

(i) 水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルであり、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である；

(ii) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールであるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である；

(iii) 水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$であるが、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである；および、

(iv) 水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外である；

からなる群より独立に選択され；

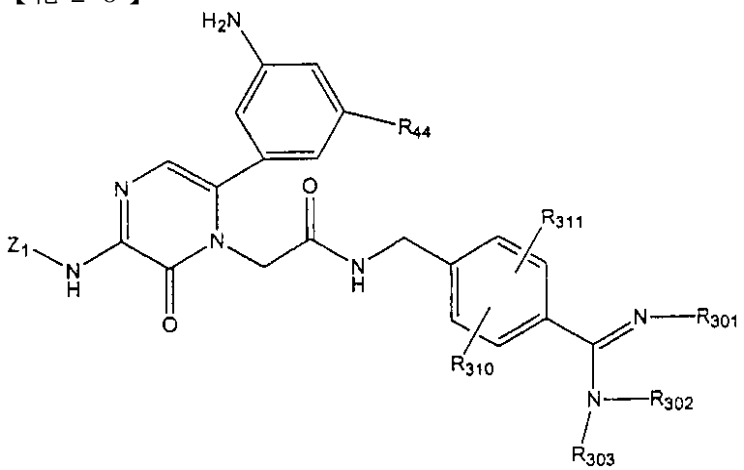
R_{310}およびR_{311}は、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシおよびカルボキシからなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{310}およびR_{311}の少なくとも１つは、フッ素および水素以外である。〕

を有する、請求項６７に記載の化合物。

【請求項６９】

構造式：

【化２６】



〔式中、Z_1は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換され

ていてもよいイソプロピルまたはシクロプロピルであり；

R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択され；

R_{301}、R_{302}および$R3_{03}$は、

(i) 水素、$-C(=0)R_a$、$-C(=0)OR_a$、$-S(=0)OR_a$、$-S(=0)SR_a$、$-S(=0)_2OR_a$、$-S(=0)_2SR_a$およびアルケニルであり、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である；

(ii) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールであるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である；

(iii) 水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$であるが、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである；および、

(iv) 水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(0)R_d$、$-C(0)NR_d$、$-C(0)OR_d$、$-C(0)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外である；

からなる群より独立に選択され；

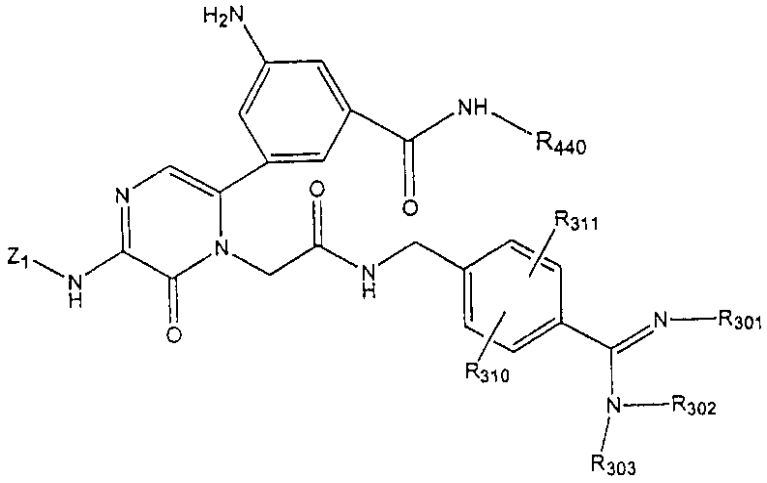
R_{310}およびR_{311}は、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシおよびカルボキシからなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{310}およびR_{311}の少なくとも１つは、フッ素および水素以外である。〕

を有する、請求項６８に記載の化合物。

【請求項７０】

構造式：

【化２７】



〔式中、Z_1は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換され

ていてもよいイソプロピルまたはシクロプロピルであり；

R_{301}、R_{302}および$R3_{03}$は、

(i) 水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルであり、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である；

(ii) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールであるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である；

(iii) 水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$であるが、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである；および、

(iv) 水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外である；

からなる群より独立に選択され；

R_{310}およびR_{311}は、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシおよびカルボキシからなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{310}およびR_{311}の少なくとも１つは、フッ素および水素以外であり；

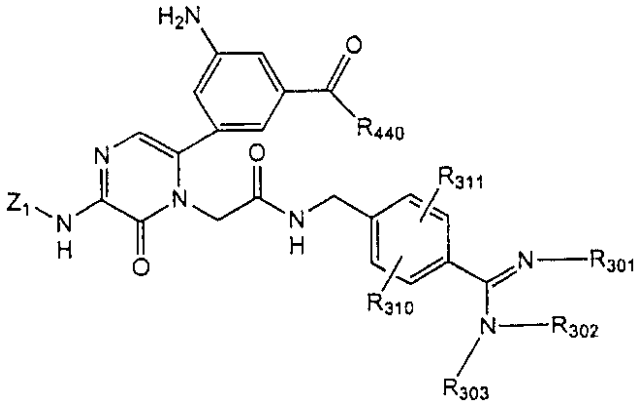
R_{440}は、C_1-C_6アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシまたはカルボキシアルキルであり、ここで、前記アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシまたはカルボキシアルキルは、フッ素によってさらに置換されていてもよい。〕

を有する、請求項６８に記載の化合物。

【請求項７１】

構造式：

【化２８】



〔式中、Z_1は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいイソプロピルまたはシクロプロピルであり；

R_{301}、R_{302}および$R3_{03}$は、

(i) 水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルであり、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である；

(ii) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールであるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}

が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である；

(iii) 水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$であるが、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである；および、

(iv) 水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外である；

からなる群より独立に選択され；

R_{310}およびR_{311}は、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシおよびカルボキシからなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{310}およびR_{311}の少なくとも１つは、フッ素および水素以外であり；

R_{440}は、C_1-C_6アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、ヒドロキシまたはカルボキシアルキルであり、ここで、前記アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、ヒドロキシまたはカルボキシアルキルは、フッ素によってさらに置換されていてもよい。〕を有する、請求項６８に記載の化合物。

【請求項７２】

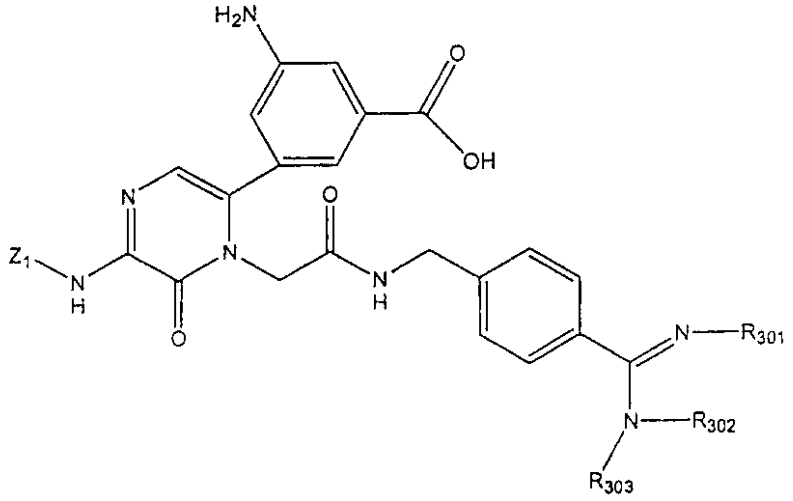
Z_3が、請求項５０で定義された通りである、請求項６７に記載の化合物。

【請求項７３】

化合物が、

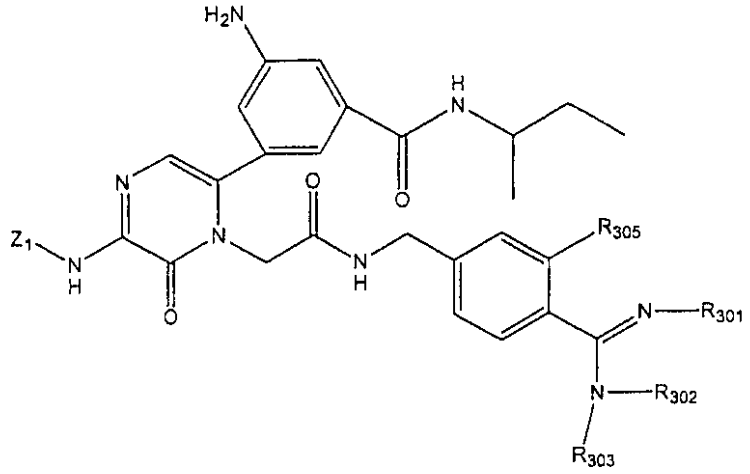
【化２９】

(a)



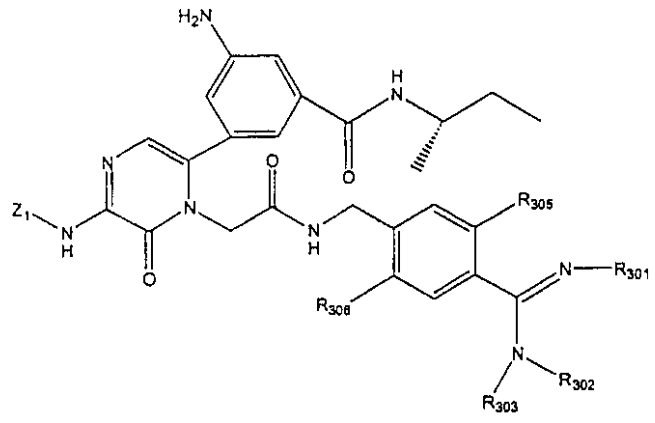
;

(b)



;

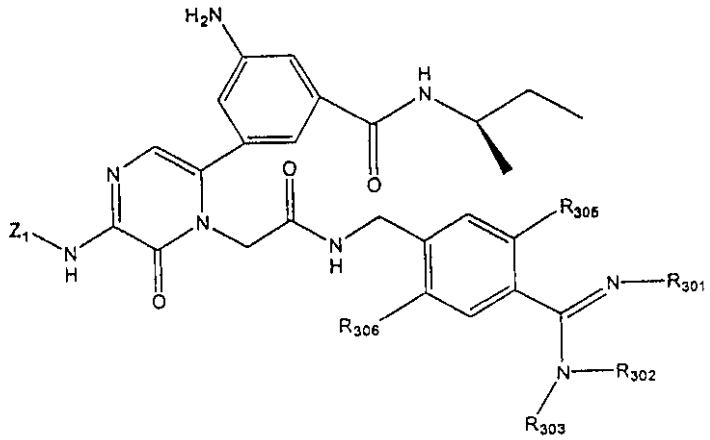
(c)



;

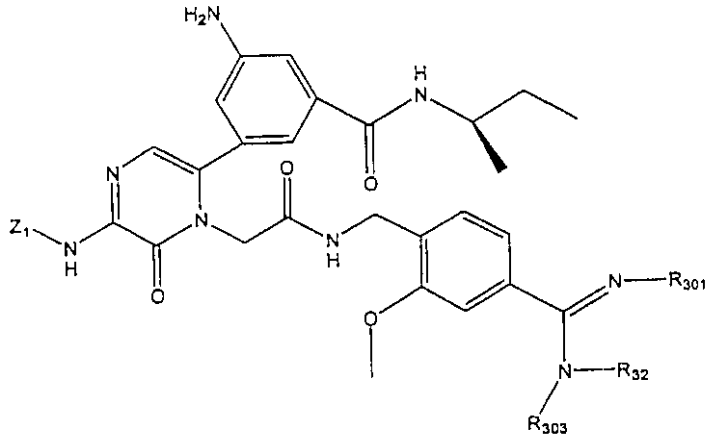
【化３０】

(d)



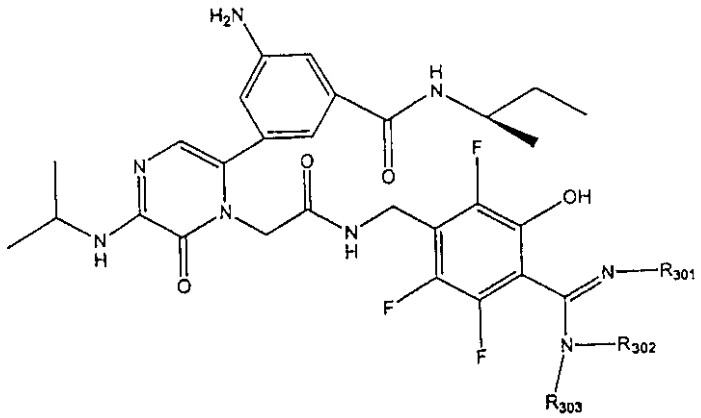
;

(e)



;

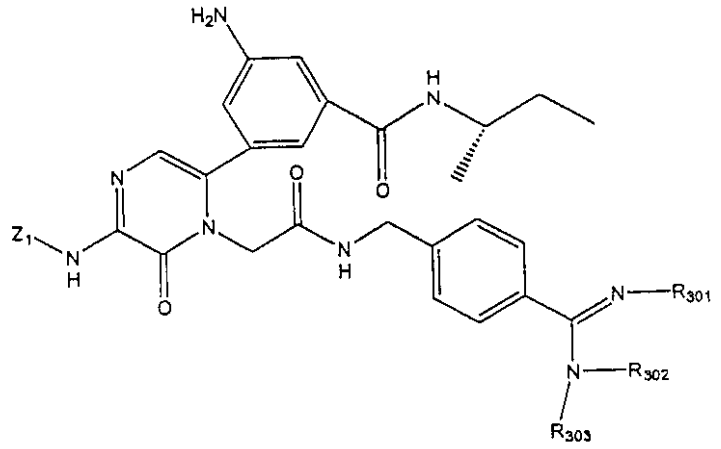
(f)



;

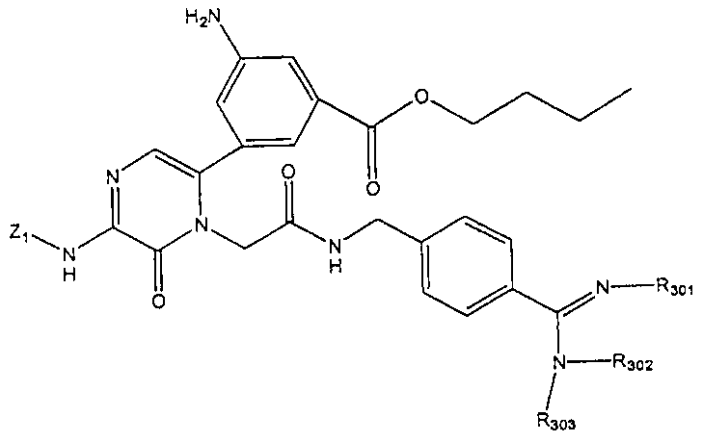
【化３１】

(g)



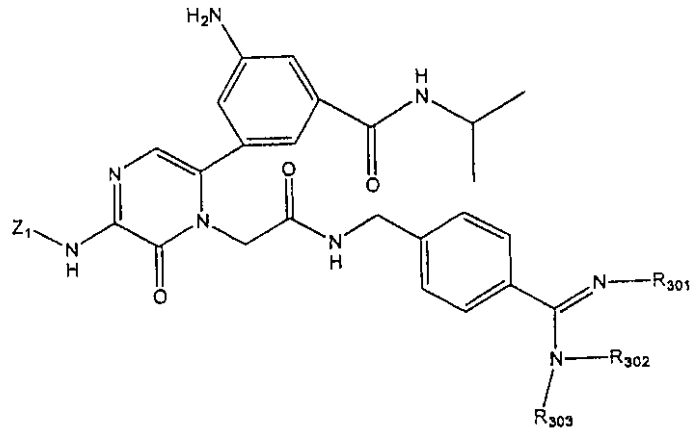
;

(h)



;

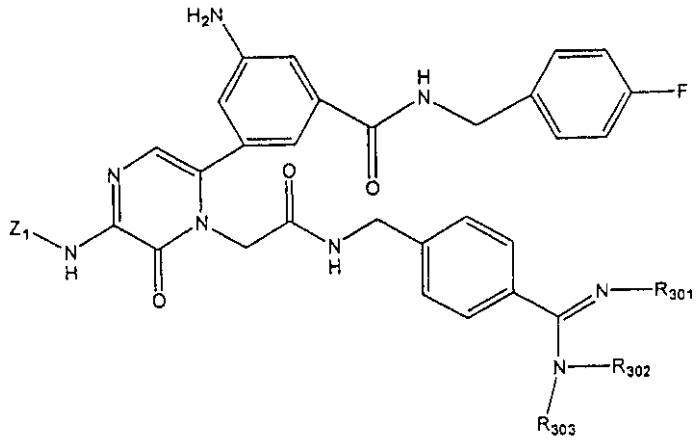
(i)



;

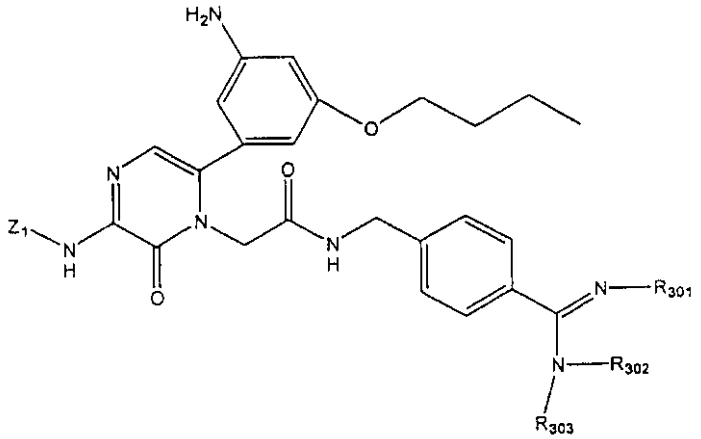
【化３２】

(j)



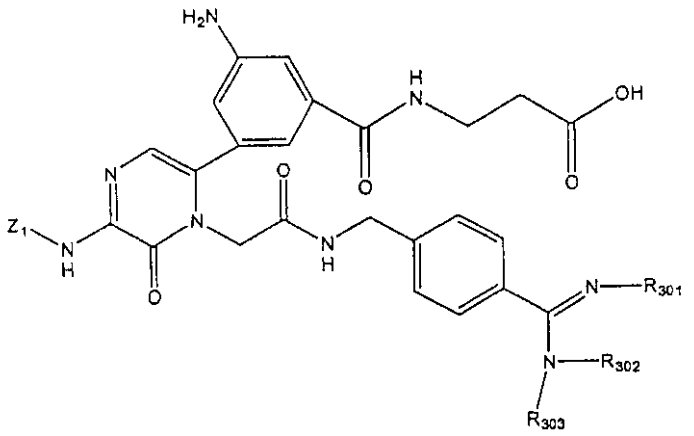
;

(k)



;

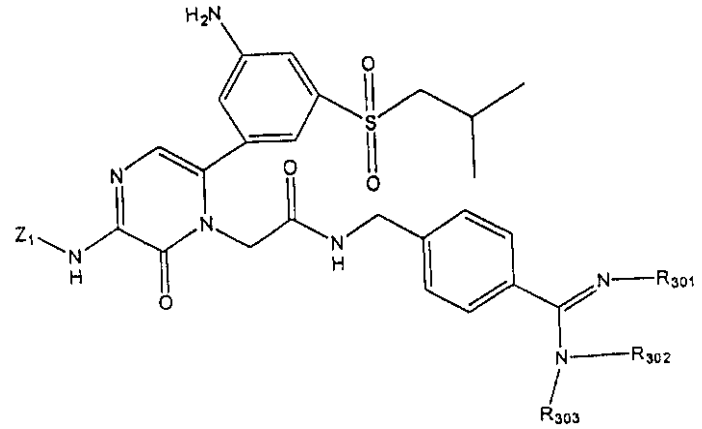
(l)



;

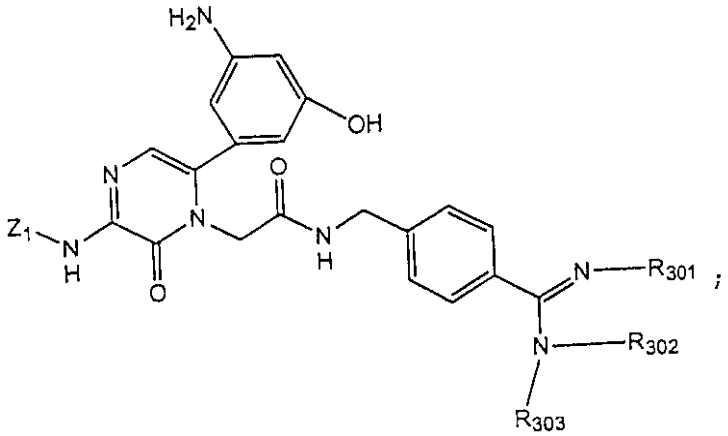
【化３３】

(m)



；および

(n)



；

〔式中、Z_1は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいイソプロピルまたはシクロプロピルであり；

R_{301}、R_{302}および$R3_{03}$は、

(i) 水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルであり、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である；

(ii) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールであるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である；

(iii) 水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$であるが、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである；および、

(iv) 水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外である；

からなる群より独立に選択され；

R_{305}は、存在する時、ヒドロキシまたは水素であり；

R_{306}は、存在する時、ヒドロキシまたは水素であるが、ただし、R_{305}がヒドロキシである場合、R_{306}は、水素であり、R_{305}が水素である場合、R_{306}は、ヒドロキシである。〕

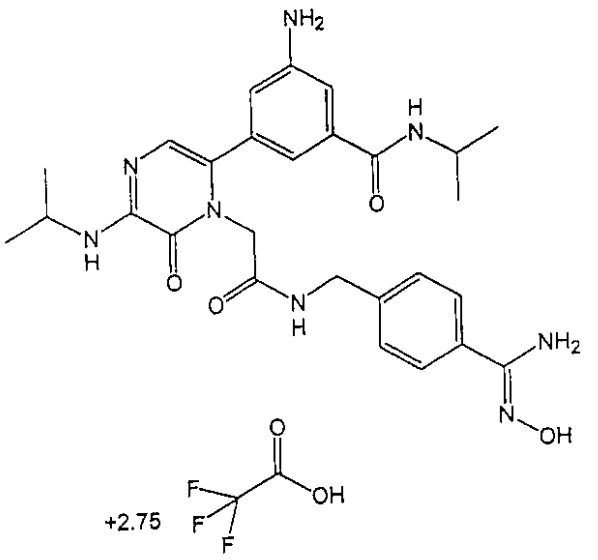
からなる群より選択される、請求項６７に記載の化合物。

【請求項７４】

化合物が、

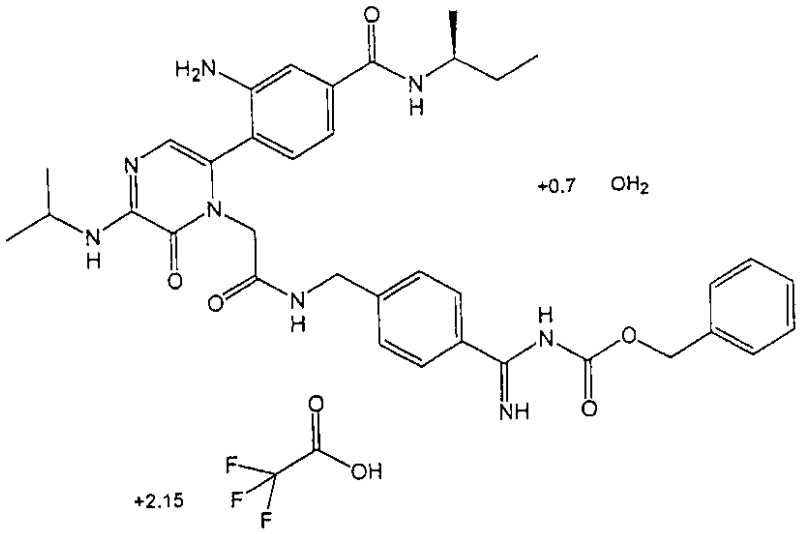
【化３４】

(a)


NH2
H
N
O
N
N
H
O
O
N
H
NH2
N
OH
O
F
OH
+2.75
F
F

;

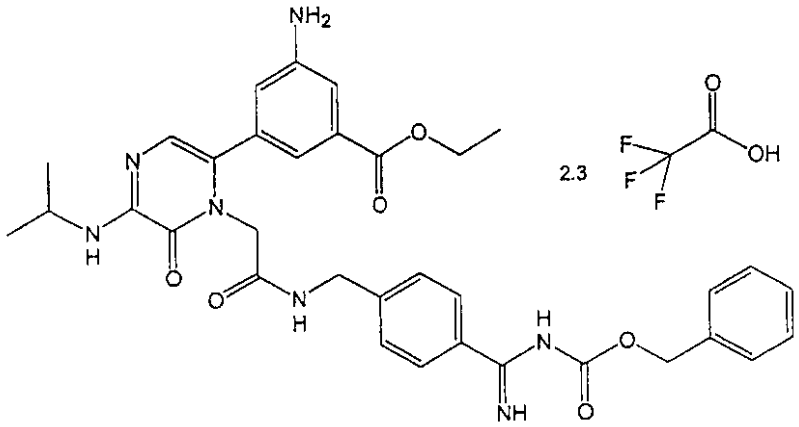
(b)


O
H2N
N
H
+0.7
OH2
N
N
H
O
O
N
H
H
N
O
NH
O
F
OH
+2.15
F
F

;

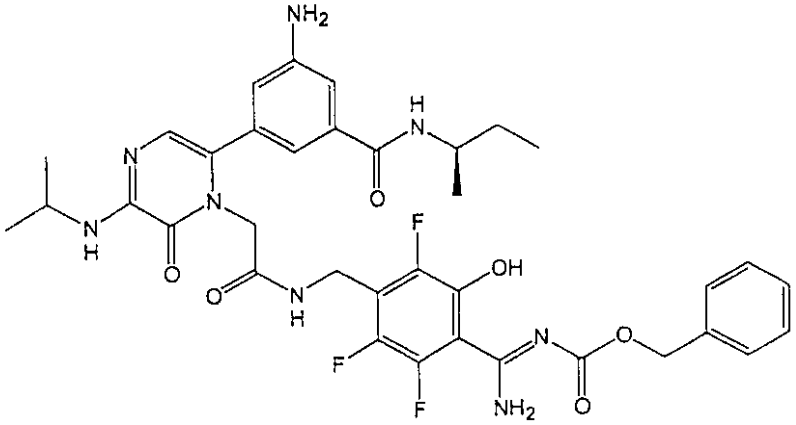
【化３５】

(c)



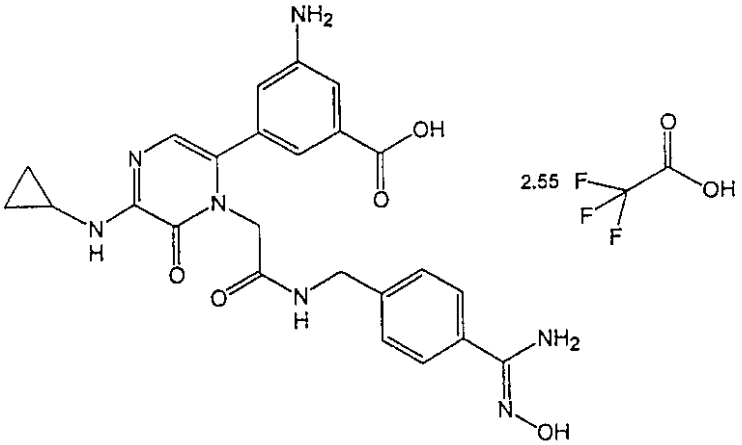
;

(d)



;

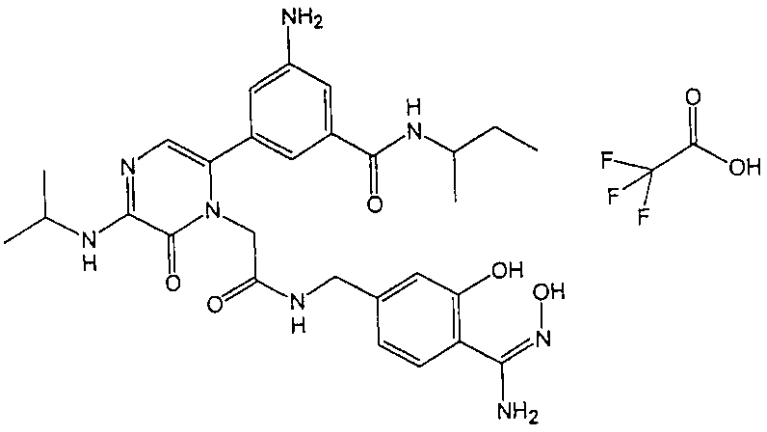
(e)



;

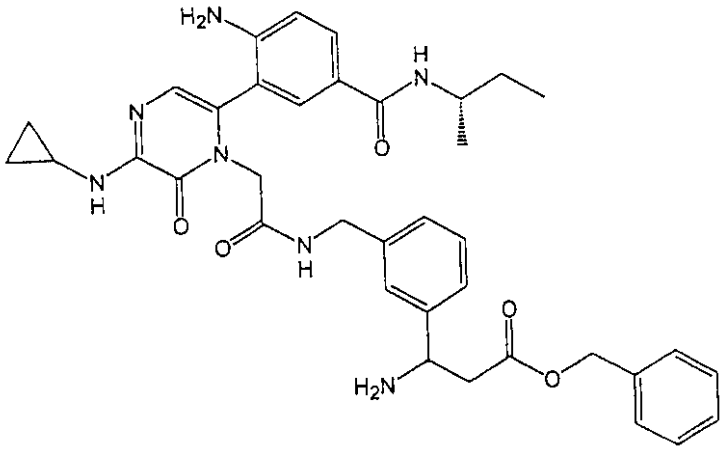
【化３６】

(f)



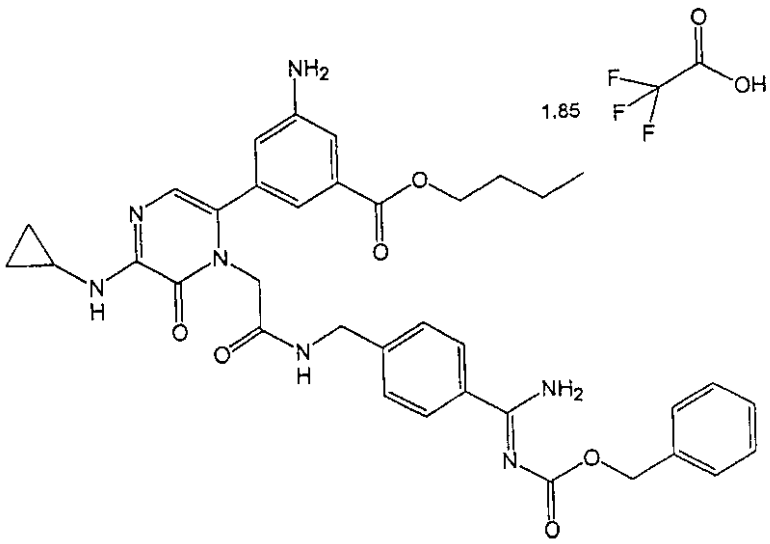
;

(g)



;

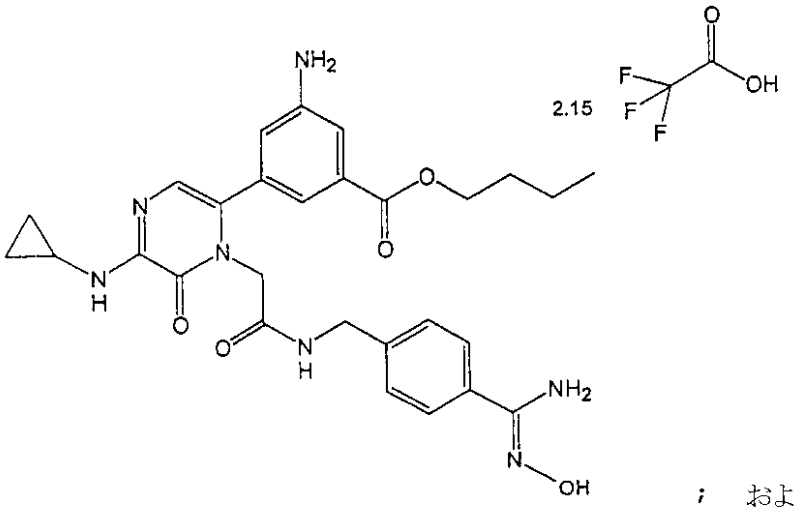
(h)



;

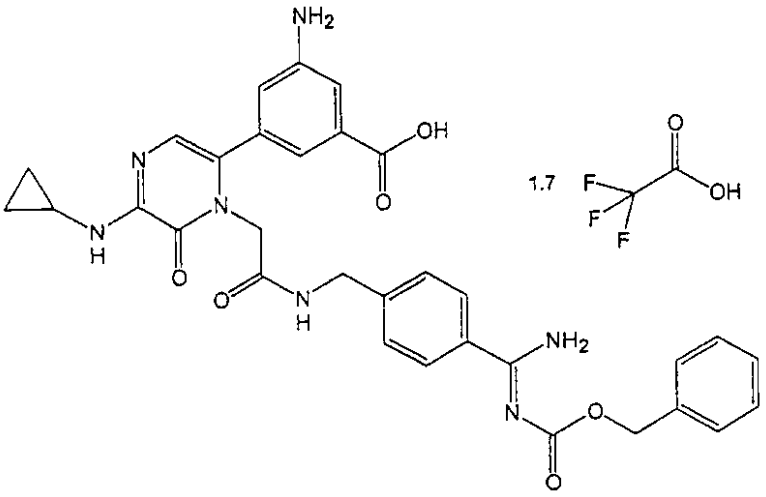
【化３７】

(i)



; および

(j)



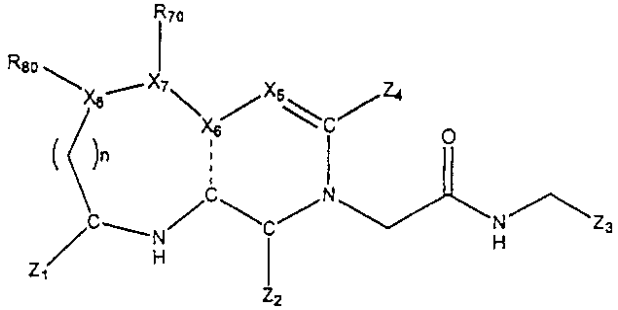
.

からなる群より選択される、請求項６７に記載の化合物。

【請求項７５】

構造式：

【化３８】



〔式中、X_5は、窒素、CH、C(F)、C(Cl)またはC(Br)であり；

X_6は、炭素または窒素であるが、ただし、点線は、X_6が炭素である時、二重結合を表し、点線は、X_6が窒素である時、単結合を表し；

X_7およびX_8は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

Z_1は、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニルおよびC_2-C_8アルキニルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルは、いずれかの置換可能な位置にてハロゲンで置換されていてもよく；

Z_2は、X_2に対しガンマーの炭素に共有結合または供与結合された水素結合受容体であり；

Z_3は、置換されたフェニル、チエニルまたはフラニル環を含み、前記フェニル、チエニ

ルまたはフラニル環は、誘導されたアミジン基で置換され、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはヒドロカルビロキシで置換されていてもよく；

Z_4は、5-または6-員ヘテロアリールまたはアリール環を含み、Z_4の環原子は、Z_4が5-員環である時、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{44}およびZ_{45}であり、Z_4が6-員環である時、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{43}、Z_{44}およびZ_{45}であり、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{43}、Z_{44}およびZ_{45}は、炭素、窒素、酸素または硫黄であり、Z_{40}は、それを介して、Z_4がヘテロ環式心環に結合される環原子であり、Z_{41}およびZ_{45}は、各々、Z_{40}に関してアルファー位にあり、Z_{42}およびZ_{44}は、各々、Z_{40}に関してベータ位にあり、Z_{43}は、Z_4が6-員環である時、Z_{40}に関してガンマー位にあり、Z_4は、Z_{42}に共有結合された置換基R_{42}と、Z_{41}、Z_{43}、Z_{44}またはZ_{45}の１つに結合された第2の置換基とを有し、その置換基は、Z_{41}に結合される時、R_{41}であり、その置換基は、Z_{43}に結合される時、R_{43}であり、その置換基は、Z_{44}に結合される時、R_{44}であり、その置換基は、Z_{45}に結合される時、R_{45}であり；

R_{42}は、アミノであり；

R_{41}、R_{43}、R_{44}およびR_{45}は、独立に、水素；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ；ハロゲン；または、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換または未置換ヘテロ原子であるが、ただし、R_{41}、R_{43}、R_{44}またはR_{45}の少なくとも1つは、水素以外であり；

R_{70}およびR_{80}は、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アリールからなる群より独立に選択され、ここで、アリールは、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_8アルキルまたはハロゲンにより置換されていてもよいフェニルであるが、ただし、R_{70}は、X_7が結合である時、存在せず、R_{80}は、X_8が結合である時、存在しないか；または、R_{70}およびR_{80}は、各々が結合される環原子とともに、5-または6-員飽和環を形成し；

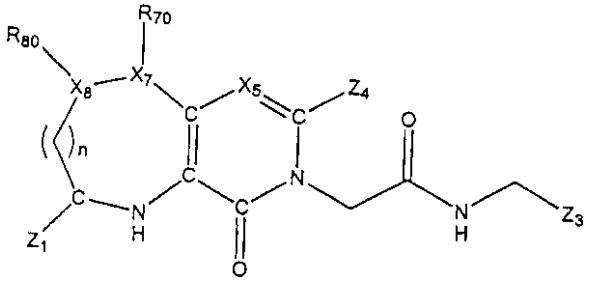
ｎは、0～2である。〕

を有する化合物。

【請求項７６】

構造式：

【化３９】



〔式中、X_5、X_7、X_8、Z_1、Z_3、Z_4、R_{70}、R_{80}およびnは、請求項７５で定義した通りである。〕

を有する、請求項７５に記載の化合物。

【請求項７７】

血液中の血栓状態を実質的に抑制するための組成物であって、請求項１に記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体とを含む組成物。

【請求項７８】

血液中の血栓状態を実質的に抑制するための方法であって、血液に、請求項７７に記載の組成物を加えることを含む方法。

【請求項７９】

血小板凝集体の形成を実質的に抑制するための方法であって、血液に、請求項７７に記載の組成物を加えることを含む方法。

【請求項８０】

血液中にて血栓形成を実質的に抑制するための方法であって、血液に、請求項７７に記

載の組成物を加えることを含む方法。
【請求項８１】
哺乳動物にて静脈血栓塞栓症および肺塞栓症を治療または予防するための方法であって、前記哺乳動物に、請求項７７に記載の組成物を投与することを含む方法。
【請求項８２】
哺乳動物にて深静脈血栓症を治療または予防するための方法であって、前記哺乳動物に、請求項７７に記載の組成物を投与することを含む方法。
【請求項８３】
哺乳動物にて心原性塞栓症を治療または予防するための方法であって、前記哺乳動物に、請求項７７に記載の組成物を投与することを含む方法。
【請求項８４】
哺乳動物にて塞栓症発作を治療または予防するための方法であって、前記哺乳動物に、請求項７７に記載の組成物を投与することを含む方法。
【請求項８５】
哺乳動物にて癌および癌化学療法に付随する血栓症を治療または予防するための方法であって、前記哺乳動物に、請求項７７に記載の組成物を投与することを含む方法。
【請求項８６】
哺乳動物にて不安定アンギーナを治療または予防するための方法であって、前記哺乳動物に、請求項７７に記載の組成物を投与することを含む方法。
【請求項８７】
血液中にて血栓形成を抑制するための方法であって、血液に、請求項７７に記載の組成物をフィブリノーゲン受容体アンタゴニストとともに加えることを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、血栓状態、例えば、冠状動脈および脳血管疾患を予防および治療するための化合物、組成物および方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、凝血カスケードのセリンプロテアーゼを阻害する化合物のプロドラッグに関する。
【０００２】
発明の背景
出血、脈間内血栓症および塞栓症は、多くの疾患の共通な臨床的発現である〔R. I. HandinのHarrison‘s Principles of Internal Medicine(J. D. Wilson, et al. eds. 12th ed. 1991) 〔New York, McGraw-Hill Book Co., pp。348-351参照〕。正常な止血系は、血管構成成分間の正確に制御された相互作用により血液損失を制限し、血小板および血漿蛋白質を循環させる。しかし、止血系の不正確な活性化は、血栓症を発生させ、これは、脳および心筋のような重要な器官への血流を低下させかねない。
【０００３】
生理学的系は、哺乳動物における血液の流動性を制御する〔P. W. Majerus, et al. のGoodman & Gilman‘s The Pharmacological Basis of Therapeutics〔J. G. Hardman & L. E. Limbird, eds., 9th ed. 1996〕。〔New York, McGraw-Hill Book Co.,pp.1341-1343参照〕。血液は、血管系内で流動性のままであり、迅速に止血される必要がある。止血または血液凝固は、血小板が外傷および/または損傷を受けた血管の内皮下層領域で最初に巨大分子に付着する時に開始される。これら血小板は、凝集して、原発性止血栓を形成し、血漿凝固因子の局所活性化を刺激し、凝集された血小板を強化するフィブリン凝塊の発生を導く。
【０００４】
血漿凝血因子は、プロテアーゼチモーゲンとも称され、因子II、V、VII、VIII、IX、X、XIおょびXIIが挙げられる。これら凝血因子またはプロテアーゼチモーゲンは、セリンプロテアーゼにより活性化され、いわゆる“凝血カスケード(coagulation cascade)”に

おける凝血または連鎖反応を導く。

【０００５】

凝血または凝固は、異なる経路を通して2通りで生ずる。内因性または接触経路は、XIIからXIIa、XIa、IXaを導き、XのXaへの変換を導く。因子Vaを有するXaは、プロトロンビン(II)をトロンビン(IIa)へと変換し、フィブリノーゲンのフィブリンへの変換を導く。フィブリンの重合は、フィブリン凝塊を導く。外因性の経路は、凝血因子VIIのXaによるVIIaへの変換によって開始される。因子XIIaは、血漿プロテアーゼであり、構造的に内皮の下にある必須共同因子組織因子(TF)に暴露され、それと結合する。生ずる因子VIIa/TF錯体は、その基質、因子IXおよびXを蛋白質分解的に活性化し、上記したようなトロンビンおよびフィブリン凝塊の発生をもたらす反応カスケードを開始する。

【０００６】

血管の損傷の結果としての凝血は、哺乳動物についての重要な生理学的プロセスであるものの、凝血は、また、病気の状態を導く。血栓症と称される生理学的プロセスは、血小板凝集および/またはフィブリン凝固が血管をブロックする(すなわち、ふさぐ)時に生ずる。動脈性の血栓症は、動脈により供給される組織の虚血壊死を生ずるかもしれない。血栓症が冠状動脈で生ずる時、心筋梗塞または心臓発作も生じかねない。静脈で生ずる血栓症は、静脈により排出される組織を浮腫および炎症とさせかねない。深静脈の血栓症は、肺塞栓症により複雑となりかねない。血液中の凝塊の予防または治療は、血小板凝集の形成を抑制し、フィブリンの形成を抑制し、血栓の形成を抑制し、塞栓の形成を抑制することにより治療学的に有用であり、不安定なアンギナ、難治性のアンギナ、心筋梗塞、、一過性の虚血発作、心房細動、血栓性発作、塞栓性発作、深静脈血栓症、伝播性血管内凝血、フィブリンの眼蓄積(ocular build up)および再疎通血管の再閉塞または再狭窄を治療または予防するためである。

【０００７】

このような状態を治療するために、研究者は、凝血プロセスを有効かつ選択的に制御する化合物を発見するべく探求してきた。また、このような化合物は、凝血プロセスに関与する経路のより良好な理解を提供するかもしれない。

【０００８】

かくして、さらに、発見された多くの化合物が所望される生物学的活性に対して一体となって原因となる極性または塩基性官能基を有する。この極性官能基は、例えば、グアニジン、アルキル-アミジンまたはアリール-アミジン基の窒素原子であることがしばしばである。これら官能基は、非常に塩基性であるので、これらは、生理学的に適切なpHでプロトン化されたままである。このようなプロトン化された種のイオン性は、親油性の膜を横切るそれらの透過性を阻害し、これは、医薬製剤が経口で投与される時に生物学的利用能を低下させかねない。

【０００９】

このような問題を回避するために、医薬製剤が中性に帯電され、さらに親油性となるように、極性官能基の誘導または化学的修飾を行い、それによって、薬剤の吸収を促進することが有益であることが多い。しかし、有用である誘導については、誘導は、標的部位または所望される薬理学的活性の複数の部位で生物変換可能であり、正常な生理学的条件下で開裂して、生物学的に活性な薬剤を生成する必要がある。“プロドラッグ”という用語は、このような化学的に修飾された中間体を表すために使用されている。

【００１０】

発明の概要

したがって、中でも、本発明の幾つかの態様は、凝血カスケードに作用し、それによって、哺乳動物における血栓状態を予防および治療するある種の酵素を選択的に阻害するのに有用なプロドラッグ化合物を提供することである。概して、これらプロドラッグ化合物は、誘導されたアミジン基にて、加水分解、酸化、還元または脱離を受けて、活性な化合物を生成する。

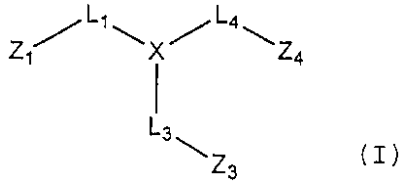
【００１１】

したがって、つまり、本発明は、プロドラッグ化合物それ自体；プロドラッグ化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物；および、使用方法に係る。

本発明の１つの態様は、式(I)：

【００１２】

【化１】



(I)

【００１３】

〔式中、Xは、５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環を含み、その環原子が、５-員ヘテロ環式環についてX_1、X_2、X_3、X_4およびX_5であり、６-員ヘテロ環式環または芳香族環についてX_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6であり、X_2は、各X_1およびX_3に対してアルファーであり、X_3は、各X_2およびX_4に対してアルファーであり、X_4は、各X_3およびX_5に対してアルファーであり、X_5は、X_4に対してアルファーであり、Xが５-員環である場合、X_1に対してアルファーであるか、または、Xが６-員環である場合、X_6に対してアルファーであり、X_6は、存在する時、各X_1およびX_5に対してアルファーであり、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6は、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

L_1、L_3およびL_4は、それを介して、Z_1、Z_3およびZ_4が、それぞれ、Xの５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環の異なる環原子に共有結合される結合であり、Z_1は、X_1に共有結合され、Z_3は、X_3に共有結合され、Z_4は、X_4に共有結合され、L_1、L_3およびL_4の各々は、独立に、共有結合であるか、または、それを介して、Z_1、Z_3およびZ_4が、それぞれ、X_1、X_3およびX_4に共有結合される１つ以上の原子を含み；

Z_1は、ヒドロカルビルまたは置換されたヒドロカルビルであり；

Z_3は、加水分解、酸化、還元または脱離に際しアミジン基を生成する誘導されたアミジンで置換され、さらに、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環を含み、Z_3の５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環の環原子は、炭素、硫黄、窒素または酸素であり；

Z_4は、２つの置換基R_{42}およびR_{44}を有する５-または６-員ヘテロ環式または炭素環式環を含み、その各々の２つの環原子は、Z_4の環原子に関してベータ位にあり、それを介して、Z_4が、Xに共有結合され、R_{42}およびR_{44}の１つは、前記ベータ位の１つに共有結合され、かつ、R_{42}およびR_{44}の他方は、前記ベータ位の他方に共有結合され、Z_4の５-または６-員ヘテロ環式または炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、水素；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ；ハロゲン；または、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択されるが；ただし、誘導されたアミジンが、t-ブトキシカルボニルで誘導されるアミジン以外である。〕

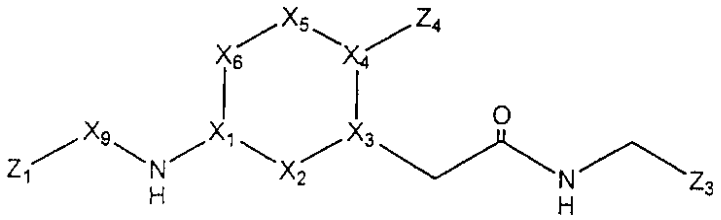
に対応する化合物を提供する。

【００１４】

本発明のもう１つの態様は、式（II）：

【００１５】

【化２】



(II)

【００１６】

〔式中、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6の各々は、炭素または窒素であり；
X_2は、水素結合受容体であり；
X_9は、直接結合または-$(CH_2)_m$-(式中、mは、１～５である)であり；
R_{42}およびR_{44}は、式(I)について定義した通りであり；
Z_1、Z_3およびZ_4は、式(I)について定義した通りである。〕
に対応する化合物を提供する。

【００１７】

本発明のその他の態様および特徴は、一部、明らかであり、かつ、一部、以降に指摘するであろう。

略号および定義

“脱離”という用語は、概して、以下の反応のいずれか１つ以上を包含することを意味する：(1) ２つ以上の化合物に開裂する化合物を生ずる反応；および、(2) 他の基により置換されることなく化合物から取り除かれる１つ以上の基を生ずる反応。

【００１８】

“酸化”という用語は、概して、以下の反応のいずれか１つ以上を包含することを意味する：(1) 化合物にて原子の酸化数の増加を生ずる反応であり、その原子が帯電していないか帯電しており、遊離であるか共有結合されている反応；(2) 化合物から水素の喪失を生ずる反応；(3) 化合物から１つ以上の電子の喪失または除去を生ずる反応であり、１つ以上のプロトンの喪失または除去を伴うか伴わない反応；(4) 化合物を酸素と反応させる作用またはプロセス；および、(5) １つ以上の酸素原子の化合物への付加を生ずる反応。

【００１９】

“還元”という用語は、概して、以下の反応のいずれか１つ以上を包含することを意味する：(1) 化合物にて原子の酸化数の減少を生ずるいずれかの反応；および、(2) 酸素が引き抜かれるか、水素が付加されるか、または、(プロトンの付加のあるなしで)電子が化合物に付加されるいずれかの反応。

【００２０】

“加水分解”という用語は、概して、以下の反応のいずれか１つ以上を包含することを意味する：(1) 求核基の化合物への付加を生じ、同時に、化合物からの基の喪失により新しい結合を形成するいずれかの反応；(2) 水の化合物への付加を生ずるいずれかの反応；および、(3) 水の元素との反応により、水の元素の付加に関連し、１つ以上の化学結合の開裂を生ずるいずれかの反応。

【００２１】

“生理学的条件”という用語は、生物(ヒト)の健全または正常な機能に特徴的な条件である。

本明細書で使用される“炭化水素”および“ヒドロカルビル”という用語は、元素炭素および水素から専らなる有機化合物または基を記載する。これら部分としては、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリール部分が挙げられる。これら部分としては、また、その他の脂肪族または環式炭化水素基、例えば、アルカリール、アルケナリールおよびアルキナリールで置換されたアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリール部分が挙

げられる。特に断らない限り、これら部分は、好ましくは、１～２０個の炭素原子を含む。

【００２２】

本明細書で記載する“置換されたヒドロカルビル”部分は、炭素鎖原子が、ヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、ケイ素、リン、ホウ素、硫黄またはハロゲン原子で置換されている部分を含め、炭素以外の少なくとも１つの原子で置換されているヒドロカルビル部分である。置換されたヒドロカルビル部分の例としては、ヘテロシクロ、アルコキシアルキル、アルケニロキシアルキル、アルキニロキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、保護されたヒドロキシアルキル、ケト、アシル、ニトロアルキル、アミノアルキル、シアノ、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、ケタール類、アセタール類、アミド類、酸、エステル等が挙げられる。

【００２３】

“ヘテロ原子”という用語は、炭素および水素以外の原子を意味するであろう。

特に断らない限り、本明細書で記載するアルキル基は、好ましくは、主鎖に1～8個の炭素原子および20個までの炭素原子を含有する低級アルキルである。これらは、直鎖もしくは分岐鎖または環式であってもよく、これらとしては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ヘキシル等が挙げられる。

【００２４】

特に断らない限り、本明細書で記載するアルケニル基は、好ましくは、主鎖に2～8個の炭素原子および20個までの炭素原子を含有する低級アルケニルである。これらは、直鎖もしくは分岐鎖または環式であってもよく、これらとしては、例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

【００２５】

特に断らない限り、本明細書で記載するアルキニル基は、好ましくは、主鎖に2～8個の炭素原子および20個までの炭素原子を含有する低級アルケニルである。これらは、直鎖もしくは分岐鎖であってもよく、これらとしては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、イソブチニル、ヘキシニル等が挙げられる。

【００２６】

単独またはもう１つの基の部分として本明細書で使用される“アリール”または“ar”という用語は、置換されていてもよい同素環芳香族基、好ましくは、環部分に6～12個の炭素を含有する単環式または二環式基、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、置換されたフェニル、置換されたビフェニルまたは置換されたナフテニルを表す。フェニルおよび置換されたフェニルは、さらに好ましいアリールである。

【００２７】

単独またはもう１つの基の部分として本明細書で使用される“ハロゲン”または“ハロ”という用語は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を称す。

単独またはもう１つの基の部分として本明細書で使用される“ヘテロシクロ”または“ヘテロ環式”という用語は、少なくとも１つの環に少なくとも１つのヘテロ原子を有し、好ましくは、各環に5または6個の原子を有する、置換されていてもよい完全に飽和または不飽和な単環式もしくは二環式芳香族または非芳香族基を表す。ヘテロシクロ基は、好ましくは、環内に1または2個の酸素原子、1または2個の硫黄原子、および/または、1～4個の窒素原子を有し、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りに結合されていてもよい。ヘテロシクロの例としては、ヘテロ芳香族、例えば、フリル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、ピロリル、インドリル、キノリニルまたはイソキノリニル等が挙げられる。置換基の例としては、以下の基：ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、ケト、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、アシロキシ、アルコキシ、アルケノキシ、アルキノキシ、アリールオキシ、ハロゲン、アミド、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ケタール類、アセタール類、エステル類およびエーテル類の１つ以上が挙げられる。

【００２８】

単独またはもう１つの基の部分として本明細書で使用される“ヘテロ芳香族”という用

語は、少なくとも１つの環に少なくとも１つのヘテロ原子、好ましくは、各環に5または6個の原子を有する置換されていてもよい芳香族基を表す。ヘテロ芳香族基は、好ましくは、環内に1または2個の酸素原子、1または2個の硫黄原子、および/または、1～4個の窒素原子を有し、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りに結合されていてもよい。ヘテロ芳香族の例としては、例えば、フリル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、ピロリル、インドリル、キノリニルまたはイソキノリニル等が挙げられる。置換基の例としては、以下の基：ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、ケト、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、アシロキシ、アルコキシ、アルケノキシ、アルキノキシ、アリールオキシ、ハロゲン、アミド、アミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ケタール類、アセタール類、エステル類およびエーテル類の１つ以上が挙げられる。

【００２９】

単独またはもう１つの基の部分として本明細書で使用される“アシル”という用語は、有機カルボン酸、例えば、RC(O)-〔ここで、Rは、水素、R^1、R^1O-、R^1R^2N-またはR^1S-であり、R^1は、ヒドロカルビル、ヘテロ置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロであり、R^2は、水素、ヒドロカルビルまたは置換されたヒドロカルビルである。〕の基-COOHからヒドロキシル基を除去することによって形成される部分を表す。

【００３０】

単独またはもう１つの基の部分として本明細書で使用される“アシロキシ”という用語は、酸素結合(-O-)、例えば、RC(O)O-〔ここで、Rは、用語“アシル”に関して定義した通りである。〕を介して結合された上記したようなアシル基を表す。

【００３１】

本明細書で使用される“アセトアミジル”という用語は、式：$NR_1C(O)R_2$によって表される化学部位を記載する。

本明細書で使用される“カルボキサミド“という用語は、式$C(O)NR_1R_2$によって表される化学部位を記載する。

【００３２】

本明細書で使用される“アルコキシカルボニル”という用語は、式：C(O)ORによって表される化学部位を記載する。

本明細書で使用される“スルホンアミド”という用語は、式：$SO_2NR_1R_2$によって表される化学部位を記載する。

【００３３】

本明細書で使用される“アルキルスルホニル”という用語は、式：SO_2Rによって表される化学部位を記載する。

本明細書で使用される“スルホンアミジル”という用語は、式：$NRSO_2NR$によって表される化学部位を記載する。

【００３４】

“アセトアミジル”、“カルボキサミド”、“アルコキシカルボニル”、“スルホンアミド”、“アルキルスルホニル”および“スルホンアミジル”という用語について本明細書で記載する場合、R、R_1およびR_2は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシで置換されていてもよい水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルである。

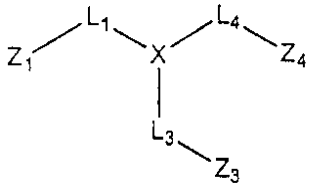
【００３５】

好ましい実施態様の説明

本発明の１つの態様は、式(I)：

【００３６】

【化３】



(I)

【００３７】

〔式中、Xは、５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環を含み、その環原子が、５-員ヘテロ環式環についてX_1、X_2、X_3、X_4およびX_5であり、６-員ヘテロ環式環または芳香族環についてX_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6であり、X_2は、各X_1およびX_3に対してアルファーであり、X_3は、各X_2およびX_4に対してアルファーであり、X_4は、各X_3およびX_5に対してアルファーであり、X_5は、X_4に対してアルファーであり、Xが５-員環である場合、X_1に対してアルファーであるか、または、Xが６-員環である場合、X_6に対してアルファーであり、X_6は、存在する時、各X_1およびX_5に対してアルファーであり、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6は、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

L_1、L_3およびL_4は、それを介して、Z_1、Z_3およびZ_4が、それぞれ、Xの５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環の異なる環原子に共有結合される結合であり、Z_1は、X_1に共有結合され、Z_3は、X_3に共有結合され、Z_4は、X_4に共有結合され、L_1、L_3およびL_4の各々は、独立に、共有結合であるか、または、それを介して、Z_1、Z_3およびZ_4が、それぞれ、X_1、X_3およびX_4に共有結合される１つ以上の原子を含み；

Z_1は、ヒドロカルビルまたは置換されたヒドロカルビルであり；

Z_3は、加水分解、酸化、還元または脱離に際しアミジン基を生成する誘導されたアミジンで置換され、さらに、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環を含み、Z_3の５-または６-員ヘテロ環式または芳香族環の環原子は、炭素、硫黄、窒素または酸素であり；

Z_4は、２つの置換基R_{42}およびR_{44}を有する５-または６-員ヘテロ環式または炭素環式環を含み、その各々の２つの環原子は、Z_4の環原子に関してベータ位にあり、それを介して、Z_4が、Xに共有結合され、R_{42}およびR_{44}の１つは、前記ベータ位の１つに共有結合され、かつ、R_{42}およびR_{44}の他方は、前記ベータ位の他方に共有結合され、Z_4の５-または６-員ヘテロ環式または炭素環式環の環原子は、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、水素；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ；ハロゲン；または、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換もしくは未置換ヘテロ原子からなる群より選択されるが；ただし、誘導されたアミジンが、t-ブトキシカルボニルで誘導されるアミジン以外である。〕

に対応する化合物を包含する。

【００３８】

式(I)を有する化合物についてのもう１つの実施態様にて、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6の各々は、炭素または窒素であり；

X_2は、水素結合受容体であり；

L_1は、-X_9-NH-であり、ここで、X_9は、Z_1に直接共有結合され、X_9は、直接結合または-$(CH_2)_m$-(式中、mは、1～5である)であり；

L_3は、グリシン誘導体であり；

L_4は、直接結合であり；

Z_1は、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニルおよびC_2-C_8アルキニルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルが、いずれかの置換可能な位置にてハロゲンで置換されていてもよく；

Z_3は、フェニル、フラニルまたはチエニル環を含み、前記フェニル、フラニルまたはチエニル環が、加水分解、酸化、還元または脱離に際しアミジン基を生成する誘導されたア

ミジンで置換され、さらに、フッ素またはヒドロキシで置換されていてもよく；

Z_4は、２つの置換基R_{42}およびR_{44}と、その各々がZ_4の環原子に関してベータ位にあり、それを介して、Z_4が、Xに共有結合される２つの環原子とを有するフェニルまたはチエニル環を含み、R_{42}およびR_{44}の１つが、前記ベータ位の１つに共有結合され、かつ、R_{42}およびR_{44}の他方が、前記ベータ位の他方に共有結合され；

R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ、ハロゲン；および、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択される。

【００３９】

式(I)を有する化合物についての１つの実施態様にて、L_1結合は、、$-X_9-NH-$であり、ここで、X_9は、Z_1に直接共有結合され、X_9は、直接結合または$-(CH_2)_m-$(式中、mは、0～5である)を有するアルキレン鎖である。これとは別の実施態様にて、mは、0～2である。もう１つの実施態様にて、L_1結合は、結合である。

【００４０】

式(I)を有する化合物についてのもう１つの実施態様にて、L_3結合は、グリシン誘導体、アラニン誘導体、アミノ誘導体またはスルホニル誘導体である。これとは別の実施態様にて、L_3結合は、グリシン誘導体である。なおもう１つの実施態様にて、L_3結合は、$-CH_2CONHCH_2-$であり、Z_3が、L_3のアミン窒素に結合されたメチレンに共有結合されている。

【００４１】

式(I)を有する化合物についてのさらなる実施態様にて、L_4結合は、直接結合；メチレン；エチレン；または、窒素、酸素、硫黄またはリンから選択される置換されていてもよいヘテロ原子である。もう１つの実施態様にて、L_4結合は、直接結合である。

【００４２】

式(I)を有する化合物についてのなおもう１つの実施態様にて、Z_1は、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいC_1-C_5アルキルである。概括的に言うと、C_1-C_5アルキルは、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、t-ブチルおよびsec-ブチルである。もう１つの実施態様にて、C_1-C_5アルキルは、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいイソプロピルまたはシクロブチルである。

【００４３】

さらなる実施態様は、式(I)〔式中、Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、6員炭素環式芳香族環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外である。〕を有する化合物を包含する。なおもう１つの実施態様にて、Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、6員炭素環式芳香族環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$の少なくとも２つは、ヘテロ環式環の環原子である。これとは別の実施態様にて、Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、6員炭素環式芳香族環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$の少なくとも１つは、$R_{300}$に縮合したヘテロ環式環の環原子である。

【００４４】

なおもう１つの実施態様は、式(I)〔式中、Z_3は、カルボニル、チオカルボニル、イミノ、エナミノ、リンおよび硫黄から選択される１つ以上の基で誘導されたベンズアミジンであり、前記ベンズアミジン誘導体が、生理学的条件下で加水分解されてベンズアミジンを形成する。〕を有する化合物を包含する。さらなる実施態様にて、Z_3は、置換されていてもよいヒドロカルビル{ただし、アミジンに直接結合される炭素原子が、sp^3混成である。}；および、アリールから選択される１つ以上の基で誘導されるベンズアミジンであり

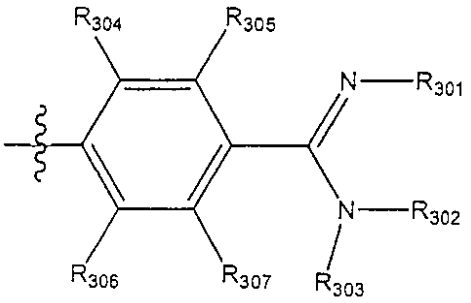
、前記ベンズアミジン誘導体は、生理学的条件下で酸化されてベンズアミジンを形成する。なおもう１つの実施態様にて、Z_3は、その最も還元された状態の酸素、窒素、および、その最も還元された状態の硫黄から選択される１つ以上のヘテロ原子で誘導されるベンズアミジンであり、前記アミジン誘導体は、生理学的条件下で還元されてベンズアミジンを形成する。なおもう１つの実施態様にて、Z_3は、ベータ炭素にてカルボニル、スルホニル、スルフィニル、シアノ、ニトロで置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に直接結合される炭素にて酸素、窒素または硫黄で置換されたアルキル、アリールまたはヘテロ環式基から選択される１つ以上の置換基で誘導されるベンズアミジンであり、前記ベンズアミジン誘導体は、生理学的条件下で脱離を受けてベンズアミジンを形成する。

【００４５】

式(I)を有する化合物についてのさらなる実施態様にて、Z_3は、式(a)：

【００４６】

【化４】



(a)

【００４７】

〔式中、R_{301}、R_{302}および$R3_{03}$は、

(i) 水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルであり、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である；

(ii) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールであるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である；

(iii) 水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$であるが、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである；および、

(iv) 水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外である；

からなる群より独立に選択され；

R_{304}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；

R_{305}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；

R_{306}は、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択され；

R_{307}は、酸素、硫黄、ハロゲン、水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、アルコキシおよびアルキルチオからなる群より選択される。〕

に対応する。

【００４８】

１つの実施態様にて、ベンズアミジン誘導体は、Z_3が式(a)を有するベンズアミジン誘導体である時、生理学的条件下で加水分解されてベンズアミジンを形成し、R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルから独立に選択され、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である。

【００４９】

さらなる実施態様にて、ベンズアミジン誘導体は、Z_3が式(a)を有するベンズアミジン誘導体である時、生理学的条件下で酸化されてベンズアミジンを形成し、R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールから独立に選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である。

【００５０】

なおもう１つの実施態様にて、ベンズアミジン誘導体は、Z_3が式(a)を有するベンズアミジン誘導体である時、生理学的条件下で還元されてベンズアミジンを形成し、R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$でから独立に選択され、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである。

【００５１】

これとは別の実施態様にて、ベンズアミジン誘導体は、Z_3が式(a)を有するベンズアミジン誘導体である時、生理学的条件下で脱離を受けてベンズアミジンを形成し、R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルである。

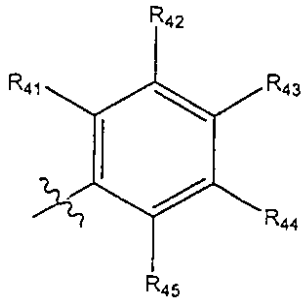
【００５２】

式(I)を有する化合物についてのさらなる実施態様にて、Z_3は、以降の表１または３に示すいずれのベンズアミジン誘導体であってもよい。

さらなる実施態様は、式(I)〔式中、Z_4は、置換された6員炭素環式芳香族環である。〕を有する化合物を包含する。これとは別の実施態様にて、Z_4は、式(b)：

【００５３】

【化５】



(b)

【００５４】

〔式中、R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ハロゲン；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択され；

R_{41}、R_{43}およびR_{45}は、水素；ハロゲン；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ

原子からなる群より独立に選択される。〕
に対応する。
【００５５】
Z_4が式(b)に対応し、R_{42}がアミノである化合物のもう１つの実施態様にて、R_{44}は、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミド、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドアルキルおよびカルボキサミドアルキルアリールから選択される。これとは別の実施態様にて、R_{44}は、水素、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、ハロゲン、アセトアミド、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アミドスルホニル、アシルアミド、ヒドロキシカルビロキシ、置換されたヒドロカルビロキシ、ヒドロカルビルチオ、置換されたヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルスルホニルおよび置換されたヒドロカルビルスルホニルから選択される。なおもう１つのこれとは別の実施態様にて、R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択される。なおこれとは別の実施態様にて、R_{41}、R_{43}およびR_{45}は、水素、ハロゲン、アルコキシまたはヒドロキシからなる群より独立に選択され、R_{44}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。なおこれとは別のもう１つの実施態様にて、R_{41}、R_{43}およびR_{45}は、水素およびハロゲンからなる群より独立に選択され、R_{44}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。
【００５６】
Z_4が式(b)に対応し、R_{42}がアミノである化合物についてのもう１つの実施態様にて、R_{45}は、フッ素で置換されていてもよいヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、スルホンアミド、カルボキサミドおよびスルホンアミジルからなる群より選択される。これとは別のもう１つの実施態様にて(すなわち、Z_4が式(b)に対応し、R_{42}がアミノである時)、R_{45}は、フッ素で置換されていてもよいヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、カルボキサミドおよびスルホンアミジルからなる群より選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{45}は、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキサミド、アルコキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミドおよびアルコキシカルボニルからなる群より選択される。これとは別のもう１つの実施態様にて、R_{45}は、sec-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミドおよびヒドロキシからなる群より選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{41}、R_{43}およびR_{44}は、水素、ハロゲン、アルコキシまたはヒドロキシからなる群より独立に選択され、R_{45}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{41}、R_{43}およびR_{44}は、水素およびハロゲンからなる群より独立に選択され、R_{45}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。
【００５７】
Z_4が式(b)に対応し、R_{42}がアミノである化合物についてのなおもう１つの実施態様にて、R_{43}は、フッ素で置換されていてもよいヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、

アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、スルホンアミド、カルボキサミドおよびスルホンアミジルからなる群より選択される。これとは別のもう１つの実施態様にて(すなわち、Z_4が式(b)に対応し、R_{42}がアミノである時)、R_{43}は、フッ素で置換されていてもよいヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、カルボキサミドおよびスルホンアミジルからなる群より選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{43}は、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキサミド、アルコキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミドおよびアルコキシカルボニルからなる群より選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{43}は、sec-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミドおよびヒドロキシからなる群より選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{41}、R_{44}およびR_{45}は、水素、ハロゲン、アルコキシまたはヒドロキシからなる群より独立に選択され、R_{43}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{41}、R_{44}およびR_{45}は、水素およびハロゲンからなる群より独立に選択され、R_{43}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。

【００５８】

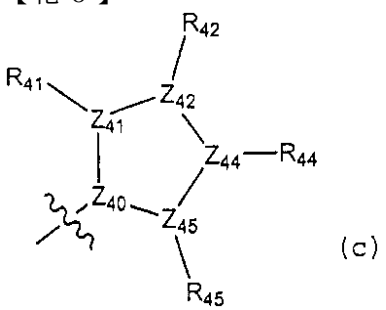
Z_4が式(b)に対応し、R_{42}がアミノである化合物についてのなおもう１つの実施態様にて、R_{41}は、フッ素で置換されていてもよいヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、スルホンアミド、カルボキサミドおよびスルホンアミジルからなる群より選択される。これとは別のもう１つの実施態様にて(すなわち、Z_4が式(b)に対応し、R_{42}がアミノである時)、R_{41}は、フッ素で置換されていてもよいヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミジル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、カルボキサミドおよびスルホンアミジルからなる群より選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{41}は、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキサミド、アルコキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミドおよびアルコキシカルボニルからなる群より選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{41}は、sec-ブチルアミド、カルボキシ、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロピルアミドおよびヒドロキシからなる群より選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{43}、R_{44}およびR_{45}は、水素、ハロゲン、アルコキシまたはヒドロキシからなる群より独立に選択され、R_{41}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{43}、R_{44}およびR_{45}は、水素およびハロゲンからなる群より独立に選択され、R_{41}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。

【００５９】

なおもう１つの実施態様にて、Z_4は、式(c)：

【００６０】

【化６】



(c)

【００６１】

〔式中、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{44}およびZ_{45}は、炭素、窒素、酸素および硫黄からなる群より独立に選択され；
R_{42}は、アミノであり；
R_{44}は、ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ハロゲン；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択され；
R_{41}およびR_{45}は、水素；ハロゲン；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択される。〕
を有する5員環である。

【００６２】

Z_4が式(c)に対応し、R_{42}がアミノである化合物のもう１つの実施態様にて、R_{44}は、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アセトアミド、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、カルボアルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドアルキルおよびカルボキサミドアルキルアリールから選択される。これとは別の実施態様にて、R_{44}は、水素、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、ハロゲン、アセトアミド、グアニジノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、アミドスルホニル、アシルアミノ、ヒドロカルビロキシ、置換されたヒドロカルビロキシ、ヒドロカルビルチオ、置換されたヒドロカルビルチオ、ヒドロカルビルスルホニルおよび置換されたヒドロカルビルスルホニルから選択される。これとはさらに別のもう１つの実施態様にて、R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシから選択される。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{41}およびR_{45}は、水素、ハロゲン、アルコキシまたはヒドロキシからなる群より独立に選択され、R_{44}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。これとは別のなおもう１つの実施態様にて、R_{41}およびR_{45}は、水素およびハロゲンからなる群より独立に選択され、R_{44}は、上記いずれかのこれとは別の実施態様で定義した通りである。

【００６３】

なおもう１つの実施態様は、X_2またはX_5が水素結合受容体である式(I)を有する化合物を提供する。もう１つの実施態様にて、X_2およびX_5の両方とも水素結合受容体である。概して言えば、“水素結合受容体”という語句は、水素結合に利用可能な孤立電子対を有するヘテロ原子を包含する。適した水素結合受容体は、Z_2が結合される炭素と一緒になる時、典型的には、C(O)、C(S)、C(Cl)、C(Br)、C(F)、C(OH)、$COCH_3$、COR、C(SH)、CSRおよびCNR_1R_2からなる群より選択され、R、R_1およびR_2は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシで置換されていてもよい水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルである。適したX_2基としては、水素、フッ素、酸素または硫黄で置換された炭素；水素または酸素で置換されていてもよい窒素；または、酸素もしくは硫黄が挙げられる。適したX_5基としては、酸素；硫黄；窒素；カルボニル；および、フッ素、塩素および臭素から選択されるハロゲンで置換された炭素が挙げられる。

【００６４】

式(I)を有する化合物についての１つの実施態様にて、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6の各々は、炭素または窒素であり、X_1、X_2、X_4、X_5およびX_6の各々は、sp^2またはsp^3混成で

あり、X_3は、sp^3混成であり、L_1、L_3、L_4、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}は、上記した通りである。これとは別の実施態様にて、X_1、X_4およびX_5は、炭素であり、X_2は、カルボニルであり、X_3およびX_6は、窒素である。もう１つの実施態様にて、X_1、X_4およびX_6は、炭素であり、X_2は、カルボニルであり、X_3およびX_5は、窒素である。なおもう１つの実施態様にて、X_1、X_4、X_5およびX_6は、炭素であり、X_2は、カルボニルであり、X_3は、窒素である。

【００６５】

さらなる実施態様は、式(I)を有する化合物を包含し、ここで、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6は、ピラジノン、ピリミジノン、2-ピリドン、4-ピロン、4-ピリドン、ピリジン-N-オキシド、1,4-キノン、ベンゼン、ウラシル、ピペリジノン、ジヒドロピリミドン、テトラヒドロピリミジノン、デヒドロピペリジンジオン、ジヒドロピラジノン、ジヒドロイソキサジノン、テトラヒドロトリアジンジオン、テトラヒドロトリアジノン、ピペリジンおよびピペラジンから選択される6員ヘテロ環式または炭素環式環を形成し、L_1、L_3、L_4、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}は、上記した通りである。これとは別の実施態様にて、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6は、ピラジノン、ピリミジノン、2-ピリドン、4-ピロン、4-ピリドン、ピリジン-N-オキシド、1,4-キノン、ベンゼンまたはウラシル環を形成する。なおもう１つの実施態様にて、環は、ピラジノン、ピリミジノンまたは2-ピリドンである。

【００６６】

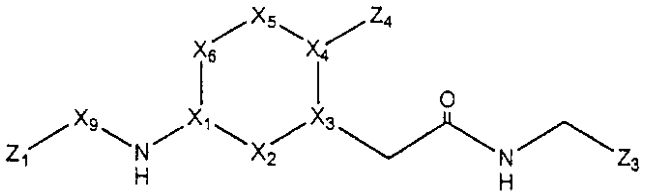
式(I)を有する化合物についてのこれとは別の実施態様にて、X_1、X_2、X_3、X_4およびX_5は、ピラゾリノン、ピロール、チオフェン、ピラゾール-N-オキシド、1-アミノ-ピラゾール、1,3,4-トリアゾール、2-アミノ-4-アリール-チアゾール、2-アミノ-5-アリール-チアゾール、ピロリジン、2-アミノ-5-アリール-オキサゾール、3-アミノ-ピラゾール、2-アミノ-４-アリール-アセクシャル、テトラヒドロフラン、シクロペンタジエノンおよびN-ヒドロキシピロリジンから選択される5-員ヘテロ環式または炭素環式環を形成し、L_1、L_3、L_4、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}は、上記した通りである。もう１つの実施態様にて、X_1、X_2、X_3、X_4およびX_5は、ピラゾリノン、チオフェン、ピラゾール-N-オキシド、2-アミノ-5-アリール-チアゾール、テトラヒドロフラン、シクロペンタジエノンまたはN-ヒドロキシピロリジノン環を形成する。なおもう１つの実施態様にて、環は、ピラゾリノン、ピラゾール-N-オキシド、シクロペンタジエノンまたはN-ヒドロキシピロリジンである。さらなる実施態様にて、環は、ピラゾリノンである。

【００６７】

本発明のなおもう１つの態様は、式(II)：

【００６８】

【化７】



(II)

【００６９】

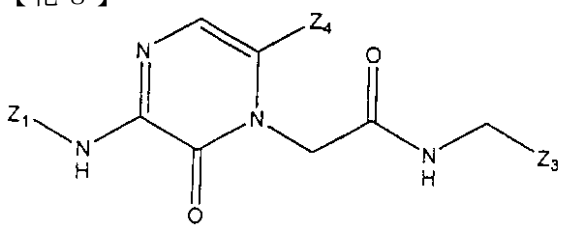
〔式中、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6の各々は、炭素または窒素であり；
X_2は、水素結合受容体であり；
X_9は、直接結合または$-(CH_2)_m-$(式中、mは、１～５である)であり；
R_{42}およびR_{44}は、式(I)を有する化合物について定義した通りであり；
Z_1、Z_3およびZ_4は、式(I)を有する化合物について定義した通りである。〕
に対応する化合物を包含する。

【００７０】

式(II)を有する化合物についてのなおもう１つの実施態様にて、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5お

よびX_6の各々は、炭素または窒素であり；
X_2は、カルボニルであり；
X_9は、直接結合、メチレンおよびエチレンからなる群より選択され；
Z_1は、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニルおよびC_2-C_8アルキニルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルは、いずれかの置換可能な位置にてハロゲンで置換されていてもよく；
Z_3は、フェニル、フラニルまたはチエニル環を含み、前記フェニル、フラニルまたはチエニル環は、加水分解、酸化、還元または脱離に際しアミジン基を生成する誘導されたアミジンで置換され、さらに、フッ素またはヒドロキシで置換されていてもよく；
Z_4は、２つの置換基R_{42}およびR_{44}と、その各々がZ_4の環原子に関してベータ位にあり、それを介して、Z_4が、Xに共有結合される２つの環原子とを有するフェニルまたはチエニル環を含み、R_{42}およびR_{44}の１つは、前記ベータ位の１つに共有結合され、かつ、R_{42}およびR_{44}の他方は、前記ベータ位の他方に共有結合され；
R_{42}は、アミノであり；
R_{44}は、ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ；ハロゲン；および、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より選択される。
【００７１】
式(II)を有する化合物についてのなおもう１つの実施態様にて、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5およびX_6の各々は、炭素または窒素であり；
X_2は、カルボニルであり；
X_9は、直接結合であり；
Z_1は、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、t-ブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；
Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、フェニル環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；
Z_4は、置換されたフェニル環であり；
R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミン、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択される。
【００７２】
さらなる実施態様は、式(IIa)：
【００７３】

【化８】



(IIa)

【００７４】

〔式中、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}の各々は、式(I)および(II)を有する化合物について定義した通りである。〕

によって表される式(II)を有する化合物を提供する。

【００７５】

式(IIa)を有する化合物についてのもう１つの実施態様にて、Z_1は、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、t-ブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、フェニル環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；

Z_4は、式(b)を有するフェニル環であり；

ここで：

R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミン、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択され；

R_{41}、R_{43}およびR_{45}は、水素；ハロゲン；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択される。

【００７６】

式(IIa)を有する化合物についてのなおもう１つの実施態様にて、Z_1は、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3は、以降の表１または３に示すいずれかのベンズアミジン誘導体であってもよく；

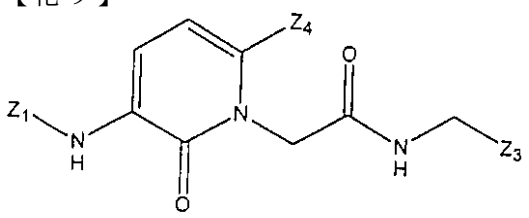
Z_4、R_{42}およびR_{44}は、式(IIa)を有する化合物を含むいずれかの実施態様について記載した通りである。

【００７７】

なおさらなる実施態様は、式(IIb)：

【００７８】

【化９】



(IIb)

【００７９】

〔式中、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}の各々は、式(I)および(II)を有する化合物について定義した通りである。〕

によって表される式(II)を有する化合物を提供する。

【００８０】

式(IIb)を有する化合物についてのこれとは別の実施態様にて、Z_1は、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、t-ブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、フェニル環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；

Z_4は、式(b)を有するフェニル環であり；

ここで：

R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択され；

R_{41}、R_{43}およびR_{45}は、水素；ハロゲン；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択される。

【００８１】

式(IIb)を有する化合物についてのもう１つの実施態様にて、Z_1は、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3は、以降の表１または３に示すいずれかのベンズアミジン誘導体であってもよく；

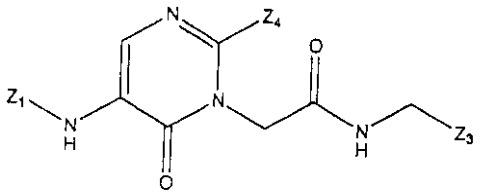
Z_4、R_{42}およびR_{44}は、式(IIb)を有する化合物を含むいずれかの実施態様について記載された通りである。

【００８２】

なおさらなる実施態様は、式(IIc)

【００８３】

【化１０】



(IIc)

【００８４】

〔式中、Z_1、Z_3、Z_4、R_{42}およびR_{44}の各々は、式(I)および(II)を有する化合物について定義した通りである。〕

によって表される式(II)を有する化合物を提供する。

【００８５】

式(IIc)を有する化合物についてのこれとは別の実施態様にて、Z_1は、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチル、t-ブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、フェニル環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；

Z_4は、式(b)を有するフェニル環であり；

ここで：

R_{42}は、アミノであり；

R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択され；

R_{41}、R_{43}およびR_{45}は、水素；ハロゲン；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；および、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択される。

【００８６】

式(IIc)を有する化合物についてのもう１つの実施態様にて、Z_1は、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいシクロプロピル、イソプロピル、メチル、エチル、シクロブチル、イソブチルおよびsec-ブチルからなる群より選択され；

Z_3は、以降の表１または３に示すいずれかのベンズアミジン誘導体であってもよく；

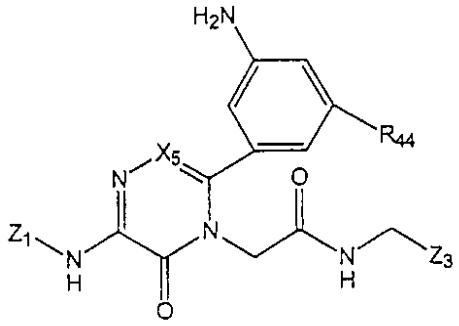
Z_4、R_{42}およびR_{44}は、式(IIc)を有する化合物を含むいずれかの実施態様について記載した通りである。

【００８７】

本発明のさらなる態様は、式(III)：

【００８８】

【化１１】

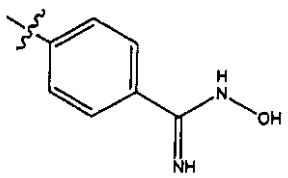


(III)

【００８９】
〔式中、Z_1、Z_3、Z_5およびR_{44}の各々は、式(I)および(II)を有する化合物について定義した通りである。〕
を有する化合物を包含する。
【００９０】
式(III)を有する化合物についてのもう１つの実施態様にて、X_5は、CH、C(Cl)またはC(F)であり；
Z_1は、フッ素、ヒドロキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルによって置換されていてもよいイソプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルであり；
Z_3は、$-R_{300}C(=NR_{301})NR_{302}R_{303}$であり、ここで、$R_{300}$は、6-員炭素環式芳香族環であり、$R_{301}$、$R_{302}$、$R_{303}$は、水素；ハロゲン；置換されていてもよいヒドロカルビル；および、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロ原子からなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{301}、R_{302}、R_{303}の少なくとも１つは、水素以外であり；
R_{44}は、ヒドロキシ、イソブチルスルホニル、トリフルオロメチル、カルボキサミドベンジル、カルボキサミドブチル-2-イル、イソブチルアミド、イソブトキシ、カルボエトキシ、カルボキシル、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m-フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、シクロペンチルアシルアミン、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルアシルアミン、イソブチルスルホキシル、2-シクロヘキシルアミド、メトキシ、スルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、アミノアシルトリフルオロメチルおよびカルブメトキシからなる群より選択される。〕
を有する化合物を包含する。
【００９１】
式(III)を有する化合物についてのもう１つの実施態様にて、X_5は、CHであり、Z_1、Z_3およびR_{44}は、以下の表１に詳述するいずれかの基である。
【００９２】

【表１】

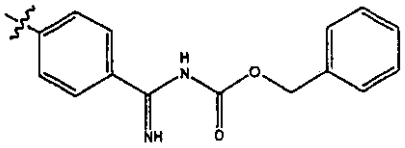
表１

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、 ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、 シクロペンチルアシルアミン	

【００９３】

【表２】

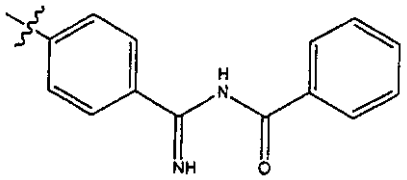
表１

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【００９４】

【表３】

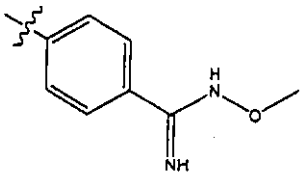
表１

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【００９５】

【表４】

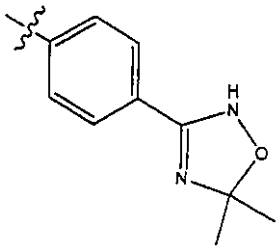
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【００９６】

【表５】

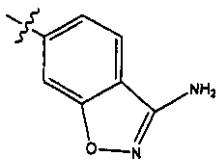
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【００９７】

【表６】

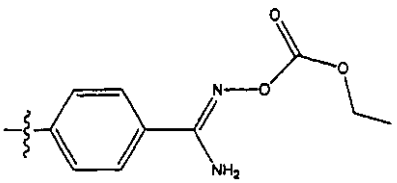
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【００９８】

【表７】

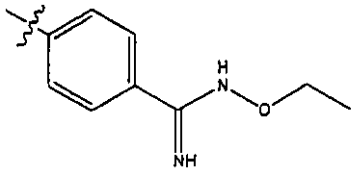
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【００９９】

【表８】

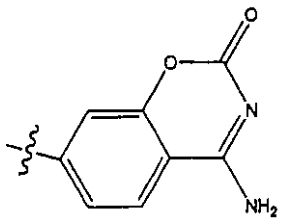
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１００】

【表９】

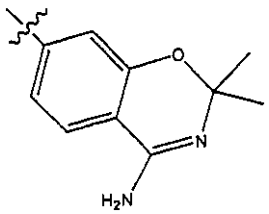
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０１】

【表１０】

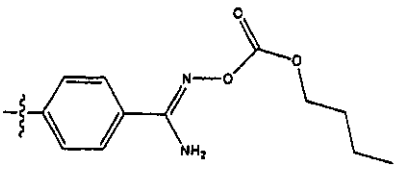
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０２】

【表１１】

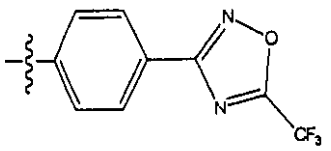
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０３】

【表１２】

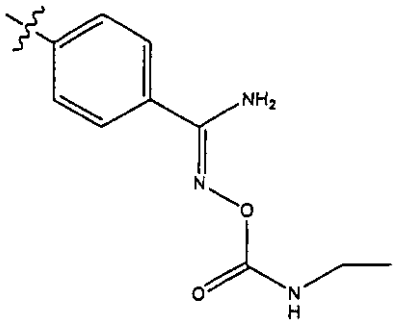
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０４】

【表１３】

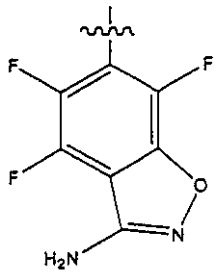
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０５】

【表１４】

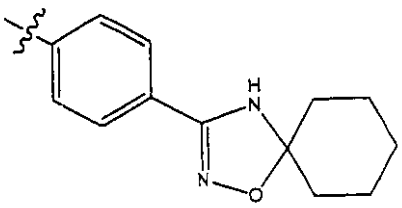
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０６】

【表１５】

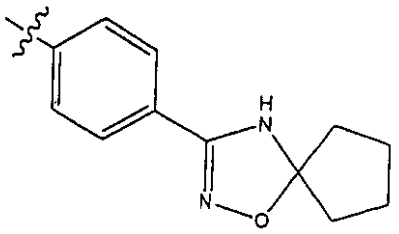
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０７】

【表１６】

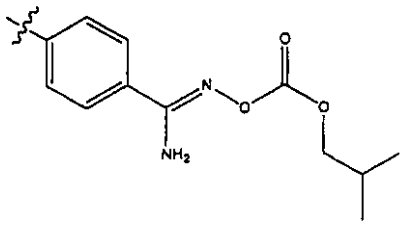
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０８】

【表１７】

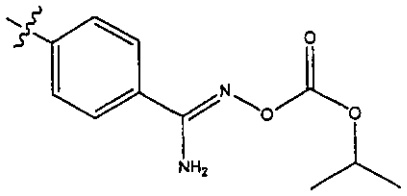
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１０９】

【表１８】

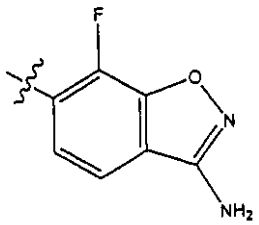
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１０】

【表１９】

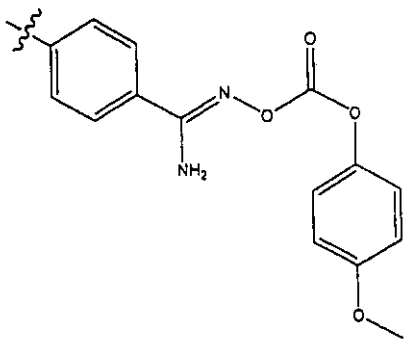
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１１】

【表２０】

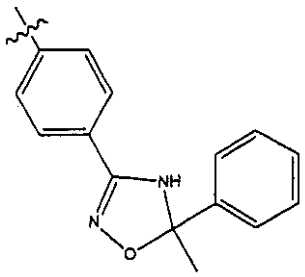
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１２】

【表２１】

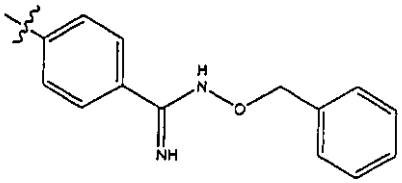
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１３】

【表２２】

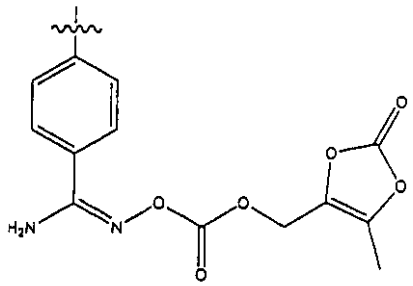
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１４】

【表２３】

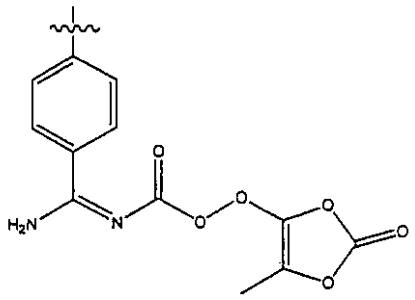
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１５】

【表２４】

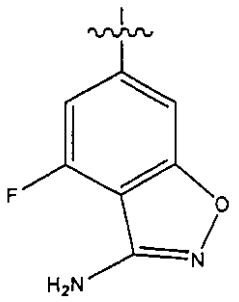
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１６】

【表２５】

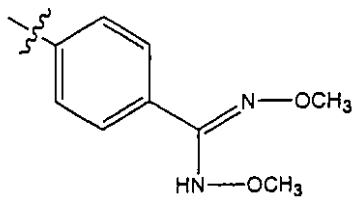
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１７】

【表２６】

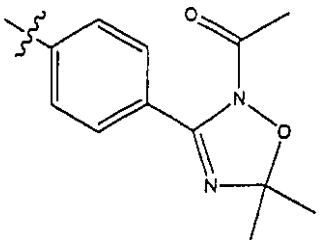
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１８】

【表２７】

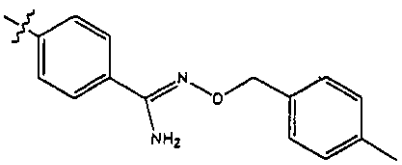
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１１９】

【表２８】

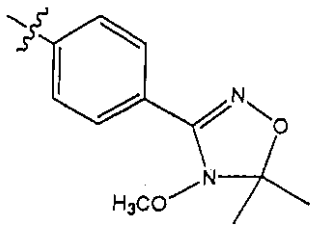
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２０】

【表２９】

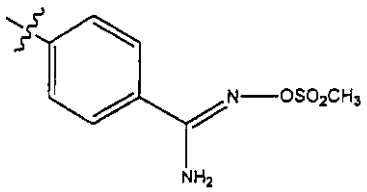
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２１】

【表３０】

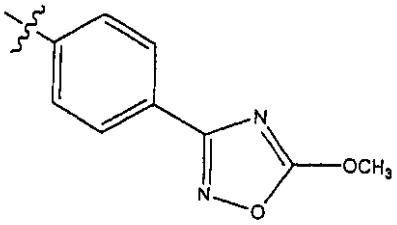
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２２】

【表３１】

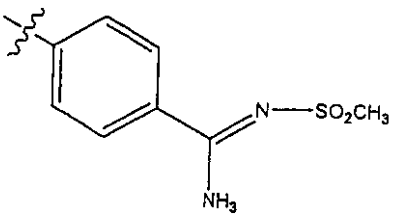
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２３】

【表３２】

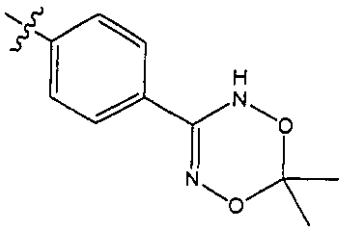
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２４】

【表３３】

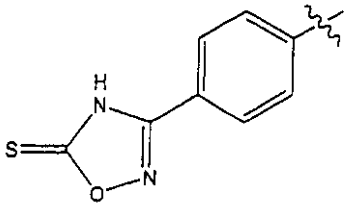
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２５】

【表３４】

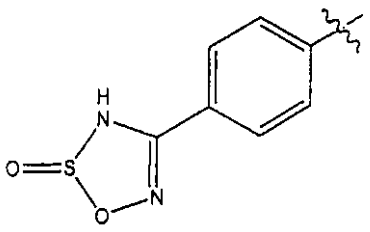
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２６】

【表３５】

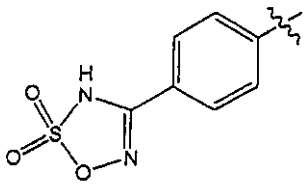
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２７】

【表３６】

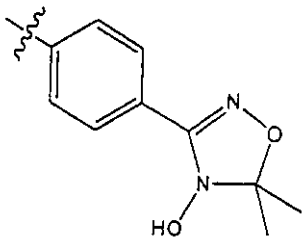
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２８】

【表３７】

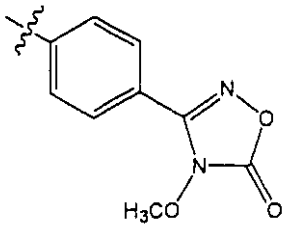
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１２９】

【表３８】

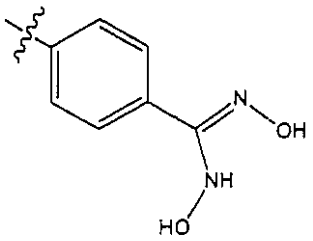
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３０】

【表３９】

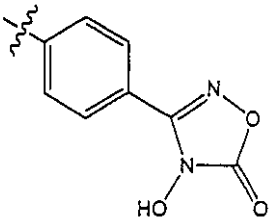
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３１】

【表４０】

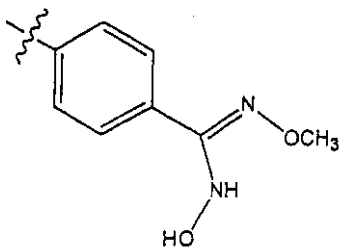
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３２】

【表４１】

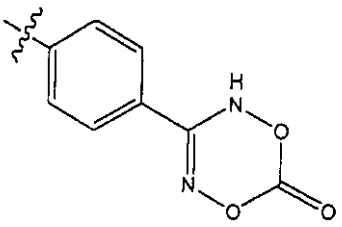
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３３】

【表４２】

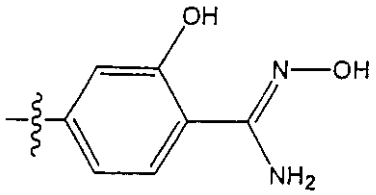
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３４】

【表４３】

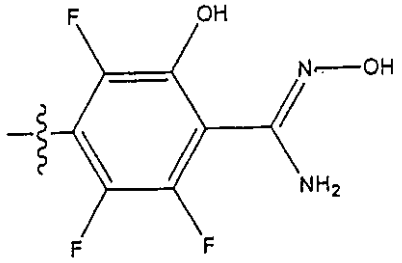
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３５】

【表４４】

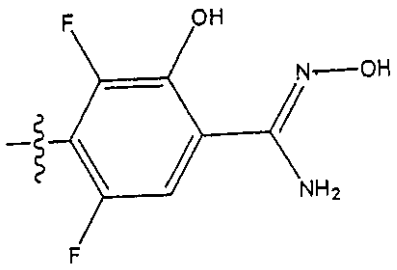
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３６】

【表４５】

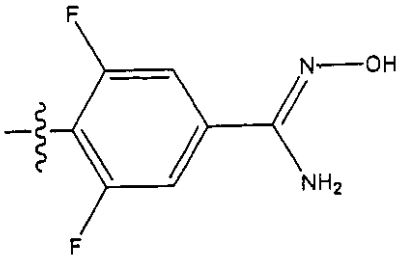
表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３７】

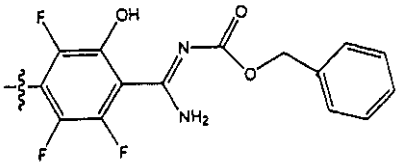
【表４６】

表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３８】

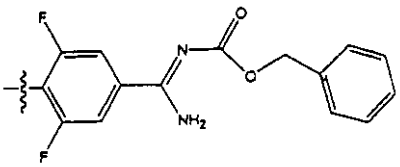
【表４７】

表1		
Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、 置換されたアルキル、 フェニル、 置換されたフェニル、 シクロアルキル、 または、 置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、 イソブチルスルホニル、 イソブチルアシルアミン、 トリフルオロメチル、 イソブチルスルホキシル、 カルボキサミドベンジル、 2-シクロヘキシルアミド、 カルボキサミドブチル-2-イル、 メトキシル、 イソブチルアミド、 スルホンアミド、 イソブトキシ、 イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、 ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１３９】

【表４８】

表1

Z_1	R_{44}	Z_3
アルキル、置換されたアルキル、フェニル、置換されたフェニル、シクロアルキル、または、置換されたシクロアルキル	ヒドロキシ、1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド、イソブチルスルホニル、イソブチルアシルアミン、トリフルオロメチル、イソブチルスルホキシル、カルボキサミドベンジル、2-シクロヘキシルアミド、カルボキサミドブチル-2-イル、メトキシル、イソブチルアミド、スルホンアミド、イソブトキシ、イソブチルスルホンアミド、カルボエトキシ、アミノアシルトリフルオロメチル、カルボキシル、カルボメトキシ、アミノ、3-アミノメチルチオフェン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、イソブチルアミン、メトキシエチルアミド、1-カルボキシルベンジルアミド、p-フルオロベンジルアミド、シクロブチルアミド、m－フルオロベンジルアミド、1-メチルベンジルアミド、sec-ブチルアミド、ベンジルアシルアミン、イソブチルアミド、sec-ペンチルアミン、または、シクロペンチルアシルアミン	

【０１４０】

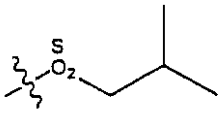
便利なように、表１でR_{44}について特定した各置換基を以下に記載する。

【０１４１】

【化１２】



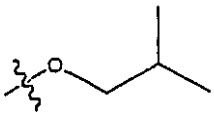
ヒドロキシ



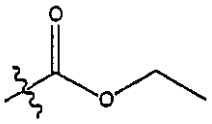
イソブチルスルホニル



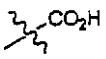
トリフルオロメチル



イソブトキシ



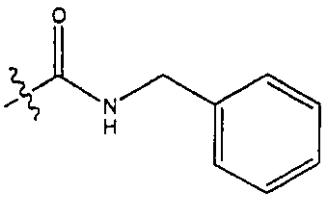
カルボエトキシ



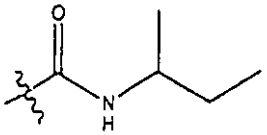
カルボキシル

【０１４２】

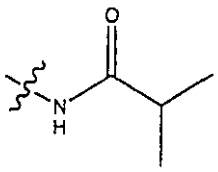
【化１３】



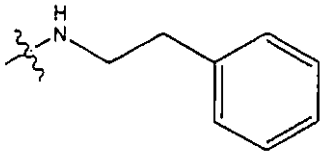
カルボキシアミドベンジル



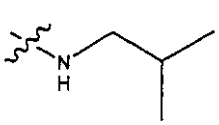
カルボキサミドブチル-2-イル



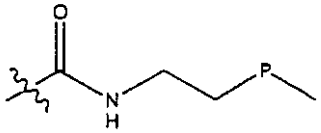
イソブチルアミド



フェネチルアミン



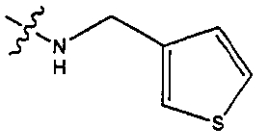
イソブチルアミン



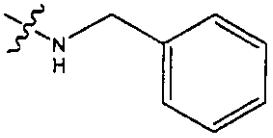
メトキシエチルアミド



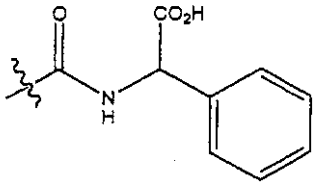
アミノ



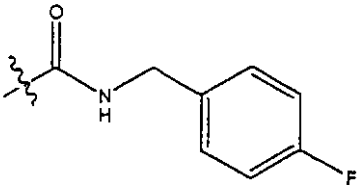
3-アミノメチルチオフェン



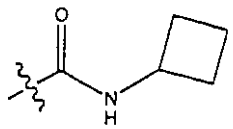
ベンジルアミン



1-カルボキシベンジルアミド



p-フルオロベンジルアミド

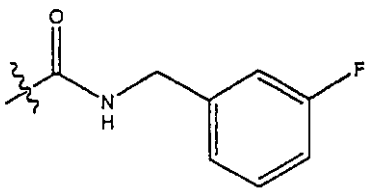


シクロブチルアミド

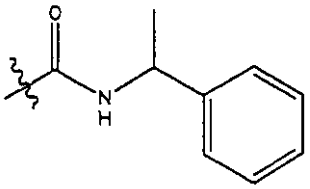
R またはＳ異性体

【０１４３】

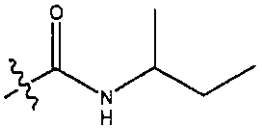
【化１４】



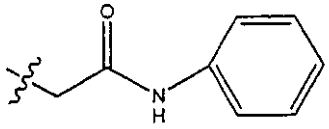
m-フルオロベンジルアミド



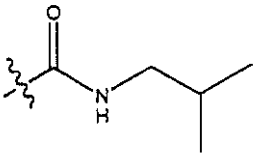
1-メトキシベンジルアミド
ラセミまたはＲもしくはＳ



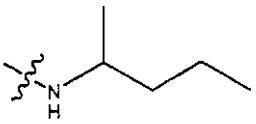
sec-ブチルアミド
ＲまたはＳ異性体



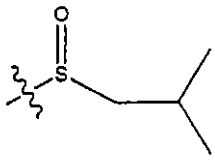
ベンジルアシルアミン



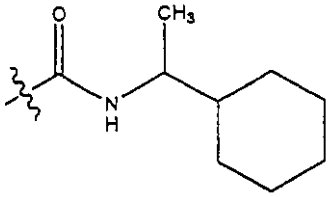
イソブチルアミド



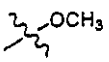
sec-ペンチルアミン



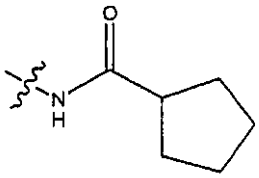
イソブチルスルホキシル



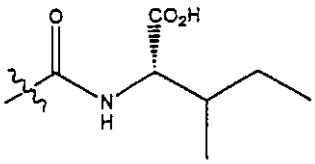
2-シクロヘキシルアミド
ＲまたはＳ異性体



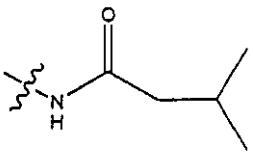
メトキシル



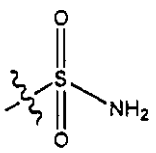
シクロペンチルアシルアミン



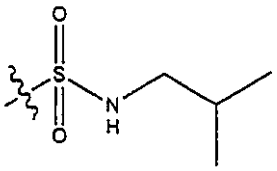
1-カルボキシル-2-メチルブチルアミド



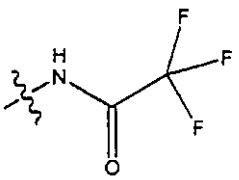
イソブチルアシルアミン



スルホンアミド



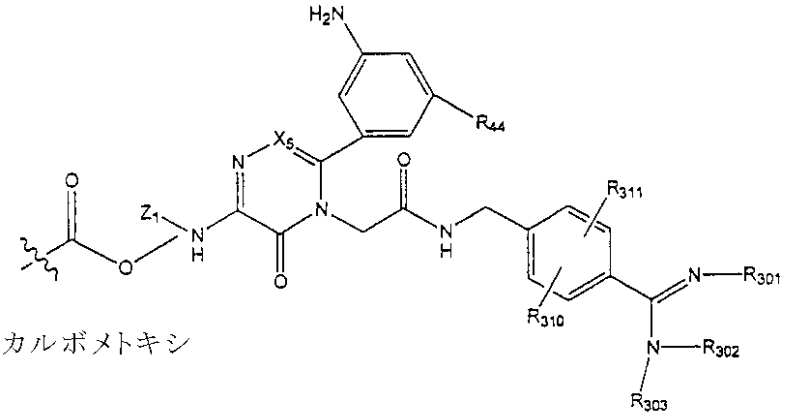
イソブチルスルホンアミド



アミノアシルトリフルオロメチル

【０１４４】
さらなる実施態様は、式(IIIa)：
【０１４５】

【化１５】



カルボメトキシ

(IIIa)

【０１４６】

〔式中、Z_1、X_5およびR_{44}の各々は、式IIIを有する化合物のいずれかの実施態様について定義した通りであり；

R_{301}、R_{302}およびR_{303}は、

(i) 水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルであり、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である；

(ii) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールであるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である；

(iii) 水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$であるが、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである；および、

(iv) 水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各Rcが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外である；

からなる群より独立に選択され；

R_{310}およびR_{311}は、水素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシおよびカルボキシからなる群より独立に選択されるが、ただし、R_{310}およびR_{311}の少なくとも１つは、フッ素および水素以外である。〕

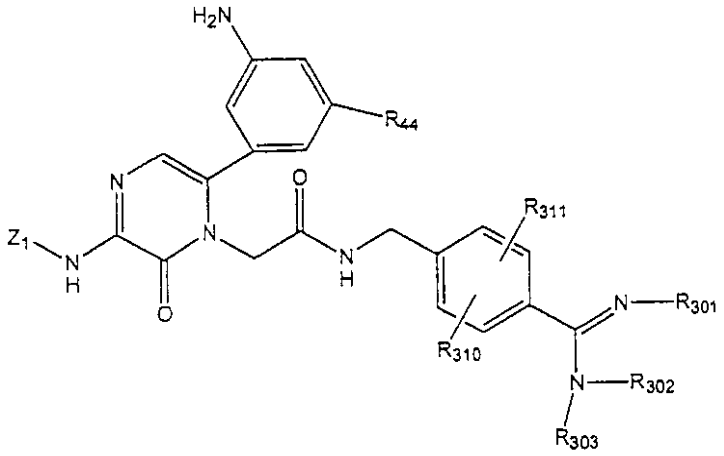
によって表される式(III)を有する化合物を提供する。

【０１４７】

本発明のなおさらなる態様は、式(IV)：

【０１４８】

【化１６】



(IV)

【０１４９】

〔式中、Z_1、R_{44}、R_{301}、R_{302}、R_{303}、R_{310}およびR_{311}の各々は、式(IIIa)を有する化合物のいずれかの実施態様について定義した通りである。〕

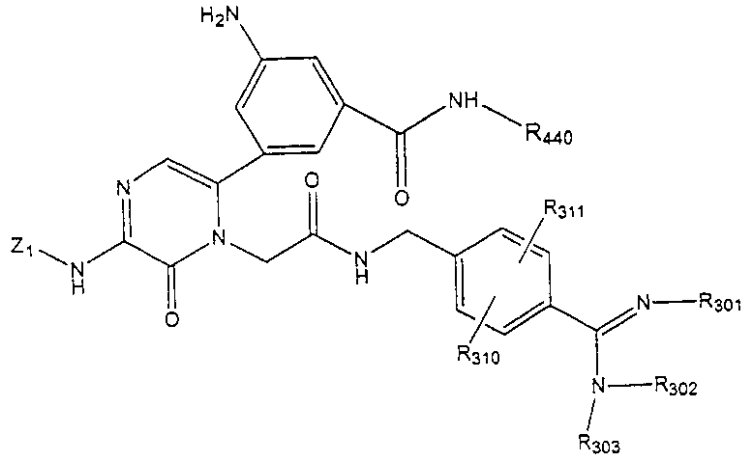
を有する化合物を包含する。

【０１５０】

もう１つの実施態様は、式(IVa)：

【０１５１】

【化１７】



(IVa)

【０１５２】

〔式中、Z_1、R_{301}、R_{302}、R_{303}、R_{310}およびR_{311}の各々は、式(IIIa)を有する化合物のいずれかの実施態様について定義した通りであり；

R_{440}は、C_1-C_6アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシまたはカルボキシアルキルであり、ここで、前記アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシまたはカルボキシアルキルは、フッ素によってさらに置換されていてもよい。〕

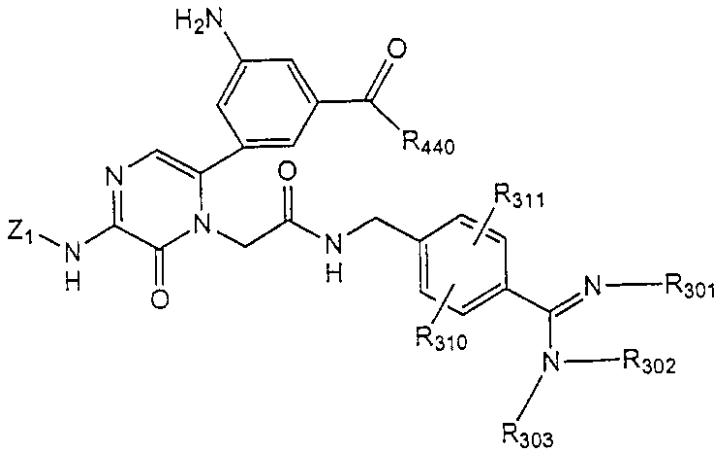
によって表される式(IV)を有する化合物を提供する。

【０１５３】

なおさらなる実施態様は、式(IVb)：

【０１５４】

【化１８】



(IVb)

【０１５５】

〔式中、Z_1、R_{301}、R_{302}、R_{303}、R_{310}およびR_{311}の各々は、式(IIIa)を有する化合物のいずれかの実施態様について定義した通りであり；

R_{440}は、C_1-C_6アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシまたはカルボキシアルキルであり、ここで、前記アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシまたはカルボキシアルキルは、フッ素によってさらに置換されていてもよい。〕

によって表される式(IV)を有する化合物を提供する。

【０１５６】

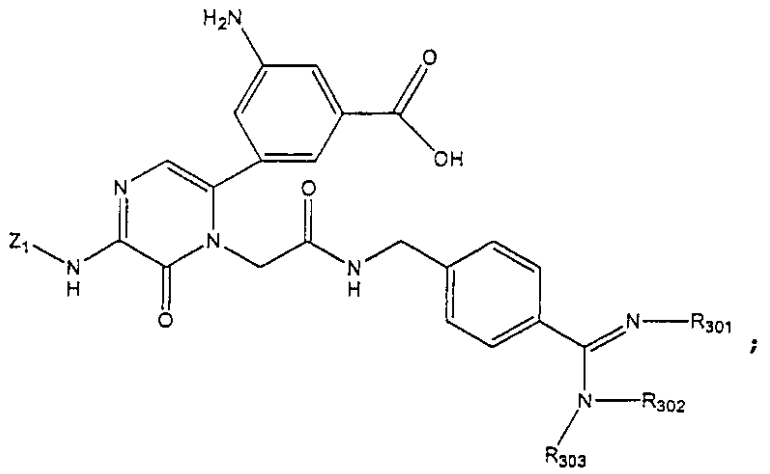
なおさらなる実施態様にて、式(IV)、(IVa)または(IVb)のいずれかを有する化合物は、以下の表２の化合物から選択される：

【０１５７】

【化４９】

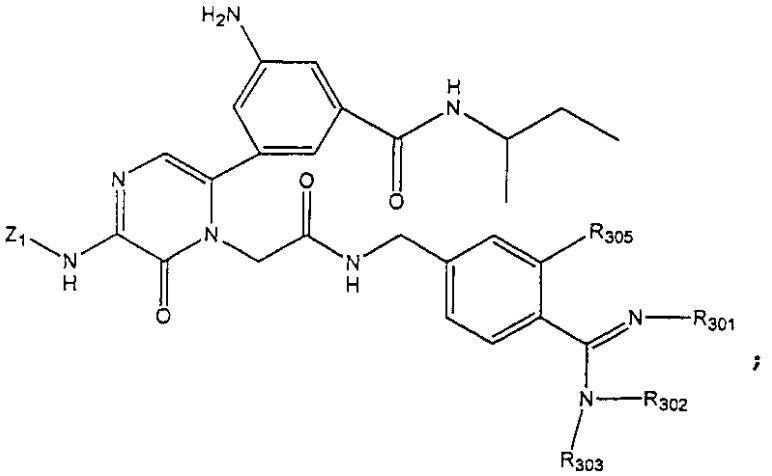
表２

(a)



;

(b)

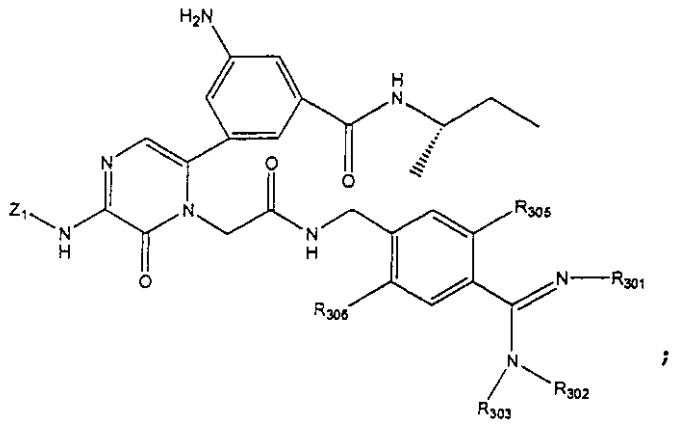
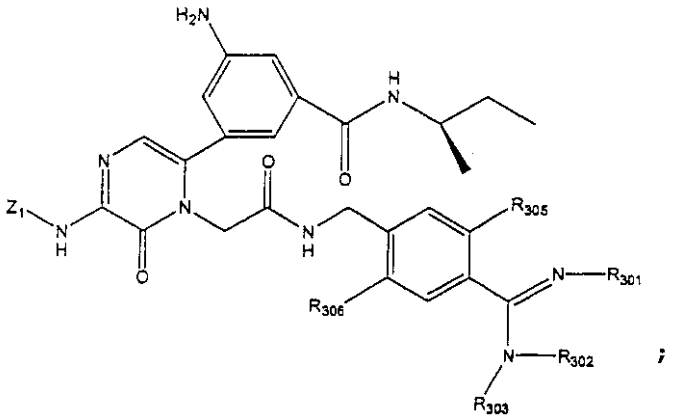
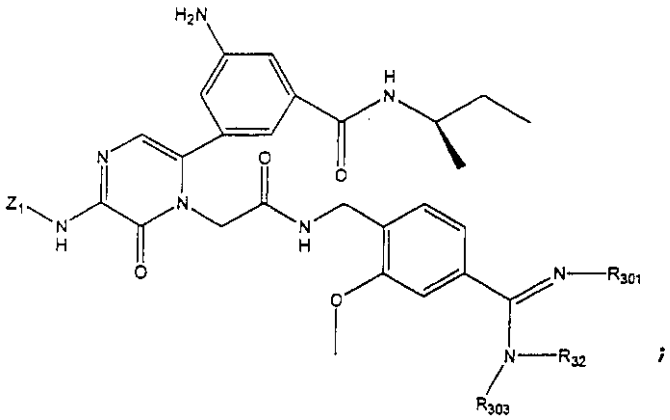


;

【０１５８】

【表５０】

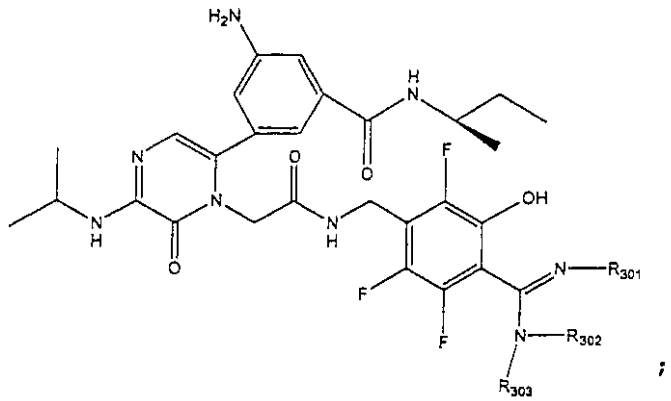
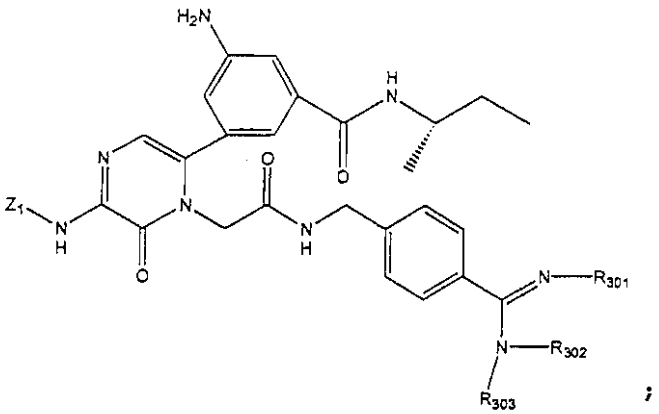
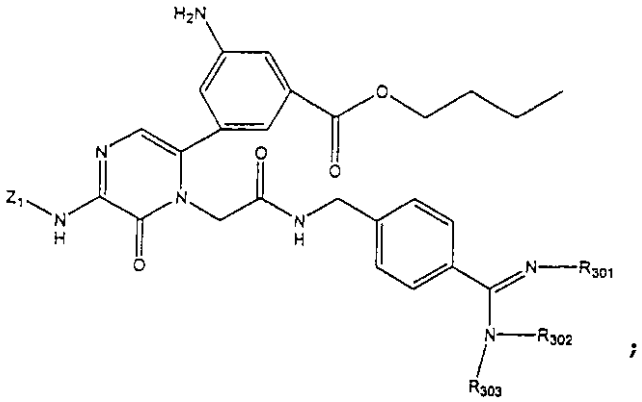
表２

(c)	 ;
(d)	 ;
(e)	 ;

【０１５９】

【表５１】

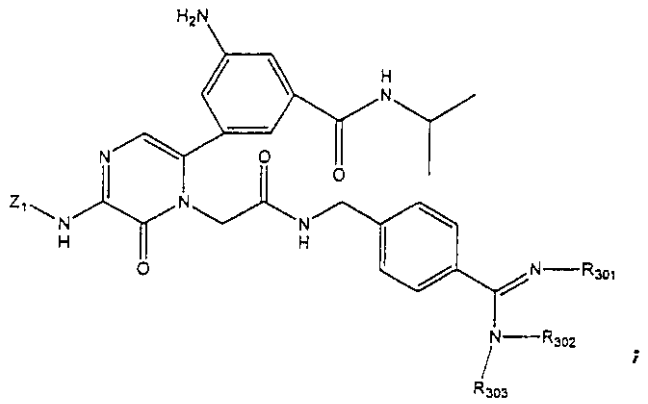
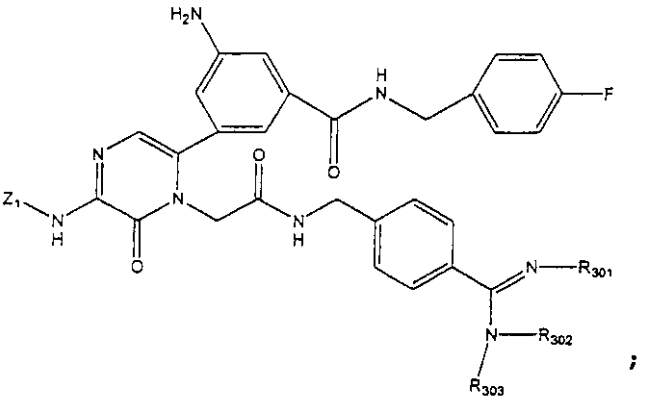
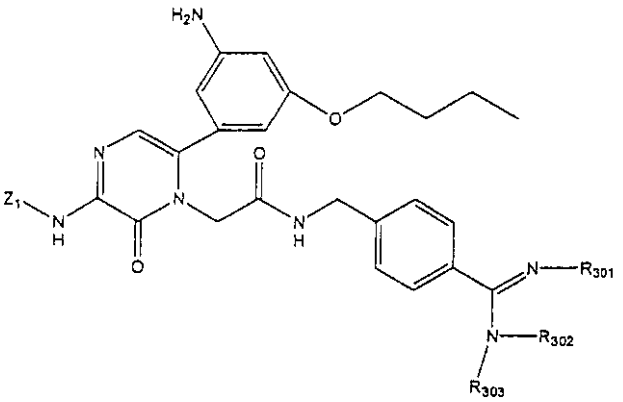
表２

(f)	 ;
(g)	 ;
(h)	 ;

【０１６０】

【表５２】

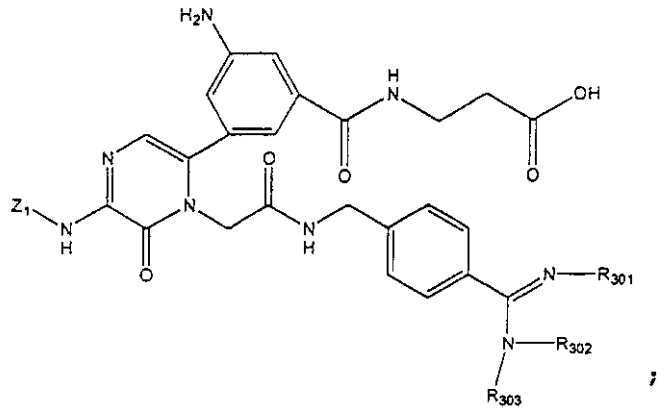
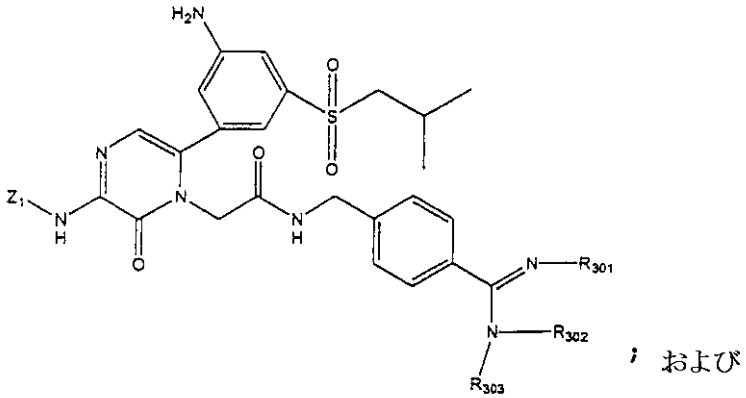
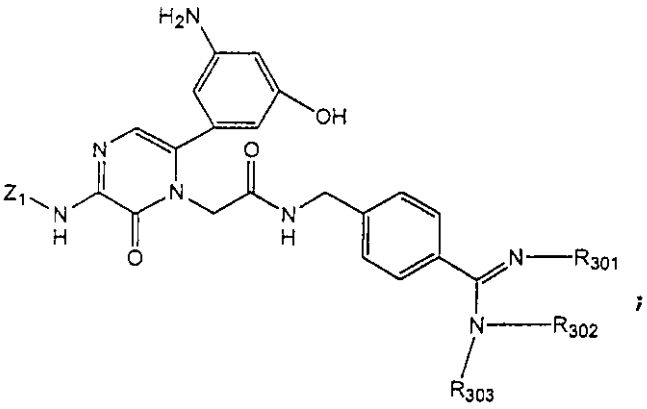
表２

(i)	 ;
(j)	 ;
(k)	

【０１６１】

【表５３】

表２

(l)	 ;
(m)	 ; および
(n)	 ;

【０１６２】

ここで：

Z_1は、フッ素、ヒドロキシ、カルボニルまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいイソプロピルまたはシクロプロピルであり；

R_{301}、R_{302}および$R3_{03}$は、

(i) 水素、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-S(=O)OR_a$、$-S(=O)SR_a$、$-S(=O)_2OR_a$、$-S(=O)_2SR_a$およびアルケニルであり、ここで、R_aは、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルおよびヘテロシクロからなる群より選択されるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}がアルケニルである時、sp^2混成である；

(ii) 水素、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびアリールであるが、ただし、アミジンに直接結合されたR_{301}、R_{302}およびR_{303}の炭素原子は、R_{301}、R_{302}およびR_{303}が置換されていてもよいヒドロカルビルである時、sp^3混成である；

(iii) 水素、$-OR_b$、$-SR_b$、$-NR_b$または$-N(R_b)_2$であるが、ここで、各R_bは、独立に、置換されていてもよいヒドロカルビルおよびヘテロシクロである；および、

(iv) 水素；アミジン基に結合された炭素が、$-OR_c$、$-SR_c$、$-NR_c$または$-N(R_c)_2$で置換され、各R_cが、独立に、$-C(O)R_d$、$-C(O)NR_d$、$-C(O)OR_d$、$-C(O)N(R_d)_2$であり、各R_dが、独立に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビルまたはヘテロシクロである置換されたヒドロカルビル；および、アミジン基に対する結合点のベータが不飽和電子吸引基である炭素原子で置換されたアルキルであるが、ただし、R_{301}、R_{302}およびR_{303}の少なくとも１つは、水素以外である；

からなる群より独立に選択され；

R_{305}は、存在する時、ヒドロキシまたは水素であり；

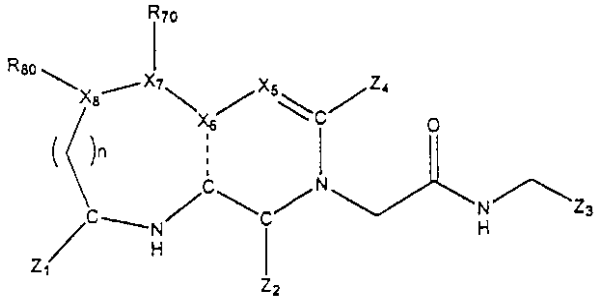
R_{306}は、存在する時、ヒドロキシまたは水素であるが、ただし、R_{305}がヒドロキシである場合、R_{306}は、水素であり、R_{305}が水素である場合、R_{306}は、ヒドロキシである。

【０１６３】

本発明のなおさらなる態様は、式(V)：

【０１６４】

【化１９】



(V)

【０１６５】

〔式中、X_5は、窒素、CH、C(F)、C(Cl)またはC(Br)であり；

X_6は、炭素または窒素であるが、ただし、点線は、X_6が炭素である時、二重結合を表し、点線は、X_6が窒素である時、単結合を表し；

X_7およびX_8は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄であり；

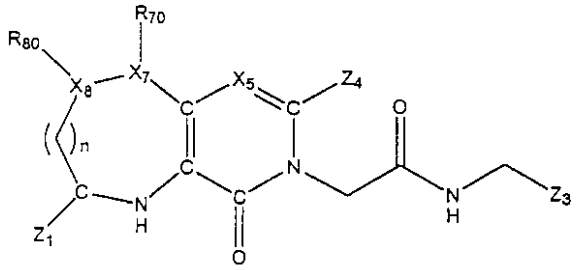
Z_1は、C_1-C_8アルキル、C_2-C_8アルケニルおよびC_2-C_8アルキニルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニルは、いずれかの置換可能な位置にてハロゲンで置換されていてもよく；

Z_2は、X_5に対しガンマーの炭素に共有結合または供与結合された水素結合受容体であり；

Z_3は、置換されたフェニル、チエニルまたはフラニル環を含み、前記フェニル、チエニルまたはフラニル環は、誘導されたアミジン基で置換され、いずれかの置換可能な位置にてフッ素、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたはヒドロカルビロキシで置換されていてもよく；

Z_4は、5-または6-員ヘテロアリールまたはアリール環を含み、Z_4の環原子は、Z_4が5-員環である時、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{44}およびZ_{45}であり、Z_4が6-員環である時、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{43}、Z_{44}およびZ_{45}であり、Z_{40}、Z_{41}、Z_{42}、Z_{43}、Z_{44}およびZ_{45}は、炭素、窒素、酸素または硫黄であり、Z_{40}は、それを介して、Z_4がヘテロ環式心環に結合される環原子であり、Z_{41}およびZ_{45}は、各々、Z_{40}に関してアルファー位にあり、Z_{42}およびZ_{44}は、各々、Z_{40}に関してベータ位にあり、Z_{43}は、Z_4が6-員環である時、Z_{40}に関してガンマー位にあり、Z_4は、Z_{42}に共有結合された置換基R_{42}と、Z_{41}、Z_{43}、Z_{44}またはZ_{45}の１つに結合された第2の置換基とを有し、その置換基は、Z_{41}に結合される時、R_{41}であり、その置換基は、Z_{43}に結合される時、R_{43}であり、その置換基は、Z_{44}に結合される時、R_{44}であり、その置

換基は、Z_{45}に結合される時、R_{45}であり；
R_{42}は、アミノであり；
R_{41}、R_{43}、R_{44}およびR_{45}は、独立に、水素；ヒドロカルビル；置換されたヒドロカルビル；ヘテロシクロ；ハロゲン；または、窒素、酸素、硫黄およびリンから選択される置換または未置換ヘテロ原子であるが、ただし、R_{41}、R_{43}、R_{44}またはR_{45}の少なくとも1つは、水素以外であり；
R_{70}およびR_{80}は、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、アリールからなる群より独立に選択され、ここで、アリールは、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_8アルキルまたはハロゲンにより置換されていてもよいフェニルであるが、ただし、R_{70}は、X_7が結合である時、存在せず、R_{80}は、X_8が結合である時、存在しないか；または、R_{70}およびR_{80}は、各々が結合される環原子とともに、5-または6-員飽和環を形成し；
nは、0～2である。〕
を有する化合物を包含する。
【０１６６】
なおさらなる実施態様は、式(Va)：
【０１６７】
【化２０】

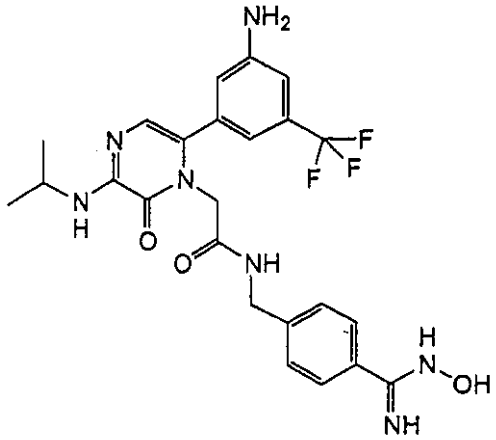
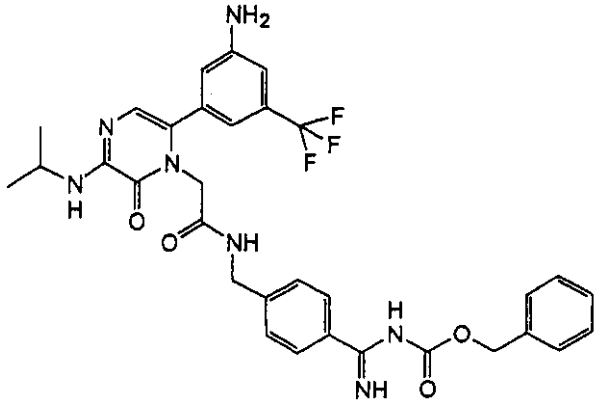
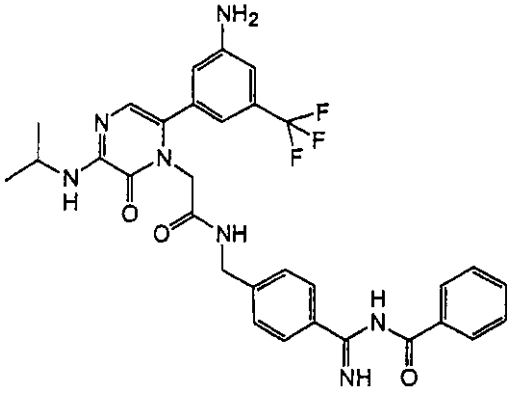


(Va)

【０１６８】
〔式中、X_5、X_7、X_8、Z_1、Z_3、Z_4、R_{70}、R_{80}およびnの各々は、式(V)を有する化合物について定義した通りである。〕
によって表される式(V)を有する化合物を提供する。
【０１６９】
もう１つの実施態様にて、式(I)～(V)のいずれかによって表される化合物は、以下の表３に列挙する化合物の群より選択される。以下の表３に列挙するある種の化合物は、式(I)～(V)のいずれかを有する化合物の薬学的に許容可能な塩類である。例えば、化合物78は、化合物78の１分子当り$C(O)OHCF_3$塩1.6分子と化合物78の１分子当り$OH_2$0.3分子とを有する。さらに、例えば、化合物80は、化合物80の１分子当り$C(O)OCF_3$塩１分子を有する。
【０１７０】

【表５４】

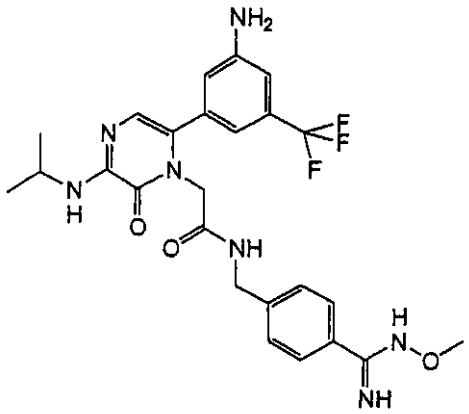
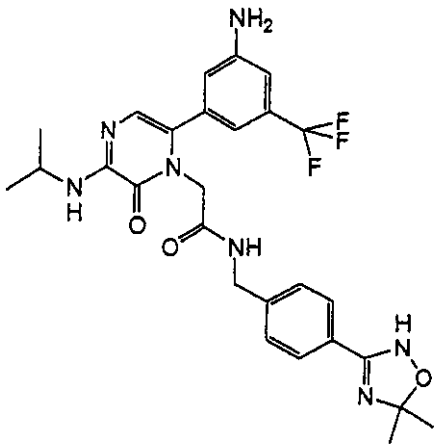
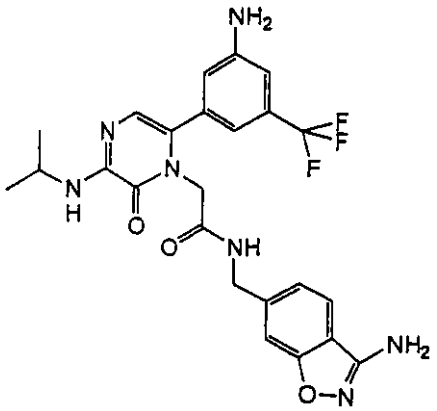
表３

化合物番号	化合物
1	
2	
3	

【０１７１】

【表５５】

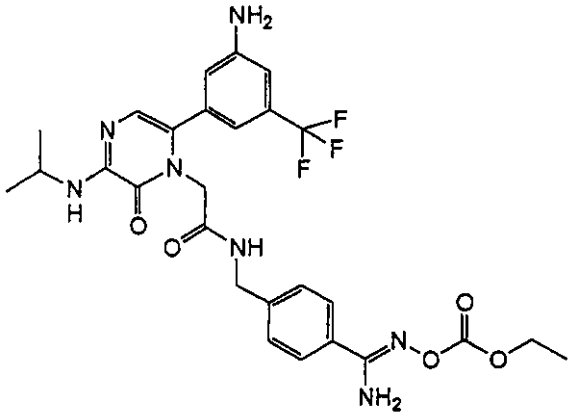
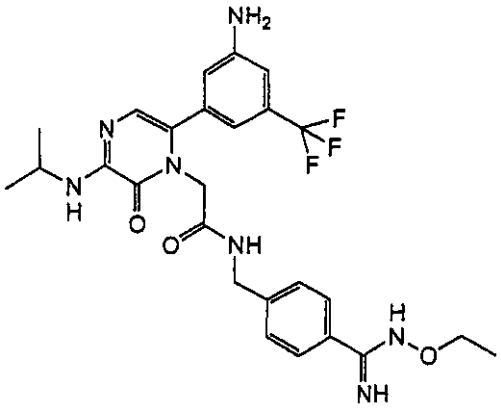
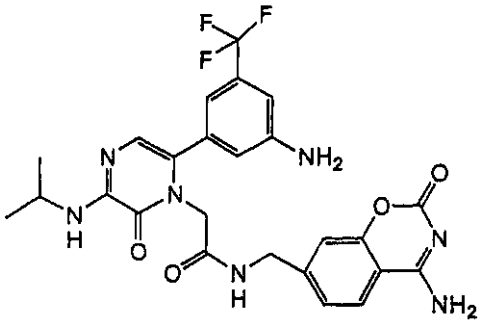
表３

化合物番号	化合物
4	
5	
6	

【０１７２】

【表５６】

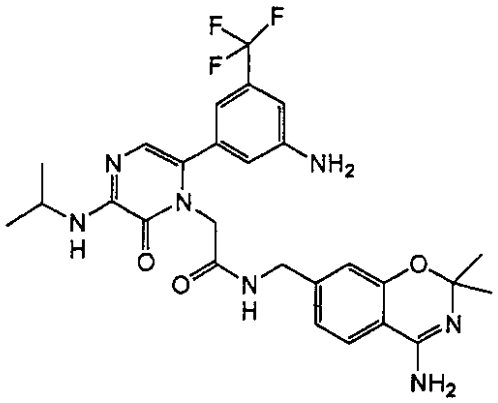
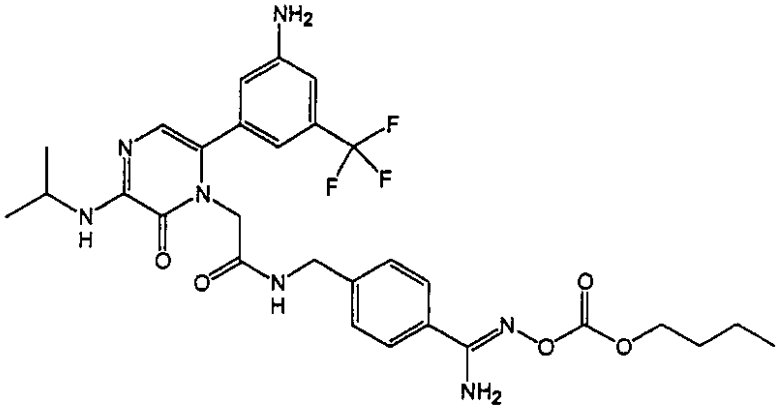
表３

化合物番号	化合物
7	
8	
9	

【０１７３】

【表５７】

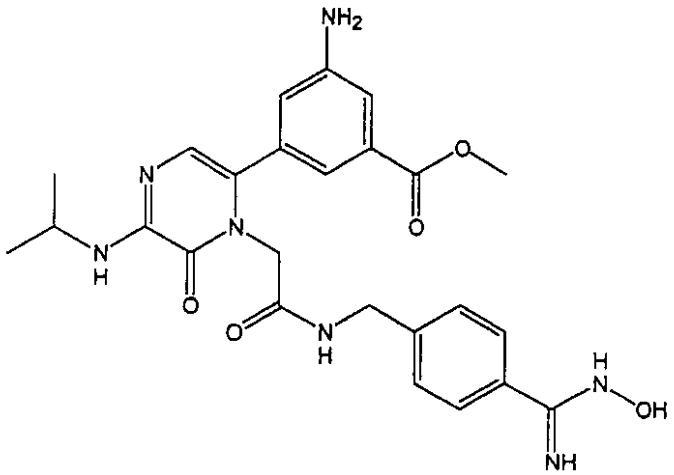
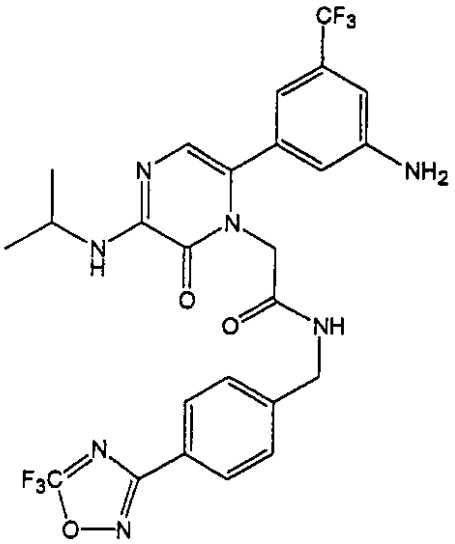
表３

化合物番号	化合物
10	
11	

【０１７４】

【表５８】

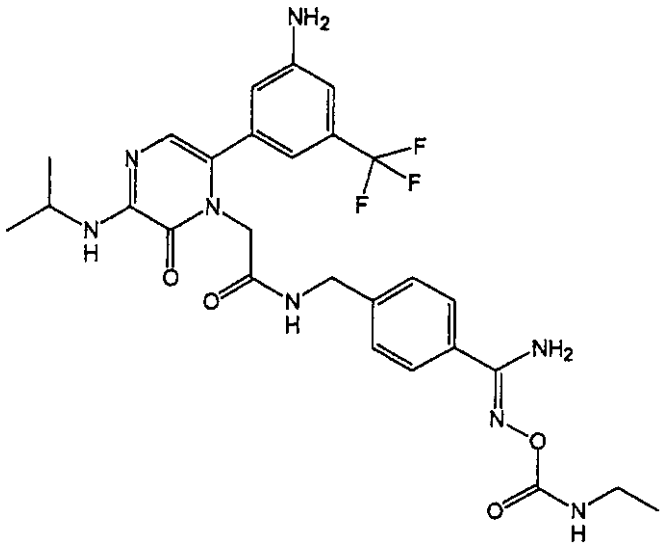
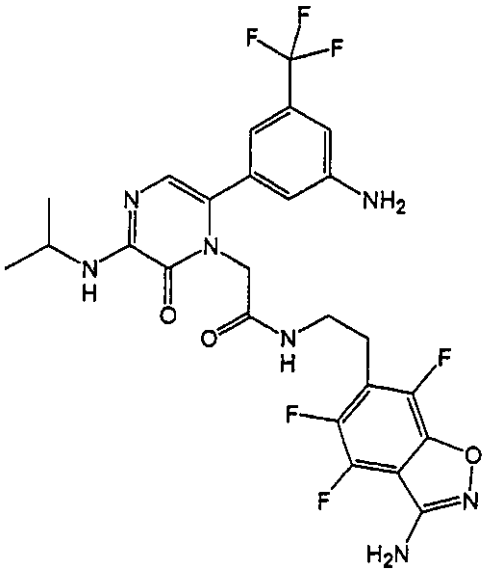
表３

化合物番号	化合物
12	
13	

【０１７５】

【表５９】

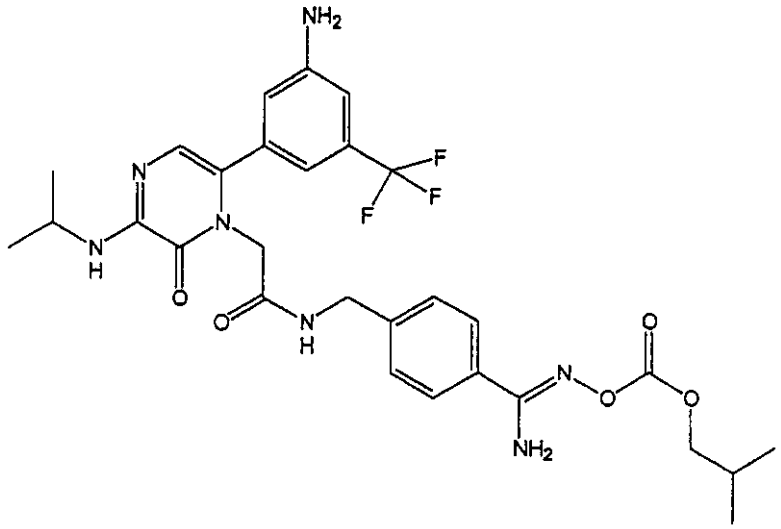
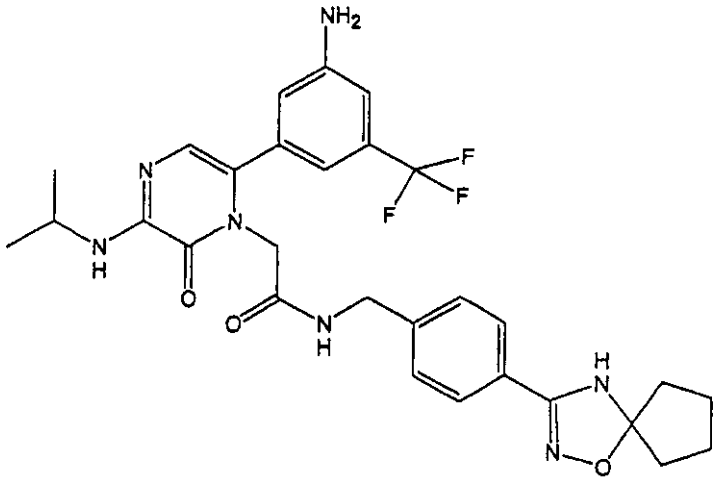
表３

化合物番号	化合物
14	
15	

【０１７６】

【表６０】

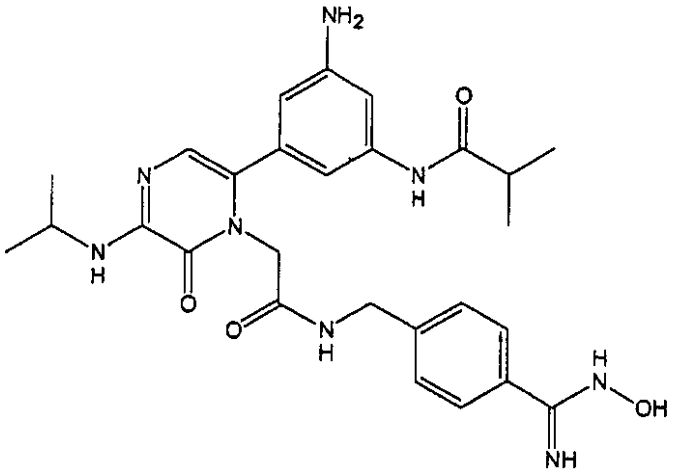
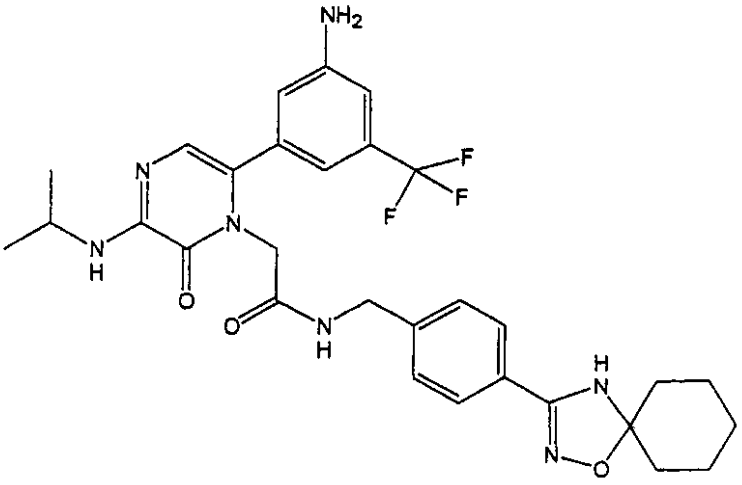
表３

化合物番号	化合物
16	
17	

【０１７７】

【表６１】

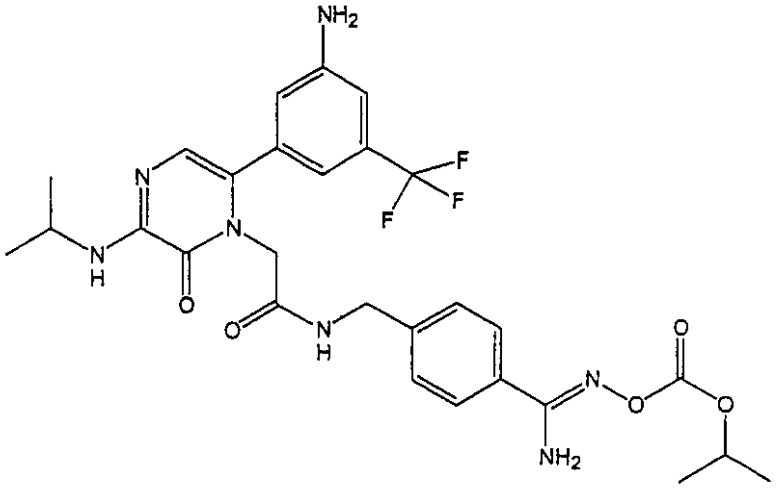
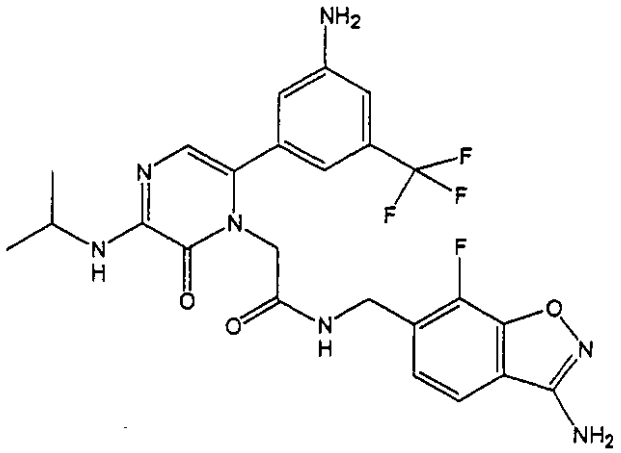
表３

化合物番号	化合物
18	
19	

【０１７８】

【表６２】

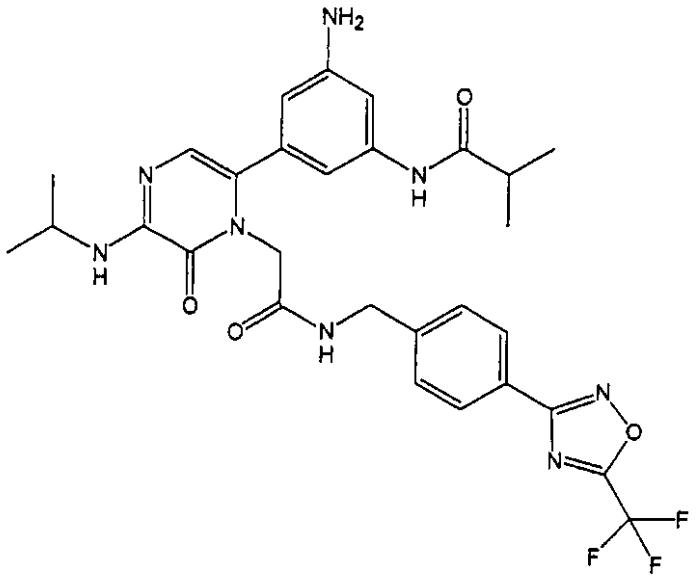
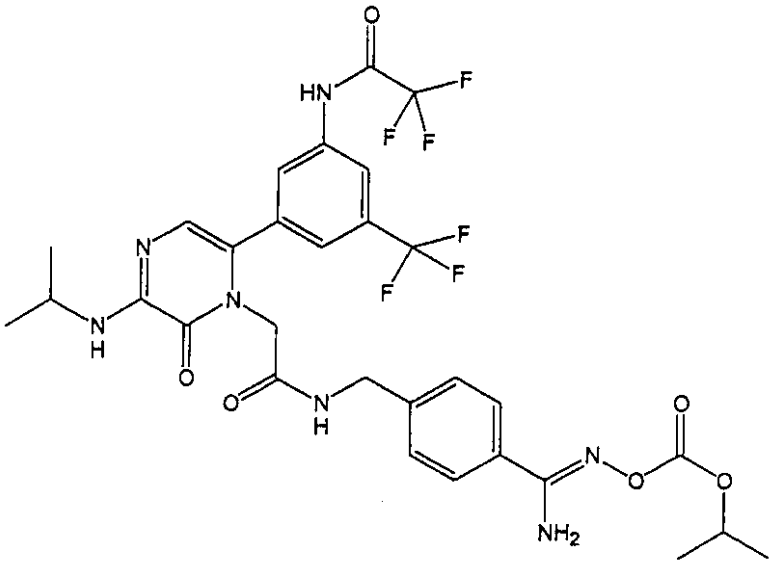
表３

化合物番号	化合物
20	
21	

【０１７９】

【表６３】

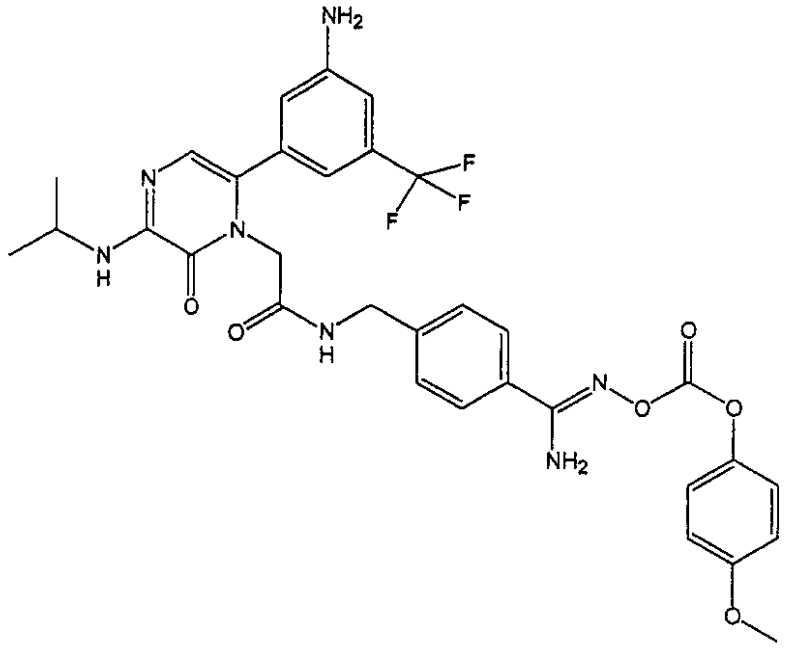
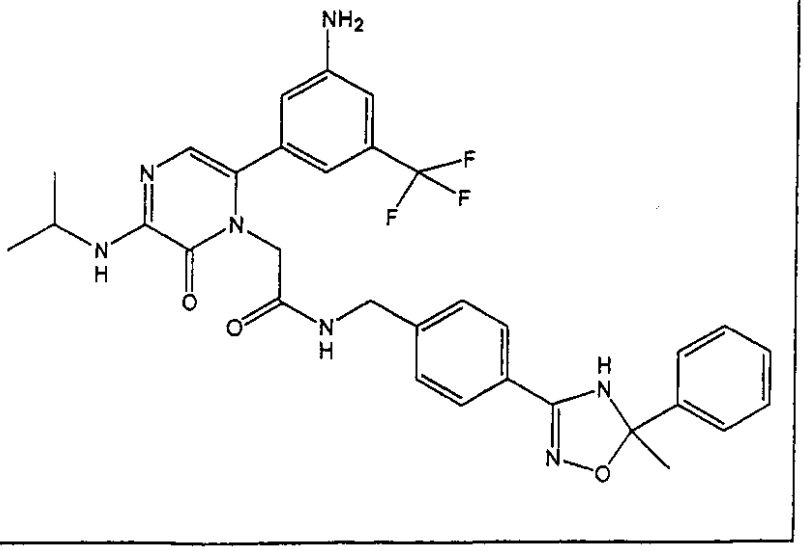
表３

化合物番号	化合物
22	
23	

【０１８０】

【表６４】

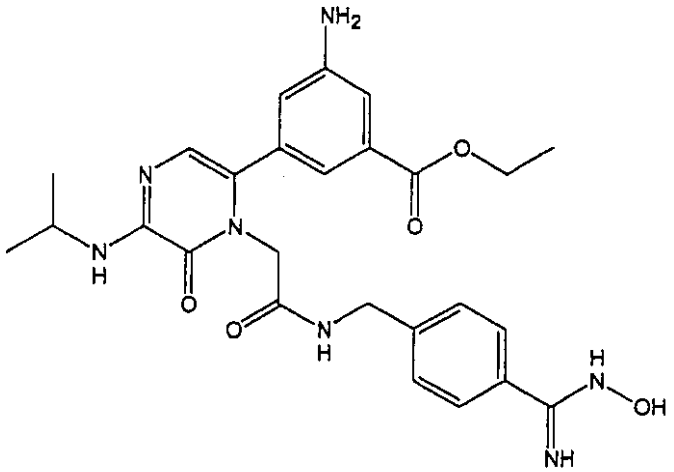
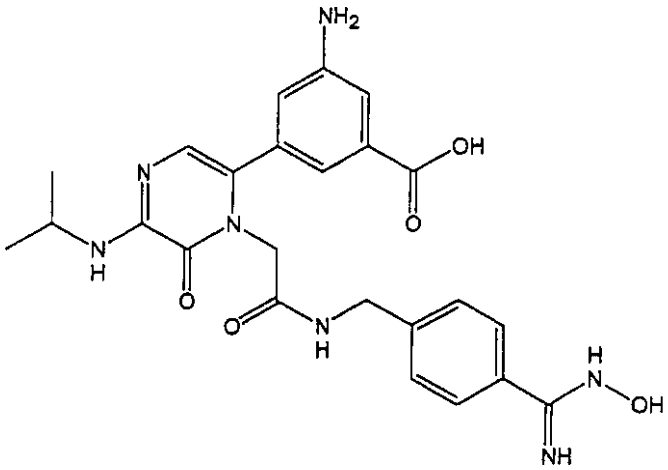
表３

化合物番号	化合物
24	
25	

【０１８１】

【表６５】

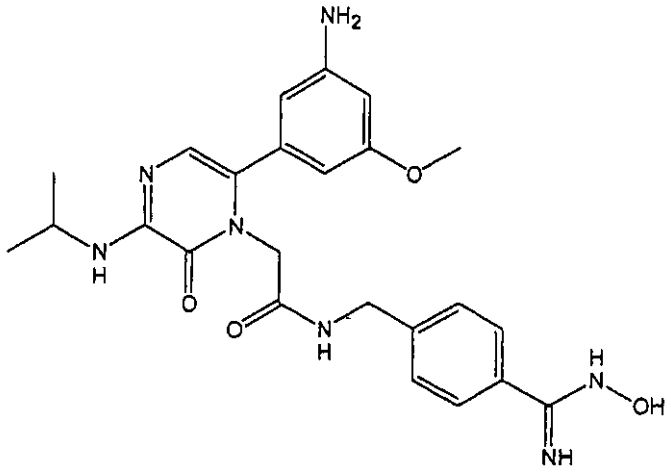
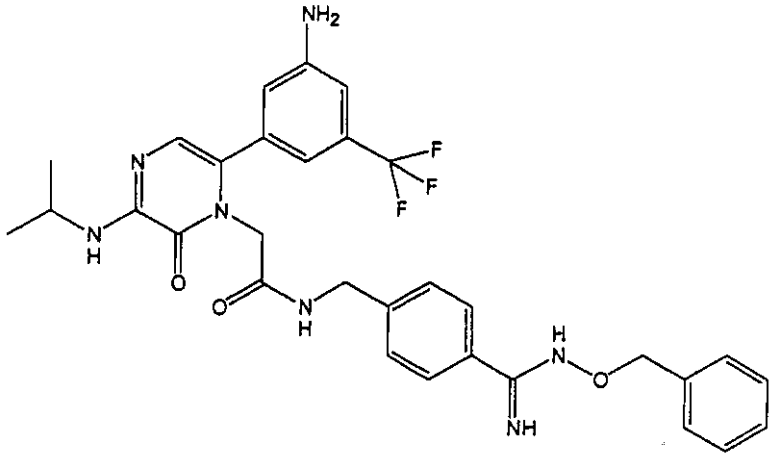
表３

化合物番号	化合物
26	
27	

【０１８２】

【表６６】

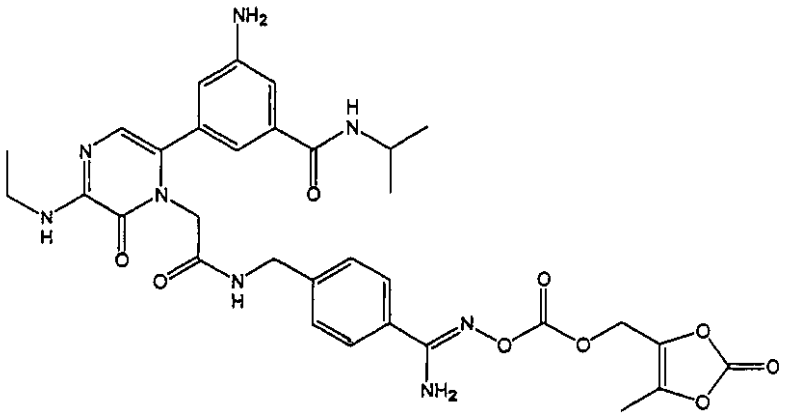
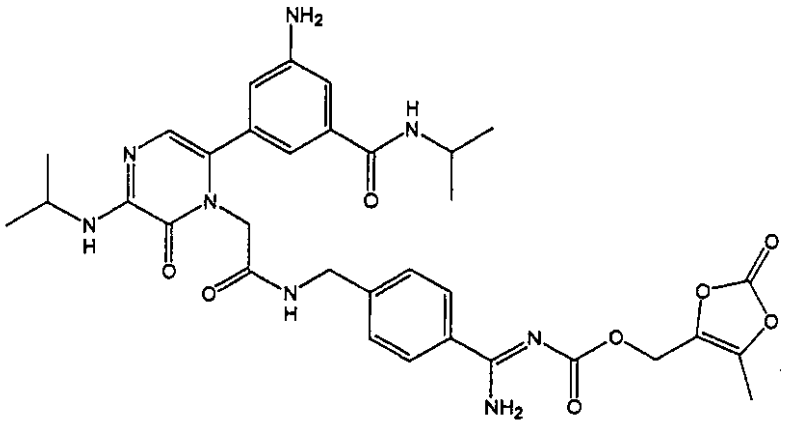
表３

化合物番号	化合物
28	
29	

【０１８３】

【表６７】

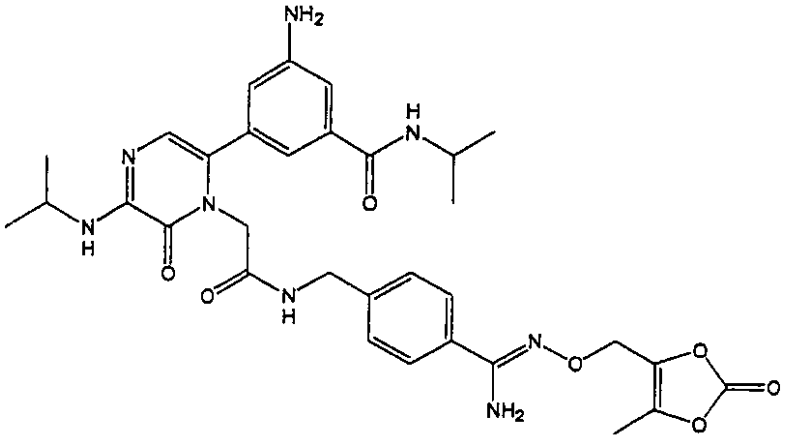
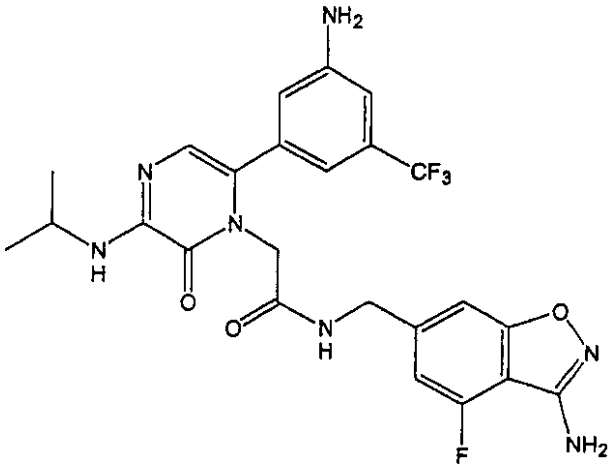
表３

化合物番号	化合物
30	
31	

【０１８４】

【表６８】

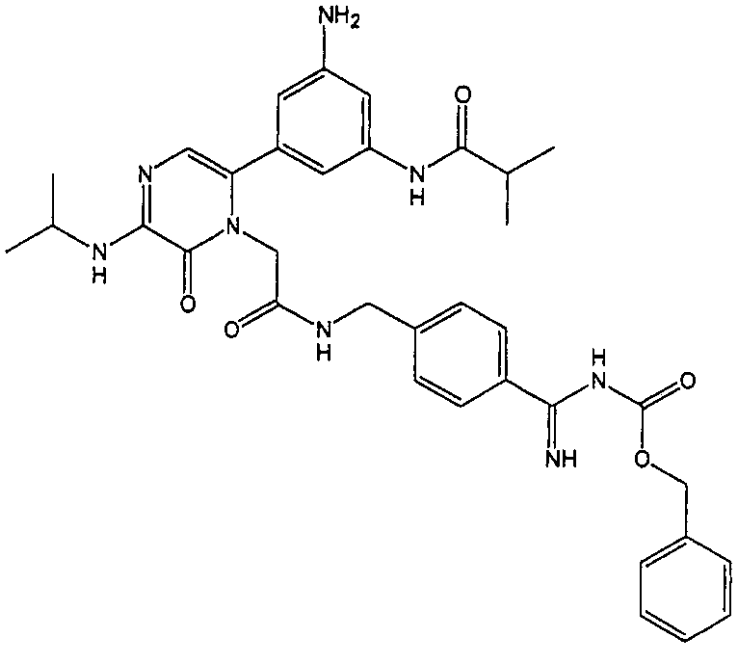
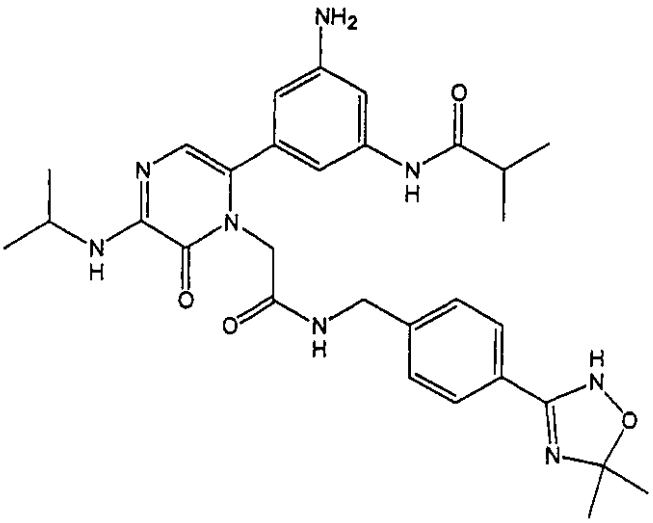
表３

化合物番号	化合物
32	
33	

【０１８５】

【表６９】

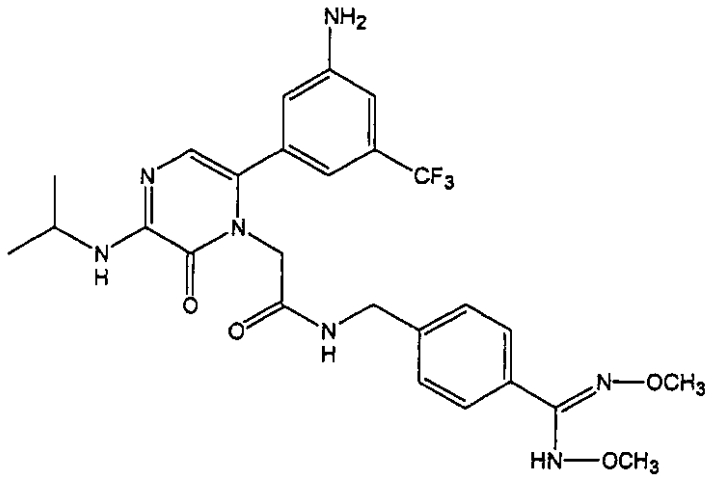
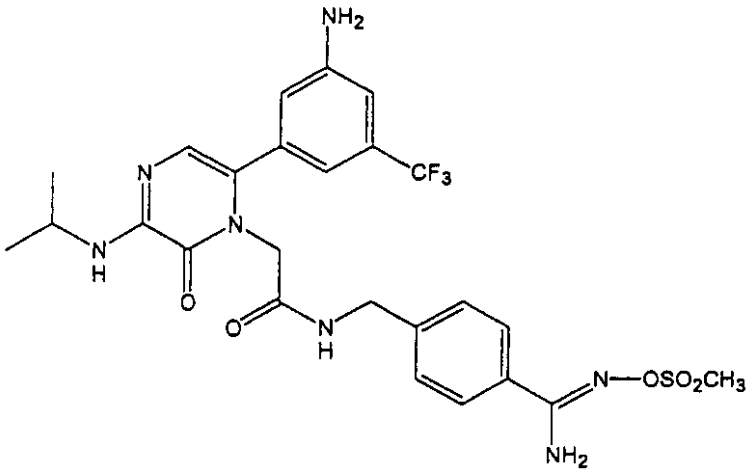
表３

化合物番号	化合物
34	
35	

【０１８６】

【表７０】

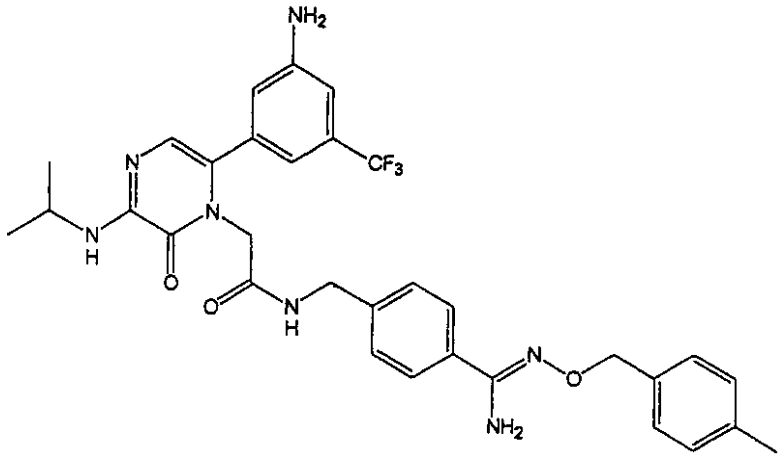
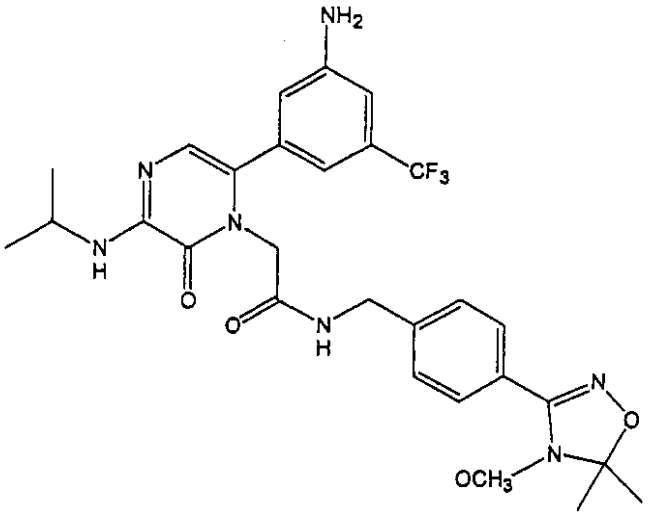
表３

化合物番号	化合物
36	
37	

【０１８７】

【表７１】

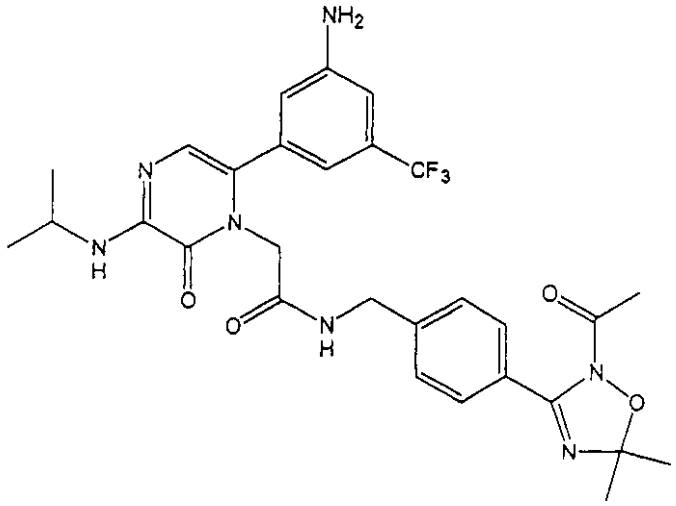
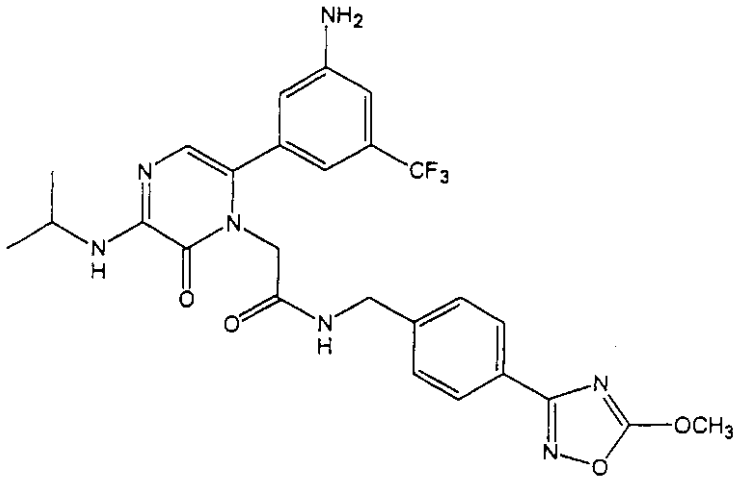
表３

化合物番号	化合物
38	
39	

【０１８８】

【表７２】

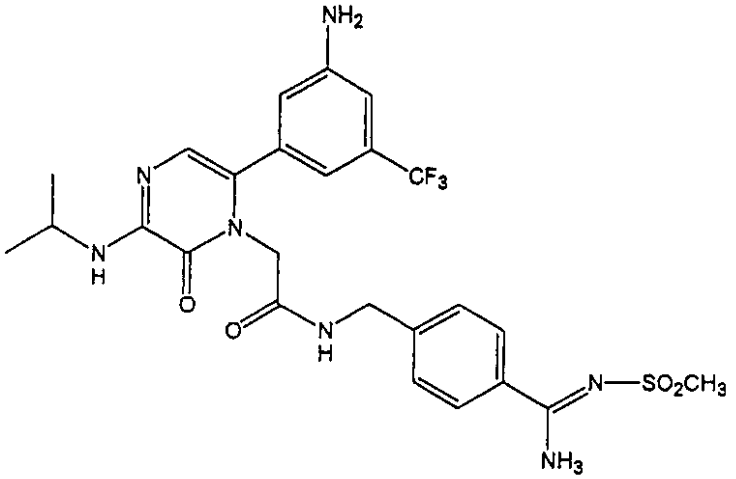
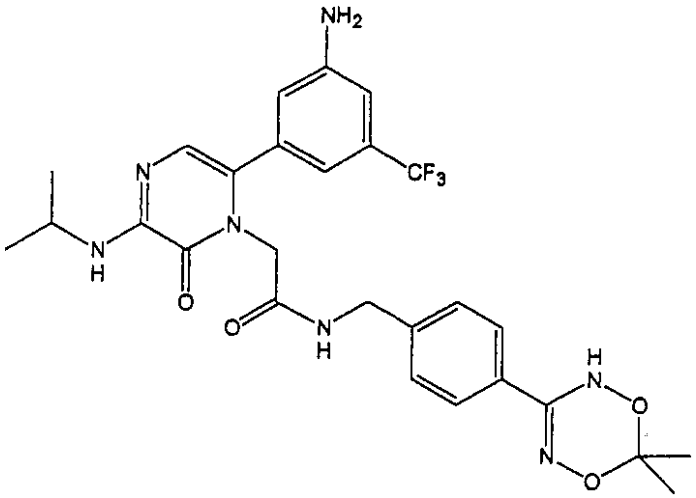
表３

化合物番号	化合物
40	
41	

【０１８９】

【表７３】

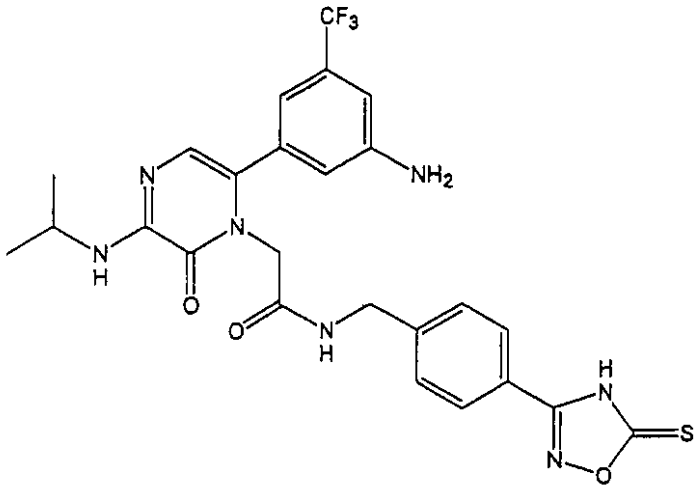
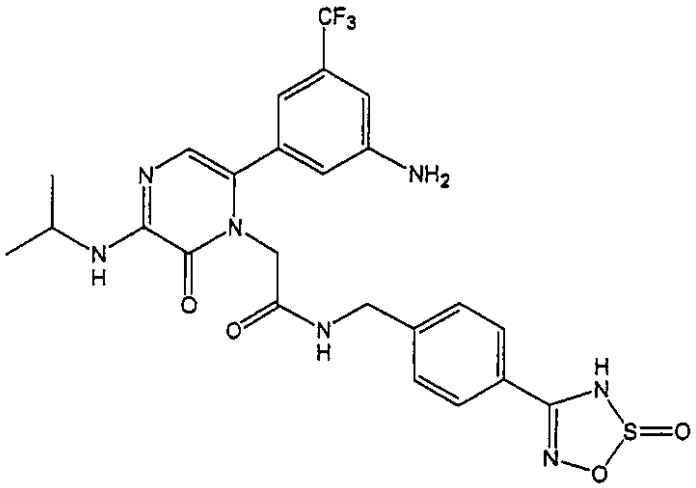
表３

化合物番号	化合物
42	
43	

【０１９０】

【表７４】

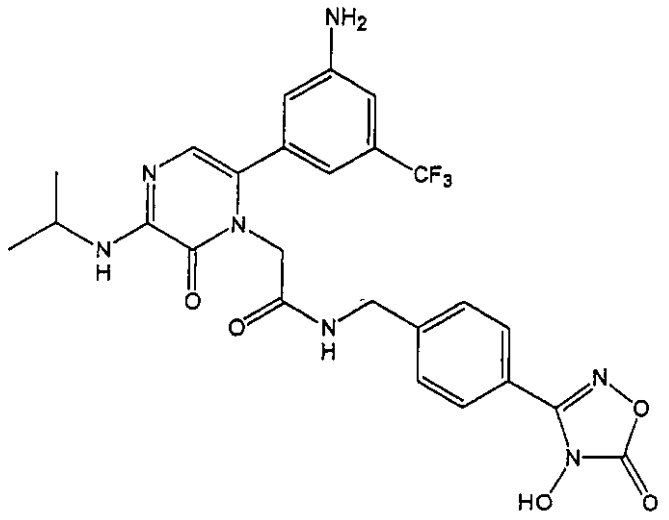
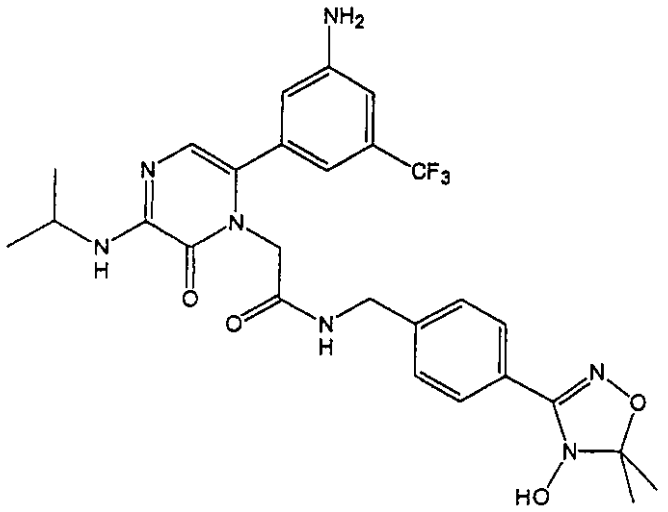
表３

化合物番号	化合物
44	
45	

【０１９１】

【表７５】

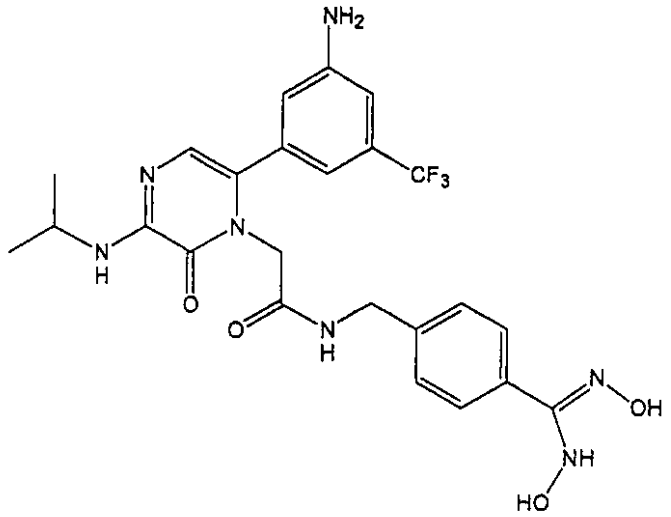
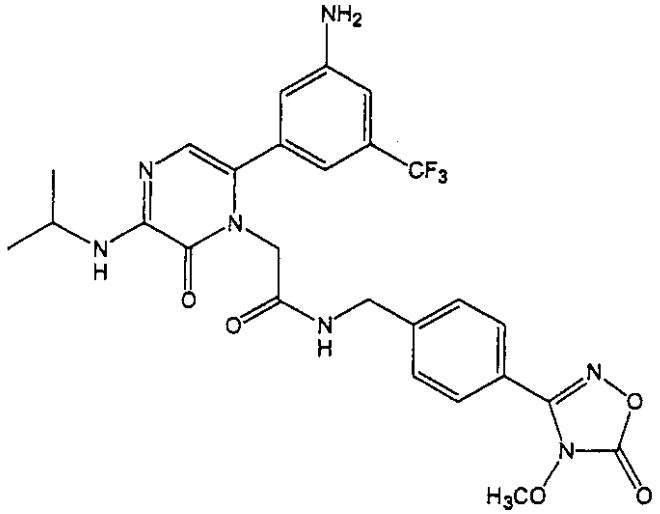
表３

化合物番号	化合物
46	
47	

【０１９２】

【表７６】

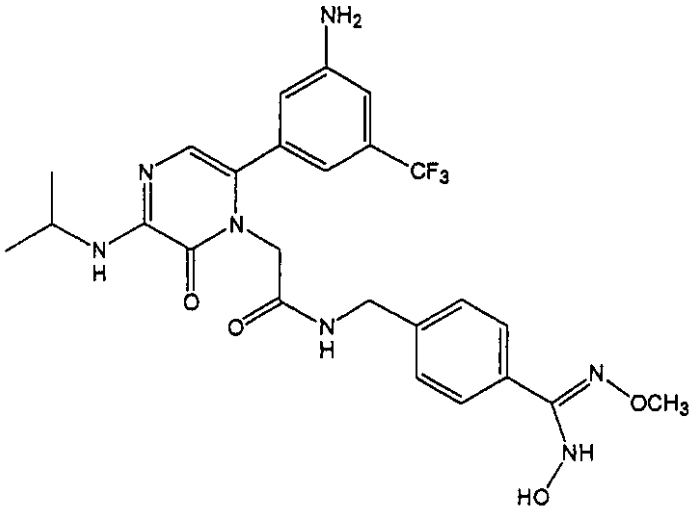
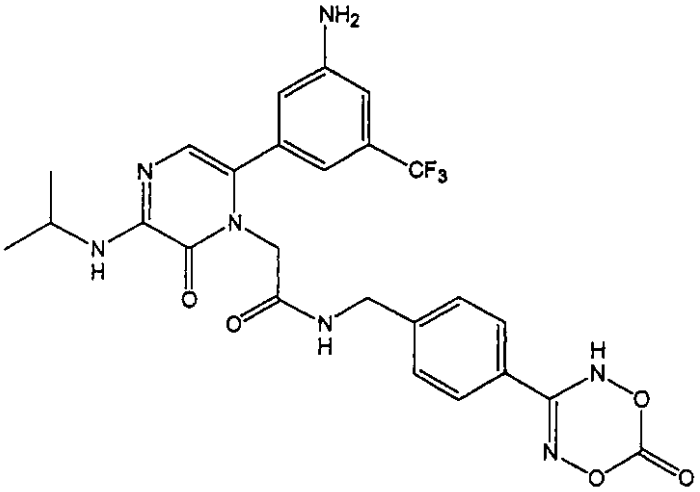
表３

化合物番号	化合物
48	
49	

【０１９３】

【表７７】

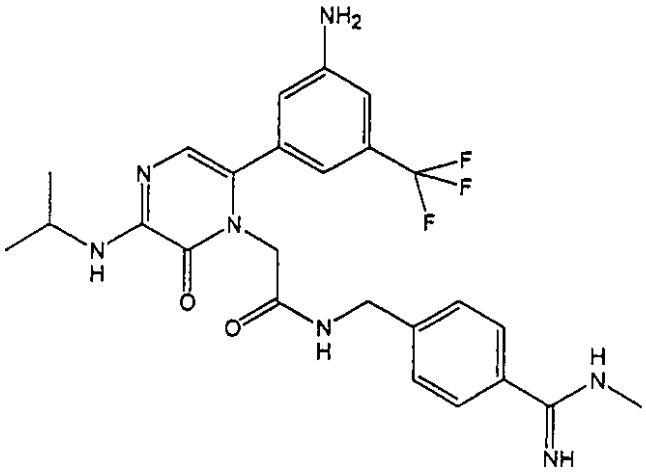
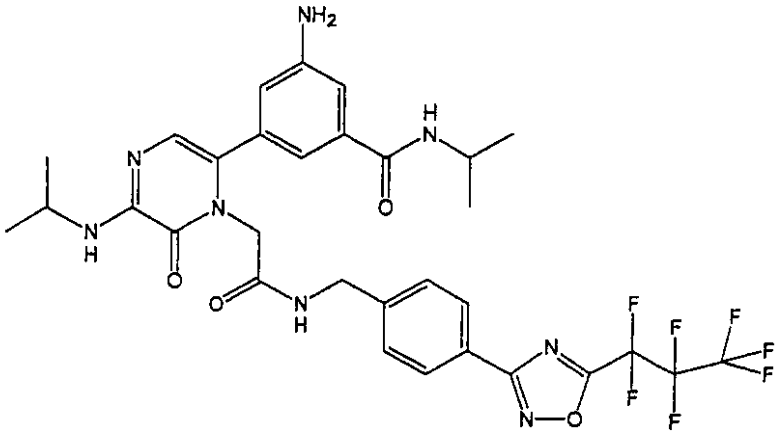
表３

化合物番号	化合物
50	
51	

【０１９４】

【表７８】

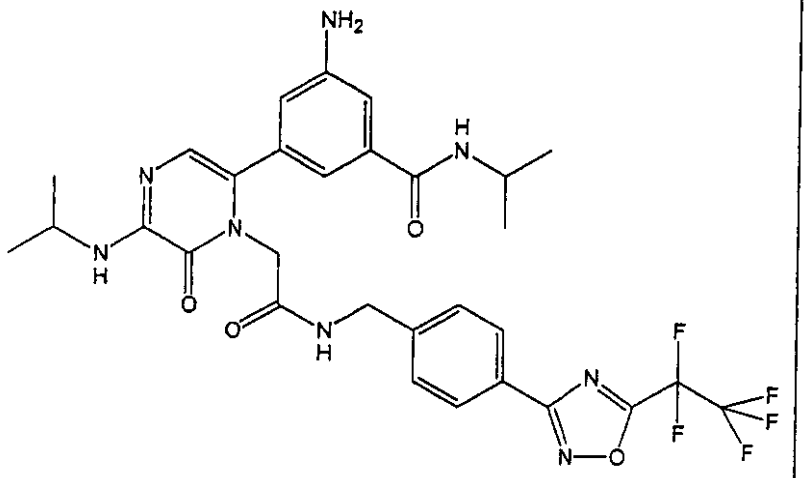
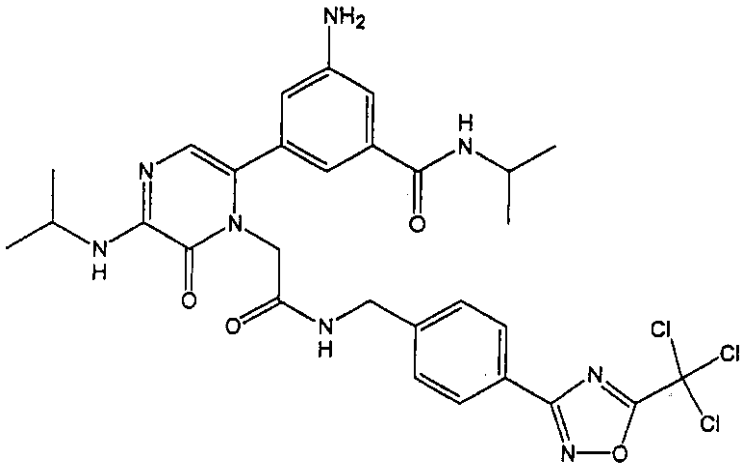
表３

化合物番号	化合物
52	
53	

【０１９５】

【表７９】

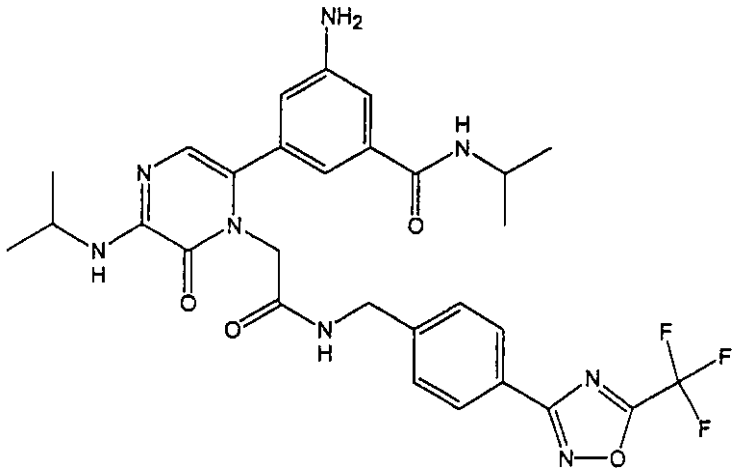
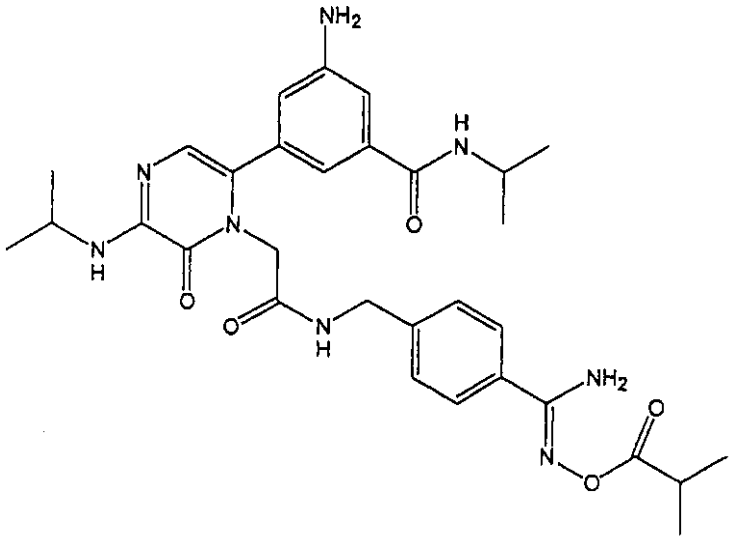
表３

化合物番号	化合物
54	
55	

【０１９６】

【表８０】

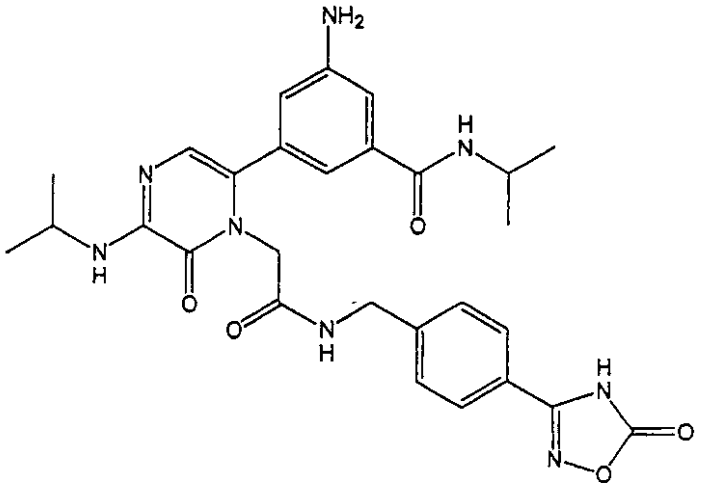
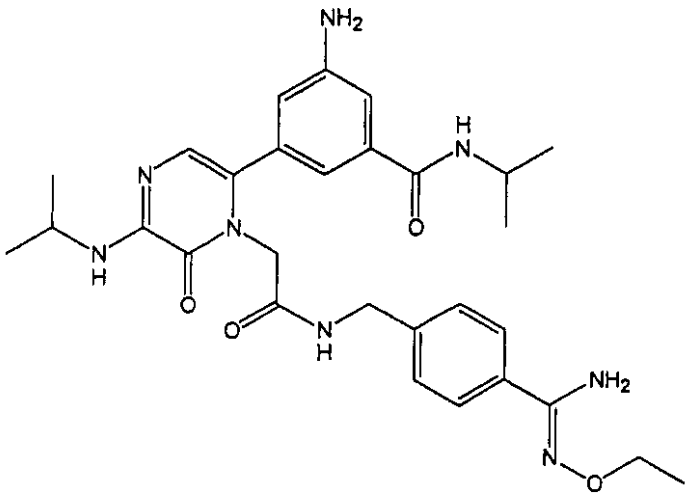
表３

化合物番号	化合物
56	
57	

【０１９７】

【表８１】

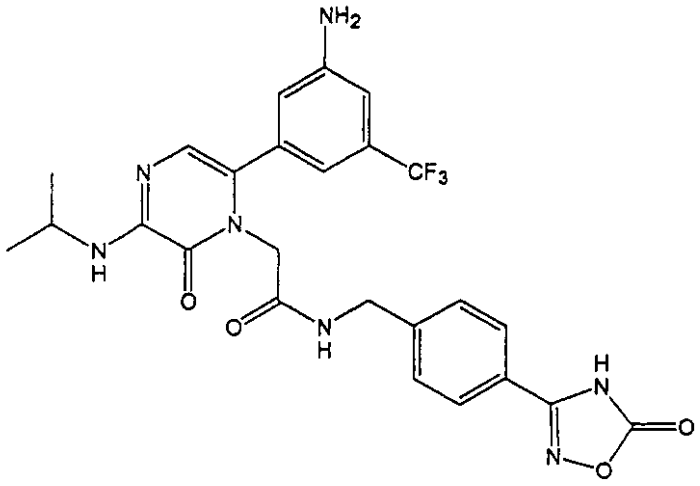
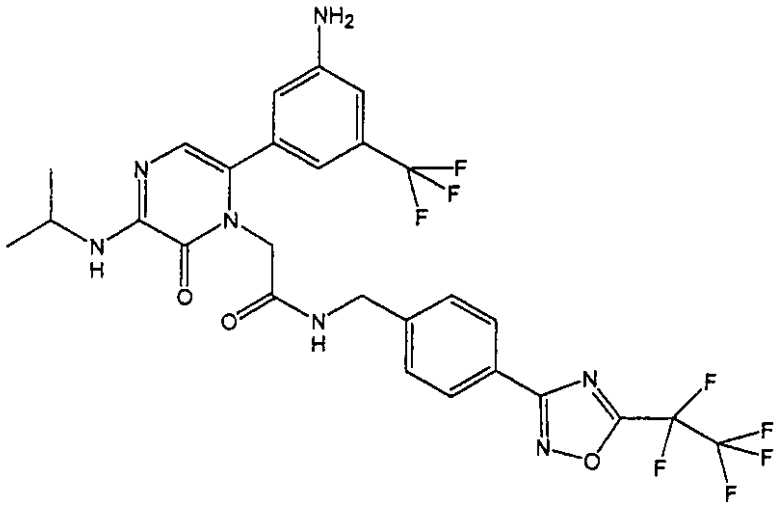
表３

化合物番号	化合物
58	
59	

【０１９８】

【表８２】

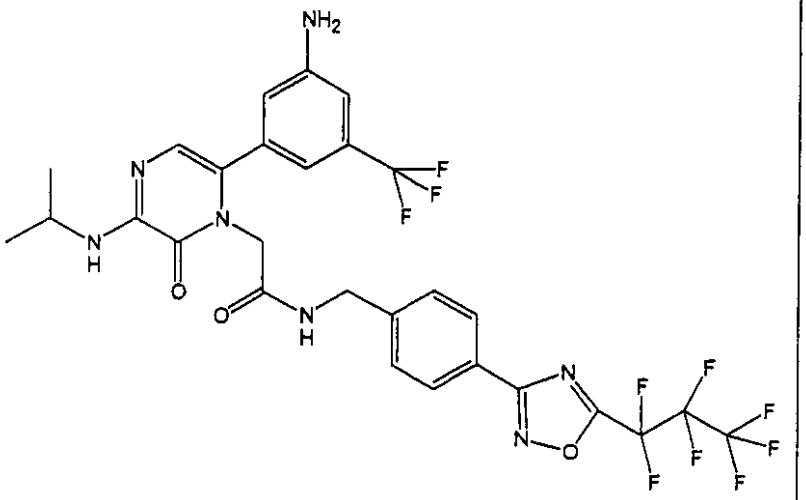
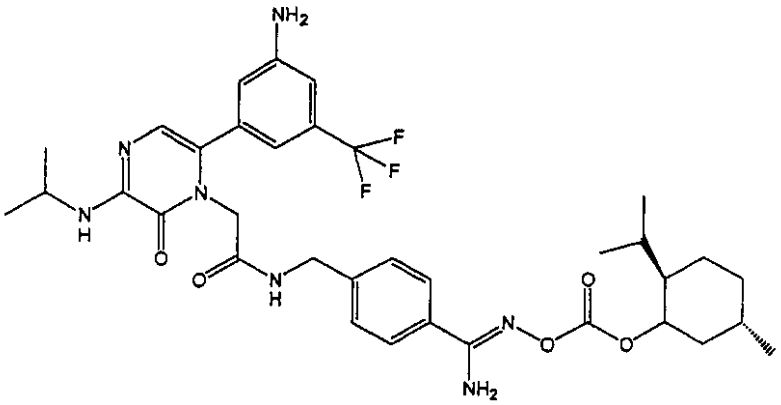
表３

化合物番号	化合物
60	
61	

【０１９９】

【表８３】

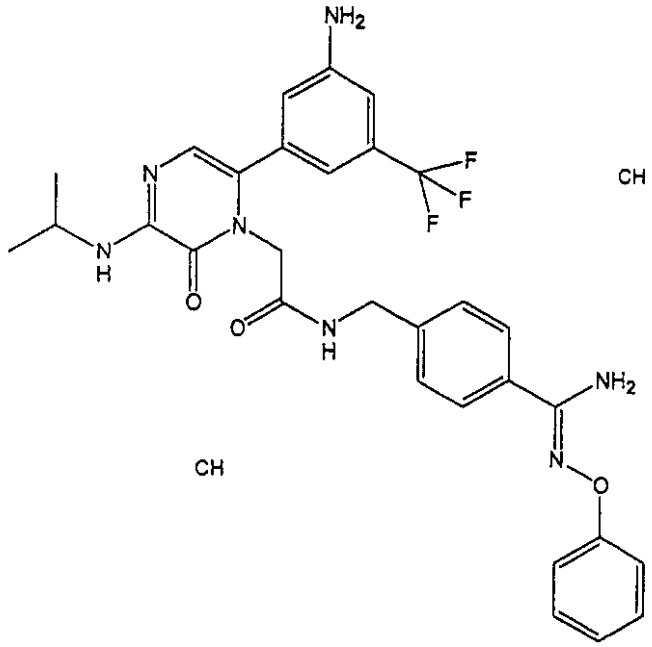
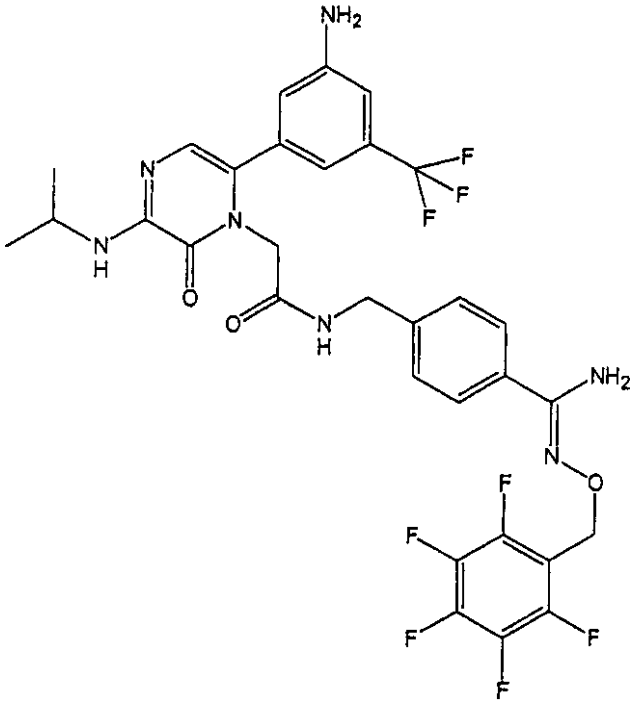
表３

化合物番号	化合物
62	
63	

【０２００】

【表８４】

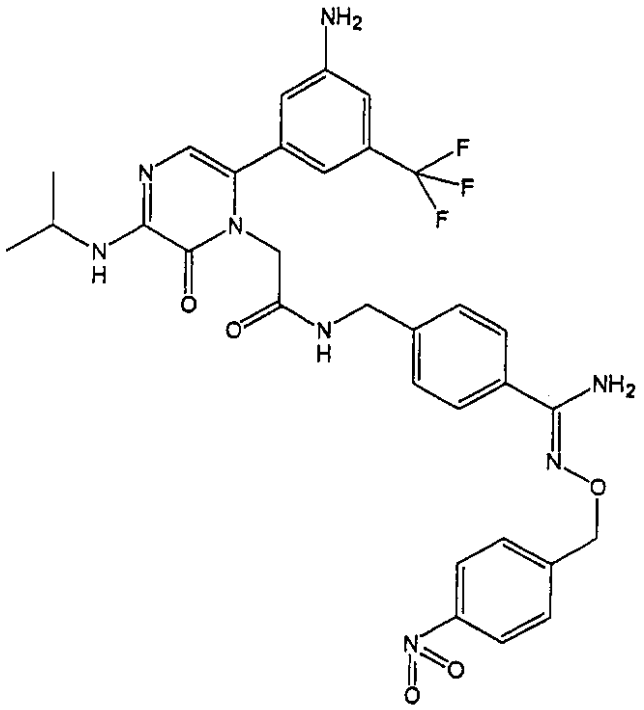
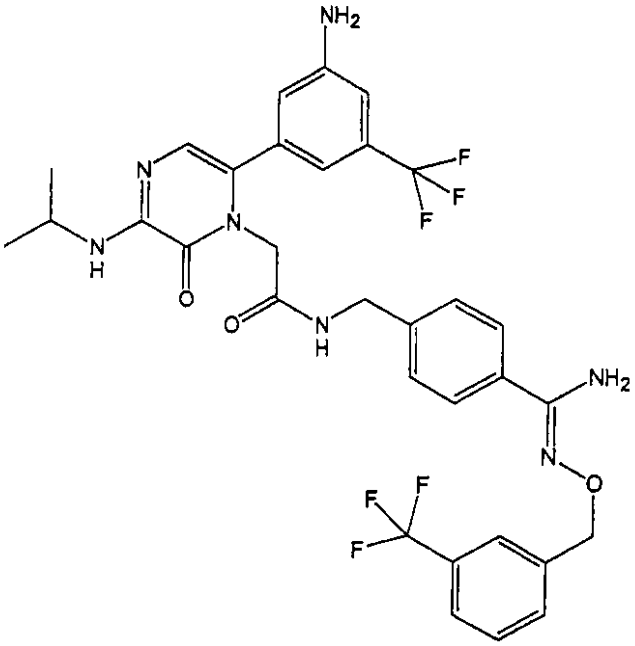
表３

化合物番号	化合物
64	
65	

【０２０１】

【表８５】

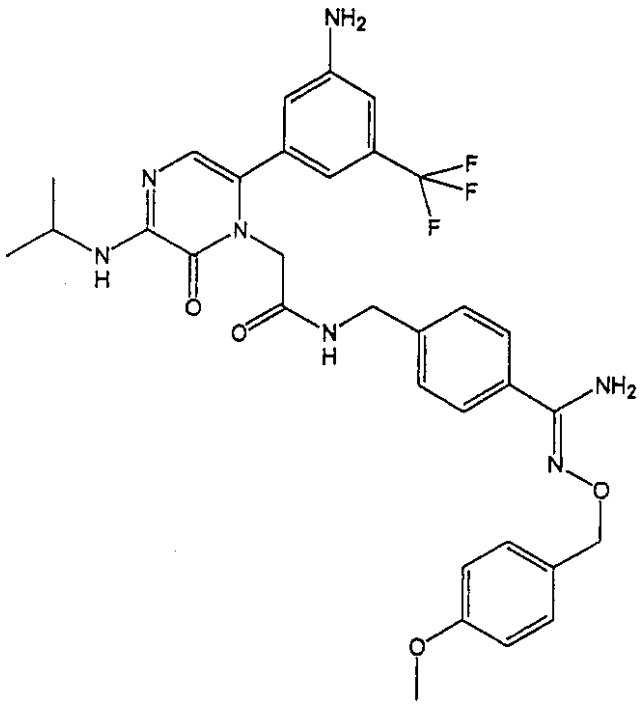
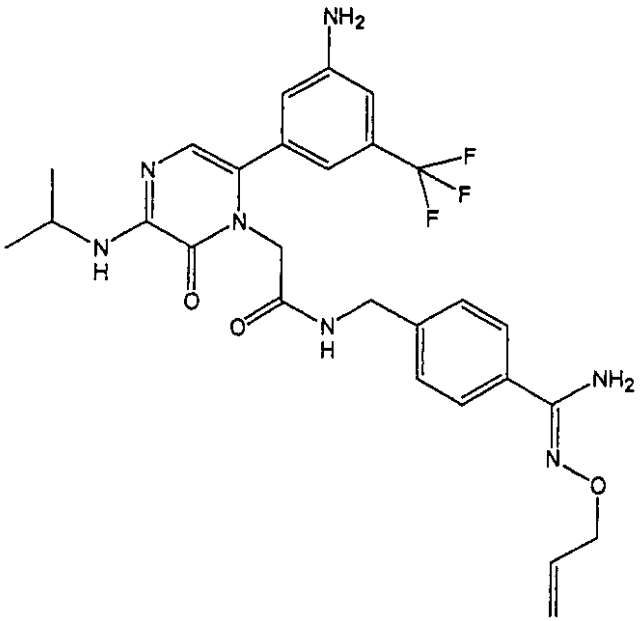
表３

化合物番号	化合物
66	
67	

【０２０２】

【表８６】

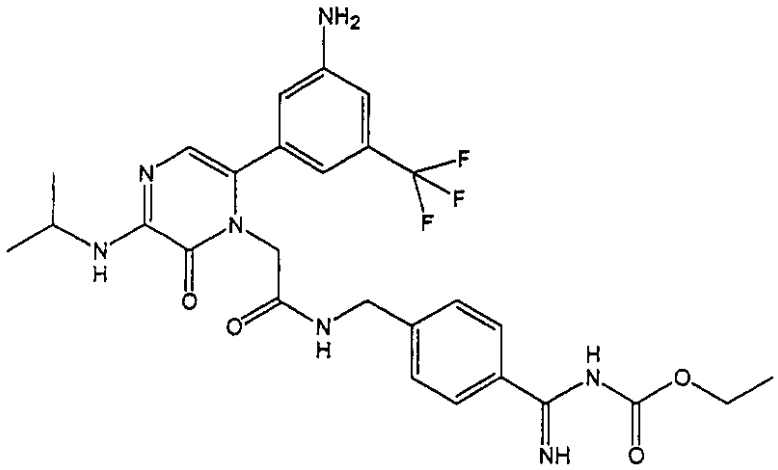
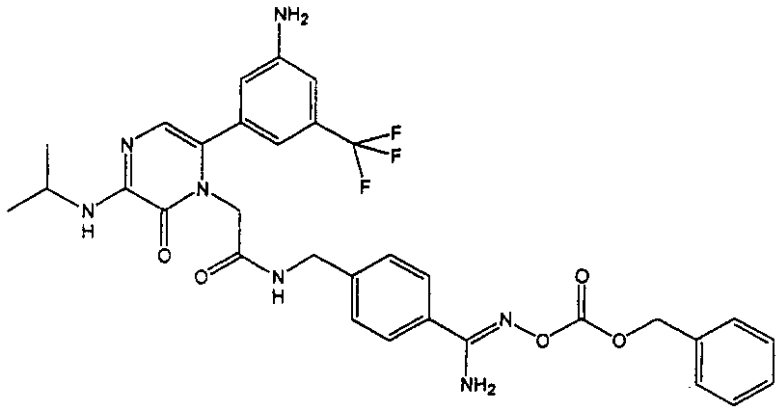
表３

化合物番号	化合物
68	
69	

【０２０３】

【表８７】

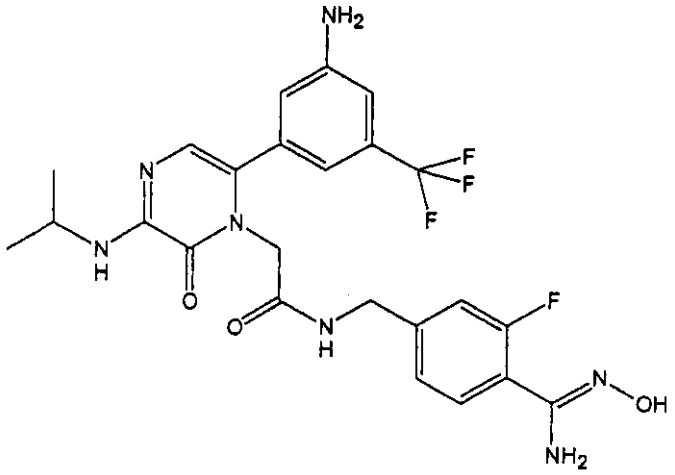
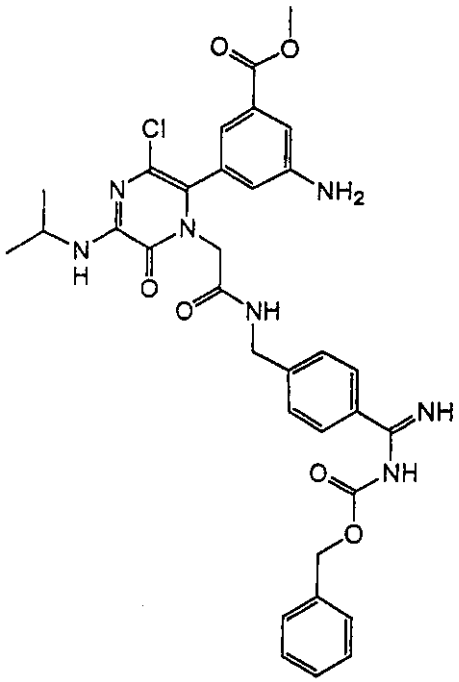
表３

化合物番号	化合物
70	
71	

【０２０４】

【表８８】

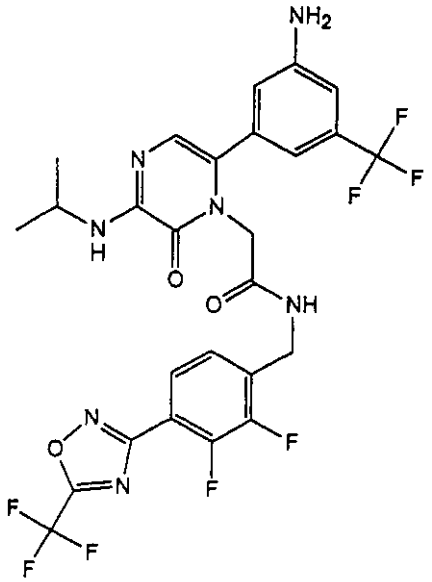
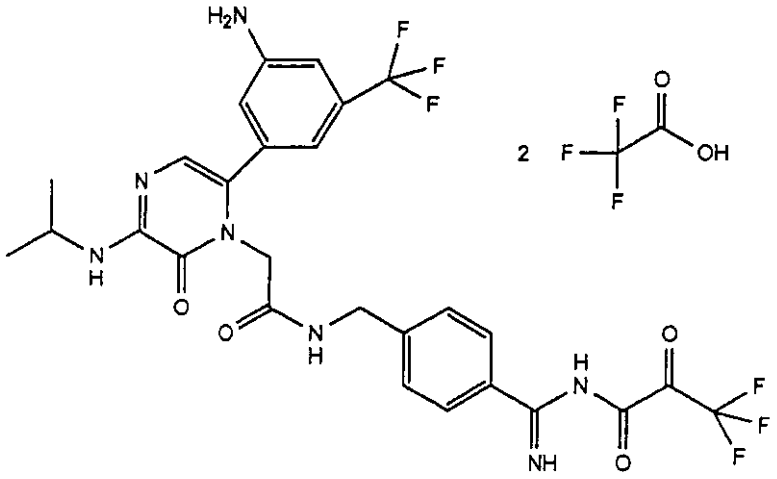
表３

化合物番号	化合物
72	
73	

【０２０５】

【表８９】

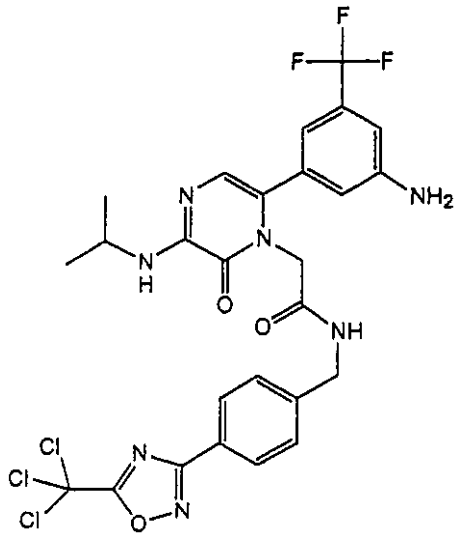
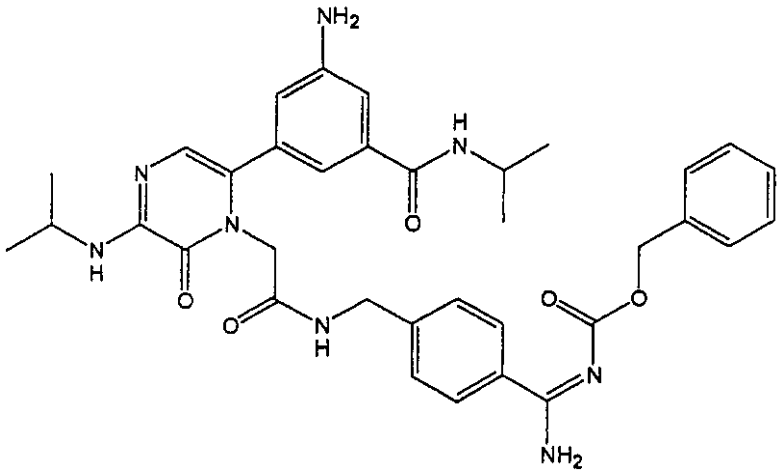
表３

化合物番号	化合物
74	
75	

【０２０６】

【表９０】

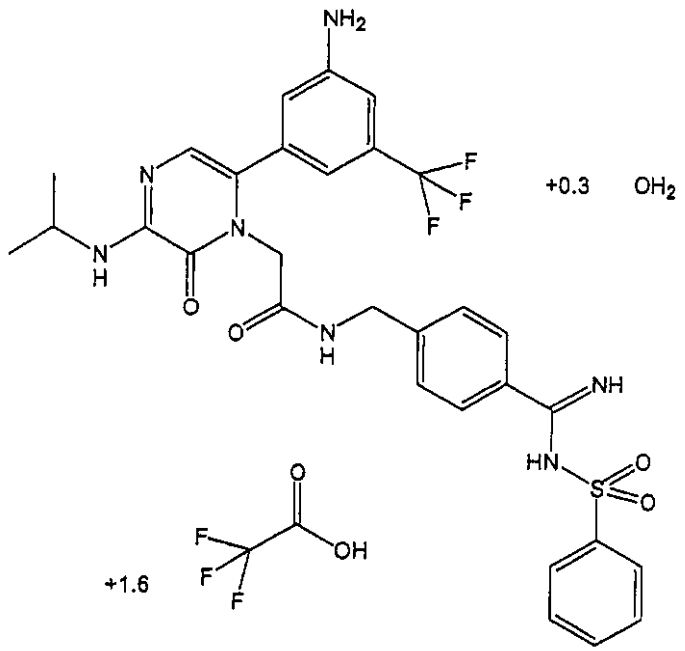
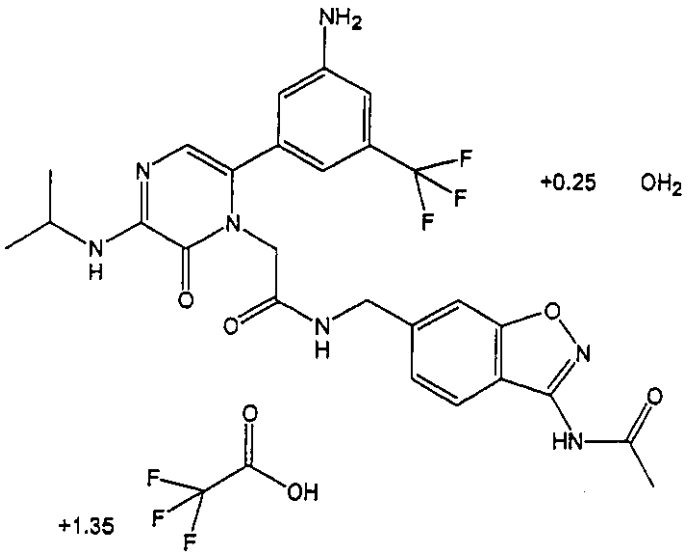
表３

化合物番号	化合物
76	
77	

【０２０７】

【表９１】

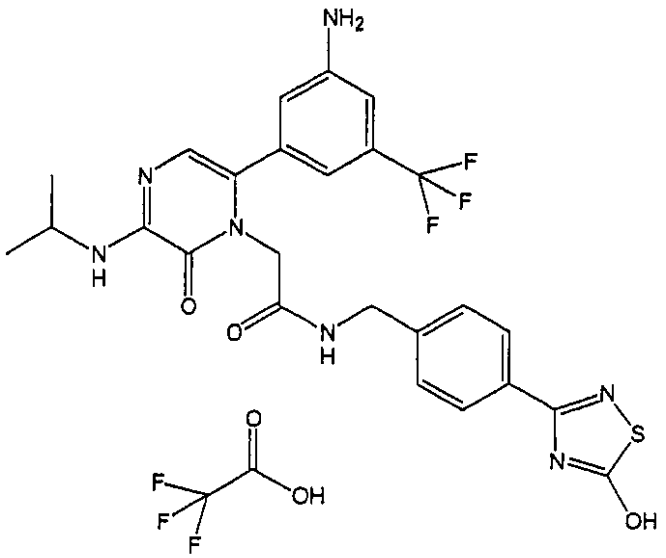
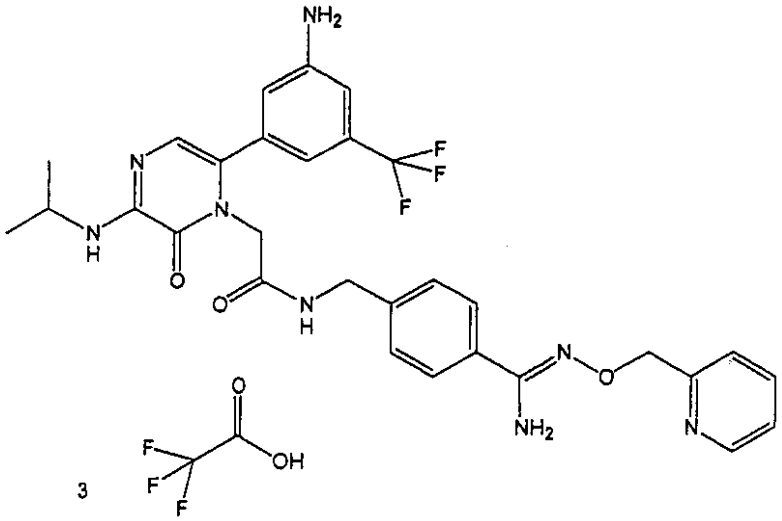
表３

化合物番号	化合物
78	
79	

【０２０８】

【表９２】

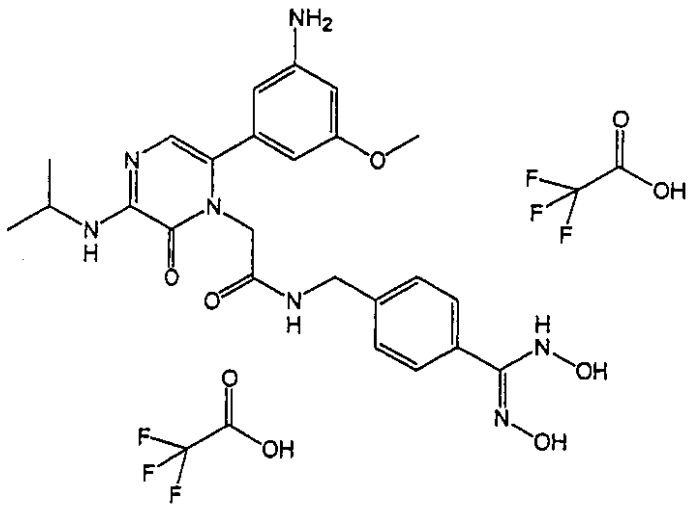
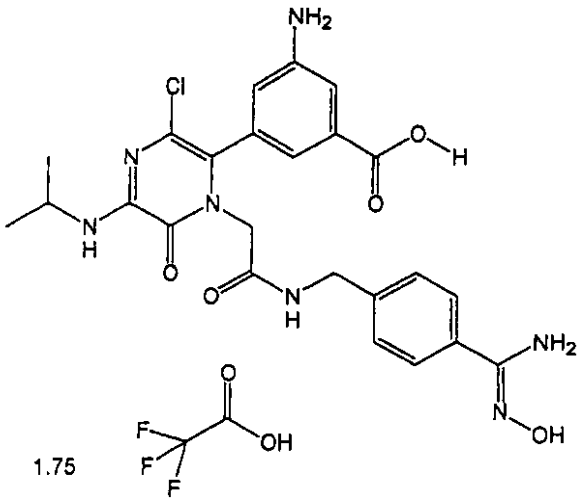
表３

化合物番号	化合物
80	
81	

【０２０９】

【表９３】

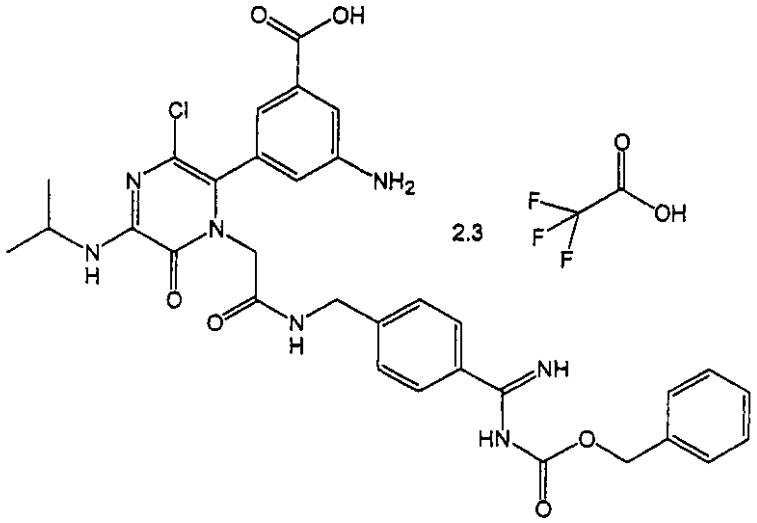
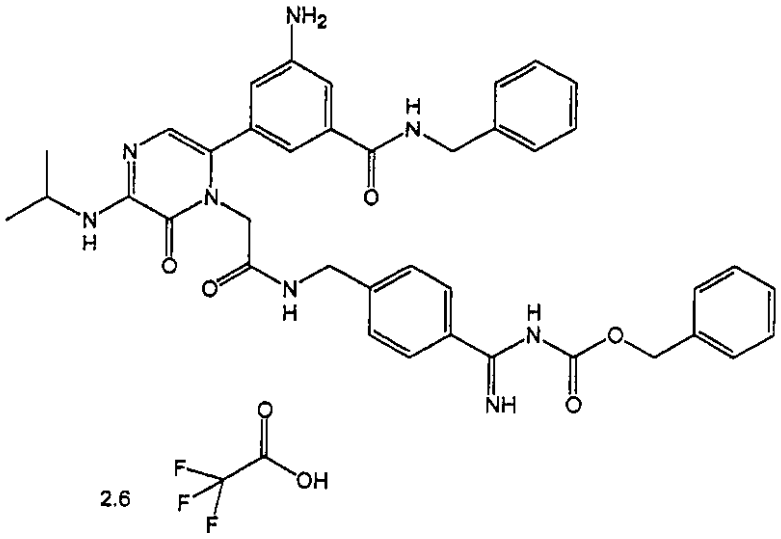
表３

化合物番号	化合物
82	
83	 1.75

【０２１０】

【表９４】

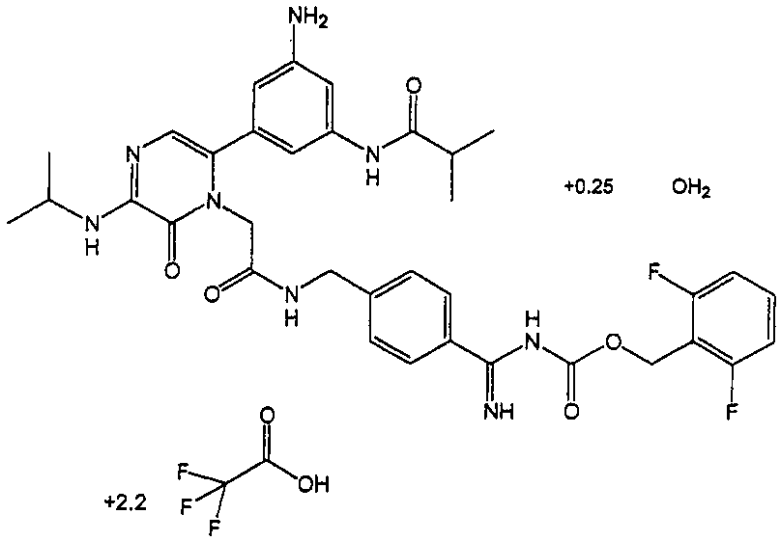
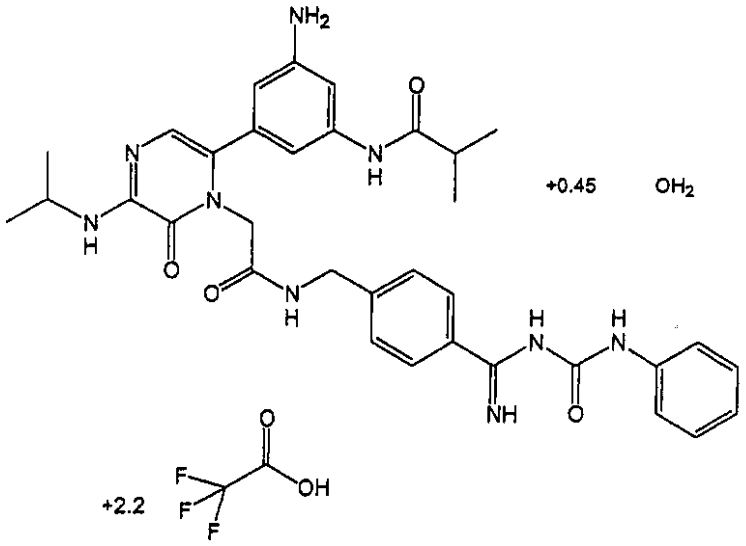
表３

化合物番号	化合物
84	
85	

【０２１１】

【表９５】

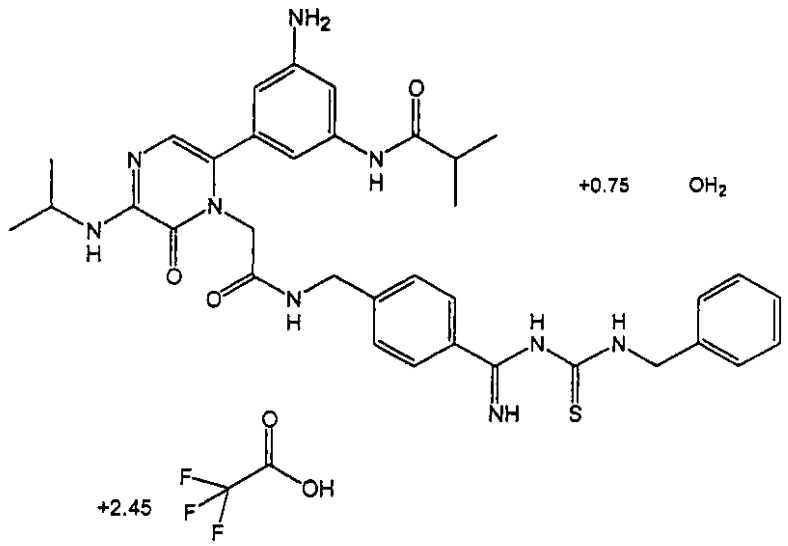
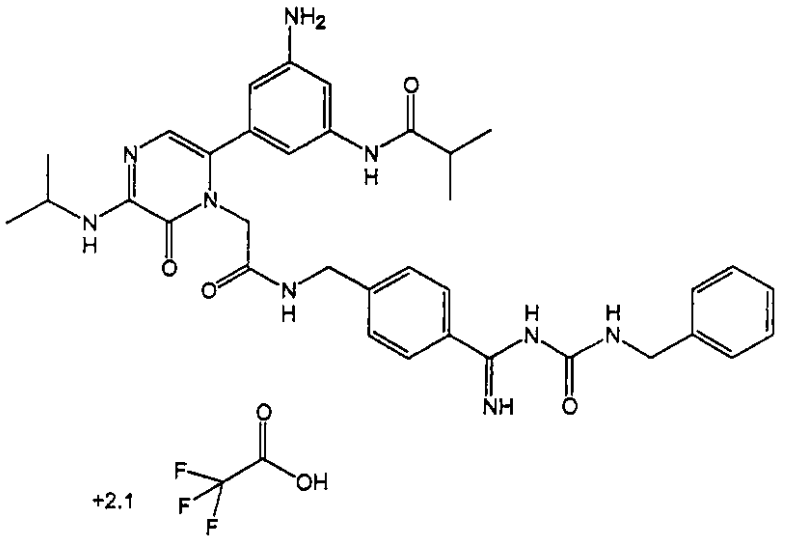
表３

化合物番号	化合物
86	
87	

【０２１２】

【表９６】

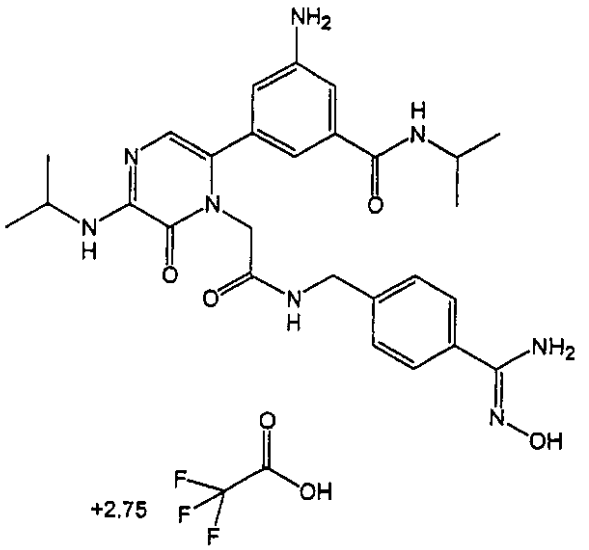
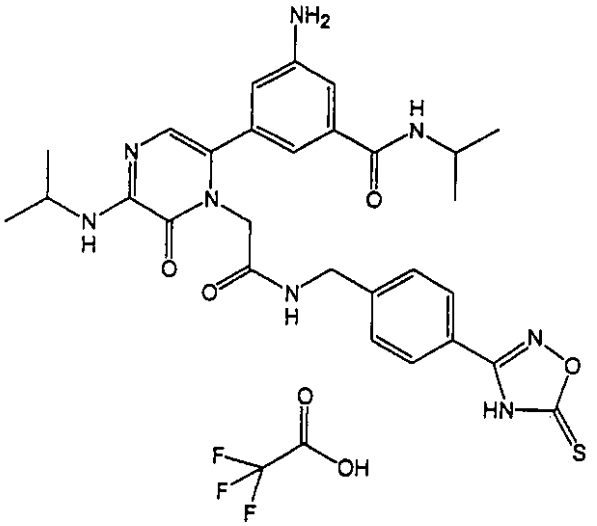
表３

化合物番号	化合物
88	
89	

【０２１３】

【表９７】

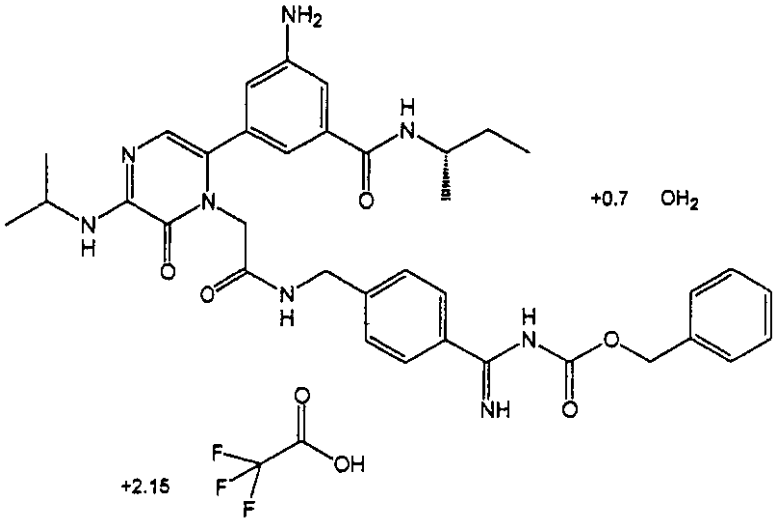
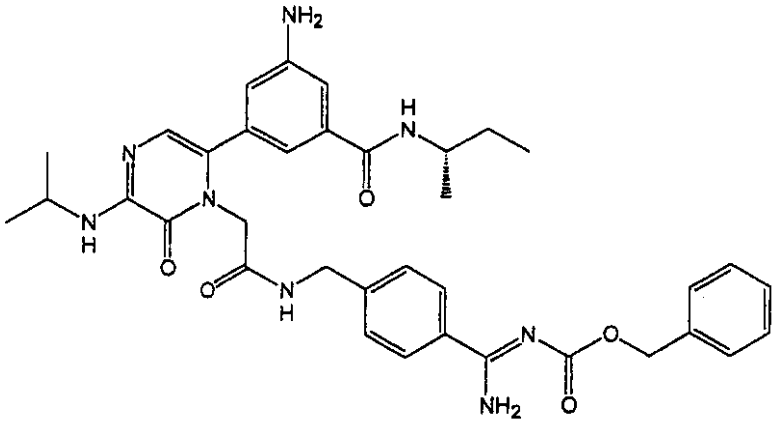
表３

化合物番号	化合物
90	
91	

【０２１４】

【表９８】

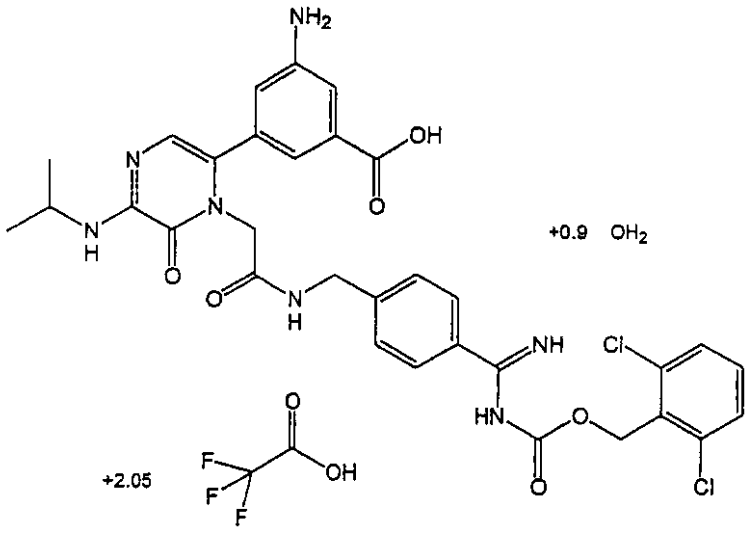
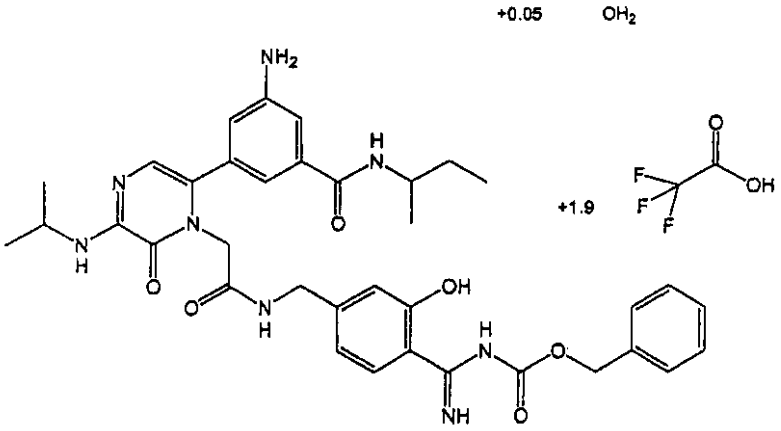
表３

化合物番号	化合物
92	
93	

【０２１５】

【表９９】

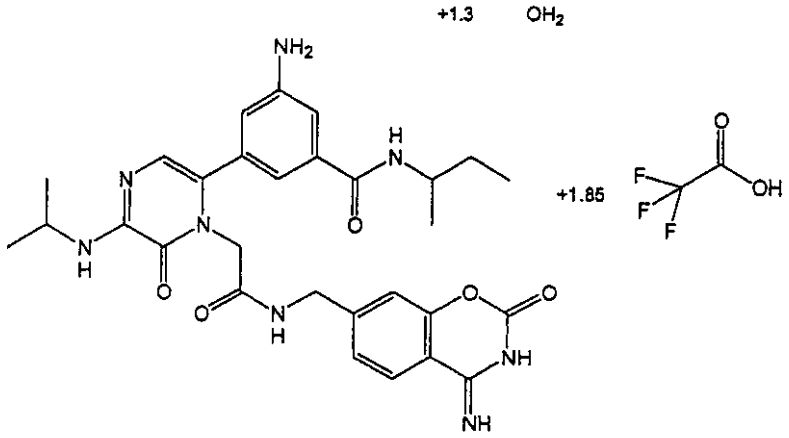
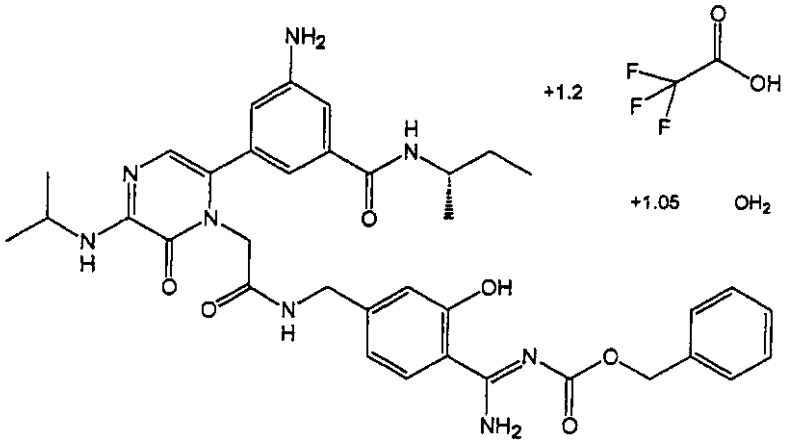
表３

化合物番号	化合物
94	
95	

【０２１６】

【表１００】

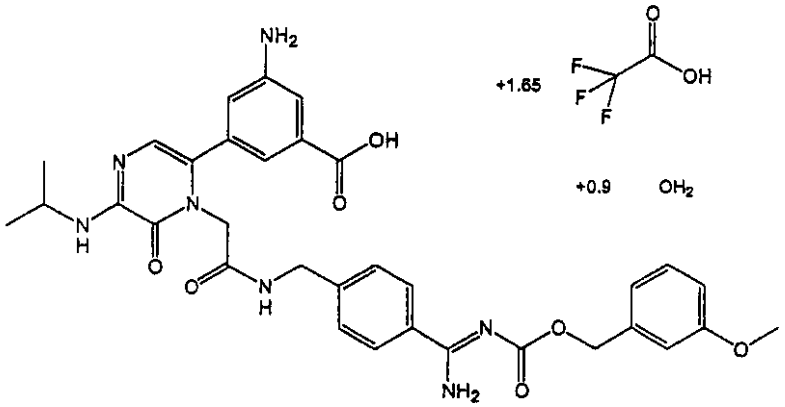
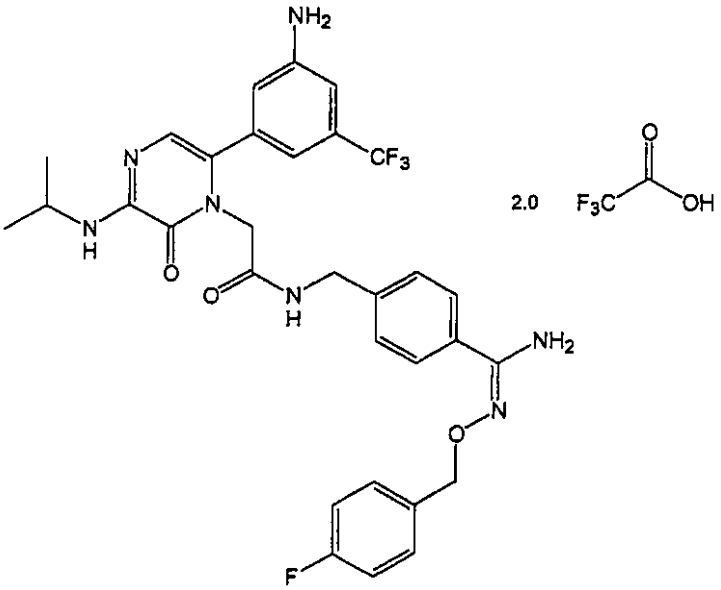
表３

化合物番号	化合物
96	
97	

【０２１７】

【表１０１】

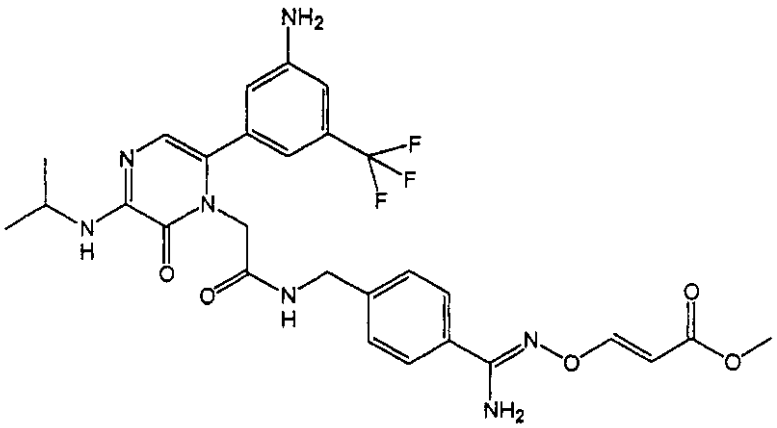
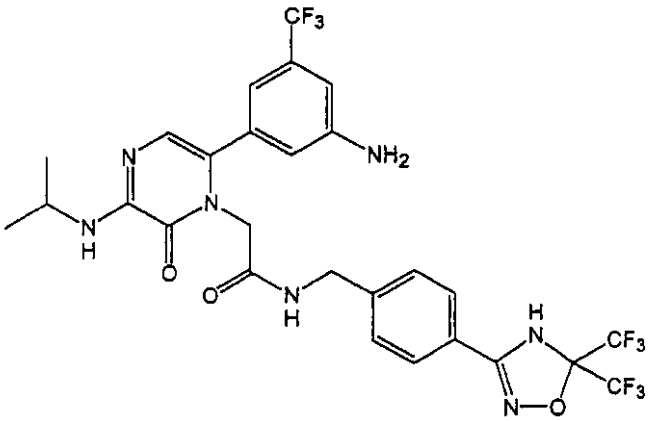
表３

化合物番号	化合物
98	
99	

【０２１８】

【表１０２】

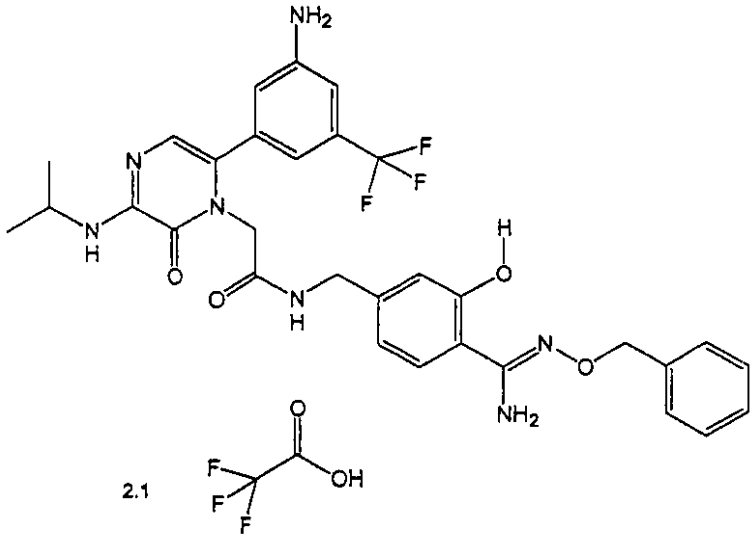
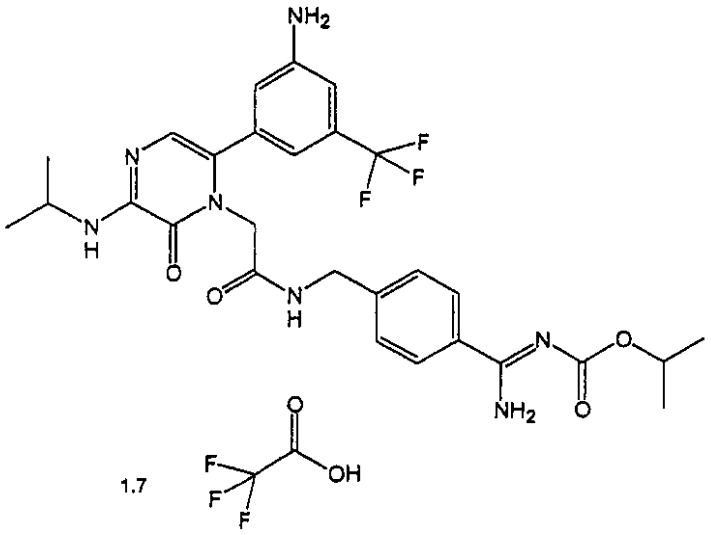
表３

化合物番号	化合物
100	
101	

【０２１９】

【表１０３】

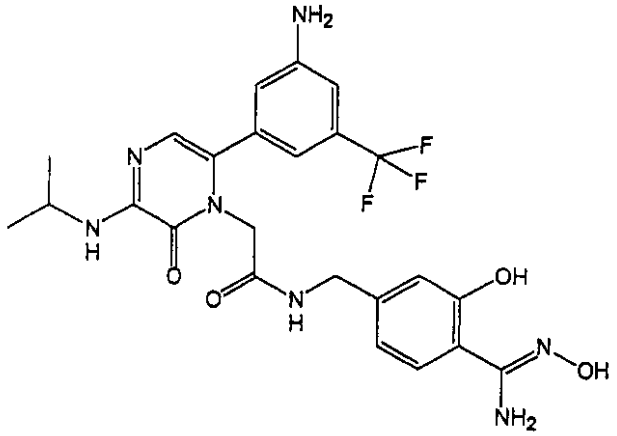
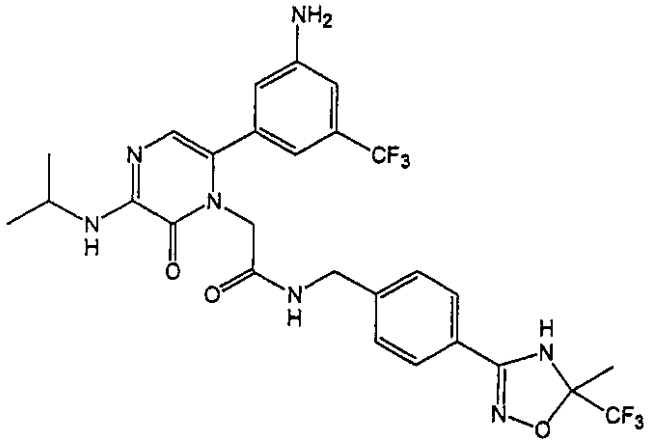
表３

化合物番号	化合物
102	
103	

【０２２０】

【表１０４】

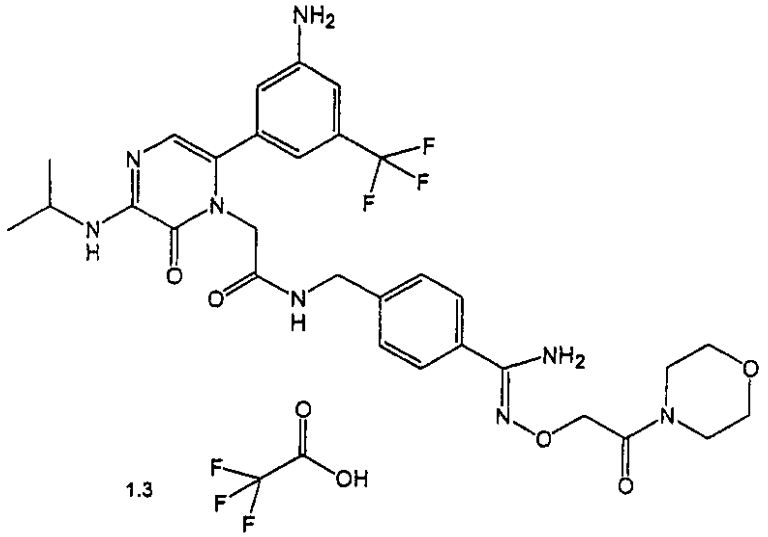
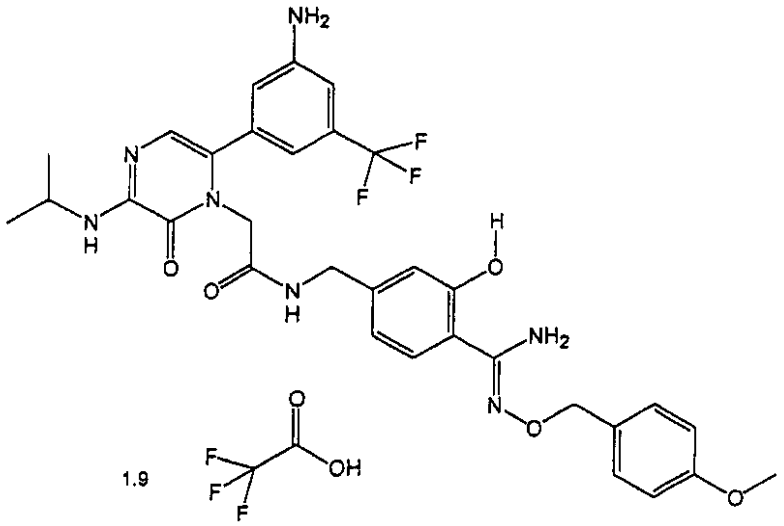
表３

化合物番号	化合物
104	
105	

【０２２１】

【表１０５】

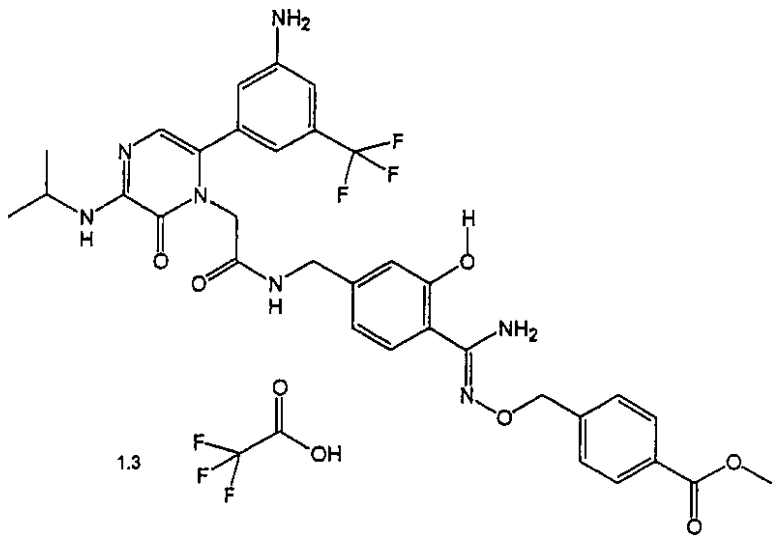
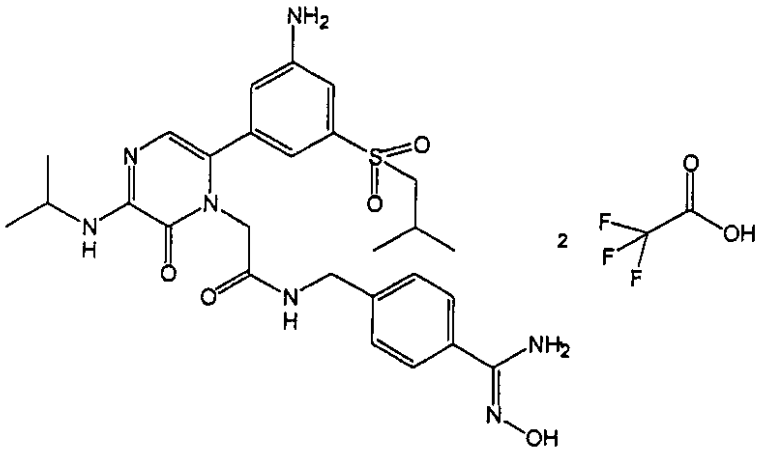
表３

化合物番号	化合物
106	
107	

【０２２２】

【表１０６】

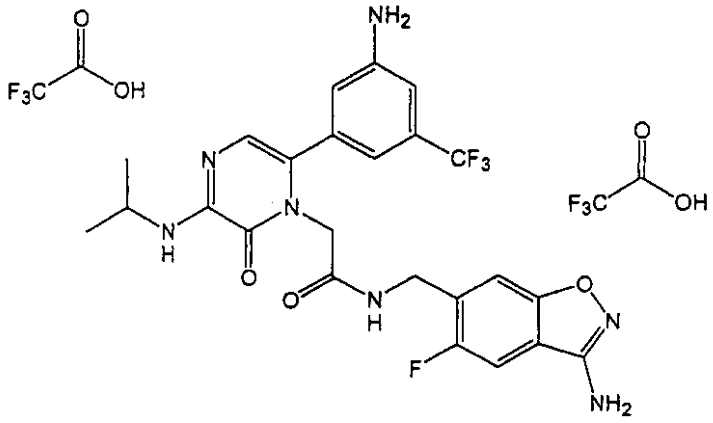
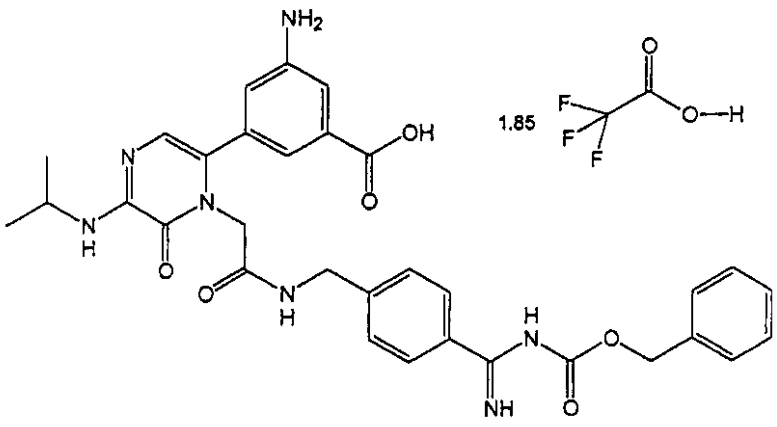
表３

化合物番号	化合物
108	
109	

【０２２３】

【表１０７】

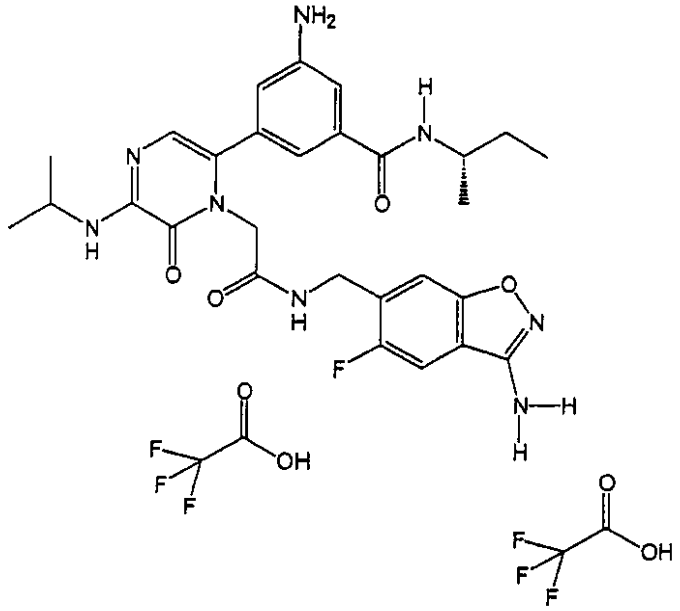
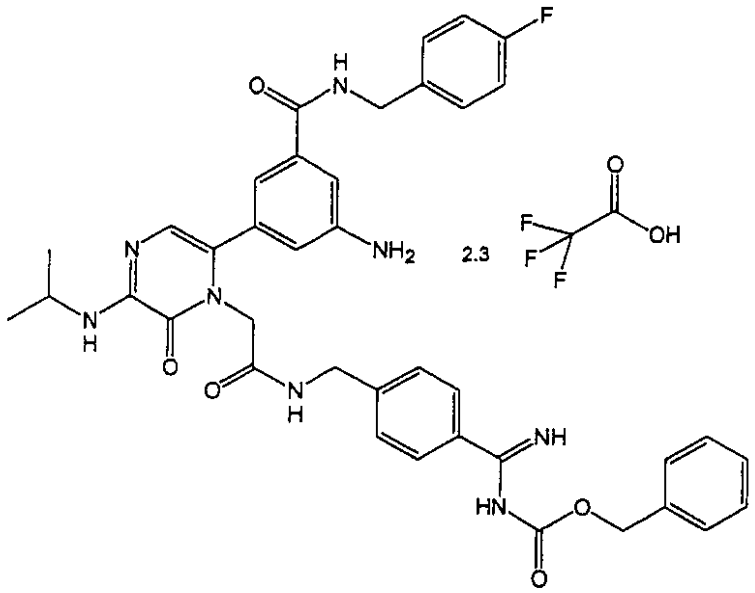
表３

化合物番号	化合物
110	
111	

【０２２４】

【表１０８】

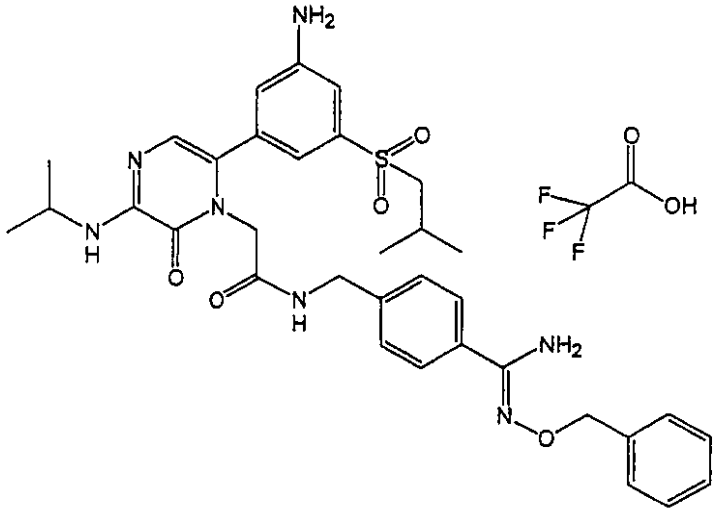
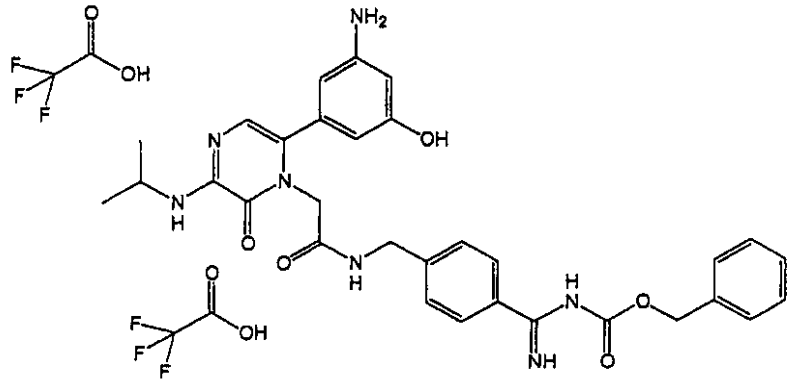
表３

化合物番号	化合物
112	
113	

【０２２５】

【表１０９】

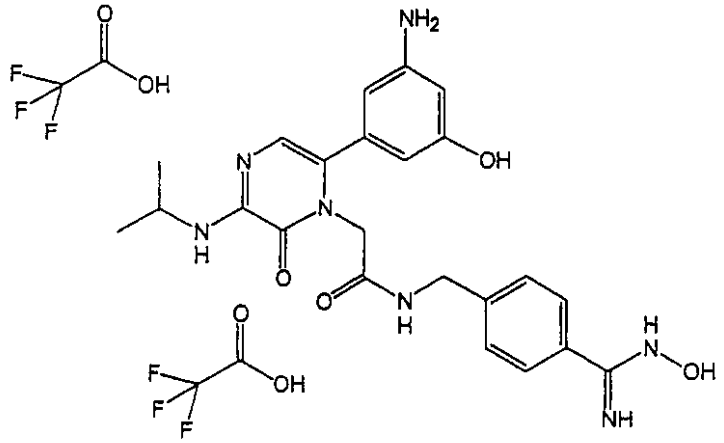
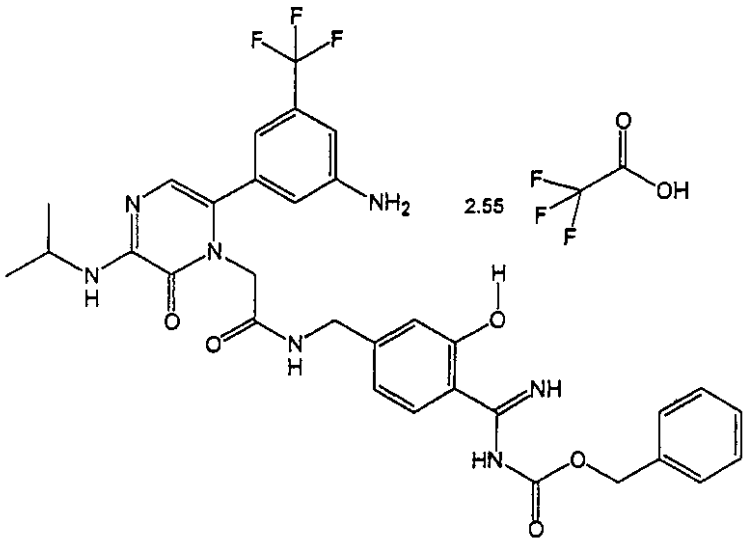
表３

化合物番号	化合物
114	
115	

【０２２６】

【表１１０】

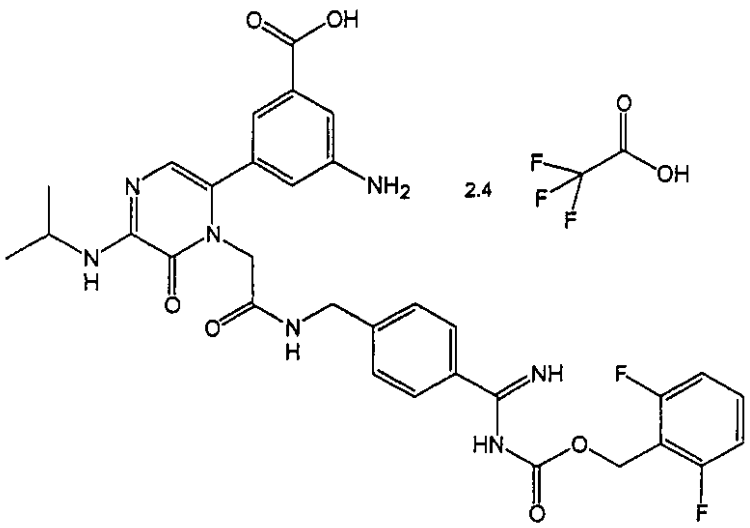
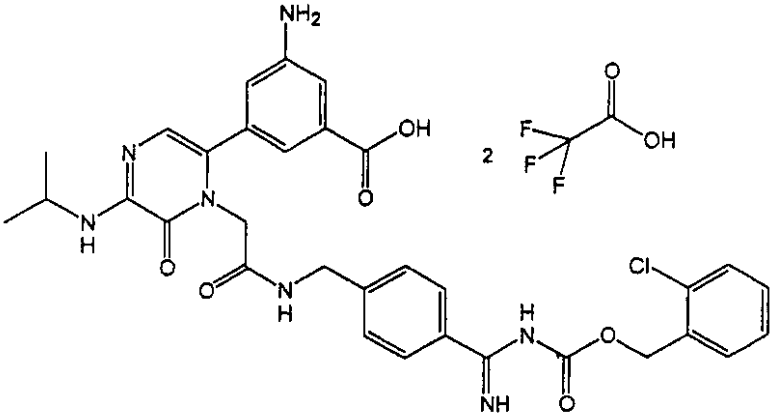
表３

化合物番号	化合物
116	
117	

【０２２７】

【表１１１】

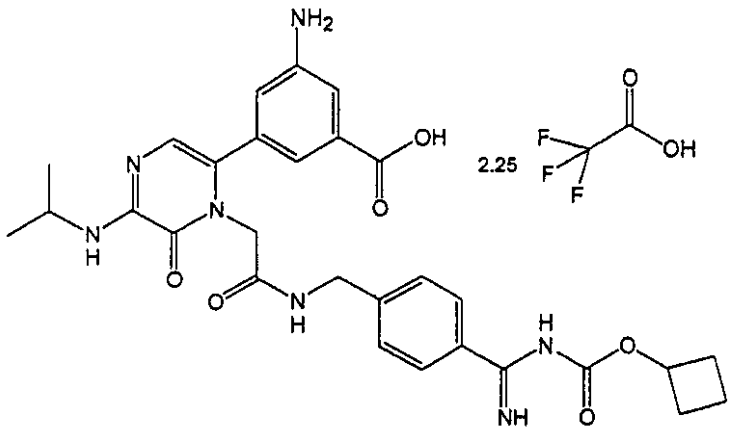
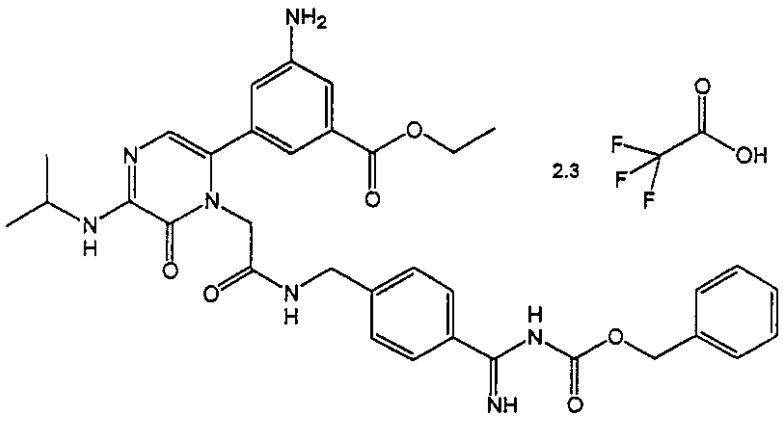
表３

化合物番号	化合物
118	
119	

【０２２８】

【表１１２】

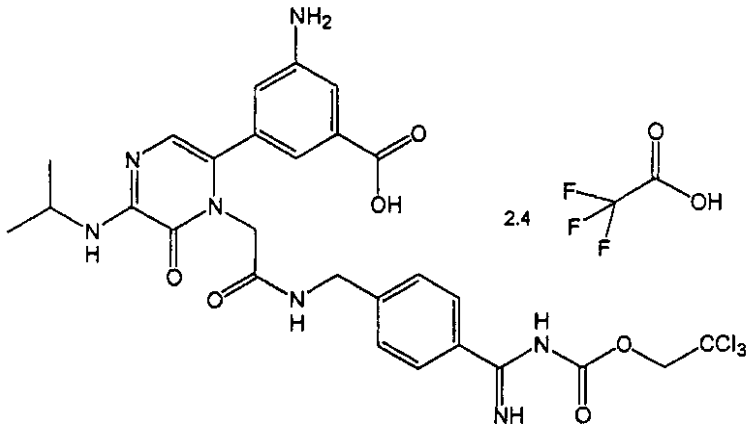
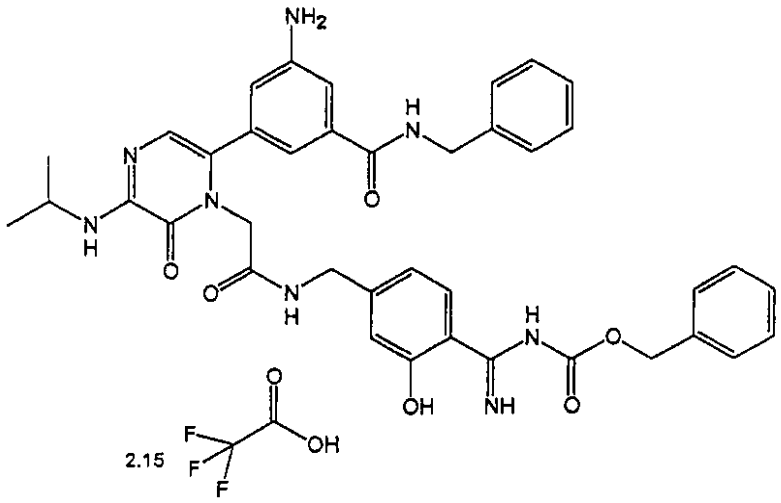
表３

化合物番号	化合物
120	
121	

【０２２９】

【表１１３】

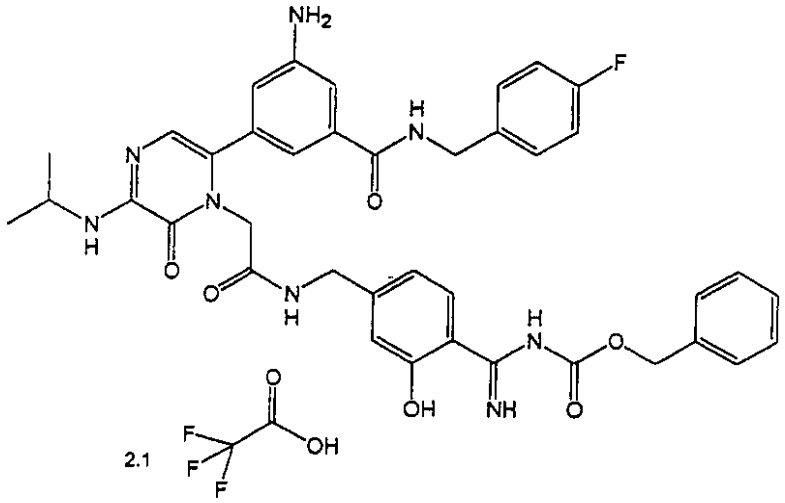
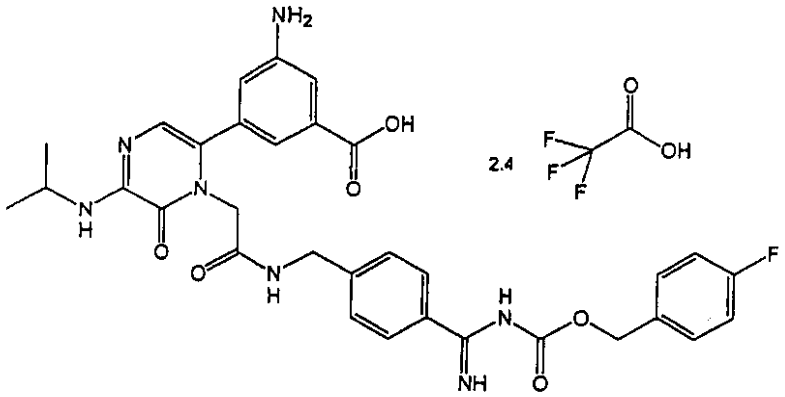
表３

化合物番号	化合物
122	
123	

【０２３０】

【表１１４】

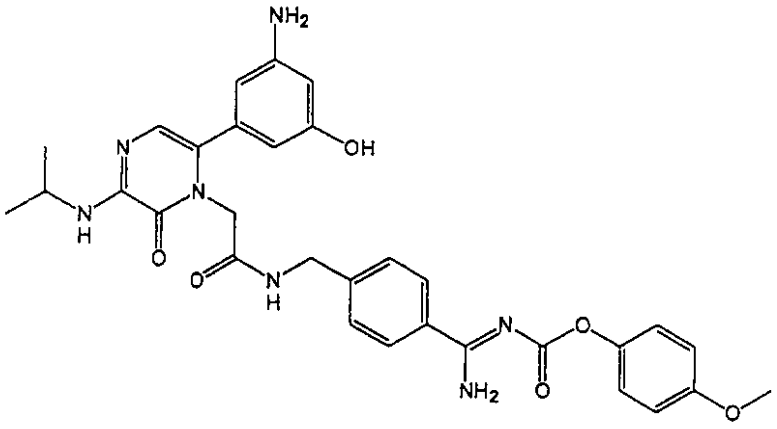
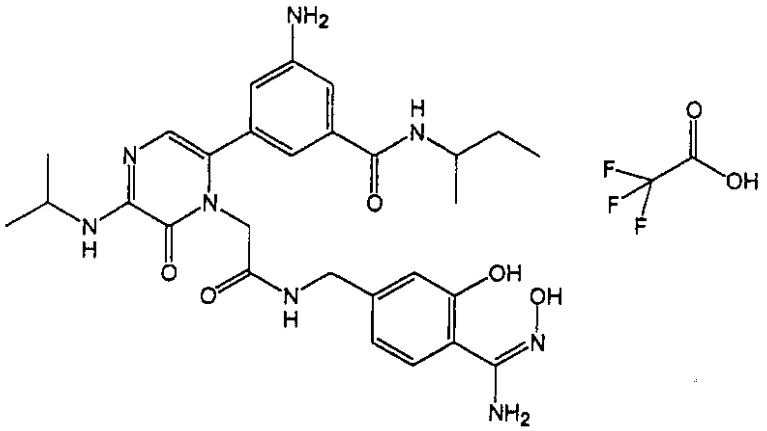
表３

化合物番号	化合物
124	
125	

【０２３１】

【表１１５】

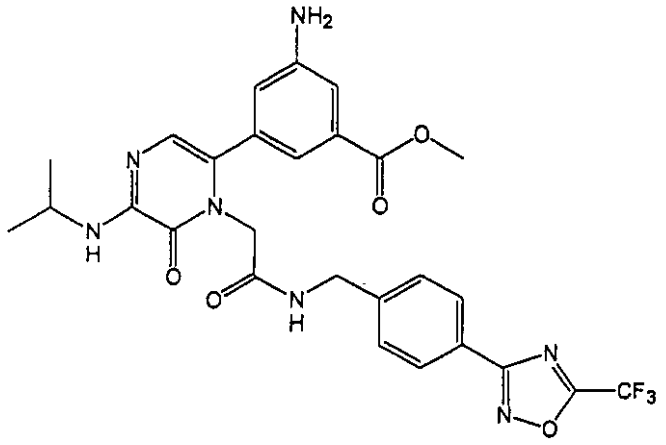
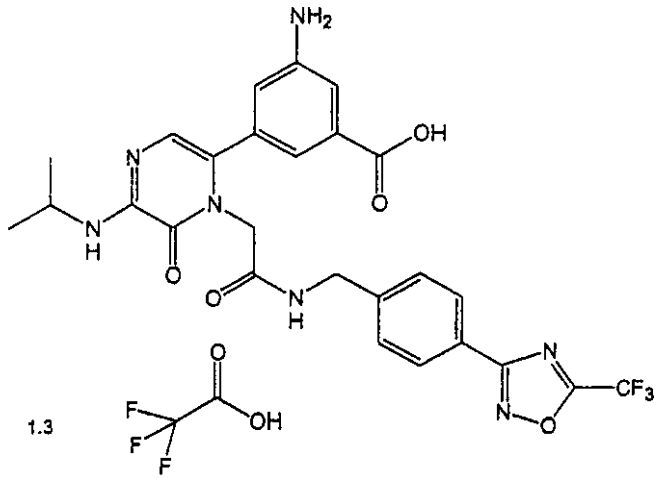
表３

化合物番号	化合物
126	
127	

【０２３２】

【表１１６】

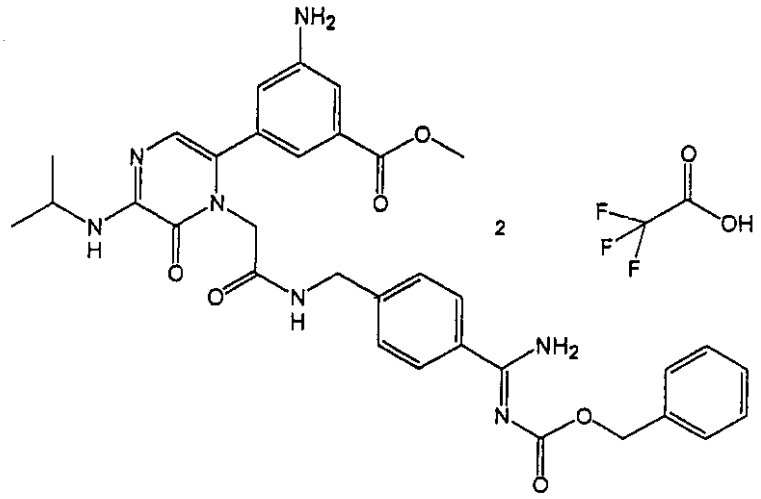
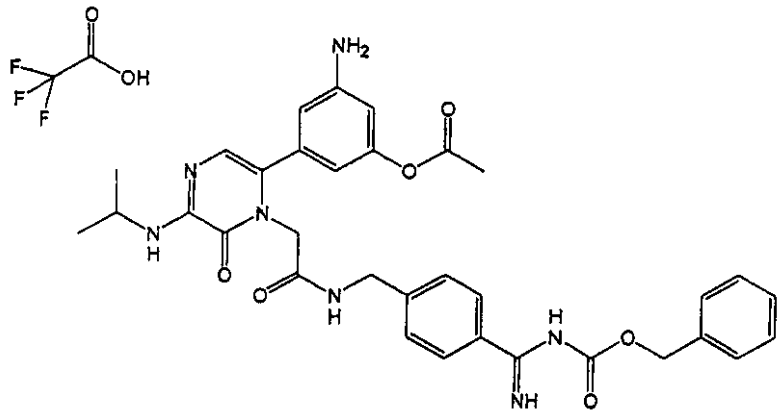
表３

化合物番号	化合物
128	
129	

【０２３３】

【表１１７】

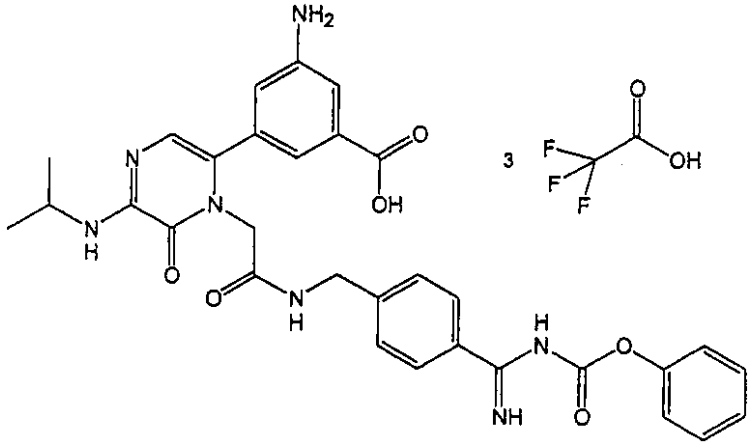
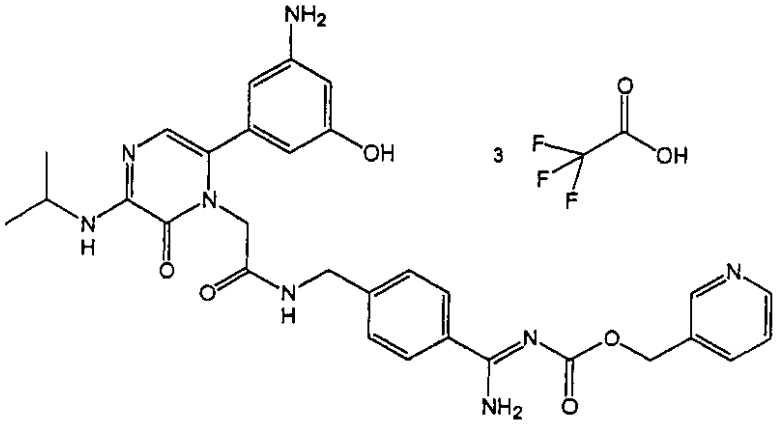
表３

化合物番号	化合物
130	
131	

【０２３４】

【表１１８】

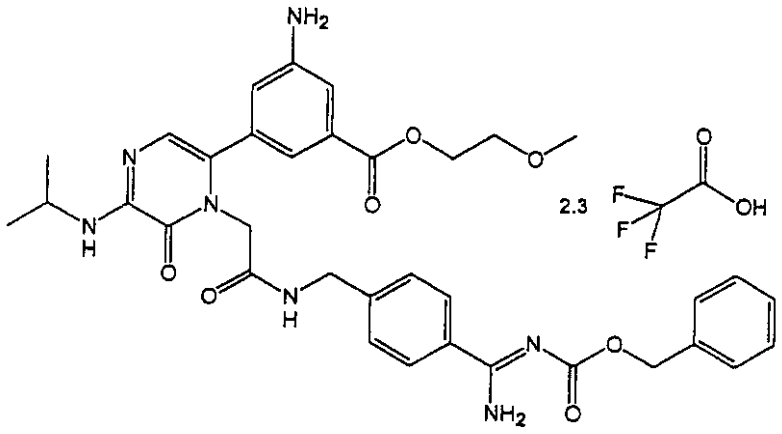
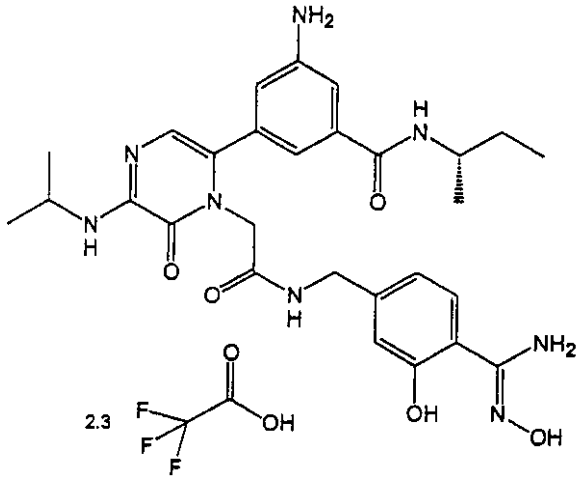
表３

化合物番号	化合物
132	
133	

【０２３５】

【表１１９】

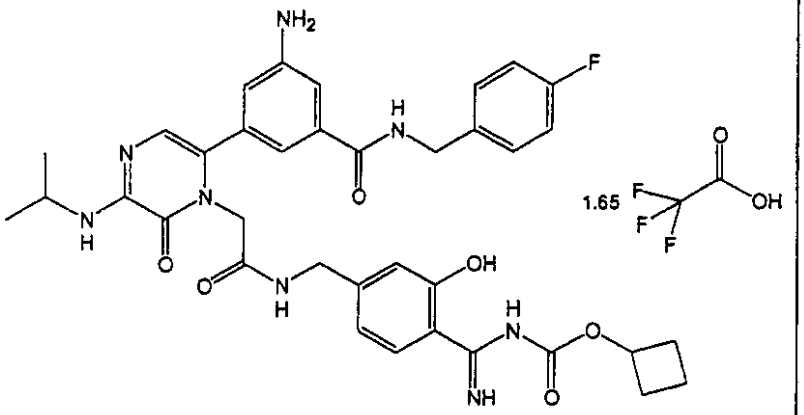
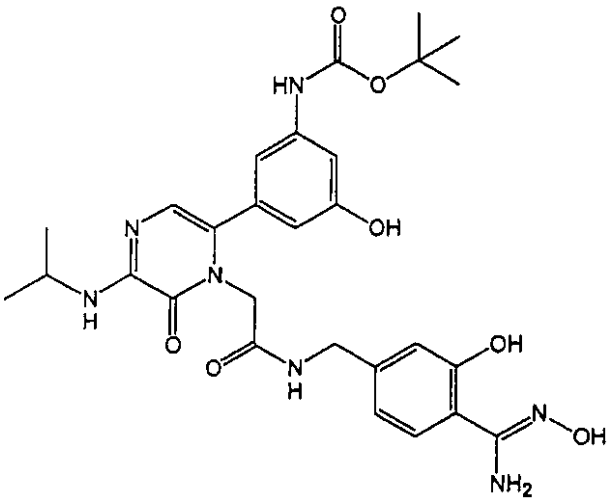
表３

化合物番号	化合物
134	
135	

【０２３６】

【表１２０】

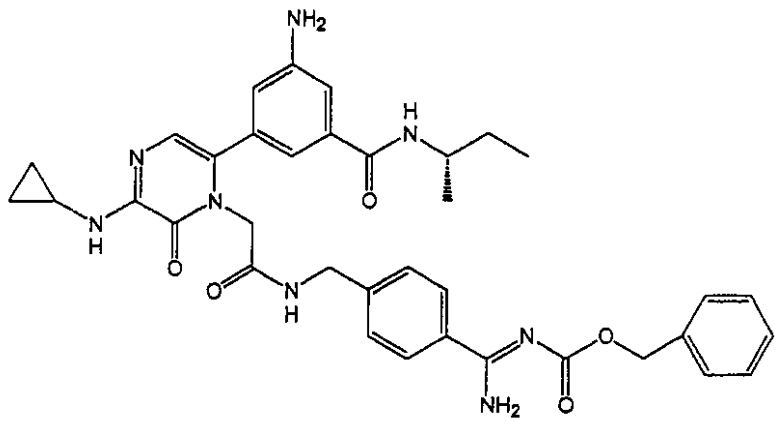
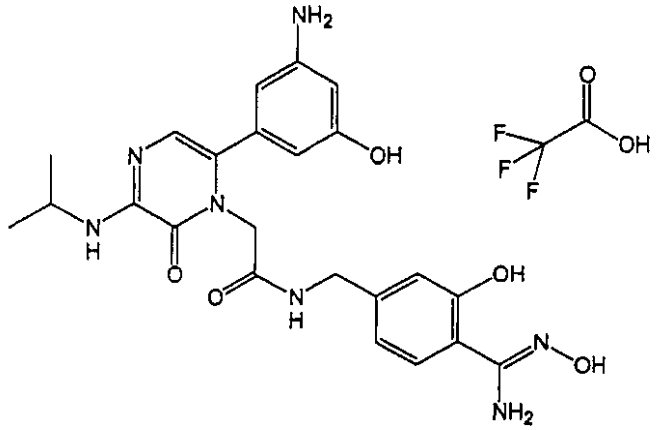
表３

化合物番号	化合物
136	
137	

【０２３７】

【表１２１】

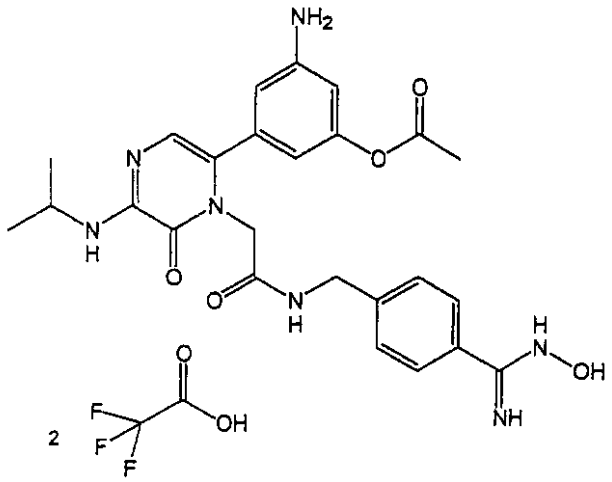
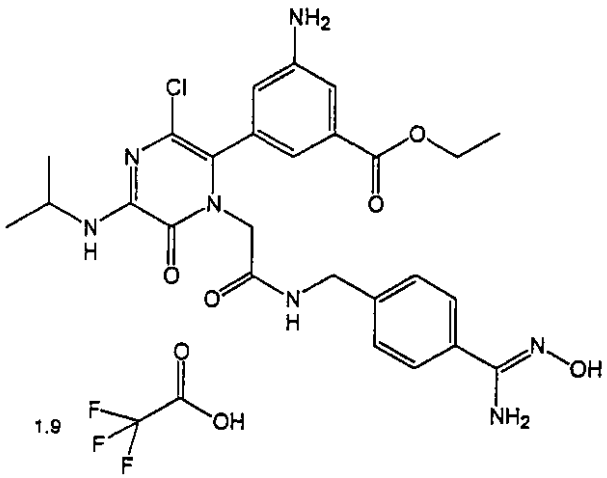
表３

化合物番号	化合物
138	
139	

【０２３８】

【表１２２】

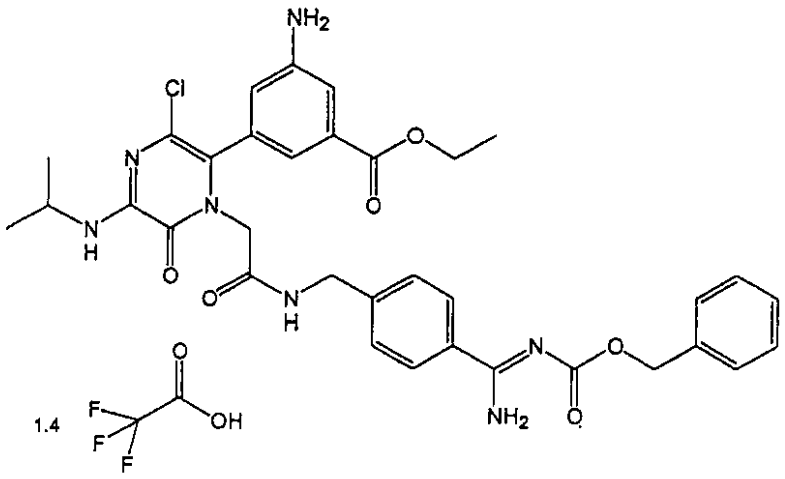
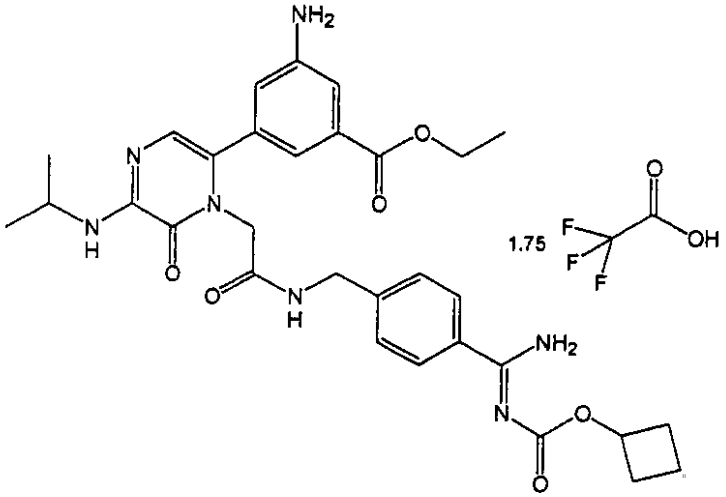
表３

化合物番号	化合物
140	
141	

【０２３９】

【表１２３】

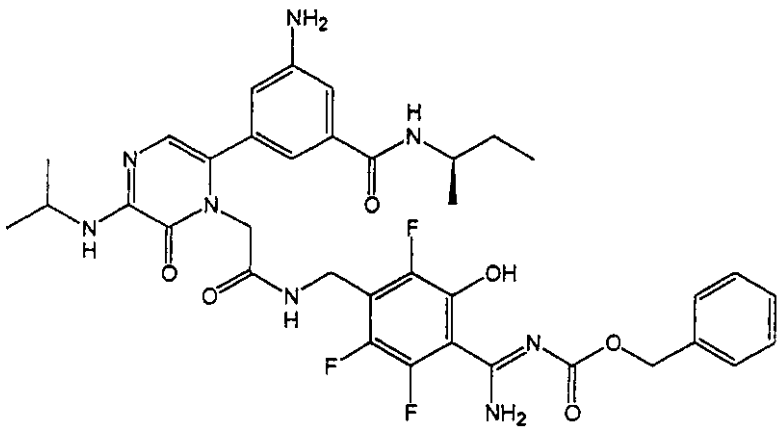
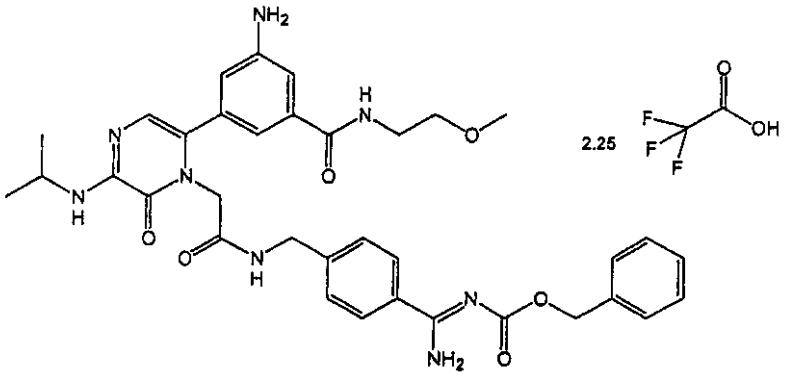
表３

化合物番号	化合物
142	
143	

【０２４０】

【表１２４】

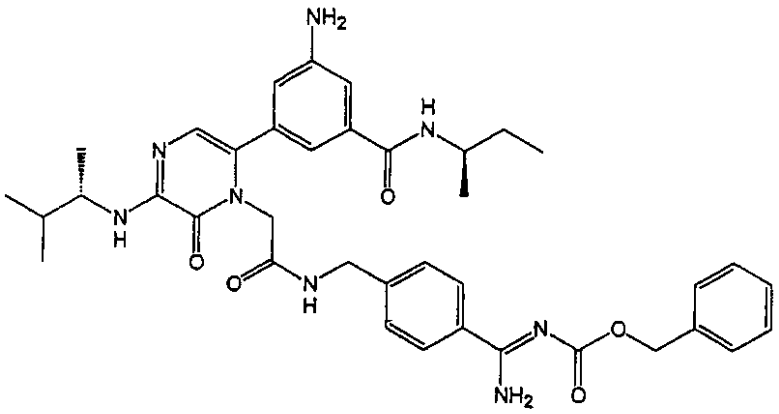
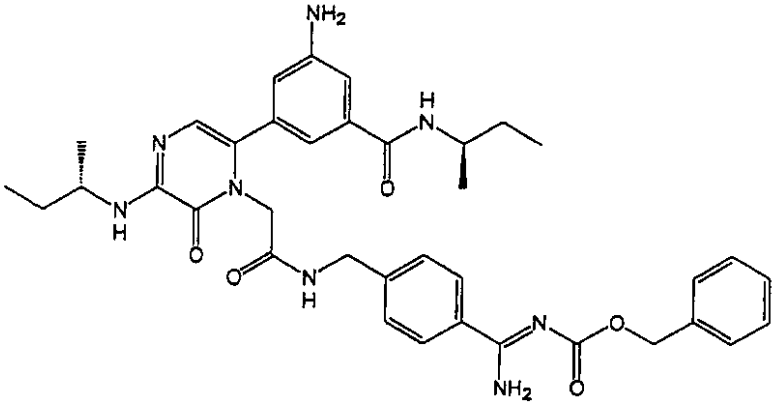
表３

化合物番号	化合物
144	
145	

【０２４１】

【表１２５】

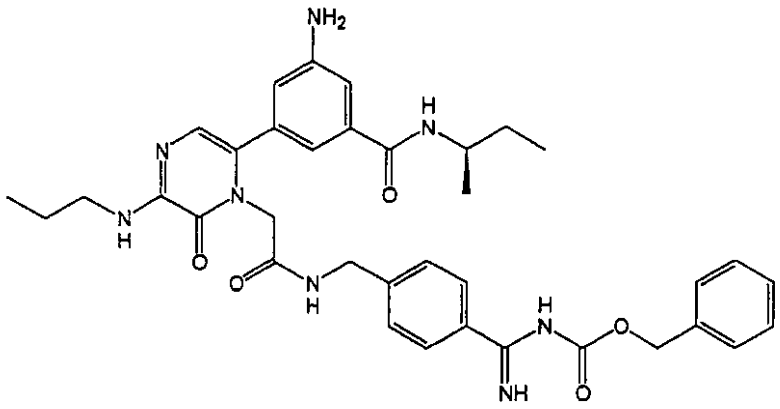
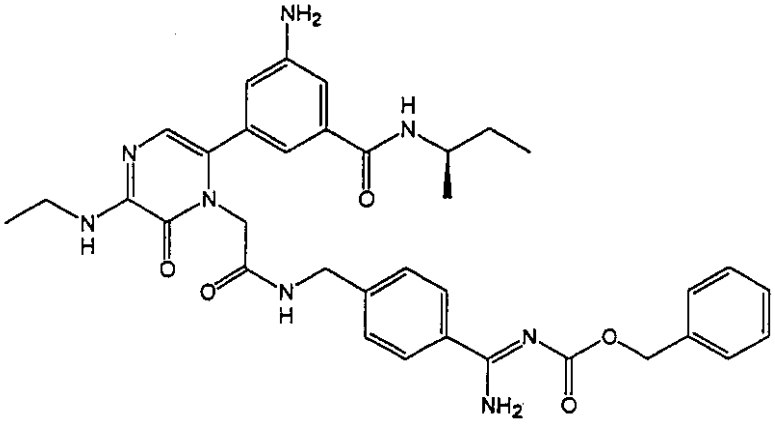
表３

化合物番号	化合物
146	
147	

【０２４２】

【表１２６】

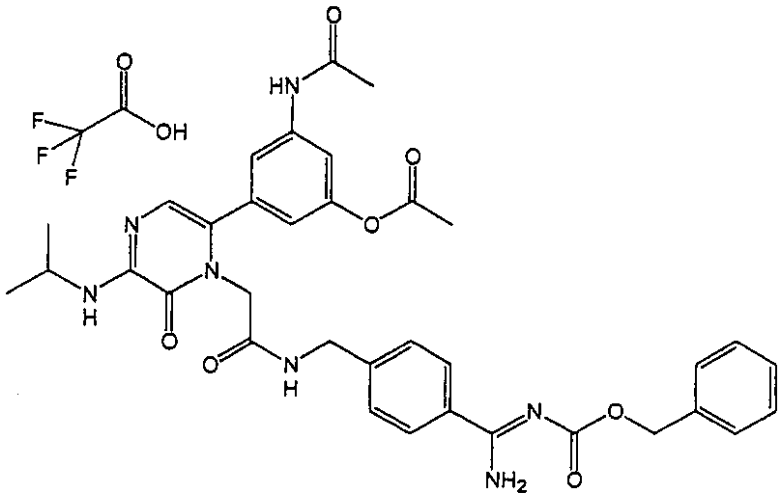
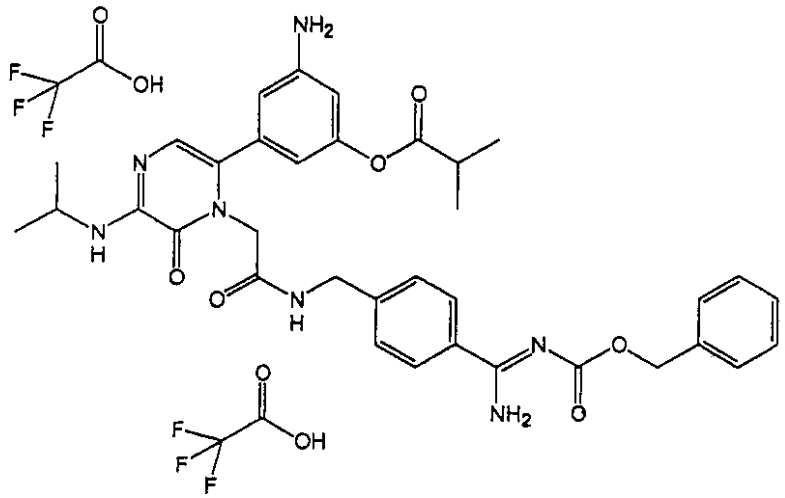
表３

化合物番号	化合物
148	
149	

【０２４３】

【表１２７】

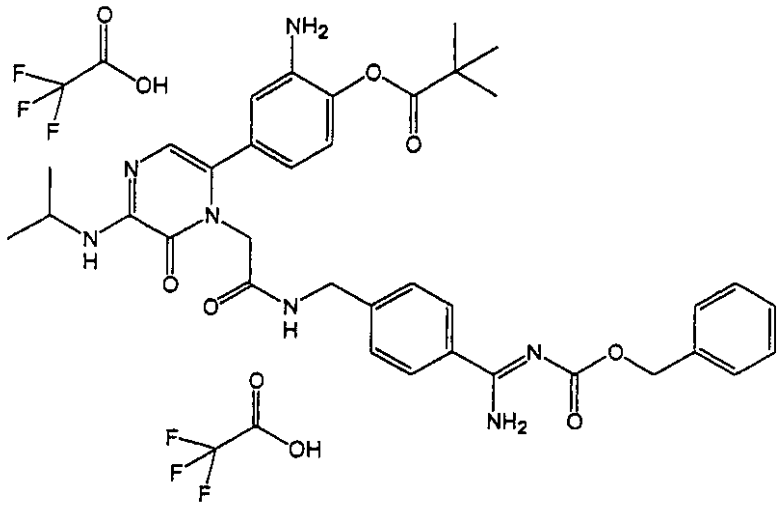
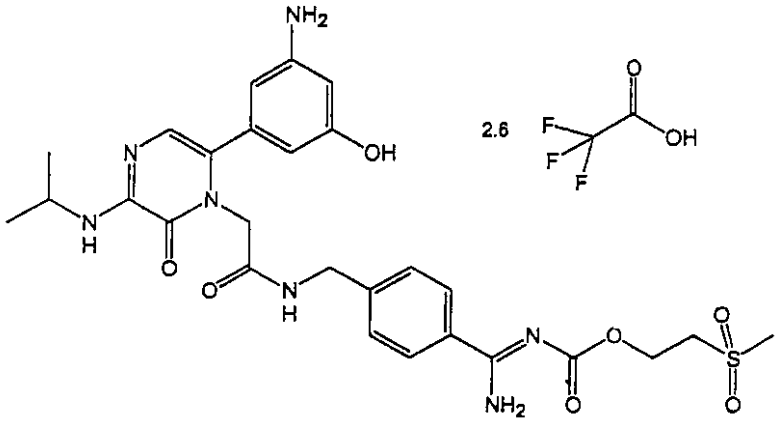
表３

化合物番号	化合物
150	
151	

【０２４４】

【表１２８】

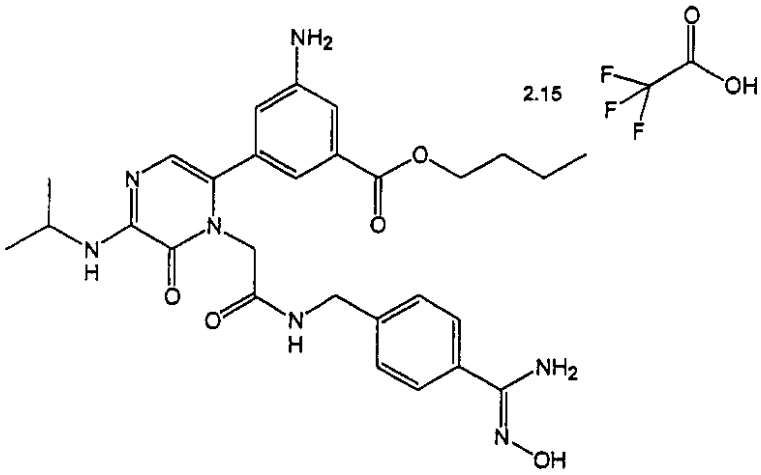
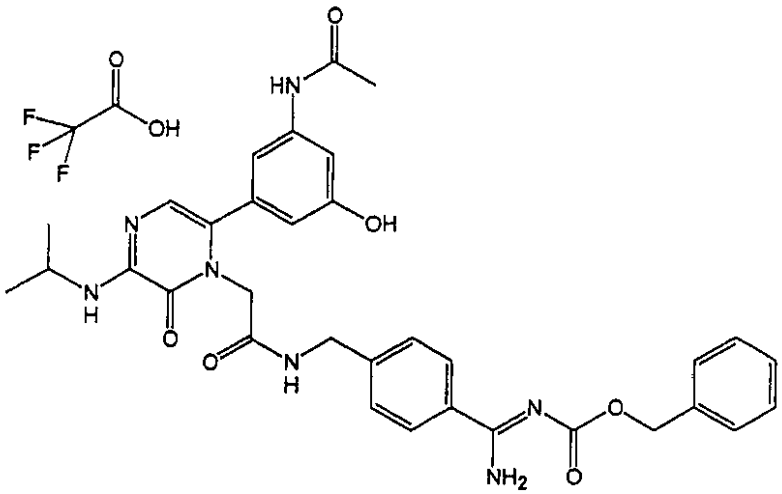
表３

化合物番号	化合物
152	
153	

【０２４５】

【表１２９】

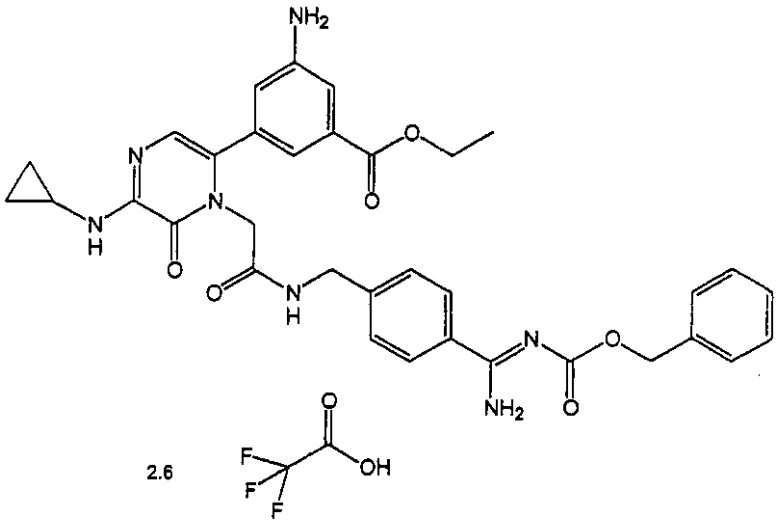
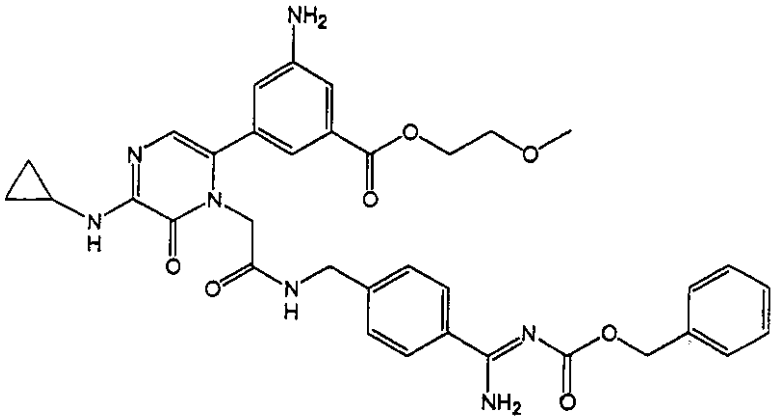
表３

化合物番号	化合物
154	
155	

【０２４６】

【表１３０】

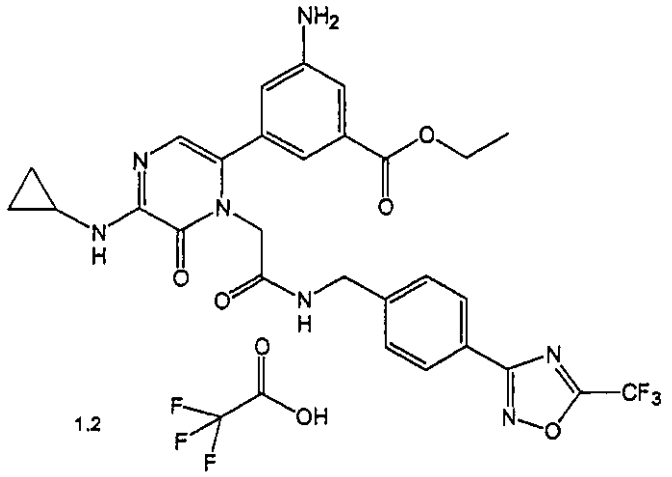
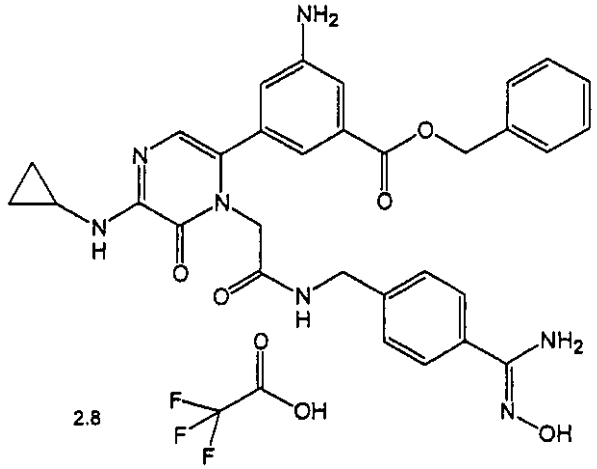
表３

化合物番号	化合物
156	
157	

【０２４７】

【表１３１】

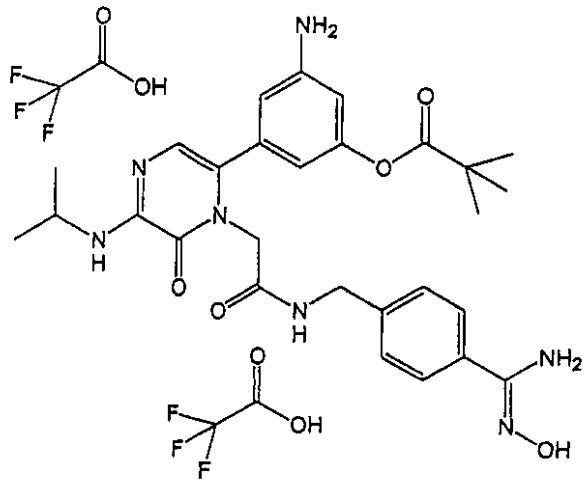
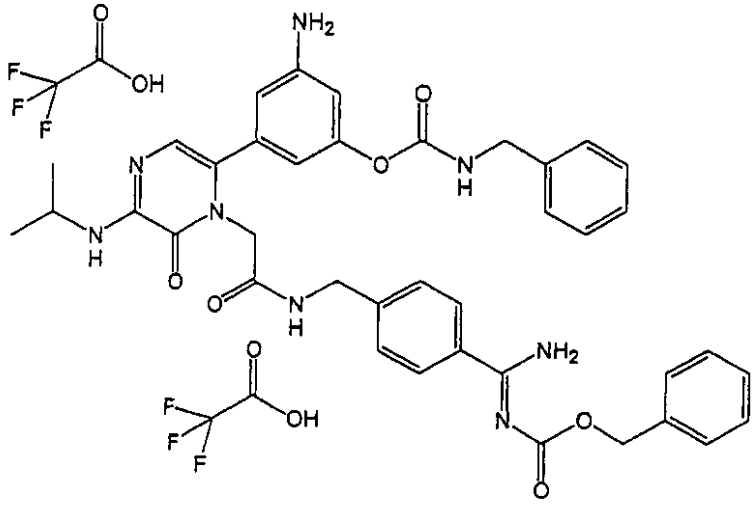
表３

化合物番号	化合物
158	 1.2
159	 2.8

【０２４８】

【表１３２】

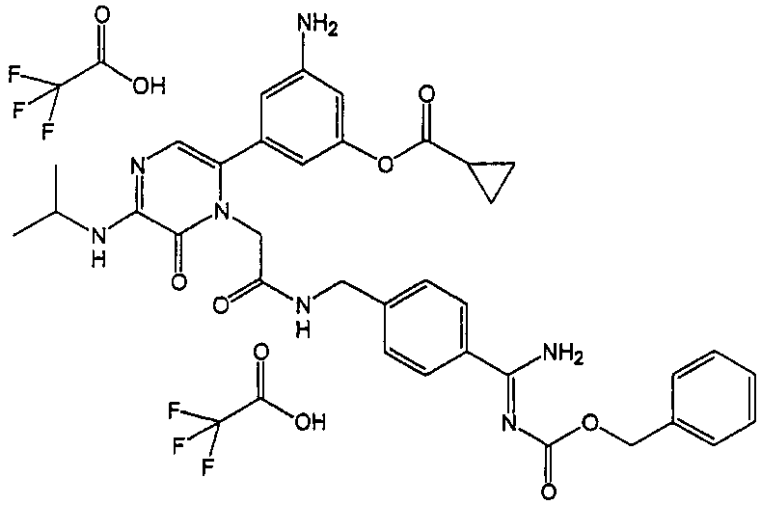
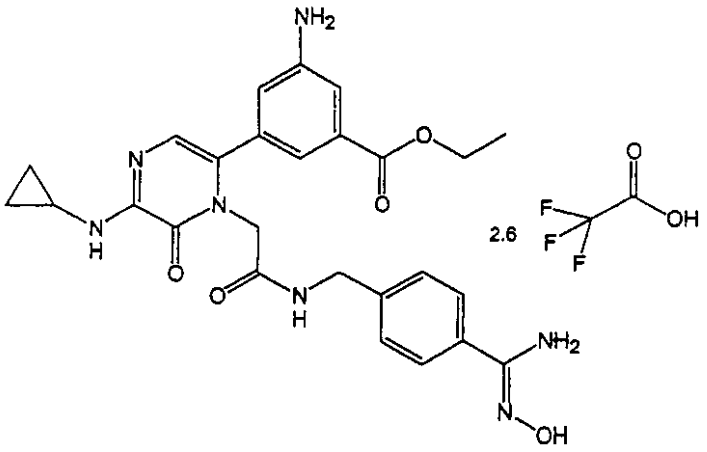
表３

化合物番号	化合物
160	
161	

【０２４９】

【表１３３】

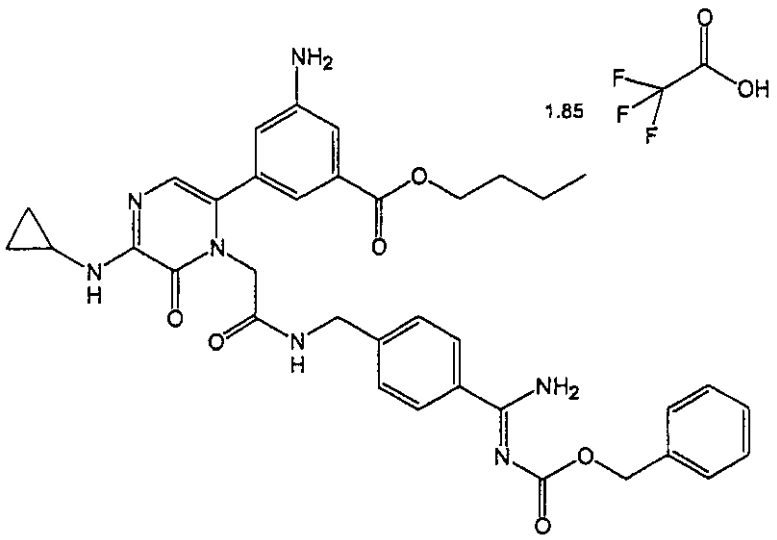
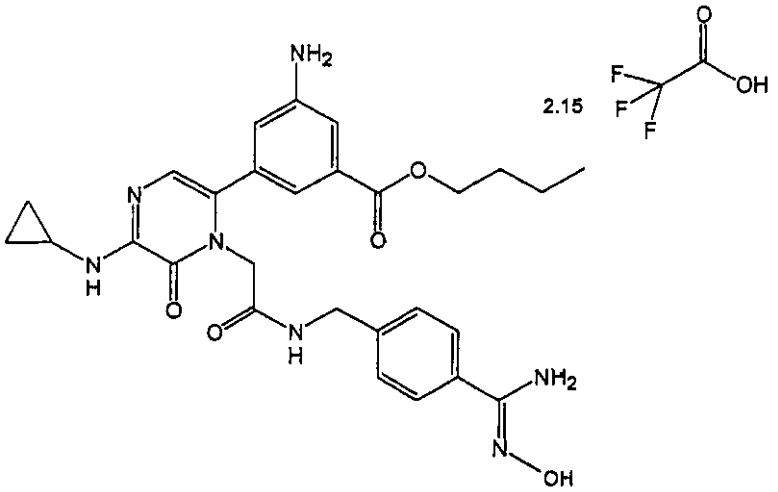
表３

化合物番号	化合物
162	
163	

【０２５０】

【表１３４】

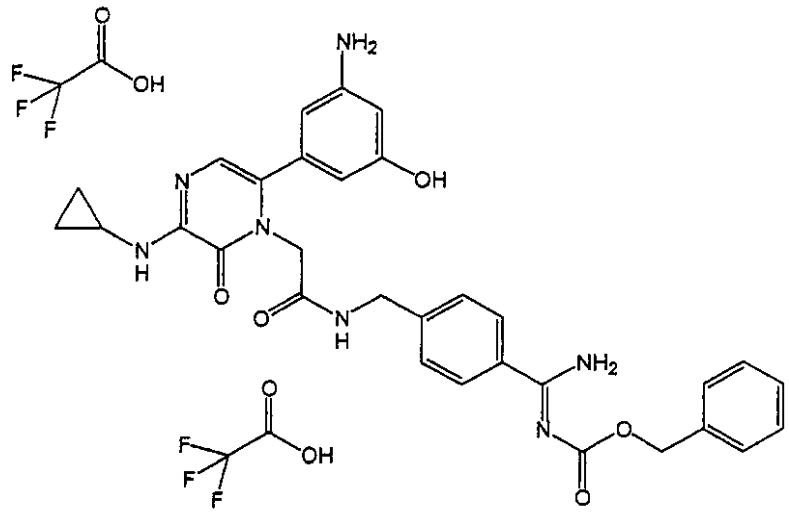
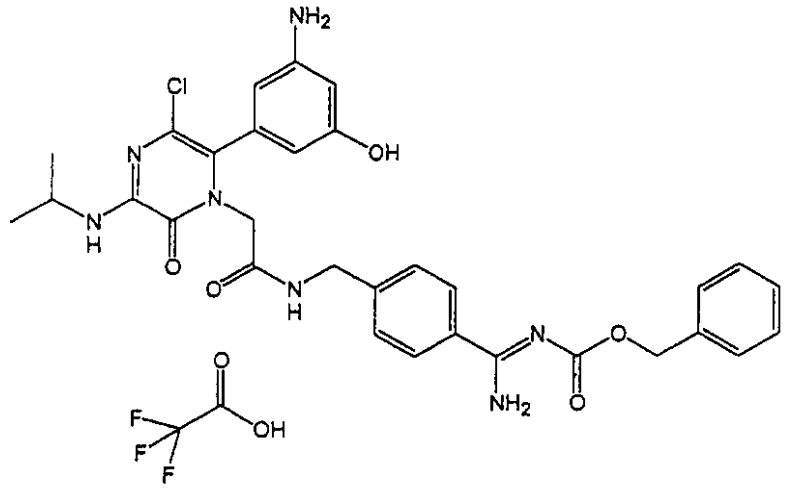
表３

化合物番号	化合物
164	
165	

【０２５１】

【表１３５】

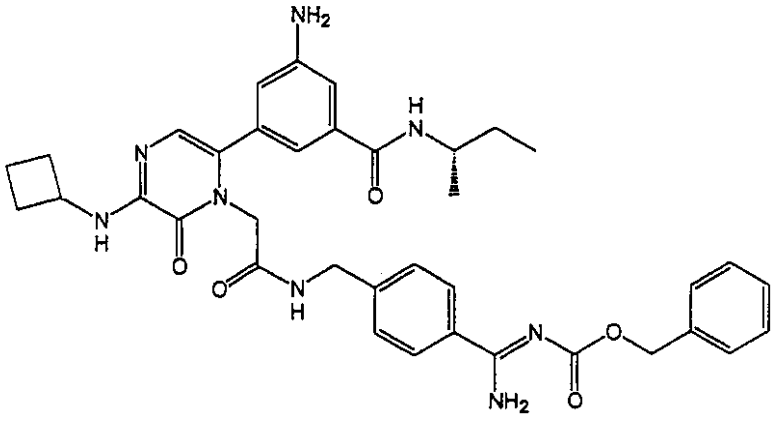
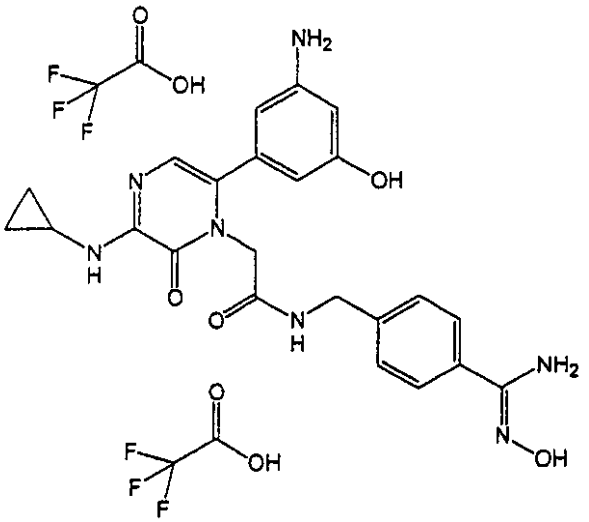
表３

化合物番号	化合物
166	
167	

【０２５２】

【表１３６】

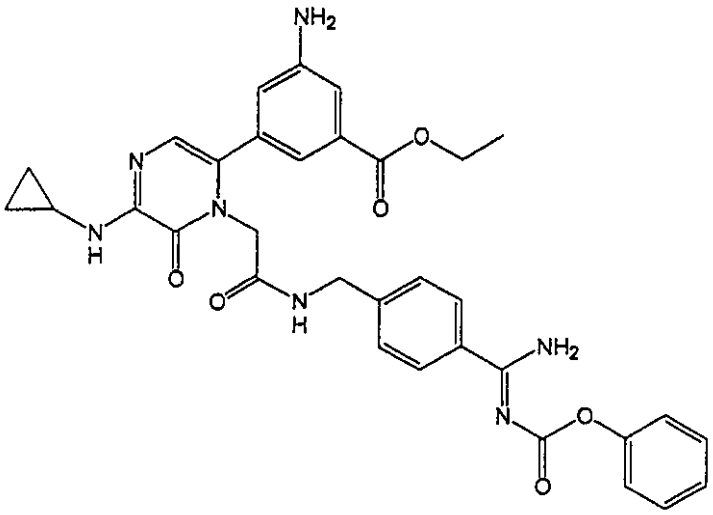
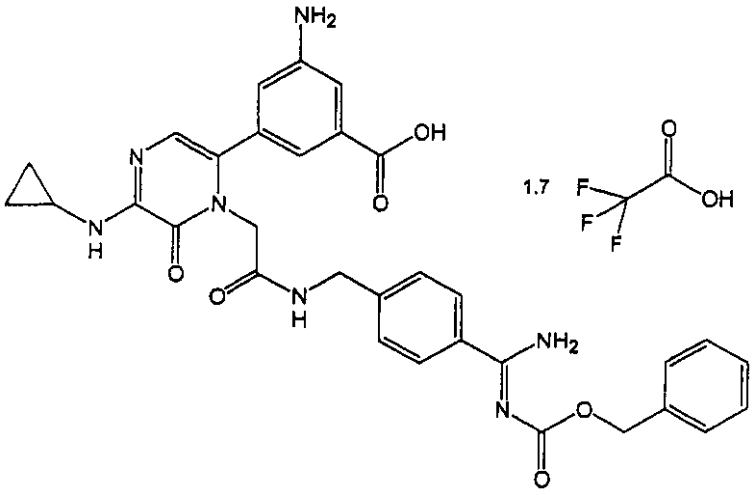
表３

化合物番号	化合物
168	
169	

【０２５３】

【表１３７】

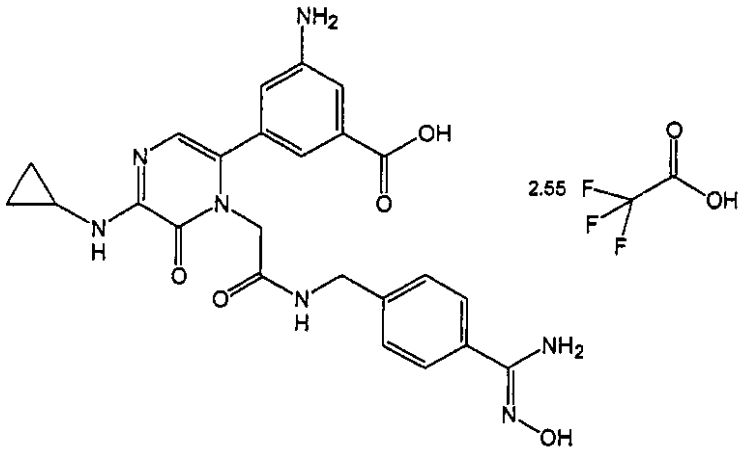
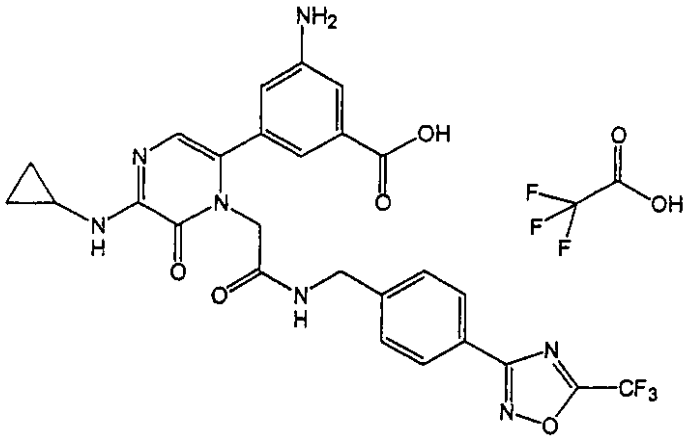
表３

化合物番号	化合物
170	
171	

【０２５４】

【表１３８】

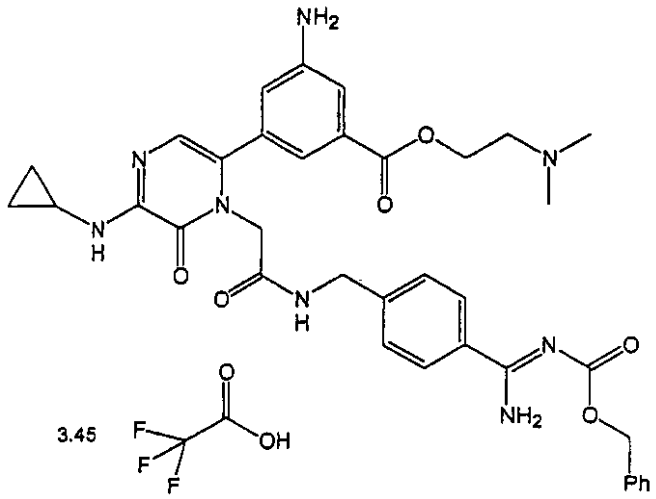
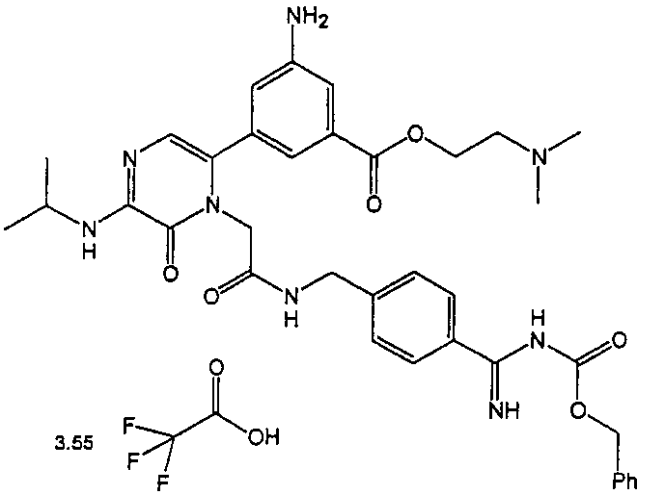
表３

化合物番号	化合物
172	
173	

【０２５５】

【表１３９】

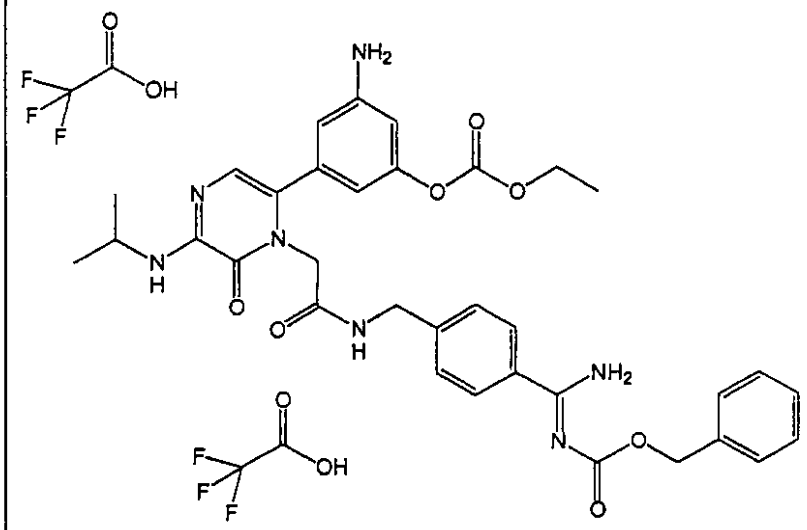
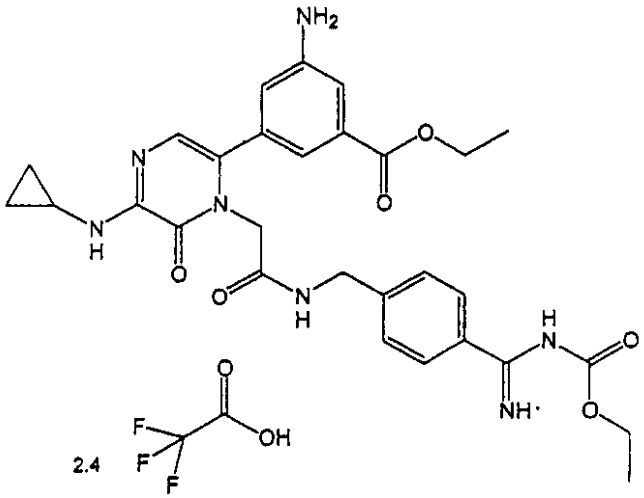
表３

化合物番号	化合物
174	
175	

【０２５６】

【表１４０】

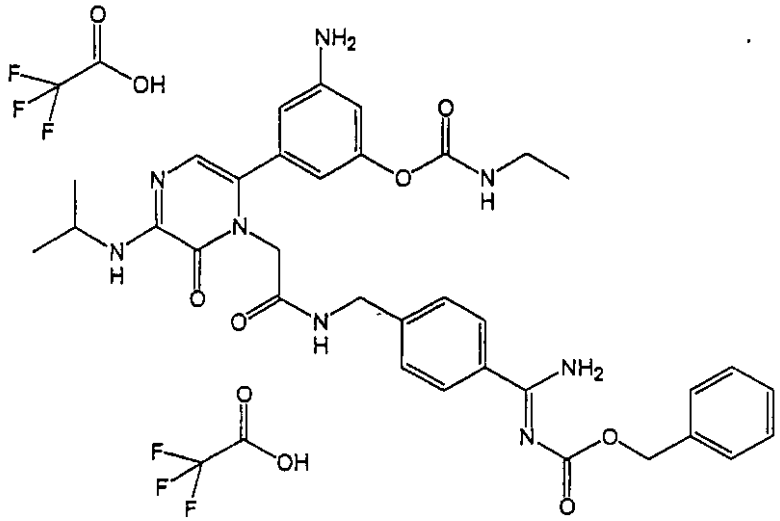
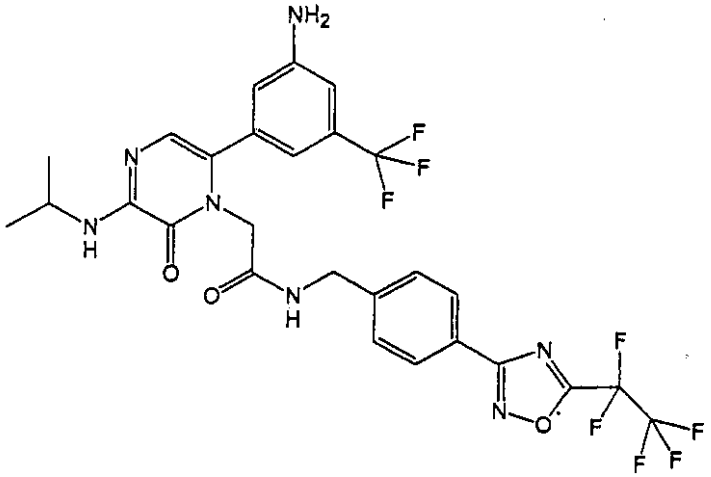
表３

化合物番号	化合物
176	
177	

【０２５７】

【表１４１】

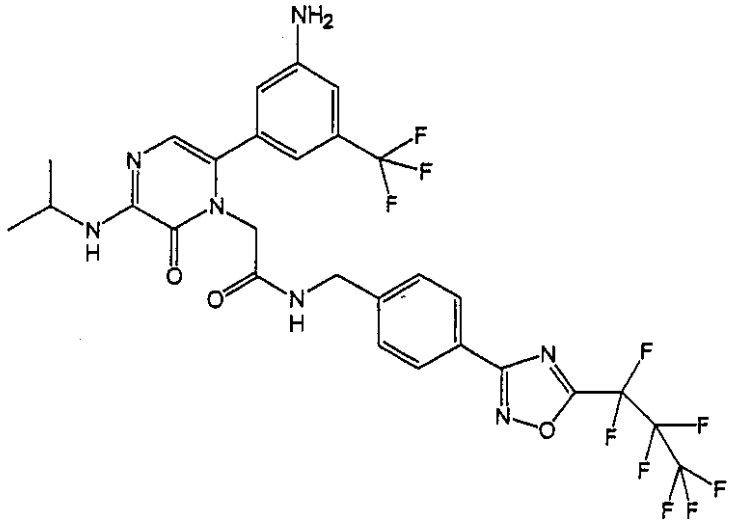
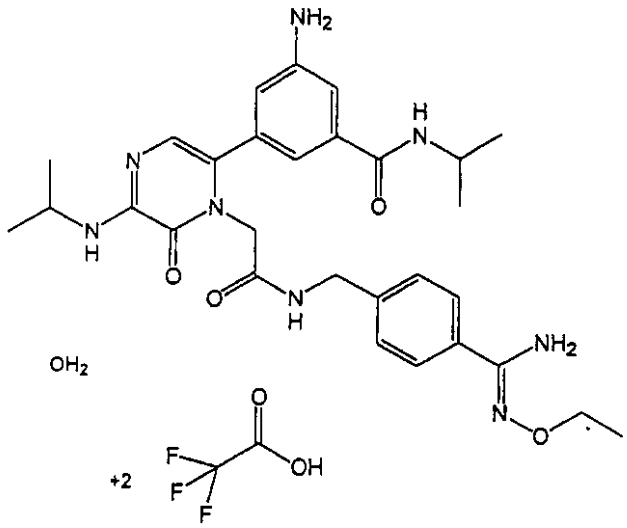
表３

化合物番号	化合物
178	
179	

【０２５８】

【表１４２】

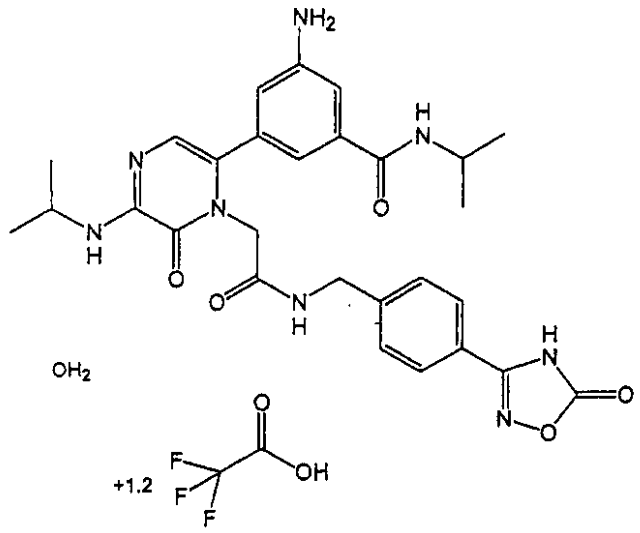
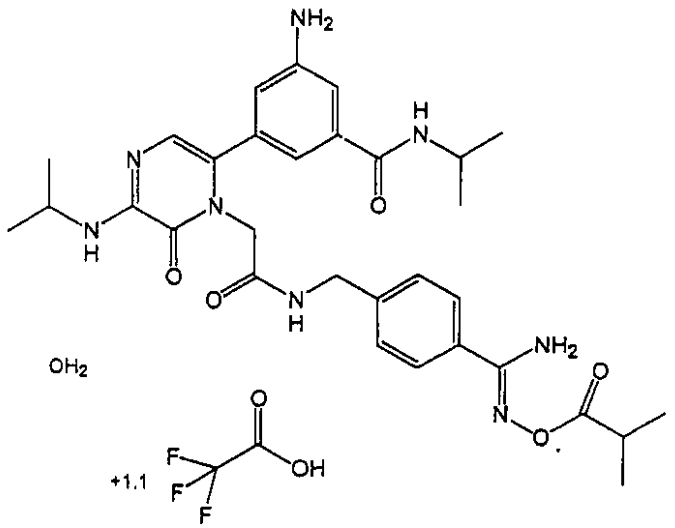
表３

化合物番号	化合物
180	
181	

【０２５９】

【表１４３】

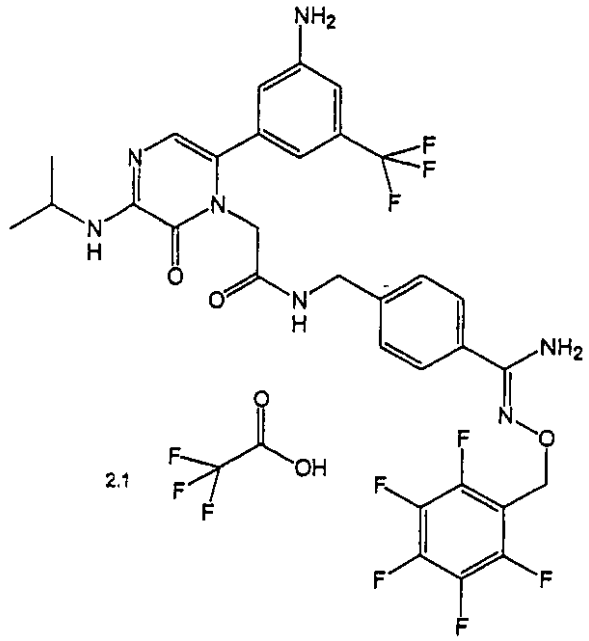
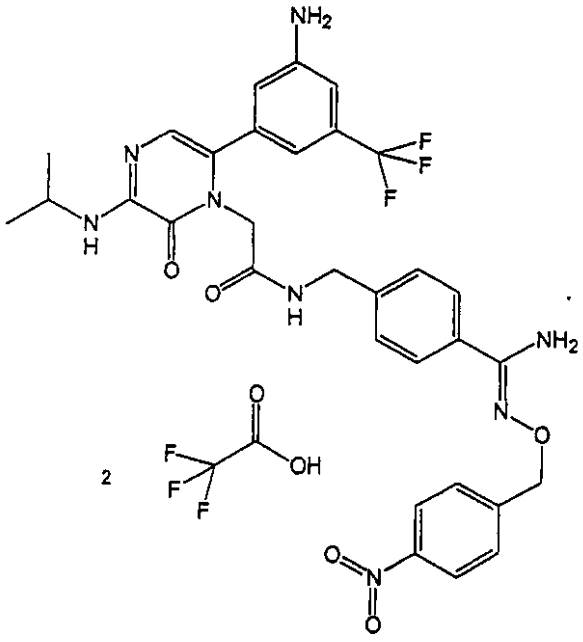
表３

化合物番号	化合物
182	
183	

【０２６０】

【表１４４】

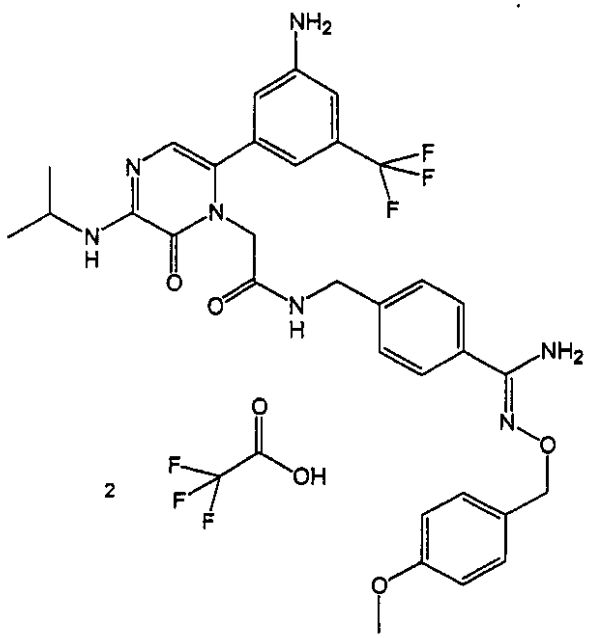
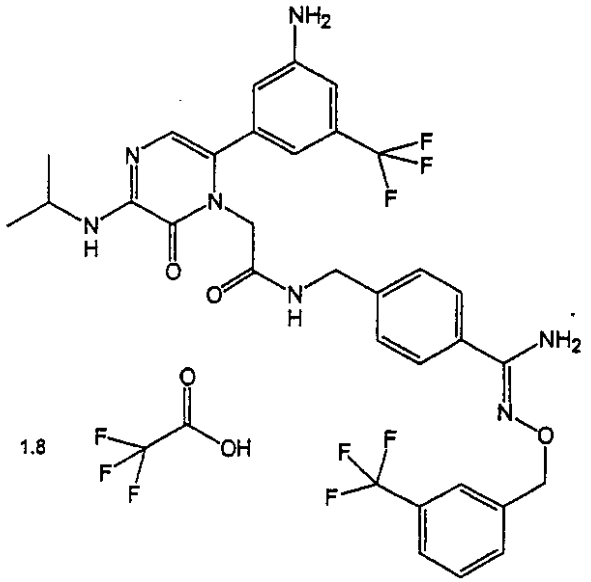
表３

化合物番号	化合物
184	
185	

【０２６１】

【表１４５】

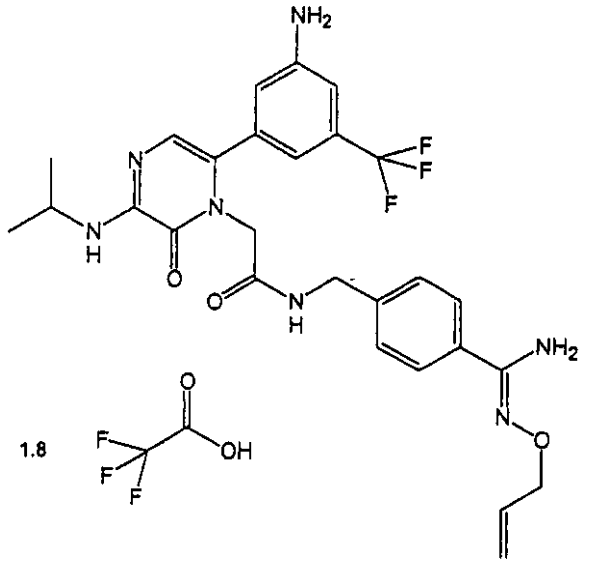
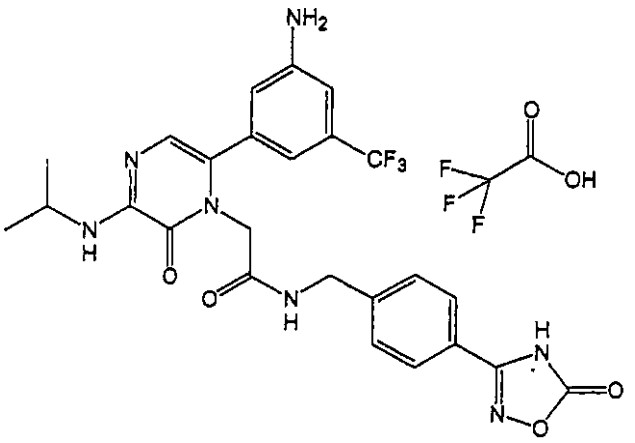
表３

化合物番号	化合物
186	
187	

【０２６２】

【表１４６】

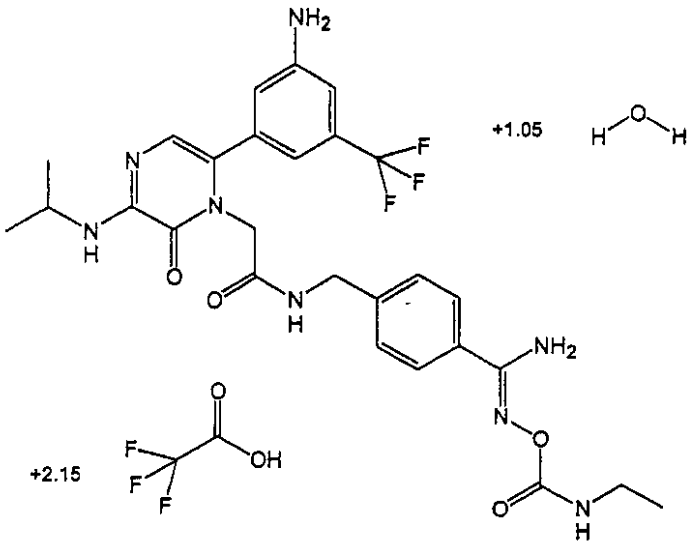
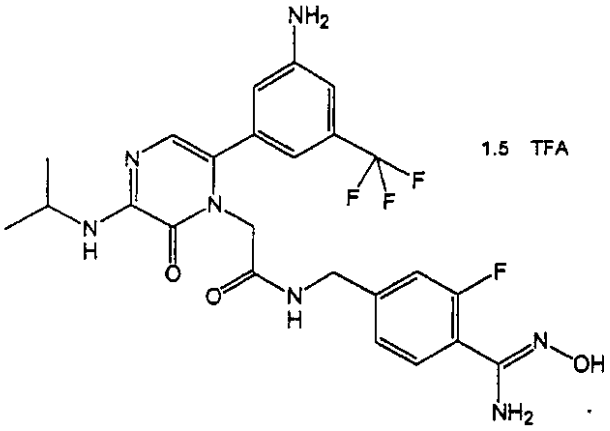
表３

化合物番号	化合物
188	
189	

【０２６３】

【表１４７】

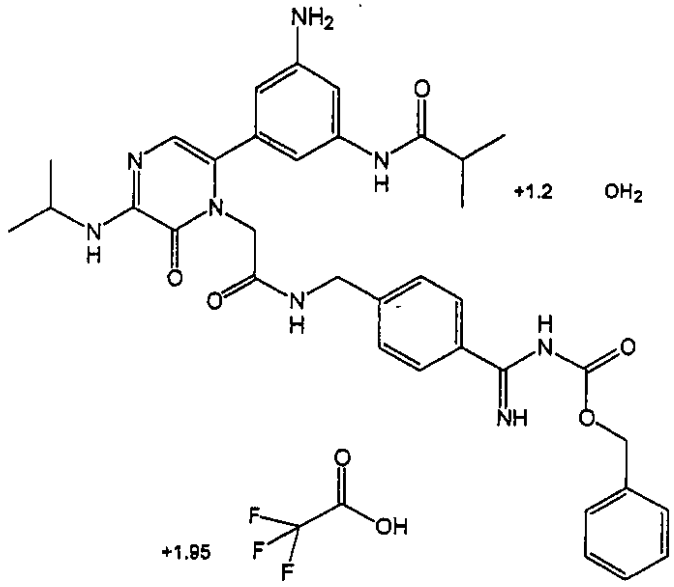
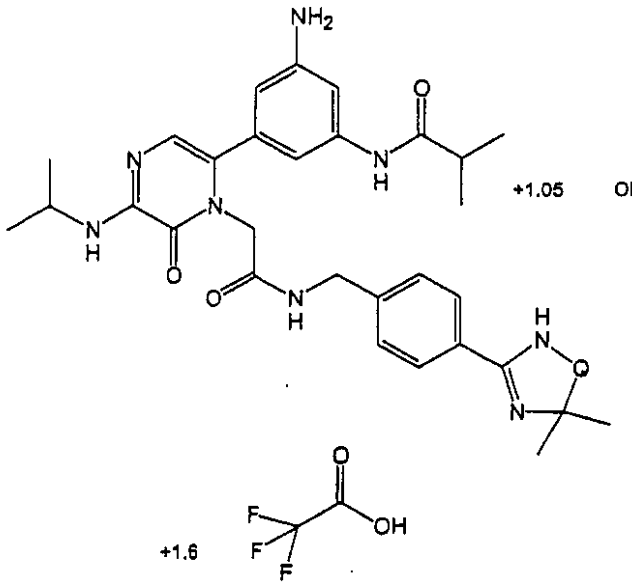
表３

化合物番号	化合物
190	
191	

【０２６４】

【表１４８】

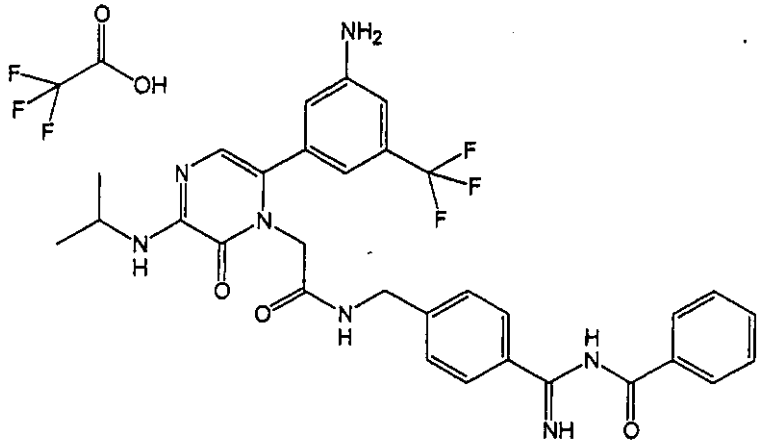
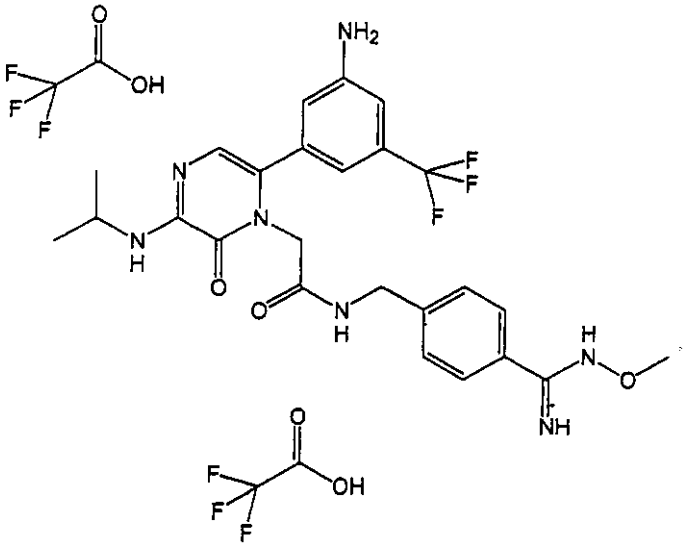
表３

化合物番号	化合物
192	
193	

【０２６５】

【表１４９】

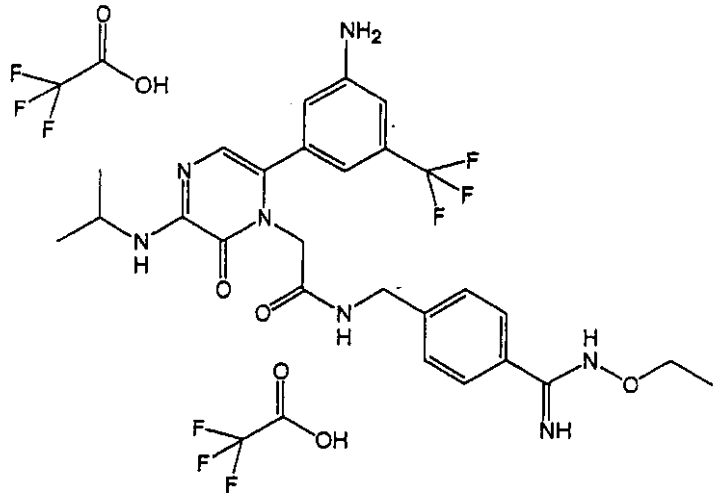
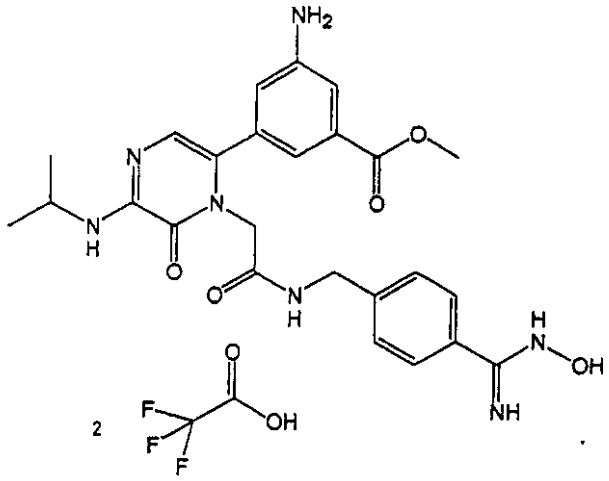
表３

化合物番号	化合物
194	
195	

【０２６６】

【表１５０】

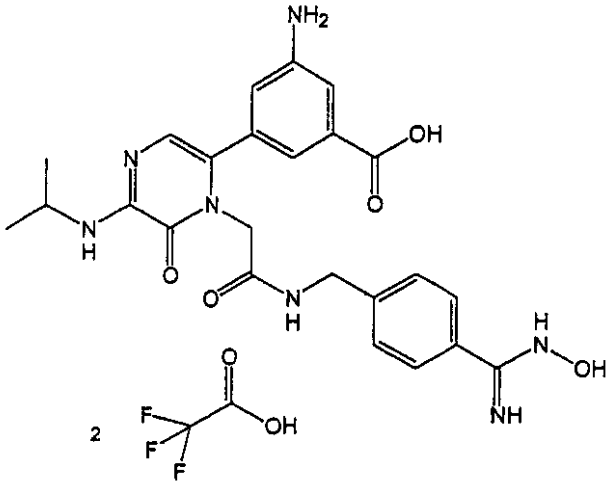
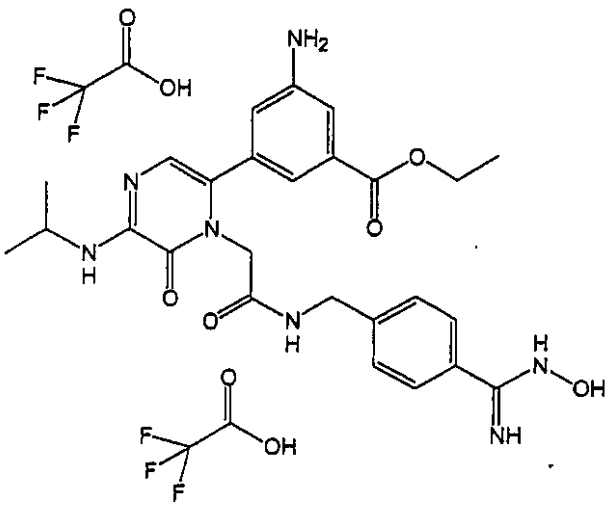
表３

化合物番号	化合物
196	
197	

【０２６７】

【表１５１】

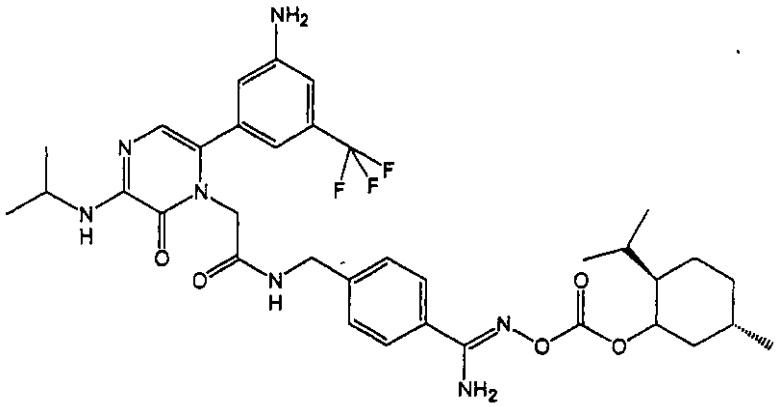
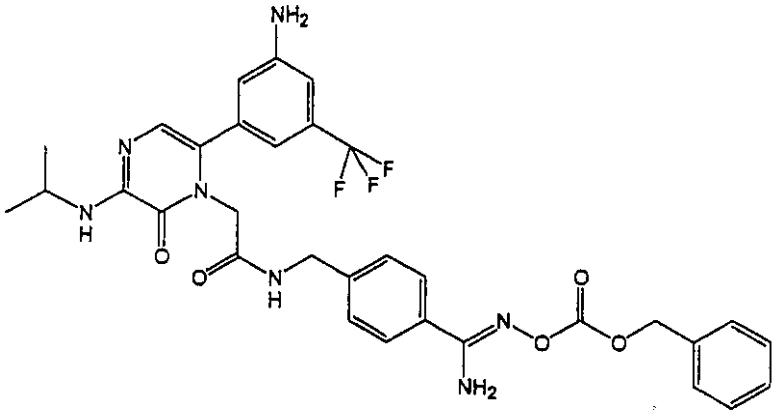
表３

化合物番号	化合物
198	
199	

【０２６８】

【表１５２】

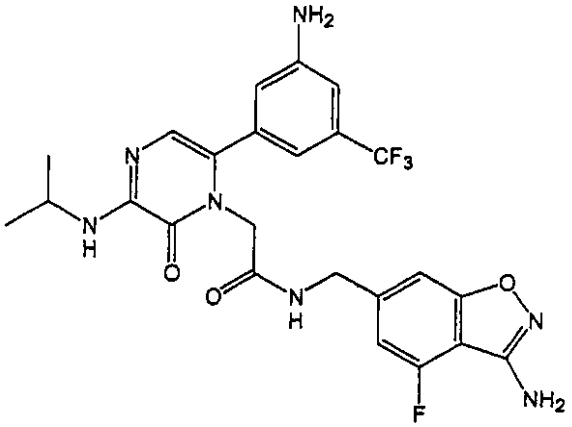
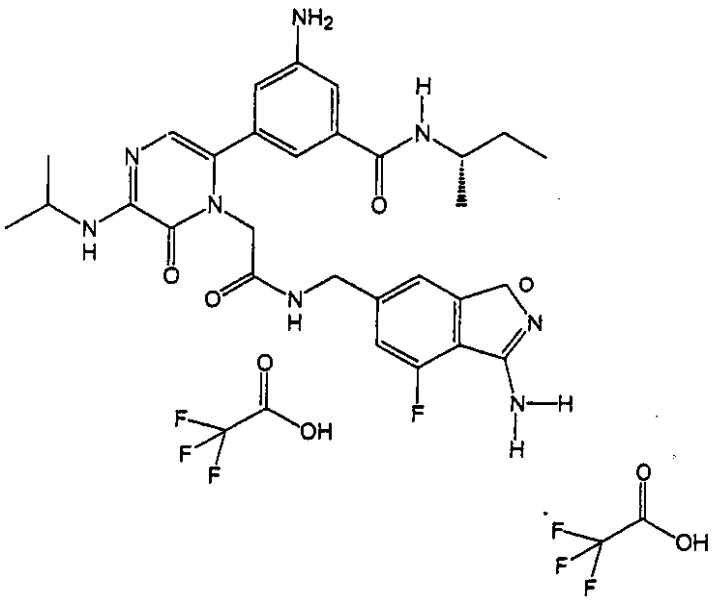
表３

化合物番号	化合物
200	
201	

【０２６９】

【表１５３】

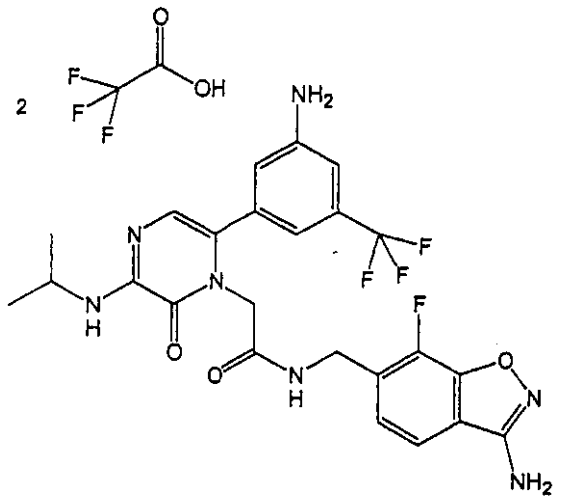
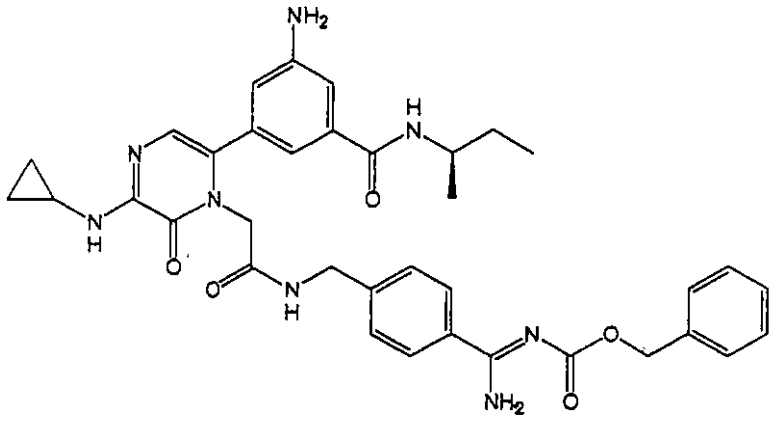
表３

化合物番号	化合物
202	
203	

【０２７０】

【表１５４】

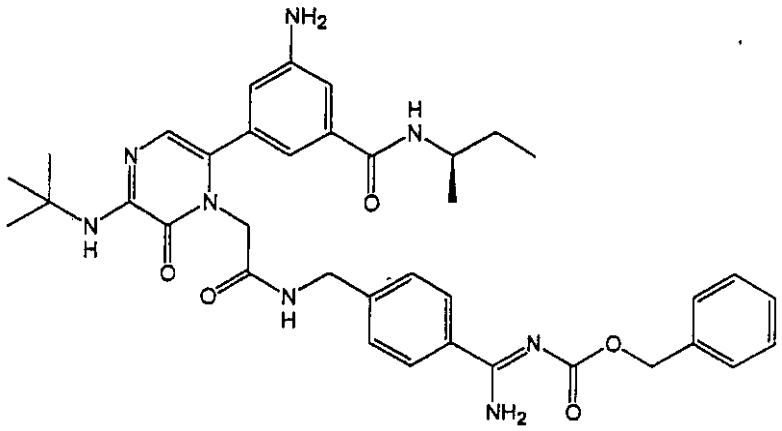
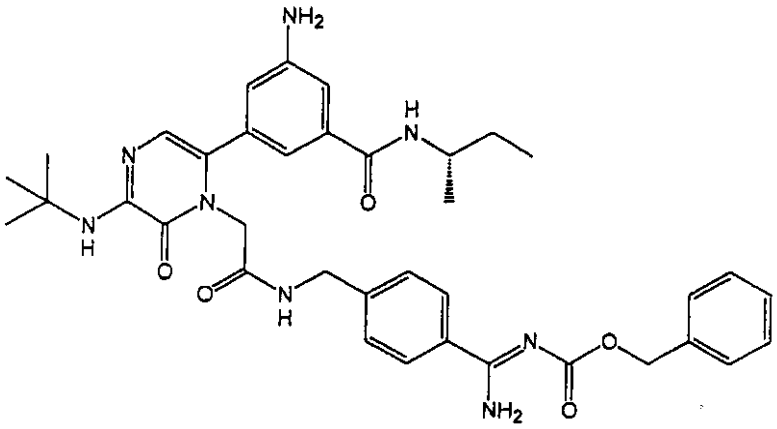
表３

化合物番号	化合物
204	
205	

【０２７１】

【表１５５】

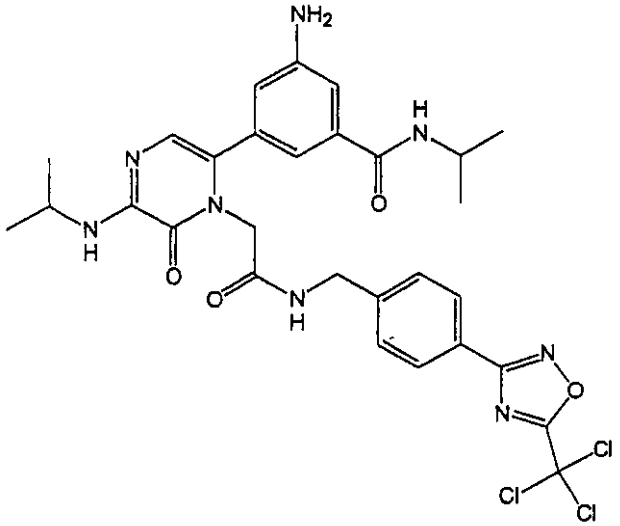
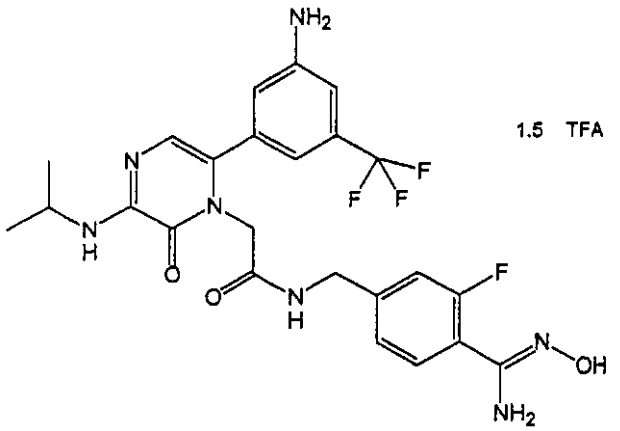
表３

化合物番号	化合物
206	
207	

【０２７２】

【表１５６】

表３

化合物番号	化合物
208	
209	 1.5 TFA

【０２７３】

式(I)～(V)のいずれかに対応するいずれの化合物も、分子の１部分として１つ以上のプロドラッグ部分を有し、生理学的条件下で、多数の化学および生物学的機構により生物学的に活性な薬剤へと変換することができる。一般的な用語にて、これらのプロドラッグ変換機構は、加水分解、還元、酸化および脱離である。例示するために、以下のパラグラフは、プロドラッグ部分が上記式(I)～(V)の各々について示した実施態様のようにZ_3のアミジン基に共有結合されているプロドラッグを詳述する。

【０２７４】

１つの実施態様にて、プロドラッグの生物学的に活性な薬剤への変換は、プロドラッグ部分が水で化学的または酵素により加水分解可能である限り、プロドラッグ部分の加水分解によって達成することができる。水との反応は、典型的には、プロドラッグ部分の除去および生物学的に活性な薬剤の放出を生ずる。例として、アミジン基での加水分解可能なプロドラッグ誘導体は、N-アシルのようなカルボニル誘導体であってもよい。加水分解は、炭素酸のようなアシルの除去により薬剤のアミジン基の遊離を生ずる。その他の適した加水分解可能なプロドラッグ誘導体としては、カルボニル、チオカルボニル、イミン、エナミンおよび酸化された硫黄が挙げられる。

【０２７５】

本発明のなおもう１つの態様は、プロドラッグ部分の還元によるプロドラッグの生物学

的に活性な薬剤への変換を提供する。この実施態様にて、典型的には、プロドラッグ部分は、生理学的条件下、還元酵素プロセスの存在で還元可能である。還元は、好ましくは、プロドラッグ部分の除去および生物学的に活性な薬剤の放出を生ずる。アミジン基で還元可能なプロドラッグ誘導体の例は、酸素がアミジンに直接結合されている酸素含有基である。還元は、水またはアルコールとしての酸素の除去により薬剤のアミジン基のを遊離を生ずる。概括的にいうと、その他の適した還元可能なプロドラッグ誘導体としては、窒素および硫黄の両方が各々好ましくはそれらの最も還元された状態にある窒素含有基および硫黄含有基が挙げられる。

【０２７６】

もう１つの実施態様にて、プロドラッグの生物学的に活性な薬剤への変換は、また、プロドラッグ部分の酸化によって達成することができる。この実施態様にて、典型的には、プロドラッグ部分は、生理学的条件下、酸化酵素プロセスの存在で酸化可能である。酸化は、好ましくは、プロドラッグ部分の除去および生物学的に活性な薬剤の放出を生ずる。アミジン基で酸化可能なプロドラッグ誘導体の例は、アミジン基に直接結合された炭素のベータの炭素における不飽和含有ヒドロカルビルである。酸化は、分解され、それによって、酸化されたヒドロカルビル残基の加水分解と同時に薬剤のアミジン基を遊離する酸化された中間体を形成する。アミジンのその他の適した酸化可能なプロドラッグ誘導体としては、飽和ヒドロカルビル、不飽和置換されたヒドロカルビル、アリールおよびアラルキルが挙げられる。

【０２７７】

本発明のさらなる態様は、プロドラッグ部分の脱離によるプロドラッグの生物学的に活性な薬剤への変換を包含する。概括的にいうと、この実施態様にて、プロドラッグ部分は、生理学的条件下で、化学または生物学的反応で除去される。脱離は、プロドラッグ部分の除去および生物学的に活性な薬剤の放出を生ずる。例としては、アミジン基で脱離可能なプロドラッグ誘導体は、アミジンに直接結合された炭素のベータの炭素に結合された不飽和電子吸引基を含有するヒドロカルビルである。さらに詳しくは、例として示すと、ヒドロカルビル基は、アミジノ基に直接結合された炭素のベータにシアノ基を有してもよい。脱離は、プロドラッグ部分から誘導される不飽和ヒドロカルビル残基の除去と同時に、薬剤アミジン基の遊離を生ずる。アミジンのその他の適した脱離可能なプロドラッグ誘導体としては、ベータ炭素にてカルボニル、アルコキシカルボニル、アミドカルボニル、ニトロまたはスルホニルで置換されたヒドロカルビル；または、アミジン基に直接結合された炭素にて酸素、窒素または硫黄で置換されたアルキル基が挙げられる。

【０２７８】

式(I)～(V)に対応する本発明のいずれかの化合物は、上記詳述した機構のいずれかの組み合わせを受けて、プロドラッグを生物学的に活性な化合物へと変換することができる。例えば、個々の化合物は、加水分解、酸化、脱離および還元を受けて、プロドラッグを生物学的に活性な化合物へと変換することができる。等しく、個々の化合物は、これら機構の１つのみを受けて、プロドラッグを生物学的に活性な化合物へと変換することができる。

【０２７９】

本発明の化合物は、互変異性体、幾何異性体または立体異性体形で存在することができる。本発明は、cis-およびtrans-幾何異性体、E-およびZ-幾何異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、d-異性体、l-異性体、これらのラセミ混合物およびその他の混合物を含め、このような化合物の全てが式(I)～(V)のいずれかを有する化合物の範囲内に入ると考える。このような互変異性体、幾何異性体または立体異性体形の薬学的に許容可能な塩類も、また、本発明に含まれる。本明細書で使用する“ cis”および“ trans”という用語は、二重結合によって結合された２つの炭素原子が各々二重結合の同一側に(“ sis”)または二重結合の反対側に(“ trans”)水素原子を有するであろう幾何異性の形を表す。記載する幾つかの化合物は、アルケニル基を含有し、cisおよびtransの両方または“ E”および“ Z”幾何異性体形を含むことを意味する。さらに、記載する幾つかの化

合物は、１つ以上の立体中心を含有し、存在する各立体中心について、R、Sおよび混合物またはRおよびS形を含むことを意味する。

【０２８０】

その薬学的に許容可能な塩類もまた式(I)～(V)のいずれかを有する化合物の属に含まれる。“薬学的に許容可能な塩“という用語は、アルカリ金属塩類を形成し、遊離酸または遊離塩基の付加塩類を形成するために一般に使用される塩類を包含する。塩類の性質は、それが薬学的に許容可能である限り、重要ではない。化合物の適した薬学的に許容可能な酸付加塩類は、無機酸からまたは有機酸から製造することができる。このような無機酸の例は、塩化水素酸；臭化水素酸；ヨウ化水素酸；硝酸；炭酸；硫酸；および、リン酸である。適した有機酸は、脂肪族；脂環式；芳香族；脂肪族芳香族；ヘテロ環式；有機酸のカルボン酸およびスルホン酸類から選択され、これらの例は、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルコロン酸、マレイン酸、フマール酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル(mesylic)酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボエ(パーモエ)酸、メタンスルホン酸、エチルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸およびガラクチュロン(galacturonic)酸である。化合物の適した薬学的に許容可能な塩基付加塩類としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛からなる金属塩類；または、N,N’-ジベンジルエチレネルジアミン、コリン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカインが挙げられる。これら塩類は、全て、例えば、適当な酸または塩基と式(I)～(V)のいずれかの選択される化合物との反応によって対応する化合物から慣用的な手段により製造することができる。

【０２８１】

本発明は、また、本発明の化合物の治療学的に有効な量と、少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体、アジュバントまたは希釈剤とを含む医薬組成物を含む。本発明の医薬組成物は、式(I)～(V)の活性な化合物と、１つ以上の非毒性の薬学的に許容可能な担体および/または希釈剤および/またはアジュバント(本明細書では集合的に“担体”物質と称す)；および、所望される場合、その他の活性成分とを含んでもよい。本発明の活性化合物は、いずれかの適当なルートにより、好ましくは、そのようなルートに適合した医薬組成物の形で意図する治療に有用な用量投与される。

【０２８２】

活性化合物および組成物は、例えば、経口、脈管内、腹腔内、皮下、筋肉内、眼内または局所投与することができる。フィブリンの眼内蓄積を治療するためには、化合物は、眼内もしくは局所および経口もしくは非経口投与することができる。

【０２８３】

化合物は、活性成分の持続的な放出を可能とするように配合することのできる蓄積注射または移植製剤の形で投与することができる。活性成分は、錠剤または小さなシリンダーに圧縮することができ、蓄積注射または移植として皮下または筋肉内に移植することができる。移植は、不活性な材料、例えば、生物分解性のポリマーまたは合成シリコン類、例えば、シラスチック、シリコンゴムまたはその他のシリコン含有ポリマーを使用することができる。

【０２８４】

さらに、化合物は、また、リポソーム供給系の形、例えば、小さな単層小液胞、大きな単層小液胞および多層小液胞の形で投与することができる。リポソームは、多様なリン脂質、例えば、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンから形成することができる。

【０２８５】

化合物は、また、化合物分子がカップリングされる個々の担体としてモノクロナール抗体の使用により供給することもできる。化合物は、また、標的を自由に定められる薬剤担

体として溶解性のポリマーとカップリングさせることもできる。このようなポリマーとしては、パルミトイル残基で置換されたポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシ-プロピル-メタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチル-アスパルトアミド-フェノールまたはポリエチレンオキシド-ポリリシンを挙げることができる。さらに、化合物は、薬剤の放出制御を達成するのに有用な生物分解可能なポリマー類、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸とのコポリマー、ポリエプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリジヒドロピラン類、ポリシアノアクリレート類；および、ヒドロゲルの架橋または両親媒性のブロックコポリマー類とカップリング可能であるのがよい。

【０２８６】

経口投与については、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル(これら各々は、持続性放出または時限性放出配合物を含む)、ピル、粉末、顆粒、エリクセル、チンキ、懸濁液、シロップを含め液体；および、乳化液の形であってもよい。医薬組成物は、好ましくは、活性成分の特定量を含有する投薬単位の形で製造される。このような投薬単位の例は、錠剤またはカプセルである。活性成分は、また、例えば、生理食塩水、デキストロースまたは水が適当な担体として使用されうる組成物として注射により投与することもできる。

【０２８７】

投与される治療学的に活性な化合物の量および本発明の化合物および/または組成物で病気の状態を治療するための投薬処方は、多様な因子、例えば、被検者の年齢、体重、性別および医学的状態；病気の重度；投与ルートおよび頻度；および、使用される個々の化合物に依存し、かくして、広範に変化させることができる。

【０２８８】

医薬組成物は、約0.1～2000mgの範囲、好ましくは、約0.5～500mgの範囲で活性成分を含有するのがよい。日用量約0.01～100mg/kg体重、好ましくは、約0.5～約20mg/kg体重が適当である。日用量は、１日当り１～４回投与で投与することができる。

【０２８９】

化合物は、合計量、例えば、0.075～30%w/w、好ましくは、0.2～20%w/w、最も好ましくは、0.4～15%w/wの活性成分を含有する、局所軟膏またはクリームに、あるいは、座剤として配合することができる。軟膏に配合する時、活性成分は、パラフィン性または水混和性の軟膏基材とともに使用することができる。

【０２９０】

あるいは、活性成分は、水中油クリーム基材とともにクリームに配合することができる。所望される場合、クリーム基材の水相としては、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物が挙げられる。局所配合物としては、望ましくは、皮膚またはその他の作用領域を介して活性成分の吸収または浸透を高める化合物が挙げられる。このような皮膚浸透強化剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連類縁体が挙げられる。本発明の化合物は、また、経皮デバイスにより投与することもできる。好ましくは、局所投与は、溜めおよび多孔質膜タイプのまたは固形マトリックス種のいずれかのパッチを使用して達成されるであろう。いずれの場合にも、活性剤は、溜めまたはマイクロカプセルから膜を介して受容者の皮膚または粘膜と接触している活性剤浸透可能な吸着剤に連続的に供給される。活性剤が皮膚を介して吸収される場合、活性剤の制御されるかまたは予め決められた量が受容者に投与される。マイクロカプセルの場合、封入剤は、また、膜としても機能することができる。

【０２９１】

本発明の乳化剤の油状相は、公知のように公知の成分から構成することもできる。この相は、単なる乳化剤を含んでもよいが、それは、少なくとも１つの乳化剤と、脂肪または油あるいは脂肪と油との両方との混合物を含んでもよい。好ましくは、親水性の乳化剤は、安定剤として作用する親油性の乳化剤と一緒に含まれる。油および脂肪の両方を含むのもまた好ましい。合わさって、安定剤のありまたはなしでも、乳化剤は、いわゆるエマル

ジファイングワックスを構成し、このワックスは、油および脂肪とともに、クリーム配合物の油状分散相を形成するいわゆるエマルジファイング軟膏基材を構成する。本発明の配合物に使用するのに適した乳化剤および乳化安定剤としては、とりわけ、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリル一ステアレートおよびナトリウムラウリルサルフェートが挙げられる。

【０２９２】

配合物についての適した油または脂肪の選択は、医薬乳化液配合物に使用されやすい大部分の油における活性化合物の溶解度が非常に低いので、所望される化粧特性を達成することに基づく。かくして、クリームは、好ましくは、チューブまたはその他の容器からもれないように適度なちょう度を有する、べとつきがなく、非汚染性であり、洗浄可能な製品である必要がある。直鎖または分岐鎖一または二塩基性アルキルエステル、例えば、ジイソアジペート、イソセチルステアレート、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキシルパルミテートまたは分岐鎖エステルのブレンドが使用されうる。これらは、要求される特性に依存し、単独または組み合わせて使用することができる。あるいは、高融点リピド、例えば、白色軟質パラフィンおよび/または液体パラフィンまたはその他の鉱油が使用されうる。

【０２９３】

治療目的のためには、本発明の活性化合物は、通常、指示された投与ルートに適した１つ以上のアジュバントと組み合わされる。経口投与される場合、化合物は、ラクトース、シュクロース、澱粉粉末、アルカン酸のセルロースエステル類、セルロースアルキルエステル類、タルク、ステアリン酸、マグネシウムステアレート、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩類、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび/またはポリビニルアルコールと混和され、ついで、投与に便利なように錠剤化または封入することができる。このようなカプセルまたは錠剤は、活性化合物のヒドロキシプロピルメチルセルロースへの分散液で提供されるように放出制御された配合物を含有することができる。非経口投与用の配合物は、水性または非水性等張滅菌注射溶液または懸濁液の形であってもよい。これら溶液および懸濁液は、経口投与用の配合物での使用で記載した１つ以上の担体または希釈剤を有する滅菌粉末または顆粒から調製することができる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および/または、種々の緩衝液に溶解させることができる。その他のアジュバントおよび投与モードは、医薬分野で十分かつ広範に知られている。

【０２９４】

さらなる実施態様として、式(I)～(V)を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、被検者の冠状動脈疾患、脳脈管疾患およびその他の凝血カスケード関連疾患より生ずる血栓症の治療および予防を含む。治療は、このような疾患にかかった被検者に、式(I)～(V)を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療学的に有効な量を投与することを含む。

【０２９５】

本発明のもう１つの態様にて、本化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、蓄積全血の凝血を予防し、試験または蓄積用のその他の生物学的試料にて凝血を予防するために、凝血の抑制が必要とされる時には必ず使用することができる。かくして、本発明の凝血抑制剤は、貯蔵された全血および血漿凝血因子を含有するか含有する疑いのあるいずれかの媒体に加えるかまたは接触させることができるが、例えば、哺乳動物の血液を、血管移植、ステント、整形外科準備(orthopedic prothesis)、心臓病者準備(cardiac prosthesis)および体外循環系からなる群より選択される材料と接触させる時、凝血が抑制されることが望まれる。

【０２９６】

式(I)～(V)で表される化合物は、凝血カスケードに関連するセリンプロテアーゼの活性

を抑制することができる。かくして、これら化合物は、哺乳動物にて、血液にて、血液製剤にておよび哺乳動物の器官にて、凝血カスケードセリンプロテアーゼにより媒介される病気の予防または治療処置、例えば、血小板凝塊の形成を抑制する、フィブリンの形成を抑制する、血栓形成を抑制する、塞栓形成を抑制するための方法として医薬品の製造に使用することができる。化合物は、また、哺乳動物にて、不安定なアンギナ、難治性のアンギナ、心筋梗塞、一過性の虚血発作、心房細動、血栓性発作、塞栓性発作、深静脈血栓症、伝播性血管内凝血、フィブリンの眼蓄積および再疎通血管の再閉塞または再狭窄を治療または予防するために使用することができる。さらに、化合物は、また、よりよい抑制剤の設計およびよりよい検定法の開発を可能とするために、凝血カスケードセリンプロテアーゼの作用機構を研究するために使用することができる。化合物は、また、脳血管偶発症候(CVA)または発作の予防に有用である。

【０２９７】

心臓動脈および脳脈管疾患を含め、多種多様な血栓状態の治療および予防のために本発明の方法を実施するには、化合物および医薬組成物は、単独もしくは相互に組み合わせて、または、その他の治療薬もしくはインビボ診断薬と組み合わせて投与される。もう１つの態様にて、化合物は、また、(例えば、不安定なアンギナを治療または予防するため、または、血管形成後の再閉塞および再狭窄を予防するため)の適当な抗血小板凝集剤、例えば、アスピリン、チクロピジンまたはクロピドロゲル、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト；抗凝血剤、例えば、アスピリン、ワーファリンまたはヘパリン類；種々の病理学の治療にて相乗効果を達成するための血栓剤、例えば、プラスミノーゲン、アクチバクターまたはストレプトキナーゼ；抗高コレステロール血症剤を含め脂質低下剤（例えば、HMG CoA還元酵素阻害剤、例えば、メバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンおよびフルバスタチン、HMG CoAシンターゼ阻害剤等）；抗糖尿病薬剤；その他の心臓血管剤(例えば、ループ利尿剤、チアジンタイプの利尿剤、硝酸塩、アルドステロンアンタゴニスト(例えば、スピロラクトンおよびエポキシメクセレレノン)、アテローム性動脈硬化症を治療または予防するためのアンギオテンシン転化酵素(例えば、ACE)阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、ベータブロッカー、抗不整脈剤、抗高血圧剤およびカルシウムチャンネルブロッカーと同時投与することができる。例として、冠状動脈疾患に苦しむ患者および血管形成処置を受ける患者は、フィブリノーゲン受容体アンタゴニストおよび本発明の凝血カスケード抑制剤の同時投与を受けられる。また、凝血カスケード抑制剤は、組織プラスミノーゲン活性剤媒介血栓再灌流の効能を高める。

【０２９８】

本発明の化合物のその他の適当な抗血小板剤、抗凝血剤、心臓血管治療剤または血栓崩壊剤との典型的な投与は、さらなる抗血小板剤、抗凝血剤、心臓血管治療剤または血栓崩壊剤と同時投与することなく投与される凝血カスケード抑制剤の投与量と同等であってもよいか、または、患者の治療の必要に応じて、さらなる抗血小板剤、抗凝血剤、心臓血管治療剤または血栓崩壊剤の同時投与なしで投与される凝血カスケードの投与量より実質的に少なくともよい。

【０２９９】

本方法は、好ましくは、生物学的に活性な化合物に変換される時、ヒトトロンビンIIおよびヒト因子Xaの両方の阻害に優りヒトTF-VIIを選択的に阻害するプロドラッグ化合物を使用する。好ましくは、化合物は、ヒトTF-VIIAのIC_{50}値0.5mM未満を有し、また、ヒトトロンビンIIおよびヒト因子Xa阻害に優るTF-VIIA阻害の選択性の比少なくとも10を有し、さらに好ましくは、少なくとも100を有する。なおさらに好ましくは、化合物は、ヒトTF-VIIAのIC_{50}値0.1mM未満を有し、また、ヒトトロンビンIIおよびヒト因子Xa阻害の両方に優るTF-VIIAの選択性の比少なくとも1000、最も好ましくは、少なくとも10,000を有する。

【０３００】

列挙した全ての参考文献は、明細書に記載してある場合、参考とすることによって組み込む。

本発明は、具体的な実施態様に関して記載したが、これら実施態様の詳細は、限定するものと解釈してはならない。以降の実施例は、本発明を例示するために示すものであって、その範囲を制限することを意図するものではない。さらに詳細には、当業者であれば、これまでの記載を使用し、本発明をその最大限まで利用しうるであろう。したがって、以下の好ましい具体的な実施態様は、単なる例であり、残りの開示をいずれとも制限すると解釈するべきではない。スキームまたは続く実施例で示す多種多様な構造の変更を含む化合物もまた考えられる。当業者であれば、以下の製造法の条件およびプロセスの公知の変更は、これら化合物を製造するために使用することができることを容易に理解されるであろう。

【０３０１】

当業者であれば、以下の個々の実施例を製造するために、これら一般的な方法を使用することができるであろう。これらの実施例は、^{1}HNMR、質量分光法、元素組成および類似の処理法により適当に特性決定したかまたはすることができる。これら化合物は、また、インビボでも形成することができる。以下の実施例は、各式(I)～(V)を有する化合物を製造する方法の詳細な説明を含む。これら詳細な説明は、本発明の範囲内に入り、例示する目的にのみ表し、本発明の範囲を制限することを意図するものではない。特に断らない限り、全ての部は、重量部であり、温度は、℃である。

【０３０２】

一般的な合成法および具体的な例

本発明の化合物は、例えば、以下の方法および以降に示すスキームに従い合成することができる。

【０３０３】

スキームおよび表で使用する略号としては、以下が挙げられる：“AA”は、アミノ酸を表し、“AcCN”は、アセトニトリルを表し、“AcOH”は、酢酸を表し、“BINAP”は、2,2’-ビス(ジフェニルホスホノ)-1,1‘-ビナフチルを表し、“BnOH”は、ベンジルアルコールを表し、“BnCHO”は、2-フェニルエタナールを表し、“$BnSO_2Cl$”は、ベンジルスルホニルクロライドを表し、“Boc”は、t-ブチロキシカルボニルを表し、“BOP”は、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)を表し、“bu”は、ブチルを表し、“dba”は、ジベンジリデン-アセトンを表し、“DCC”は、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドを表し、“DCM”は、ジクロロメタンまたは塩化メチレンを表し、“DIBAI”または“DIBAL”は、ジイソブチルアルミニウムヒドリドを表し、
“DIEA”は、ジイソプロピルエチルアミンを表し、“DMF”は、ジメチルホルムアミドを表し、“DMSO”は、ジメチルスルホキシドを表し、“DPPA”は、ジフェニルホスホリルアジドを表し、“EDC”または“EDCI”は、1-〔3-(ジメチルアミノ)プロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を表し、“Et_2O”は、ジエチルエーテルを表し、“Ex. No.”は、実施例番号を表し、“^{1}FNMR”は、フッ素のNMRを表し、“Fmoc”は、9-フルオレニルメトキシカルボニルを表し、“^{1}HNMR(MeOD)”は、ジューテリオ化したメタノール中で測定したプロトンNMRを表し、“HOBt”は、ヒドロキシベンゾールトリアゾールを表し、“LDA”は、リチウムジイソプロピルアミドを表し、“MW“は、分子量を表し、“NMM”は、N-メチルモルホリンを表し、“NMR”は、核磁気共鳴を表し、“Ph”は、フェニルまたはアリールを表し、“PHTH”は、フタロイル基を表し、“pnZ”は、4-ニトロベンジルオキシ-カルボニルを表し、“PTC”は、相間移動触媒を表し、“py”は、ピリジンを表し、“R”は、ヒドロカルビルまたは置換されたヒドロカルビルを表し、“RNH_2”は、第１級の有機アミンを表し、“SEM”は、2-(トリメチルシリル)エトキシ-メチルクロライドを表し、“p-TsOH”は、パラトルエンスルホン酸を表し、“TBAF”は、テトラブチルアンモニウムフルオライドを表し、“TBTU”は、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートを表し、“TEA”は、トリエチルアミンを表し、“TFA”は、トリフルオロ酢酸を表し、“THF”は、テトラヒドロフランを表し、“TMS”は、トリメチルシリルを表し、“TMSCN”は、トリメチルシリルシアニドを表し、“Cbz”または“Z”は、ベンジルオキシカルボニルを表し、“X”は、ハロゲンを表し、典型的には、

臭素または塩素である。スキームおよび実施例で使用する場合、Z_1、Z_3、Z_4、R_{44}、R_{80}、R_{301}、R_{302}、R_{303}、R_{304}、R_{305}、R_{306}、R_{307}、R_{308}、R_{309}、R_{310}、R_{311}およびX_7は、いずれかのその他の変数とともに表され、本明細書で詳述するように、式(I)～(V)を有する化合物の各実施態様について各々具体的な変数について記載した全ての基を包含する。

【０３０４】

具体的な合成法は、本発明の多くのヘテロ環式化合物の製造にて有用であり、ヘテロ環式環のsp^2混成炭素上に適当な脱離基を有することを特徴とする中間体化合物のアリール化またはヘテロアリール化である。反応の生成物にて、脱離基は、アリール基またはヘテロアリール基により置換される。反応に適した脱離基としては、クロロ、ブロモ、ヨード、メチルチオ、トリフレートおよびその他の同様な基が挙げられる。脱離基を有するヘテロ環式環は、典型的には、酢酸基；または、ブロモのアルファーの環原子に結合されたその誘導体；および、酢酸基を有する炭素のベータおよびブロモで置換された炭素環原子のガンマーの両方である環原子に結合された置換または未置換アミノ基を有するであろう。sp^2混成炭素にて反応させられるアリール基は、概して、アリールホウ素酸またはアリールホウ素酸のエステルであり；同様に、ヘテロアリールホウ素酸またはこれらホウ素酸のエステルも、同様に、アリールボロネートとして使用することができる。アリールおよびヘテロアリールボロネートは、置換または未置換であってもよい。アリールおよびヘテロアリールは、ホウ素がアリールまたはヘテロアリール環に結合された点にてsp^2混成炭素に結合される。アリールおよびヘテロアリール有機錫化合物は、また、対応するボロネートの代わりに使用することができる。

【０３０５】

この変換を実施するための適当な反応条件としては、

1. $Pd〔P(フェニル)_3〕_4$, 2M Na_2CO_3, 60-75℃, ジメトキシエタン(DME), H_2O, N_2；
2. $Pd〔P(フェニル)_3〕_4$, Cs_2CO_3, ジオキサン,100℃；
3. $Pd〔P(フェニル)_3〕_4$, Cu（I）-2-チオフェンカルボキシレート,70-75℃,無水THF、アルゴン；および、
4. $Z_4〔Sn(n-ブチル)_3〕$,$Pd〔P(フェニル)_3〕_4$, LiCl、無水ジオキサン,85℃, アルゴンまたはN_2が挙げられる。

【０３０６】

有機パラジウム($Pd〔P(フェニル)_3〕_4$)化合物は、触媒的に、1～40モル％の比で使用される。炭酸塩塩基は、通常、1.2～2モル当量過剰で使用される。適当な溶剤としては、ジメトキシエタン(DME)、ジオキサン、1-プロパノールおよびテトラヒドロフランが挙げられる。反応温度は、通常、約50～100℃の範囲である。Cu（I）-2-チオフェンカルボキシレート(Cu（I）-TC)は、通常、110～150モル％で使用される。

【０３０７】

スキーム1および実施例1は、この特異な合成法の具体的な応用を示す。sp^2混成炭素上に適当な脱離基を有し、本特異的な合成法にて適した中間体として有用な中間体ヘテロ環式またはシクロアルケニル環化合物を製造するための方法は、上記列挙したスキームおよび実施例で示される。

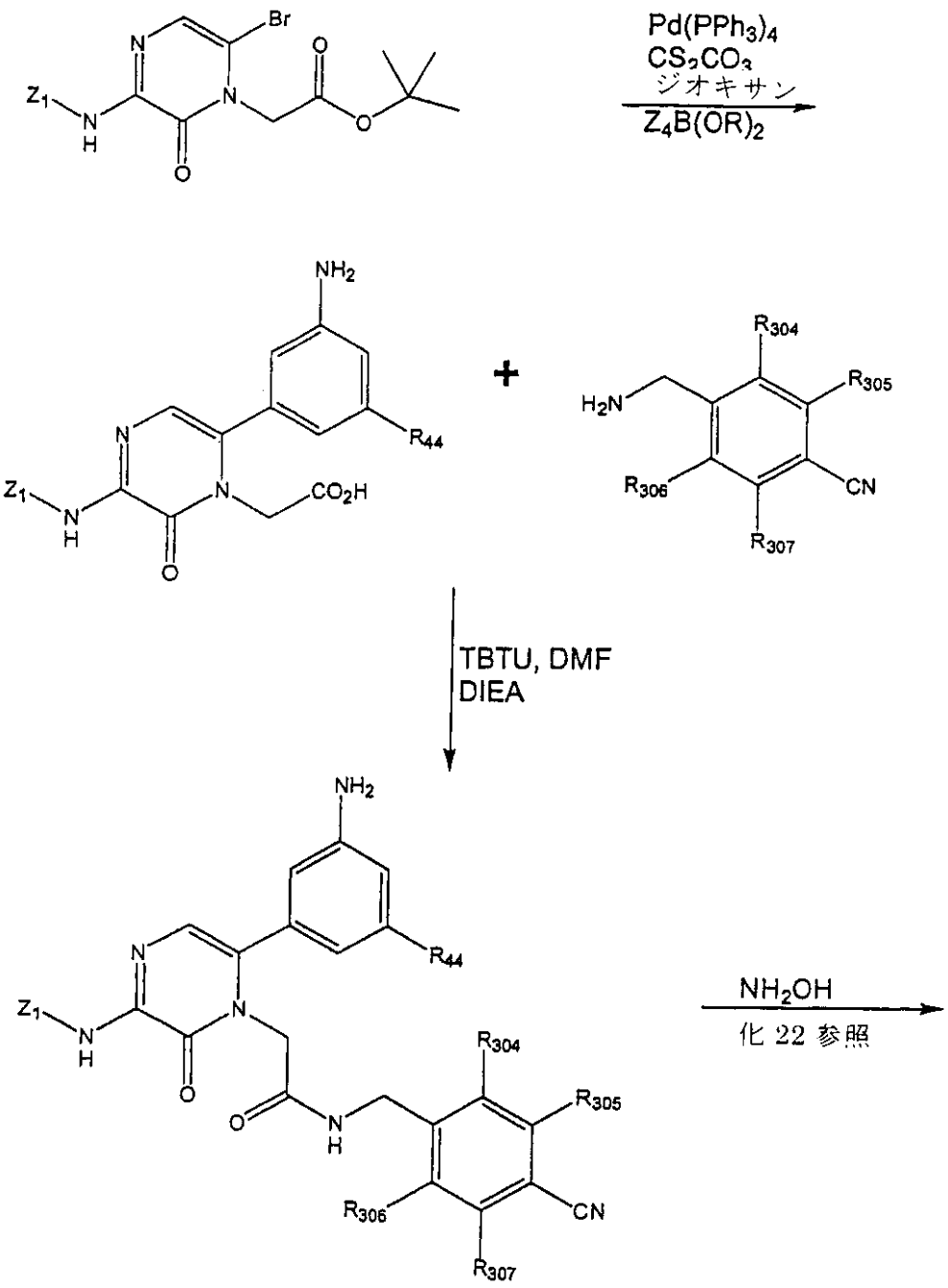
【０３０８】

スキーム8は、ヘテロ環式環の窒素にて置換するための一般的な合成法を示す。この合成法は、環が5-または6-員である場合に適用しうる。

本発明の化合物は、以下のスキームの１つ以上に従い合成することができる：

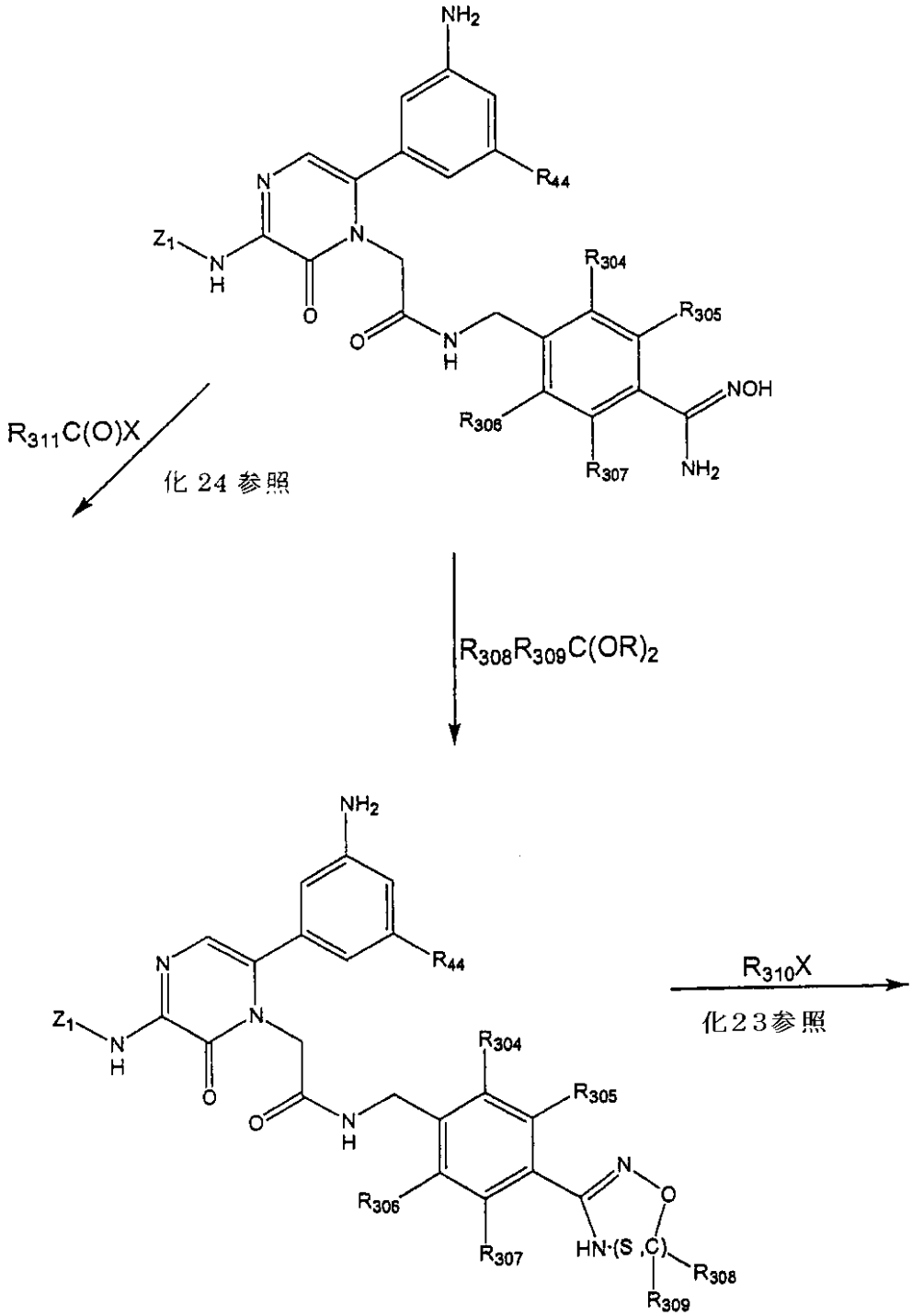
【０３０９】

【化２１】
スキーム１：



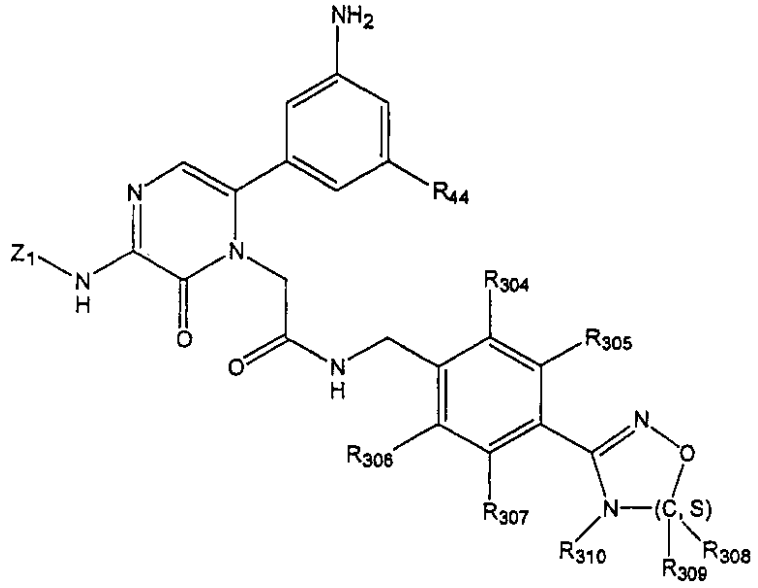
【０３１０】

【化２２】
スキーム１：(化21からの続き)

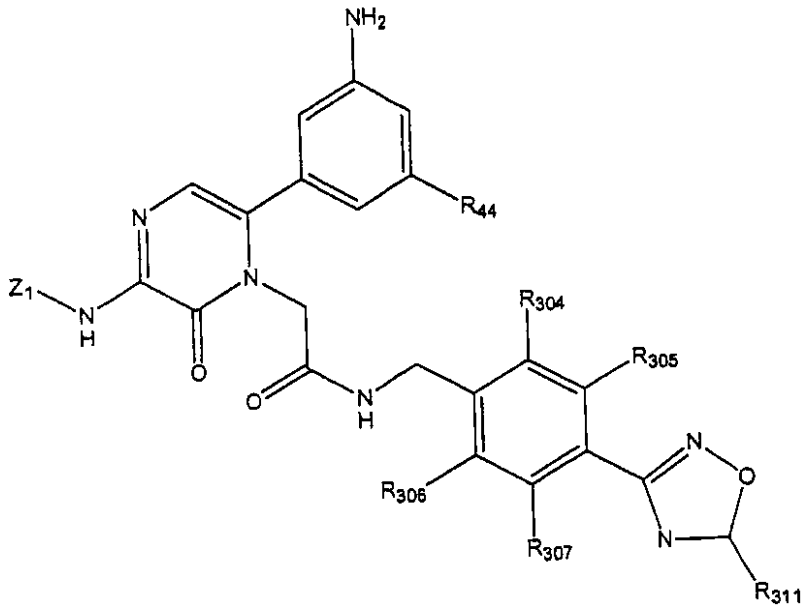


【０３１１】

【化２３】
スキーム１：(化 22 からの続き)

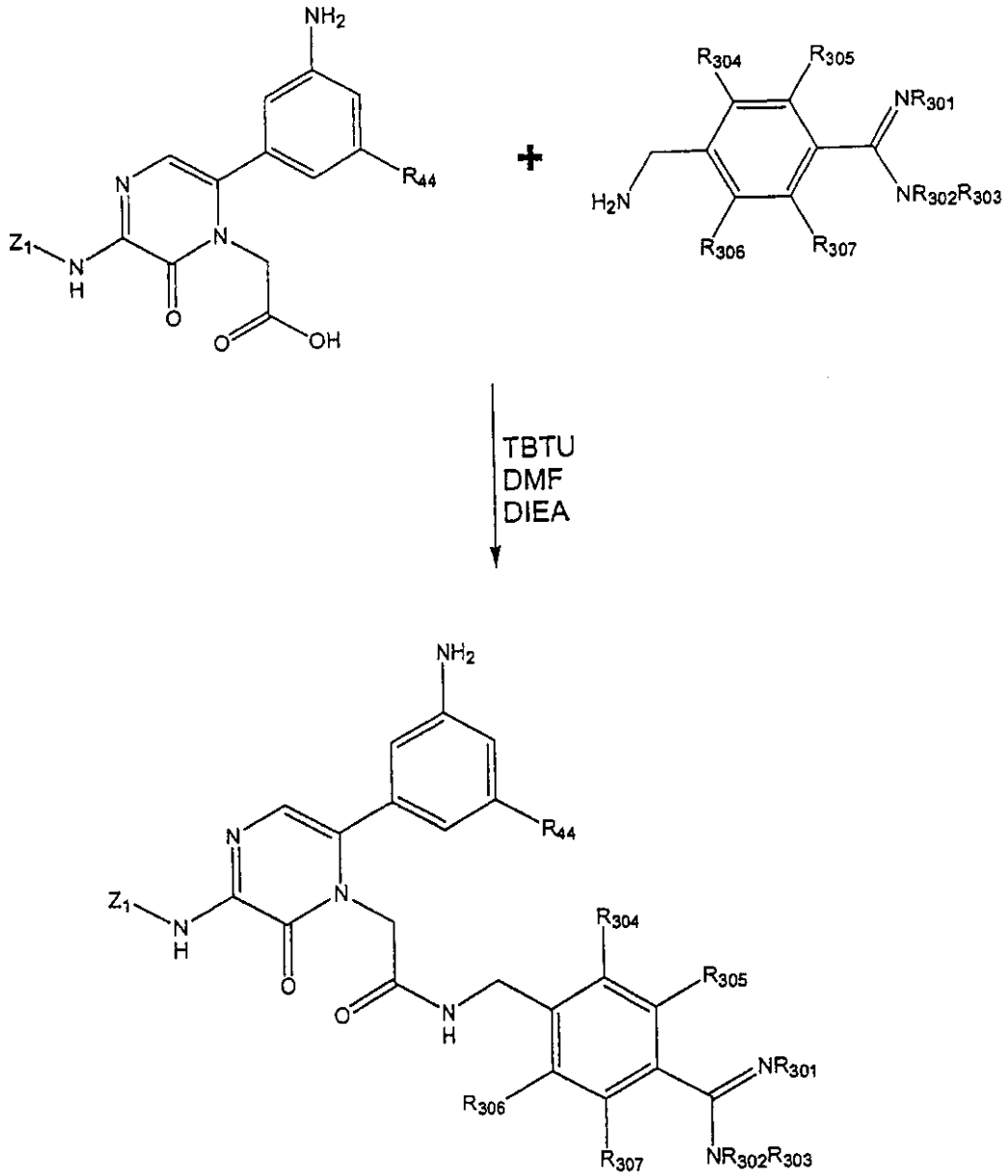


【０３１２】
【化２４】
スキーム１：(化 22 からの続き)



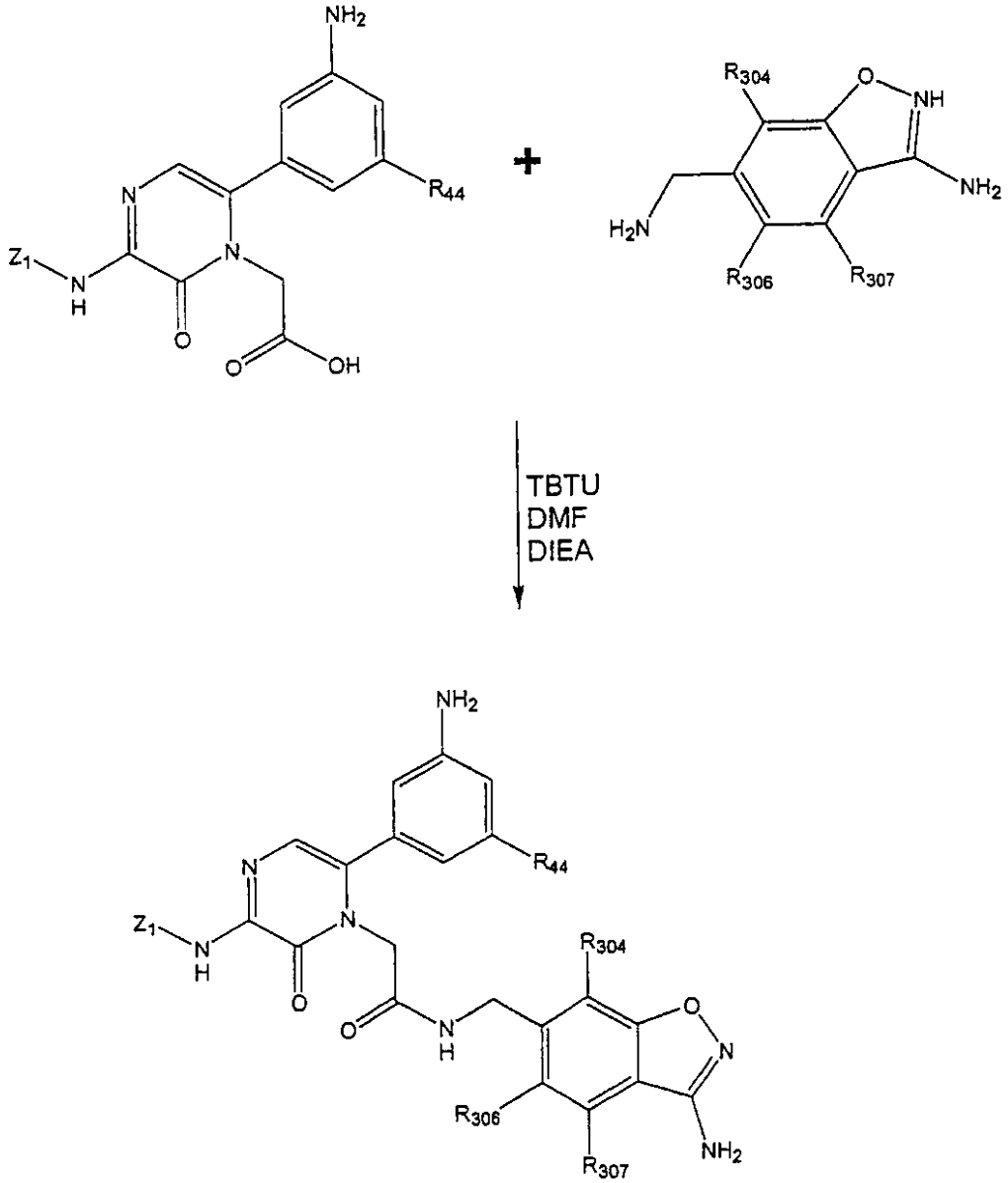
【０３１３】

【化２５】
スキーム 2a：



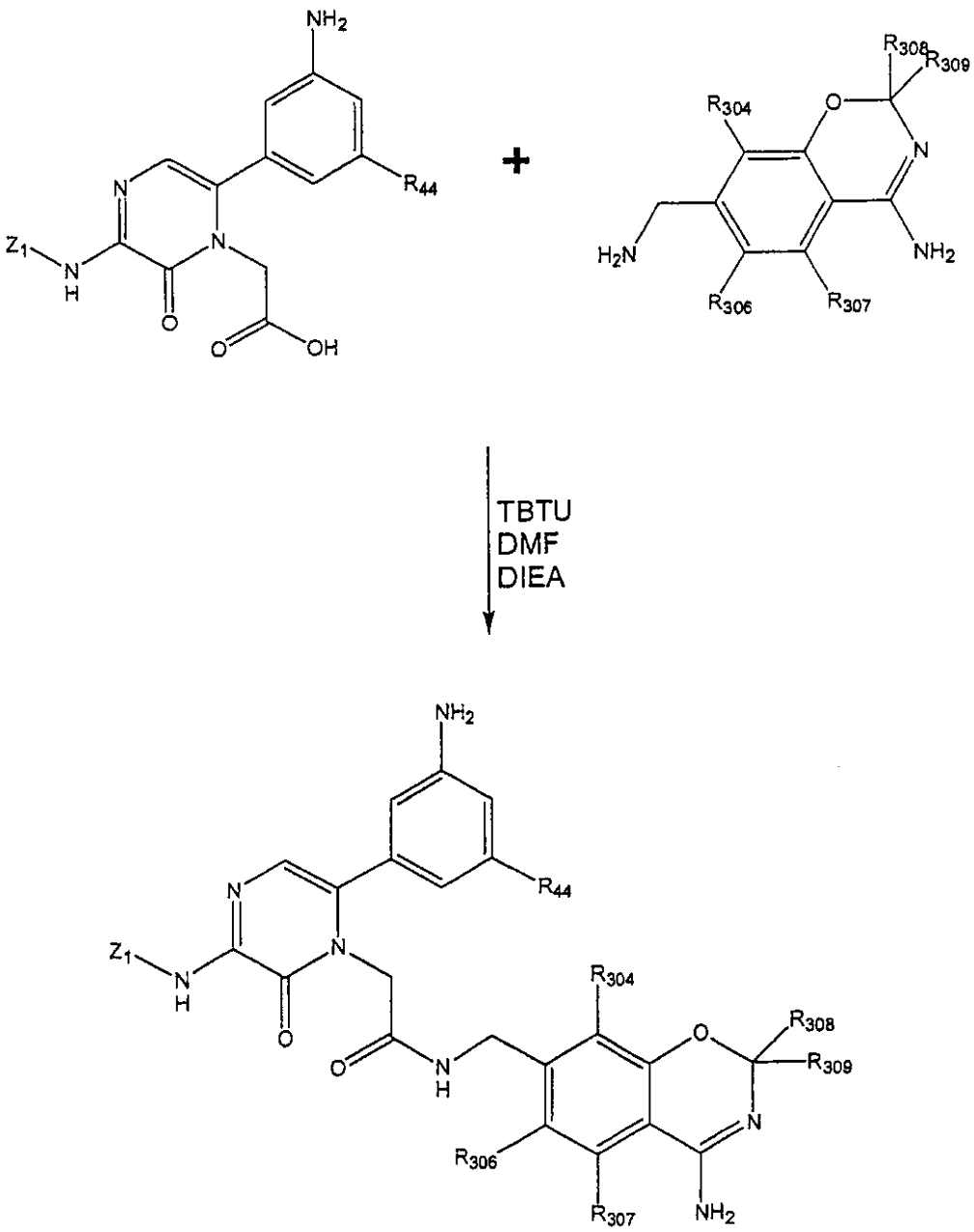
【０３１４】

【化２６】
スキーム2b：



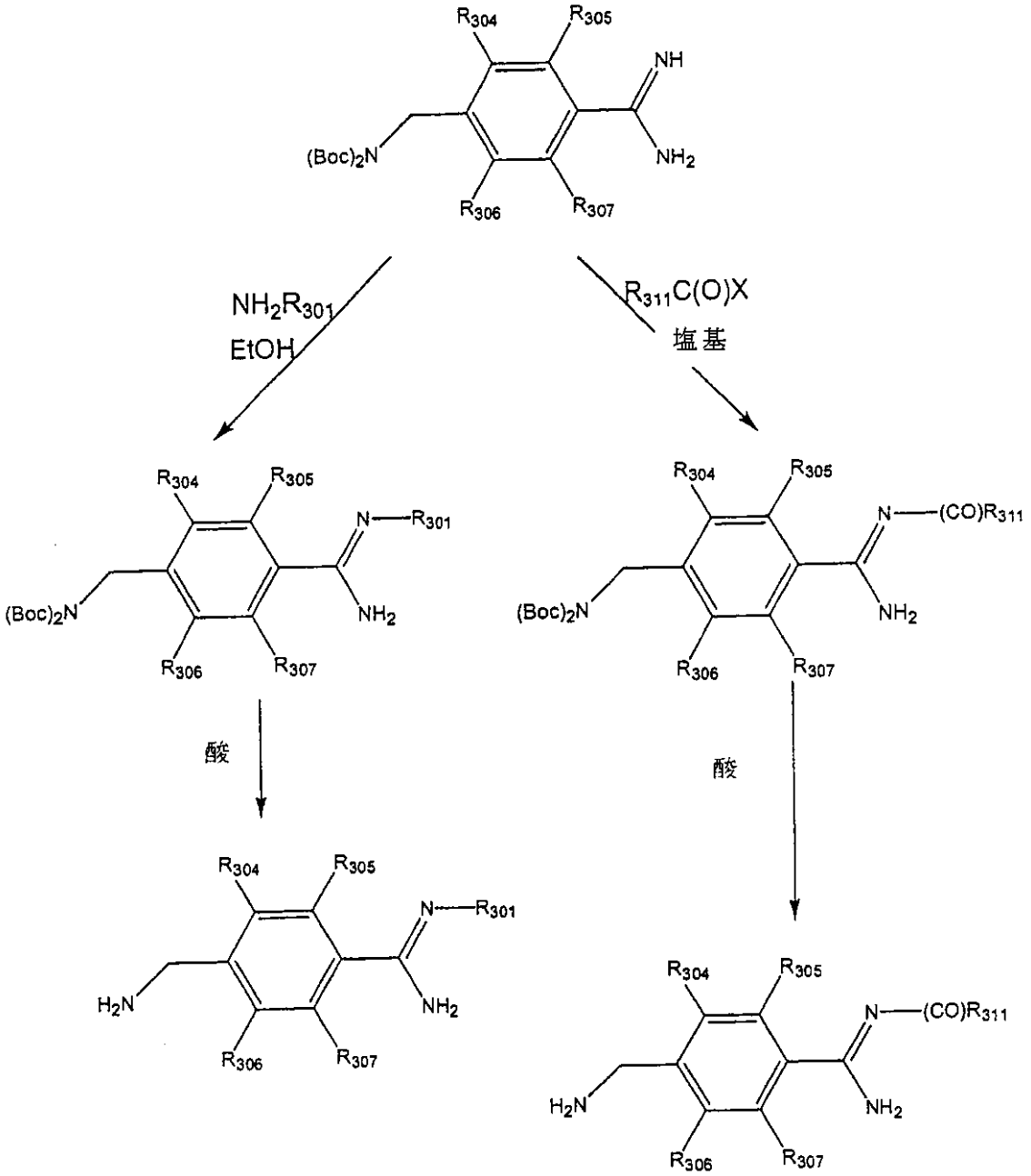
【０３１５】

【化２７】
スキーム2c：



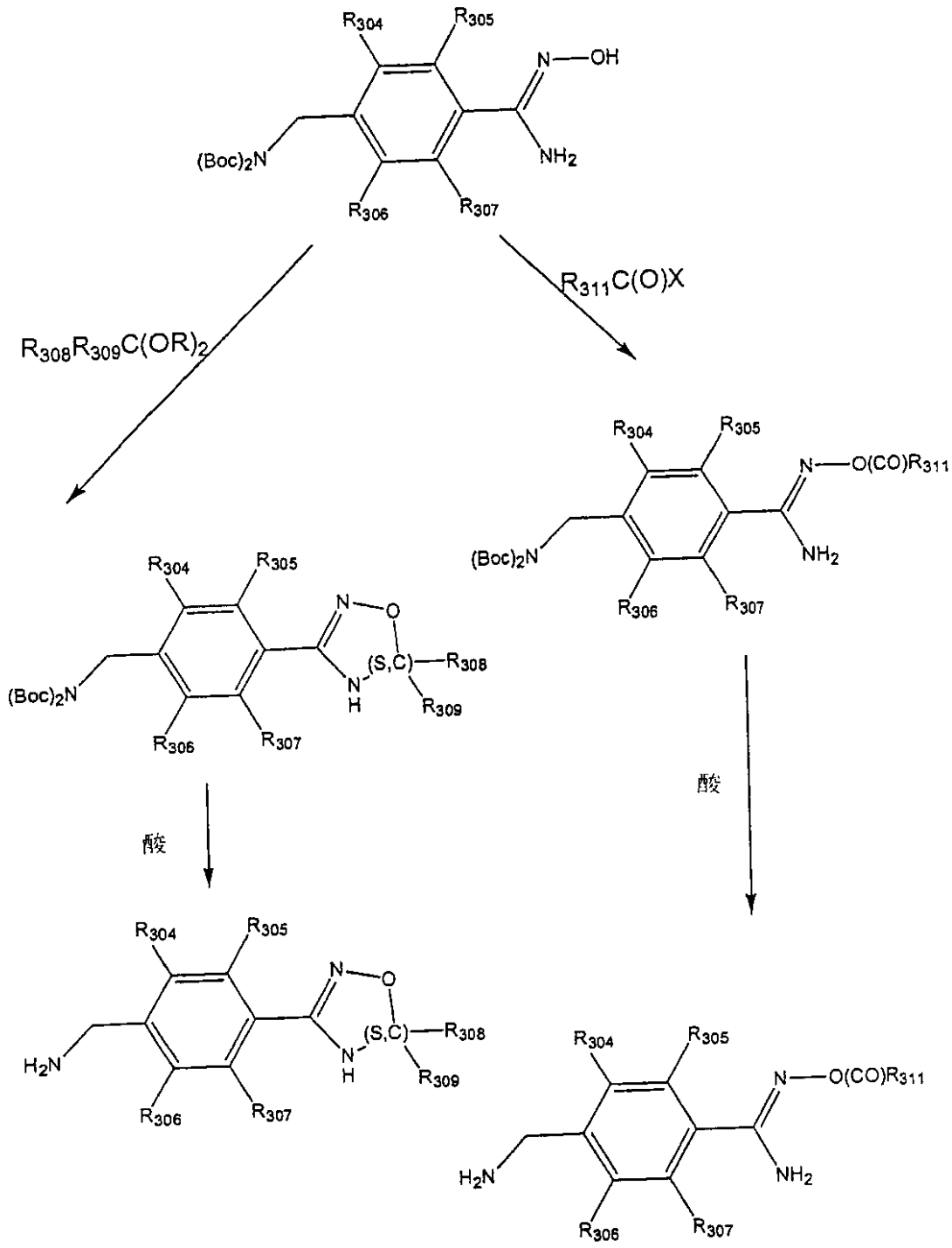
【０３１６】

【化２８】
スキーム３：



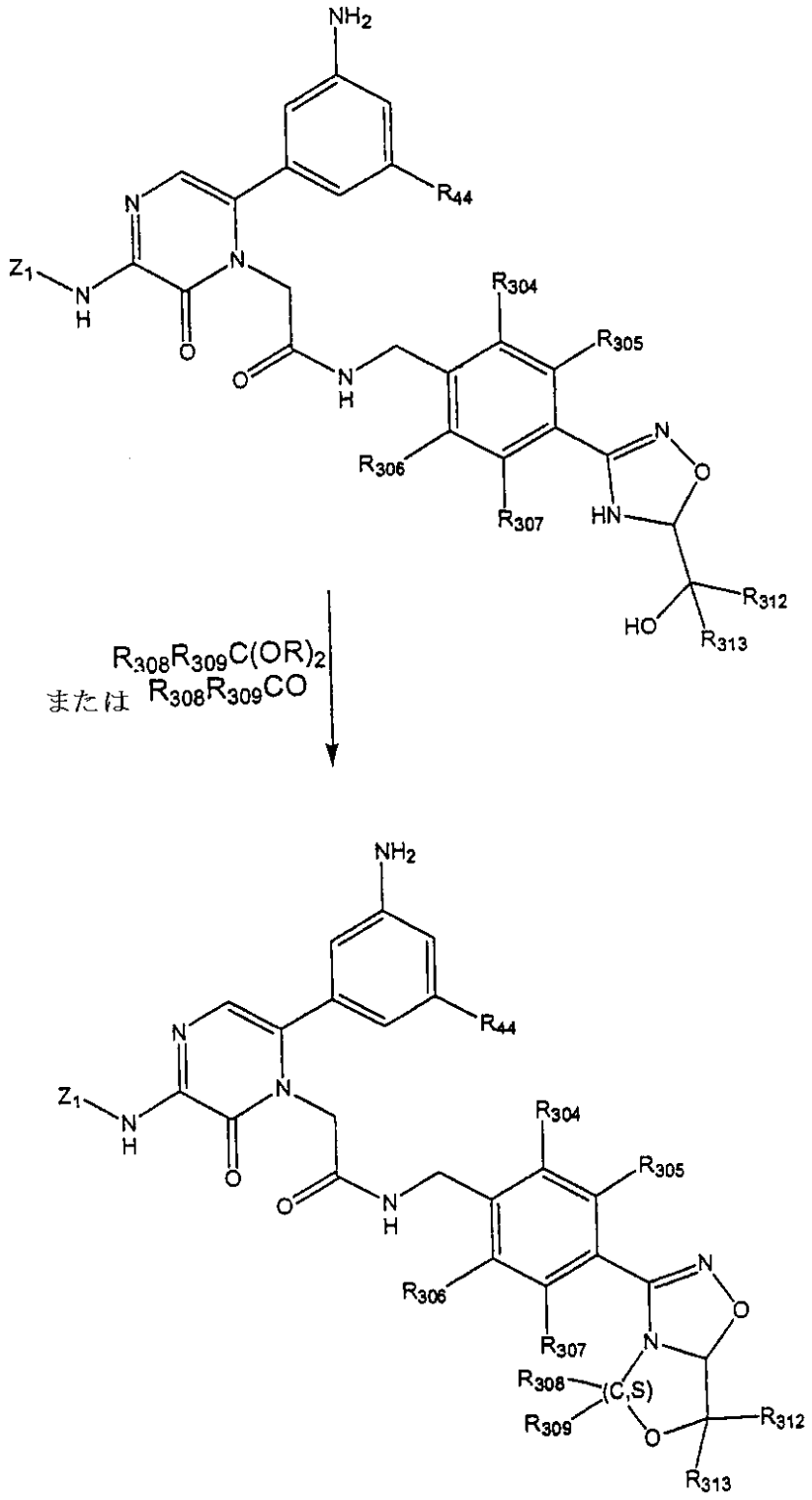
【０３１７】

【化２９】
スキーム４：



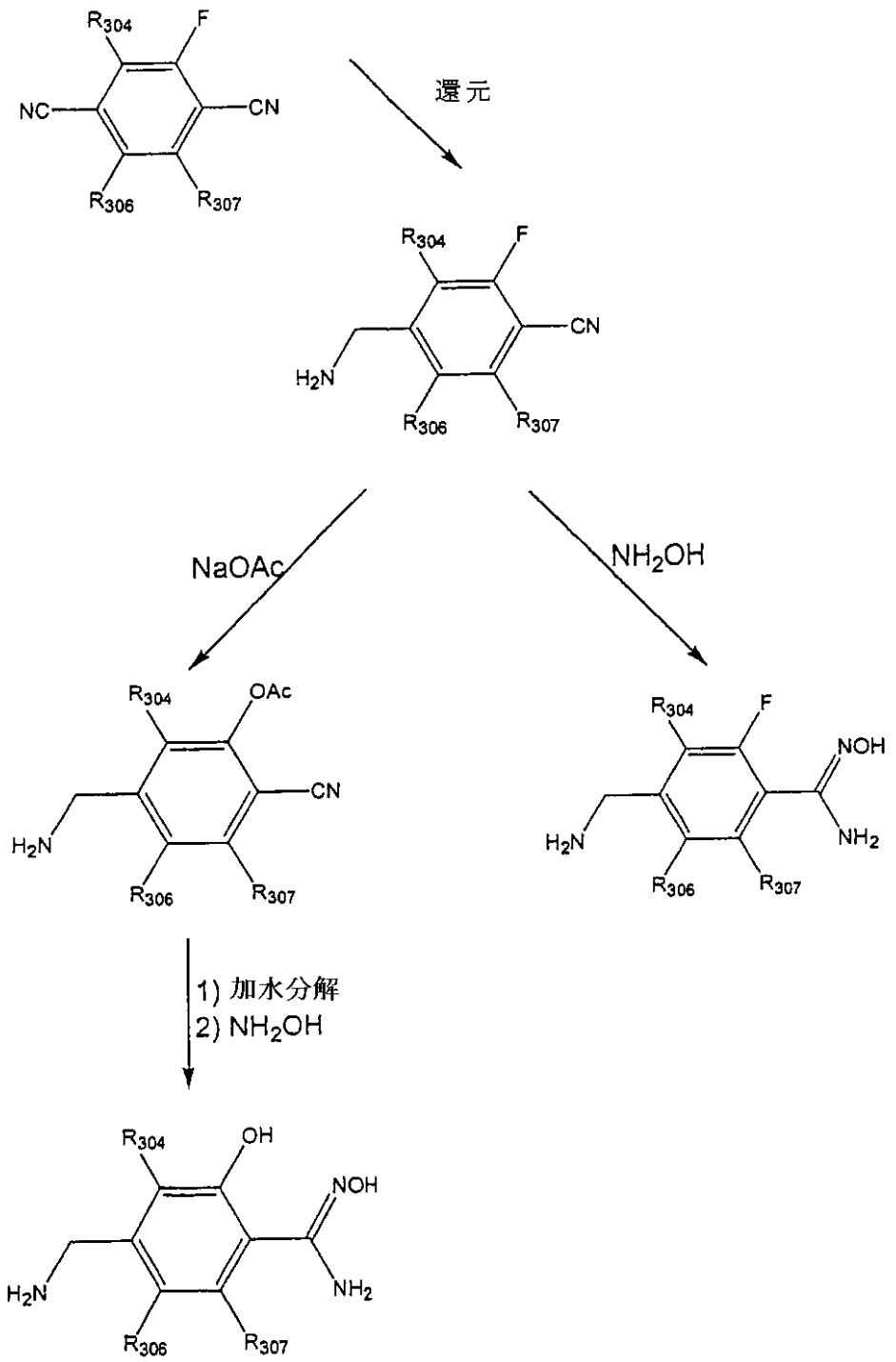
【０３１８】

【化３０】
スキーム５：



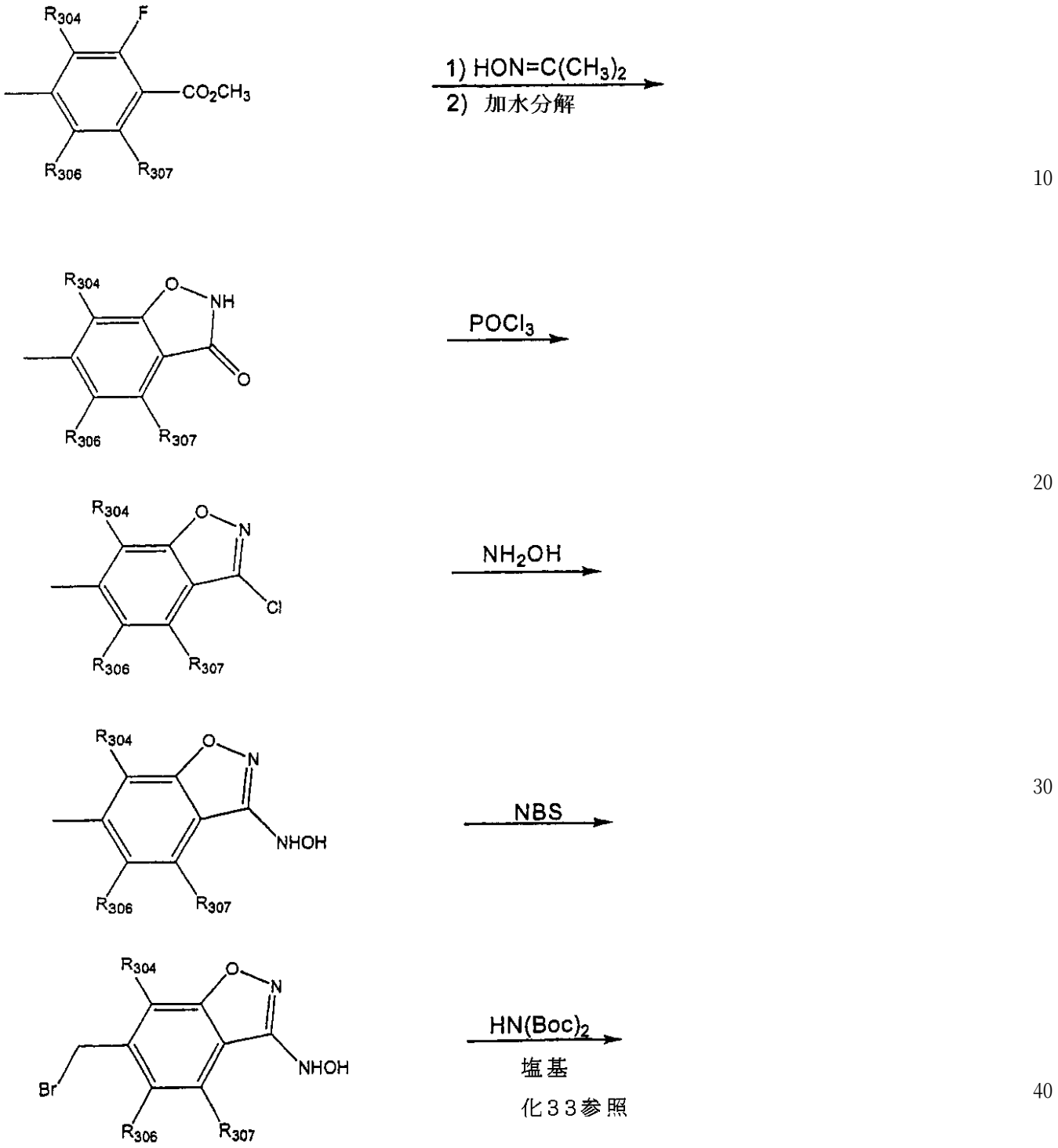
【０３１９】

【化３１】
スキーム６：



【０３２０】

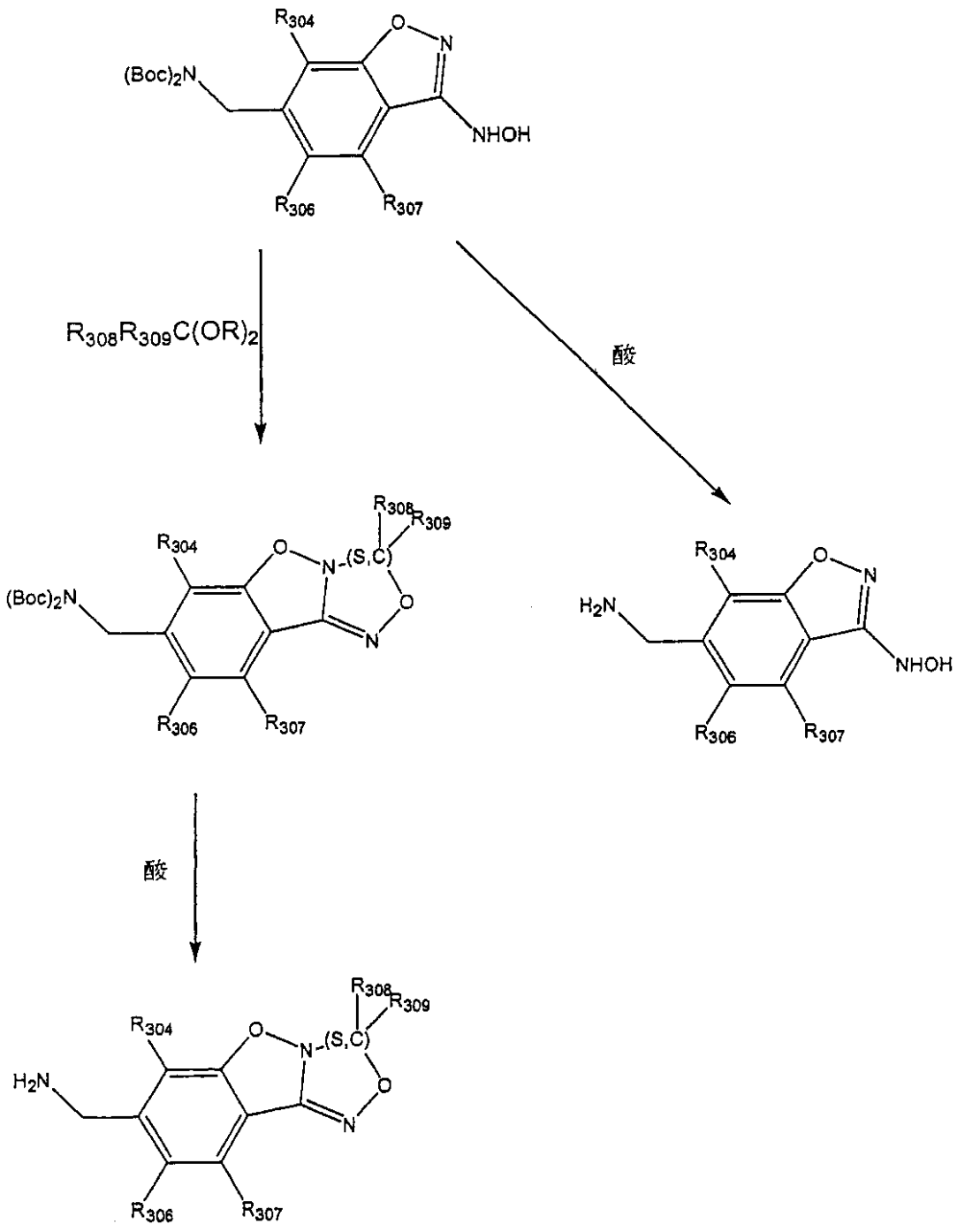
【化３２】
スキーム７：



【０３２１】

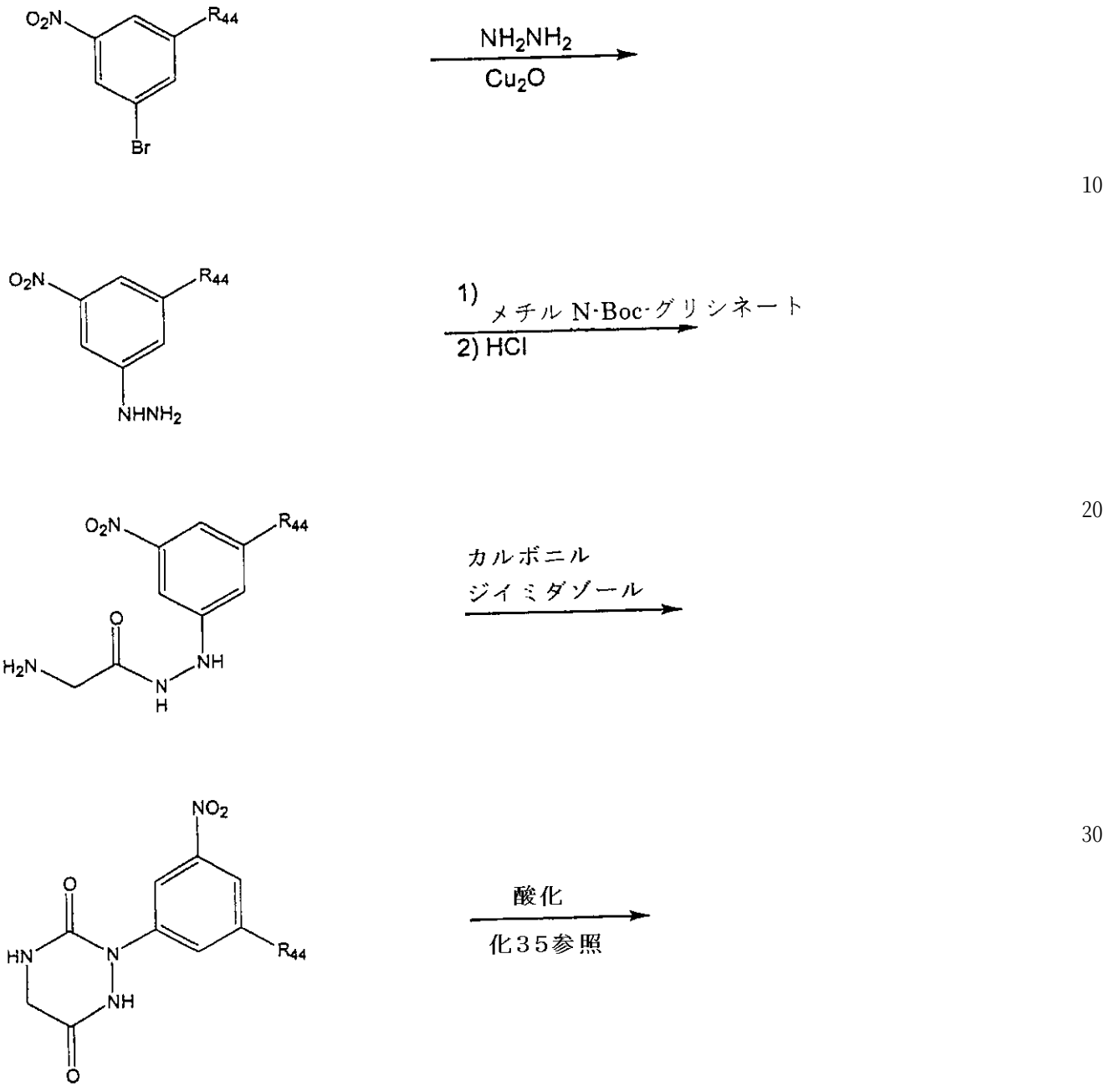
【化３３】

スキーム７：（化32からの続き）



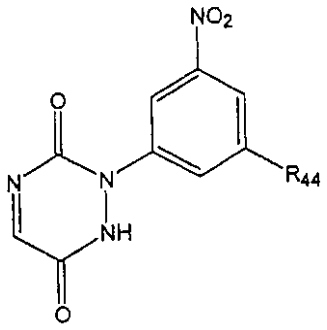
【０３２２】

【化３４】
スキーム８：

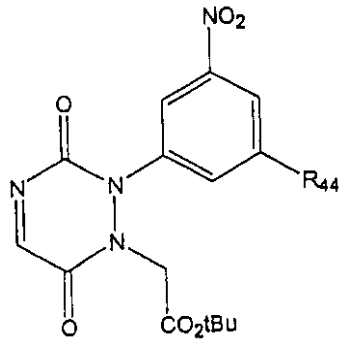


【０３２３】

【化３５】
スキーム８：（化34からの続き）

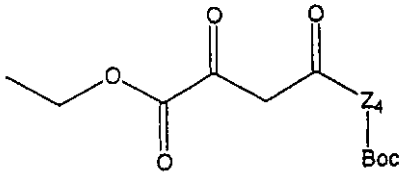


t-ブチルクロロアセテート

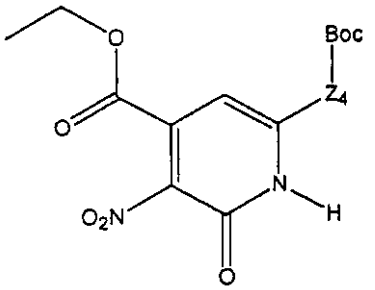


【０３２４】

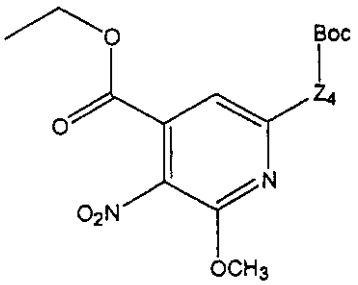
【化３６】
スキーム９：



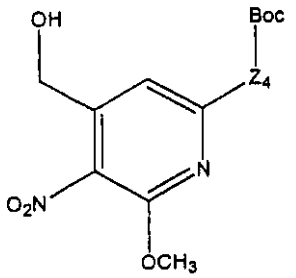
アンモニウム-2-ニトロアセトアミド



CH_2Cl_2
$(CH_3)_3O^+BF_4^-$



DIBAL/DCM



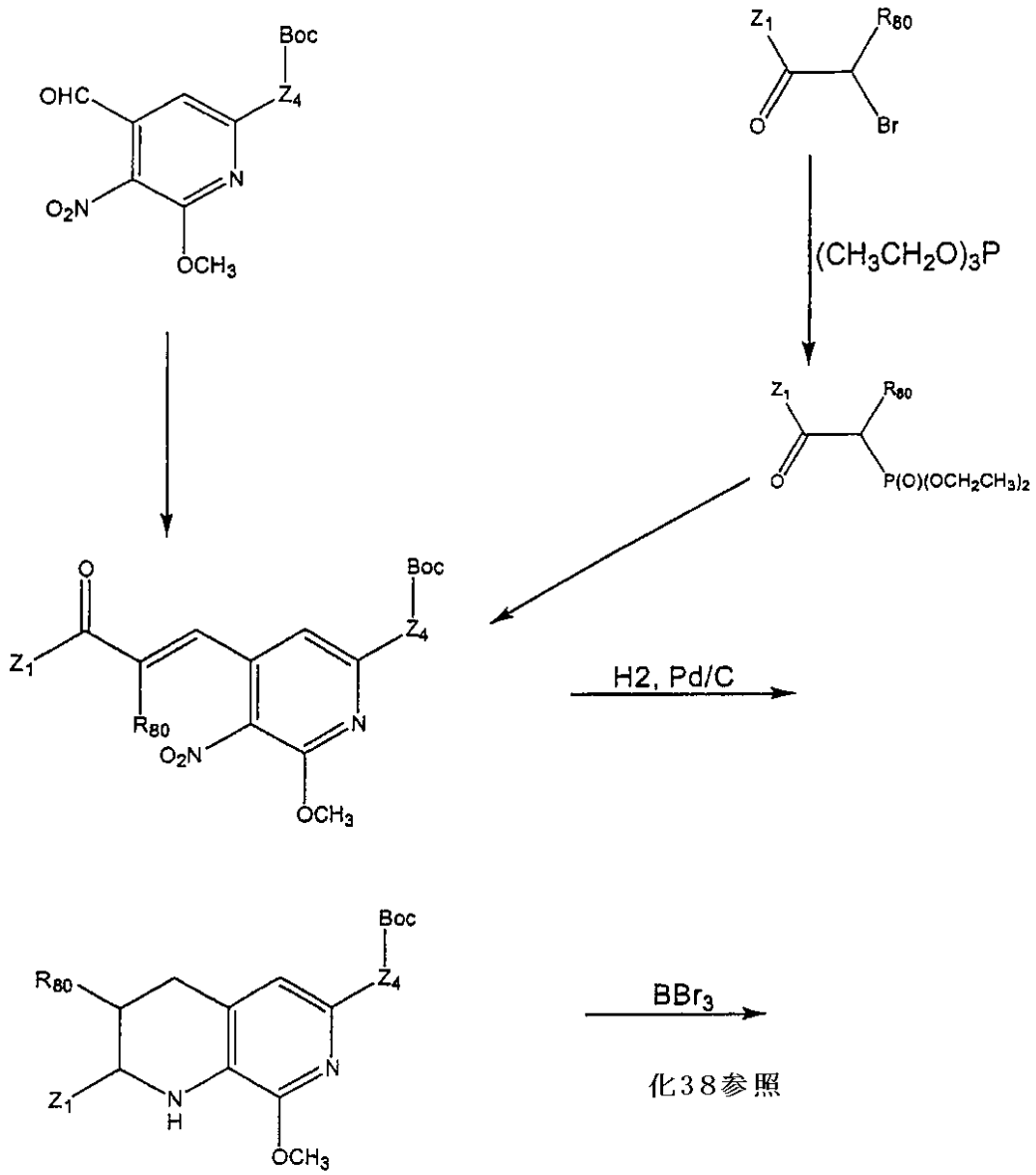
$COCl_2$
DMSO

化３７参照

【０３２５】

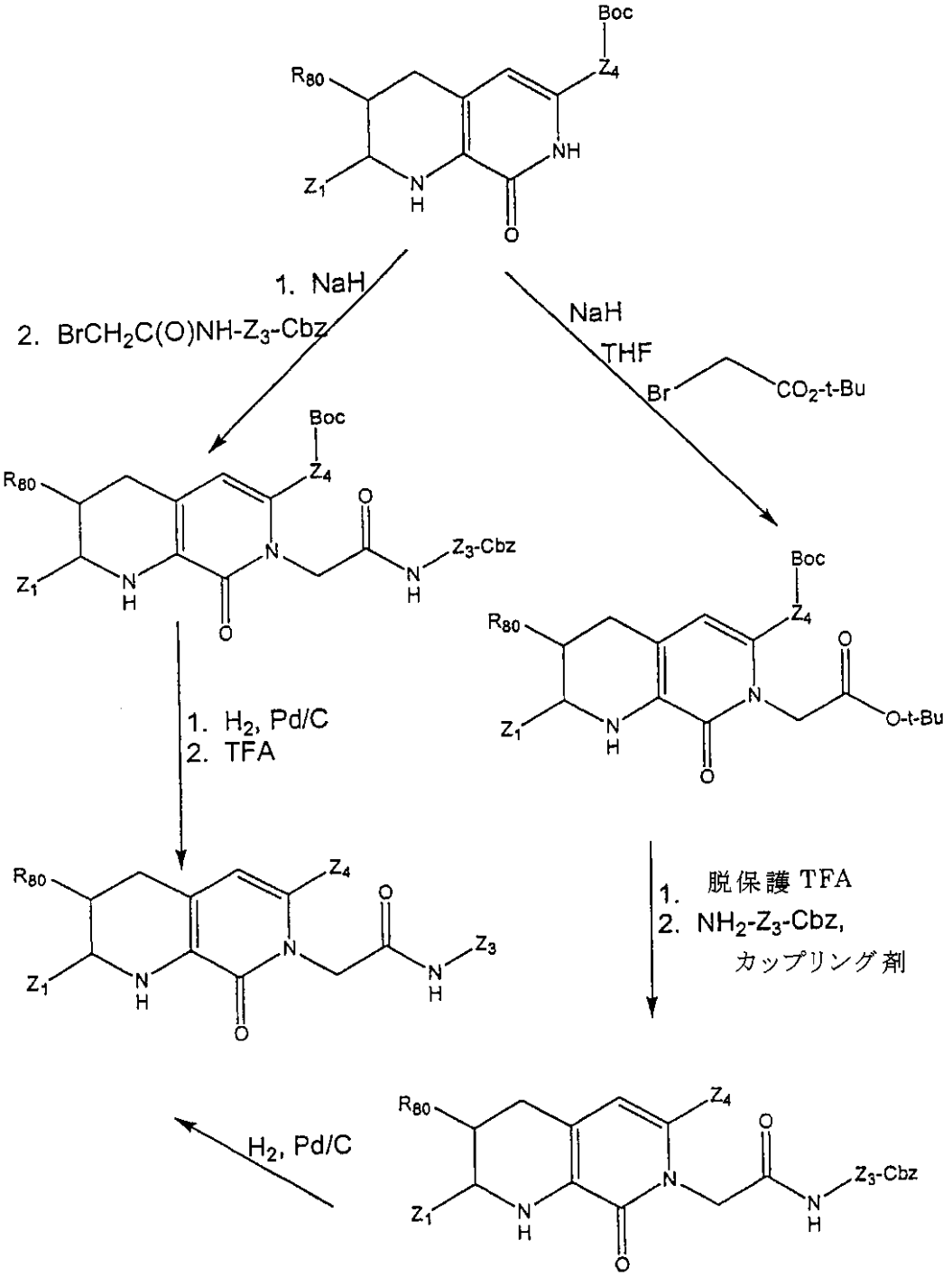
【化３７】

スキーム９：(化36からの続き)



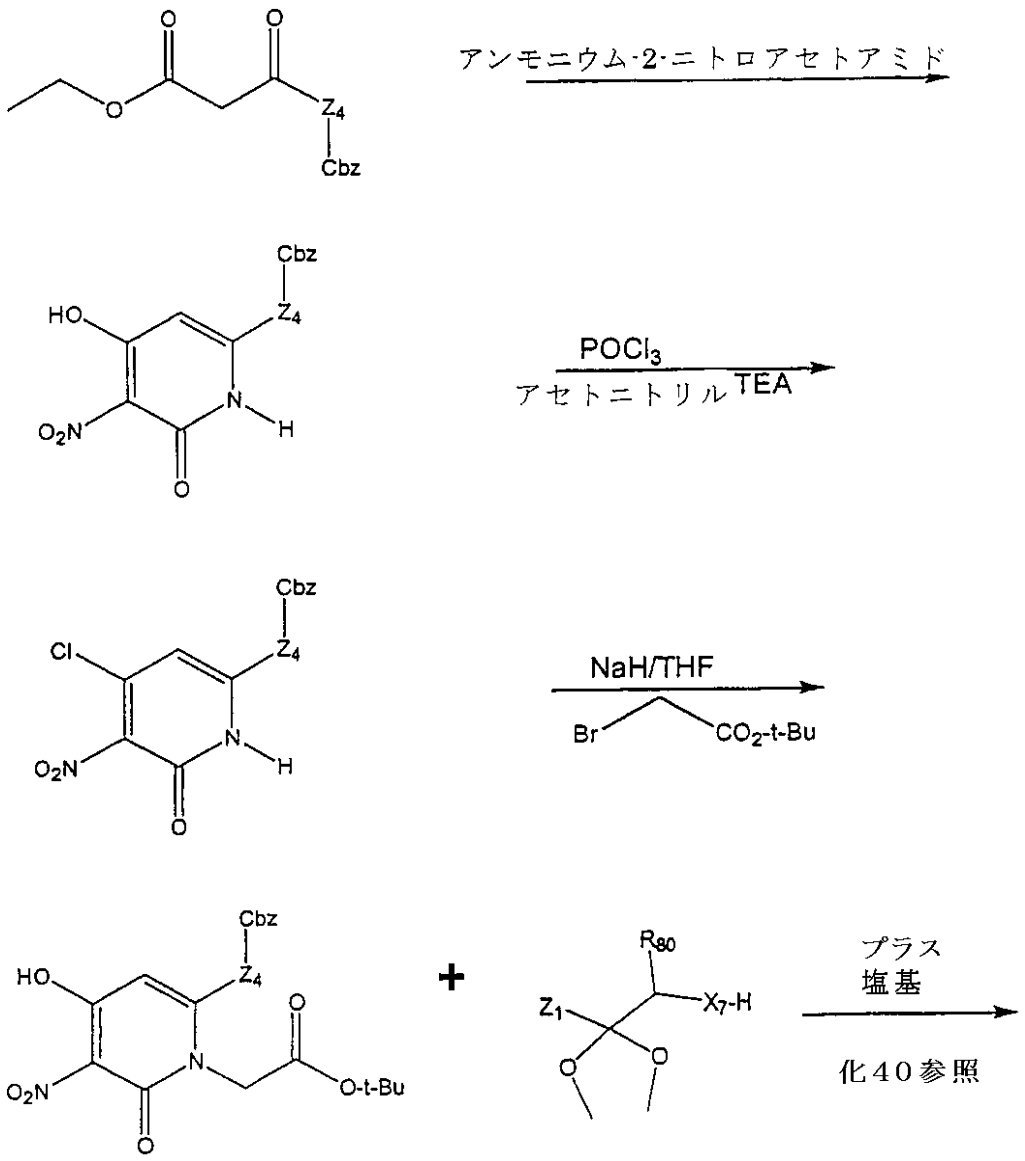
【０３２６】

【化３８】
スキーム９：（化３７からの続き）



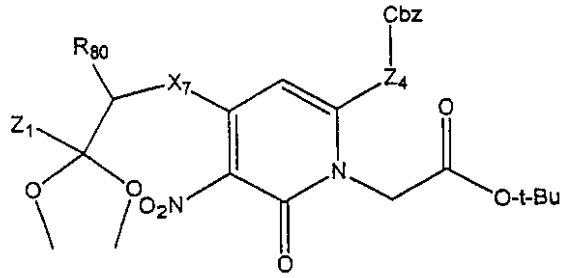
【０３２７】

【化３９】
スキーム 10：

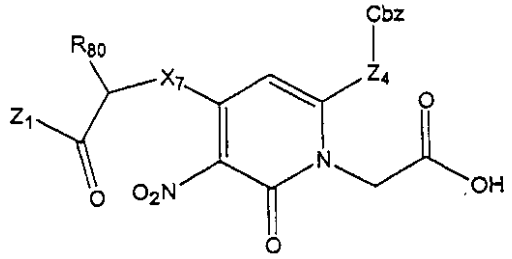


【０３２８】

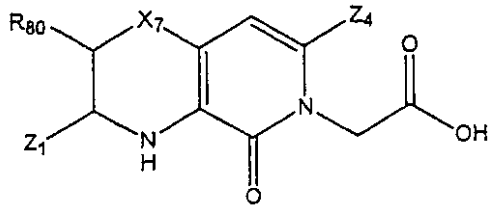
【化４０】
スキーム 10：(化３９からの続き)



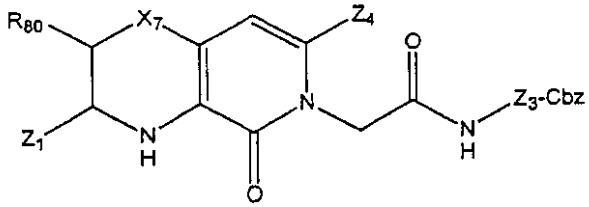
TFA/H_2O



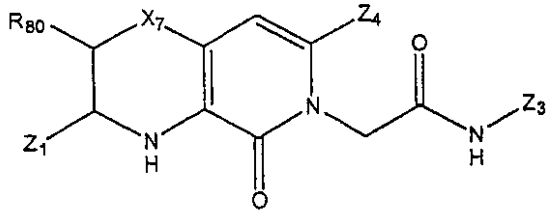
H_2,Pd/C



1. 脱保護 TFA
2. NH_2-Z_3-Cbz,
カップリング剤

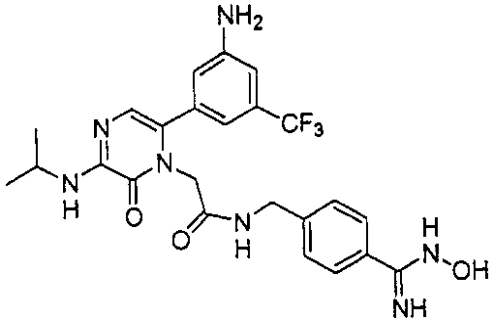


H_2, Pd/C



【０３２９】
実施例
実施例１
【０３３０】

【化４１】

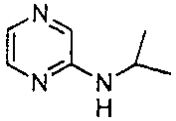


【０３３１】

N-イソプロピルアミノピラジン

【０３３２】

【化４２】



【０３３３】

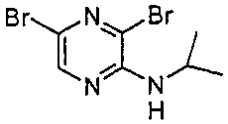
実施例１ａ　2-クロロピラジン(750g, 6.55mol)およびイソプロピルアミン(2L, 23.45mol)の溶液を加圧反応フラスコ内100psiの窒素下130℃で攪拌しつつ24時間加熱した。反応混合物を冷却し、1Lのメタノールで希釈し、続いて、4Lの酢酸エチルおよび4Lの水で希釈した。有機層を分離し、水溶液を2Lの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機溶液を2Lの水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物は、融点46.3℃を与えた。

【０３３４】

2-(N-イソプロピルアミノ)-3,5-ジブロモピラジン

【０３３５】

【化４３】



【０３３６】

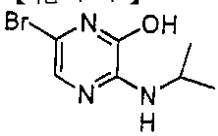
実施例１ｂ　N-イソプロピルアミノピラジン(514g, 3.747mol)の5.14Lジメチルスルホキシドおよび202mL水の溶液に、温度を40～50℃に保ちつつ30分間かけて、N-ブロモコハク酸イミド(1.866kg, 11.24mol)を加えた。添加完了後、反応混合物を冷却させ、続いて、周囲温度で24時間攪拌した。水溶液でワークアップすると、黒色オイルとして生成物を与えた。

【０３３７】

5-ブロモ-2-(N-イソプロピルアミノ)-3-ヒドロキシピラジン

【０３３８】

【化４４】



【０３３９】

実施例１ｃ　2-(N-イソプロピルアミノ)-3,5-ジブロモピラジンの水懸濁液に水酸化カリウム水溶液を加えた。生ずる懸濁液をほぼ18時間加熱還流すると、5-ブロモ-2-(N-イソプ

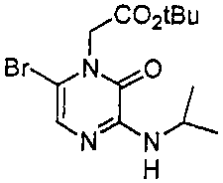
ロピルアミノ)-3-ヒドロキシピラジンを与えた。

【０３４０】

6-ブロモ-1-t-ブトキシカルボニルメチル-3-(N-イソプロピルアミノ)ピラジノン

【０３４１】

【化４５】



【０３４２】

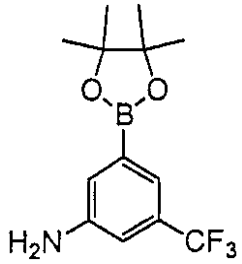
実施例１ｄ 3.3Lのテトラヒドロフランに、5-ブロモ-2-(N-イソプロピルアミノ)-3-ヒドロキシピラジン(600g, 2.585mol)およびカリウムt-ブトキシド(365.8ｇ, 3.1mol)を加えた。生ずる懸濁液を60℃に1時間加熱した。ついで、ｔ-ブチルブロモアセテート(605.15g, 3.1mol)の溶液を混合物に加えた。この混合物を60℃に4時間加熱し、ついで、室温で一晩放置した。ついで、混合物を2.5Lの水および2.5Lの酢酸エチルで希釈した。有機層を2.5Lの塩水で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサンですり潰し、濾過すると、573gのオフホワイト固体を与えた。

【０３４３】

3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン

【０３４４】

【化４６】



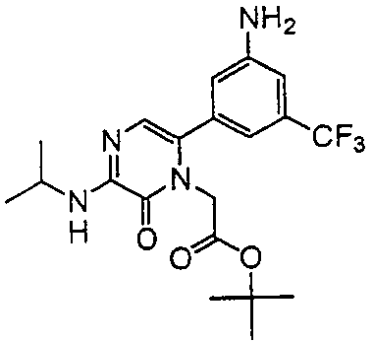
【０３４５】

実施例１ｅ マグネチックスターラー、冷水コンデンサー、加熱マントル、熱電対を備えた100mlの3径丸底フラスコに、窒素下、3-アミノ-5-ブロモベンゾトリフルオライド(1.0g, 4.17mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(50ml, 645.7mmol)、ビス(ピナコレート)ジボラン(1.06g, 4.17mmol)を加え、反応混合物に窒素をバブルさせつつ、1時間攪拌した。反応混合物に、酢酸カリウム(1.23g, 12.50mmol)を加え、攪拌を30分間継続した。反応混合物〔1,1‘-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン〕に、ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体(1:1)(0.102g, 0.125mmol)を加えた。窒素パージを中断した。反応物を84℃まで緩やかに温め、その温度に16時間維持した。50酢酸エチル/50ヘキサンでTLCにかけ、ヨウ素で発現させると、LCMSは、生成物の存在を指示した。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、3ｘ100mlの塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカプラグを介して濾過し、濃縮すると、2.04gの黒色オイルを与えた。^{1}HNMRは、所望される生成物およびN,N-ジメチルホルムアミドを指示した。粗製の黒色オイルをジエチルエーテルに溶解させ、3ｘ100mlの水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、1.05g(88%)の褐色オイルを与えた。

【０３４６】

【化４７】
LCMS(0～95アセトニトリル，10分で)：6.98分
Mass spec: M + H = 288.
NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ^1H δ 1.325 ppm (12 H, s), 3.797 ppm (2 H, broad s), 6.966 ppm (1 H, s), 7.252 ppm (1 H, s), 7.428 ppm (1 H,s); ^{19}F -63.190 ppm (3 F, s).

【０３４７】
t-ブチル〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート

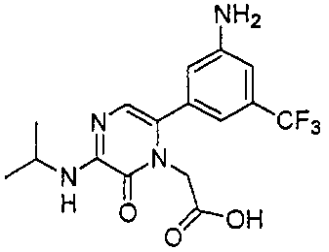
【０３４８】
【化４８】


【０３４９】
実施例１ｆ マグネチックスターラー、冷水コンデンサーおよび加熱マントルを備えた250mlの3径丸底フラスコに、窒素下、実施例１aからの3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(2.0g, 6.97mmol)、t-ブチル〔6-ブロモ-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート(2.16g, 6.25mmol)およびジオキサン(100ml, 1.17mol)を加えた。反応混合物に、炭酸セシウム(2.44g, 7.5mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.0g, 0.865mmol)を加え、15時間加熱還流した。50酢酸エチル/50ヘキサンでTLCにかけ、ヨウ素で発現させ、MSは、生成物の存在を指示した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、2x100mlの酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、5.24gの赤黒色オイルを与えた。ついで、粗製の生成物をシリカ上クロマトグラフィーにかけ、5%エタノール/95%ジクロロメタンで溶離させると、25mlの画分を得た。所望される生成物は、画分40-45で単離された。1.53g(57%)の淡いオレンジがかった白色の固体が回収された。

【０３５０】
【化４９】
Mass spec: M + H 427.
NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ^1H δ 1.265 ppm (6 H, d), 1.413 ppm (9 H, s), 3.988 ppm (2 H,broad s), 4.178 ppm (1 H, m), 4.349 ppm (2 H,s), 6.105 ppm (1 H, broad s), 6.743 (1 H, s), 6.772 ppm (1 H, s), 6.898 ppm (1 H, s), 6.921 ppm (1 H, s); ^{19}F δ 63.418 ppm (3 F, s).

【０３５１】

【化５０】



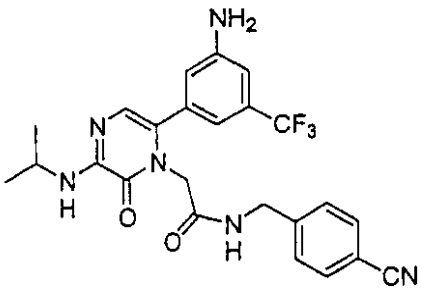
【０３５２】

実施例１ｇ　実施例1fの生成物の2.6g(6.1mmol)を、撹拌しつつ、15mLのTFA中で90分間加水分解した。溶剤を蒸発させ、残渣をEtOAｃに再溶解させ、これを、ついで、蒸発乾固させた。収率：2.9g(6.0mmol, 98%)固体形。

【０３５３】

【化５１】

Mass spec: M + H = 371.4



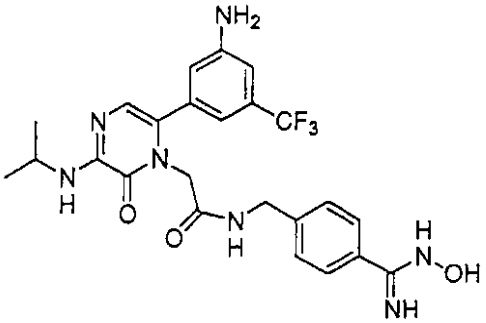
【０３５４】

実施例１ｈ　3.32g(10mmol)のN,N-ジ-Boc-4-アミノベンゾニトリルを50mLのCH_2Cl_2/TFA(4:1)中で30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。12時間撹拌して、実施例1gの生成物2.9g(6.0mmol)を2.25g(7mmol)のTBTUおよび3.5mL(20mmol)のDIPEAの存在で、40mLのDMF中4-アミノベンゾニトリルと12時間撹拌してカップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を添加することにより生成物を沈殿させ、濾過した。収率2.2g(4.5mmol, 76%)白色固体。

【０３５５】

【化５２】

Mass spec: M + H = 485.3



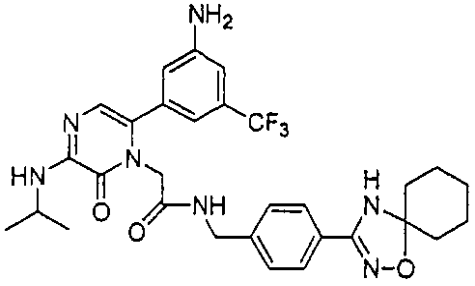
【０３５６】

実施例１　実施例１hの生成物2.2g(4.5mmol)を50ｍLのEtOHに溶解させた。1.44g(20mmol)のヒドロキシルアミンHClおよび4.4mL(25mmol)のDIPEAを溶液に加え、混合物を3時間還流した。EtOHをついで蒸発させ、200mLの水を添加することにより生成物を沈殿させた。生成物を濾過し、乾燥させた。アセトニトルの勾配(10～50%AcN、30分で)を使用して、粗製の生成物(1.1ｇ)を分取用HPLCで精製すると、33%AcN,での標題生成物1.1g(67%)白色固体を生成した。

【０３５７】
【化５３】
Mass spec: M + H = 518.3
^{1}H NMR: 300 MHz, CD_3OD: δ 7.66-7.61 (d, 2H), 7.47-7.42 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.85 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H) and 1.40-1.34 (m, 6H).
^{19}F NMR: 300 MHz, CD_3OD: δ -64.9 (s, 3F) and -75.5 (s, 6F).

【０３５８】
【化５４】
元素分析:
測定値 C: 43.60 H: 3.69 N: 12.94
計算値 C: 43.38 H: 3.87 N: 12.47

【０３５９】
実施例２

【０３６０】
【化５５】


【０３６１】
実施例１の生成物(258mg, 0.0005mol)およびシクロヘキサノンジメチルケタール(360mg, 0.0025mol)を酢酸および1,2-ジクロロエタンの1：1混合物4.0mlに溶解させた。混合物を0.5時間緩やかに還流させた。HPLC〔0～95%MeCN/H_2O*TFA,, 6分間かけて〕は、N-ヒドロキシベンズアミジンが消費されたことを示した(“*TFA”は、0.05%TFA含有”を表す。)。ついで、反応混合物を濃縮した。残渣をアセトンですり潰し、固体を濾過し、Et_2Oで洗浄し、吸引乾燥すると、233mgの固体を生成した。

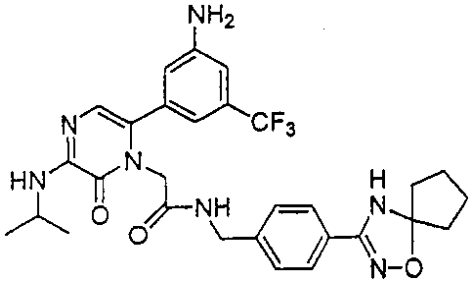
【０３６２】
【化５６】
$C_{30}H_{34}N_7F_3O_3$ +1.0 HOAc +0.5 H_2O +0.25 アセトン
についての計算値

元素:
理論値 C: 57.74; H: 5.99; N: 14.39
測定値 C: 57.68; H: 5.87; N: 14.15.

【０３６３】
実施例３

【０３６４】

【化５７】



【０３６５】

実施例１の生成物(258mg；0.0005mol)およびシクロペンタノンジメチルケタール(325mg，0.0025mol)を酢酸および1,2-ジクロロエタンの1：1混合物4.0mlに溶解させた。混合物を0.5時間緩やかに還流させ、上記のようにワークアップすると、103mgの固体を生成した。

【０３６６】

【化５８】

$C_{29}H_{32}N_7F_3O_3$ +0.8 HOAc +1.0 アセトンについての計算値

元素：

理論値 C: 58.51; H: 6.02; N: 14.22

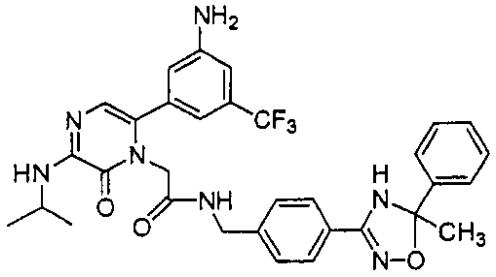
測定値 C: 58.90; H: 5.73; N: 13.80.

【０３６７】

実施例４

【０３６８】

【化５９】



【０３６９】

N-ヒドロキシルベンズアミジン(258mg；0.0005mol)および(1,1-ジメトキシエチル)ベンゼン(415ｍｇ；0.0025mol)を酢酸および1,2-ジクロロエタンの1：1混合物4.0mlに溶解させた。混合物を0.5時間緩やかに還流させ、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーにかけ、MeOH/CH_2Cl_2系で溶離すると、59mgの固体を生成した。

【０３７０】

【化６０】

$C_{32}H_{32}N_7F_3O_3$ +0.75 H_2O; についての計算値

元素：

理論値 C: 60.70; H: 5.33; N: 15.49

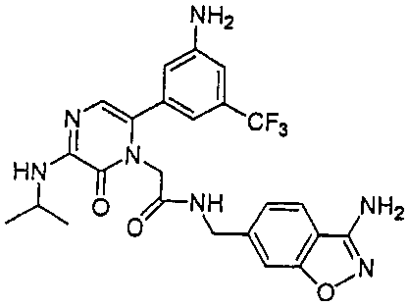
測定値 C: 60.73; H: 5.02; N: 15.02.

【０３７１】

実施例５

【０３７２】

【化６１】



【０３７３】

カルボン酸(1.1g；0.0025mol)、ベンジルアミンHCl(0.5g；0.0025mol)、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)(1.6g；0.0125mol)およびTBTU(0.882g,；0.11275mol)をDMF15mlに溶解させ、18時間攪拌した。反応混合物を50mlの水に注ぎ、固体を濾過すると、1.0gを生成した。

【０３７４】

【化６２】

Mass Spec: M+H= 516.

^{1}HMR(MeOD): δ ppm 1.25 (d, 6H); 4.09 (sep, 1H); 4.48 (s, 1H); 4.51 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.84 (s, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.67 (d, 1H).

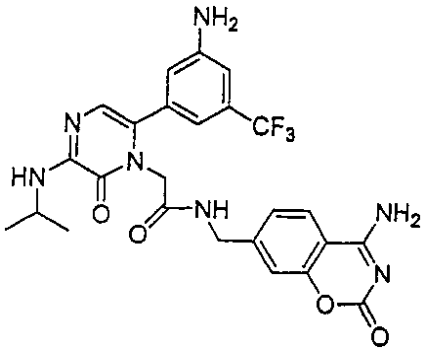
^{19}FMR (MeOD): δ ppm -64.83.

【０３７５】

実施例６

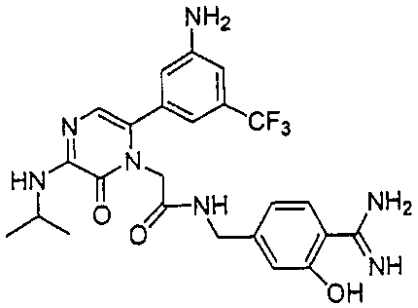
【０３７６】

【化６３】



【０３７７】

【化６４】



【０３７８】

実施例６ａ　実施例5の生成物(1.0g；0.0019mol)および蟻酸アンモニウム(244mg；0.0038mol)をMeOH(20ml)に溶解させ、混合物を介してN_2ガスをバブルさせた。Pdブラック(100mg)をMeOH(3ml)に懸濁させ、上記混合物に加えた。0.5時間後、出発物質がなお存在した。

酢酸アンモニウムのさらなる部分(244mg)を加えた。0.5時間後、残りの出発物質が消費された。反応混合物を濾過し、濃縮すると、1.2g の固体を生成した。

【０３７９】

【化６５】

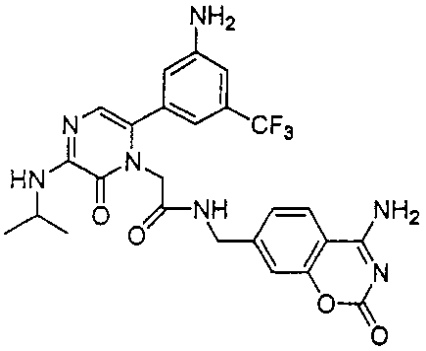
Mass Spec: M + H = 518.

^{1}H NMR(MeOD): δ ppm 1.25 (d, 6H); 4.09 (sep, 1H); 4.32 (s, 1H); 4.49 (s, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.77 (d, 1H); 6.85 (s, 2H); 6.86 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 7.56 (d, 1H).

^{19}F NMR (MeOD): δ ppm -64.80.

【０３８０】

【化６６】



【０３８１】

実施例６ 実施例６aの生成物(517mg；0.001mol)およびトリエチルアミン(303mg；0.003mol)をDMF(5.0ml)に溶解させた。混合物に、1、1’-カルボニルジイミダゾール(648mg；0.004mol)を加え、混合物を18時間攪拌した。混合物を50mlの水に注ぎ、固体を濾過した。固体をMeOHですり潰し、濾過すると、211mg の固体を生成した。

【０３８２】

【化６７】

$C_{25}H_{24}N_7F_3O_4$ +3.5 H_2O についての計算値

元素:

理論値 C: 49.50; H: 5.15; N: 16.16

測定値 C: 49.46; H: 5.06; N: 15.96.

Mass Spec: M+H = 544.

^{1}HMR(DMSO): δ ppm 1.15 (d, 6H); 4.07 (sep, 1H); 4.32 (s, 1H); 4.34 (s, 1H); 6.66 (s; 1H); 6.74 (broad s, 2H); 6.85 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.96 (s, 1H); 7.97 (d, 1H).

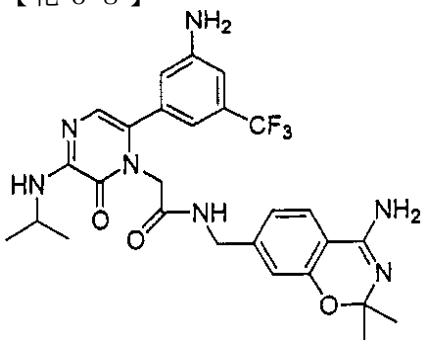
^{19}FMR (DMSO): δ ppm -62.47.

【０３８３】

実施例７

【０３８４】

【化６８】



【０３８５】

実施例６aの生成物(517mg；0.001mol)および2,2-ジメトキシプロパン(10ml)を酢酸および1,2-ジクロロエタンの1：1混合物10.0mlに溶解させ、3日間還流させた。HPLCは、２つの新しい成分を示した。反応混合物を濃縮し、RPLC(0～60%MeCN/H2O*THFで6分間かけて)により精製した。生成物の保持時間は、3.79分であり、60mgのガラスを生成した。

【０３８６】

【化６９】

$C_{27}H_{30}N_7F_3O_3$ + 2.5 TFA + 1.0 H_2O;

元素：

理論値 C: 44.66; H: 4.04; N: 11.39

測定値 C: 44.48; H: 4.71; N: 9.45.

【０３８７】

【化７０】

Mass Spec: M+H = 558.

^{1}HMR(MeOD): δ ppm 1.36 (d, 6H); 1.66 (s, 6H); 4.05 (sep, 1H); 4.45 (s, 1H); 4.55 (s, 1H); 6.65 (s, 1H); 6.86 (broad s, 2H); 6.97 (s, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.87 (d, 1H).

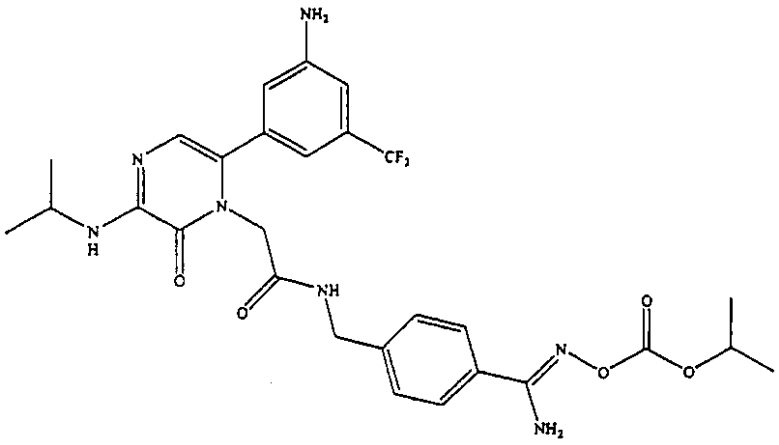
^{19}FMR (MeOD): δ ppm -64.85 and -77.42.

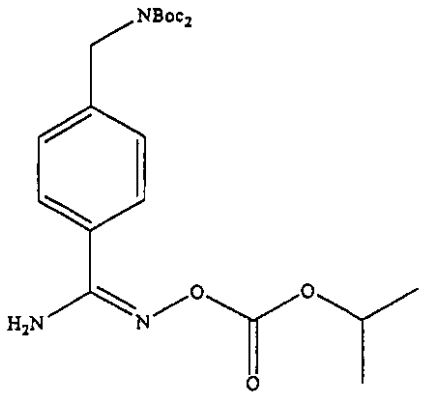
【０３８８】

実施例８

【０３８９】

【化７１】





【０３９０】

実施例８ａ　250mLのRBFに、NaH(60%, 0.54g, 14mmol)の乾燥THF(30mL)液を加えた。ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン（dibocaminobenzyl-4-hydroxamidine）(5.0g, 13.7mmol)を、ついで、0℃でスラリーに加えた。反応物を0.5時間攪拌した。反応物に、イソプロピルクロロホルメート(トルエン中1M溶液, 13.7mL)を加えた。反応物を3時間攪拌し、ついで、水50mlでクエンチし、酢酸エチルで抽出した(3x50ｍL)。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ついで、濃縮した。40%酢酸エチル：60%ヘキサンを使用して、生ずる固体をシリカ上で精製すると、白色固体として実施例８a4.29g(69%)を与えた。

【０３９１】

【化７２】

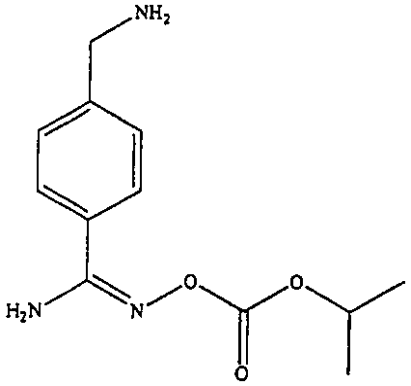
$C_{22}H_{32}N_3O_7$; M.W.450.22

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ1.31(d, 6H), δ 1.45 (s, 18H), δ 4.75 (s, 2H), δ 4.95(q, 1H), δ 5.15(bs, 2H), δ 5.35(s, 1H), δ 3.80(d, 2H), δ 7.60(d, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ21.73, 27.94, 49.10, 72.49, 82.70, 126.67, 127.29, 129.69, 141.58, 152.38, 153.27, 155.90.

【０３９２】

【化７３】

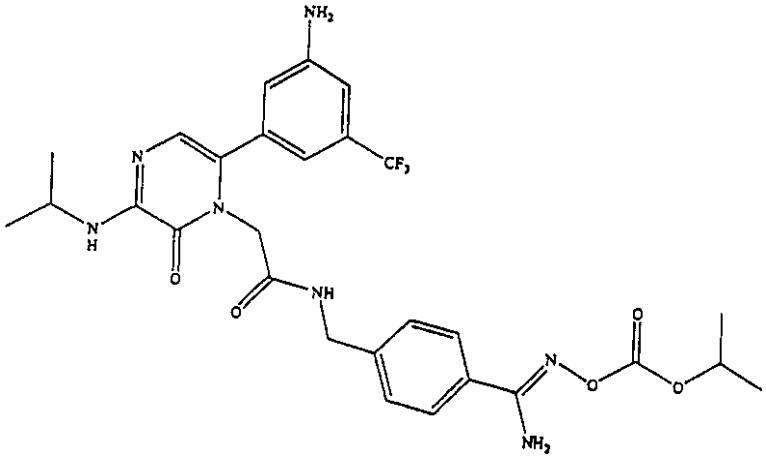


【０３９３】

実施例８ｂ　250mlのRBFに、実施例８ａ（2.29g, 5.1mmol）の4N HCｌ50mlジオキサン液を加えた。反応物を4時間攪拌した。反応物は、質量スペクトルによりモニターし、ついで、減圧で濃縮すると、1.34gの二塩酸塩を与えた。中間体が吸湿性であるので、さらに操作することなく、アミンは、次の反応に供した。

【０３９４】

【化７４】



【０３９５】

実施例８　250mlのRBFに、実施例8b(1.34g, 4.15mmol)および実施例1gの生成物(2.29g, 4.73mmol)の50mlDMF液を加えた。溶液に、DIEA(14.41g, 20ml)およびTBTU(1.82g, 5.7mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌した。反応物を、ついで、酢酸エチルに注ぎ、10%の$KHSO_4$、ついで、塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。生成する固体は、20%ランプト～100%酢酸エチル：ヘキサンを使用してシリカ上で精製すると、実施例８(1.44g)、58%収率を与えた。

【０３９６】

【化７５】

$C_{28}H_{32}F_3N_7O_5$; M.W.603.59;

計算値 C 55.72 H 5.34 N16.24 F 9.44,

測定値 C 54.95 H 5.38 N 15.80 F 9.31;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ1.24(d, 6H), 1.3(d, 6H), 4.14 (q, 2H), 4.36 (dd, 4H), 4.89(q, 1H), 4.89(q, 1H), 5.83(bs, 2H), 6.74(s, 1H), 6.88(m, 6H), 7.29(d, 2H), 6.77(d, 2H), 8.66(t, 1H).

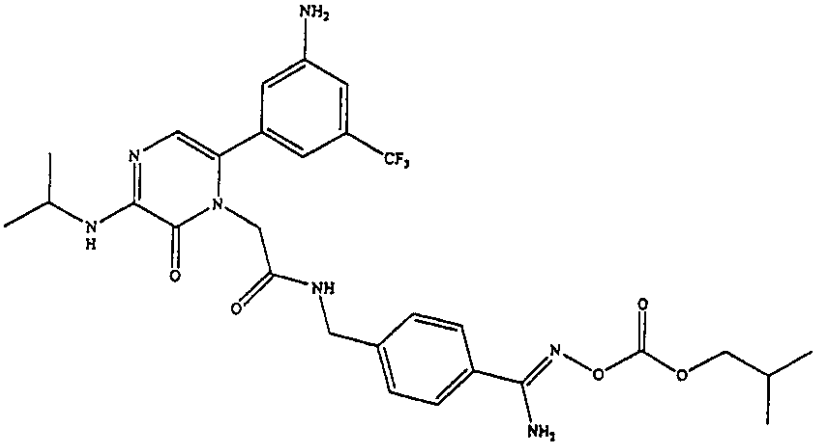
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 21.12, 21.44, 41.16, 41.83, 47.43, 48.09, 70.97, 11.93, 117.54, 120.80, 121.91, 125.52, 126.20, 126.45, 127.11, 129.25, 129.48, 129.66, 133.79, 141.00, 148.81, 149.26, 150.57, 152.55, 155.61, 166.01.

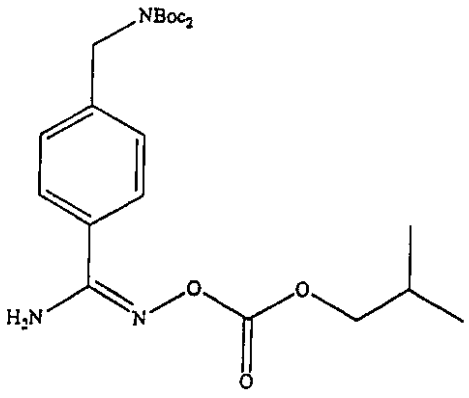
【０３９７】

実施例９

【０３９８】

【化７６】





【０３９９】

実施例９a 実施例8aに詳述した方法に従い、ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン(6.0g, 16.4mmol)、NaH(60%、0.69g、18.1mmol)、イソブチルクロロホルメート(2.19g、16.4mmol)で、収率50%で3.8gを与えた。

【０４００】

【化７７】

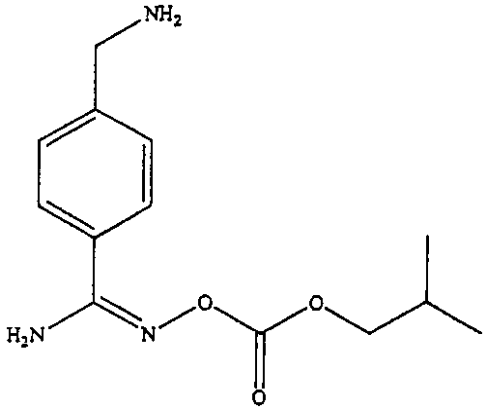
$C_{23}H_{35}N_3O_7$; M.W.465.54

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.91(d, 6H), δ 1.45 (s, 18H), δ 1.69 (bs, 1H), δ 2.05(q, 1H), δ 4.10(d, 2H), δ 4.78(s, 2H), δ 5.09(bs, 2H), δ 7.32(d, 2H), δ 7.63(d, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ18.89, 27.87, 28.02, 49.17, 74.46, 82.75, 126.71, 127.46, 129.80, 141.75, 152.49, 153.99, 155.97.

【０４０１】

【化７８】

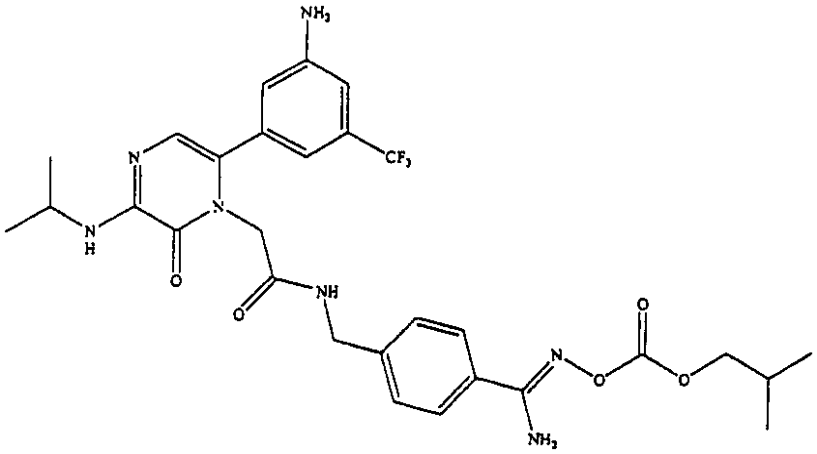


【０４０２】

実施例９ｂ　実施例８ｂに詳述した方法に従い、実施例９ａの生成物(1.05g, 2.25mmol)の4N HCl/ジオキサンは、二塩酸塩0.759gを与えた。

【０４０３】

【化７９】



【０４０４】

実施例９　250RBFに、実施例１ｇの生成物(1.0g, 2.27mmol)、HOBt(0.922g, 6.82mmol)およびEDI(2.03g, 6.82mmol)の75mlDMFを加えた。溶液に、実施例９ｂ(0.759g, 2.25mmol)およびDIEA(1.45g, 11.35mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌した。反応物に、5%クエン酸および酢酸エチルを加えた。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧で濃縮した。20%～100%の酢酸エチル：ヘキサンを使用して、生成した固体をシリカ上で精製すると、実施例９(0.30g, 21%収率)を与えた。

【０４０５】

【化８０】

(0.30 g, 21% yield)

$C_{29}H_{34}F_3N_7O_5$; M.W.617.62;

計算値 C 56.40 H 5.55 N 15.88 F 9.23,

測定値 C 56.20 H 5.58 N 14.90 F 8.60;

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.24(d, 6H), 1.3(d, 6H), 4.14 (q, 21H), 4.36 (dd, 4H), 4.89(q, 1H), 4.89(q, 1H), 5.83(bs, 2H), 6.74(s, 1H), 6.88(m, 6H), 7.29(d, 2H), 6.77(d, 2H), 8.66(t, 1H).

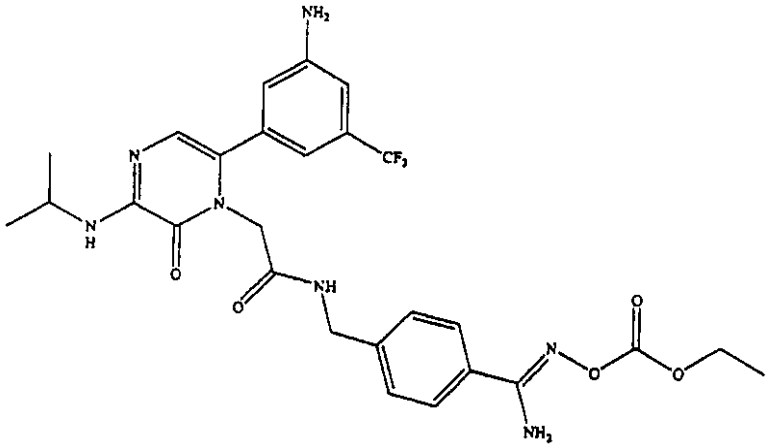
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 21.12, 21.44, 41.16, 41.83, 47.43, 48.09, 70.97, 11.93, 117.54, 120.80, 121.91, 125.52, 126.20, 126.45, 127.11, 129.25, 129.48, 129.66, 133.79, 141.00, 148.81, 149.26, 150.57, 152.55, 155.61, 166.01.

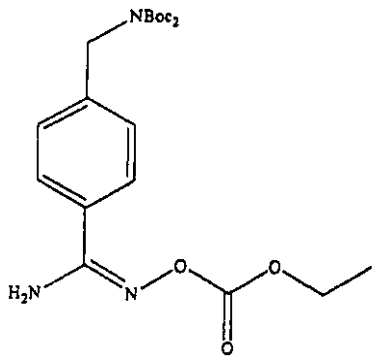
【０４０６】

実施例１０

【０４０７】

【化８１】





【０４０８】

実施例１０a　実施例８aの方法によって製造した。ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサミジン(2.55g, 6.98mmol)、NaH(60%, 0.28g, 7.25mmol)、エチルクロロホルメート(0.832g, 7.67mmol)は、53.78%収率で1.16gを与えた。

【０４０９】

【化８２】

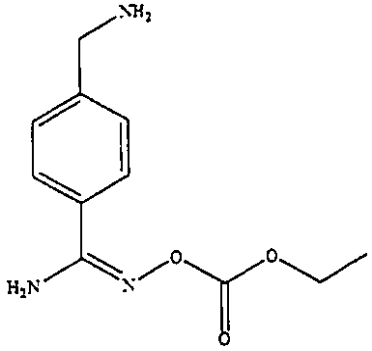
$C_{21}H_{31}N_3O_7$; M.W.437.49

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.41(t, 3H), δ 1.55 (s, 18H), δ 4.38(q, 2H), δ 4.85(s, 2H), δ 5.19(bs, 2H), δ 7.32(d, 2H), δ 7.63(d, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ14.59,28.26, 49.43, 64.90, 83.15, 127.03, 127.69, 129.80, 141.75, 152.50, 153.90, 155.92 .

【０４１０】

【化８３】



【０４１１】

実施例１０ｂ　実施例８ｂの方法によって製造した。実施例１０ａの生成物(0.55g, 1.24mmol)の4N HCl/ジオキサンは、二塩酸塩0.42gを与えた。

実施例１０ｃ　100RBFに、実施例1gの生成物(1.22ｇ, 2.77mmol)、HOBt(1.125g, 8.31mmol)、EDCI(2.5g, 8.31mmol)の45mlDMF液を加えた。溶液に、実施例１０ｂの生成物(0.74ｇ, 2.77mmol)およびDIEA(1.79g, 13.85mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌した。反応物に、5%クエン酸および酢酸エチルを加えた。有機物を$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧で濃縮した。20%～100%酢酸エチル：ヘキサンを使用して、生成した固体をシリカ上で精製すると、実施例１０(0.40g, 25%収率)を与えた。

【０４１２】

【化８４】

$C_{27}H_{30}F_3N_7O_5 + 0.55\ H_2O$

M.W.589.57;

計算値　　C 55.00 H 5.13 N 16.63,

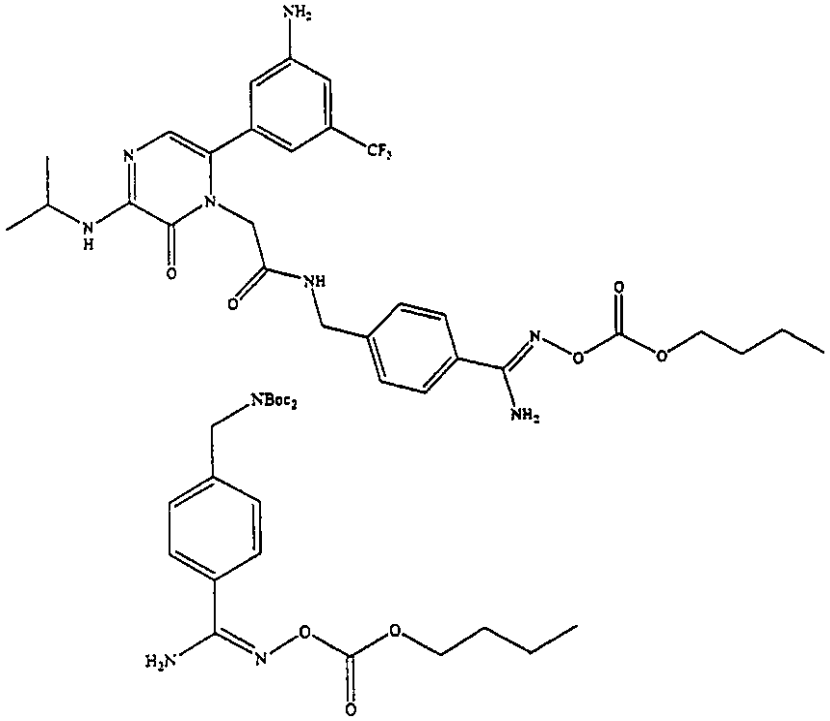
測定値 C 54.14 H 5.23 N 16.36;

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ1.18(d, 6H), δ1.23(t, 2H), δ 1.31 (t, 2H), δ 4.09 (m, 2H), δ 4.24(m, 3H), δ 4.43(s, 1H), δ 5.45(bs, 2H), δ 6.20(s, 1H), δ 6.71(m, 2H), δ 6.82(d, 1H), δ 6.99(d, 1H), δ 7.30(t, 2H), δ 7.62(m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ14.23, 22.29, 41.55, 42.83, 43.11, 48.94, 64.67, 11.271, 115.58, 116.79, 118.94, 1121.95, 126.36, 126.92, 127.61, 128.67, 141.15, 147.63, 154.32, 156.66, 167.02.

【０４１３】

【化８５】



【０４１４】

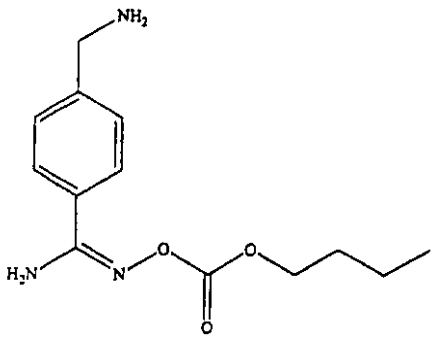
実施例１１

実施例１１ａ　50mlのRBFに、ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン(1.0g, 2.736mmol)およびDIEA(0.523g, 4.11mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌し、n-ブチルクロロホルメート(0.467g, 3.42mmol)を室温で加えた。ついで、反応物を一晩攪拌した。反応物に、酢酸エチルおよび5%クエン酸を加えた。有機物を塩水でバックウオッシュし、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させた。有機物を濃縮した後、10%～50%の酢酸エチル：ヘキサンを使用して、生成したオイルをシリカ上で精製した。これにより、実施例１１a(0.43g)を34%収率で与えた。

【０４１５】

【化８６】

$C_{23}H_{35}N_3O_7$; M.W.465.54 Mass Spec: M+H(466.5), M+Na$^+$(488.5)



【０４１６】

実施例１１ｂ　実施例８bの方法に従うことにより、実施例１１aの生成物(0.43ｇ, 0.91mmol)の4N HCl/ジオキサンは、0.31gの二塩酸塩を与えた。

実施例１１ｃ　100RBFに、実施例１gの生成物(0.402ｇ, 0.9136mmol)、HOBT(0.370g, 2.74mmol)およびEDCI(0.814g, 2.74mmol)の25mlDMF液を加えた。溶液に、実施例１１bの生成物(0.31g, 0.9136mmol)およびDIEA(0.59g, 4.575mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌した。ついで、反応物に、5%クエン酸および酢酸エチルを加えた。有機物を$MgSO_4$上で乾燥

させ、減圧で濃縮した。20%～100%酢酸エチル：ヘキサンを使用して、生成した固体をシリカ上で精製すると、実施例１１c(0.063g, 11%収率)を与えた。

【０４１７】

【化８７】

計算値 C 56.4.00 H 5.55 N 15.88,

測定値 C 56.45 H 5.48 N 15.58;

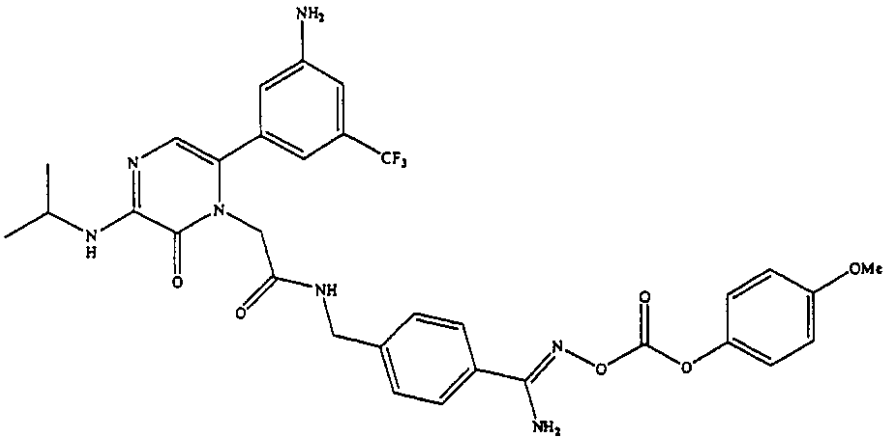
^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz) δ0.98(t, 3H), δ1.23(d, 6H), δ 1.45 (q, 2H), δ 1.70 (qu, 2H), δ 4.28(t, 2H), δ 4.43(s, 2H), δ 4.51(s, 2H), δ 6.75(s, 1H), δ 6.88(d, 2H), δ 6.98(s, 1H), δ 7.35(d, 2H), δ 7.45(m, 2H), δ 7.89(d, 2H).

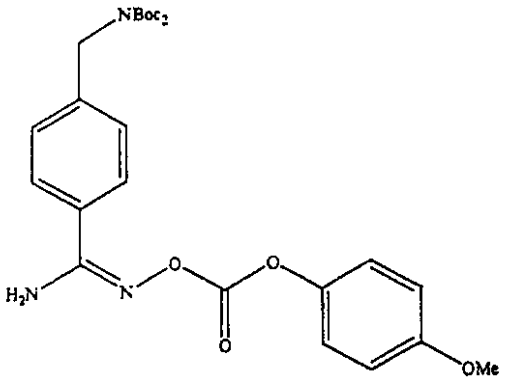
【０４１８】

実施例１２

【０４１９】

【化８８】





【０４２０】

実施例１２a 実施例８aの方法によって合成した。ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン(2.3ｇ, 6.9mol)、NaH(60%, 0.31g, 7.7mmol)、p-メトキシフェニルクロロホルメート(1.21g, 6.5mmol)は、62%の収率で2.1gを与えた。

【０４２１】

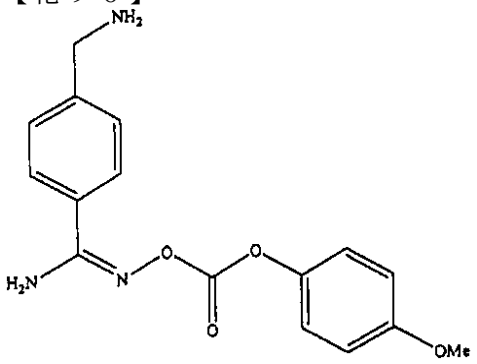
【化８９】

$C_{26}H_{33}N_3O_8$; M.W.515.56; M.S. M+H⁺(516.5), M+Na⁺(538.5);

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.45(s, 18H), δ 3.83 (s, 3H), δ 4.85 (s, 2H), δ 5.21(bs, 2H), δ 6.90(d, 2H), δ 7.19(d, 2H), δ 7.39(d, 2H), δ 7.70(d, 2H).

【０４２２】

【化９０】



【０４２３】

実施例１２ｂ　実施例８ｂの方法によって合成した。実施例１２ａの生成物(1.05g, 1.94mmol)の4N HCl/ジオキサンは、0.746ｇの二塩酸塩を与えた。

実施例１２ｃ　250mlRBFに、実施例１２ｂの生成物(0.746ｇ, 1.94mmol)および実施例１ｇの生成物(1.94mmol)の40mlDMF液を加えた。溶液に、DIEA(1.98g, 2.75mL)およびTBTU(0.685ｇ, 2.1mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌した。ついで、反応物を酢酸エチルに注ぎ、10%$KHSO_4$、ついで、塩水で洗浄した。有機物を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。20%ランプト～100%酢酸エチル：ヘキサンを使用して、生成した固体をシリカ上で精製すると、実施例１２ｃ(0.71g, 56%収率)で与えた。

【０４２４】

【化９１】

$C_{32}H_{32}F_3N_7O_6$+0.7EA; M.W.667.68;

計算値 C 57.57 H 4.83 N 14.69 F 8.54,

測定値 C 57.30 H 5.15 N 13.43 F 7.66;

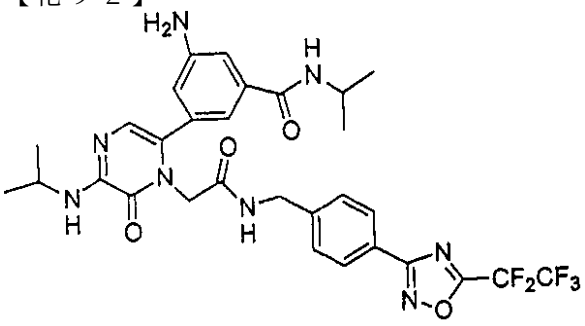
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ1.29(d, 6H), δ3.29(q, 2H), δ 3.76 (s, 3H), δ 4.09 (m, 2H), δ 3.80(s, 2H), δ 4.49(s, 2H), δ 6.66(s, 1H), δ 6.79(s, 1H), δ 6.83(s, 1H), δ 6.90(d, 1H), δ 6.96(s, 1H), δ 7.12(d, 2H), δ 7.26(d, 2H) , δ 7.65(dd, 2H).

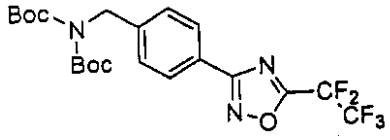
【０４２５】

実施例１３

【０４２６】

【化９２】



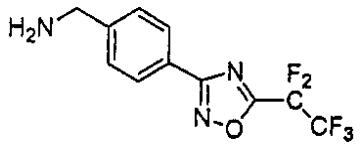


【０４２７】

実施例１３ａ ジボカアミンベンジル-4-ヒドロキサアミジン(0.51g, 1.39mmol)の20mlジクロロメタン溶液に、ピリジン(0.25ml, 3.06mmol)および無水ペンタフルオロプロピオン酸(0.29ml, 1.46mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物を、ついで、水で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した(2ｘ)。有機抽出物を塩水で洗浄した(x)。有機画分を(Na_2SO_4で)乾燥させ、溶剤を減圧で除去すると、白色固体を与え、これは、(シリカ, 10%酢酸エチル/ヘキサン～30%酢酸エチル/ヘキサンで)クロマトグラフィーにかけた後、白色固体とした実施例１３ａを与えた(0.60ｇ)。m/z+1＝494。

【０４２８】

【化９３】



【０４２９】

実施例１３ｂ 実施例１３ａの生成物(0.60ｇ, 1.20mmol)を入れた丸底フラスコに、4.0N HClのジオキサン(20mL)を室温で加えた。3時間室温で攪拌後、沈殿を濾過し、高減圧で乾燥させると、白色粉末の実施例１３ｂ(0.349g)を与えた。m/z+1＝294

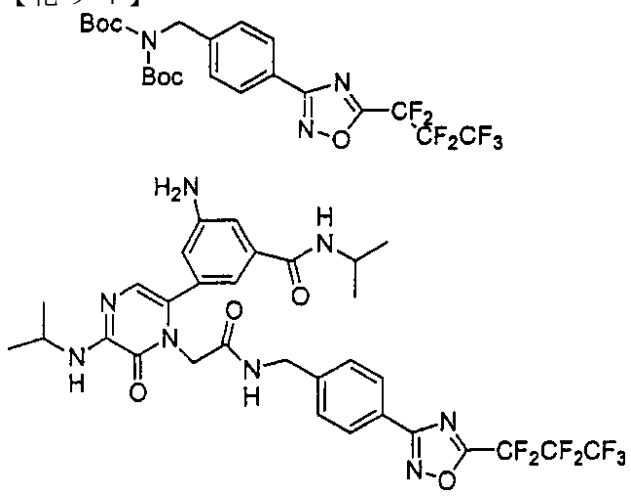
実施例13c 対応する酸(黄色固体, 質量スペクトルM+H=418)(実施例１ａ～１ｇのようにして製造した)(0.25g, 0.64mmol)の15mlDMF溶液に、TBTU(0.20g, 0.64mmol)を0℃で加えた。5分後、実施例１３ｂの生成物(0.19g, 0.64mmol)およびDIEA(0.45mL, 2.56mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌し、ついで、水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を除去すると、半固体を与え、これは、(シリカ, 酢酸エチルで)クロマトグラフィーにかけると、黄色固体として実施例１３ｃ(0.18g)を与えた。m/z＋１=663。

【０４３０】

実施例１４

【０４３１】

【化９４】

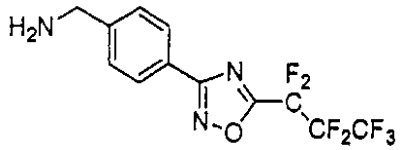


【０４３２】

実施例１４ａ　ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン(0.75g, 2.05mmol)の20mlジクロロメタン溶液に、ピリジン(0.38mL, 4.51mmol)および無水ヘプタフルオロプロピオン酸(0.53mL, 2.15mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物を、ついで、水で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した(2x)。有機抽出物を塩水で洗浄した(1x)。有機画分を(Na_2SO_4で)乾燥させ、溶剤を減圧で除去すると、白色固体を与え、これは、(シリカ, 10%酢酸エチル/ヘキサンで)クロマトグラフィーにかけると、白色固体として実施例１４ａを与えた(0.92g)。m/z+1=544。

【０４３３】

【化９５】



【０４３４】

実施例１４ｂ　実施例１４ａの生成物(0.92g, 1.70mmol)の溶液に、4.0N HClの20mlジオキサンを室温で加えた。室温で3時間攪拌後、沈殿を濾過し、高減圧で乾燥させると、白色粉末の実施例１４ｂを与えた(0.552g)。m/z+1＝344。

【０４３５】

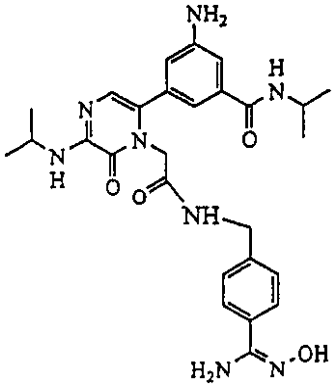
実施例１４ｃ　実施例１３で使用した対応する酸(0.25g, 0.64mmol)の15mlDMF溶液に、TBTU(0.20g, 0.64mmol)を0℃で加えた。5分後、実施例１４ｂの生成物(0.22g, 0.64mmol)およびDIEA(0.45mL, 2.56mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌し、ついで、水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を除去すると、半固体を与え、これは、(シリカ, 酢酸エチルで)クロマトグラフィーにかけると、黄色固体として実施例１４ｃ(0.18g)を与えた。m/z+1＝713。

【０４３６】

実施例１５

【０４３７】

【化９６】



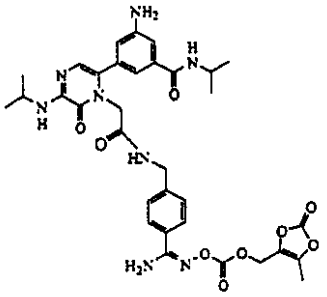
【０４３８】

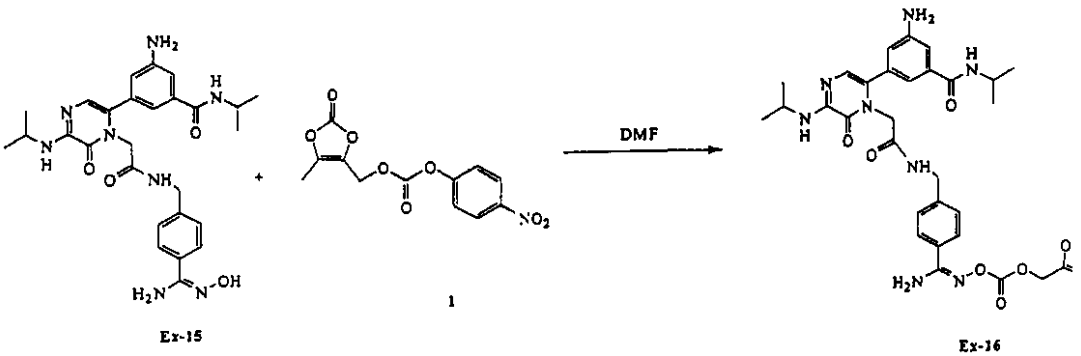
実施例１と同様にして製造した。

実施例１６

【０４３９】

【化９７】





【０４４０】

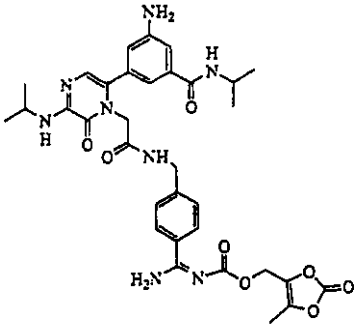
実施例１５の生成物(87.3mg, 0.163mmol)および化合物１(U.S.特許No.5,466,811におけるようにして製造した)(53.0mg, 0.180mmol)を2mlのDMF中室温で一晩攪拌した。明るい黄色の粗製反応混合物を逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥する（lypholization）と、無色の固体実施例１６(11.0mg, 0.012mmol)をTFA塩として与えた。HPLC/MS質量スペクトルM+Hの計算値：691.2762.測定値：691.29。

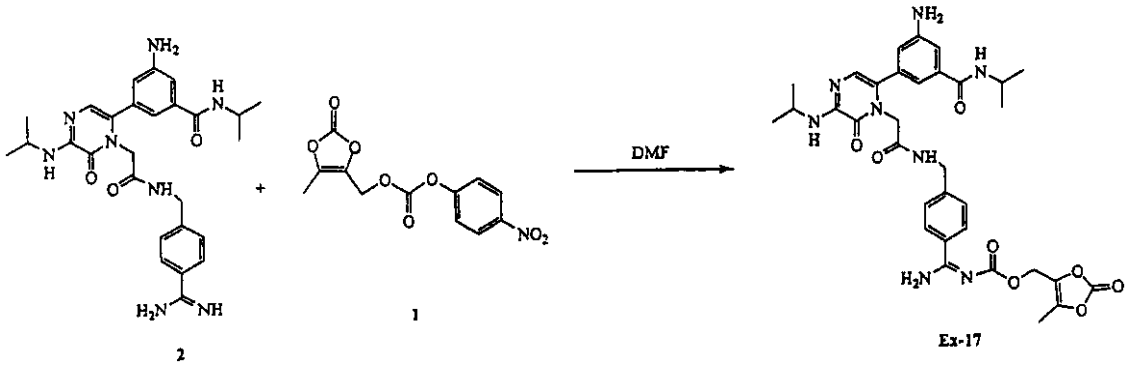
【０４４１】

実施例１７

【０４４２】

【化９８】





【０４４３】

化合物２(実施例１５の触媒水素化によって製造した)(50.0mg, 0.96mmol)および１(31.0mg, 0.106mmol)をDMF(1mL)中室温で1時間攪拌した。粗製の反応混合物を逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥すると、明るい黄色の固体実施例１７(33.0mg, 0.031mmol)をTFA塩として与えた。

【０４４４】

【化９９】

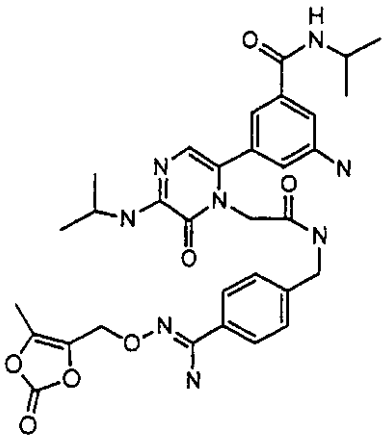
^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.26 Hz, 2H); $C_{33}H_{38}N_8O_8$についてのHRMS計算値Mass Spec M+H: 675.2813. 測定値: 675.2885.

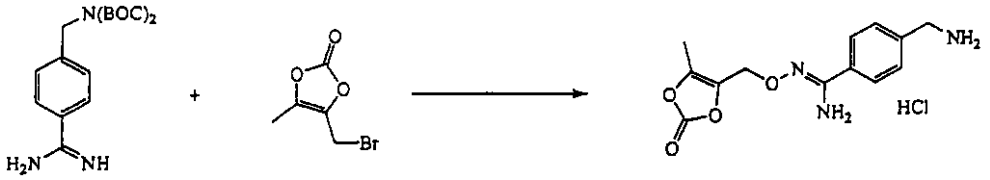
【０４４５】

実施例１８

【０４４６】

【化１００】





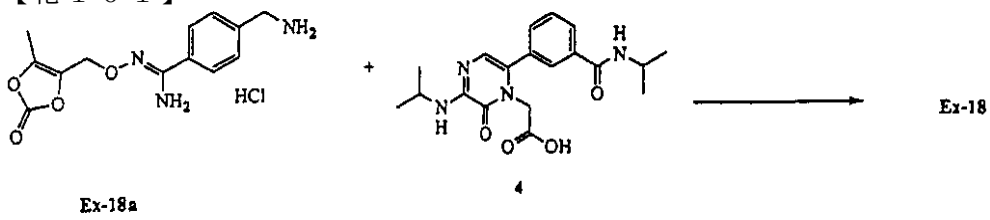
3 Ex-18a

【０４４７】

実施例１８ａ ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン(50.0mg, 0.14mmol)、化合物３(U.S.特許No.5,466,811におけるようにして製造した)(30.0mg, 0.16mmol)および$KHCO_3$(16.0mg, 0.16mmol)を0.5mlのDMFおよび5mlのアセトニトリルに60℃で5時間溶解させた。粗製の反応混合物をN_2流下で濃縮した。生ずるオレンジ色のオイルに、4N HCl(1ｍL)の1mlジオキサンを加え、室温で5時間攪拌した。粗製の反応混合物をN_2流下で濃縮すると、オレンジ色の固体として実施例１８aを与えた。

【０４４８】

【化１０１】



Ex-18a 4 Ex-18

【０４４９】

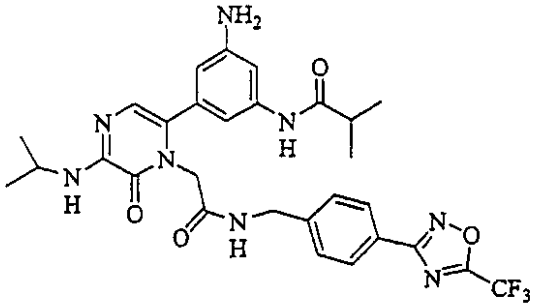
実施例１８ｂ 実施例１８aの生成物に、化合物(4)(黄色の固体, 質量スペクトルM+H=418)(20.0mg, 0.052mmol)、NMM(21mg, 0.21mmol)、HOBT(8.4mg, 0.062mmol)およびDMF(0.75mL)を加えた。ついで、EDC(12.0mg, 0.062mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗製の反応混合物をメタノールで希釈し、逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥すると、黄色の固体実施例１８b(8.0mg, 0.0092mmol)をTFA塩として与えた。HPLC/MS質量スペクトルM+H計算値：647.2863；測定値：647.43。

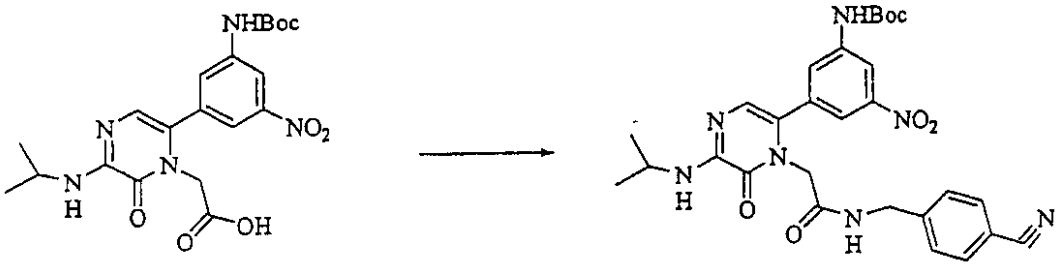
【０４５０】

実施例１９

【０４５１】

【化１０２】





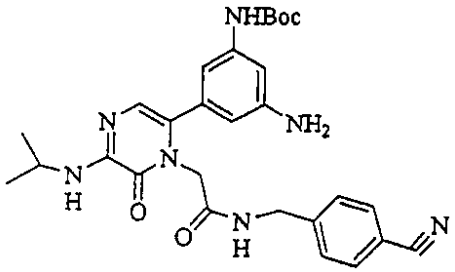
5 Ex-19a

【０４５２】

実施例１９ａ 化合物５(実施例１ａ～１ｇと同様にして製造した)(1.5g, 3.36mmol)に、12mlDMF 中のHOBT(0.45g, 3.36mmol)およびEDC(0.71g, 3.7mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。アミンHCl塩(0.62g, 3.7mmol)のDMF（8ml）およびNMM(0.67g, 6.7mmol)を、ついで、混合物に加え、これを一晩攪拌し続けた。ついで、混合物に水を加え、濾過すると、2gの固体を生成した。MSで生成物を確認した。MS(ES, m/z)562.23(M+H)。

【０４５３】

【化１０３】

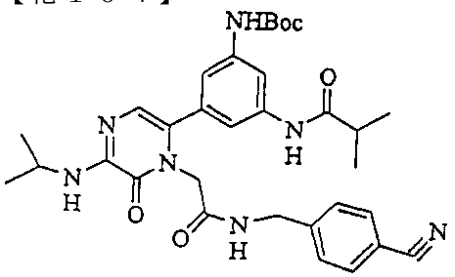


【０４５４】

実施例１９ｂ 実施例１９ａの生成物(1.6g)のTHF(20ml)液に、Pd/C(10%0.5g)を加えた。混合物を水素化シェイカーに25psiで3時間設定し、ついで、濾過し、濃縮すると、1.5gの固体を生成し、精製しなかった。MS(ES, m/z)532.26(M+H)。

【０４５５】

【化１０４】

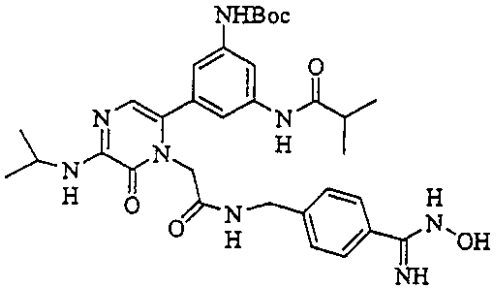


【０４５６】

実施例１９ｃ　実施例１９ｂの生成物(1.7g, 3.22mmol)のCH_2Cl_2(15ml)に、NMM(0.37g, 3.5mmol)およびイソブチルクロライド(0.37g, 3.5mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し続けた。ついで、混合物を10%クエン酸40ml、$NaHCO_3$飽和溶液40mlおよび水40mlで洗浄した。合わせたCH_2Cl_2を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、２ｇの粗製の生成物を生成し、精製しなかった。MS(ES, m/z)602.30(M+H)。

【０４５７】

【化１０５】



【０４５８】

実施例１９ｄ　実施例１９ｃの生成物(0.85g, 1.4mmol)の4mlエタノール液に、NH_2OH(225mg、3.15mmol)およびK_2CO_3(450mg, 3.15mmol)を室温で加えた。混合物を80℃に一晩加熱し、濾過し、濃縮すると、0.7gの固体を生成し、精製しなかった。MS(ES, m/z)635.32(M+H)。

【０４５９】

実施例１９　実施例１９ｄの生成物(0.24g, 0.38mmol)の2mlピリジン液に、無水トリフルオロ酢酸(99mg, 0.47mmol)を加えた。混合物を65℃に一晩加熱し、ついで、濃縮し、CH_2Cl_2/TFA(1ml/2ml)と加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、RP-HPLC上で精製すると、85mgの白色固体を生成した。

【０４６０】

【化１０６】

mp 221-224℃.　　$C_{29}H_{31}F_3N_6O_4$についてのHRMS計算値:

Mass Spec M+H: 613.2493.　　測定値: 613.2506.

$C_{29}H_{31}F_3N_6O_4$ +1CF3COOH, $2H_2O$:についての分析計算値:C,

48.82; H, 4.75; N, 14.69.

測定値: C, 48.87; H, 4.47; N, 14.32.

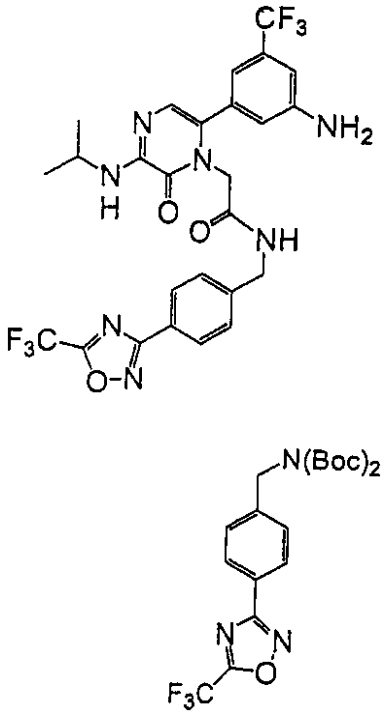
^1H NMR (d_4-DMSO) δ 1.08 (6H, d, J= 6.7Hz, CH_3), 1.25 (6H, d, J= 6.4Hz, CH_3), 2.59 (1H, m, CH), ?4.09 (1H, m, CH), 4.39 (2H, d, J= 5.9Hz, CH_2), 4.45 (2H, s, CH_2),6.42 (1H, s, CH), 6.68 (1H, s, CH), 6.94 (1H, s, CH), 7.23(1H, s, CH),7.44 (2H, d, J= 8.3Hz, 2CH), 8.01 (2H, d, J= 8.3Hz, 2CH), 8.65 (1H, s, NH), 9.80 (1H, s, NH).

【０４６１】

実施例２０

【０４６２】

【化１０７】



【０４６３】

実施例２０ａ　ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン(8.2mmol, 3.0g)およびピリジン(31.5mmol, 2.55ml)の混合物に、無水トリフルオロ酢酸(18.1mmol, 2.55ml)を加え、その間、水浴で冷却した。反応物を室温で2時間攪拌した。ついで、反応物を減圧で濃縮し、残渣を酢酸エチル(100ml)と混合し、1N 硫酸水素ナトリウム(3x25ml)、炭酸水素ナトリウム飽和溶液(2x25ml)および塩水(25ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮すると、3.49gの実施例２０aをオフホワイト色の固体として与えた。

【０４６４】

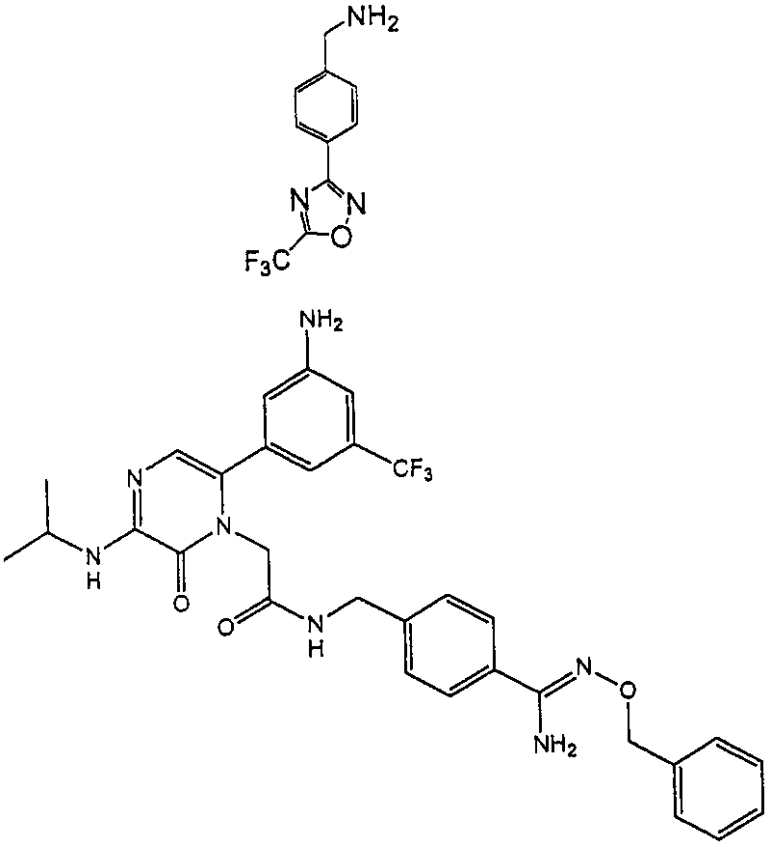
【化１０８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51 (s, 18H), 4.89 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -65.06 (s, 3F).

【０４６５】

【化１０９】



【０４６６】

実施例２０ｂ　実施例２０ａの生成物(7.5mmol, 3.34g)の20mlジオキサン混合物を4N HClの40mlジオキサンと周囲温度で1時間攪拌した。反応物を減圧で濃縮すると、2.46gの実施例20bをオフホワイト色の固体として与えた。

【０４６７】

【化１１０】

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 4.17 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.14 (dd, *J* = 1.8, 6.6 Hz, 2H), 8.66 (br s, 2H).

^{19}F NMR (d_6-DMSO) δ -65.06 (s, 3F).

MS (ES) M+H *m/z* 244.

【０４６８】

実施例２０ｃ　実施例１gの生成物(0.97mmol, 0.43g)、N-メチルモルホリン(1.0mmol, 0.11mL)、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-メチルポリスチレン(PS-DCC) (4.25mmol, 2.5g)およびHOBT(1.06mmol, 0.144g)の15mlDCM液に、氷浴で冷却しつつ、実施例２０ｂ(0.88mmol, 0.247g)のDMF（5ml）およびN-メチルモルホリン(4.0mmol, 0.44mL)の温かい溶液を加えた。反応物を室温まで緩やかに温め、16時間攪拌した。反応物を濾過し、固体をDCMおよびDMFで洗浄した。合わせた濾液と洗浄液とを減圧で濃縮し、逆相HPLC(30～70%アセトニトリル/水)により精製し、続いて、凍結乾燥により、169mg(27%収率)の実施例２０をオフホワイト色の固体として生成した。

【０４６９】

【化１１１】

mp: 196-198 °C.

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.29 (s, J = 6.6 Hz, 6H), 4.07-4.20 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.77, (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

^{19}F NMR (d_6-DMSO) δ -61.98 (s, 3F), -65.08 (s, 3F).

$C_{26}H_{24}F_6N_7O_{33}$ (M+H)：についてのHRMS計算値： 596.1839.

測定値: 596.1809.

$C_{26}H_{23}F_6N_7O_3$+0.9 TFA, 0.15 H_2O: についての分析計算値： C, 47.64; H, 3.48; N, 13.99.

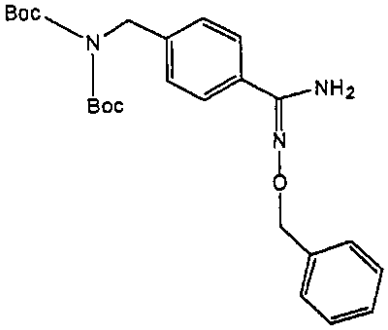
測定値: C, 47.68; H, 3.54; N, 13.84.

【０４７０】

実施例２１

【０４７１】

【化１１２】



【０４７２】

実施例２１a ジ(t-ブチル)4-〔アミノ(イミノ)メチル〕ベンジルイミドジカーボネート(2.34g、5.72mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.22g, 17.2mmol)および0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.83g, 11.4mmol)の200mlエタノール溶液を500ml丸底フラスコ内で12時間還流させた。ついで、反応混合物を冷却し、濃縮すると、9.71gの粗製の生成物を与えた。粗製の生成物をシリカ上でクロマトグラフィーにかけると、1.54gの白色結晶生成物を59%収率で与えた。

【０４７３】

【化１１３】

LC(0～60%アセトニトリル/水, 8分で): 5.91分

MS M+H 456

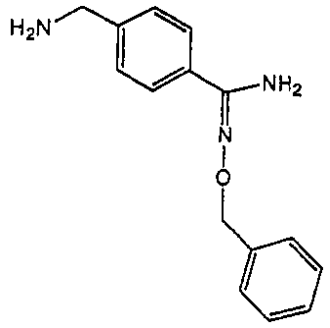
NMR (400MHz, $CDCl_3$): ^{1}H 1.433ppm (18H,s), 4.763ppm (2H,s), 5.135ppm (2H,s), 7.349ppm (7H,m), 7.602ppm (2H,m).

【０４７４】

４-(アミノメチル)-N'-(ベンジルオキシ)ベンゼンカルボキシミドアミド塩酸塩

【０４７５】

【化１１４】



【０４７６】

実施例２１ｂ　実施例２１aからの生成物(0.40g, 0.878mmol)を4M 塩化水素酸のジオキサン(50ml, 200mmol)に溶解させ、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに再溶解させ、濃縮すると、0.33gの白色粉末4-(アミノメチル)-N’-(ベンジルオキシ)ベンゼンカルボキシミドアミド塩酸塩を与えた。

【０４７７】

【化１１５】

LC(0～60%アセトニトリル/水, 8分で)：2.13分

MS　M+H 256

NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：　^1H 4.109 ppm (2 H,s), 5.008 ppm (2 H,s), 7.348 ppm (3 H,m), 7.448ppm (6 H,m).

【０４７８】

実施例２１　実施例１gからの生成物(0.35g, 0.58mmol)、実施例２１bからの生成物(0.33g, 1.0mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(1.1g, 3.43mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.84g, 6.5mmol)および50mlのN,N-ジメチルホルムアミドの溶液を3時間攪拌した。反応混合物に、10%硫酸水素カリウム20mlを加えた。沈殿が形成され、濾去した。沈殿を濃縮し、ついで、アセトニトリルおよび水に溶解させた。生成物をHPLCにより精製すると、300mgの1N-(4-{(Z)-アミノ〔(ベンジルオキシ)イミノ〕メチル}ベンジル)-2-〔6-〔3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミドトリフルオロアセテートの白黄色固体を71%収率で与えた。

【０４７９】

【化１１６】

LC(0～60%アセトニトリル/水, 8分で)：4.39分

MS　M+H 608

NMR (400 MHz, CD_3OD)：　^1H 1.345 ppm (6 H,d), 4.046 ppm (1 H,m), 4.421 ppm (2 H,broad d), 4.511 ppm (2 H,s),　5.085 ppm (2 H,s), 6.662 ppm (1 H,s), 6.869 ppm (2 H,d), 7.001 ppm (1 H,s), 7.384 ppm (5 H,m), 7.517 ppm (4 H,m).

^{19}F　-64.848 ppm (3 F,s), -77.509 ppm (3 F,s).

元素分析：

測定値：C：　50.61　H：　4.25　N：　11.89

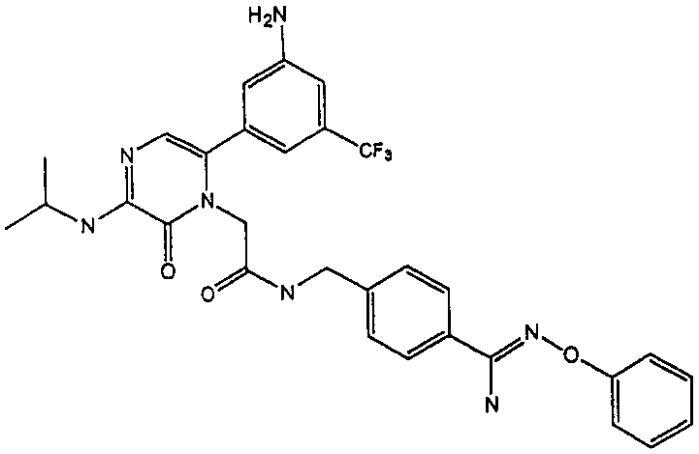
計算値：C：　51.99　H：　4.29　N：　12.41

【０４８０】

実施例２２

【０４８１】

【化１１７】

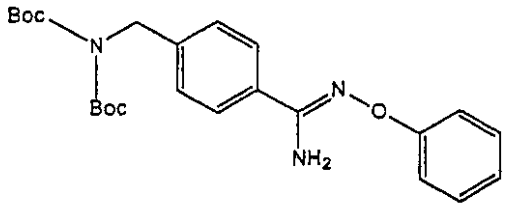


【０４８２】

実施例２２ａ ジ(t-ブチル)4-〔アミノ(イミノ)メチル〕ベンジルイミドジカーボネート(2.35g, 5.74mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.23g, 17.2mmol)および0-フェニルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.67g, 11.4mmol)の100mlエタノール溶液を500ml丸底フラスコで36時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮すると、5.8gの粗製の生成物を与えた。粗製の生成物をシリカ上でクロマトグラフィーにかけると、0.65gの白色結晶生成物を25%収率で与えた。

【０４８３】

【化１１８】



MS M+H 442

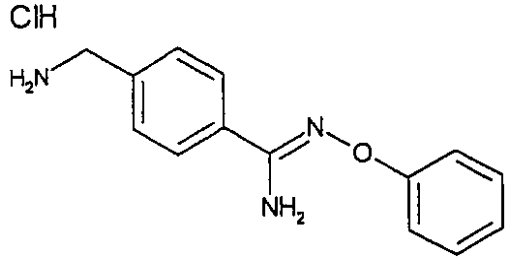
NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ^1H 1.447 ppm (18H,s), 4.796 ppm (2 H,s), 6.908 ppm (1 H,m), 7.289 ppm (6 H,m), 7.699 ppm (2 H,m).

【０４８４】

4-(アミノメチル)-N'-フェノキシベンゼンカルボキシミドアミド塩酸塩

【０４８５】

【化１１９】



【０４８６】

実施例２２ｂ 実施例２２aからの生成物(0.650g, 1.47mmol)を4M 塩化水素酸のジオキサン(25ml, 100mmol)に溶解させ、8時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに再溶解させ、濃縮すると、0.463gの白色粉末4-(アミノメチル)-N'-(フェニルオキシ)ベンゼンカルボキシミドアミド塩酸塩を与えた。

【０４８７】

LC(0～60%, アセトニトリル/水, 8分)：2.622分
MS M+H242
実施例２２ｃ 実施例１gからの生成物(0.98g, 2.21mmol)、実施例２２bからの生成物(0.463g, 1.47mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(1.76g, 5.48mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.41g, 10.9mmol)および50mlのN,N-ジメチルホルムアミド溶液を6時間攪拌した。沈殿が形成され、濾去した。沈殿をアセトニトリルおよび水に溶解させた。生成物をHPLCにより精製すると、400mgの1N-（4-{(Z)-アミノ〔フェニルオキシ〕イミノ〕メチル}ベンジル）-2-〔6-〔３-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミドトリフルオロアセテートの白黄色固体を45%の収率で与えた。

【０４８８】
【化１２０】

LC(0～60%アセトニトリル/水, 8分で)：5.36分

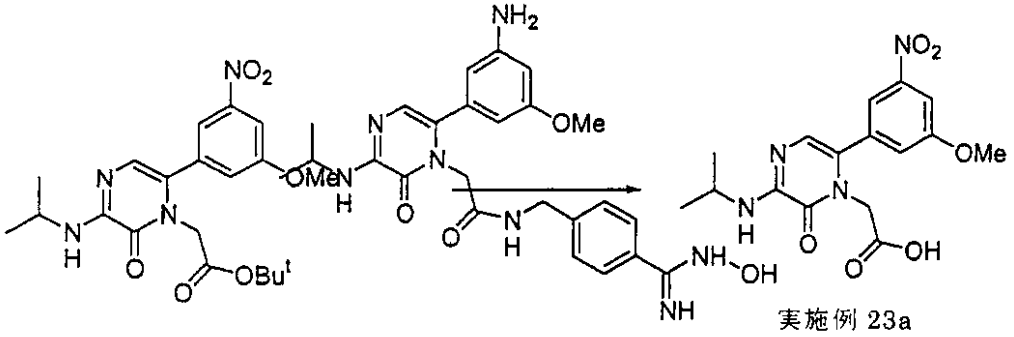
MS M+H 594

NMR (400 MHz, CD_3OD): ^1H 1.323 ppm (6 H,d), 4.020 ppm (1 H,m), 4.332 ppm (2 H,broad d), 4.444 ppm (2 H,s), 6.622 ppm (1 H,s), 6.877 ppm (2 H,d), 6.957 ppm (1 H,s), 7.022 ppm (1 H,s), 7.236 ppm (6 H,m), 7.618 ppm (1 H,m) 7.700 ppm (2 H,d).

^{19}F -63.841 ppm (3 F,s), -76.861 ppm (3 F,s).

元素分析:
測定値:C: 48.98 H: 3.91 N: 11.79
計算値: C: 49.70 H: 3.93 N: 11.93

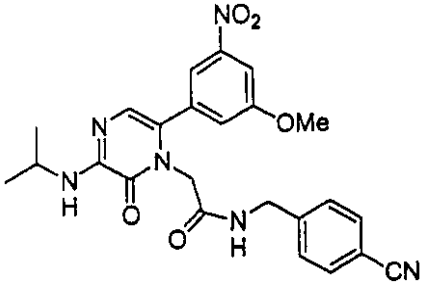
【０４８９】
実施例２３
【０４９０】
【化１２１】



1

【０４９１】
実施例２３ａ 0.234g(0.56mmol)の化合物１を、室温で攪拌しつつ、10mLのTFAで2時間加水分解した。TFAを蒸発乾固させると、0.19g(0.52mmol)の実施例２３aを白色固体として生成した。
質量スペクトル：M+H＝363.2
【０４９２】

【化１２２】



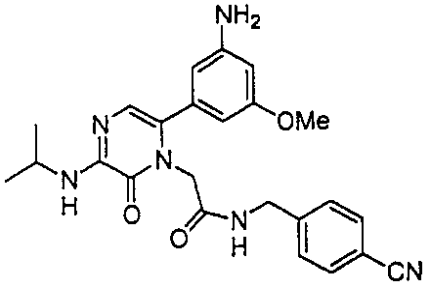
【０４９３】

実施例２３ｂ　実施例２３ａを15ｍＬのDMFに溶解させ、0.256g（0.8mmol）TBTUおよび0.525mLDIPEAの存在で、0.332g（1mmol）の4-アミジノベンゾニトリルと16時間カップリングさせた。200mLのH_2Oを加えると、生成物が沈殿し、それを濾過し、乾燥させると、0.205g(0.43mmol, 76%)の実施例２３ｂを黄色固体として生成した。

質量スペクトル：M+H=477.3。

【０４９４】

【化１２３】



【０４９５】

実施例２３ｃ　実施例２３ｂの生成物を20mLのMeOHに溶解させ、0.05gのPdブラックの存在で、N_2下、15分間、0.126gの$HCOOMH_4$で還元した。触媒を濾去し、溶剤を蒸発させると、実施例２３ｃを与えた。

【０４９６】

実施例２３ｄ　清澄なオイル状の残渣を10mLのEtOHに溶解させ、1mLのDIPEAの存在でH_2N-OH xHClと4時間還流させた。溶剤を蒸発させ、アセトニトリルの勾配(10～50%AcN、30分)を使用して、分取用HPLC上で残渣を精製し、38%AcNでの標題生成物を白色吸湿性の固体として0.092g(23%)生成した。

【０４９７】

【化１２４】

Mass Spec: M + H = 480.4.

^{1}H NMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.68-7.62 (d, 2H), 7.48-7.42 (d, 2H), 6.84-6.80 (s, 2H), 6.57-6.50 (m, 2H), 4.62-4.56 (s, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 3H) and 1.42-1.34 (m, 6H).

元素分析:

測定値: C: 45.32 H: 4.63 N: 12.71

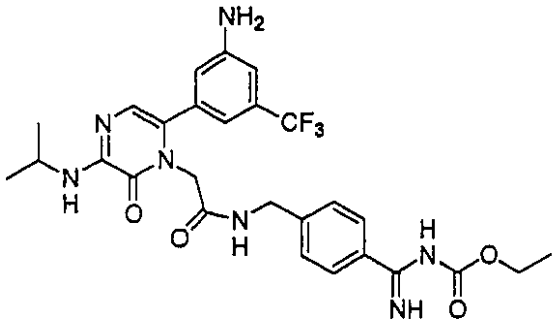
計算値: C: 45.58 H: 4.47 N: 13.10

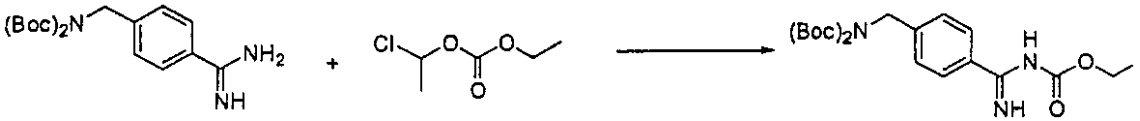
【０４９８】

実施例２４

【０４９９】

【化１２５】



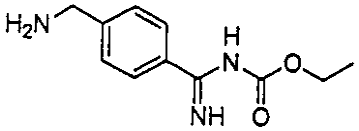


【０５００】

実施例２４ａ　1g(2.4mmol)の4-(N,N-ジ－ｂｏｃ－アミノ)-ベンジルアミジンアセテートを10mLのDMFに溶解させ、それを0.67mL(5mmol)の1-クロロエチルエチルカーボネートと7.5mL(7.5mmol) 1N NaOHの存在で16時間反応させた。ついで、DMFを蒸発させ、残渣を100mLのEtOAcに溶解させた。それを塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、溶剤を蒸発させると、実施例２４aを与えた。収率：0.91g(2.1mmol；９０％)オイル。質量スペクトル：M+H=422.2。

【０５０１】

【化１２６】



【０５０２】

実施例２４ｂ　実施例２４aの生成物を40mLのCH_2CCl_2に溶解させ、30分間攪拌しつつ、それを10mLのTFAで脱保護すると、実施例２４bを与えた。
質量スペクトル：M+H=222.3。

【０５０３】

実施例２４　実施例２４bの生成物を、0.875mL(5mmol)のDIPEAおよび0.385g(1.2mmol)のTBTUの存在で、実施例１gの生成物0.484g(1mmol)と、30mLのDMF中3時間攪拌しつつカップリングさせた。溶剤を蒸発し、アセトニトリルの勾配(10～50%のAcN, 30分間)を使用して、残渣を分取用HPLC上で精製し、34%AcNでの標題生成物を0.46g(57%)にて明るい褐色固体として生成した。

【０５０４】

【化１２７】

Mass Spec: M + H = 574.3.

^{1}H NMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.78-7.73 (d, 2H), 7.51-7.44 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.84 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.54-4.38 (m, 6H), 4.10-4.00 (m, 1H) and 1.42-1.32 (m, 9H)

^{19}F NMR: 400 MHz, CD_3OD: -64.9 (s, 3F) and -77.5 (s, 6F)

元素分析:

測定値: C: 45.58　　H: 4.10　　N: 12.41

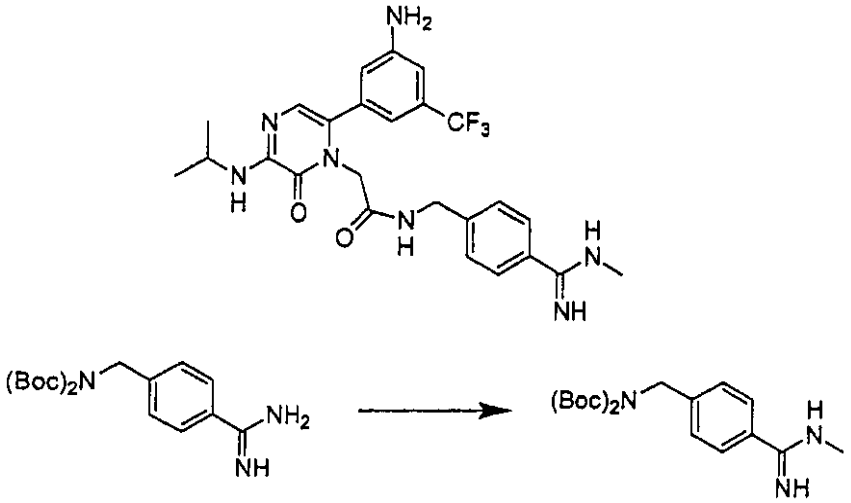
計算値: C: 45.43 H: 4.18　　N: 11.96

【０５０５】

実施例２５

【０５０６】

【化１２８】



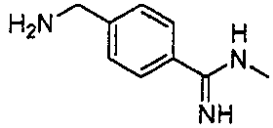
【０５０７】

実施例２５ａ　2.5g(6.1mmol)の4-(N,N-ジｂｏｃ－アミノ)-ベンジルアミジンアセテートを30mLのMeOHに溶解させ、それを5.25mL(30mmol)のDIPEAの存在で1.35g(20mmol)のメチルアミンxHClと12時間還流した。MeOHを蒸発させ、残渣を100mLのEtOAｃに溶解させ、それを塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、溶剤を蒸発させると、1.5g(4.2mmol, 67%)の実施例２５aをオイルとして生成した。

質量スペクトル：M+H=364.3。

【０５０８】

【化１２９】



【０５０９】

実施例２５ｂ　実施例２５aの生成物を40mLのCH_2Cl_2に溶解させ、それを、30分間攪拌しつつ、10mLのTFAで脱保護すると、実施例２５bを与えた。

実施例２５　実施例２５bの生成物を、1.75mL(20mmol)のDIPEAおよび0.353g(1.1mmol)のTBTUの存在で、25mLのDMF中3時間攪拌しつつ、0.484g(1mmol)の実施例1gの生成物とカップリングさせた。溶剤を蒸発させ、アセトニトリル勾配(10～50%AcN, 30分)を使用して、残渣を分取用HPLC上で精製すると、32%AcNでの標題生成物を0.27g（36%）で白色固体として生成した。

【０５１０】

【化１３０】

Mass Spec: M + H = 516.2.

^{1}H NMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.69-7.62 (d, 2H), 7.47-7.42 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.88-6.82 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.32-3.28(m, 3H) and 1.38-1.28 (m, 6H).

^{19}F NMR: 400 MHz, CD_3OD: -64.9 (s, 3F) and -77.5 (s, 6F)

元素分析:

測定値:C: 45.62 H: 4.11 N: 13.16

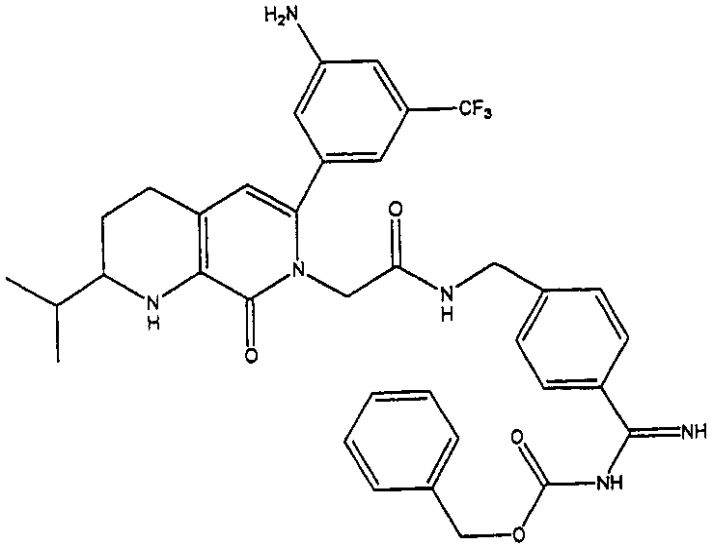
計算値: C: 45.74 H: 4.24 N: 12.87

【０５１１】

実施例２６

【０５１２】

【化１３１】

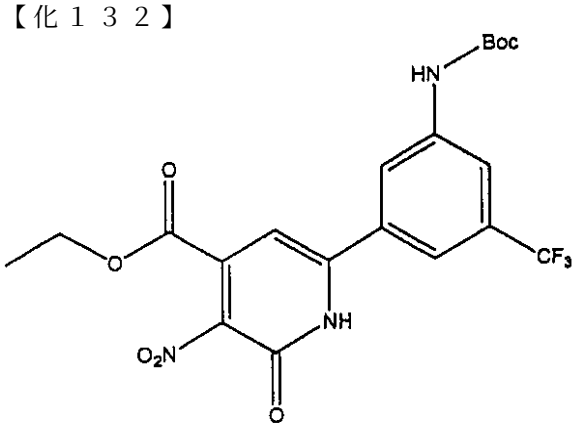


【０５１３】

工程Ａ：

【０５１４】

【化１３２】



(26a)

【０５１５】

2-ニトロアセトアミドのアンモニウム塩500mmolの水４００グラムスラリーに、600mmolのエチル2,4-ジオキソ-4-(3(-t-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルフェ

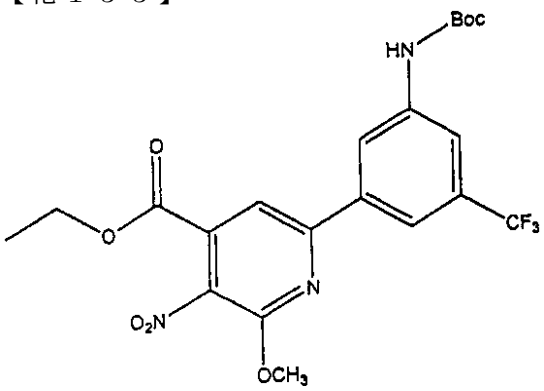
ニル)ブタノエート(ジエチルオキサレートおよび1-アセチル-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゼンから標準法によって製造した)を加える。ピペリジニウムアセテート(７２mLのピペリジンを42mLの酢酸の水200mLに加えることによって製造した)溶液を、ついで、加える。生ずる反応混合物を40℃で約24時間攪拌する。反応生成物２６aを、ついで、分離し、乾燥させ、次の工程に使用する。

【０５１６】

工程B：

【０５１７】

【化１３３】



(26b)

【０５１８】

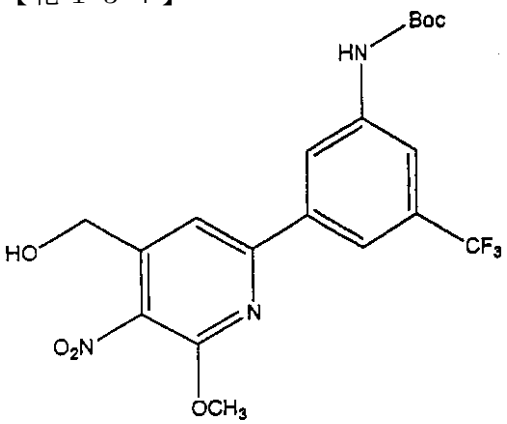
工程Aからのピリドン２６aの溶液(400mmol)の塩化メチレン500mL溶液を500mmolの固体トリメチロキソニウムテトラフルオロボレートで処理し、液体クロマトグラフィーによりモニターしながら、反応が完了するまで、混合物を40℃で攪拌する。反応混合物を約70%に濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーにかけると、メトキシピリジン２６bを与える。

【０５１９】

工程C：

【０５２０】

【化１３４】



(26c)

【０５２１】

工程Bからのピリジン２６ｂ(350mmol)の1000mL塩化メチレン溶液に、-70℃で、滴下ロートを使用して、DIBAL(1Mヘキサン)700mmolを加える。生ずる溶液を1時間攪拌し、ついで、さらに1時間かけて室温まで温める。酒石酸ナトリウムカリウム飽和溶液を注意深く加えることにより反応混合物をクエンチする。さらに30分間攪拌した後、固体を濾過し、塩化メチレン500mLで洗浄する。濾液を酒石酸ナトリウムカリウム飽和溶液500mLで２回洗

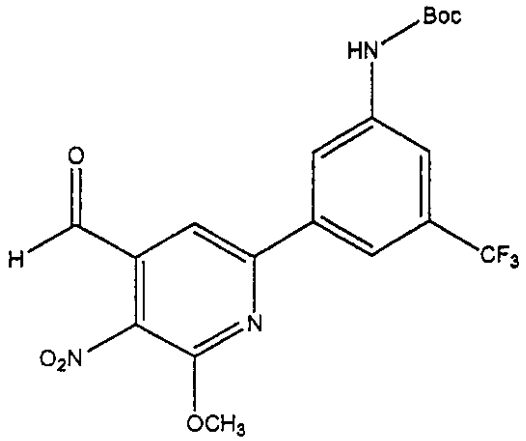
浄し、ついで、塩水500mLで洗浄する。溶液を濃縮し、ついで、クロマトグラフィーにかけると、所望されるアルコール２６cを与える。

【０５２２】

工程D：

【０５２３】

【化１３５】



(26d)

【０５２４】

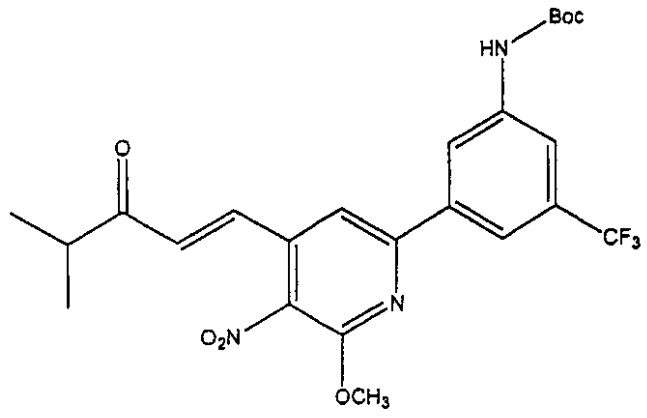
ホスゲン(350mmol)の1000mL塩化メチレン溶液に、-70℃で、滴下ロートを使用して、DMSO700mmolの100mL塩化メチレン液を加える。ついで、生ずる溶液を工程Cからのピリドンアルコール(300mmol)の塩化メチレン500mLで処理し、さらに15～30分間攪拌し、トリエチルアミン225mLで処理し、ついで、さらに1.5時間かけて、室温まで温める。1000mLの水を加えることにより、反応混合物をクエンチし、２つの相を分離する。1000mLの塩化メチレンで水溶液を抽出し、合わせた有機抽出物を500mLの塩水で洗浄する。塩化メチレン溶液を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、ついで、クロマトグラフィーにかけると、所望されるアルデヒド２６dを与える。

【０５２５】

工程E：

【０５２６】

【化１３６】



(26e)

【０５２７】

1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノンとトリエチルホスファイトとの間の標準的なArbuzov反応を介して得られる250mmolのジエチル2-(3-メチル-2-オキソ-ブチル)ホスホネートの1000mLTHF溶液に、0℃で250mmolのNaHを加える。ついで、水素の発生が止むまで、生ずる溶液を攪拌し、ついで、工程Dからのピリジンアルデヒド２６d(250mmol)の800mLTHFで処理する。溶液を50℃に180分間加熱し、冷却し、蒸発させる。残渣を2000mLの酢酸エチルに

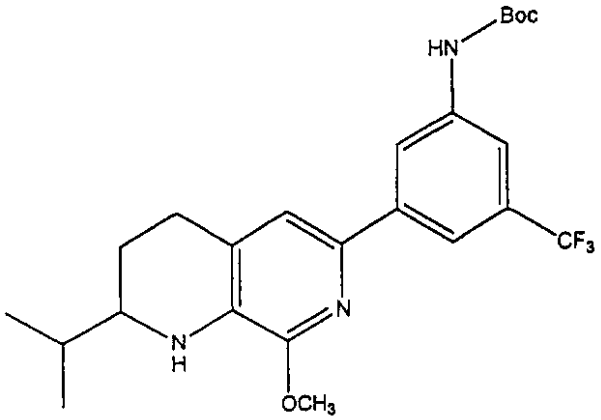
再溶解させ、塩化アンモニウム飽和溶液でpH7までクエンチする。有機相を塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、ついで、クロマトグラフィーにかけると、所望されるニトロケトン２６eを与える。

【０５２８】

工程F：

【０５２９】

【化１３７】



(26f)

【０５３０】

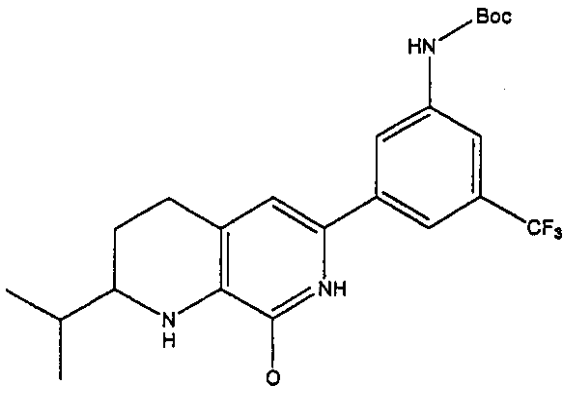
工程Eからのニトロケトン(225mmol)の1000mL酢酸エチル溶液に、10%Pd/C２０グラムを加える。水素の吸収が止むまで水素ガスを加える。セライトを介して反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させる。残渣を、ついで、クロマトグラフィーにかけると、所望される二環式メトキシピリジン２６fを与える。

【０５３１】

工程G：

【０５３２】

【化１３８】



(26g)

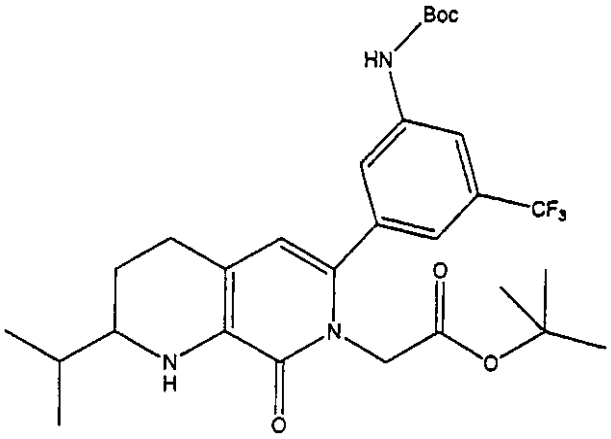
【０５３３】

工程Fからのメトキシピリジン２６f(200mmol)の1000mLジクロロエタンの周囲温度溶液に、ボロントリブロマイド400mmolの400mL塩化メチレン液を加える。約2時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で反応混合物をpH8までクエンチする。混合物を2000mLの酢酸エチルおよび200mLのTHFで希釈する。水相を捨て、有機溶液を200mLの水、続いて、200mLの塩水で洗浄する。反応混合物を蒸発させると、所望される二環式ピリドン２６gを与える。

【０５３４】

工程H：

【０５３５】
【化１３９】

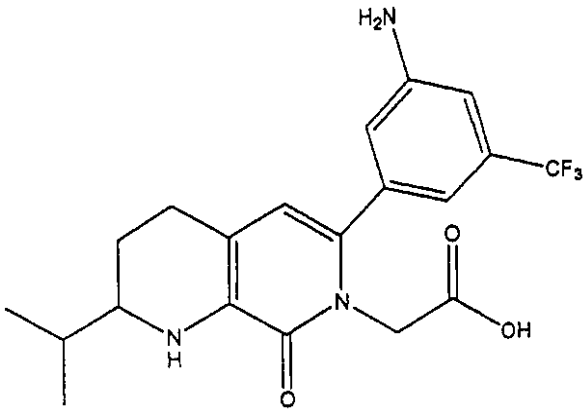


(26h)

【０５３６】
実施例１dの方法を使用して、工程Gからの二環式ピリドン２６g(150mmol)をt-ブチルブロモアセテートでアルキル化すると、所望される二環式ピリドンアセテート２６hを与える。

【０５３７】
工程Ｉ：

【０５３８】
【化１４０】



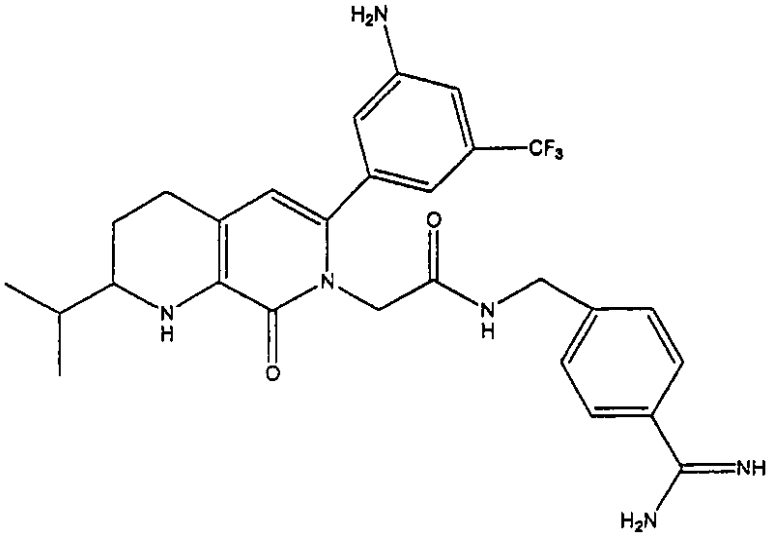
(26i)

【０５３９】
工程Hからの二環式ピリドンアセテート２６h(100mmol)を実施例１gに記載したようにトリフルオロ酢酸で脱保護すると、所望される二環式ピリドン酢酸２６iを与える。
化合物二環式ピリドン酢酸２６i(50mmol)のDMF(250mL)溶液をN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mmol)およびEDC塩酸塩(60mmol)で処理する。混合物を室温で３０分間攪拌し、4-(N-Cbz-アミジノベンジルアミン(50mmol)で処理する。生ずる混合物を一晩攪拌する。典型的な水溶液ワークアップに続き、クロマトグラフィーにより精製すると、純粋な実施例２６生成物を与える。

【０５４０】
実施例２７ｘ

【０５４１】

【化１４１】



【０５４２】

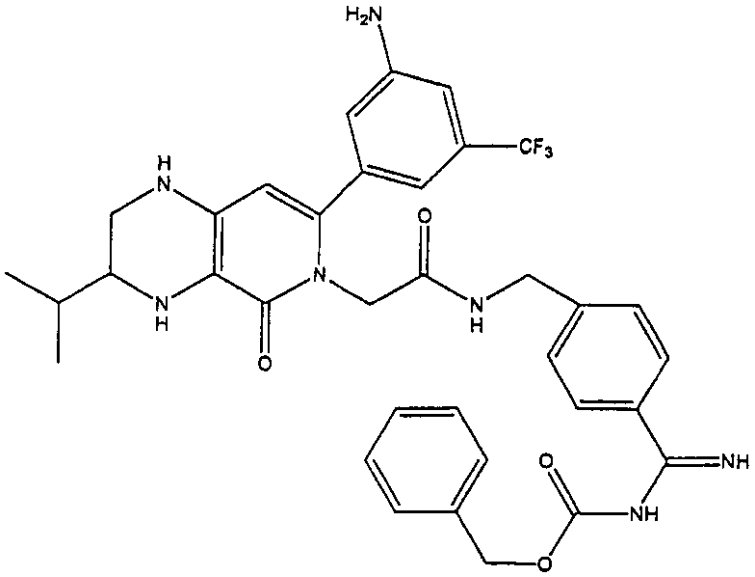
実施例２６の化合物および10%Pd担持活性炭(0.100g)を100mLのメタノールと混合する。ゴム風船を介して導入する水素雰囲気下で、混合物を2時間攪拌する。触媒を濾去し、メタノールを除去後、残る残渣を実施例２７として得る。

【０５４３】

実施例２８x

【０５４４】

【化１４２】

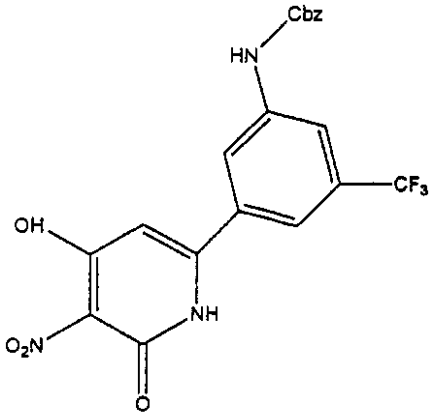


【０５４５】

工程A：

【０５４６】

【化１４３】



(28a)

【０５４７】

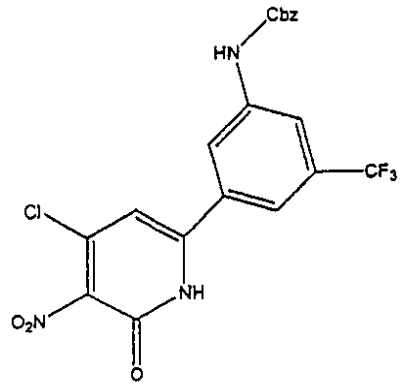
2-ニトロアセトアミドのアンモニウム塩500mmolの水400グラムスラリーに、600mmolのエチル3-オキソ-3-(3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルフェニル)プロパノエート(ジエチルカーボネートと1-アセチル-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゼンから標準法によって製造した)を加える。ピペリジニウムアセテート(36mLのピペリジンを21mLの酢酸100mL水に加えることにより製造した)を、ついで、加える。生ずる反応混合物を40℃で約24時間攪拌する。反応生成物28aを、ついで、分離し、乾燥させ、次の工程に使用する。

【０５４８】

工程B：

【０５４９】

【化１４４】



(28b)

【０５５０】

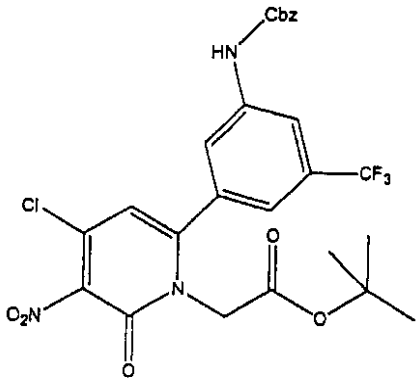
工程Aからのピリドン２８a(400mmol)の2000mLアセトニトリル溶液を1.6モルのオキシ塩化リンと1.5モルのN-ベンジル-N,N,N-トリエチルアンモニウムクロライドとで処理する。混合物を40℃で攪拌し、ついで、液体クロマトグラフィーによりモニターしながら、反応が完了するまで加熱還流する。反応混合物を濃縮して溶剤を除去し、残渣を水(1000mL)でスラリー化する。生成物を分離すると、クロロピリドン２８bを与える。

【０５５１】

工程C：

【０５５２】

【化１４５】



(28c)

【０５５３】

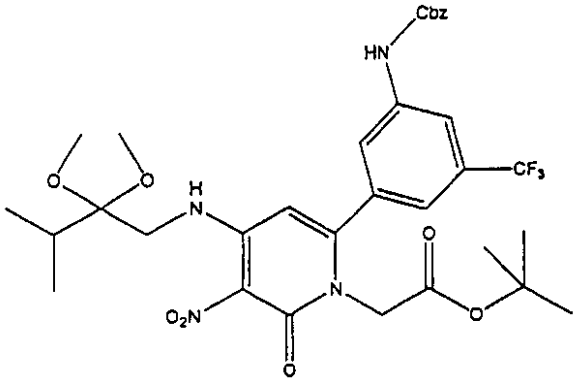
実施例１dの方法を使用して、工程Bからのクロロピリドン２８b(350mmol)をt-ブチルブロモアセテートでアルキル化すると、所望される二環式ピリドンアセテート２８cを与える。

【０５５４】

工程D：

【０５５５】

【化１４６】



(28d)

【０５５６】

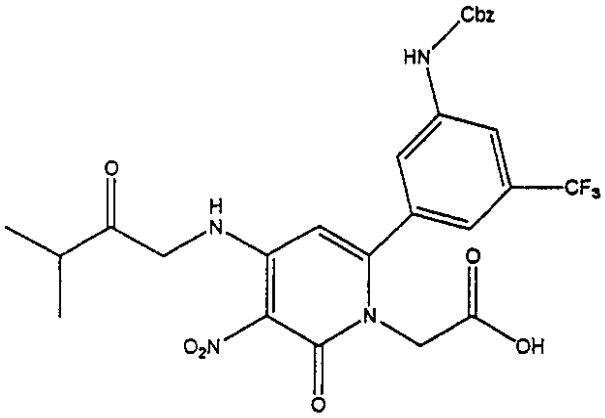
工程Cからの二環式ピリドンアセテート２８c(300mmol)の1500mLエタノール溶液に、2,2-ジメトキシ-3-メチルブタンアミン(300mmol)および600mmolトリエチルアミンを加える。溶液を70℃で16時間かまたは反応が完了するまで攪拌する。反応混合物を冷却し、蒸発させて全てのエタノールを除去する。酢酸エチルと水との間で残渣を分配させ、有機相を塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、ついで、クロマトグラフィーにかけると、所望されるニトロケタール２８dを与える。

【０５５７】

工程E：

【０５５８】

【化１４７】



(28e)

【０５５９】

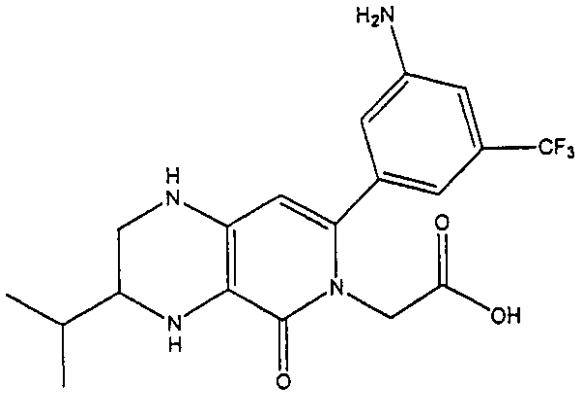
工程Dからのニトロケタール２８d(250mmol)を加水分解し、クロマトグラフィーによりモニターしながら、完了するまで、トリフルオロ酢酸(50mL)、水(200mL)およびTHF(500mL)と攪拌することによりt-ブチルエステルを除去する。反応混合物を周囲温度で濃縮すると、未精製のニトロケトン２８eのトリフルオロ酢酸塩を与え、これは、次の工程に使用する。

【０５６０】

工程F：

【０５６１】

【化１４８】



(28f)

【０５６２】

工程Eからのニトロケトン２８e(225mmol)の1000mL酢酸エチル液に、10%Pd/C20グラムを加える。水素の吸収が止むまで、水素ガスを加える。セライトを介して、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させる。ついで、残渣をクロマトグラフィーにかけると、所望される二環式ピリドン酢酸２８fを与える。

【０５６３】

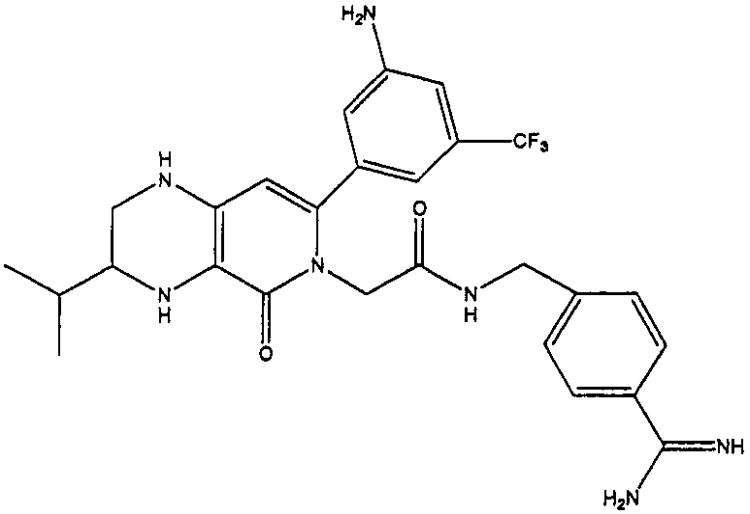
化合物二環式ピリドン酢酸２８f(50mmol)のDMF(250mL)溶液をN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mmol)およびEDC塩酸塩(60mmol)で処理する。混合物を室温で３０分間攪拌し、4-(N-Cbz-アミジノベンジルアミン(50mmol)で処理する。生ずる混合物を一晩攪拌する。典型的な水溶液ワークアップに続き、クロマトグラフィーにより精製すると、純粋な実施例２８生成物を与える。

【０５６４】

実施例２９x

【０５６５】

【化１４９】



【０５６６】

実施例２８の化合物(10mmol)および10%Pd担持活性炭(0.100g)を100mLのメタノールと混合する。ゴム風船を介して導入される水素の雰囲気下で、混合物を2時間攪拌する。触媒を濾去し、メタノール除去後、残る残渣は、実施例２９として得られる。

【０５６７】

これらの方法を使用し、当業者であれば、本発明の数多くの合成的に新規な化合物は、製造されるかあるいは製造することができるであろう。

代謝安定性の検定

肝臓S9画分のインキュベーション

試験される各化合物の代謝安定性を測定するために、以下の検定条件を使用した：100mMリン酸塩緩衝液，1.0mM NADPH，3.3mM 塩化マグネシウム，2.0mg/mL肝臓S9画分からの蛋白質および1.0μMの基質。

【０５６８】

メタノールの添加後、体積200μLを有する96穴円錐状のプレート上で検定を行った。各種について、以下に示すように、1組の試料を調製した(体積は、μL)。

【０５６９】

【表１５７】

加える溶液	不活性化されたS9画分蛋白質	活性S9画分蛋白質
2X共同因子緩衝液	40	40
10X不活性化されたS9画分	10	0
10X活性S9画分蛋白質	0	10
2X基質	50	50
MeOH(内部標準含)	100	100

【０５７０】

プレートをシールし、サーマルミキサー内、37℃、400rpmで30分間インキュベートした。各穴に100μLのメタノールを加え、プレート内で数分間混合し、ついで、アルミニウムシールで覆った。最後に、プレートを1000rpmで10分間遠心分離した。

【０５７１】

液体クロマトグラフィーおよび陽イオンエレクトロスプレー質量分光法を使用して、定

量分析した。使用したクロマトグラフィーカラムは、Agilent Zorbax SB-C18(3.0X150mm, 5μm)で、流速0.5mL/分であった。

【０５７２】

パーセント残留を測定するために計算を行ない、これは、活性蛋白質中の測定される分析物のピーク面積比を不活性蛋白質試料中で測定される分析物のピーク面積で割ることにより計算される。ピーク面積比は、分析物のピーク面積÷内部標準のピーク面積として定義される。分析物は、個々の測定可能な代謝物基質として定義される。

【０５７３】

検定の結果を以下表１にまとめて示す。

【０５７４】

【表１５８】

表1

化合物番号	BA	S9 ラット	S9 ヒト	%転化率	BA 剤
1		11%	2%		
2					
3					
4	17%	0%	0%		
5	5%	13%	0.50%		
6	7%				
7		54%	5%	22%	0.60%
8	20%	3%	1%	0.30%	0.40%
9	1%	0%	0%	9%	
10					
11		44%	40%		
12	3%			11%	0.50%
13	68%	2%	4%	6%	3%
14	1%	1%	1%	2.40%	0%
15	4%	25%	39%		
16		0%	0%		
17					
18		36%	5%		
19					1.60%
20	2%	LR	LR		1%
21					
22					
23		NR	NR		
24		1%	1%		
25		13%	3%		
29		14%	17%		

“BA”は、経口投与後のプロドラッグの生物利用能を表し、“S9 ラット”および“S9 ヒト”は、それぞれ、ラットおよびヒト肝臓 S9 画分を表す。

【０５７５】
生物利用能
試験システム
健康な雄ラット〔Crl：CD(SD)BR〕をCharles Ribver Breeding Laboratory(Canada)から入手した。ラットは、研究の開始前にいずれの薬剤処置も受けなかった。動物の体重は、250～320gであり、各代謝ケージに標識をつけることにより個々に特定した。投与および試料収集の間、ラットは、個々の代謝ケージに収容した。Purina Rodent Chow ＃5002(Ralston Purina, St.Louis, MO)の食餌に少なくとも5日間動物を順化させ、化合物の投与前に15～20時間耐性とした。投与後4時間から食物を与え、残りの研究中任意に与えた。
【０５７６】
投与量
各動物には、体重kg当り活性部分の遊離塩基10mgに等しい投与量のプロドラッグまたは体重kg当り10mg当量の遊離塩基に等しい投与量で活性部分を経口投与した。静脈内(IV)研究については、動物は、1mgの遊離塩基/kg体重を受けた。試験物品の十分な量を適当なビヒクルに溶解させ(以下の表参照)、投与溶液の最終濃度は、、経口およびIV投与について、それぞれ、2.0mg遊離塩基/mL および0.5mg遊離塩基/mLとした。投与体積は、経口およびIV投与のそれぞれについて、5mL/kgおよび2mL/kgとした。
【０５７７】
試料収集および分析
特定の時間間隔で頸静脈から血液試料を収集した。LC-MS/MS法を使用して、試験物品および/またはプロドラッグの濃度を分析した。
【０５７８】
薬動力学的分析：
Watsonコンピュータプログラムを使用して、モデル独立薬動力学的パラメータ（Cmax., Tmax, AUC, Tl/2, CL, Vss）を得た。生物利用能(BA)を以下のようにして計算した：
【０５７９】
【数１】

$$\%BA = \frac{[AUC]_{経口}/経口投与}{[AUC]_{静脈}/静脈投与} \times 100$$

【０５８０】
以下の式を使用して、プロドラッグの活性部分への変換パーセンテージを計算した：
【０５８１】
【数２】

$$\%転化率 = \frac{プロドラッグ静脈投与後の[AUC]活性部分}{活性部分の静脈投与後の[AUC]活性部分} \times 100$$

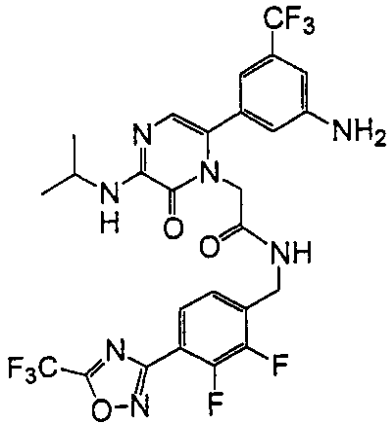
【０５８２】
“AUC”は、曲線下の面積を表す。
結果は、実施例３０の表１に示されている。
ビヒクルについての表
IG配合物
１．10%EtOH/10%Tween80/80%Capmul MCM
２．10%EtOH/10%PEG200/80%H_2O
３．10%EtOH/10%PEG400/80%H_2O
４．10%Tween80/90%Capmul MCM
５．100%PEG400
６．10%EtOH/5%Tween80/85%Capmul MCM
IV配合物
１．10%PEG400/10%EtOH/80%塩水

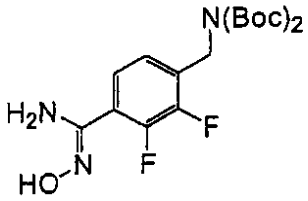
２．30%PEG400/70%塩水
３．35%PEG400/65%塩水
４．40%PEG/60%塩水
５．10%PEG/10%EtOH/80%塩水
６．30%PEG400/5%Tween80/65%塩水
７．100%塩水

実施例２７

【０５８３】

【化１５０】





【０５８４】

実施例２７ａ： ジ-(t-ブチル)4-シアノ-2,3-ジフルオロベンジルイミドジカーボネート(0.5g, 1.4mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.28g, 4.1mmol)およびトリエチルアミン(0.57ml, 4.1mmol)のエタノール混合物を1時間加熱還流した。反応物を減圧で濃縮し、残渣を酢酸エチルと混合し、1N 硫酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム飽和溶液、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させると、0.5ｇのEx-27a（89%収率）を与えた。

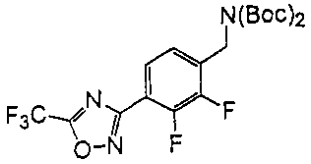
【０５８５】

【化１５１】

LCMS (M+H) *m/z* 402. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (s, 18 H), 4.92 (s, 2H), 5.56 (br s, 2H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 1H). ^{19}FNMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -142.53 to -142.32 (m, 1F), -141.3 to -141.0 (m, 1F). LCMS (ES+) *m/z* M+H 402.

【０５８６】

【化１５２】



【０５８７】

実施例２７ｂ： Ex.27a(0.45g, 1.1mmol)のピリジン(0.35ml)およびジクロロメタン(0.5ml)撹拌溶液に、無水トリフルオロ酢酸(0.35ml, 2.5mmol)を、水浴で冷却しつつ、撹拌を周囲温度で20分間継続した。反応物を減圧で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、1N硫酸水素ナトリウム、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮すると、オフホワイト色の固体として0.43gを与えた。

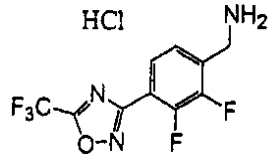
【０５８８】

【化１５３】

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.52 (s, 18H), 4.99 (s, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H). ^{19}FNMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -141.8 to -141.6 (m, 1F), -133.2 to -132.9 (m, 1F), -65.6 (s, 3F).

【０５８９】

【化１５４】



【０５９０】

実施例２７ｃ：

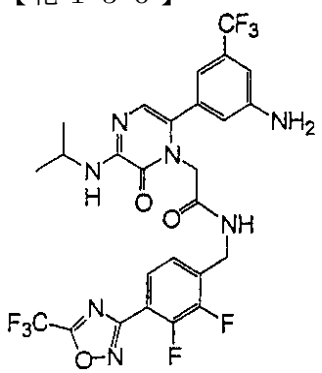
【０５９１】

【化１５５】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.25 (s, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.97-8.05 (m, 1H), 8.73 (br s, 3H). ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -139.5 to -139.4 (m, 1F), -134.7 to -134.6 (m, 1F), -65.0 (s, 3F).

【０５９２】

【化１５６】



【０５９３】

実施例２７：

【０５９４】

【化１５７】

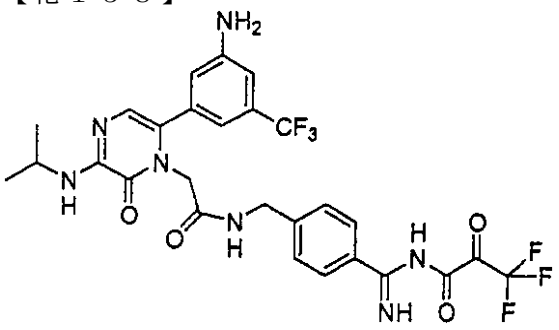
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.33 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 8.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H). ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -142.7 to -142.5(m, 1F), -135.4 to -135.2 (m, 1F), -65.0 (s, 3F), -62.0 (s, 3F). $C_{26}H_{22}N_7O_3F_8$ (M+H)についてのHRMS(ES)計算値:632.1651. 測定値: 632.1674. 分析計算値: $C_{26}H_{21}N_7O_3F_8$ + 0.15 CH_4OH: C, 49.36; H, 3.42; N, 15.40. 測定値: C, 49.47; H, 3.33; N, 15.27.

【０５９５】

実施例２８

【０５９６】

【化１５８】



【０５９７】

実施例２８：

【０５９８】

【化１５９】

MH$^+$ =626.2

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.86-7.80 (d, 2H), 7.30-7.40 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.84-6.76 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H) 4.08-4.00 (m, 1H) and 1.40-1.32 (m, 6H).

^{19}FNMR: 400 MHz, CD_3OD: -66.0 (s, 3F) and -84.5 (s, 3F)

元素分析: $C_{27}H_{25}N_7O_4F_6$ + 2xTFA + 1.5xH_2O

測定値: C: 42.08 H: 3.46 N: 11.43

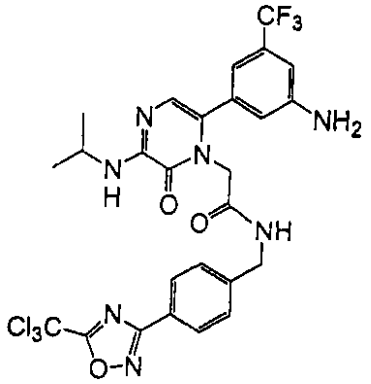
計算値: C: 42.28 H: 3.43 N: 11.13

【０５９９】

実施例２９

【０６００】

【化１６０】



【０６０１】

実施例２９：

【０６０２】

【化１６１】

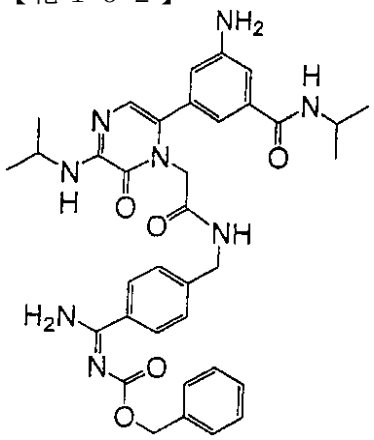
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.39-4.48 (m, 4H), 5.84 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H). ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.92 (s). $C_{26}H_{24}N_7O_3F_3Cl_3$ (M+H)：についてのHRMS(ES)計算値： 644.0953. 測定値：644.0984. $C_{26}H_{23}N_7O_3F_3Cl_3$：についての分析計算値：C, 48.43; H, 3.59; N, 15.20; Cl, 16.49. 測定値： C, 48.60; H, 3.56; N, 15.07; Cl, 16.28.

【０６０３】

実施例３０

【０６０４】

【化１６２】



【０６０５】

実施例３０：

【０６０６】

【化１６３】

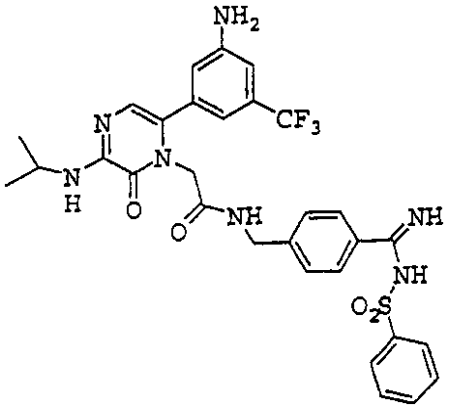
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.03-4.20 (m, 2H), 4.36 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.48 (m, 5H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.4 Hz, 1H) 9.22 (br s, 2H). HRMS(ES)計算値: $C_{35}H_{41}N_8O_5$ (M+H)： 653.3194. 測定値: 653.3240. 分析計算値: $C_{35}H_{40}N_8O_5$ + 0.1 water: C, 64.40; H, 6.18; N, 17.17. 測定値: C, 64.23; H, 6.16; N, 16.97.

【０６０７】

実施例３１

【０６０８】

【化１６４】



【０６０９】

2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕-N-（4-{イミノ〔(フェニルスルホニル)アミノ〕メチル}ベンジル）アセトアミド

実施例３１：

【０６１０】

【化１６５】

HRMS 計算値： $C_{30}H_{30}F_3N_7O_4S_1$ (M+H)： 642.2105. 測定値: 642.2148.

分析計算値： $C_{30}H_{30}F_3N_7O_4S_1$ + 1.6TFA+0.3H2O: C: 48.07; H: 3.91; N: 11.81.

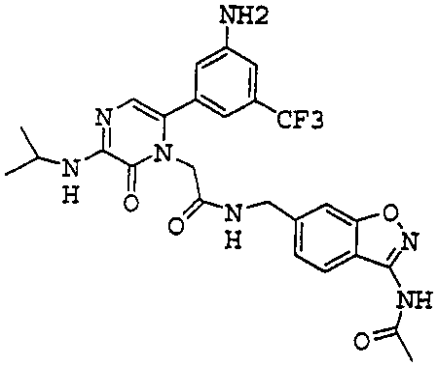
測定値: C: 48.10; H: 4.01; N: 11.72.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 2.63 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.81 (bs, 2H), 6.96(s, 1H), 7.31(d, 2H), 7.57-7.66 (m, 3H), 7.83 (d, 2H), 7.96(d, 2H), 8.28(s, 1H), 8.69 (t, 1H), 9.10 (s, 1H).

【０６１１】

実施例３２

【０６１２】
【化１６６】



【０６１３】
N-{〔3-(アセチルアミノ)-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-イル〕メチル}-2-〔6-(3-アミノ-5-メチルフェニル)-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミド

実施例３２：

【０６１４】
【化１６７】

HRMS計算値: $C_{26}H_{26}F_3N_7O_4$ (M+H)：558.2071 測定値：558.2088.

分析計算値: $C_{26}H_{26}F_3N_7O_4$ + 1.35TFA+0.25H2O:

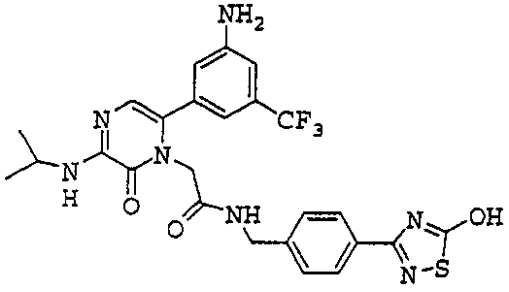
C: 48.14; H: 3.92; N: 13.69.

測定値：C: 48.13; H: 4.91; N: 13.69.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 4.42 (bs, 3H), 6.80 (d, 2H), 7.11(d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.75(d, 2H), 7.83(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 10.45 (s, 1H).

【０６１５】
実施例３３

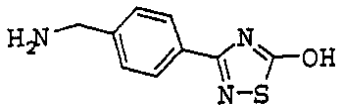
【０６１６】
【化１６８】



【０６１７】
2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕-N-〔（4-(5-ヒドロキシ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ベンジル〕アセトアミド

【０６１８】

【化１６９】



【０６１９】

実施例３３ａ： ジ(t-ブチル)4-〔アミノ(イミノ)メチル〕-ベンジルイミドジカーボネート(2g, 5mmol)の10mlCH_2Cl_2液にパークロロメチルメルカプタン(0.83g, 4.5mmol)を加えた。混合物を－8℃下NaOH/H_2O(1g/1.5ml)に加え、7時間攪拌し続け、ついで、水(50ml)でクエンチし、CH_2Cl_2で抽出した(3x25ml)。合わせたCH_2Cl_2を、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム上で精製すると、0.2ｇの固体を生成した。固体のCH_2Cl_2(2ml)液を、ついで、TFA(1.5ml)に室温で1時間加え、ついで、濃縮し、RP-HPLC上で精製すると、1.3ｇの固体(50%)を生成した。

$C_{19}H_{25}N_3O_5S$ 分子量407.49

実施例３３：

【０６２０】

【化１７０】

HRMS計算値： $C_{25}H_{24}F_3N_7O_3S_1$(M+H)：560.1686 測定値: 560.1709.

分析計算値： $C_{25}H_{24}F_3N_7O_3S_1$ +0.6TFA+0.85H2O:

C: 48.91; H: 4.12; N: 15.24.

測定値: C: 48.93; H: 4.19; N: 15.19.

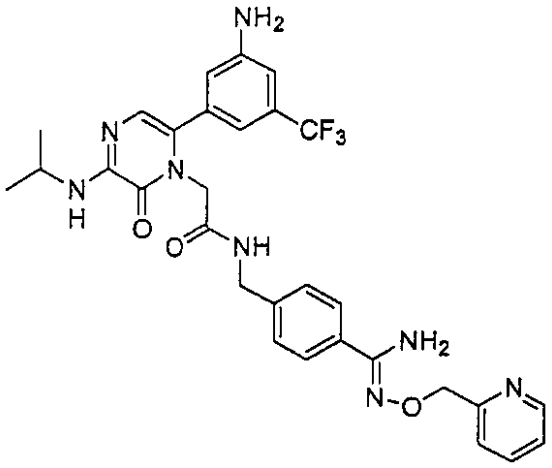
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 4.13 (m, 3H), 4.39 (m, 4H), 5.79(s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.91(d, 2H), 8.68(t, 1H), 13.42 (s, 1H).

【０６２１】

実施例３４

【０６２２】

【化１７１】

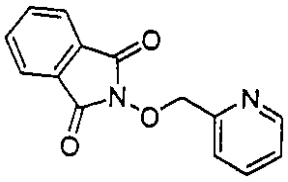


【０６２３】

N-(4-{（Z）-アミノ〔(ピリジン-3-イルメトキシ)イミノ〕メチル}ベンジル)-2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)－イル〕アセトアミド

【０６２４】

【化１７２】



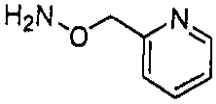
【０６２５】

2-(ピリジン-2‐イルメトキシ)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

実施例３４a： 2-ヒドロキシメチルピリジン(5.0g, 45.8mmol)、N-ヒドロキシフタルイミド(18.7mg, 114.5mmol)およびトリフェニルホスフィン(33.7g, 128mmol)の800mlテトラヒドロフランを入れた丸底フラスコに、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(25.3ml, 128mmol)を滴下した。溶液を一晩攪拌し、ついで、減圧で濃縮した。残渣を500mlの酢酸エチルで処理し、1M HCl100mlで2回抽出した。合わせた水層を炭酸水素ナトリウム20gで塩基性とし、ついで、150mlの炭酸水素ナトリウム(飽和)溶液で処理した。生ずる沈殿を減圧濾過により収集し、高減圧下、五酸化リン上で乾燥させると、(7.2g, 62%収率の)白色固体を与えた。MS-ESI（M+H）＝255。

【０６２６】

【化１７３】



【０６２７】

2-〔(アミノオキシ)メチル〕ピリジン

実施例３４b： Ex34a）からの生成物(7.2g、28.3mmol)の100mlメタノール液にヒドラジン(1.8ml, 57.3mmol)を加え、混合物を週末にかけて攪拌した。混合物を濾過し、減圧で濃縮した。クロマトグラフィー(シリカ, 10～20%MeOH：CH_2Cl_2)により、残渣を精製すると、(1.23g, 35%収率の)固体を与えた。

【０６２８】

【化１７４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (d, 1 H), 7.68-7.64 (m, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 5.59 (bs, 2 H), 4.79 (s, 2 H).

【０６２９】

実施例３４：

【０６３０】

【化１７５】

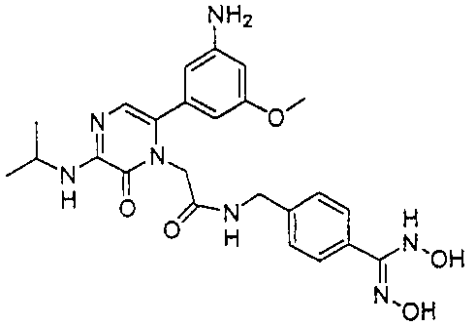
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72 (d, 2 H), 8.40-8.36 (m, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 7.0 (s, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.37 (d, 2 H), 4.03-4.00 (m, 1 H), 1.36 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 609; 分析： $C_{30}H_{31}F_3N_8O_3$ + 3.0 TFA + 1.1 H_2O 計算値：C, 45.26; H, 3.73; N, 11.72; O, 15.4; 測定値：C, 44.58; H, 3.59; N, 11.41; O, 14.93.

【０６３１】

実施例３５

【０６３２】

【化１７６】



【０６３３】

実施例３５ａ： この化合物は、アセトニトリルの勾配(10～50%AcN, 30分)を使用し、分取用HPLCで実施例２３の粗製反応混合物から単離し、28%AcNでの標題生成物を0.05g(15%)の吸湿性固体として生成した。

【０６３４】

【化１７７】

MH$^+$ =496.2

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.68-7.60 (d, 2H), 7.50-7.42 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42-6.36 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.50-4.42 (d, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.70 (s, 3H) and 1.40-1.32 (m, 6H).

元素分析: $C_{24}H_{29}N_7O_5$ + 2.5xTFA + 1.2xH_2O

測定値: C: 43.43 H: 4.28 N: 11.69

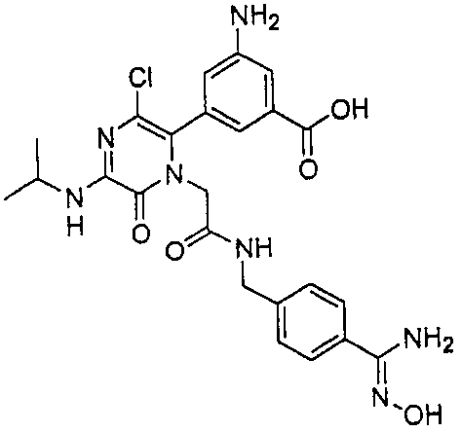
計算値: C: 43.42 H: 4.26 N: 12.22

【０６３５】

実施例３６

【０６３６】

【化１７８】

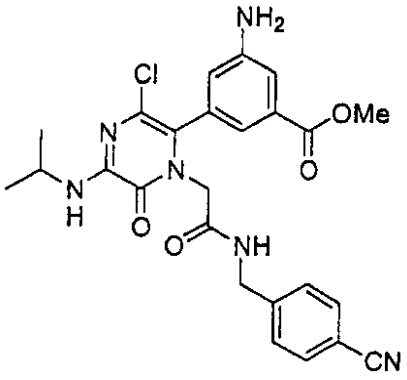


【０６３７】

３-アミノ-5-〔１-〔２-({4-〔(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-3-クロロ-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロキシピラジン-2-イル〕安息香酸

【０６３８】

【化１７９】



【０６３９】

メチル3-アミノ-5-〔3-クロロ-1-{2-〔(4-シアノベンジル)アミノ〕-2-オキソエチル}-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

実施例３６a)

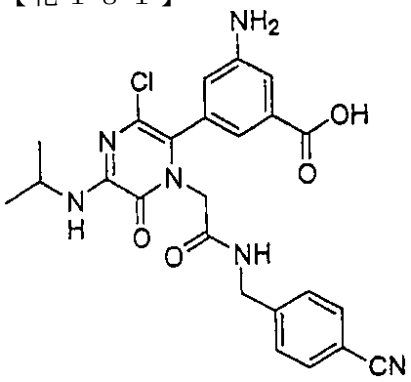
【０６４０】

【化１８０】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.64 (d, 2 H), 7.40 (t, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.17 (t, 1 H), 6.81 (t, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.18-4.14 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.26 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 509/510.

【０６４１】

【化１８１】



【０６４２】

3-アミノ-5-〔3-クロロ-1-{2-〔(4-シアノベンジル)アミノ〕-2-オキソエチル}-5-（イソプロピルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕安息香酸

実施例３６b： 実施例３６a(0.60g、1.18mmol)のTHF：MeOH：H_2O(7：2：1)溶液に、LiOH*H_2O(0.09g、2.36mmol)を室温で加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸で酸性とした。溶剤を減圧で除去すると、発泡体(0.58g, 107%)を与え、これは、さらに精製することなく、次の工程に使用した。MS-ESI(M+H)=496/497。

【０６４３】

実施例３６c： 実施例３６b(0.58g, 1.10mmol)のエタノール(15mL)溶液に、室温でK_2CO_3(0.6g, 4.84mmol)、DIEA(0.84mL, 4.84mmol)およびH_2NOH*HCl(0.17g, 2.42mmol)を加えた。反応混合物を75℃まで2時間加熱し、ついで、室温まで冷却させた。固体を濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、TFAで酸性とした。粗製の混合物をRP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、凍結乾燥後、所望される生成物を与えた(0.28g)。

【０６４４】

【化１８２】

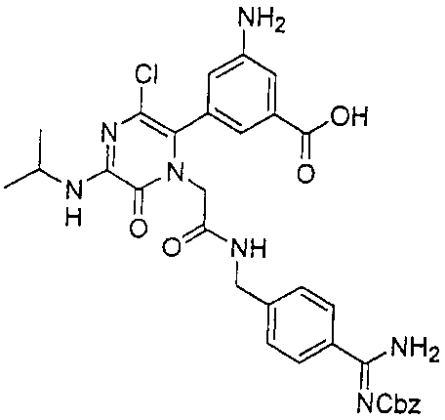
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 (d, 2 H), 7.44 (t, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 7.25 (t, 1 H), 6.86 (t, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.14-4.18 (m, 1 H), 1.26 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 528/529; 分析： $C_{24}H_{26}ClN_7O_5$ + 1.75 TFA + 0.8 H_2O 計算値: C, 44.51; H, 3.98; N, 13.21; O, 20.05;測定値: C, 44.52; H, 4.08; N, 13.18; O, 19.98.

【０６４５】

実施例３７

【０６４６】

【化１８３】



【０６４７】

実施例３７：

【０６４８】

【化１８４】

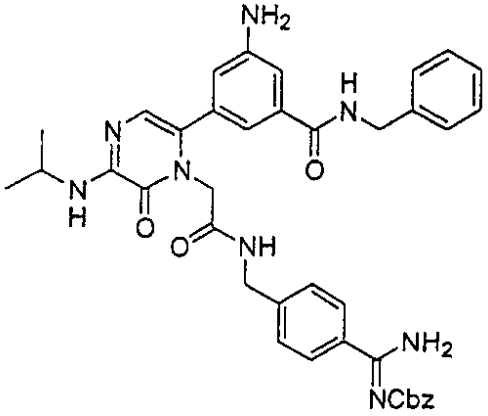
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (d, 2 H), 7.49-7.37 (m, 7 H), 7.22 (t, 1 H), 6.84 (t, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.19-4.13 (m, 1 H), 1.27-1.25 (m, 6 H); MS-ESI (M+H) = 646/647; 分析： $C_{32}H_{32}ClN_7O_6$ + 2.15 TFA + 1.15 H_2O 計算値: C, 47.62; H, 4.05; N, 10.7; 測定値: C, 47.61; H, 4.03; N, 10.72.

【０６４９】

実施例３８

【０６５０】

【化１８５】

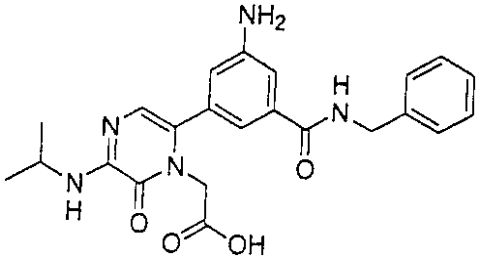


【０６５１】

ベンジル(1E)-アミノ{4-〔({〔6-(3-アミノ-5-{〔(ベンジル)アミノ〕カルボニル}フェニル〕-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}メチリデンカルバメート

【０６５２】

【化１８６】



【０６５３】

〔6-{3-アミノ-5-〔(ベンジルアミノ)カルボニル〕フェニル}-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸

実施例３８a：

【０６５４】

【化１８７】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.34-7.19 (m, 7 H), 6.94 (t, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.04-4.00 (m, 1 H), 1.39 (d, 2 H); MS-ESI (M+H) = 436.

【０６５５】

実施例３８b：

【０６５６】

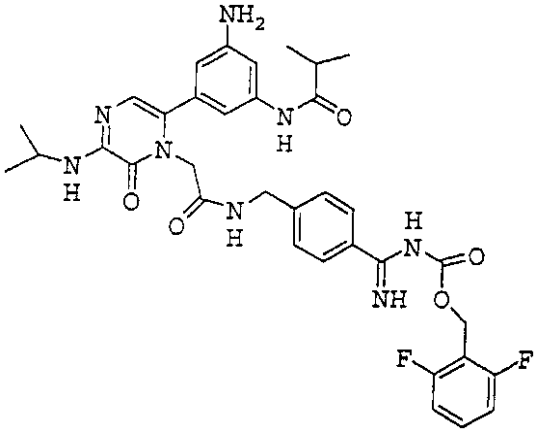
【化１８８】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.65 (d, 2 H), 7.51-7.19 (m, 13 H), 7.05 (t, 1 H), 6.86 (t, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.42-4.40 (m, 2 H), 4.07-4.03 (m, 1 H), 1.37 (d, 2 H); MS-ESI (M+H) = 701; 分析: $C_{39}H_{40}N_8O_5$ + 2.6 TFA +0.5 H_2O 計算値: C, 52.75; H, 4.36; N, 11.13; 測定値: C, 52.75; H, 4.38; N, 11.1.

【０６５７】

実施例３９

【０６５８】
【化１８９】



【０６５９】
2,6-ジフルオロベンジル{4-〔{〔６-〔3-アミノ-5-(イソブチルアミノ)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1（2H）-イル〕アセチル}アミノ〕メチル〕フェニル}
(イミノ)メチルカルバメート

実施例３９： t-ブチル3-〔1-〔2-({4-〔アミノ（イミノ）メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-5-(イソブチリルアミノ)フェニルカルバメート(0.2g, 0.32mmol)および2,6-ジフルオロベンジル4-ニトロフェニルカーボネート(120mg, 0.39mmol)のTHF(2mL)にNMM(40mg, 0.40mmol)を加えた。混合物を3時間攪拌し続けた。混合物を濃縮し、ついで、TFA/CH_2Cl_2を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し続け、ついで、濃縮し、RP-HPLCで精製すると、125mgの固体を生成した(41%)。

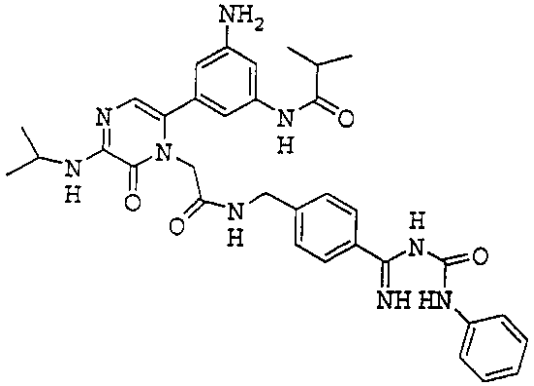
【０６６０】
【化１９０】
$C_{35}H_{38}F_2N_8O_5$ M.W. 688.72.

分析計算値： $C_{35}H_{38}F_2N_8O_5$ +2.2TFA+0.25H20:
C: 50.12; H: 4.34; N: 11.86.
測定値： C: 50.20; H: 4.46; N: 11.68.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.07 (d, 6H), 1.23 (d, 6H), 2.10(s, 2H), 4.12 (m, 3H), 4.38 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.67 (bs, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.59(m, 1H), 7.79(d, 2H), 8.67 (t, 1H), 9.73 (s, 1H).

【０６６１】
実施例４０
【０６６２】

【化１９１】



【０６６３】

N-{３－アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔〔(アニリノカルボニル)アミノ〕(イミノ)メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕フェニル}-2-メチルプロパンアミド

実施例４０： T-ブチル3-〔1-〔2-({4-〔アミノ（イミノ）メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-5-(イソブチリルアミノ)フェニルカルバメート(0.18g, 0.29mmol)およびイソシアナートベンゼン(42mg, 0.35mmol)のTHF（2ml）液に、NMM(40mg, 0.40mmol)を加えた。混合物を3時間攪拌し続けた。混合物を濃縮し、ついで、TFA/CH_2Cl_2を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し続け、ついで、濃縮し、RP-HPLCで精製すると、85mgの固体を生成した(33%)。

【０６６４】

【化１９２】

HRMS計算値: $C_{34}H_{39}N_9O_4$ (M+H): 638.3198 測定値: 638.3162.

分析計算値: $C_{34}H_{39}N_9O_4$ + 2.2TFA +0.45H2O:

C: 51.43; H: 4.73; N: 14.05.

測定値: C: 51.47; H: 4.80; N: 13.90.

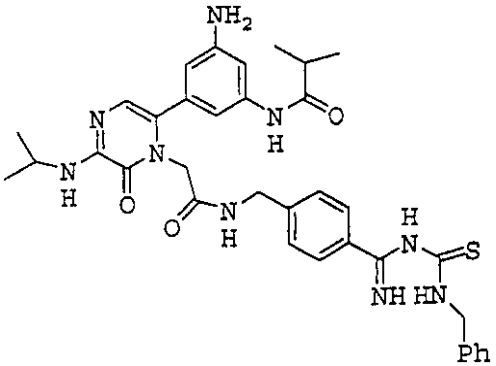
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.09 (d, 6H), 1.24 (d, 6H), 4.12 (m, 3H), 4.41 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.58(d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.71(t, 1H), 9.72 (s, 1H).

【０６６５】

実施例４１

【０６６６】

【化１９３】



【０６６７】
N-{３－アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔{〔(ベンジルアミノ)カルボノチオイル〕アミノ〕(イミノ)メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕フェニル}-2-メチルプロパンアミド
実施例４１： T-ブチル3-〔1-〔2-({4-〔アミノ（イミノ）メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-5-(イソブチリルアミノ)フェニルカルバメート(0.18g, 0.29mmol)およびイソチオシアナートメチル)ベンゼン(52mg, 0.35mmol)のTHF（2ml）液に、NMM(40mg, 0.40mmol)を加えた。混合物を3時間攪拌し続けた。混合物を濃縮し、ついで、TFA/CH_2Cl_2を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し続け、ついで、濃縮し、RP-HPLCで精製すると、85mgの固体を生成した(30%)。

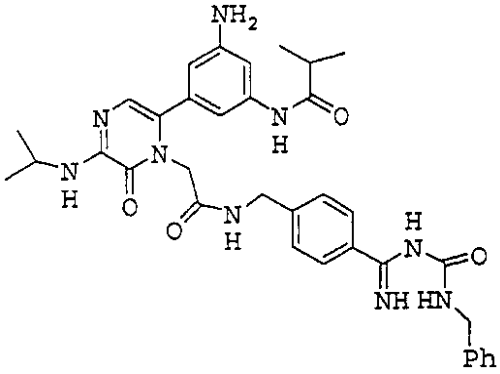
【０６６８】
【化１９４】
HRMS計算値: $C_{35}H_{41}N_9O_3S_1$ (M+H): 668.3126. 測定値:668.3141.

分析計算値: $C_{35}H_{41}N_9O_3S_1$ + 2.45TFA +0.75H2O:

C: 49.88; H: 4.71; N: 13.12.

測定値: C: 49.92; H: 4.75; N: 13.01.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.08 (d, 6H), 1.24 (d, 6H), 4.12 (m, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.89 (t, 2H), 8.65(t, 1H), 9.77 (s, 1H).

【０６６９】
実施例４２
【０６７０】
【化１９５】


【０６７１】
N-{３－アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔{〔(ベンジルアミノ)カルボニル〕アミノ}(イミノ)メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕フェニル}-2-メチルプロパンアミド
実施例４２： T-ブチル3-〔1-〔2-({4-〔アミノ（イミノ）メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-5-(イソブチリルアミノ)フェニルカルバメート(0.18g, 0.29mmol)およびイソシアナートメチル)ベンゼン(52mg, 0.39mmol)のTHF（2ml）液に、NMM(40mg, 0.40mmol)を加えた。混合物を3時間攪拌し続けた。混合物を濃縮し、ついで、TFA/CH_2Cl_2を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し続け、ついで、濃縮し、RP-HPLCで精製すると、104mgの固体を生成した(40%)。

【０６７２】
【化１９６】
HRMS 計算値: $C_{35}H_{41}N_9O_4$ (M+H): 652.3354 測定値: 652.3368.

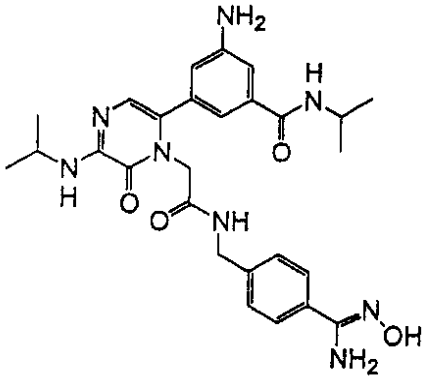
分析計算値: $C_{35}H_{41}N_9O_4$ + 2.1TFA +1.0H2O:

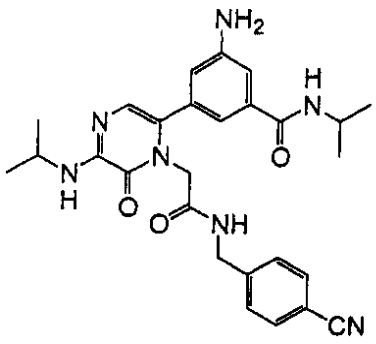
C: 52.83; H: 4.87; N: 14.14.

測定値: C: 53.07; H: 5.04; N: 13.35.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.08 (d, 6H), 1.23 (d, 6H), 1.89 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.45 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (m, 6H), 7.48 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.71 (t, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.65(s, 1H).

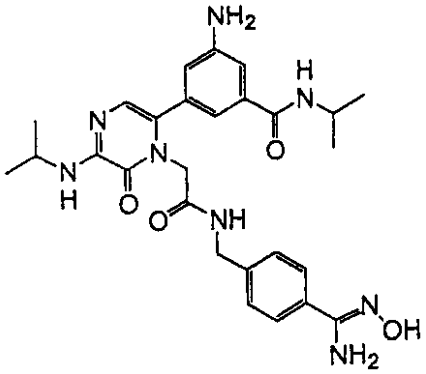
【０６７３】
実施例４３
【０６７４】
【化１９７】





【０６７５】
実施例４３a： LCMS(ES+)m/z M+H 502。
【０６７６】

【化１９８】



【０６７７】

実施例４３：

【０６７８】

【化１９９】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 4.02-4.18 (m, 2H), 4.36 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H)), 7.66. (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 9.08 (br s, 2H), 11.20 (br s, 1H). HRMS(ES)計算値: $C_{27}H_{36}N_8O_4$ (M+H)： 535.2776. 測定値： 535.2744.

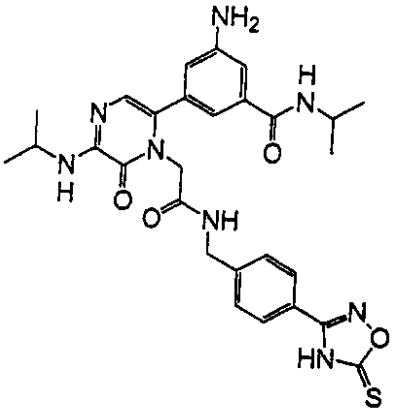
分析計算値： $C_{27}H_{35}N_8O_4$ + 2.75 TFA + 0.75 H_2O： C, 45.3; H, 4.47; N, 13.0. 測定値： C, 45.28; H, 4.48; N, 13.0.

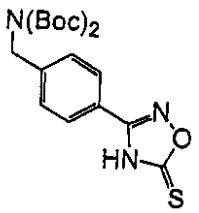
【０６７９】

実施例４４

【０６８０】

【化２００】

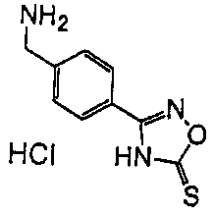




【０６８１】

実施例４４a： LCMS(ES+) m/z M+H 408。

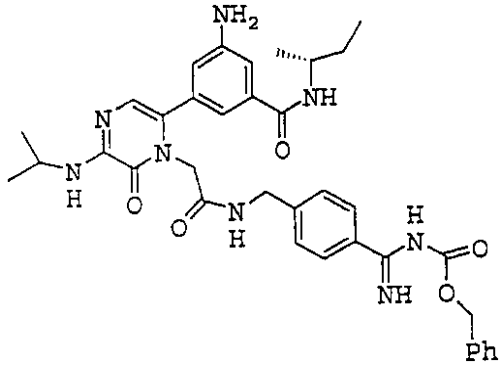
【０６８２】
【化２０１】



【０６８３】
実施例４４ｂ： 実施例４４ａ(0.5ｇ，1.2mmol)を4N HClのジオキサン(6ml)と2時間攪拌し、減圧で濃縮すると、オフホワイト色の固体を与えた。この物質は、さらに精製することなく使用した。LCMS(ES+) m/z M+H. 208。
【０６８４】
実施例４４：
【０６８５】
【化２０２】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.01-4.17 (m, 2H), 4.35 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.60-8.68 (m, 1H), 13.40 (br s, 1H). HRMS(ES)計算値： $C_{33}H_{36}N_7O_6$ (M+H)： 626.2722. 測定値： 626.2723. 分析計算値： $C_{33}H_{35}N_7O_6$ + 2.05 TFA + 0.75 H_2O: C, 51.04; H, 4.45; N, 11.23. 測定値： C, 51.09; H, 4.49; N, 11.16.

【０６８６】
実施例４５
【０６８７】
【化２０３】



【０６８８】
ベンジル{4-〔({〔6-〔3-アミノ-5-({〔(1R)-1-メチルプロピル〕アミノ}カルボニル〕フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキシピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}(イミノ)メチルカルバメート
実施例４５： (0.72g, 1.8mmol)のベンジル〔4-(アミノメチル)フェニル〕(イミノ)メチルカルバメート(640mg、2mmol)、TBTU(642mg, 2mmol)およびDIEA(1.8g, 14mmol)の20mlDMF液を室温で2時間攪拌し続けた。混合物に10mlのEtOAcおよび50mlの水を加え、ついで、EtOAc(3x20ml)で抽出した。合わせたEtOAcを、ついで、濃縮し、RP-HPLCで精製す

ると、520mgの白色固体を生成した(31%)。

【０６８９】

【化２０４】

HRMS計算値: $C_{36}H_{42}N_8O_5$ (M+H): 667.3351.測定値:667.3308.

分析計算値: $C_{36}H_{42}N_8O_5$ + 2.15TFA +0.7H2O:

C: 52.35; H: 4.96; N: 12.11.

測定値: C: 52.36; H: 5.00; N: 12.10.

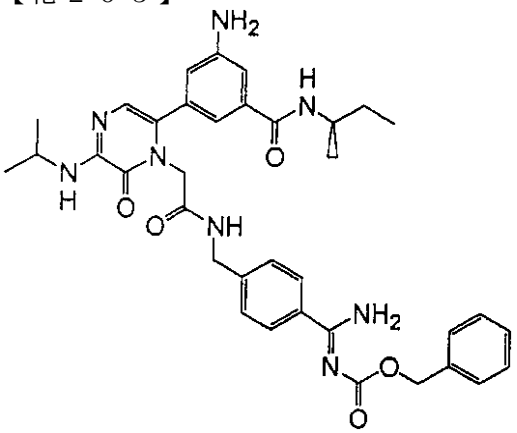
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.85 (t, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.39 (m, 3H), 4.45 (bs, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.13 (s, 6H), 7.39-7.49 (m, 6H), 7.77 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.71 (t, 1H), 10.49(bs, 1H).

【０６９０】

実施例４６

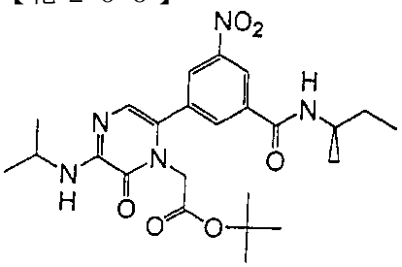
【０６９１】

【化２０５】



【０６９２】

【化２０６】

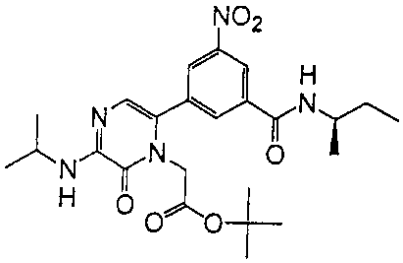


【０６９３】

実施例４６a: LCMS(ES+) m/z M+H 488。

【０６９４】

【化２０７】

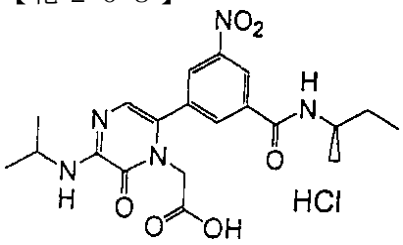


【０６９５】

実施例４６ｂ： LCMS(ES+) m/z M+H 488。

【０６９６】

【化２０８】

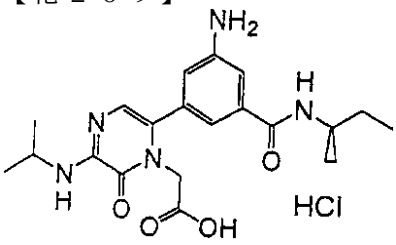


【０６９７】

実施例４６ｃ： 実施例４６a(1.02g, 2.1mmol)をジオキサン中4N 塩化水素とともに18時間攪拌し、60℃に1時間加熱し、続いて、温かい反応物に6N 塩化水素溶液(1ml)を加え、さらに30分間攪拌した。反応物を減圧で濃縮し、エタノールに溶解させ、再度減圧で濃縮すると、0.98g(100%収率)の黄色固体を与えた。LCMS（ES+）m/z M+H 432。

【０６９８】

【化２０９】

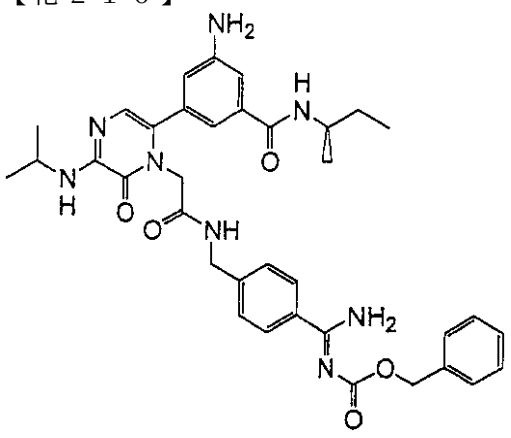


【０６９９】

実施例４６ｄ： 実施例４６c(0.97g, 2.1mmol)の10%パラジウム担持炭素(1.0g)エタノール懸濁液を42psi水素下で1時間振盪した。反応物を濾過し、減圧で濃縮すると、0.81g(89%収率)の黄色固体を与えた。LCMS(ES+) m/z M+H 402。

【０７００】

【化２１０】



【０７０１】

実施例４６：

【０７０２】

【化２１１】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.40-1.58 (m, 2H), 3.82-3.98 (m, 1H), 4.01-4.19 (m, 1H), 4.34 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.46 (m, 5H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.60 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 9.14 (br s, 2H). HRMS(ES) 計算値: $C_{36}H_{43}N_8O_5$ (M+H): 667.3351. 測定値: 667.3355. 分析計算値:

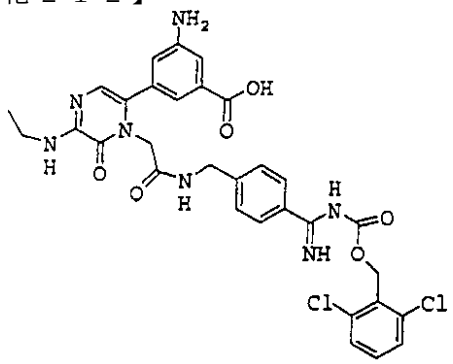
$C_{36}H_{42}N_8O_5$ + 0.35 酢酸エチル + 0.35 水 C, 63.99; H, 6.46; N, 16.22. 測定値: C, 64.02; H, 6.37; N, 16.26.

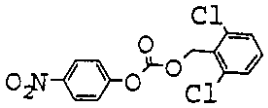
【０７０３】

実施例４７

【０７０４】

【化２１２】





【０７０５】

実施例４７a： (2,6-ジクロロフェニル)メタノール(5g, 28.4mmol)およびNMM(6.85g, 68.2mmol)の100mlCH_2Cl_2液に、0℃で、4-ニトロフェニルクロリドカーボネート(6.85g, 34.1mmol)を加えた。1時間後、混合物を室温まで冷却し、一晩攪拌した。ついで、混合物をCH_2Cl_2/ヘキサンで再結晶し、濾過した。液体を、ついで、濃縮すると、4.2gの固体を生成した(43%)。

$C_{14}H_9Cl_2N_1O_5$ 分子量342.13。

【０７０６】

実施例４７： 実施例４７a(0.3g, 0.58mmol)および2,6-ジクロロベンジル4-ニトロフェニルカーボネート(200mg, 0.58mmol)のDMF(2ml)液に、NMM(240mg, 2.4mmol)を加えた。混合物を一晩攪拌し続け、RP-HPLC上で精製すると、120mgの固体を生成した(22%)。

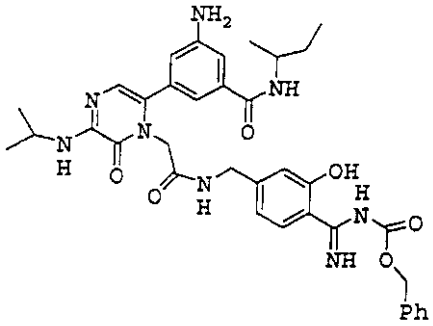
【０７０７】

【化２１３】
$C_{32}H_{31}Cl_2N_7O_6$ M.W. 680.54.

分析計算値: $C_{32}H_{31}Cl_2N_7O_6$ + 2.05TFA +0.9H2O:
C: 46.59; H: 3.77; N: 10.53.
測定値: C: 46.60; H: 3.81; N: 10.50.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.24 (d, 6H), 4.11 (m, 3H), 4.39 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.66 (t, 1H), 10.26(bs, 1H).

【０７０８】
実施例４８
【０７０９】
【化２１４】

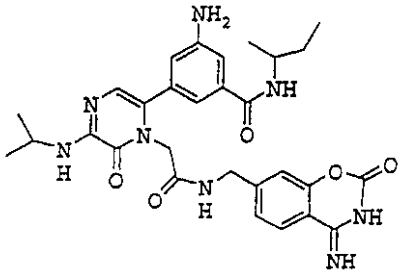


HRMS(ES)計算値: $C_{36}H_{42}N_8O_6$ (M+H):683.3300. 測定値:683.3326.
分析計算値: $C_{36}H_{42}N_8O_6$ + 1.9TFA +0.05H2O:
C: 52.46; H: 4.99; N: 12.61.
測定値: C: 52.53; H: 5.00; N: 12.38.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.86 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.49 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.74 (bs, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 6H), 7.66 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.64 (bs, 1H), 10.14(bs, 1H).

【０７１０】
実施例４９
【０７１１】

【化２１５】



HRMS(ES)計算値: $C_{29}H_{34}N_8O_5$ (M+H):575.2725. 測定値: 575.2757.

分析計算値: $C_{29}H_{34}N_8O_5$ + 1.85TFA +1.3H2O:

C: 48.54; H: 4.79; N: 13.85.

測定値: C: 48.58; H: 4.86; N: 13.73.

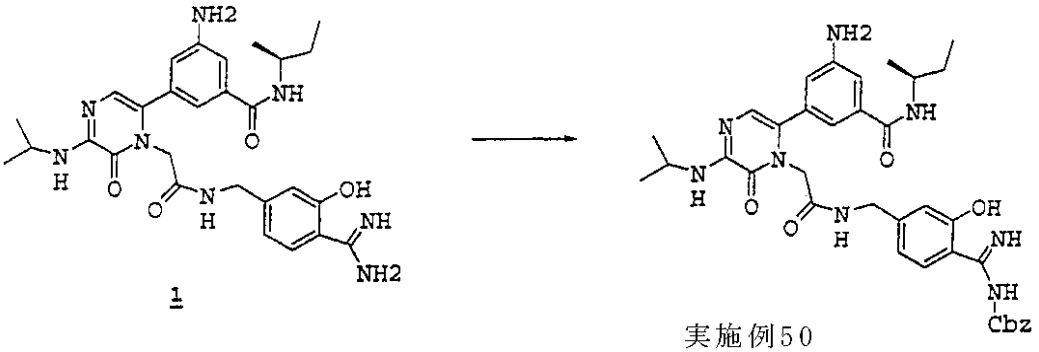
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.87 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.26 (d, 6H), 1.49 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.39 (d, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.73 (m, 2H).

【０７１２】

実施例５０

【０７１３】

【化２１６】



1

実施例50

【０７１４】

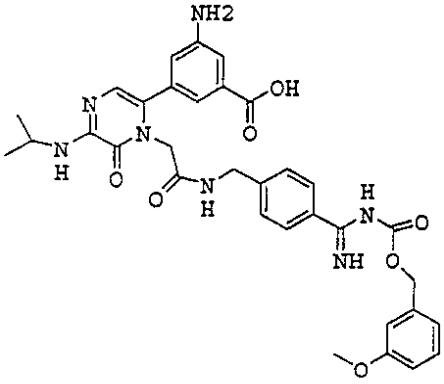
実施例５０： 中間体１(0.3g, 0.55mmol)およびベンジル4-ニトロフェニルカーボネート(149mg, 0.55mmol)のDMF(2ml)液に、NMM(240mg, 2.4mmol)を加えた。混合物を一晩攪拌し続け、RP-HPLC上で精製すると、120mgの固体を生成した(26%)。

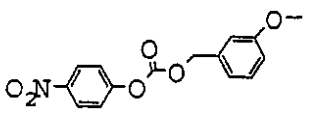
【０７１５】

【化２１７】
HRMS(ES)計算値: $C_{36}H_{42}N_8O_6$ (M+H)：683.3300. 測定値: 683.3278.
分析計算値: $C_{36}H_{42}N_8O_6$ + 1.2TFA +1.05H2O:
C: 55.00; H: 5.44; N: 13.36.
測定値: C: 54.99; H: 5.41; N: 13.43.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.86 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.11(m, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.42 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.73 (bs, 3H), 6.80 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.38-7.46 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.61 (bs, 1H), 9.94(bs, 1H).

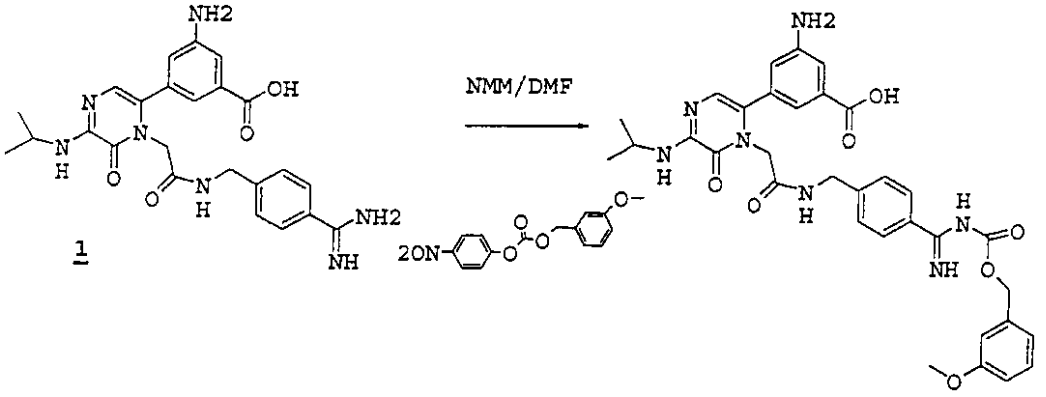
【０７１６】
実施例５１
【０７１７】
【化２１８】





【０７１８】
実施例５１ａ： (3-メトキシフェニル)メタノール(5g, 36mmol)およびNMM(6.85g, 68.2 mmol)の100mlCH_2Cl_2液に、0℃で、4-ニトロフェニルクロリドカーボネート(6.58g, 32.6m mol)を加えた。1時間後、混合物を室温まで冷却し、一晩攪拌した。ついで、混合物をCH_2Cl_2/ヘキサンで再結晶し、濾過した。ついで、液体を濃縮すると、4.2gの固体を生成した(38.5%)。
【０７１９】

【化２１９】



【０７２０】

実施例５１： 中間体１(0.3g, 0.58mmol)および(3-メトキシベンジル)-4-ニトロフェニルカーボネート(176mg, 0.58mmol)のDMF(2ml)液に、NMM(240mg, 2.4mmol)を加えた。混合物を一晩攪拌し続け、RP-HPLC上で精製すると、120mgの白色固体を生成した(24%)。

【０７２１】

【化２２０】

HRMS(ES)計算値: $C_{33}H_{35}N_7O_7$ (M+H): 642.2671. 測定値:642.2704.

分析計算値: $C_{33}H_{35}N_7O_7$ + 1.65TFA+0.9H2O:

C: 51.53; H: 4.58; N: 11.58.

測定値: C: 51.54; H: 4.66; N: 11.50.

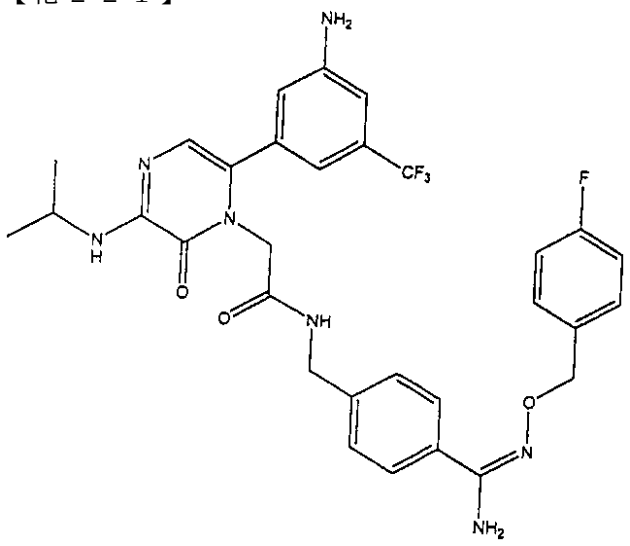
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.24 (d, 6H), 3.80 (S, 3H), 4.11 (m, 3H), 4.39 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.69 (t, 2H).

【０７２２】

実施例５２

【０７２３】

【化２２１】



【０７２４】

N-〔4-((E)-アミノ-{〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕イミノ}メチル)ベンジル〕-2-〔6-

〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキシピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミドトリフルオロアセテート

実施例５２ａ：マグネチックスターラーを備えた丸底フラスコに、窒素下、ジ(t-ブチル)イミドジカーボネート(24.38g, 112mg)、テトラヒドロフラン(150ml)およびナトリウムヒドリド(4.49g, 112mmol)を入れた。反応物が発泡し、16分間排ガスした。反応混合物に、4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル(20.0g, 102mmol)を加え、18時間撹拌した。反応混合物を飽和$KHSO_4$(2x100ml）、水(2x100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、36.59g(100%粗製収率)の白色固体ジ(t-ブチル)4-シアノベンジルイミドジカーボネートを与えた。

質量分光法(電子スプレー)：M+Na 355.1。

【０７２５】

【化２２２】

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^1H: 7.573 ppm (d, 2H), 7.352 ppm (d, 2H), 4.775 ppm (s, 2H), 1.410 ppm (s, 18H).

【０７２６】

実施例５２ｂ： マグネチックスターラー、加熱マントルおよび冷水コンデンサーを備えた丸底フラスコに、窒素下、ジ(t-ブチル)4-シアノベンジルイミドジカーボネート(10.31g, 31.02mmol)と、エタノール、ジイソプロピルエチルアミン(27.02ml, 155mmol)およびヒドロキシルアミン(10.78g, 155mmol)を入れた。反応混合物を2時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮し、ついで、酢酸エチル(200ml)に溶解させた。酢酸エチル混合物を$NaHCO_3$(2x100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、9.5g(84%粗製収率)の白色固体ジ(t-ブチル)4-〔(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕ベンジルイミドジカーボネートを与えた。

【０７２７】

【化２２３】

マススペクトル(電子スプレー) M+H 366.1

NMR (400 MHz, DMSO) ^1H: 7.602 ppm (d, 2H), 7.193 ppm (d, 1H), 6.997 ppm (d, 1H), 4.341 ppm (s, 2H), 1.271 ppm (s, 18H).

【０７２８】

実施例５２ｃ： マグネチックスターラーを備えた丸底フラスコに、窒素下、ジ(t-ブチル)4-〔(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕ベンジルイミドジカーボネート(10.9g、29.83mmol)を蟻酸アンモニウム(4.76g, 75.48mmol)およびメタノール(50ml)とともに入れた。反応物に、パラジウムブラック(0.34g, 3.19mmol)を加え、4時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮すると、11.27g(100%粗製収率)の白色固体ジ(t-ブチル)4-〔アミノ(イミノ)メチル〕ベンジルイミド-ジカーボネートを与えた。質量分光法(電子スプレー)：M+H 350.1

【０７２９】

【化２２４】

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^1H: 7.573 ppm (d, 2H), 7.286 ppm (d, 2H), 4.775 ppm (s, 2H), 1.445 ppm (s, 18H).

【０７３０】

実施例５２ｄ： マグネチックスターラー、加熱マントルおよび冷水コンデンサーを備えた丸底フラスコに、窒素下、ジ(t-ブチル)4-〔アミノ(イミノ)メチル〕ベンジルイミド-ジカーボネート(2.31g, 5.65mmol)をジイソプロピルエチルアミン(2.19g, 16.95mmol)、エタノール(50ml)および1-〔(アミノオキシ)メチル〕-4-フルオロベンゼン塩酸塩(2.0g、11.29mmol)とともに入れた。反応混合物を6時間還流した。反応混合物を濃縮すると、4.7

4gのオレンジ色がかったオイルを与えた。粗製の生成物をシリカ上酢酸エチルおよびヘキサンでクロマトグラフィーにかけた。10%酢酸エチルで溶離が始まり、20%酢酸エチルで終了した。1.4gの白色固体ジ(t-ブチル)4-(（E）-アミノ{〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕イミノ}メチル)ベンジルイミドジカーボネート(52%収率)が回収された。

【０７３１】

【化２２５】

マススペクトル(電子スプレー) : M+H 474.3

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^1H: 7.557 ppm (d, 2H), 7.374 ppm (dd, 2H), 7.259 ppm (d, 2H), 7.005 ppm (d, 2H), 5.051 ppm (s, 2H), 4,842

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^{19}F: -115.079 ppm (sextet, 1F)

【０７３２】

実施例５２e： マグネチックスターラーを備えた丸底フラスコで、窒素下、ジ(t-ブチル)4-(（E）-アミノ{〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕イミノ}メチル)ベンジルイミドジカーボネート(0.45g, 0.95mmol)を4M HClのジオキサン(20ml, 80mmol)に溶解させ、3時間撹拌した。反応混合物を濃縮すると、白色固体(0.40g、100%粗製収率)の4-(アミノメチル)-N'-〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕ベンゼンカルボックスイミドアミド塩酸塩を与えた。

【０７３３】

【化２２６】

マススペクトル(電子スプレー) : M+H 274.1

NMR (400 MHz, CD_3OD) ^1H: 7.686 ppm (s, 4H), 7.592 ppm (dd, 2H), 7.160 ppm (t, 2H), 5.114 ppm (s, 2H), 4.225 ppm (s, 2H).

NMR (400 MHz, CD_3OD) ^{19}F: -114.389 ppm (br s, 1F).

【０７３４】

実施例５２f： マグネチックスターラー、加熱マントル、熱電対および冷水コンデンサーを備えた丸底フラスコに、窒素下、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(1.0g, 4.17mmol)、ジメチルスルホキシド(50ml)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.06g, 4.17mmol)、酢酸カリウム(1.23g, 12.50mmol)を加えた。溶液にアルゴンをバブルさせつつ、反応物を30分間撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタンと(1：1)錯体を形成した〔1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン〕ジクロロパラジウム(II)(0.102g, 0.125mmol)を加えた。反応物を84℃まで加熱し、18時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ついで、塩水(100ml)および酢酸エチル(100ml)を加え、30分間撹拌した。有機層を分離し、さらに、塩水(2x100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカを介して濾過し、濃縮すると、3.04g(91%粗製収率)の黒色オイル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを与えた。

【０７３５】

【化２２７】
マススペクトル(電子スプレー) : M+H 288.1

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^1H: 7.411 ppm (s, 1H), 7.244 ppm (s, 1H), 6.946 ppm (s, 1H), 3.730 ppm (br s, 2H), 1.314 ppm (s, 12H).

NMR (400 MHz, CD_3OD) ^{19}F: -63.141 ppm (s, 3F).

【０７３６】
実施例５２ｇ： マグネチックスターラー、加熱マントル、冷水コンデンサを備えた丸底フラスコに、窒素下、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(5.0g, 17.4mmol)、t-ブチル〔6-ブロモ-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート(5.42g, 15.8mmol)、炭酸セシウム(6.19g, 19.0mmol)およびジオキサン(100ml)を加えた。溶液を介してアルゴンをバブルさせつつ、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え、15時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ついで、セライト/シリカプラグを介して濾過した。プラグを酢酸エチル(100ml)で洗浄した。有機物を合わせ、濃縮すると、10.81gの赤黒色のオイルを与えた。オイルをジクロロメタンに溶解させ、シリカ上でクロマトグラフィーにかけた。シリカカラムを1%エタノールおよび99%ジクロロメタンで溶離した。6.2g(93%収率)の暗赤褐色のオイルt-ブチル〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート。
【０７３７】
【化２２８】
マススペクトル(電子スプレー) : M+H 427.5

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ^1H: 6.921 ppm (d, 2H), 6.771 ppm (s, 1H), 6.743 ppm (s, 1H), 6.105 ppm (br s, 1H), 4.349 ppm (s, 2H), 4.178 ppm (m, 1H), 3.988 ppm (br s, 1H), 1.413 ppm (s, 9H), 1.265 ppm (d, 6H).

NMR (400 MHz, CD_3OD) ^{19}F: -63.409 ppm (s, 3F).
【０７３８】
実施例５２ｈ： マグネチックスターラーを備えた丸底フラスコに、窒素下、t-ブチル〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート(20.50g, 48.08mmol)および4M HClジオキサン(100ml, 400mmol)を加えた。反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物を濃縮すると、20.78g(100%収率)の白色固体〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸2塩酸塩を与えた。
【０７３９】

【化２２９】
元素分析: C - 42.21, H - 4.33, N - 12.22, F - 12.05

マススペクトル(電子スプレー) : M+H 371.0

NMR (400 MHz, D_2O) ^1H: 7.653 ppm (s, 1H), 7.607 ppm (s, 1H), 7.443 ppm (s, 1H), 6.657 ppm (s, 1H), 4.341 ppm (s, 2H), 3.885 ppm (pentet, 1 H), 1.231 ppm (d, 6H).

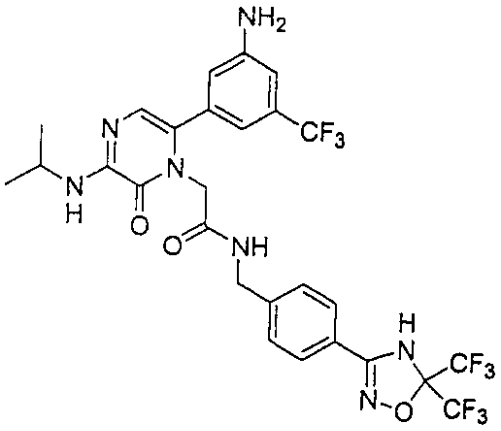
NMR (400 MHz, D_2O) ^{19}F: -63.311 ppm (s, 3F).

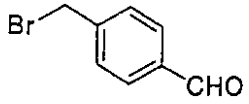
【０７４０】
実施例５２： 丸底フラスコに、マグネチックスターラーを装着し、窒素下、Ex-52eからの生成物4-(アミノメチル)-N‘-〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕ベンゼンカルボックスイミダミド塩酸塩(0.40g, 1.16mmol)、Ex‐52hからの生成物〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸2塩酸塩(0.77g, 1.74mmol)、ジメチルホルムアミド(50ml)、ジイソプロピルエチルアミン(1.12g, 8.69mmol)および0-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N’,N’‐ペンタメチレン-ウロニウムテトラフルオロボレート(1.30g, 4.06mmol)を加えた。反応物を室温で18時間攪拌した。反応物を3.89gの赤っぽいオイルに濃縮した。オイルをアセトニトリル(25ml)および水(50ml)に溶解させ、酢酸(1ml)で酸性とした。反応混合物をHPLCによりクロマトグラフィーにかけ、30分間かけて10～50%アセトニトリルで溶離した。0.592g(59%収率)のN-〔4-((Z)-アミノ-{〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕イミノ}メチル)ベンジル〕-2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミドビス(トリフルオロアセテート)。
【０７４１】
【化２３０】
NMR (400 MHz, CD_3OD) ^1H: 7.538 ppm (dt, 4H), 7.389 ppm (d, 2H), 7.137 ppm (t, 2H), 7.016 ppm (s, 1H), 6.873 ppm (d, 2H), 6.648 ppm (s, 1H), 5.070 ppm (s, 2H), 4.518 ppm (s, 2H), 4.421 ppm (s, 2H), 4.032 ppm (septet, 1H), 1.369 ppm(d, 6H).

NMR (400 MHz, CD_3OD) ^{19}F: -64.925 ppm (s, 3F), -77.645 ppm (s, 6F), -115.076 ppm (s, 1F)

【０７４２】
元素分析：Ｃ－４９．６３，Ｈ－３．８６，Ｎ－１１．１４，Ｆ－２０．３７
実施例５４
【０７４３】

【化２３１】





【０７４４】

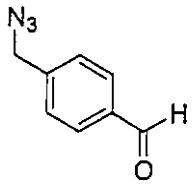
4-(ブロモメチル)ベンズアルデヒド

実施例５４a： 4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル(10g, 50mmol)のジクロロメタン(30mL)0℃溶液に、DibalH(56mL, 55mmol)を滴下した。滴下後、反応混合物を45℃まで4時間加熱し、ついで、室温まで冷却した。10%H_2SO_4の添加により反応をクエンチし、一晩攪拌した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2x50mL)で抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を減圧で除去すると、生成物を固体として与えた(7.12g, 72%)。

【０７４５】

【化２３２】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.99 (s, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 7.54 (d, 2 H), 4.49 (s, 2 H).



【０７４６】

4-(アジドメチル)ベンズアルデヒド

実施例５４b： 実施例５４a(1.5g, 0.75mmol)の室温DMF溶液に、ナトリウムアジド(0.58g, 8.9mmol)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、ついで、水およびエーテルで希釈した。層を分離し、有機層を水および塩水で洗浄した。有機抽出物を(Na_2SO_4上で)乾燥させ、溶剤を除去すると、所望される生成物をオイルとして与えた(1.02g, 85%)。

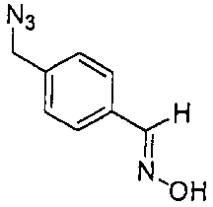
【０７４７】

【化２３３】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.0 (s, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 4.44 (s, 2 H).

【０７４８】

【化２３４】



【０７４９】

4-(アジドメチル)ベンズアルデヒドオキシム

実施例５４ｃ： 実施例５４b(1.37g, 8.55mmol)のジクロロメタン/エタノール溶液に、$H_2NOH*HCl$(0.64g, 9.21mmol)およびピリジン(0.83mL, 10.21mmol)を加えた。3時間後、反応物を水およびジクロロメタンで希釈した。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4)で乾燥させた。溶剤を減圧で除去すると、オイルを与え、これは、(シリカ, 10%～30%酢酸エチル：ヘキサンでの)クロマトグラフィー後、所望される生成物(1.2g, 80%)を与えた。

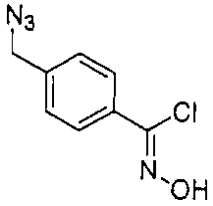
【０７５０】

【化２３５】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (s, 1 H), 7.73 (bs, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 4.35 (s, 2 H).

【０７５１】

【化２３６】



【０７５２】

4-(アジドメチル)-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミジルクロライド

実施例５４ｄ： 実施例５４c(1.20g, 6.80mmol)のDMF(15ml)の室温での溶液に、N-クロロコハク酸イミドを加えた。反応物を40℃まで3時間加熱し、ついで、室温まで冷却した。反応混合物を水およびエーテルで希釈した。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を減圧で除去すると、オイルを与え、これは、(10～20%酢酸エチル：ヘキサン)でクロマトグラフィー後、所望される生成物をオイルとして与えた(0.98g, 68%)。

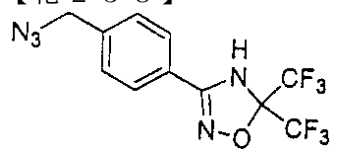
【０７５３】

【化２３７】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (bs, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 4.37 (s, 2 H).

【０７５４】

【化２３８】



【０７５５】

3-〔4-(アジドメチル)フェニル〕-5,5-ビス(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール

実施例５４ｅ： 実施例５４ｄ(0.15g, 0.71mmol)の0℃エーテル溶液に、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イミン(Synquest)を3分間バブルさせた。トリエチルアミンを加え、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水およびエーテルで希釈した。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を除去すると、オイルを与え、これは、(シリカ, 5%～30%酢酸エチル：ヘキサンでの)クロマトグラフィー後、所望される生成物をオイルとして与えた(0.11g, 47%)。

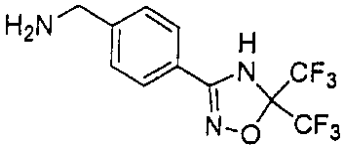
【０７５６】

【化２３９】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 5.43 (bs, 1 H), 4.42 (s, 2 H); ^{19}F NMR (371 MHz, $CDCl_3$): δ -80.6 (s, 6 F); MS-ESI (M+H) = 381.

【０７５７】

【化２４０】



【０７５８】

4-〔5,5-ビス(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ベンジルアミン

実施例５４ｆ： 実施例５４ｅ(0.83g, 2.41mmol)のTHF：H_2O(9ml：1ml)溶液に、トリフェニルホスフィン(0.77ｇ, 2.88)を加えた。反応物を40℃で2時間攪拌し、ついで、溶剤を減圧で除去すると、オイルを与え、これは、(シリカ, 30%～50%MeOH/DCMで)クロマトグラフィー後、所望される生成物を白色固体として与えた(0.62g, 83%)。

【０７５９】

【化２４１】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.70 (d, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 3.86 (s, 2 H).

【０７６０】

実施例５４：

【０７６１】

【化２４２】

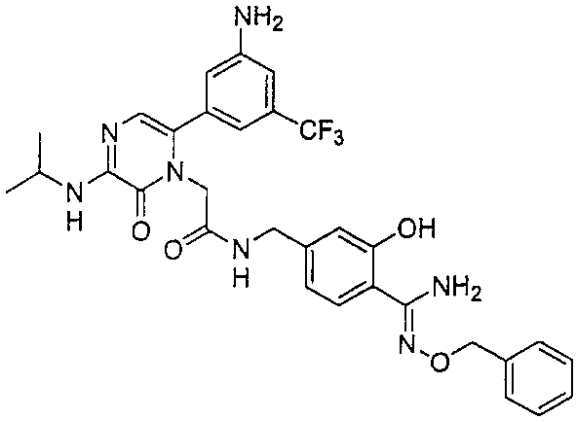
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (d, 2 H), 7.36 (d, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 4.50 (s, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.10-4.07 (m, 1 H), 1.24 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -64.84 (s, 3 F), -82.36 (s, 6 F); MS-ESI (M+H) = 666.

【０７６２】

実施例５５

【０７６３】

【化２４３】



【０７６４】

実施例５５：

【０７６５】

【化２４４】

m/z(M+H) ⁺624

分析： $C_{31}H_{32}F_3N_7O_4$ + 2.1 TFA + 0.25 H_2O 計算値: C, 48.73; H, 4.02; N, 11.30; 測定値: C, 48.81; H, 4.16; N, 11.04.

HRMS 計算値: 624.2541; 測定値: 624.2523

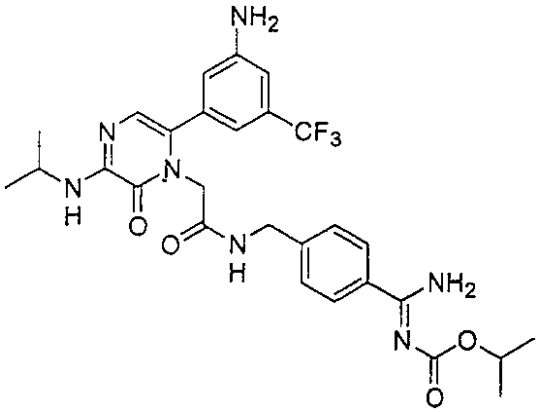
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.22(6H, d), 4.07(1H, m), 4.19(2H, m), 4.31(2H, s), 5.01(2H, s), 6.67-6.77(5H, m), 6.91(1H, s) 7.29-7.44(5H, m), 7.51(1H, d), 8.56(1H, t).

【０７６６】

実施例５６

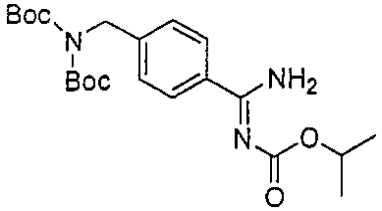
【０７６７】

【化２４５】



【０７６８】

【化２４６】



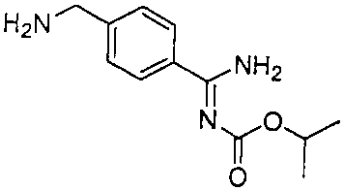
【０７６９】

実施例５６ａ： ジ(t-ブチル)-4-〔アミノ(イミノ)メチル〕ベンジルイミドジカーボネ

ート(5.0g, 12.7mmol)の225mlテトラヒドロフランおよび25mlの水の0℃溶液に、炭酸ナトリウム(6.75mmol, 63.7mmol)および1M イソプロピルクロロホルメートのテトラヒドロフラン(28ml, 28mmol)液を加えた。反応混合物を、室温まで温めつつ、4時間攪拌した。混合物を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させると、オイルを与えた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、10～50%EA/Hexでオイルを精製すると、～2.0gの白色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$436

【０７７０】

【化２４７】



【０７７１】

実施例５６ｂ： 実施例５６aからの生成物(～2.0g、12.7mmol)を0℃で4M 塩化水素のジオキサン(20ml, 80mmol)に溶解させ、室温まで温めつつ、2時間攪拌した。混合物を150mlのエチルエーテルで希釈し、生ずる沈殿を減圧濾過により収集して、1.37g(2工程にわたって40%収率)の白色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$236

実施例５６：

【０７７２】

【化２４８】

m/z(M+H)$^+$588

分析: $C_{28}H_{32}F_3N_7O_4$ + 1.7 TFA + 0.45 H_2O 計算値: C, 47.77; H, 4.42; N, 12.42; 測定値: C, 47.78; H, 4.49; N, 12.31.

HRMS 計算値: 588.2541; 測定値: 588.2558

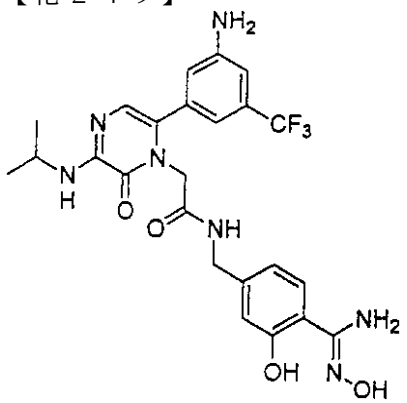
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.20(6H, d), 1.33(2H, d), 4.09(1H, m), 4.37(4H, s), 5.06(1H, s), 6.71(1H, s), 6.77(1H, s), 6.80(1H, s), 6.90(1H, s), 7.38(2H, d), 7.72(2H, d), 8.75(1H, t).

【０７７３】

実施例５７：

【０７７４】

【化２４９】



【０７７５】

N-{4-〔(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕-3-ヒドロキシベンジル}-2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)－イル〕アセトアミド

実施例５７： 100mLRBFに、遊離アミジン(0.50g, 0.98mmol)のエタノール(75mL)液を加えた。反応物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.173g, 2.5mmol)およびトリエチルアミン(0.50mL)を加えた。反応物を16時間加熱還流させた。L.C.およびM.S.により、出発物質を消費し、所望される生成物を観測した。反応物を減圧で濃縮し、水(200mL)を加えた。固体を濾過し、P_2O_5の存在下デシケータ内で乾燥させると、Ex-16(0.410g)を褐色の固体として76%収率で与えた。

【０７７６】

【化２５０】

M.S. 533.51(MH+534.7)

1.25 水和物で水和物として単離された元素

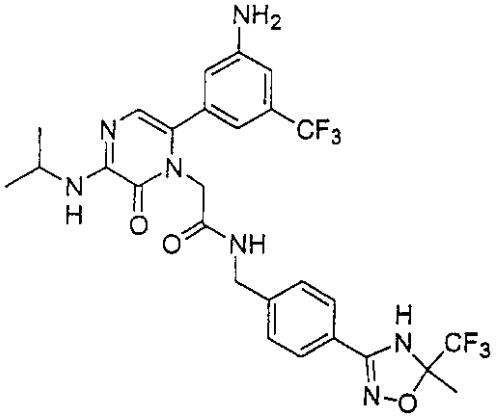
計算値:	C 54.03	H 4.91	N 18.38
測定値:	C 51.84	H 5.01	N 17.55

【０７７７】

実施例５８

【０７７８】

【化２５１】

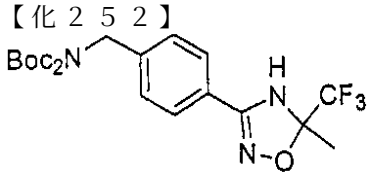


【０７７９】

2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1（2H）-イル〕-N-{4-〔5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ベンジル}アセトアミド

【０７８０】

【化２５２】



【０７８１】

ジ(t-ブチル)4-〔5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ベンジルイミドジカーボネート

実施例５８a：

【０７８２】

【化２５３】

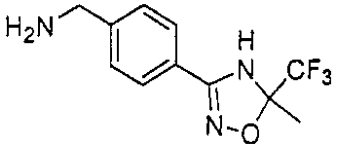
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, 2 H), 7.33

2 H), 4.83 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 1.77 (s, 3 H), 1.44

18 H); MS-ESI (M+H) = 460.

【０７８３】

【化２５４】



【０７８４】

4-〔5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール－３－イル〕ベンジルアミン

実施例５８ｂ： 実施例５８ａ（1.44g, 3.00mmol）を入れた丸底フラスコに、4N HClのジオキサン(25ml)を加えた。2時間後、反応物を濾過し、固体を収集し、エーテルで洗浄した。高減圧下で固体を乾燥させ、さらに精製することなく使用した(0.88g, 96%)。

【０７８５】

【化２５５】

^{1}H NMR (400 MHz, d^6-DMSO): δ 8.49 (bs, 3 H), 7.70 (d, 2 H), 7.57 (d, 2 H), 4.75 (bs, 1 H), 4.04 (q, 2 H), 1.64 (s, 3 H); MS-ESI (M+H) = 260.

【０７８６】

実施例５８：

【０７８７】

【化２５６】

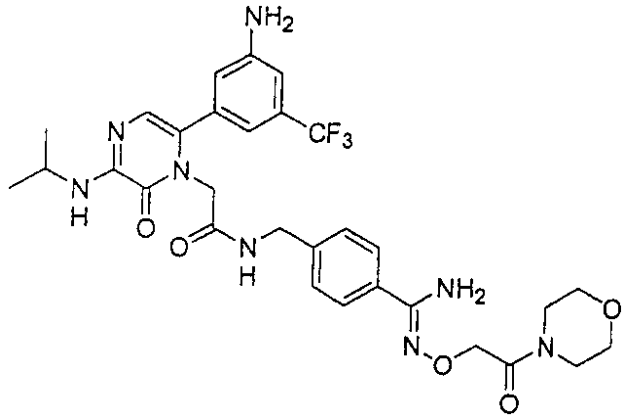
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 (d, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.11 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.26 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -64.8 (s, 3 F), -88.3 (s, 3 F); MS-ESI (M+H) = 612.

【０７８８】

実施例５９

【０７８９】

【化２５７】



【０７９０】

実施例５９：

【０７９１】

【化２５８】

m/z(M+H)⁺645

分析： $C_{30}H_{35}F_3N_8O_5$ + 1.3 TFA + 1.8 H_2O 計算値: C, 47.29; H, 4.71; N, 13.13; 測定値: C, 47.23; H, 4.58; N, 13.30.

HRMS 計算値: 645.2755; 測定値: 645.2764

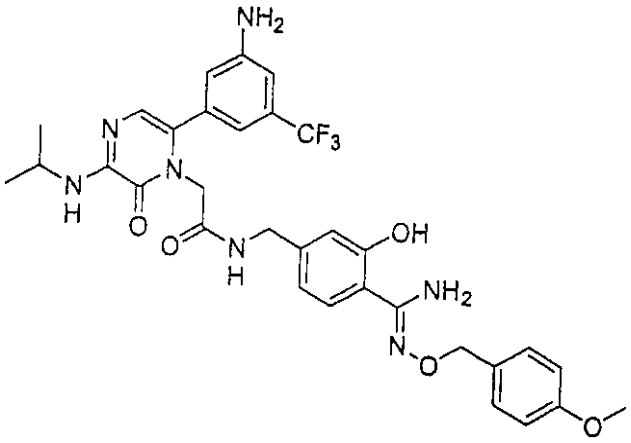
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.22(6H, d), 3.43(2H, br s), 3.53(6H, br s), 4.08(1H, m), 4.28(2H, m), 4.34(2H, s), 4.62(2H, s), 6.74(1H, s), 6.77(1H, s), 6.79(1H, s), 6.92(1H, s), 7.20(2H, d), 7.56(2H, d), 8.61(1H, t).

【０７９２】

実施例６０

【０７９３】

【化２５９】



【０７９４】

実施例６０：

【０７９５】

【化２６０】

m/z(M+H)⁺654

分析： $C_{32}H_{34}F_3N_7O_5$ + 1.9 TFA + 0.95 H_2O 計算値: C, 48.45; H, 4.29; N, 11.05; 測定値: C, 48.47; H, 4.30; N, 10.97.

HRMS計算値: 654.2646; 測定値: 654.2665

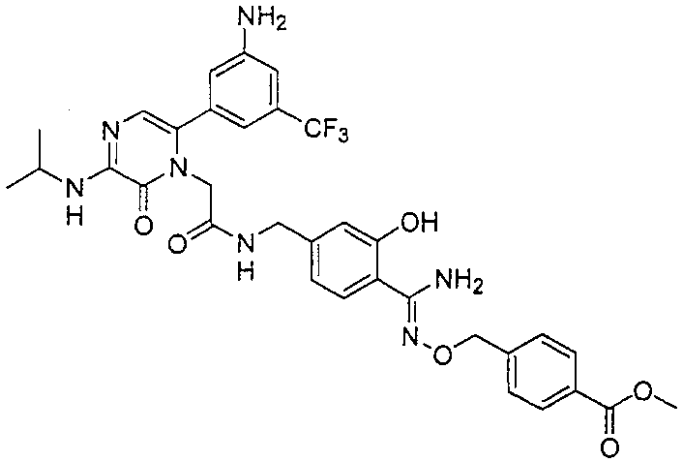
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.22(6H, d), 3.74(3H, s), 4.07(1H, m), 4.20(2H, m), 4.32(2H, s), 4.93(2H, s), 6.67-6.76(5H, m), 6.91(1H, s), 6.93(2H, d), 7.36(2H, d), 7.48(1H, d), 8.57(1H, t).

【０７９６】

実施例６１

【０７９７】

【化２６１】



【０７９８】

実施例」６１：

【０７９９】

【化２６２】

m/z(M+H) ⁺682

分析： $C_{33}H_{34}F_3N_7O_6$ + 1.3 TFA + 0.45 H_2O 計算値: C, 51.03; H, 4.35; N, 11.70; 測定値: C, 51.08; H, 4.44; N, 11.60.

HRMS 計算値: 682.2595; 測定値: 682.2609

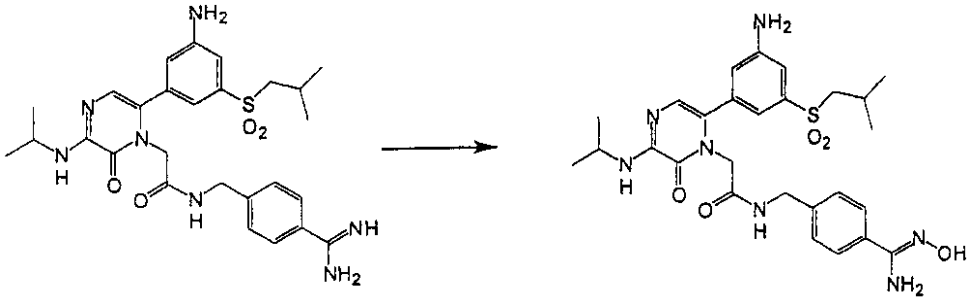
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.21(6H, d), 3.84(3H, s), 4.07(1H, m), 4.19(2H, d), 4.31(2H, s), 5.11(2H, s), 6.67(1H, s), 6.72(1H, s), 6.93(2H, d), 6.75(2H, m), 6.84(1H, br s), 6.91(1H, s), 7.54(1H, m), 7.56(1H, d), 7.95(1H, d), 8.54(1H, t).

【０８００】

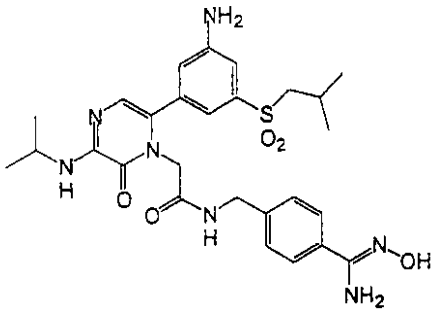
実施例６２

【０８０１】

【化２６３】



1 実施例 62



【０８０２】

N-{4-〔(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕ベンジル}-2-〔6-〔３－アミノ-5-(イソブチルスルホニル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミド

実施例６２： 25mLのRBFに、遊離アミジン1(0.66g, 0.887mmol)のエタノール(10mL)およびDIEA(0.5mL)液を加えた。溶液に、ヒドロキシルアミン(0.69g, 1.0mmol)を加えた。反応物を24時間攪拌還流した。LCMSにより、出発物質は、50%のみ消費された。溶液を1N HClの100mLで希釈し、逆相クロマトグラフィーにより精製すると、Ex－18(0.40g)を79%収率で与えた。

M.S. 569.3(MH+570.5)

【０８０３】

【化２６４】

NMR (400MHZ, CDCL3): 1H 1.08 ppm (6H, d), 4.01 ppm (1H, s), 4.2 ppm(1H, q), 4.25 ppm (2H, d), 4.36 ppm (2H, s), 6.75 ppm (2H, s), 6.79 ppm (2H, d), 6.9 ppm (1H, d), 6.98 ppm (1H, s), 7.58 (1H, d) 8.48 (1H, t).

水和物として2TFAおよび1水和物として単離された元素

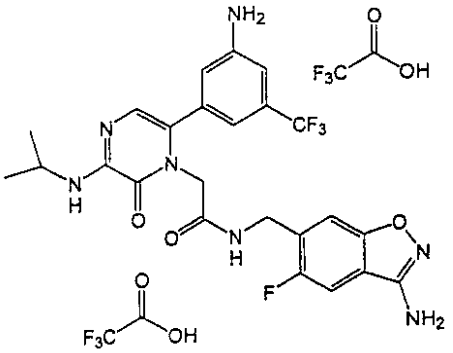
計算値:	C 56.93	H 6.19	N 17.21
測定値:	C 45.68	H 4.78	N 12.15

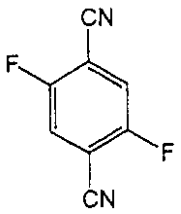
【０８０４】

実施例６３

【０８０５】

【化２６５】





【０８０６】

2,5-ジフルオロテレフタロニトリル

実施例６３ａ： 1,4-ジブロモ-2,5-ジフルオロベンゼン(24.3g, 89.6mmol)およびCuCN(24.06g, 269mmol)のDMF(150mL)溶液を、16時間攪拌しつつ、150℃まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、15% NH_4OH(150mL)に注ぎ、CH_2Cl_2(150mL)で希釈し、濾過し、分液ロートに移した。有機層を分離し、水溶液をCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機溶液をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をクーゲルロル装置内で昇華させることにより精製すると、実施例６３ａを黄色固体として与えた。

【０８０７】

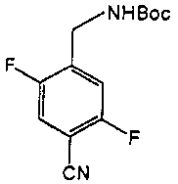
【化２６６】

^{1}H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$ δ 7.54 (t, J = 6.00 Hz, 2H)

^{19}F-NMR, 282 MHz, $CDCl_3$ δ -108.99 (t, J = 6.00 Hz, 2F)

【０８０８】

【化２６７】



【０８０９】

t-ブチル4-シアノ-2,5-ジフルオロベンジルカルバメート

実施例６３ｂ： 実施例６３ａの2,5-ジフルオロテレフタロニトリル(5.08g, 30.9mmol)のEtOH(150mL)液に、ジ-t-ブチルピロカーボネート(7.11mL, 30.9mmol)およびPtO_2・XH_2O(250mg)を加えた。溶液をアルゴンでパージし、Fisher-Porterボトル内60psiで、16時間攪拌しつつ、水素化した。セライトを介して反応混合物を濾過し、濃縮すると、実施例６３ｂを与えた。

【０８１０】

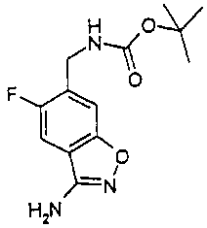
【化２６８】

^{1}H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$ δ 7.20-7.30 (m, 2 H), 5.00 (bs, 1 H),

4.38 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

^{19}F-NMR, 282 MHz, $CDCl_3$ δ -122.13 (mult), -111.614 (mult).

【０８１１】
【化２６９】



【０８１２】
t-ブチル(3-アミノ-5-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-イル)メチルカルバメート

実施例６３ｃ： アセトヒドロキサム酸(2.20g, 29.2mmol)およびカリウムt-ブトキシド(3.44g, 29.2mmol)のDMF(75mL)溶液を周囲温度で0.5時間攪拌し、続いて、実施例６３ｂ、t-ブチル4-シアノ-2,5-ジフルオロベンジルカルバメートのDMF(２０mL) 液を加えた。反応物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を塩水(20mL)および酢酸エチル(20mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した(3x20mL)。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、実施例６３cを与えた。

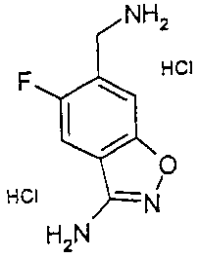
【０８１３】
【化２７０】

LCMS(RP,酢酸アンモニウム中15～90%勾配アセトニトリルで6分間かけて)
保持時間＝3.38 ; $(M+H)^+$ = 282.

^{1}H-NMR, 300 MHz, CDCl3 δ 7.40 (d, J = 5.44 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.66 Hz, 1 H) 4.62 (d, J = 5.84, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

^{19}F-NMR, 282 MHz, CDCl3 δ -126.191 (apparent dd, J = 5.64, J = 7.34 F)

【０８１４】
【化２７１】



【０８１５】
6-(アミノメチル)-5-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン二塩酸塩

実施例６３ｄ： 実施例６３cのｔ-ブチル(3-アミノ-5-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-イル)メチルカルバメートおよび4N HClのジオキサン溶液を室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮すると、Ex-13dを白色固体として与えた。

【０８１６】

【化２７２】
LCMS(RP,酢酸アンモニウム中15～90%勾配アセトニトリルで14分間かけて)

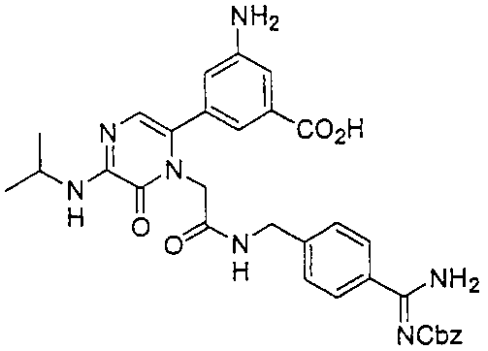
保持時間=0.83； $(M+H)^+$ = 182.

^{1}H-NMR, 300 MHz, DMSO-d_6 δ 8.65 (bs, 3 H), 7.74 (d, J = 9.46 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 6.64 Hz, 1 H), 5.35 (bs, 3 H), 4.09-4.17 (m, 2 H), ^{19}F-NMR, 282 MHz, DMSO-d_6 δ -125.181 (apparent dd, J = 8.71 Hz, J = 5.81 1F).

【０８１７】
実施例６３： カルボン酸、〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸(727mg、1.64mmol)、ベンジルアミン、6-(アミノメチル)-5-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン二塩酸塩、実施例６３d(959mg, 3.77mmol)およびHOBt-H_2O(332mg, 2.46mmol)をフラスコに入れた。DMF（4mL）およびCH_2Cl_2(60mL)を加えた。この緩やかに攪拌した溶液に、高分子DCC樹脂を加え(7.94g, 負荷1.4mmol/g, 11mmol)、トリエチルアミンを加えてpH=９とした。生ずる混合物を一晩攪拌し、続いて、35℃まで1時間緩やかに加熱した。高分子トリス-アミン樹脂(2.46g, 2.46mmol/gを負荷, 1mmol)を加え、1時間攪拌した。樹脂を濾過し、CH_2Cl_2(200mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、分取用HPLC(RP, 5～90%勾配, 0.1%TFA中アセトニトリル)により、残渣を精製すると、実施例６３を与えた。
LCMS（RP, 15～90%勾配アセトニトリル/0.1%酢酸アンモニウムで14分かけて）：保持時間=6.61；$(M+H)^+$=534。

【０８１８】
実施例６４

【０８１９】
【化２７３】

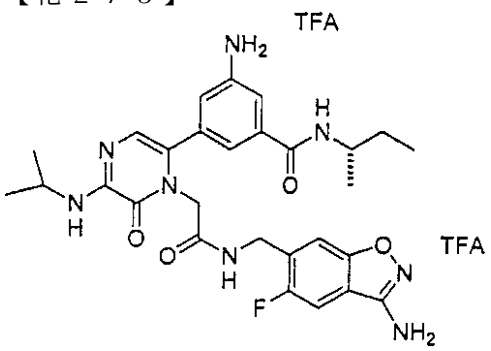


【０８２０】
実施例６４a： m/z（M+H）$^+$ 626
実施例６４： 実施例６４aからの生成物(0.62g, 0.99mmol)の9.3mlテトラヒドロフランおよび2.5mlの2-プロパノール液に、2.5N 水酸化ナトリウム(1.2ml、3mmol)を加え、混合物を一晩攪拌した。反応物を0.23mlのトリフルオロ酢酸でクエンチし、濃縮すると、小体積となった。混合物を、溶解が完了するまで、メチルスルホキシドで処理した。逆相クロマトグラフィーにより溶液を5～50%CH_3CN/H_2Oで精製すると、115mg(14%収率)の白色固体を与えた。m/z$(M+H)^+$ 612

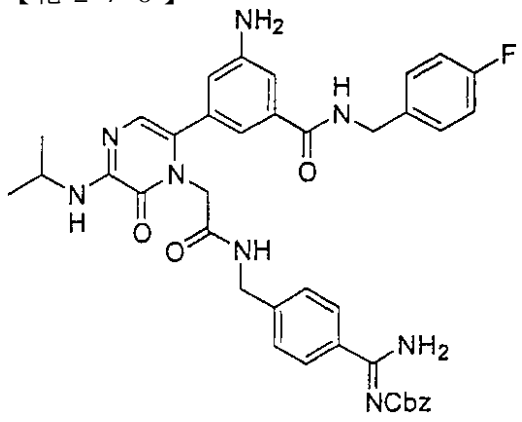
【０８２１】

【化２７４】
分析： $C_{32}H_{33}N_7O_6$ + 1.85 TFA + 1.15 H_2O 計算値: C, 50.85; H, 4.44; N, 11.63;測定値: C, 50.82; H, 4.40; N, 11.65.
HRMS計算値: 612.2565; 測定値: 612.2578
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.21(6H, d), 4.09(1H, m), 4.35-4.39(4H, m), 5.34(2H, s), 6.69(1H, s), 6.75(1H, s), 7.09(1H, s), 7.26(1H, s), 7.37-7.50(7H, m), 7.75(2H, d), 8.68(1H, t).

【０８２２】
実施例６５
【０８２３】
【化２７５】



【０８２４】
実施例６５： カルボン酸、〔3-(イソプロピルアミノ)-6-〔3-({〔(1S)－１－メチルプロピル〕アミノ}カルボニル)-5-アミノフェニル〕-2-オキソピラジン-1(2H)－イル〕酢酸(褐色固体, M+H=475)(260mg, 0.55mmol)、ベンジルアミン、6-(アミノメチル)-5-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン二塩酸塩(139mg, 0.55mmol)およびHOBt-H_2O(93mg, 0.61mmol)をDMF(8mL)およびCH_2Cl_2(50mL)に溶解させた。この緩やかに攪拌した混合物に、高分子DCC樹脂(2.60g, 負荷1.4mmol/g, 3.64mmol)およびトリエチルアミンを加えて、pH=9とした。反応物を(便宜上)室温で72時間攪拌した。樹脂を濾過し、濾液を濃縮した。分取用HPLC（RP, 0.1%TFA中アセトニトリル勾配）により精製すると、220mgの実施例６５：(71%)を無色の非晶質固体として与えた。
LCMS(RP, 15～90%アセトニトリル/TFA中14分かけて)：保持時間=3.51分；$(M+H)^+$＝565。
【０８２５】
実施例６６
【０８２６】
【化２７６】

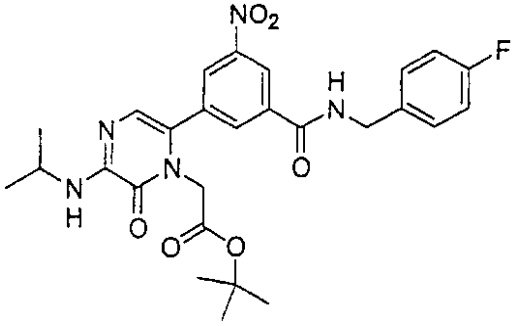


【０８２７】
ベンジル(1E)-アミノ{4-〔({〔6-(3-アミノ-5-{〔（4-フルオロベンジル）アミノ〕カル

ボニル}フェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}メチリデンカルバメート

【０８２８】

【化２７７】



【０８２９】

t-ブチル〔6-(3-{〔(4-フルオロベンジル)アミノ〕カルボニル}-5-ニトロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート

実施例６６a：

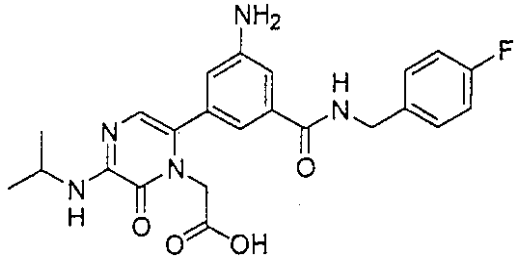
【０８３０】

【化２７８】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.74 (t, 1 H), 8.39 (t, 1 H), 8.22 (t, 1 H), 7.39-7.36 (m, 2 H), 7.06-7.02 (m, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.18-4.10 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.26 (d, 6 H).

【０８３１】

【化２７９】



【０８３２】

〔6-(3-アミノ-5-{〔(4-フルオロベンジル)アミノ〕カルボニル}フェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸

実施例６６b： 実施例６６a(0.82g, 1.50mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、TFA(20mL)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を減圧で除去すると、褐色の固体として酸を与えた(0.80g)。粗製の酸を、さらに精製することなく、次の工程に使用した。ニトロ酸のParrボトルに、メタノール(50mL)および10%Pd/C(0.10g)を室温で加えた。反応物をParr水素化装置内40psiで2時間振盪し、ついで、セライトを介して濾過した。溶剤を減圧で除去すると、実施例６６bをオフホワイト色の固体として与えた(0.65g, 95%)。

【０８３３】

【化２８０】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (t, 1 H), 7.68 (t, 2 H), 7.38-7.35 (m, 3 H), 7.04 (t, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 454.

【０８３４】

実施例６６：

【０８３５】

【化２８１】

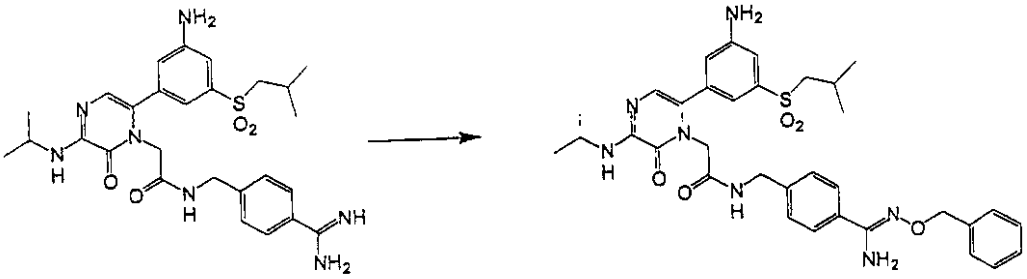
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.66 (d, 2 H), 7.49-7.21 (m, 5 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 6.84 (t, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.05-4.00 (m, 1 H), 1.34 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -77.58 (s, 7.5 F), -118.18 (sep, 1 F); MS-ESI (M+H) = 719; 分析: $C_{39}H_{39}FN_8O_5$ + 2.5 TFA + 0.95 H_2O 計算値: C, 51.76; H, 4.28; N, 10.97; 測定値: C, 51.75; H, 4.28; N, 10.98.

【０８３６】

実施例６７

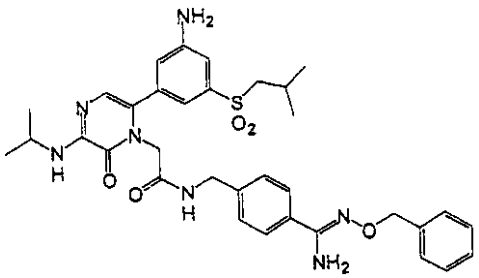
【０８３７】

【化２８２】



1

実施例 67



【０８３８】

N-（4-{(Z)-アミノ〔(ベンジルオキシ)イミノ〕メチル}ベンジル）-2-〔6-〔3-アミノ-5-(イソブチルスルホニル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミド

実施例６７： 100mLRBFに、遊離アミジン1(0.51g, 0.66mmol)のエタノール(30mL)およびDIEA(0.15mL)を加えた。溶液に、ベンゾキシアミン(0.119g, 0.75mmol)を加えた。反

応物を7日間攪拌還流した。LCMSにより、出発物質は、50%しか消費されなかった。溶液を1N HCl 100mLで希釈し、逆相クロマトグラフィーにより精製すると、Ex-17(0.178ｇ)を47%の収率で与えた。

【０８３９】

【化２８３】

M.S. 659.3(MH+660.7)

1.75TFAの水和物として単離された元素

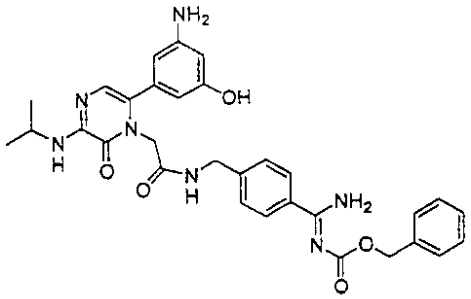
計算値:	C 61.89	H 6.26	N 14.86
測定値:	C 52.60	H 5.08	N 11.55

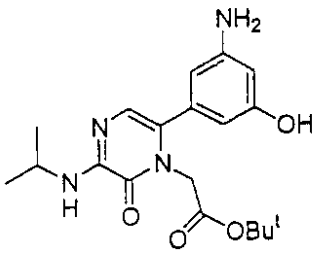
【０８４０】

実施例６８

【０８４１】

【化２８４】





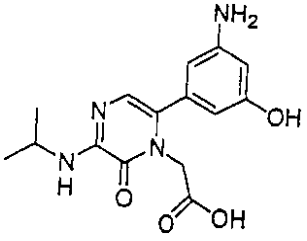
【０８４２】

t-ブチル〔6-〔3-アミノ-5-(ヒドロキシ)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)－２－オキソピラジン-1（2H）-イル〕アセテート

実施例６８a： １g(2.02mmol)のt-ブチル〔6-〔3-ニトロ-5-(0-ベンジル)フェニル〕-3-イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテートを30mLのMeOHに溶解させ、１gの$HCCOONH_4$および0.2gのPdブラックの存在で、12時間攪拌しつつ、還元した。触媒を濾去し、溶剤を蒸発乾固させた。

【０８４３】

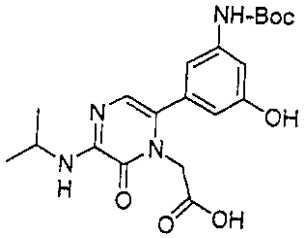
【化２８５】



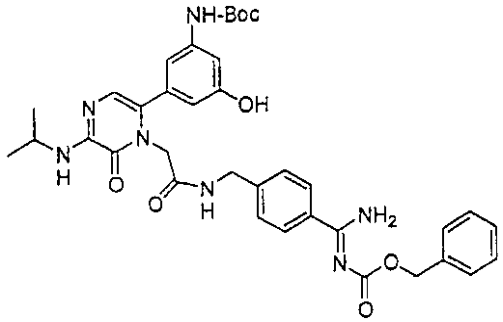
【０８４４】

実施例６８b： 実施例６８aの残渣を35mLのTFAで90分間攪拌しつつ処理し、ついで、TFAを蒸発させると、白色固体を与えた。

【０８４５】
【化２８６】



【０８４６】
実施例６８ｃ： 実施例６８ｂの白色固体を20mLのジオキサンおよび10mLのH_2Oに溶解させ、2.5N NaOHを加えることにより、pHを>8に調節した。0.65g(3mmol)$(Boc)_2O$を混合物に加え、それを12時間攪拌させた。ジオキサンを蒸発させ、残渣を10%$KHSO_4$50mLで希釈した。それを2ｘ100mLのEtOAｃで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、溶剤を蒸発させた。収率：0.78g(1.5mmol, 75%)固体。MH+＝419.1。
【０８４７】
【化２８７】



【０８４８】
実施例６８ｄ： 1.45g(3mmol)のジ-Boc-4-アミノ-Z-ベンズアミジンを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)で30分間攪拌しつつ、脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体および0.78g(1.5mmol)の実施例６８ｃを25mLDMFに溶解させた。これらを0.7g(2.2mmol)のTBTUおよび0.875mL(5mmol)のDIPEAの存在で1時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過した。粗製の生成物をAcNおよびH_2Oの混合物に溶解させ、アセトニトリルの勾配(10～50%AcNで30分間)を使用して、分取用HPLC上で精製し、標題生成物を48%AcNで生成させると、白色固体として0.614g(60%)を生成した。
MH^+＝684.2。
【０８４９】
実施例６８： 0.61g(0.9mmol)の実施例６８ｄを25mLのCH_2Cl_2 /TFA(4：1)で30分間攪拌しつつ脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、凍結乾燥すると、0.54g(0.66mmol；74%)の白色固体を生成した。
【０８５０】

【化２８８】

MH^+ =584.2

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.78-7.70 (d, 2H), 7.52-7.44 (d, 2H), 7.43-7.32 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 6.40-6.34 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H) および 1.36-1.28 (m, 6H).

元素分析: $C_{31}H_{33}N_7O_5$ + 3xTFA + 1.5xH_2O

測定値: C: 46.77 H: 4.17 N: 10.21

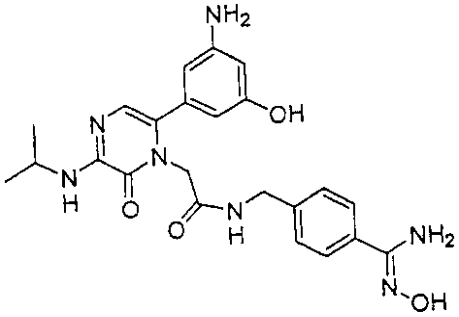
計算値: C: 46.65 H: 4.13 N: 10.29

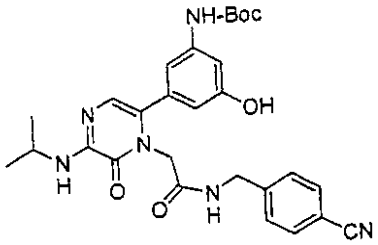
【０８５１】

実施例６９

【０８５２】

【化２８９】





【０８５３】

実施例６９a： 1g(3mmol)のN,N-ジ-Boc-4-アミノベンゾニトリルを25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)で30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。0.28g(0.67mmol)の実施例６８cの生成物を、0.32g(1mmol)のTBTUおよび1.75mLのDIPEAの存在で、12時間攪拌しつつ、30mLのDMF中、4-アミノベンゾ-ニトリルとカップリングさせた。DMFを蒸発させ、200m Lの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過し、乾燥させた。収率：0.31g(0.58mmol；87%)固体。

MH＋=533.3。

【０８５４】

実施例６９b： 0.31g(0.58mmol)の実施例６９aを25mLのEtOHに溶解させ、それを、0.347g(5mmol)のヒドロキシルアミン・HClおよび0.875mL(5mmol)のDIPEAの存在で4時間攪拌しつつ、還流させた。溶剤を蒸発させ、アセトニトリルの勾配(10～50%AcN, 30分)を使用して、分取用HPLCにより生成物を精製した。収率：白色固体として0.237g(0.42mmol；72%)。MH^+＝566.2。

【０８５５】

実施例６９： 0.237g(0.42mmol)の実施例６９bを、30分間攪拌しつつ、25mLのCH_2Cl_2/

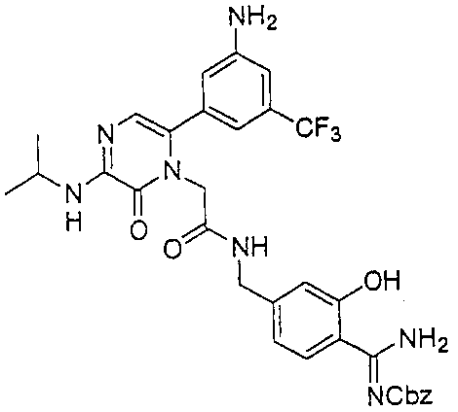
TFA(4：1)で脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、凍結乾燥すると、0.277g(0.4mmol；95%)の白色固体を生成した。
MH+＝466.2。
【０８５６】
【化２９０】
^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.68-7.62 (d, 2H), 7.50-7.44 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48-6.40 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H) and 1.40-1.32 (m, 6H).

元素分析: $C_{23}H_{27}N_7O_4$ + 2.1xTFA + 1.4xH_2O

測定値: C: 45.04 H: 4.50 N: 13.48

計算値: C: 45.12 H: 4.46 N: 13.64

【０８５７】
実施例７０
【０８５８】
【化２９１】

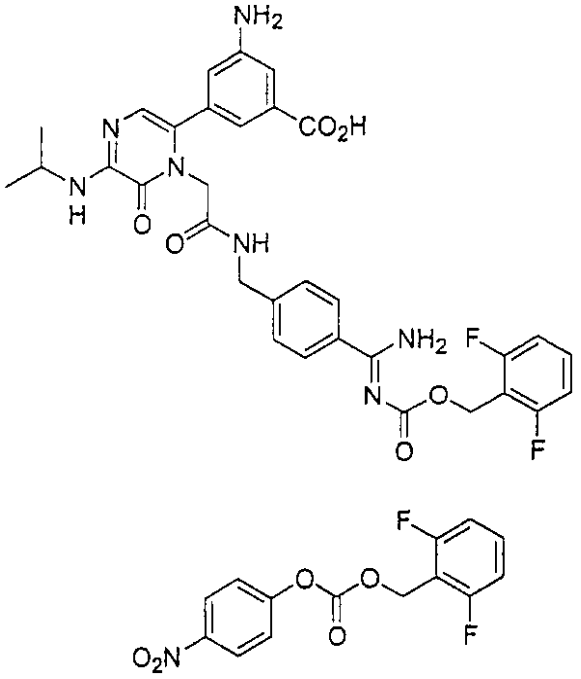


【０８５９】
ベンジル(1E)-アミノ{4-〔{〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}アミノ〕メチル〕-2-ヒドロキシフェニル}メチリデンカルバメート
実施例７０： 遊離アミジン(0.098g, 0.16mmol)のDMF室温溶液に、ベンジル4-ニトロフェニルカーボネート(0.06g, 0.18mmol)およびNMM(0.10mL, 0.70mmol)を加えた。室温で一晩攪拌後、粗製の反応物をRP-HPLCにより精製すると、所望される生成物を与えた(38.9mg)。
【０８６０】
【化２９２】
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (d, 2 H), 7.51-7.37 (m, 5 H), 6.90-6.86 (m, 4 H), 6.65 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.35-4.34 (m, 2 H), 4.05-4.01 (m, 1 H), 1.37 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -64.92 (s, 3 F), - 77.65 (s, 7.65 F); MS-ESI (M+H) = 652;
分析: $C_{32}H_{32}F_3N_7O_5$ + 2.55 TFA + 0.05 H_2O 計算値: C, 47.23; H, 3.7; N, 10.31; 測定値: C, 47.22; H, 3.67; N, 10.31.
【０８６１】
実施例７１
3-アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔(Z)-アミノ({〔2,6-ジフルオロベンジル）オキシ〕カルボニ

ル}イミノ)メチル〕ベンジル}アミノ）-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕安息香酸

【０８６２】

【化２９３】



【０８６３】

2,6-ジフルオロベンジル4-ニトロフェニルカーボネート

実施例７１a： (2,6-ジフルオロフェニル)メタノール(2.0g, 13.87mmol)の０℃ジクロロメタン溶液に、NMM(1.73mL, 16.65mmol)および4-ニトロフェニルクロリドジカーボネート(2.8g, 13.87mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、ついで、酢酸エチルおよび水で希釈した。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4上で)乾燥させた。溶剤を減圧で除去すると、白色固体を与え、これは、(シリカ10%酢酸エチル：ヘキサン、ついで、5%酢酸エチル：ジクロロメタンで)クロマトグラフィー後、所望される生成物を白色固体として与えた(3.61g, 89%)。

【０８６４】

【化２９４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26-8.24 (m, 2 H), 7.39-7.36 (m, 3 H), 6.95 (t, 2 H), 5.40 (s, 2 H).

【０８６５】

実施例７１：

【０８６６】

【化２９５】

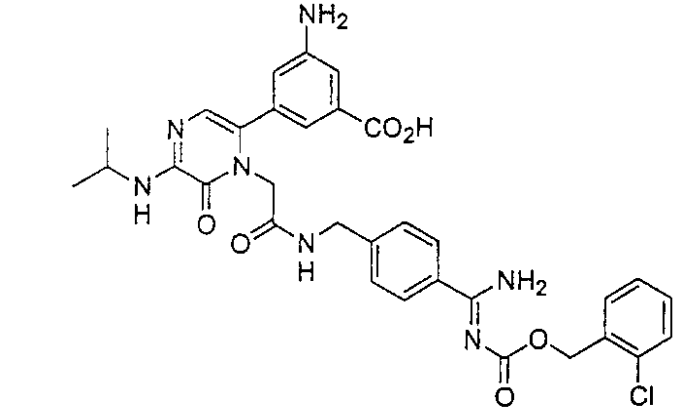
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (d, 2 H), 7.53-7.28 (m, 5 H), 7.04 (t, 2 H), 6.89 (t, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.07-4.00 (m, 1 H), 1.35 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -77.53 (s, 6.6 F), -116.57 (t, 2 F); MS-ESI (M+H) = 648; 分析: $C_{32}H_{31}F_2N_7O_6$ + 2.4 TFA + 0.65 H_2O 計算値: C, 47.37; H, 3.74; N, 10.5; O, 19.63; 測定値: C, 47.37; H, 3.86; N, 10.44; O, 19.64.

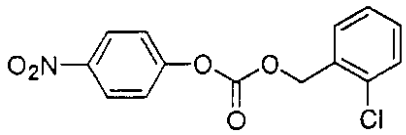
【０８６７】

実施例７２

【０８６８】

【化２９６】





【０８６９】

2-クロロベンジル4-ニトロフェニルカーボネート

実施例７２a： 2-クロロベンジルアルコール(3.50g, 24.6mmol)およびN-メチルモルホリンの200mlジクロロメタンの0℃溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート(5.00g, 24.8mmol)を加えた。溶液を室温まで温め、一晩攪拌した。溶液を小体積まで濃縮し、ついで、シリカゲルプラグを介してジクロロメタンで精製すると、6.95ｇ(92%の収率)を与えた。

【０８７０】

【化２９７】

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 5.43(2H, s), 7.32-7.52(4H, m),7.40(2H, d), 8.28(2H, d).

【０８７１】

実施例７２： 遊離アミジン(303mg, 0.59mmol)および実施例７２aからの生成物(199mg, 0.65mmol)の5ml N,N-ジメチルホルムアミド液に、N-メチルモルホリン(0.33ml, 2.95mmol)を加えた。溶液を40時間攪拌した。溶液をトリフルオロ酢酸(0.23ml, 2.99mmol)で処理し、逆相クロマトグラフィーにより10～50%CH_3CN/H_2Oで精製すると、白色固体を与えた。2回目の逆相クロマトグラフィーにより15～50%CH_3CN/H_2Oで固体を精製すると、50mg(10%収率)の白色固体を与えた。

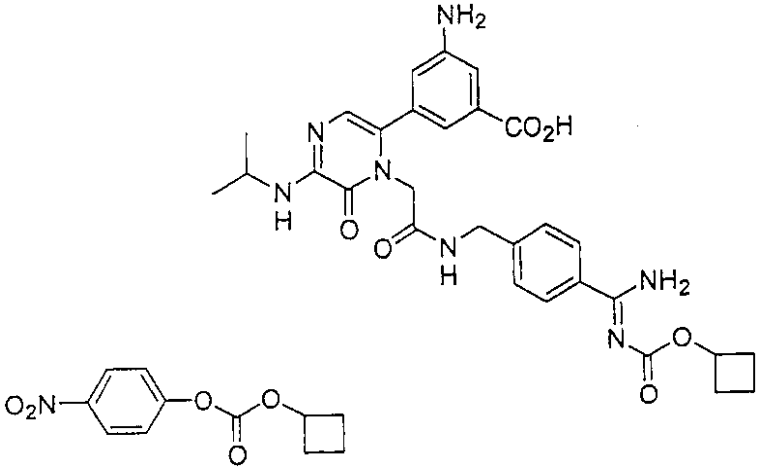
【０８７２】
【化２９８】
m/z(M+H)+646

分析： $C_{32}H_{33}ClN_7O_6$ + 2.00 TFA + 0.85 H_2O 計算値: C, 48.61; H, 4.05; N, 11.02; 測定値: C, 48.64; H, 4.06; N, 10.96.

HRMS 計算値: 646.2175; 測定値: 646.2183

^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.22(6H, d), 4.09(1H, m), 4.36(2H, d), 4.39(2H, s), 5.41(2H, s), 6.70(1H, s), 6.76(1H, t), 7.10(1H, t), 7.26(1H, t), 7.37(2H, d), 7.40-7.47(2H, m), 7.55(1H, m), 7.63(1H, m), 7.76(2H, d), 8.69(1H, t).

【０８７３】
実施例７３
【０８７４】
【化２９９】



【０８７５】
シクロブチル4-ニトロフェニルカーボネート
実施例７３a： シクロブチルアルコール(2.02g, 28.1mmol)およびN-メチルモルホリンの200mlジクロロメタン0℃溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート(5.71g, 28.4mmol)を加えた。溶液を室温まで温め、一晩攪拌した。シリカゲルプラグを介して混合物をジクロロメタンで濾過すると、6.7g(定量的収率)の明るい黄色のオイルを与えた。
【０８７６】
【化３００】
^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 1.67(1H, m), 1.87(1H, m), 2.25(2H, m), 2.43(2H, m), 5.05(1H, m), 7.37(2H, d), 8.26(2H, d).

【０８７７】
実施例７３： 遊離アミン(303mg, 0.59mmol)および実施例７３aからの生成物(199mg, 0.65mmol)の5ml N,N-ジメチルホルムアミド液に、N-メチルモルホリン(0.33ml, 2.95mmol)を加えた。溶液を40時間攪拌した。溶液をトリフルオロ酢酸(0.23ml、2.99mmol)で処理し、10～50%のCH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、白色固体を与えた。15～50%のCH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより固体を2回目精製すると50mg(10%収率)の白色固体を与えた。
【０８７８】

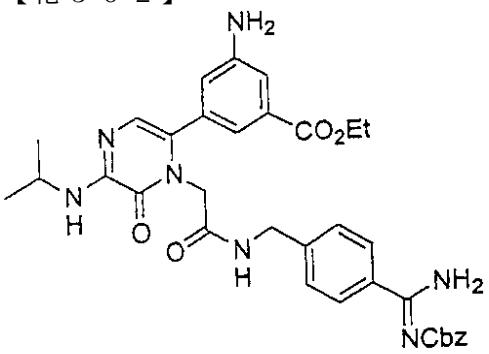
【化３０１】
m/z(M+H)+577

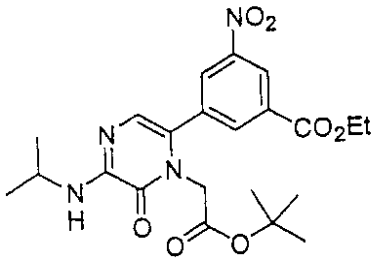
分析：$C_{29}H_{33}N_7O_6$ + 2.25 TFA + 0.10 H_2O 計算値：C, 48.25; H, 4.28; N, 11.76; 測定値：C, 48.09; H, 4.49; N, 11.89.

HRMS計算値： 576.2565; 測定値：576.2607

【０８７９】
実施例７４

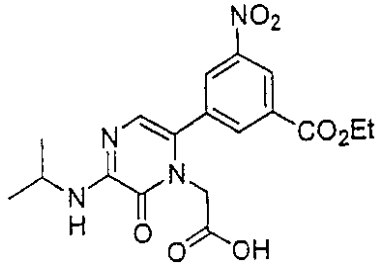
【０８８０】
【化３０２】





【０８８１】
実施例７４ａ： 遊離酸(4.02g、9.31mmol)4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.227g, 1.86mmol)およびエタノール(2.63ml, 46.55mmol)の50mlジクロロメタン液に、1-〔3-(ジメチルアミノ)プロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.67g、13.97mmol)を加え、溶液を1.5時間攪拌した。溶液を減圧で濃縮し、30～50%のEA/Hexおよび0～10%のCH_3OH/CH_2Cl_2で２バッチシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製した。所望される画分を合わせ、濃縮した。20,25%EA/Hexで残渣を再度クロマトグラフィーにかけると、1.95g(%収率)のオレンジ色の固体を与えた。
m/z（M+H）$^+$ 461。

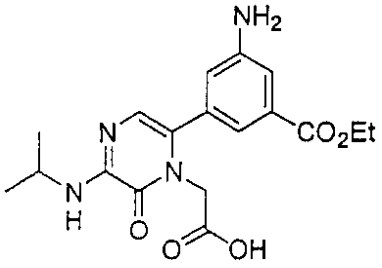
【０８８２】
【化３０３】



【０８８３】
実施例７４ｂ： 実施例７４aからの生成物(1.95g, 4.24mmol)を4Mの塩化水素/ジオキサン(18ml, 72mmol)に溶解させ、60℃に6時間加熱した。混合物を減圧で濃縮し、高減圧で乾燥させると、2.05g(定量的収率)の明るい黄色の固体を与えた。
m/z（M+H）$^+$ 405。

【０８８４】

【化３０４】



【０８８５】

実施例７４ｃ： 実施例７４ｂからの生成物(2.05g, mmol)の50mlエタノール液に、0.50gの10%パラジウム担持炭素および0.7mlの濃塩酸を加えた。混合物をParr装置内45psiの水素下で2.5時間振盪した。混合物を濾過し、減圧で濃縮すると、2.00g(定量的収率)の明るい黄色の固体を与えた。m/ｚ $(M+H)^+$375。

【０８８６】

実施例７４： 実施例７４ｃからの生成物(1.2g, 2.74mmol)およびベンジル〔4-(アミノメチル)フェニル〕(イミノ)メチルカルバメート塩酸塩(1.05g, 3.29mmol)の10ml N,N-ジメチルホルミアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.38ml, 13.7mmol)を加え、ついで、ベンゾトリアゾール-1-イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(1.06g, 3.29mmol)を加えた。溶液を2時間攪拌した。溶液をトリフルオロ酢酸(1.27ml, 16.4mmol)で処理し、5～65%のCH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、1.10g(45%収率)の白色固体を与えた。m/z$(M+H)^+$640。

【０８８７】

【化３０５】

分析：$C_{34}H_{37}N_7O_6$ + 2.30 TFA + 0.70 H_2O 計算値：C, 50.69; H, 4.49; N, 10.72; 測定値：C, 50.70; H, 4.52; N, 10.70.

HRMS 計算値： 640.2878; 測定値：640.2860

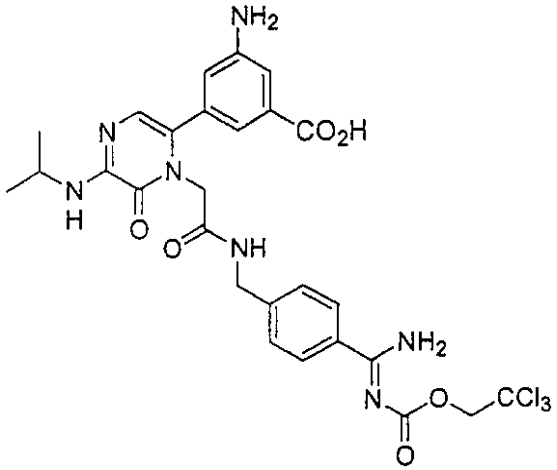
^{1}H NMR(400MHz, DMSO)： 1.22(6H, d), 1.27(3H, t), 4.09(1H, m), 4.26(2H, q), 4.36-4.39(4H, m), 5.35(2H, s), 6.70(1H, s), 6.78(1H, t), 7.12(1H, t), 7.27(1H, t), 7.37-7.50(7H, m), 7.74(2H, d), 8.70(1H, t).

【０８８８】

実施例７５

【０８８９】

【化３０６】



【０８９０】

3-アミノ-5-〔1-(2-{〔4-((Z)－アミノ{〔(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル〕イミノ}メチル)ベンジル〕アミノ}-2-オキソエチル)-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕安息香酸

実施例７５： 遊離アミジン(0.30g, 0.63mmol)のTHF：H_2O(3mL：1mL)溶液に、Na_2CO_3(0.30g, 2.83mmol)およびスクシンイミジル2,2,2-トリクロロエチルカーボネート(0.20g, 0.69mmol)を室温で加えた。反応混合物を3時間攪拌し、ついで、デカンテーションし、TFAで酸性とした。粗製の反応混合物をRP-HPLC(CH_3CN:H_2O)により精製すると、所望される生成物を与えた(110mg)。

【０８９１】

【化３０７】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.78 (d, 2 H), 7.45-7.43 (m, 3 H), 7.31-7.29 (m, 1 H), 6.89 (t, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.47 (d, 1 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 1.36 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 654; 分析： $C_{27}H_{28}Cl_3N_7O_6$ + 2.4 TFA + 1.35 H_2O 計算値: C, 40.16; H, 3.5; N, 10.31; O, 20.44; 測定値: C, 40.21; H, 3.47; H, 3.47; O, 20.48.

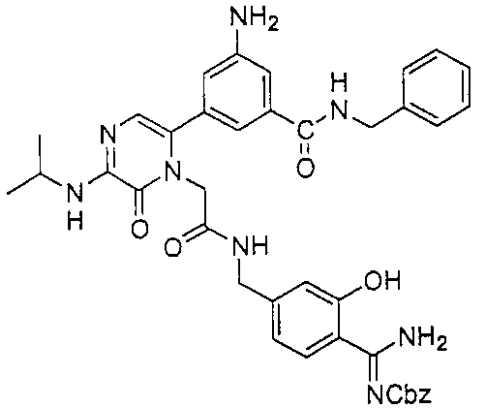
【０８９２】

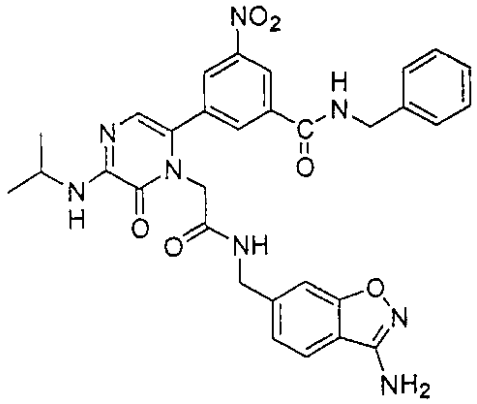
実施例７６

ベンジル(1E)-アミノ{4-〔({〔6-{3-アミノ-5-〔(ベンジルアミノ)カルボニル〕フェニル}-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)－イル〕アセチル}アミノ)メチル〕-2-ヒドロキシフェニル}メチリデンカルバメート

【０８９３】

【化３０８】





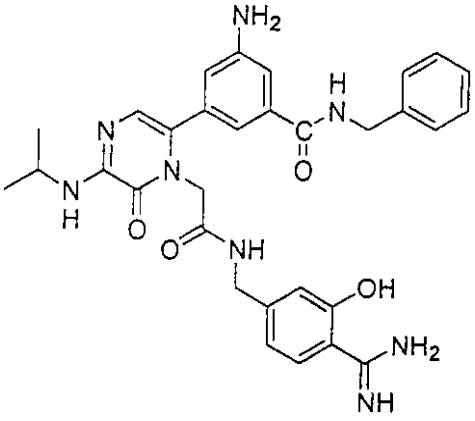
【０８９４】

3-〔1-(2-{(3-アミノ-1,2-ベンズイソオキサゾール－６－イル)メチル〕アミノ}-2-オキソエチル)-5-（イソプロピルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-N-ベンジル-5-ニトロベンズアミド

実施例７６ａ： 遊離酸(1.55g, 3.10mmol)のDMF（20ｍL）0℃溶液に、トリエチルアミン(1.9mL, 13.64mmol)、TBTU(1.49g, 4.65mmol)およびアミノメチル-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン(1.09g, 4.65mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、ついで、水に注いだ。沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。固体を高減圧で乾燥させると、所望される生成物(1.86g, 98%)を与えた。MS-ESI (M+H)＝611。

【０８９５】

【化３０９】



【０８９６】

実施例７６ｂ： 実施例７６a(1.86g, 3.0mmol)のTHF：MeOH(2ml：20ml)溶液に、10%Pd/

C(0.4g)および蟻酸アンモニウム(0.64g, 10.1mmol)を室温で加えた。反応混合物を2時間加熱還流させ、ついで、室温まで冷却した。セライトを介して反応物を濾過し、溶剤を除去すると、粗製のオイルを与え、これは、RP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、実施例７６bを与えた(0.85g)。

【０８９７】

【化３１０】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.53 (d, 2 H), 7.31-7.21 (m, 5 H), 7.16 (t, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.76-6.73 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.05-4.02 (m, 1 H), 1.37 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 583.

【０８９８】

実施例７６c： 実施例７６b（0.30ｇ，0.50mmol）のDMF(3mL)溶液に、NMM(0.25mL, 2.2mmol)およびベンジル4-ニトロフェニルカーボネート(0.15g, 0.55mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、ついで、TFAで酸性とした。粗製の混合物をRP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製し、凍結乾燥させた後、所望される生成物を与えた(92mg)。

【０８９９】

【化３１１】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.47-7.21 (m, 11 H), 7.08 (t, 1 H), 6.86-6.84 (m, 2 H), 6.74-6.72 (m, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.29 (d, 2 H), 4.05-4.02 (m, 1 H), 1.35 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 717; 分析： $C_{39}H_{40}N_8O_6$ + 2.15 TFA +1.4 H_2O 計算値: C, 52.68; H, 4.58; N, 11.35; O, 18.96; 測定値: C, 52.68; H, 4.58; N, 11.44; O, 19.01.

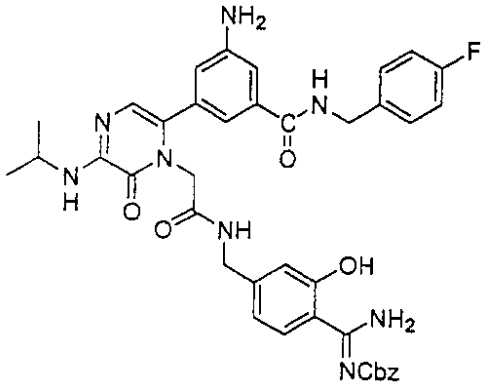
【０９００】

実施例７７

ベンジル(1E)-アミノ{4-〔({〔6-(3-アミノ-5-{〔(４－フルオロベンジル)アミノ〕カルボニル}フェニル)-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕-2-ヒドロキシフェニル}メチリデンカルバメート

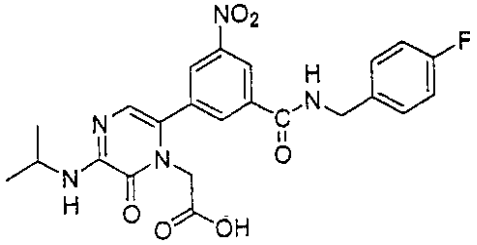
【０９０１】

【化３１２】



【０９０２】

【化３１３】



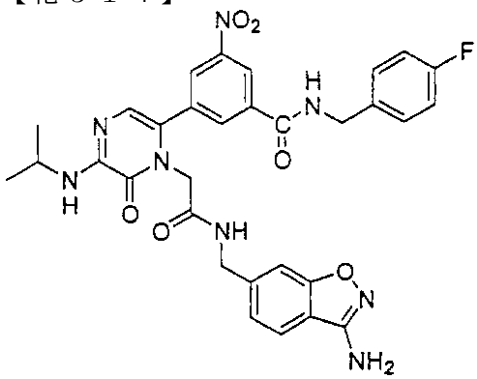
【０９０３】

〔6-(3-{〔(4-フルオロベンジル)アミノ〕カルボニル}-5-ニトロフェニル)-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1（2H）-イル〕酢酸

実施例７７a： t-ブチルエステル(1.7g, 3.0mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、TFA(20mL)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を減圧で除去すると、酸を褐色固体として与えた(1.63g)。MS-ESI(M+H)=484。

【０９０４】

【化３１４】



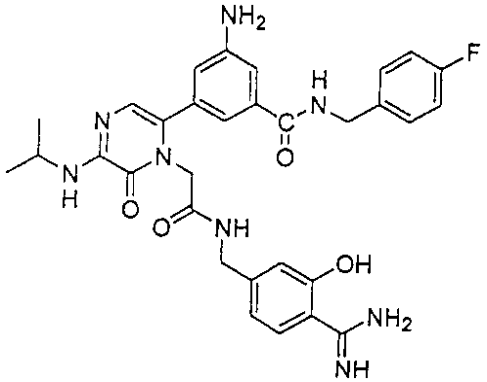
【０９０５】

3-〔1-(2-{〔(3-アミノ-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-イル)メチル〕アミノ}-2-オキソエチル)-5-（イソピロピルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-N-(4-フルオロベンジル)-5-ニトロベンズアミド

実施例７７b： 実施例７７a(1.63g, 3.10mmol)のDMF（20mL）0℃溶液に、TBTU(1.49g, 4.65mmol)、TEA(1.9mL, 13.64mmol)およびアミノメチル-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン(1.09g, 4.65mmol)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、ついで、水に注いだ。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄すると、所望される生成物を黄色の固体として与えた(1.94g, 100%)。MS-ESI(M+H)=629。

【０９０６】

【化３１５】



【０９０７】

3-アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔アミノ(イミノ)メチル〕-3-ヒドロキシベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-N-

（4-フルオロベンジル）ベンズアミド

実施例７７c： 実施例７７b(1.94g, 3.10mmol)のTHF：EtOH(10mL：40mL)溶液に、10% Pd/Cおよび濃HCl(3滴)を室温で加えた。反応混合物をParr水素化装置上40psiで24時間振盪した。セライトを介して反応物を濾過し、濾液を濃縮すると、褐色のオイルを与え、これは、RP-HPLC(CH_3CN：H_2O)による精製後、凍結乾燥すると、所望される生成物(787mg)を与えた。

【０９０８】

【化３１６】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.53 (d, 1 H), 7.34-7.30 (m, 2 H), 7.26 (t, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 7.0 (t, 2 H), 6.88-6.86 (m, 2 H), 6.76-6.73 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 1.36 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -77.05 (s, 8.7), -118.16 (sep, 1 F); MS-ESI (M+H) = 601; 分析：$C_{31}H_{33}FN_8O_3$ + 2.4 TFA + 1.15 H_2O 計算値：C, 48.91; H, 4.32; N, 12.74; O, 16.29; 測定値：C, 48.99; H, 4.29; N, 12.68; O, 16.3.

【０９０９】

実施例７７d： 実施例７７c(0.30g, 0.50mmol)のDMF（3mL）室温溶液に、NMM(0.25mL, 2.2mmol)およびベンジル4-ニトロフェニルカーボネート(0.15g, 0.55mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、ついで、TFAで酸性とした。粗製の混合物をRP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、凍結乾燥した後、所望される生成物を与えた(142mg)。

【０９１０】

【化３１７】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (d, 1 H), 7.46-7.24 (m, 8 H), 7.09 (t, 1 H), 6.98 (t, 2 H), 6.88-6.86 (m, 2 H), 6.75-6.73 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 1.35 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -77.47 (s, 6.6 F), - 118.10 (sep, 1 F); MS-ESI (M+H) = 735; 分析：$C_{39}H_{39}FN_8O_6$ + 2.1 TFA + 0.95 H_2O 計算値：C, 52.34; H, 4.37; N, 11.3; 測定値：C, 52.31; H, 4.34; N, 11.34.

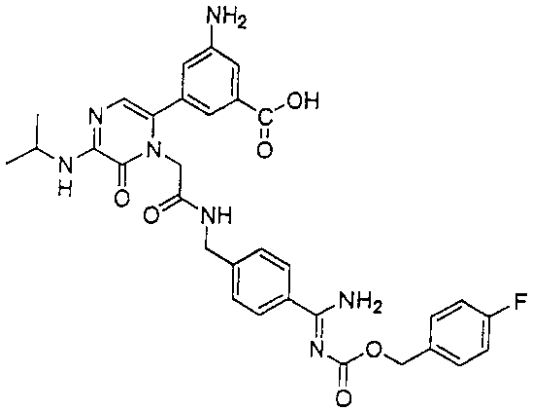
【０９１１】

実施例７８

3-アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔(Z)-アミノ({〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕カルボニル}イミノ)メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕安息香酸

【０９１２】

【化３１８】



【０９１３】

実施例７８： 遊離アミジン(0.30g, 0.63mmol)のDMF(3mL)の室温溶液に、NMM(0.31mL, 2.8mmol)および4-フルオロベンジル4-ニトロフェニルカーボネート(0.20g, 0.69mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、ついで、TFAで酸性とした。粗製の反応混合物をRP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、凍結乾燥後、所望される生成物を与えた(151mg)。

【０９１４】

【化３１９】

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (d, 2 H), 7.55-7.42 (m, 6 H), 7.31 (s, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.46 (d, 1 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 1.38 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -79.09 (s, 6.8 F), -116.66 (sep, 1 F); MS-ESI (M+H) = 630; 分析： $C_{32}H_{32}FN_7O_6$ + 2.4 TFA + 1.2 H_2O 計算値: C, 47.78; H, 4.01; N, 10.6; 測定値: C, 47.78; H, 3.96; N, 10.67.

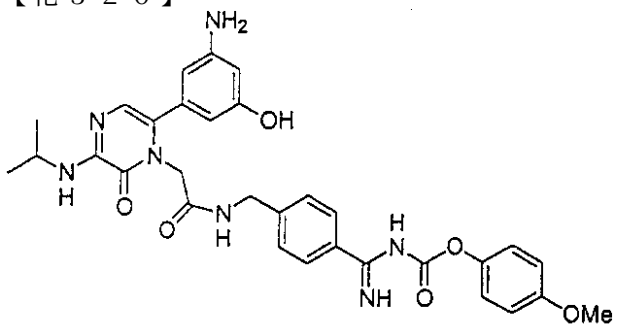
【０９１５】

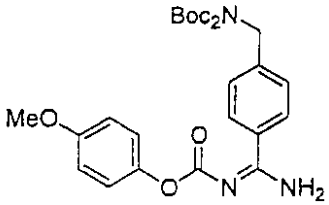
実施例７９

4-メトキシフェニル{4-〔({〔6-(3-アミノ-5-ヒドロキシフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}(イミノ)メチルカルバメート

【０９１６】

【化３２０】





【０９１７】

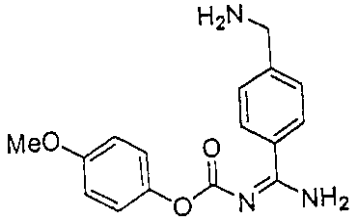
ジ(t－ブチル)4-(（E）-アミノ{〔(4-メトキシフェノキシ)カルボニル〕イミノ}メチル)ベンジルイミドジカーボネート

実施例７９a： 250mlのRBFに、ジ-Boc-アミジン(5g, 9.5mmol)のジオキサン(25mL)および1N 水酸化ナトリウム(30mL)を加えた。反応物を15分間攪拌した。反応物に、４－メトキシフェニルクロロホルメート(4.2mL, 28.5mmol)を２つに分けて１時間間隔で加えた。第２の添加後、沈殿が形成され、反応物をさらに1時間攪拌した。反応物を200mLの水に投じた。水層を塩化メチレンで抽出した(2ｘ50mL)。有機物を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥させ、ついで、濃縮すると、Ex-3a(4.5g)を99%収率で与えた。

MS 499.56 (MH^+500.5)

【０９１８】

【化３２１】



【０９１９】

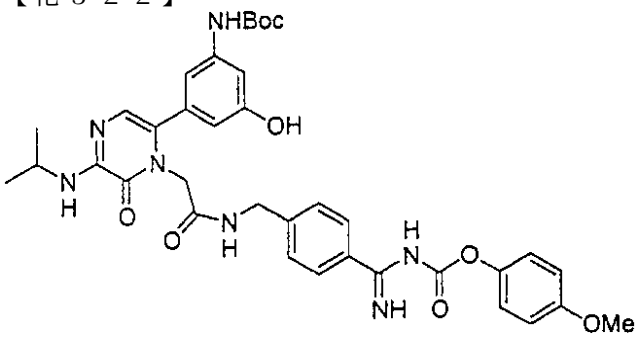
4-メトキシフェニル(1E)-アミノ〔4-(アミノメチル)フェニル〕メチリデンカルバメート

実施例７９b： 250mLのRBFに、実施例７９a(3.5g, 7mmol)の4N HCl/ジオキサンを加えた。反応物を1時間攪拌すると、L.C.は、反応が終了したことを示した。溶剤および過剰のHClを減圧で除去すると、白色の固体を与え、これは、そのまま使用できるであろう。

MS 299.32(MH^+300.1)

【０９２０】

【化３２２】



【０９２１】

4-メトキシフェニル{4-〔({〔6-{3-〔（t-ブトキシカルボニル）アミノ〕-5-ヒドロキシフェニル}-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1（2H）-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}(イミノ)メチルカルバメート

実施例７９ｃ： 250mLのRBFに、実施例７９b(2.2g, 7.2mmol)のDMF(25mL)液を加えた。溶液に、DIEA(5mL)、酸(1.5g, 3.6mmol)およびTBTU(2.3g, 7.2mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、ついで、水(250mL)に投じた。有機物を酢酸エチルで抽出し、これを$MgSO_4$上で乾燥させ、ついで、減圧で濃縮すると、実施例７９c(1.75g)を70%収率で与えた。LCおよび質量スペクトルにより、生成物は、次の工程で使用するのに十分な純度である。

MS 699.25(MH+700.2)

実施例７９ｄ： 100mLRBFに、実施例７９c(1.75g, 2.5mmol)の塩化メチレン(50mL)およびTFA(10mL)液を加えた。反応物を20分間攪拌し、ついで、L.C.およびM.S.によりチェックし、出発物質が消費されることを観察した。反応物を減圧で濃縮し、生ずるオイルをジエチルエーテルですり潰した。生ずる褐色の固体を高減圧で一晩乾燥させると、実施例７９d(1.4g)を92%の収率で与えた。

【０９２２】

【化３２３】

MS 599.64(MH+600.5)

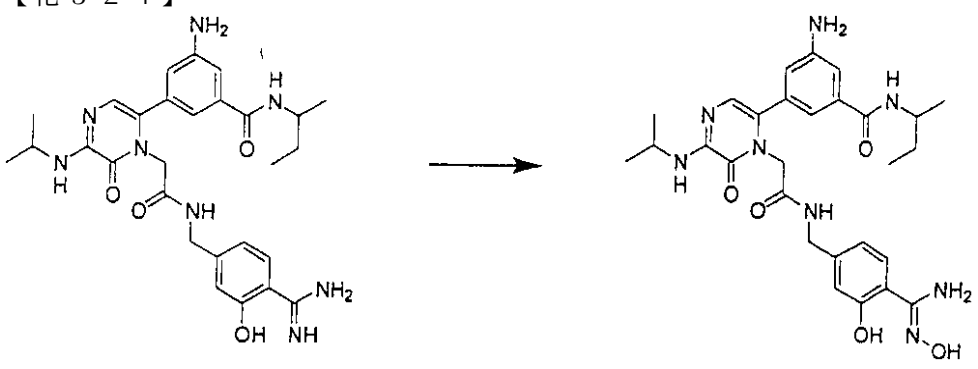
NMR (400MHz, $CDCl_3$): ^1H 1.48 ppm (6H, d), 3.80 ppm (3H, s), 4.05 ppm(1H, q), 4.51 ppm (2H, s), 4.61 ppm (2H,s), 6.42 ppm (1H, s), 6.48 ppm (1H, s),6.53 ppm (1H, t), 6.62 ppm (1H, s), 6.98 ppm (2H, d),7.20 ppm (2H, d), 7.56 ppm (2H, d), 7.84 ppm (2H, d).

【０９２３】

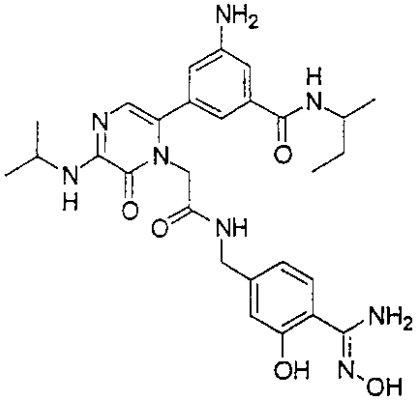
実施例８０

【０９２４】

【化３２４】



【０９２５】
3-アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕-3-ヒドロキシベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-N-(sec-ブチル)ベンズアミド
【０９２６】
【化３２５】

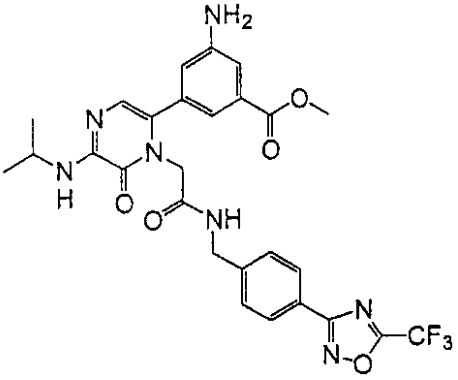


【０９２７】
実施例８０： 100mLのRBFに、遊離アミジン(0.92g, 1.68mmol)のエタノール(20mL)液を加えた。反応物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.2g, 29mmol)およびトリエチルアミン(0.99mL)を加えた。反応物を50℃に加熱し、2時間後、L.C.によりチェックした。反応は、観測されなかった。反応物を16時間加熱還流した。L.C.およびM.S.により、出発物質は、消費され、所望される生成物が観測された。反応物に、水およびアセトニトリルを加え、150mL体積とし、粗製の反応物を逆相クロマトグラフィー上で精製すると、実施例80(0.510g)を54%収率で与えた。
【０９２８】
【化３２６】
M.S. 564.64(MH+566.7)

2TFAで塩として単離された元素

計算値:	C 59.82	H 6.45	N 19.85
測定値:	C 45.70	H 4.68	N 12.90

【０９２９】
実施例８１
【０９３０】
【化３２７】



【０９３１】
実施例８１： 遊離酸(1.0g, 2.5mmol)、オキサジアゾール-アミン(0.84g, 3.0mmol)およびN-メチルモルホリン(1.37ml, 8.0mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(12ml)の氷浴に

冷却した攪拌溶液に、TBTU(0.88g, 2.8mmol)を加えた。周囲温度で攪拌を2時間継続した。反応物を水で希釈し、生ずる固体を減圧濾過により収集し、水で洗浄し、風乾した。固体をメタノール/水から結晶化させると、0.88ｇ(60%収率)のオフホワイト色の固体を与えた。

【０９３２】

【化３２８】

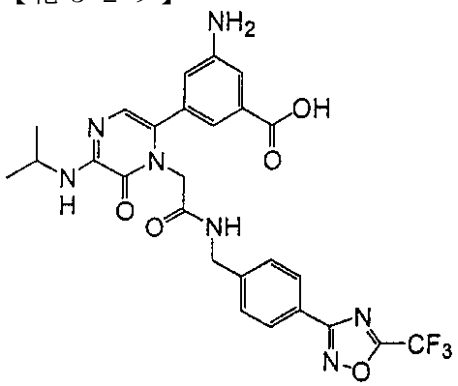
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 3.82-3.98 (s, 3H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.39 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.61-8.70 (m, 1H). ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -65.08 (s)・HRMS(ES)計算値: $C_{27}H_{27}N_7O_5F_3$ (M+H)： 586.2020. 測定値： 586.2026. 元素分析計算値： $C_{27}H_{26}N_7O_5F_3$ + 0.2 CH_3OH: C, 55.19; H, 4.56; N, 16.56. 測定値： C, 55.23; H, 4.46; N, 16.48.

【０９３３】

実施例８２

【０９３４】

【化３２９】



【０９３５】

実施例８２： 氷浴で冷却した実施例８１(0.63g, 1.07mmol)のメタノール(20ml)およびTHF（20ml）攪拌溶液に、2.5N 水酸化ナトリウム(1.42ml, 3.54mmol)を加え、反応物を周囲温度で22時間攪拌した。さらなる2.5N水酸化ナトリウム(0.473ml, 1.18mmol)を加え、攪拌を4時間継続した。6N塩酸で反応物を酸性とし、逆相HPLC(5～50%アセトニトリル/水)により、続いて、凍結乾燥により精製すると、194mg(25%収率)のオフホワイト色の固体を生成した。

【０９３６】

【化３３０】

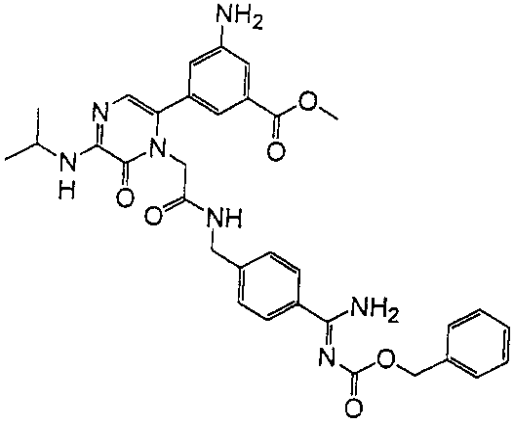
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.07-4.18 (m, 1H), 4.36-4.47 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.63-8.70 (m, 1H), 12.90 (br s, 1H). ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -65.05 (s). HRMS(ES)計算値: $C_{26}H_{25}N_7O_5F_3$ (M+H): 572.1870. 測定値: 572.1861. 分析計算値: $C_{26}H_{24}N_7O_5F_3$ + 1.3 TFA + 0.7 H_2O: C, 46.9; H, 3.67; N, 13.38. 測定値: C, 46.9; H, 3.64; N, 13.41.

【０９３７】

実施例８３

【０９３８】

【化３３１】



【０９３９】

実施例８３a： ニトロ化合物(2.25g, 5.3mmol)を45psi水素下1時間メタノール中10%パラジウム担持炭素(1.25g)と振盪した。反応物を濾過し、減圧で濃縮した。上記のように、6N塩酸(0.88ml, 5.3mmol)を加えることにより、残渣を処理すると、1.65g(79%収率)の実施例８３aを明るい褐色の固体を与えた。LCMS (ES+) m/z M+H 361

実施例８３b：

【０９４０】

【化３３２】

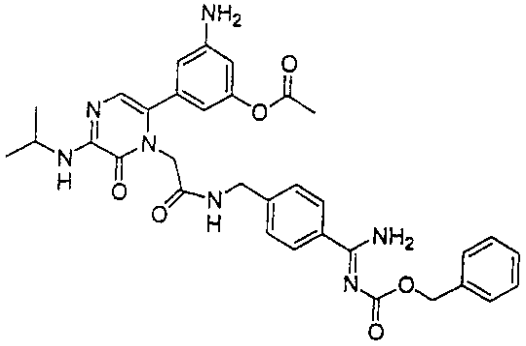
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.00-4.14 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32-7.50 (mm, 7H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H) 10.41 (br s, 1H). HRMS(ES)計算値: $C_{33}H_{36}N_7O_6$ (M+H): 626.2722. 測定値: 626.2723.分析計算値: $C_{33}H_{35}N_7O_6$ + 2.05 TFA + 0.75 H_2O: C, 51.04; H, 4.45; N, 11.23. 測定値: C, 51.09; H, 4.49; N, 11.16.

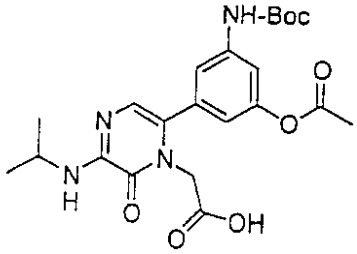
【０９４１】

実施例８４

【０９４２】

【化３３３】





【０９４３】

実施例８４ａ： 3.8g(9.1mmol)の遊離アルコールを8.7mL(50mmol)のDIPEAの存在で4時間攪拌しつつ、50mLCH_2Cl_2中、4.08g(40mmol, 3.71mL)の無水酢酸と反応させた。混合物を100mLの塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、溶剤を蒸発させた。収率：3.3g(7.2mmol；79%)オイル。MH^+＝461.3

実施例８４ｂ： 1.2g(2.5mmol)のジ-Boc-4-アミノ-Z-ベンズアミジンを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中、30分間攪拌しつつ、脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体と0.8g(1.74mmol)の実施例８４ａとを15mLのDMFに溶解させた。これらを、0.64g(2mmol)TBTUおよび1.75mL(10mmol)DIPEAの存在で1時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水の添加により、生成物を沈殿させ、濾過した。AcNおよびH_2Oの混合物に、粗製の生成物を溶解させ、アセトニトリルの勾配(10～50%のAcNで30分)を使用して、分取用HPLC上で精製し、46%AcNで標題生成物を生成させると、白色固体として0.91g(1.2mmol；72%)を与えた。

MH^+＝726.1

実施例８４ｃ： 0.61g(0.9mmol)の実施例８４ｂを、30分間攪拌しつつ、25mlのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中で脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、凍結乾燥すると、0.81g(0.95mmol；79%)の白色固体を生成した。

【０９４４】

【化３３４】

MH^+ =62.2

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.78-7.70 (d, 2H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 3H), 6.66-6.60 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10-3.96 (m, 1H), 2.24 (s, 3H) and 1.40-1.30 (m, 6H).

元素分析： $C_{33}H_{35}N_7O_6$ + 2.5xTFA + 2.1xH_2O

測定値:	C: 48.11	H: 4.42	N: 10.09
計算値:	C: 48.12	H: 4.43	N: 10.34

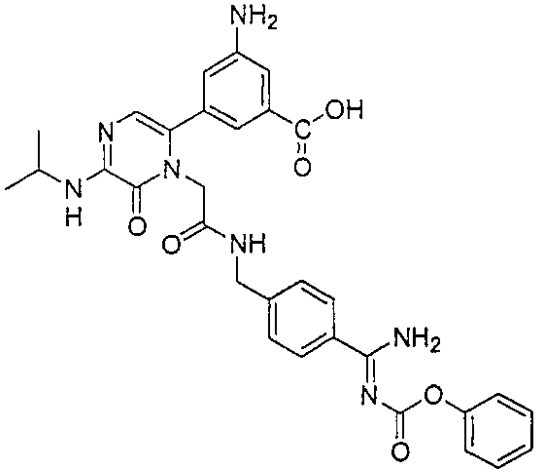
【０９４５】

実施例８５

3-アミノ-5-〔1-{2-〔(4-{(Z)-アミノ〔(フェノキシカルボニル)イミノ〕メチル}ベンジル)アミノ〕-2-オキソエチル}-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕安息香酸

【０９４６】

【化３３５】



【０９４７】

実施例８５： 遊離アミジン(0.30g, 0.62mmol)のDMF(3mL)溶液に、NMM(0.29mL, 2.76mmol)およびジフェニルカーボネート(0.14g, 0.69mmol)を加えた。一晩攪拌後、反応混合物をTFAで酸性とし、RP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製し、凍結乾燥した後に、所望される生成物を与えた(85mg)。

【０９４８】

【化３３６】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 (d, 2 H), 7.48-7.32 (m, 8 H), 6.92 (t, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 1.37 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 598; 分析： $C_{31}H_{31}N_7O_6$ + 3.0 TFA + 1.15 H_2O 計算値: C, 45.27; H, 3.8; N, 10.2; O, 21.9; 測定値: C, 45.35; H, 4.34; N, 11.99; O, 21.49.

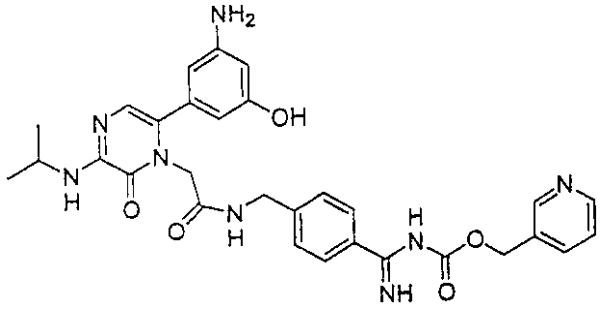
【０９４９】

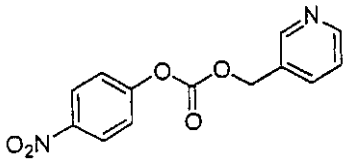
実施例８６

ピリジン-3-イルメチル{4-〔({〔6-(3-アミノ-5-ヒドロキシフェニル)-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1（2H）-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}(イミノ)メチルカルバメート

【０９５０】

【化３３７】





【０９５１】

4-ニトロフェニルピリジン-3-イルメチルカーボネート

実施例８６ａ： 250mLのRBFに、1ピリジン-3-イルメタノール(10g, 91.3mmol)のピリジン(75mL)液を加えた。溶液を0℃まで冷却し、p-ニトロフェニルクロロホルメートを小分けして1/2時間かけて加えた。反応物を0で1時間攪拌し、ついで、室温まで一晩温めた。反応物に、塩化メチレン(100mL)を加え、混合物を水(3x100mL)で洗浄した。ついで、有機物を塩水(2x100mL)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させた。有機物を減圧で濃縮すると、ガラス状の褐色固体を与えた。固体を400mLの高温エタノールに溶解させ、フリーザー内に一晩置いた。生ずる固体を濾去し、デシケータ内で乾燥させると、(9.5g)のEX-1aを38%収率で与えた。

【０９５２】

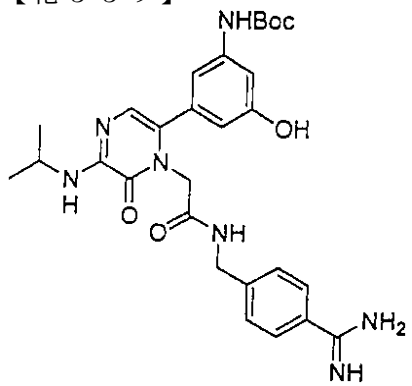
【化３３８】

MS 274.23 (MH+275)

NMR (400MHz, $CDCl_3$): ^1H 5.3 ppm (2H, s), 7.39 ppm (3H, m), 7.8 ppm(1H, d), 8.28 ppm (2H, d), 8.62 ppm (1H,s), 8.72 ppm (1H,s). ^{13}C 6.280,121.699,123.615, 125.323, 129.865, 136.387, 149.998, 150.61, 152.358, 155.306 ppm.

【０９５３】

【化３３９】



【０９５４】

t-ブチル3-〔1-〔2-({4-〔アミノ(イミノ)メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕-5-ヒドロキシフェニ

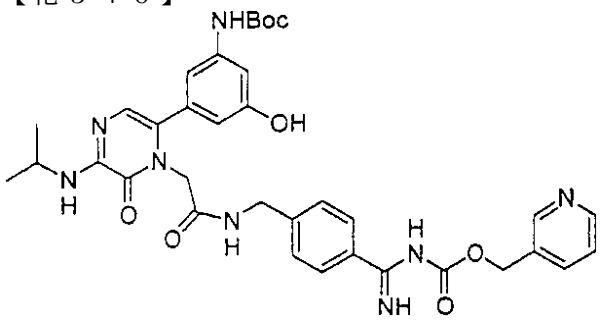
ルカルバメート

実施例８６ｂ： 250mＬのＲＢＦに、４－アミノ－ベンズアミジン(1.3g, 4.56mmol)のDMF(20mL)液、遊離酸およびDIEA(2mL)を加えた。反応物に、TBTU(1.6g, 5.0mL)を加え、反応物を一晩攪拌した。反応物を水に投じ、酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。有機物を、ついで、塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、ついで、減圧で濃縮した。生ずる固体をジエチルエーテルですり潰すと、白色固体（2.55g）を82%の収率で与えた。ついで、固体をメタノールおよび酢酸中触媒水素化に一晩賦した。パラジウムを濾去し、反応物を減圧で濃縮すると、脱保護されたアミジン実施例８６bを与えた。

MS 549(MH^+550)

【０９５５】

【化３４０】



【０９５６】

ピリジン-3-イルメチル{4-〔({〔6-{3-〔(ｔ-ブトキシカルボニル)アミノ〕-5-ヒドロキシフェニル}-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン－1(2H)－イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}(イミノ)メチルカルバメート

実施例８６ｃ： 100mLのRBFに、実施例８６b(0.5g, 0.77mmol)および実施例８６a(0.264g, 0.96mmol)のDMF(25mL)および塩化メチレン(10mL)液を加えた。反応物に、1N水酸化ナトリウム(5mL)を加え、ついで、反応物を一晩攪拌した。反応物を水(50mL)および塩化メチレン(50mL)に注いだ。有機物を収集し、塩水で洗浄した(2x50mL)。有機物を$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧で濃縮した。生ずる固体を水およびアセトニトリル(150mL)に溶解させ、逆相クロマトグラフィーで精製すると、実施例８６c(0.225g)を43%収率で与えた。

MS684.74 （MH^+685.8）

実施例８６ｄ： 50mLのRBFに、Ex-1c(0.220g, 0.32mL)の20%.TFAおよび塩化メチレン溶液を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ついで、減圧で濃縮した。生ずる固体を水(100mL)に溶解させ、逆相クロマトグラフィーにより精製すると、(0.200g)をTFA塩として99%収率で与えた。

【０９５７】

【化３４１】

NMR (400MHz, $CDCl_3$): ^1H 1.36 ppm (6H, d), 3.30 ppm (2H, m), 4.03 ppm(1H, q), 4.9 ppm (2H, s), 4.59 ppm (2H,s), 5.53 ppm (2H,s), 6.54 ppm (2H, bs), 6.62 ppm (2H, b), 7.51 ppm (2H, d),7.77 ppm (3H, d), 8.32 ppm (1H, bs), 8.7 ppm (1H, s),8.84 ppm (2H, s). ^{13}C 6.280,121.699,123.615, 125.323, 129.865, 136.387, 149.998, 150.61, 152.358, 155.306 ppm.

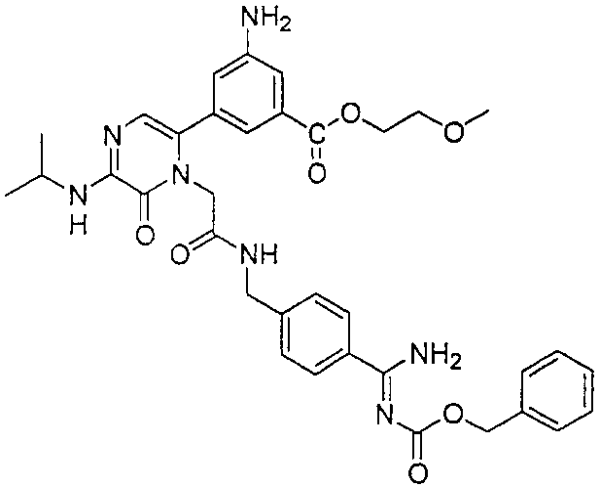
【０９５８】

実施例８７

3-アミノ-5-〔1-{2-〔(4-{(Z)-アミノ〔(フェノキシカルボニル〕イミノ〕メチル}ベンジル〕アミノ}-2-オキソエチル}-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕安息香酸

【０９５９】

【化３４２】



【０９６０】

実施例８７： 保護したブロモ化合物(1.72g, 3.10mmol)を入れた丸底フラスコに、3-アミノ-5-〔(2-メトキシエトキシ)カルボニル〕フェニルホウ素酸(1.72ｇ, 6..2mmol)、Pd(PPh_3)$_4$ (0.71g, 0.62mmol) およびCs_2CO_3(2.22g, 6.82mmol)を加えた。フラスコを窒素でフラッシュし、固体をCH_3CN：H_2O(15mL：1.5mL)に溶解させた。反応物を80℃まで9時間加熱し、ついで、室温まで冷却した。混合物を水および酢酸エチルに注いだ。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を除去すると、黄色のオイルを与え、これは、(シリカ, 60～100%酢酸エチル：ヘキサン)クロマトグラフィーおよびRP-HPLC(CH_3CN：H_2O)後、所望される生成物を与えた(0.33g, 16%)。

【０９６１】

【化３４３】

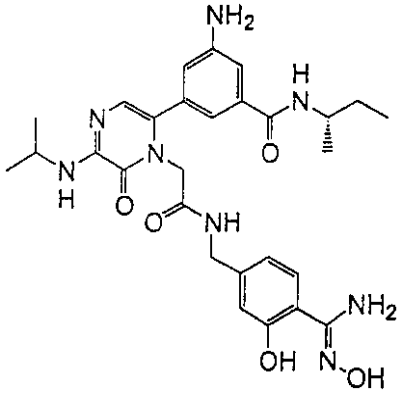
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (d, 2 H), 7.49-7.32 (m, 9 H), 6.92 (t, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 4.38 (t, 2 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 3.66 (t, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 1.36 (d, 2 H); MS-ESI (M+H) = 670; 分析: $C_{35}H_{39}N_7O_7$ + 2.3 TFA + 1.4 H_2O 計算値: C, 49.68; H, 4.64; N, 10.24; O, 21.72; 測定値: C, 49.68; H, 4.49; N, 10.31; O, 21.77.

【０９６２】

実施例８８

【０９６３】

【化３４４】



【０９６４】

実施例８８： 遊離アミジン(0.25g, 0.46,mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(95mg, 1.37mmol)およびトリエチルアミン(0.19ml、1.37mmol)の絶対エタノール(4ml)撹拌懸濁液を90℃で4.5時間加熱した(延長加熱は収率が悪かった)。逆相HPLC(5～45%のアセトニトリル/水)により精製し、続いて、凍結乾燥すると、130mg(38%収率)の実施例８８をオフホワイト色の固体を生成した。

【０９６５】

【化３４５】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.43-1.59 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.24 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H) 10.90 (br s, 1H).

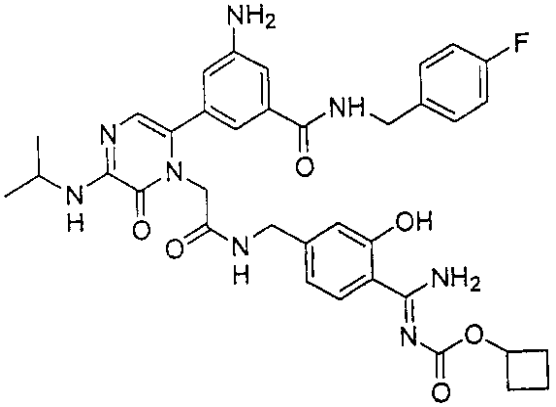
HRMS(ES)計算値: $C_{28}H_{37}N_8O_5$ (M+H): 565.2881. 測定値: 565.2890. 分析計算値: $C_{28}H_{36}N_8O_5$ + 2.3 TFA + 1.1 H_2O: C, 46.24; H, 4.82; N, 13.23. 測定値: C, 46.25; H, 4.83; N, 13.23.

【０９６６】

実施例８９

【０９６７】

【化３４６】



【０９６８】

実施例８９： 遊離アミジン(400mg, 0.67mmol)およびシクロブチルクロロホルメート(174mg, 0.73mmol)の3mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N-メチルモルホリン(0.29ml, 2.67mmol)を加えた。溶液を40時間撹拌し、ついで、60℃に2時間加熱した。溶液をトリフルオロ酢酸(0.26ml, 3.34mmol)で処理し、25～60%のCH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、130mg(22%収率)の明るい黄色の固体を与えた。m/z (M+H)$^+$ 699

【０９６９】

【化３４７】

分析： $C_{36}H_{39}FN_8O_6$ + 1.65 TFA + 1.40 H_2O 計算値: C, 51.75; H, 4.80; N, 12.28; 測定値: C, 51.71; H, 4.70; N, 12.44.

HRMS 計算値: 699.3049; 測定値: 699.3057

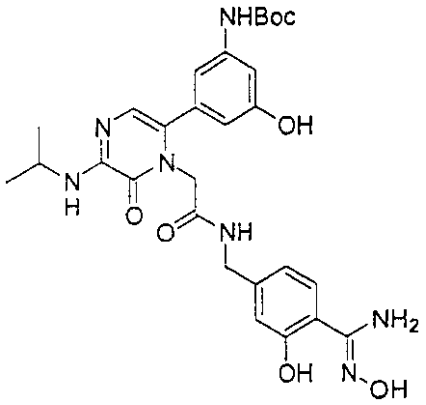
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.22(6H, d), 1.63(1H, m), 1.78(1H, m), 2.10(2H, m), 2.33(2H, m), 4.08(1H, m), 4.21(2H, d), 4.40(1H, s), 4.41 (2H, s), 4.98(1H, quintet), 6.71(3H, m), 6.79(1H, s), 7.03(1H, s), 7.11-7.15(3H, m), 7.33(2H, m), 7.61(1H, d), 8.61(1H, t), 8.90(1H, t), 10.05(1H, br s).

【０９７０】

実施例９０

【０９７１】

【化３４８】



【０９７２】

実施例９０： 100mLのRBFに、Ex-4c(1.16g, 2.1mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.06g, 15.2mmol)のエタノール(25mL)液を加えた。反応物に、トリエチルアミン(2mL)を加えた。反応物を80℃で4時間攪拌した。M.S.およびL.C.により、反応が完了すると、それを水(200mL)に注ぎ、沈殿を濾去した。固体を酢酸エチルに溶解させ、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮すると、実施例９０(0.4g)を32%収率で与えた。

【０９７３】

【化３４９】

M.S. 581.62(MH+582.3)

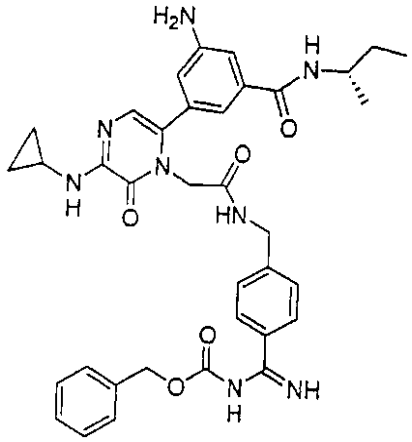
計算値:	C 57.82	H 6.07	N 16.86
測定値:	C 55.76	H 6.44	N 16.45

【０９７４】

実施例９１

【０９７５】

【化３５０】



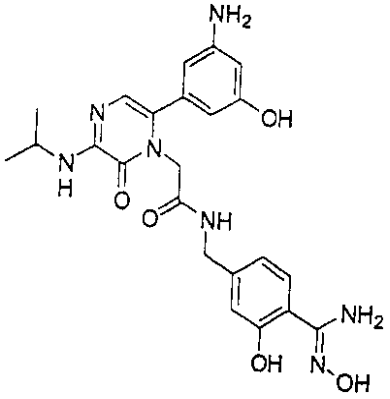
【０９７６】

HPLC/LRMS：>97%，665(M+H)＋；HRMS（ES+）$C_{36}H_{41}N_8O_5$についての計算値　665.3194、測定値　665.3220。

実施例９２

【０９７７】

【化３５１】



【０９７８】

実施例９２：　100mLのRBFに、実施例９０(.0200g，0.386mmol)の20%TFAの塩化メチレン(20mL)液を加えた。反応物を1時間攪拌し、ついで、減圧で濃縮した。生ずるガラス状の固体をジエチルエーテルですり潰し、ついで、濾過した。濾過の際に、固体は、潮解性であることが観測された。生ずるオイルを水に溶解させ、凍結乾燥すると、実施例９２(0.14g)を87%収率で与えた。

【０９７９】

【化３５２】

M.S. 481.21(MH+482.3)

2TFAで塩として単離された元素

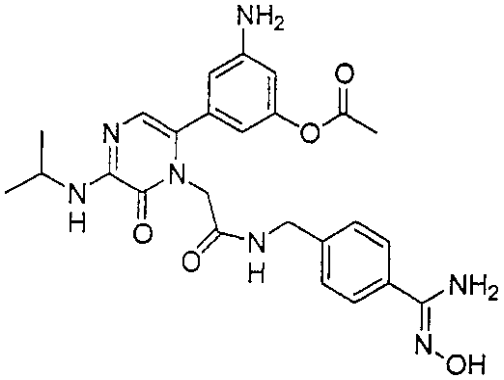
計算値:	C 51.37	H 5.65	N 20.
測定値:	C 45.90	H 4.40	N 13.70

【０９８０】

実施例９３

【０９８１】

【化３５３】



【０９８２】

実施例９３ａ： 2.19g(6mmol)のジ-Boc-4-アミノ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジンを、攪拌しつつ、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)で30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体と、1.5g(3.2mmol)の遊離酸とを30mLのDMFに溶解させた。これらを、1.6g(5mmol)TBTUおよび3.5ml(20mmol)のDIPEAの存在で12時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過した。粗製の生成物をAcNおよびH_2Oの混合物に溶解させ、アセトニトリルの勾配(10～50%AcN, 30分で)を使用して分取用HPLC上で精製し、42%AcNでの生成物実施例９３aを0.82g(1.35mmol、42%)の白色固体として生成した。 MH^+＝608.3

実施例９３： 0.82g(1.35mmol)のboc-保護された実施例９３aを、30分間攪拌しつつ、25mLのCH_2Cl_2/TFAで脱保護した。溶剤を蒸発し、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、アセトニトリルの勾配(10～40%AcN、30分で)を使用して分取用HPLC上で精製すると、白色固体として、23%AcNでの標題生成物を0.45g(0.6mmol；44%)生成した。MH+=508.2

【０９８３】

【化３５４】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.68-7.61 (d, 2H), 7.50-7.40 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.60-6.56 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 2,14 (s, 3H) and 1.40-1.32 (m, 6H).

元素分析: $C_{25}H_{29}N_7O_5$ + 1.8xTFA + 1.8xH_2O

測定値: C: 46.02 H: 4.65 N: 12.59

計算値: C: 46.10 H: 5.01 N: 13.16

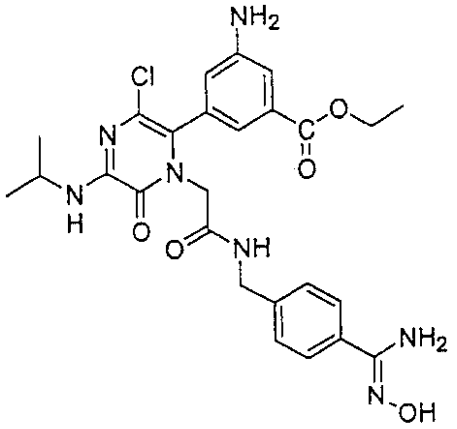
【０９８４】

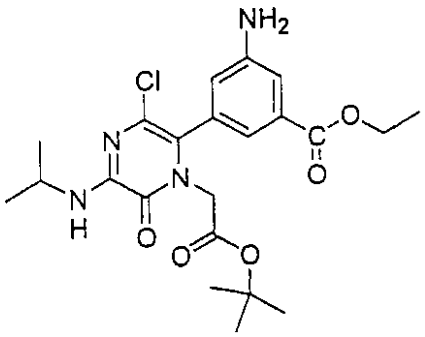
実施例９４

エチル3-アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕ベンジル}アミノ)-2-オキソエチル〕-3-クロロ-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

【０９８５】

【化３５５】





【０９８６】

エチル3-アミノ-5-〔１(2-t-ブトキシ-2-オキソエチル)-3-クロロ-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン－２－イル〕ベンゾエート

実施例９４ａ： 丸底フラスコに、窒素下、THF(300mL)およびH20(37mmol)を加えた。溶剤混合物を20分間ガス抜きしてから、ピラジノンブロマイド(10.0g, 2.62mmol)、3-(エトキシカルボニル)-5-ニトロフェニルホウ素酸(Combi-blocks, 7.53g、3.15mmol)、Na_2CO_3(11.0g、10.4mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(3.00ｇ、0.26mmol)を加えた。反応混合物を18時間加熱還流してから1.5gの$Pd(PPh_3)_4$を加えた。5時間加熱後、さらなる1.0ｇの$Pd(PPh_3)_4$を加えた。反応物を14時間加熱し、ついで、室温まで冷却した。反応混合物を水および酢酸エチルに注いだ。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を除去すると、褐色の発泡体を与え、これは、(シリカ, 10～20%酢酸エチル：ヘキサンの)クロマトグラフィーにかけた後、所望される生成物を黄色の固体として与えた(4.80g, 37%)。

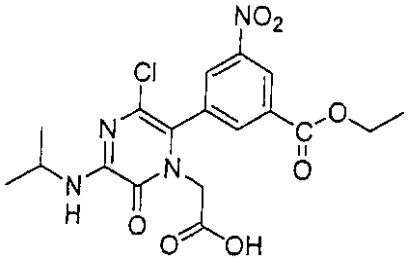
【０９８７】

【化３５６】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93-8.92 (m, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 8.32 (t, 1 H), 6.27 (d, 1 H), 4.42 (q, 2 H), 4.33-4.18 (m, 3 H), 1.41 (t, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 1.28 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 495.

【０９８８】

【化３５７】



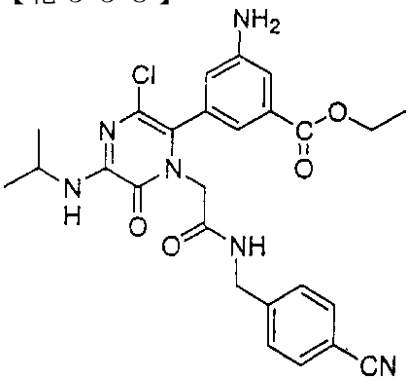
【０９８９】

〔５-クロロ-6-〔3-(エトキシカルボニル)-5-ニトロフェニル〕-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸

実施例９４b： 実施例９４a(4.8g, 9.7mmol)のジクロロメタン(100mL)0℃溶液に、TFA(100mL）を加えた。室温で4時間攪拌後、溶剤を減圧で除去すると、褐色の固体(5.35g)を与え、これは、さらに精製することなく、次の工程に使用した。MS-ESI（M+H）＝439

【０９９０】

【化３５８】



【０９９１】

〔5-クロロ-6-〔3-(エトキシカルボニル)-5-ニトロフェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸

実施例９４c： 実施例９４b(5.4g、12.0mmol)のメタノール(50mL)溶液に、室温で、10%Pd/CおよびNH$_4$CO$_2$H(2.2g, 36.0mmol)を加えた。反応物を2時間加熱還流し、ついで、室温まで冷却した。セライトを介して混合物を濾過し、溶剤を除去すると、黄色の固体(6.3g, 100%)を与えた。

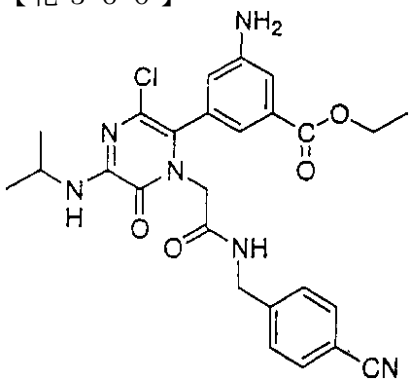
【０９９２】

【化３５９】

^{1}H NMR (400 MHz, CD$_3$OD): δ 8.48 (s, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 6.85 (t, 1 H), 4.31-4.26 (m, 3 H), 4.16-4.07 (m, 2 H), 3.29 (q, 2 H), 1.34 (t, 3 H), 1.24 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 409.

【０９９３】

【化３６０】



【０９９４】

エチル3-アミノ-5-〔3-クロロ-1-{2-〔(4-シアノベンジル)アミノ〕-2-オキソエチル}-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

実施例９４ｄ： 実施例９４ｃ(2.45g, 6.00mmol)のDMF(30mL)溶液に、0℃で、DIEA(4.6mL, 26.4mmol)、TBTU(2.9g, 9.0mmol)および4-アミノベンゾニトリル(1.5g, 9.0mmol)を加えた。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、沈殿を濾過すると、所望される生成物を与えた(3.10, 99%)。MS-ESI(M+H)=523。

【０９９５】

実施例９４ｅ： 実施例９４ｄ(3.10g, 6.0mmol)のエタノール(40mL)]溶液に、室温で、K_2CO_3(3.65g, 26.4mmol)、DIEA(4.6mL、26.4mmol)および$H_2NOH*HCl$(1.4g、19.8mmol)を加えた。反応物を3時間加熱還流し、ついで、室温まで冷却した。反応物を濾過し、エタノールを減圧で除去すると、オイルを与え、これは、RP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、所望される生成物を与えた(350mg)。

【０９９６】

【化３６１】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 (d, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 6.90 (t, 1 H), 4.48-4.37 (m, 4 H), 4.33-4.27 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 1 H), 1.34 (t, 3 H), 1.27-1.25 (m, 6 H); 分析: $C_{26}H_{30}ClN_7O_5$ + 1.9 TFA + 0.7 H_2O 計算値: C, 45.57; H, 4.27; N, 12.48; O, 19.35; 測定値: C, 45.52; H, 4.32; N, 12.56; O, 19.35.

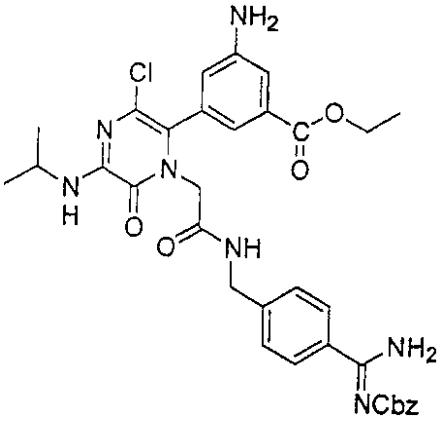
【０９９７】

実施例９５

エチル3-アミノ-5-〔1-(2-{〔4-((E)-アミノ{〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕イミノ}メチル)ベンジル〕アミノ}-2-オキソエチル)-3-クロロ-5-(イソプロピルアミノ)-6-オキソ-１，６－ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

【０９９８】

【化３６２】



【０９９９】

実施例９５： 実施例９４b(2.45g, 6.0mmol)のDMF(30mL)溶液に、0℃で、DIEA(4.6mL, 26.4mmol)、TBTU(2.9g, 9.0mmol)および4-アミノ-Z-ベンズアミジン(2.54g, 9.0mmol)を加えた。室温で一晩撹拌後、反応混合物を水および酢酸エチルに注いだ。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム、塩水で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を除去すると、オイルを与え、これは、RP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、所望される生成物(256mg)を与えた。

【１０００】

【化３６３】

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (d, 2 H), 7.51-7.38 (m, 7 H), 7.26 (t, 1 H), 6.88 (t, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.31 (q, 2 H), 4.20-4.15 (m, 1 H), 1.34 (t, 3 H), 1.27 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 674;

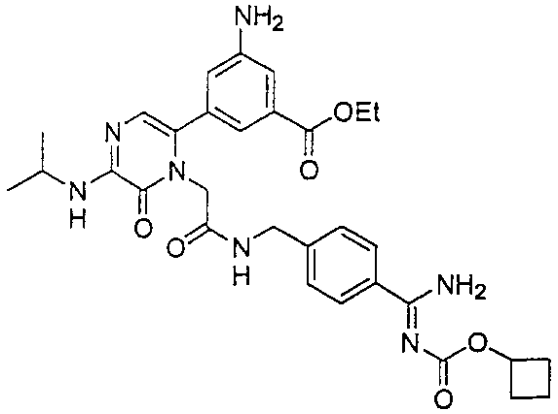
分析： $C_{34}H_{36}ClN_7O_6$ + 1.4 TFA + 0.6 H_2O 計算値: C, 52.33; H, 4.6; N, 11.6; O, 17.8; 測定値: C, 52.31; H, 4.63; N, 11.71; O, 17.79.

【１００１】

実施例９６

【１００２】

【化３６４】



【１００３】

実施例９６： 遊離のアミジン(299mg, 0.39mmol)およびシクロブチル-クロロホルメート(102mg, 0.43mmol)の3mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N-メチルモルホリン(0.17ml, 1.56mmol)を加えた。溶液を60℃に20時間加熱した。ついで、溶液をさらなるシクロブチル-クロロホルメートで処理し、80℃に2時間加熱した。溶液をトリフルオロ酢酸(0.15m

l, 1.95mmol)で処理し、20～50%のCH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、128mg(41%収率)の明るい固体を与えた。m/z（M+H）$^+$604

【１００４】

【化３６５】

分析： $C_{31}H_{37}N_7O_6$ + 1.75 TFA + 1.00 H_2O 計算値: C, 50.46; H, 5.00; N, 11.94; 測定値: C, 50.47; H, 4.97; N, 11.98.

HRMS 計算値: 604.2878; 測定値: 604.2911

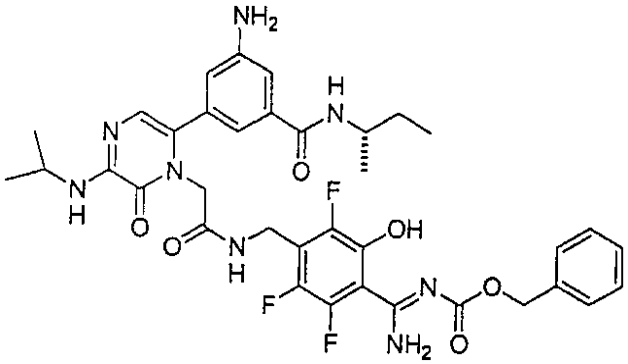
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.22(6H, d), 1.29(3H, t), 1.67(1H, m), 1.82 (1H, m), 2.18(2H, m), 2.39(2H, m), 4.01(1H, m), 4.25(2H, q), 4.38(2H, d), 4.40(1H, s), 5.08 (1H, quintet), 6.70(1H, s), 6.79(1H, s), 7.13(1H, s), 7.28(1H, s), 7.38(2H, d), 7.75(1H, d), 8.68(1H, t).

【１００５】

実施例９７

【１００６】

【化３６６】



【１００７】

実施例９７： 遊離のアミジン(100mg, 148mmol)のTHF(5mL)液に、10%水酸化ナトリウム(5mL)を0℃で加えた。ベンジルクロロアセテート(0.025g, 210μl、48mmol)を、ついで、加え、混合物を一晩撹拌させ、水浴温度まで温めた。この時点でのLCMSは、残留する大量の出発物質を示した。反応物を再度0℃まで冷却し、もう１当量(210μl)のベンジルクロロアセテートを加えた。1時間後、反応が完了した。混合物を分液ロートに移し、層を分離した。水層を酢酸エチル(3x50ml)で抽出し、合わせた有機層を($MgSO_4$で)乾燥させ、濾過し、濃縮した。(Merck 230-400メッシュSiO_2、2%MeOH/クロロホルムで)フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、実施例９７を黄色の固体として与えた。LCMS（RP, 15～90%アセトニトリル/0.1%酢酸アンモニウムで8分間かけて）：保持時間=5.82分；$(M+H)^+$＝737。

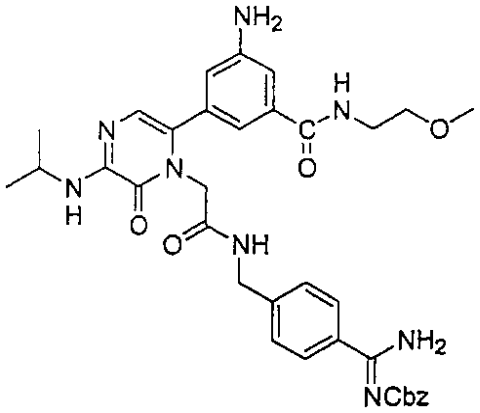
【１００８】

実施例９８

ベンジル(1E)-アミノ{4-〔({〔6-(3-アミノ-5-{〔(2-メトキシエチル)アミノ〕カルボニル}フェニル)-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}メチリデンカルバメート

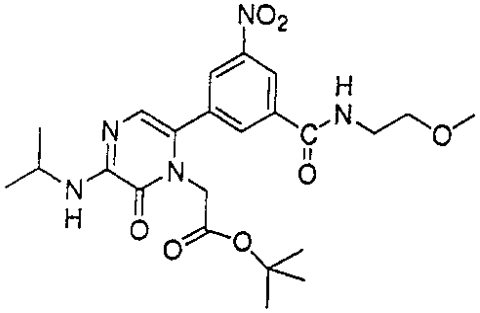
【１００９】

【化３６７】



【１０１０】

【化３６８】



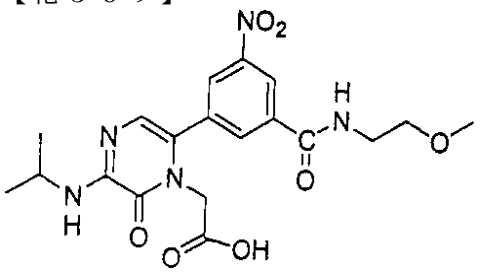
【１０１１】

t-ブチル〔3-(イソプロピルアミノ)-6-（3-{〔(2-メトキシエチル)アミノ〕カルボニル}-5-ニトロフェニル）-2-オキソピラジン-1(2H)－イル〕アセテート

実施例９８a： 遊離酸(0.6g, 1.0mmol)のDMF(15ml)溶液に、DIEA（0.90mL, 4.4mmol）、TBTU(0.9g, 1.2mmol)および２－メトキシエチルアミン(0.12mL、1.2mmol)を加えた。2時間後、反応混合物を水および酢酸エチルに注いだ。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を減圧で除去すると、オイルを与え、これは、(シリカ, 50～75%酢酸エチル：ヘキサンで)クロマトグラフィー後、所望される生成物(280mg, 57%)を与えた。MS-ESI（M+H）=490。

【１０１２】

【化３６９】



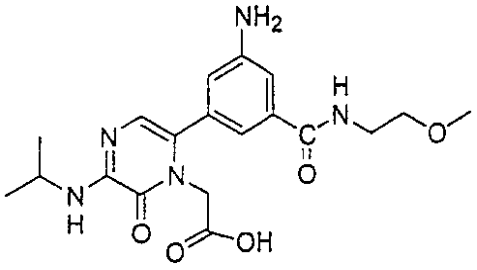
【１０１３】

〔3-(イソプロピルアミノ)-6-（3-{〔(2-メトキシエチル)アミノ〕カルボニル}-5-ニトロフェニル）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸

実施例９８b： 実施例９８a(0.28g, 0.57mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、室温で、TFA(10mL)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、ついで、溶剤を減圧で除去すると、オイル(0.28g, 99%)を与えた。MS-ESI (M+H)=434。

【１０１４】

【化３７０】



【１０１５】

〔3-(イソプロピルアミノ)-6-（3-{〔(2-メトキシエチル)アミノ〕カルボニル}-5-ニトロフェニル）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸

実施例９８c： 実施例９８b(0.24ｇ, 0.57mmol)のメタノール(10ｍL)溶液に、室温で、10%Pd/C(0.15g)およびNH_4CO_2H(0.3g, 4.7mmol)を加えた。反応物を2時間加熱還流し、ついで、室温まで冷却した。セライトを介して混合物を濾過し、溶剤を減圧で除去すると、オイル(0.32g, 100%)を与えた。MS-ESI (M+H)＝404。

【１０１６】

実施例９８d： 実施例９８c(0.4g, 0.99mmol)のDMF(5mL)溶液に、0℃で、DIEA(1.0ml, 4.3mmol)、TBTU(0.31g, 0.99mmol)および4-アミノ-Z-ベンズアミジン(0.28g, 0.99mmol)を加えた。1時間後、反応混合物をRP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、所望される生成物を与えた(94mg)。

【１０１７】

【化３７１】

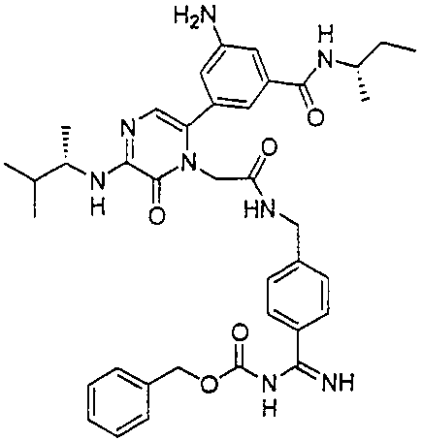
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (d, 2 H), 7.49-7.37 (m, 7 H), 7.19 (t, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.83 (t, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.40 (s, 2H), 4.63 (s, 2 H), 4.45 (d, 2 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.30-3.28 (m, 4 H), 1.35 (d, 6 H); MS-ESI (M+H) = 669; 分析： $C_{35}H_{40}N_8O_6$ + 2.0 TFA + 1.5 H_2O 計算値: C, 50.77; H, 4.66; N, 11.99; 測定値: C, 50.84; H, 4.73; N, 11.88.

【１０１８】

実施例９９

【１０１９】

【化３７２】



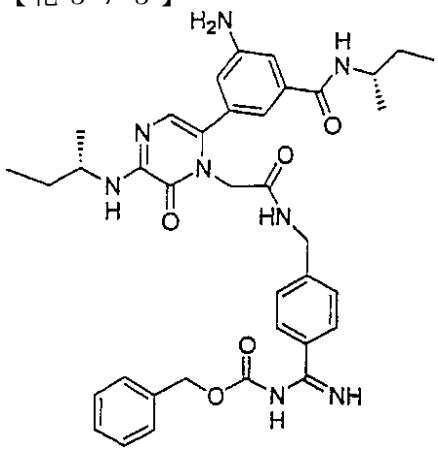
【１０２０】

HPLC/LRMS：＞97%, 695(M+H)$^+$ ；HRMS(ES+)：$C_{38}H_{47}N_8O_5$についての計算値：695.3664；測定値：695.3688。

実施例１００

【１０２１】

【化３７３】



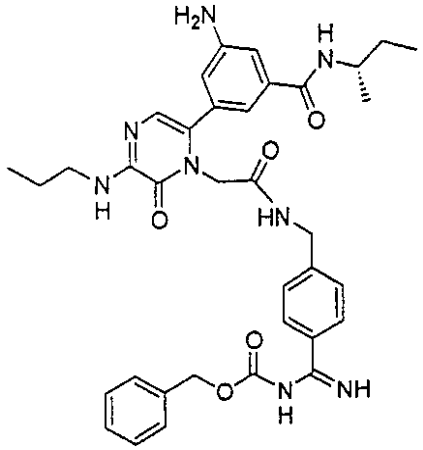
【１０２２】

HPLC/LRMS：＞95%, 681(M+H)$^+$ ；HRMS（ES+）：$C_{37}H_{45}N_8O_5$についての計算値：681.3507, 測定値：681.3505

実施例１０１

【１０２３】

【化３７４】



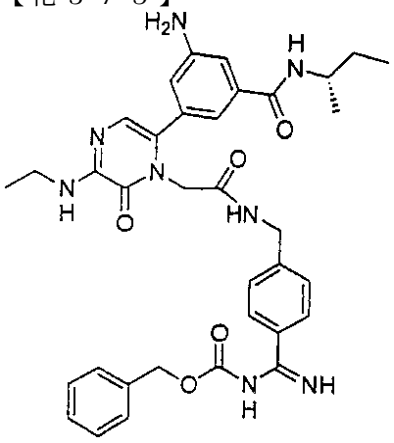
【１０２４】

HPLC/LRMS：＞96%, 667(M+H)$^+$；HRMS(ES+)：$C_{36}H_{43}N_8O_5$についての計算値：667.3351, 667.3331。

実施例１０２

【１０２５】

【化３７５】



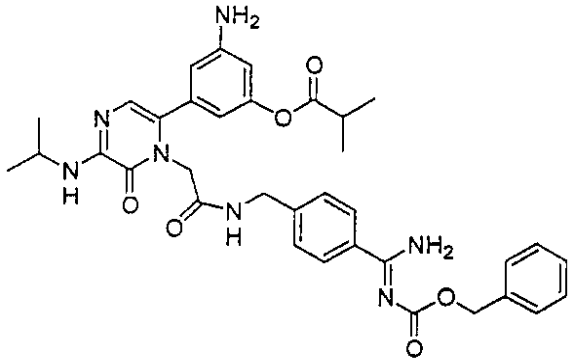
【１０２６】

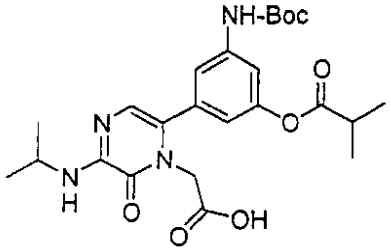
HPLC/LRMS：＞98%，653(M+H)$^+$；HRMS(ES+)：$C_{35}H_{41}N_8O_5$についての計算値：653.3194，653.3216。

実施例１０４

【１０２７】

【化３７６】





【１０２８】

実施例１０４ａ： 2.1g(5mmol)のBoc-保護されたフェノールを、50mLのCH_2Cl_2中、2.625mL(15mmol)DIPEAの存在で、30分間攪拌しつつ、1.06g(10mmol，1.05mL)のイソブチリルクロライドと反応させた。溶剤を蒸発させ、残渣をAcNに溶解させ、H_2Oで希釈し、アセトニトリル勾配(20～55%AcN、30分)を使用して、分取用HPLC上で精製し、55%ＡｃＮでの標題生成物を1.17g(2.4mmol；48%)白色固体として生成した。

MH^+＝489.2

実施例１０４ｂ： 1.44g(3mmol)のジ-Boc-4-アミノ-Z-ベンズアミジンを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4:：1)中で30分間攪拌しつつ、脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体と1.17g(2.4mmol)の実施例１０４ａとを25mLのDMFに溶解させた。これらを、0.8g(2.5mmol)TBTUおよび1.75mL(10mmol)DIPEAの存在で12時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過した。粗製の生成物をAcNおよびH

$_2$0の混合物に溶解させ、アセトニトリル勾配(10～60%AcN/30分間)で分取用HPLC上で精製すると、55%AcNでの生成物0.38g(0.5mmol；21%)を白色固体として生成した。
MH^+=754.3

実施例１０４c： 0.38g(0.5mmol)の実施例１０４bを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中で30分間攪拌しつつ、脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、凍結乾燥すると、0.31g(0.35mmol；70%)の白色固体を生成した。

【１０２９】

【化３７７】

MH^+ =654.2

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.78-7.70 (d, 2H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.60-6.52 (d, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 6H) and 1.30-1.22 (m, 6H).

元素分析: $C_{35}H_{39}N_7O_6$ + 2.5xTFA + 2.1xH_2O

測定値: C: 53.43 H: 5.48 N: 11.48

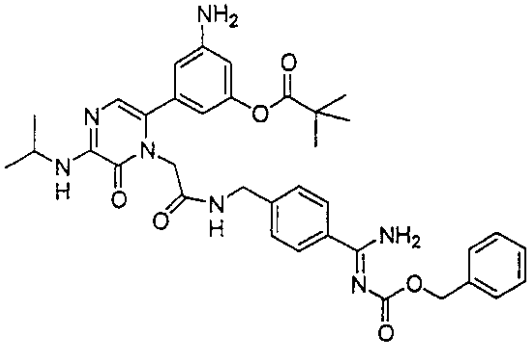
計算値: C: 53.32 H: 5.39 N: 11.58

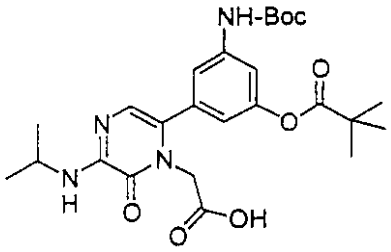
【１０３０】

実施例１０５

【１０３１】

【化３７８】





【１０３２】

実施例１０５a： 2.1g(5mmol)のBoc-保護されたフェノールを、40mLCH_2Cl_2中、3.5mL(20mmol)DIPEAの存在で、30分間攪拌しつつ、1.2g(10mmol；1.23mL)のピバロイルクロライドと反応させた。溶剤を蒸発させ、残渣をAcNに溶解させ、H_2Oで希釈させ、アセトニトリル勾配(20～55%AcN/30分間)を使用して、分取用HPLC上で精製すると、55%AcNでの標題生成物1.17g(2.4mmol；48%)をオイルとして生成した。MH^+＝503.2

実施例１０５b： 1.44g(3mmol)のジ-Boc-4-アミノ-Z-ベンズアミジンを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4:：1)中で30分間攪拌しつつ、脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体

と1g(2mmol)の実施例１０５aとを25mLのDMFに溶解させた。これらを、0.8g(2.5mmol)TBTUおよび1.75mL(10mmol)DIPEAの存在で、12時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過した。粗製の生成物をAcNおよびH_2Oの混合物に溶解させ、アセトニトリル勾配(10～60%AcN/30分間)を使用して、分取用HPLC上で精製すると、55%AcNでの生成物0.628g(0.82mmol；41%)を白色固体として生成した。MH^+=768.2

実施例１０５c： 0.628g(0.82mmol)の実施例１０５bを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中で30分間攪拌しつつ、脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、凍結乾燥すると、0.67g(0.75mmol；91%)の白色固体を生成した。

【１０３】

【化３７９】

MH^+ =668.2

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.80-7.76 (d, 2H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.60-6.52 (d, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H) 1.40-1.26 (m, 15H).

元素分析: $C_{36}H_{41}N_7O_6$ + 1.3xTFA + 2.1xH_2O

測定値: C: 54.32 H: 5.42 N: 11.37

計算値: C: 54.30 H: 5.49 N: 11.48

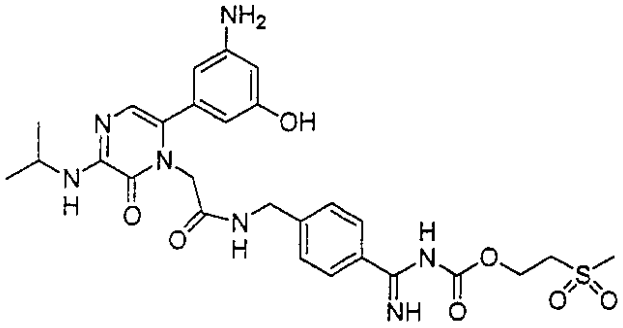
【１０３４】

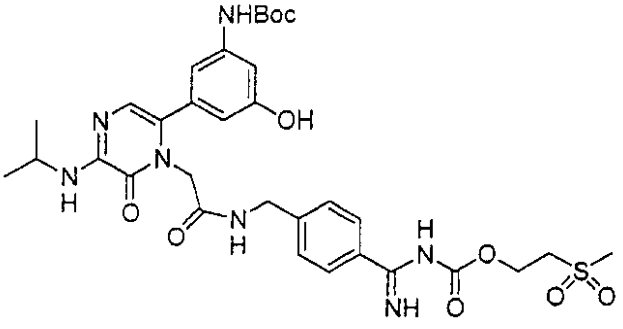
実施例１０６

2-(メチルスルホニル)エチル{4-〔({〔6-(3-アミノ-5-ヒドロキシフェニル)-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}アミノ)メチル〕フェニル}(イミノ)メチルカルバメート

【１０３５】

【化３８０】





【１０３６】

2-(メチルスルホニル)エチル{4-〔({〔6-{(3-〔(t-ブトキシカルボニル)アミノ〕-5-ヒドロキシフェニル}-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセチル}

アミノ)メチル〕フェニル}(イミノ)メチルカルバメート

実施例１０６ａ： 50mLのRBFに、遊離アミジン(0.514g, 0.935mmol)および2-(メチルスルホニル)エチル4-ニトロフェニルカーボネート(0.289g, 1.0mmol)のNMM(2mL)および塩化メチレン(15mL)を加えた。反応物を一晩攪拌した。反応物を水(50mL)および塩化メチレン50mL)に注いだ。有機物を収集し、塩水(2x50mL)で洗浄した。有機物を$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧で濃縮すると、実施例１０６a(0.295g)を45%収率で与えた。

【１０３７】

【化３８１】

MS 699.78 (MH+700.3)

NMR (400MHz, $CDCl_3$): ^1H 1.26 ppm (6H, d), 1.49 ppm (9H, s), 3.10 ppm (3H, s), 3.51 ppm(2H, t), 4.1 ppm (1H, q), 4.43 ppm (2H,s), 4.58 ppm (3H,t), 4.6 ppm (2H, bs), 6.42 ppm (1H, s), 6.72 ppm (1H, s),6.85 ppm (1H, s), 7.09 ppm (1H, bs), 7.31 ppm (2H, d),7.80 ppm (2H, d).

【１０３８】

実施例１０６ｂ： 50mLのRBFに、実施例１０６a(0.295g、0.422mmol)の20%TFAおよび塩化メチレン溶液を加えた。反応物を1時間攪拌し、ついで、減圧で濃縮した。生ずる固体を水(100mL)に溶解させ、逆相クロマトグラフィーにより精製すると、TFA塩として(0.227g)を89%収率で与えた。

【１０３９】

【化３８２】

MS 599.22(MH+600.3)

NMR (400MHz, $CDCl_3$): ^1H 1.26 ppm (6H, d), 3.10 ppm (3H, s), 3.51 ppm(2H, t), 4.1 ppm (1H, q), 4.43 ppm (2H,s), 4.58 ppm (3H,t), 4.6 ppm (2H, bs), 6.42 ppm (1H, s), 6.72 ppm (1H, s),6.85 ppm (1H, s), 7.09 ppm (1H, bs), 7.31 ppm (2H, d),7.80 ppm (2H, d).

2.6TFAおよび$1H_2O$として単離された

測定値: C: 54.08 H: 5.55 N: 16.35

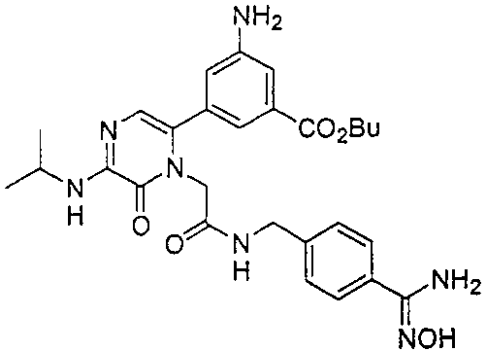
計算値: C: 42.30 H: 4.16 N: 10.18

【１０４０】

実施例１０７

【１０４１】

【化３８３】



【１０４２】

実施例１０７： 遊離アミジン(680g, 1.28mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(266mg, 3.83mmol)の12mlエタノール液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.11ml, 6.38mmol)を加えた。溶液を70℃に3時間加熱した。溶液を濃縮し、CH_3CN,/H_2Oに溶解させ、トリフルオロ酢酸で酸性とした。5～45%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより、溶液を精製すると、410mg(40%収率)の白色固体を与えた。

m／z（M＋H）$^+$ ５５０

【１０４３】

【化３８４】

分析： $C_{28}H_{35}N_7O_5$ + 2.15 TFA + 0.55 H_2O 計算値: C, 48.21; H, 4.79; N, 12.18; 測定値: C, 48.22; H, 4.77; N, 12.20.

HRMS 計算値: 550.2772; 測定値: 550.2761

^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 0.91(3H, t), 1.22(6H, d), 1.40(2H, sextet), 1.64(2H, quintet), 4.09(1H, m), 4.21(2H, t), 4.35(2H, d), 4.38(2H, s), 6.70(1H, s), 6.77(1H, t), 7.12(1H, t), 7.27(1H, t), 7.38(2H, d), 7.63(2H, d), 8.67(1H, t).

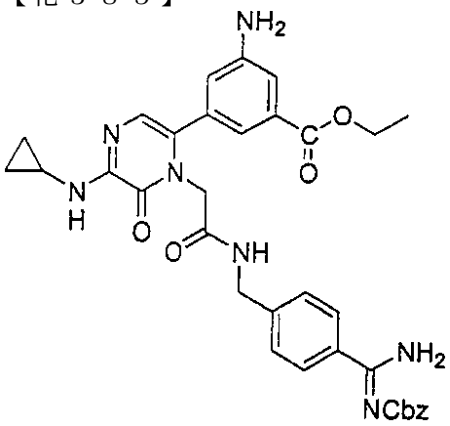
【１０４４】

実施例１０９

エチル3-アミノ-5-〔1-(2-{〔4-(（E）-アミノ{〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕イミノ}メチル)ベンジル〕アミノ}-2-オキソエチル)-5-（シクロプロピルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

【１０４５】

【化３８５】



【１０４６】

実施例１０９： 遊離酸(0.50g, 0.13mmol)のDMF(15mL)溶液に、0℃で、DIEA(1.0mL, 0.57mmol)およびTBTU(0.62g, 0.19mmol)を加えた。15分後、4-アミノメチル-Z-ベンズアミジン(0.62g, 0.19mmol)を加え、反応物を1時間攪拌した。混合物を水および酢酸エチルに注ぎ、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を減圧で除去すると、固体を与え、これをRP-HPLC（CH_3CN：H_2O）により精製すると、凍結乾燥後、所望される生成物を与えた(390mg)。

【１０４７】

【化３８６】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): d 7.73 (d, 2 H), 7.49-7.37 (m, 7 H), 7.29 (t, 1 H), 6.89 (t, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.46 (d, 2 H), 4.30 (q, 2 H), 2.80-2.76 (m, 1 H), 1.32 (t, 3 H), 1.07-1.04 (m, 2 H), 0.87-0.84 (m, 2 H); MS-ESI (M+H) = 638;

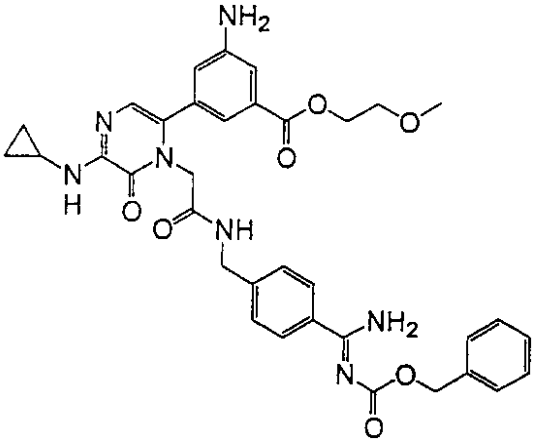
分析： $C_{34}H_{35}N_7O_6$ + 2.6 TFA + 1.5 H_2O 計算値: C, 48.98; H, 4.25; N, 10.2; 測定値: C, 48.99; H, 4.24; N, 10.18.

【１０４８】

実施例１１０

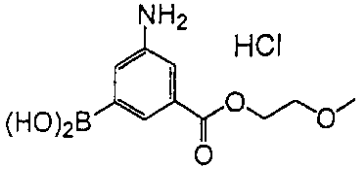
【１０４９】

【化３８７】



【１０５０】

【化３８８】



【１０５１】

実施例１１０ａ： (3-アミノ-5-カルボキシルフェニル)ホウ素酸(1.0g, 5.5mmol)の2-メトキシエタノール(15ml)溶液に、塩化水素ガスを5分間バブルさせた。反応物をシールし、85℃に2時間加熱した。反応物を減圧で濃縮し、残渣をメタノール/ジエチルエーテルから結晶化させると、オフホワイト色の固体として1.22gの実施例１１０ａを与えた。

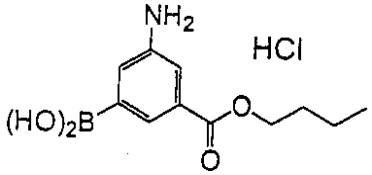
【１０５２】

【化３８９】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.30 (s, 3H), 3.62-3.68 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (s, 1H). LCMS (ES+) *m/z* 240.

【１０５３】

【化３９０】

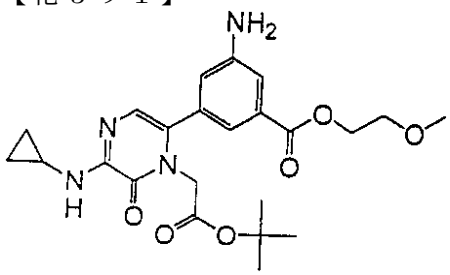


【１０５４】

実施例１１０ｂ：　(3-アミノ-5-カルボキシルフェニル)ホウ素酸(1.0g, 5.5mmol)のｎ-ブタノール(15ml)溶液に、塩化水素ガスを5分間バブルさせた。反応物をシールし、85℃に2時間加熱した。反応物をジエチルエーテルで希釈し、生ずる結晶を減圧濾過により収集すると、1.2gの無色の固体(約40mol%n-ブタノール)を与えた。LCMS（ES+）m/z238。

【１０５５】

【化３９１】

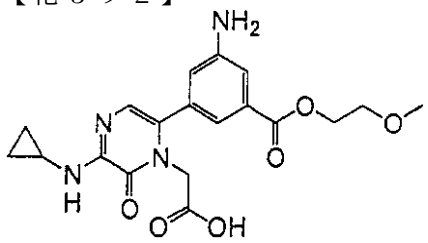


【１０５６】

実施例１１０ｃ：　撹拌窒素パージ容器に、ピラジノン-ブロマイド(0.58g, 1.7mmol)、実施例１１０a(0.7g, 2.5mmol)、炭酸セシウム(1.65g, 5.1mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.39g, 0.34mmol)、アセトニトリル(20ml)および水(2ml)を加えた。混合物を75℃に18時間、90℃に2時間加熱した。反応物の有機画分を濾過し、濾液を減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチルと混合し、水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮した。(33～50%酢酸エチル/ヘキサン)シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、0.51g(66%収率)の実施例１１０cを褐色固体として与えた。LCMS(ES+)m/z459。

【１０５７】

【化３９２】



【１０５８】

実施例１１０ｄ：　LCMS(ES+)m/z403。

実施例１１０ｅ：　実施例１１０d(200mg, 0.46mmol)、4-アミノメチル-Z-ベンズアミジン(204mg, 0.64mmol)およびN-メチルモルホリン(0.3ml, 2.73mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(4ml)撹拌溶液に、氷浴に冷却しつつ、TBTU(161mg, 0.5mmol)を加えた。周囲温度で1.5時間撹拌を継続した。(10～55%アセトニトリル/水)の逆相クロマトグラフィーにより精製し、凍結乾燥すると、オフホワイト色の固体として169mg(38%収率)の実施例１１０eを生成した。

【１０５９】

【化３９３】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.62-0.79 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 6H), 5.33 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.50 (m, 5H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 10.41 (br s, 1H).

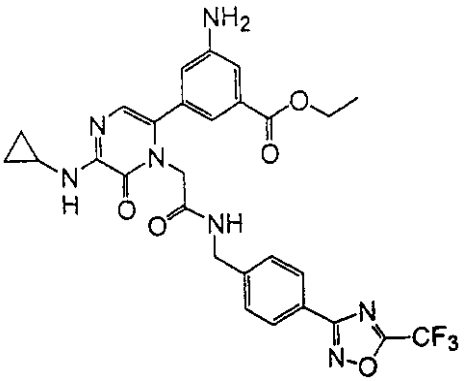
HRMS(ES)計算値: $C_{35}H_{38}N_7O_7$ (M+H)： 668.2827. 測定値: 668.2805. 分析計算値: $C_{35}H_{37}N_7O_7$ + 2.45 TFA + 0.75 H_2O: C, 49.88; H, 4.29; N, 10.20. 測定値: C, 49.90; H, 4.32; N, 10.18.

【１０６０】

実施例１１１

【１０６１】

【化３９４】



【１０６２】

実施例１１１： 遊離酸(167mg, 0.41mmol)、アミノ-オキサジアゾール(160mg, 0.57mmol)およびN-メチルモルホリン(0.19ml, 2.04mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(4ml)攪拌溶液に、氷浴で冷却しつつ、TBTU(144mg, 0.45mmol)を加えた。周囲温度で1.5時間攪拌を継続した。(15～70%アセトニトリル/水)逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥すると、淡黄色の固体として134mg(44%収率)の実施例１１１を生成した。

【１０６３】

【化３９５】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68-0.82 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.70-2.82 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H).

^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -65.11 (s). HRMS(ES)計算値: $C_{28}H_{27}N_7O_5F_3$ (M+H)： 598.2020. 測定値: 598.1978. 分析計算値: $C_{28}H_{26}N_7O_5F_3$ + 1.2 TFA + 0.1 H_2O: C, 49.59; H, 3,75; N, 13.31. 測定値: C, 49.65; H, 3.86; N, 13.18.

【１０６４】

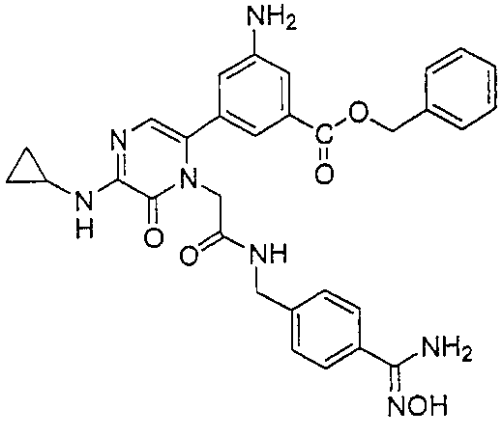
実施例１１２

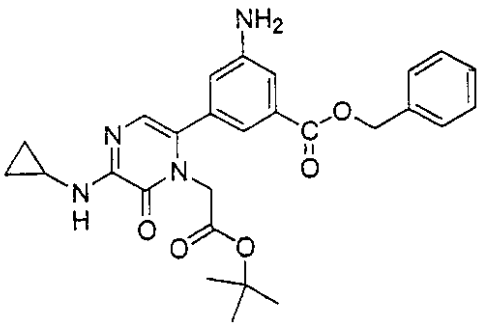
ベンジル3-アミノ-5-〔1-〔2-({4-〔(E)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕ベンジル}ア

ミノ)-2-オキソエチル〕-5-(シクロプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

【１０６５】

【化３９６】





【１０６６】

ベンジル3-アミノ-5-〔1-(2-ｔ-ブトキシ-2-オキソエチル)-5-（シクロプロピルアミノ）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

実施例１１２a： ピラジノン-ブロマイド(0.58g, 0.17mmol)および3-アミノ-5-〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕フェニルホウ素酸(0.68g, 0.25mmol)のCH_3CN：H_2O(30mL：3mL)溶液に、Cs_2CO_3(2.19g, 0.67mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(0.58g, 0.05mmol)を加えた。反応混合物を80℃まで5時間加熱し、ついで、室温まで冷却した。混合物を水および酢酸エチルに注いだ。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウムおよび塩水で洗浄した。有機抽出物を(Na_2SO_4で)乾燥させ、溶剤を除去すると、褐色の固体を与え、これは、(シリカゲル, 60～100%酢酸エチル：ヘキサンで)クロマトグラフィー後、褐色の固体として生成物を与えた(0.64g, 78%)。

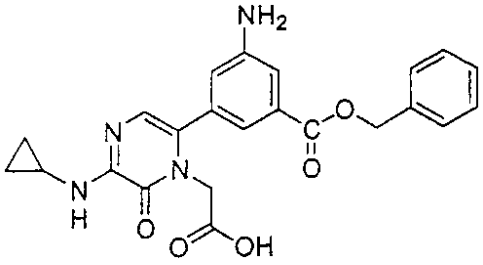
【１０６７】

【化３９７】

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 7.42-7.37 (m, 5 H), 6.88 (s, 1 H), 6.81 (bs, 1 H), 6.26 (bs, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 2.82-2.79 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 0.89-0.85 (m, 2 H), 0.63-0.61 (m, 2 H); MS-ESI (M+H) = 491.

【１０６８】

【化３９８】



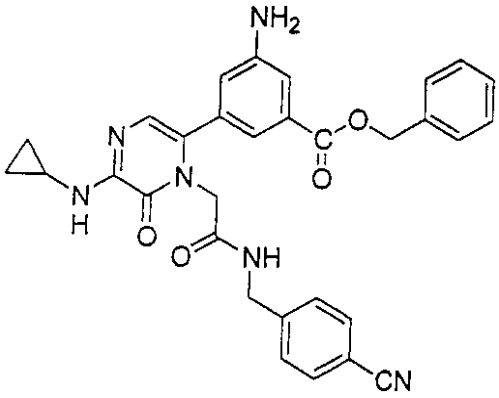
【１０６９】

〔6-{3-アミノ-5-〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕フェニル}-3-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸

実施例１１２ｂ： 実施例１１２a(0.64g, 0.10mmol)を入れた丸底フラスコに、4N HClのジオキサン(15mL)を室温で加えた。反応混合物を50℃まで2時間加熱し、ついで、室温まで冷却した。沈殿を濾過し、固体を収集した(0.43g, 100%)。MS-ESI（M+H）＝435。

【１０７０】

【化３９９】



【１０７１】

ベンジル3-アミノ-5-〔1-{2-〔(4-シアノベンジル)アミノ〕-2-オキソエチル}-5-(シクロプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2－イル〕ベンゾエート

実施例１１２ｃ： 実施例１１２b(0.43g, 0.10mmol)のDMF(10mL)溶液に、0℃で、DIEA(0.77mL, 0.44mmol)およびTBTU(0.48g、0.15mmol)を加えた。15分攪拌後、4-アミノメチル-ベンゾニトリル(0.25g, 0.15mmol)を加え、反応物を1時間攪拌した。混合物を水および酢酸エチルに注いだ。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、(Na_2SO_4で)乾燥させた。溶剤を除去すると、黄色のオイル(0.55g, 100%)を与えた。MS-ESI(M+H)=549。

【１０７２】

実施例１１２ｄ： 実施例１１２c(0.55g, 0.10mmol)のエタノール(20mL)溶液に、室温で、K_2CO_3(0.57g, 0.44mmol)、DIEA(0.82mL, 0.44mmol)およびH_2NOH*HCl(0.15g, 0.22mmol)を加えた。反応物を4時間加熱還流し、ついで、室温まで冷却した。混合物を濾過し、固体を収集した。固体をRP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、所望される生成物(260mg)を与えた。

【１０７３】

【化４００】

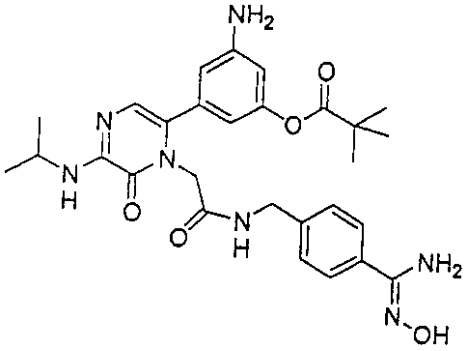
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.59 (d, 2 H), 7.49-7.32 (m, 7 H), 6.91 (t, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.36 (d, 2 H), 2.80-2.76 (m, 1 H), 1.08 (m, 2 H), 0.87-0.83 (m, 2 H); MS-ESI (M+H) = 582; 分析: $C_{31}H_{31}N_7O_5$ + 2.8 TFA + 0.8 H_2O 計算値: C, 48.02; H, 3.89; N, 10.71; 測定値: C, 47.99; H, 3.85; N, 10.78.

【１０７４】

実施例１１３

【１０７５】

【化４０１】



【１０７６】

実施例１１３ａ： 1.1g(3mmol)のジ-Boc-4-アミノ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジンを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中、攪拌しつつ、30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体と1g(2mmol)の遊離酸とを25mLのDMF中に溶解させた。これらを、0.96g(3mmol)のTBTUおよび1.75mL(10mmol)のDIPEAの存在で、12時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過した。粗製の生成物をAcNおよびH_2Oの混合物に溶解させ、(10～50%AcN、30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、48%AcNでの生成物0.41g(0.63mmol；63%)を白色固体として生成した。MH^+＝650.4。

【１０７７】

実施例１１３ｂ： 0.41g(0.63mmol)のboc-保護された実施例１１３ａを、5mLのCH_2CCI_2中で30分間攪拌しつつ、脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、(10～40%AcN、30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、28%AcNでの標題生成物0.28g(0.51mmol；81%)を白色固体として生成した。MH^+ ＝550.4。

【１０７８】

【化４０２】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.68-7.60 (d, 2H), 7.50-7.42 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.60-6.48 (d, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H) and 1.40-1.22 (m, 15H).

元素分析: $C_{28}H_{35}N_7O_5$ + 1.8xTFA + 1.8xH_2O

測定値: C: 47.61 H: 4.89 N: 12.18

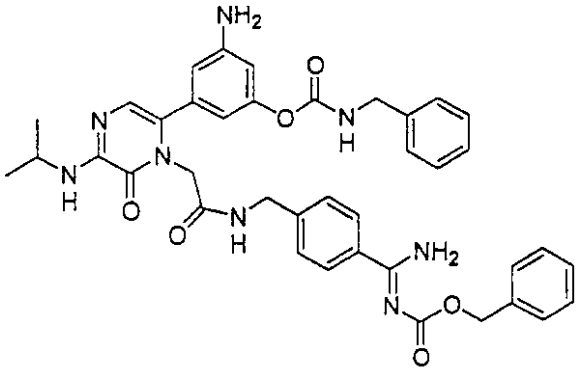
計算値: C: 47.50 H: 4.94 N: 12.04

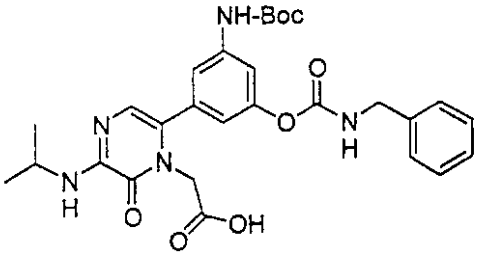
【１０７９】

実施例１１４

【１０８０】

【化４０３】





【１０８１】

実施例１１４ａ： 0.83g(2mmol)のBoc-保護されたフェノールを、25mLのCH_2Cl_2中、1時間攪拌しつつ、1.75mL(10mmol)DIPEAの存在で、0.66g(5mmol；0.9mL)のベンジルイソシアネートと反応させた。溶剤を蒸発させ、残渣をAcNに溶解させ、H_2Oで希釈し、(20～55%AcN、30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製し、48%AcNで標題生成物、0.60g(1.1mmol；55%)を固体として生成した。MH^+＝552.3。

【１０８２】

実施例１１４ｂ： 1.06g(2.2mmol)のジ-Boc-4-アミノ-Z--ベンズアミジンを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中、攪拌しつつ、30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体と0.6g(1.1mmol)の実施例１１４aとを25mLのDMFに溶解させた。これらを、0.64g(2mmol)のTBTUおよび1.75mL(10mmol)のDIPEAの存在で12時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過し、(20～60%AcN、30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、0.42g(0.51mmol；47%)を白色固体として生成した。MH^+＝817.2。

【１０８３】

実施例１１４ｃ： 0.42g(0.51mmol)の実施例１１４bを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中、攪拌しつつ、30分間脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、(10～50%AcN、30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、35%AcNでの標題生成物0.255g(0.35mmol；68%)を白色固体として生成した。MH^+＝717.2。

【１０８４】

【化４０４】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.78-7.68 (d, 2H), 7.50-7.16 (m, 12H), 6.65 (s, 1H), 6.60-6.50 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.10-3.96 (m, 1H) and 1.40-1.30 (m, 6H).

元素分析: $C_{39}H_{40}N_8O_6$ + 2.1xTFA + 0.5xH_2O

測定値: C: 53.62 H: 4.59 N: 11.85

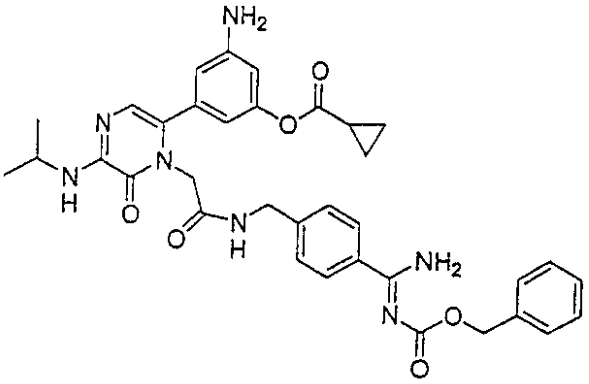
計算値: C: 53.76 H: 4.50 N: 11.61

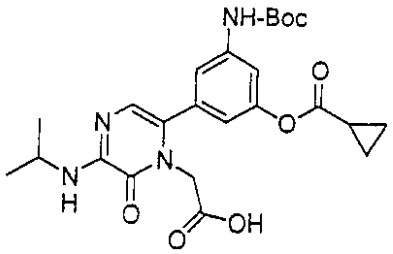
【１０８５】

実施例１１５

【１０８６】

【化４０５】





【１０８７】

実施例１１５ａ： 0.42g(1mmol)のBoc-保護されたフェノールを、40mLのCH_2Cl_2中、30分間攪拌しつつ、0.875mL(5mmol)のDIPEAの存在で、0.36g(3mmol；0.32mL)のシクロプロパンカルボニルクロライドと反応させた。溶剤を蒸発させ、残渣をAcNに溶解させ、H_2Oで希釈し、(20～55%AcN、30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、50%AcNでの生成物0.34g(0.7mmol；47%)を固体として生成した。MH^+ ＝487.2。

【１０８８】

実施例１１５ｂ： 1.06g(2.2mmol)のジ-Boc-4-アミノ-Z--ベンズアミジンを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中、攪拌しつつ、30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体と0.34g(0.7mmol)の実施例１１５aとを25mLのDMFに溶解させた。これらを、0.8g(2.5mmol)のTBTUおよび1.75mL(10mmol)のDIPEAの存在で12時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過し、乾燥させると、0.4g(0.53mmol；76%)を白色固体として生成した。MH^+＝752.2。

【１０８９】

実施例１１５ｃ： 0.4g(0.53mmol)の実施例１１５bを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中、攪拌しつつ、30分間脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、(10～50%AcN、30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、38%AcNでの標題

生成物0.395g(0.45mmol；64%)を白色固体として生成した。MH^+＝652.2。

【１０９０】

【化４０６】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.78-7.72 (d, 2H), 7.52-7.46 (d, 2H), 7.45-7.25 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 6.60-6.50 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 2H), 4.10-3.97 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 6H) and 1.10-1.01 (m, 4H).

元素分析: $C_{35}H_{37}N_7O_6$ + 1.6xTFA + 1.5xH_2O

測定値: C: 52.84 H: 5.01 N: 11.20

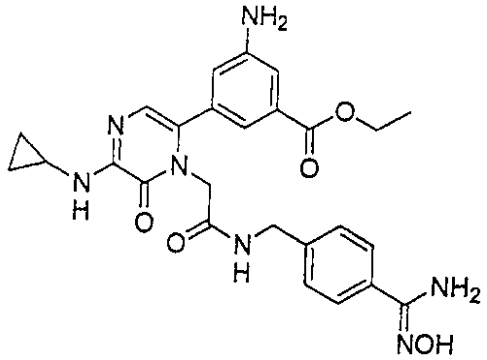
計算値: C: 52.62 H: 4.95 N: 11.24

【１０９１】

実施例１１６

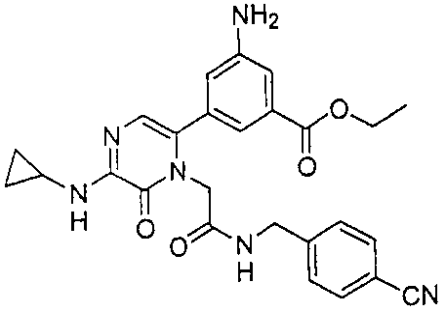
【１０９２】

【化４０７】



【１０９３】

【化４０８】



【１０９４】

実施例１１６ａ： 遊離酸(0.51g, 1.25mmol)および４－アミノベンゾニトリル(252mg, 1.5mmol)の5mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.87ml, 5.0mmol)を、ついで、ベンゾトリアゾール-1-イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(482mg, 1.5mmol)を加えた。溶液を30分間攪拌した。溶液を100mlの水の攪拌溶液に加えた。生ずる沈殿を減圧濾過により収集し、高減圧下、五酸化リン上で乾燥させると、476mg(78%収率)の黄色固体を与えた。m/z (M+H) $^+$ 487

実施例１１６ｂ： 実施例１１６aの生成物(452mg, 0.93mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(266mg, 2.33mmol)および炭酸カリウム(0.64g, 4.65,mmol)の10mlエタノール液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.81ml, 4.65mmol)を加えた。溶液を70℃に2時間加熱した。もう1部分のヒドロキシルアミン塩酸塩(266mg, 2.33mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.81ml, 4.65mmol)を加え、溶液を70℃に6時間加熱した。アセトニトリルを加え、混合物をデカンテーションした。有機層を濃縮し、残渣をアセトニトリルで処理

した。混合物をトリフルオロ酢酸で酸性とし、5～40%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、390mg(50%収率)の白色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$520。

【１０９５】

【化４０９】

分析： $C_{26}H_{29}N_7O_5$ + 2.60 TFA + 1.10 H_2O 計算値: C, 44.83; H, 4.08; N, 11.73; 測定値: C, 44.79; H, 4.03; N, 11.81.

HRMS 計算値: 520.2303; 測定値: 520.2303

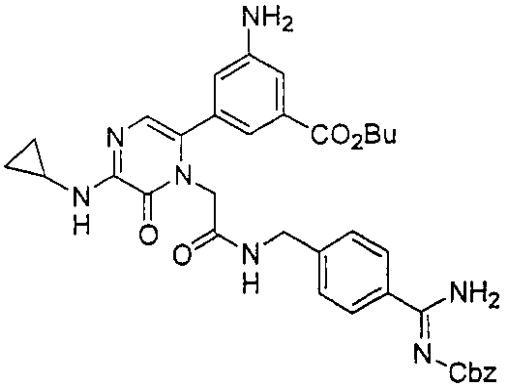
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 0.70(2H, br s), 0.79(2H, m), 1.28(3H, t), 2.77(1H, m), 4.26(2H, q), 4.35(2H, d), 4.38(2H, s), 6.76(1H, s), 6.78(1H, s), 7.12(1H, s), 7.29(1H, s), 7.36(2H, d), 7.62(2H, d), 8.68(1H, t), 9.05(1H, br s).

【１０９６】

実施例１１７

【１０９７】

【化４１０】



【１０９８】

実施例１１７： 遊離酸(0.25g, 0.573mmol)およびベンジル〔4-(アミノメチル)フェニル〕(イミノ)メチルカルバメート塩酸塩(219mg, 0.688mmol)の2.5mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.40ml, 2.29mmol)を、ついで、ベンゾトリアゾール-1-イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.22g, 0.688mmol)を加えた。溶液を1.5時間攪拌し、ついで、トリフルオロ酢酸(0.22ml, 2.87mmol)で処理した。ついで、10～60%CH_3CN/H_2Oでの逆相クロマトグラフィーにより溶液を精製すると、290mg（58%収率）のオフホワイト色の固体を与えた。m/z（M+H）$^+$666

【１０９９】

【化４１１】

分析： $C_{36}H_{39}N_7O_6$ + 1.85 TFA + 0.45 H_2O 計算値: C, 53.89; H, 4.76; N, 11.08; 測定値: C, 53.91; H, 4.80; N, 11.02.

HRMS 計算値: 666.3035; 測定値: 666.3073

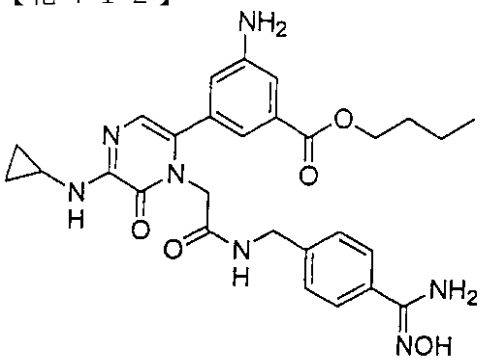
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 0.67(2H, m), 0.75(2H, m), 0.90(3H, t), 1.39 (2H, sextet), 1.62(2H, quintet), 2.76(1H, m), 4.21(2H, t), 4.36(2H, d), 4.38(2H, s), 5.32(2H, s), 6.75(1H, s), 6.78(1H, t), 7.12(1H, s), 7.27(1H, s), 7.35-7.49(7H, m), 7.75 (2H, d), 8.68(1H, t).

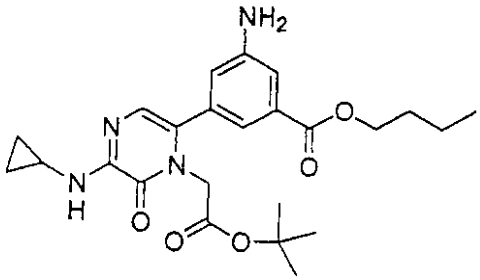
【１１００】

実施例１１８

【１１０１】

【化４１２】



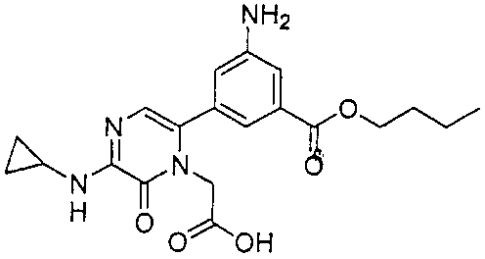


【１１０２】

実施例１１８ａ： ブロモ-ピラジノン(1.16g, 3.38mmol)、フェニル-ホウ素酸(1.18g, 4.32mmol)および炭酸セシウム(4.38g、13.5mmol)の55mlアセトニトリルおよび5.5mlの水に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を窒素下で加えた。混合物を75℃に9時間加熱した。水層をピペットで採り、50mlの水を加えた。混合物を小体積に濃縮し、ついで、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮すると、～4gのオレンジ色のオイルを与えた。オイルをジクロロメタンに溶解させ、10～60%EA/Hexでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、1.6gのオレンジ色のオイルを与えた。このオイルを200ml酢酸エチルおよび5mlジクロロメタンに溶解させ、一晩攪拌した。混合物を濾過し、ついで、濃縮した。(45～65%EA/Hexで)シリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、740mg(48%収率)の黄色～オレンジ色のオイルを与えた。m/z (M+H)$^+$457

【１１０３】

【化４１３】

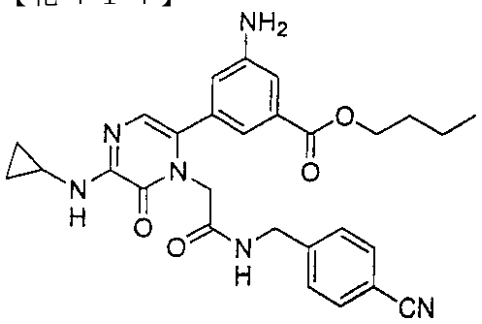


【１１０４】

実施例１１８ｂ： 実施例１１８ａからの生成物(0.733g, 1.61mol)に、4M HCl/ジオキサン(10ml, 40mmol)を加えた。溶液を60℃に45分間加熱した。混合物を100mlのエチルエーテルで希釈し、生ずる沈殿を減圧濾過により収集し、五酸化リン上で高減圧下乾燥させると、0.66g(94%収率)の黄色固体を与えた。m/z (M+H)$^+$401

【１１０５】

【化４１４】



【１１０６】

実施例１１８ｃ： 実施例１１８ｂからの生成物(0.40g, 0.917mmol)および４－アミノベンゾニトリル(185mg, 1.1mol)の4mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.64ml, 3.67ml)を、ついで、ベンゾトリアゾール－１－イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.353g, 1.1mol)を加えた。溶液を1.5時間攪拌した。溶液を20mlの水の攪拌溶液に加えた。生ずる沈殿を減圧濾過により収集し、五酸化リン上で高減圧下乾燥させると、460mg(92%収率)の褐色固体を与えた。m/z（M+H）$^{+}$515

実施例１１８ｄ： 実施例１１８ｃからの生成物(460mg, 0.84mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(292mg, 4.20mmol)および炭酸カリウム(0.58g, 4.2mmol)の10mlエタノール液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.02ml, 5.89mmol)を加えた。混合物を70℃に6時間加熱した。溶液を10mlの水で処理し、沈殿を収集した。濾液を10mlの塩水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮すると、残渣を与えた。残渣と沈殿とをアセトニトリルに溶解し、トリフルオロ酢酸で酸性とした。5～45%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより溶液を精製すると、330mg(50%収率)のオフホワイト色の固体を与えた。m/z（M+H）$^{+}$ 548

【１１０７】

【化４１５】

分析： $C_{28}H_{33}N_7O_5$ + 2.15 TFA + 1.10 H_2O 計算値: C, 47.74; H, 4.63; N, 12.06; 測定値: C, 47.72; H, 4.61; N, 12.05.

HRMS 計算値: 548.2616; 測定値: 548.2608

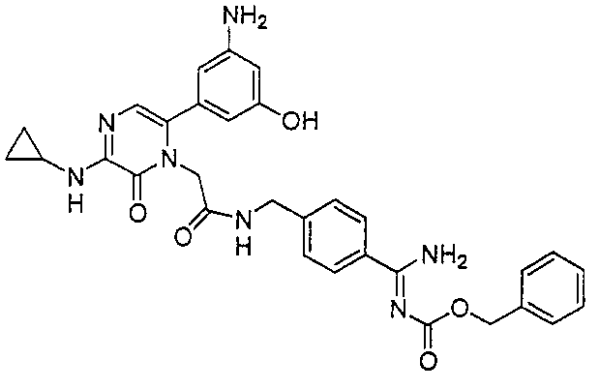
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 0.71(2H, m), 0.79(2H, m), 0.91(3H, t), 1.40(2H, sextet), 1.62(2H, quintet), 2.76(1H, m), 4.22(2H, t), 4.35(2H, d), 4.38(2H, s), 6.77(1H, s), 6.79(1H, s), 7.12(1H, s), 7.29(1H, s), 7.37(2H, d), 7.62(2H, d), 8.68(1H, t), 9.02(1H, br s).

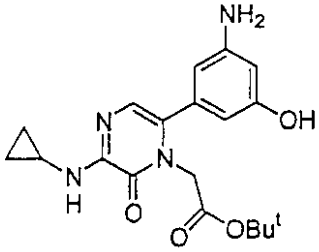
【１１０８】

実施例１１９

【１１０９】

【化４１６】





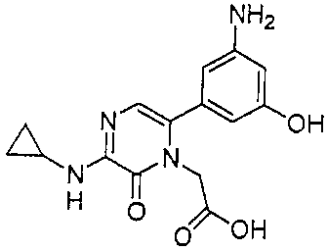
【１１１０】

t-ブチル〔6-〔3-アミノ-5-(ヒドロキシ)フェニル〕-3-シクロプロピルアミノ〕-2-オキソピラジン-1(2H)－イル〕アセテート

実施例１１９ａ： 4.5g(9.1mmol)のt-ブチル〔6-〔3-ニトロ-5-(0-ベンジル)フェニル〕-3-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテートを50mlのMeOHに溶解させ、2.5g $HCOOMH_4$および0.2gPdブラックの存在で、12時間攪拌しつつ、還元した。触媒を濾去し、溶剤を蒸発乾固させた。粗製の生成物をAcNおよびH_2Oの混合物に溶解させ、(10～50%AcN/30分)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、30%AcNでの生成物3.5g(7.2mmol；79%)を白色固体として与えた。MH^+＝373.2

【１１１１】

【化４１７】

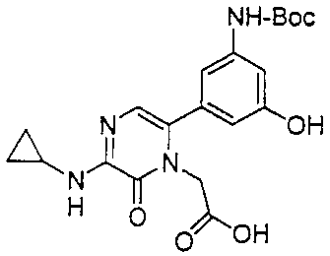


【１１１２】

実施例１１９ｂ： 実施例１１９ａの残渣を、攪拌しつつ、3mLのTFAで90分間処理し、ついで、TFAを蒸発させると、オイルを与えた。MH^+＝317.2

【１１１３】

【化４１８】

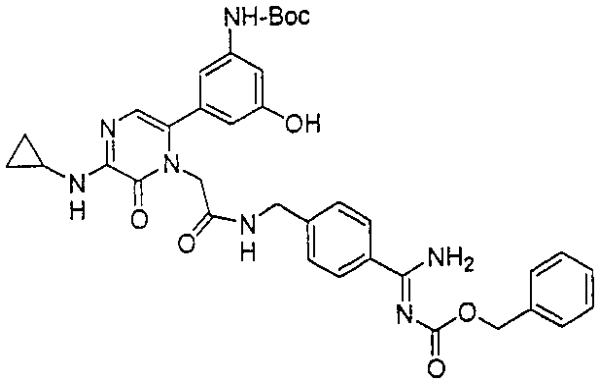


【１１１４】

実施例１１９ｃ： 実施例１１９ｂを50mLのジオキサンおよび25mLのH_2Oに溶解させ、2.5 N NaOHを加えることにより、そのpHを＞8に調節した。0.65g(3mmol)の$(Boc)_2O$を混合物に加え、それを12時間攪拌した。ジオキサンを蒸発させ、残渣を10%$KHSO_4$ 50mLで希釈した。それを2ｘ100mLのEtOAｃで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、溶剤を蒸発させた。収率：1.3g(3.1mmol；43%)半固体。MH^+＝417.3

【１１１５】

【化４１９】



【１１１６】

実施例１１９ｄ： 0.96g(2mmol)のジ-Boc-4-アミノ-Z-ベンズアミジンを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中、攪拌しつつ、30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。この固体と0.7g(1.7mmol)の実施例１１９ｃとを25mLのDMFに溶解させた。これらを、0.64g(2mmol)のTBTUおよび1.75mL(10mmol)のDIPEAの存在で、1時間カップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過した。粗製の生成物をAcNおよびH_2Oの混合物に溶解させ、(10～50%AcN/30分での)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、47%AcNでの生成物1.1g(1.6mmol；65%)を白色固体として生成した。MH^+＝682.4。

【１１１７】

実施例１１９ｅ： 0.61g(0.9mmol)の実施例１１９ｄを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中で、攪拌しつつ、30分間脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、凍結乾燥すると、0.72g(0.89mmol；55%)の白色固体を生成した。

MH^+=582.4

【１１１８】

【化４２０】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.78-7.72 (d, 2H), 7.54-7.30 (m, 7H), 6.66 (s, 1H), 6.46-6.26 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52-4.44 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 2H) and 0.90-0.80 (m, 2H).

元素分析： $C_{31}H_{31}N_7O_5$ + 2.8xTFA + 1.2xH_2O

測定値： C: 47.52 H: 4.03 N: 10.80

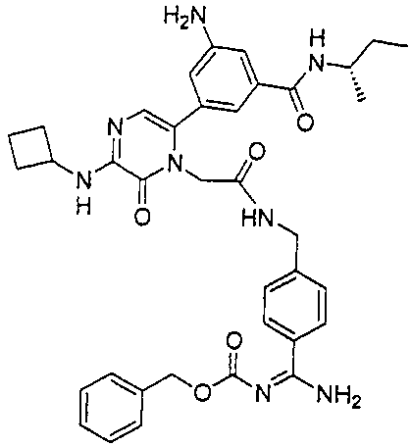
計算値： C: 47.65 H: 3.96 N: 10.63

【１１１９】

実施例１２１

【１１２０】

【化４２１】



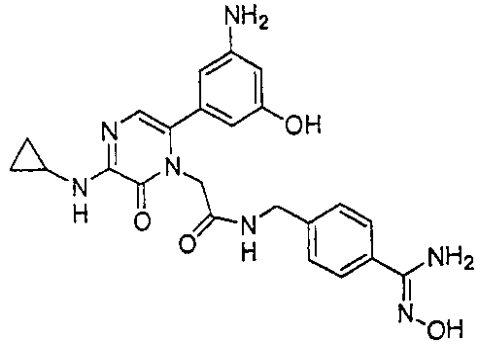
【１１２１】

HPLC/LRMS：＞98%，679(M+H)$^+$；HRMS(ES+)$C_{37}H_{43}N_8O_5$についての計算値：679.3351；測定値：679.3380

実施例１２２

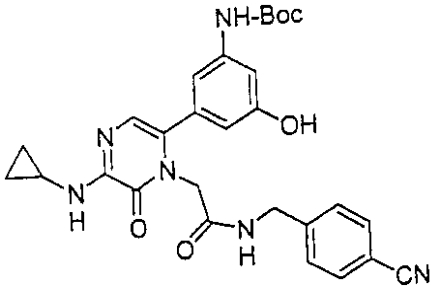
【１１２２】

【化４２２】



【１１２３】

【化４２３】



【１１２４】

実施例１２２ａ： 1g(3mmol)のN,N-ジ-Boc-4-アミノベンゾニトリルを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)中で、攪拌しつつ、30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。0.5g(1.2mol)の遊離酸を、0.48g(1.5mmol)のTBTUおよび1.75mL(10mmol)のDIPEAの存在で、1時間攪拌させつつ、30mLのDMF中、4-アミノベンゾ-ニトリルとカップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過し、乾燥させた。収率：0.38g(0.72mmol；60%)固体。MH^+＝531.2。

【１１２５】

実施例１２２ｂ： 0.38g(0.72mmol)の実施例１２２ａを25mLのEtOHに溶解させ、それを0.7g(10mmol)のヒドロキシルアミンHClおよび1.75mL(10mmol)のDIPEAの存在で4時間還流させた。溶剤を蒸発させ、(10～50%AcN/30分の)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製した。収率：白色固体として、0.26g(0.46mmol；64%)。MH^+＝564.2。

【１１２６】

実施例１２２ｃ　0.26g(0.46mmol)の実施例１２２ｂを、25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：１)中で、30分間攪拌しつつ、脱保護した。溶剤を蒸発させ、残渣をAcN/H_2Oに溶解させ、凍結乾燥すると、0.22g(0.32mmol；69%)の白色固体を生成した。

【１１２７】

【化４２４】

MH^+ =464.2

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.70-7.62 (d, 2H), 7.50-7.40 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 2H) and 0.90-0.80 (m, 2H).

元素分析：　$C_{23}H_{25}N_7O_4$ + 2.4xTFA + 1.5xH_2O

測定値：　C: 43.79　H: 4.09　N: 12.73

計算値：　C: 43.69　H: 4.01　N: 12.83

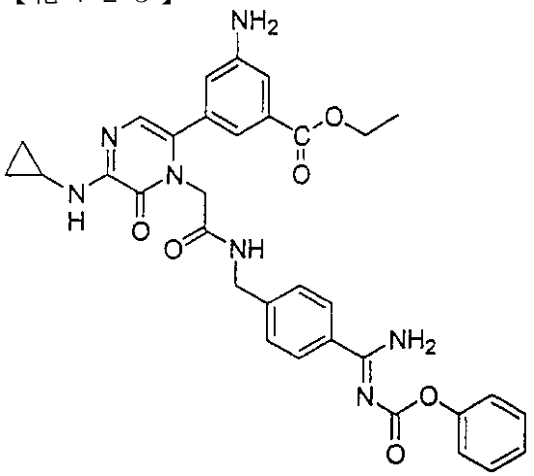
【１１２８】

実施例１２３

エチル3-アミノ-5-〔1-{2-〔(4-{(Z)-アミノ〔(フェノキシカルボニル)イミノ〕メチル}ベンジル)アミノ〕-2-オキソエチル}-5-(シクロプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

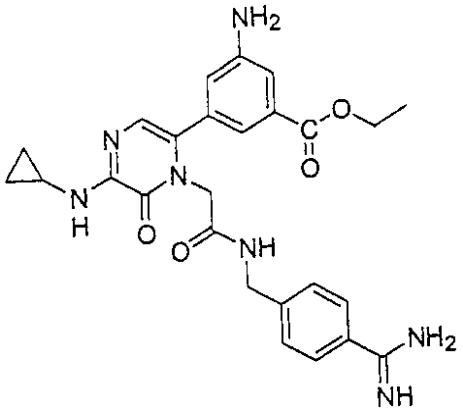
【１１２９】

【化４２５】



【１１３０】

【化４２６】



【１１３１】

エチル3-アミノ-5-〔1-{2-({(4-〔アミノ〔(イミノ)メチル〕ベンジル}アミノ）-2-オキソエチル〕-5-(シクロプロピルアミノ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピラジン-2-イル〕ベンゾエート

実施例１２３a： Z-保護されたアミジン(1.7g, 2.7mmol)を入れたParrボトルに、エタノール(40mL)および濃HCl(4滴)を加えた。反応物をParr水素化装置内40psiで2時間振盪した。セライトを介して混合物を濾過し、減圧で溶剤を除去すると、黄色固体(0.97g, 73%)を与えた。MS-ESI(M+H)=505。

【１１３２】

実施例１２３b： 実施例１２３a(0.48g, 0.95mmol)の溶液に、NMM(0.46mL, 4.2mmol)およびジフェニルカーボネート(0.22g, 1.0mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、ついで、RP-HPLC(CH_3CN：H_2O)により精製すると、所望される生成物(120mg)を与えた。

【１１３３】

【化４２７】

^{1}H NMR

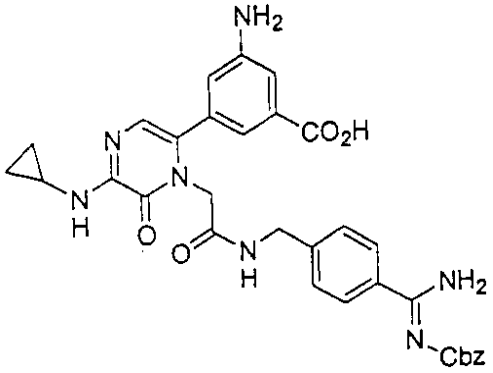
(400 MHz, CD_3OD): δ 7.82 (d, 2 H), 7.49-7.29 (m, 9 H), 6.90 (t, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 4.32 (q, 2 H), 2.81-2.75 (m, 1 H), 1.35 (t, 3 H), 1.06-1.02 (m, 2 H), 0.86-0.84 (m, 2 H); MS-ESI (M+H) = 624; 分析: $C_{33}H_{33}N_7O_6$ + 2.15 TFA + 2.05 H_2O 計算値: C, 49.45; H, 4.36; N, 10.82; 測定値: C, 49.45; H, 4.32; N, 10.89.

【１１３４】

実施例１２４

【１１３５】

【化４２８】



【１１３６】

実施例１２４： 遊離アミジン(296mg, 0.62mmol)およびZ-クロライド(187mg, 0.69mmol)の4mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N-メチルモルホリン(0. 274ml, 2.5mmol)を加えた。溶液を40時間攪拌した。溶液をトリフルオロ酢酸(0.24ml, 3.12mmol)で処理し、5～40%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、56mg(11%収率)の明るい黄色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$ 610。

【１１３７】

【化４２９】

分析： $C_{32}H_{31}N_7O_6$ + 1.70 TFA + 1.95 H_2O 計算値: C, 50.70; H, 4.40; N, 11.69; 測定値: C, 50.65; H, 4.33; N, 11.82.

HRMS 計算値: 610.2409; 測定値: 610.2413

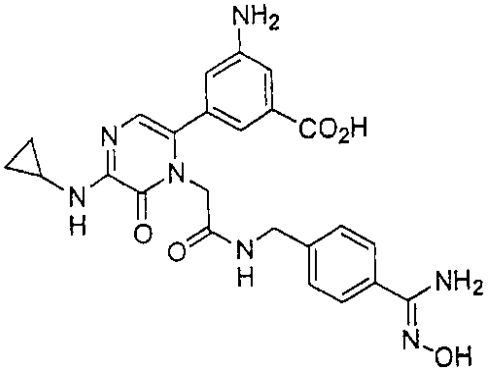
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 0.66(2H, br s), 0.75(2H, br d), 2.76(1H, m), 4.36(2H, d), 4.38(2H, s), 5.33(2H, s), 6.74(1H, s), 6.75(1H, s), 7.09(1H, s), 7.27(1H, s), 7.36-7.49(8H, m), 7.75 (2H, d), 8.68(1H, br s).

【１１３８】

実施例１２５

【１１３９】

【化４３０】



【１１４０】

実施例１２５： 遊離アミジン(284mg, 0.60mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(124mg, 1.79mmol)および炭酸カリウム(0.41g, 2.99mmol)の5mlエタノール液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.52ml, 2.99mmol)を加えた。混合物を70℃に3時間加熱した。トリフルオロ酢酸(1.0ml, 13mmol)で溶液を酸性とし、5～20%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、110mg(24%収率)の白色固体を与えた。m/z (M+H)$^+$ 492。

【１１４１】

【化４３１】

分析： $C_{24}H_{25}N_7O_5$ + 2.55 TFA + 1.75 H_2O 計算値: C, 42.95; H, 3.85; N, 12.05; 測定値: C, 42.95; H, 3.87; N, 12.05.

HRMS 計算値: 492.1990; 測定値: 492.1987

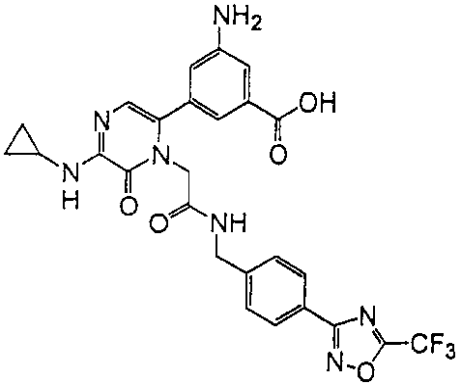
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 0.69(2H, m), 0.78(2H, m), 2.76(1H, m), 4.35(2H, d), 4.38(2H, s), 6.74(1H, s), 6.76(2H, s), 7.10(1H, s), 7.27(1H, s), 7.37 (2H, d), 7.63 (2H, d), 8.67(1H, t).

【１１４２】

実施例１２６

【１１４３】

【化４３２】



【１１４４】

実施例１２６： エチルエステル(90mg, 0.12mmol)のTHF（3ml）およびエタノール(2ml)の攪拌溶液を氷浴で冷却し、これに、2Nの水酸化リチウム(0.152mL, 0.3mmol)を加えた。反応物を周囲温度で48時間攪拌した。(10～80%のアセトニトリル/水で)逆相HPLCにより精製し、続いて、凍結乾燥すると、5.5mgのオフホワイト色の固体を生成した。

【１１４５】

【化４３３】

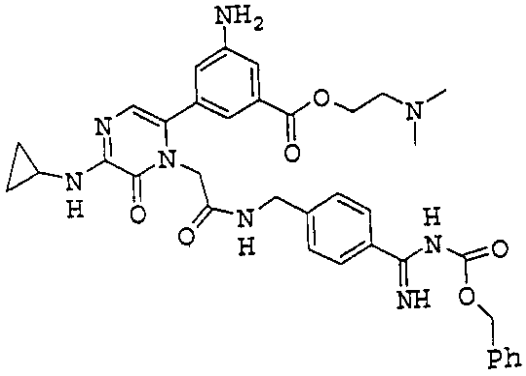
^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.63-0.78 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H). ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -65.08 (s). HRMS 計算値: $C_{26}H_{23}N_7O_5F_3$ (M+H)： 570.1707. 測定値: 570.1698.

【１１４６】

実施例１２７

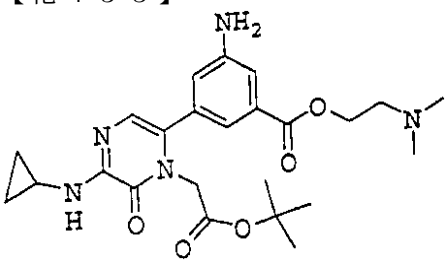
【１１４７】

【化４３４】



【１１４８】

【化４３５】

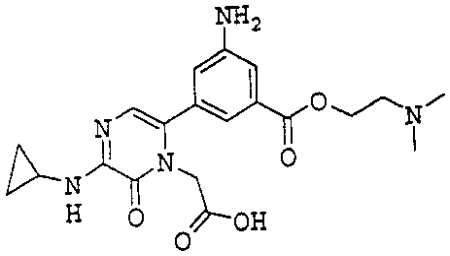


【１１４９】

実施例１２７ａ： t-ブチル〔6-ブロモ-3-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート(500mg, 1.46mmol)、3-アミノ-5-{〔2-(ジメチルアミノ)エトキシ〕カルボニル}フェニルホウ素酸(0.6g, 2.2mmol)、Cs_2CO_3(1.9g, 5.84mmol)および〔$Pd(PPh_3)_4$〕(500mg, 0.44mmol)のMeCN(10ml)および水(2ml)の混合物溶液を75℃に一晩加熱した。固体を濾過した。水(200ml)を加え、ついで、MeCNをロータリーエバポレータにより除去した。ついで、水溶液をEtOAc(2x300ml)で抽出した。合わせたEtOAcを、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させ、精製することなく濃縮すると、560mgの固体(81%)を生成した。

【１１５０】

【化４３６】



【１１５１】

実施例１２７ｂ： 0.56g(1.27mmol)の実施例１２７aのHCl/ジオキサン(4N, 10ml)液を65℃に1時間加熱し、濃縮すると、0.5gの褐色固体を生成した(95%)。

実施例１２７ｃ： 0.5g(1.2mmol)の実施例１２７b、ベンジル〔4-(アミノメチル)フェニル〕(イミノ)メチルカルバメート(460mg, 1.45mmol)、TBTU（385mg, 1.2mmol）およびDIEA(775mg, 6mmol)の20mlDMF液を室温で2時間攪拌し続けた。混合物を、ついで、RP-HPLC上で精製すると、0.688gの固体(53%)を生成した。

【１１５２】

【化４３７】

HRMS計算値: $C_{36}H_{40}N_8O_6$ (M+H):681.3144. 測定値:681.3142.

分析計算値: $C_{36}H_{40}N_8O_6$ + 3.45TFA+2H2O:

C: 46.41; H: 4.30; N: 10.09.

測定値: C: 46.37; H: 4.19; N: 10.28.

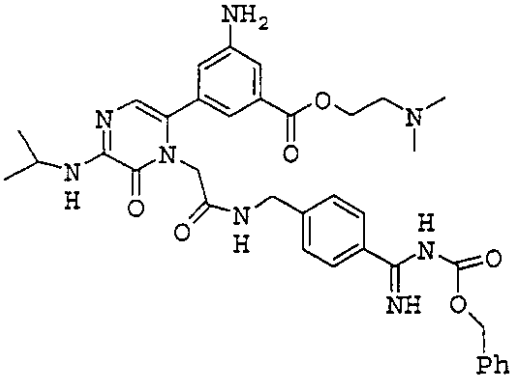
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.64 (m, 2H), 0.73 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.86 (bs, 7H), 3.47 (bs, 2H), 4.37 (m, 5H), 4.47 (d, 1H), 4.53 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.19(t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.38-7.46 (m, 6H), 7.76(m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.72(t, 1H).

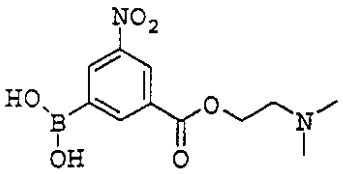
【１１５３】

実施例１２８

【１１５４】

【化４３８】





【１１５５】

実施例１２８ａ： 3-(ジヒドロキシボリル)-5-ニトロ安息香酸(1.4g, 5mmol)の32mlTHF液に、$SOCl_2$(4ml)およびDMF2滴を加えた。混合物を2時間加熱還流し、濃縮した。THF(4ml)を加え、混合物を0℃まで冷却した。ついで、2-(ジメチルアミノ)エタノール(0.54g, 6mmol)およびEt_3N(0.3g, 0.3mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し続け、ついで、濃縮し、RP-HPLCで精製すると、1gの白色固体を生成した(71%)。

【１１５６】

【化４３９】

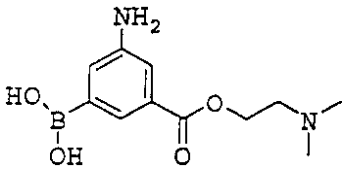
$C_{11}H_{15}B_1N_2O_6$ M.W. 282.06.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.90 (s, 6H), 3.58(m, 2H),

4.66(m, 2H), 8.78-8.88 (m, 3H).

【１１５７】

【化４４０】



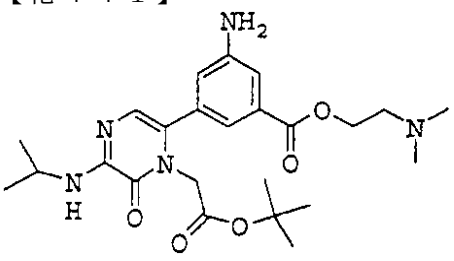
【１１５８】

実施例１２８ｂ： 実施例１２８a(0.18g、0.64mmol)のEtOH(20ml)溶液に、Pd/C(10%)を加えた。混合物を水素化シェイカーに40psiで3時間セットし、ついで、濾過し、濃縮すると、0.16gの固体を生成した(99%)。

$C_{11}H_{17}B_1N_2O_4$分子量252.07。

【１１５９】

【化４４１】



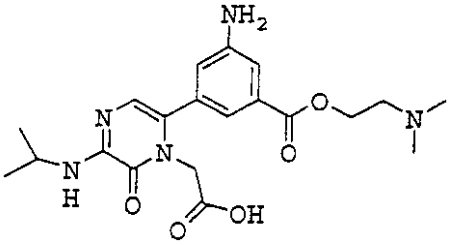
【１１６０】

実施例１２８ｃ： t-ブチル〔6-ブロモ-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート(100mg, 0.29mmol)、3-アミノ-5-{〔2-(ジメチルアミノ)エトキシ〕-カルボニル}フェニルホウ素酸(0.14g, 0.52mmol)、Cs_2CO_3(0.4g, 1.2mmol)および〔$Pd(PPh_3)_4$〕(100mg, 0.087mmol)のMeCN(2ml)および水(0.5ml)混合液を75℃に一晩加熱した。固体を濾過した。水(200ml)を加え、ついで、MeCNをロータリーエバポレータにより除去した。水溶液を、ついで、EtOAc(2x300ml)で抽出し、合わせたEtOAcを、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させ、精製することなく、濃縮すると、94mgの固体を生成した(69%)。

$C_{24}H_{35}N_2O_5$分子量473.57

【１１６１】

【化４４２】



【１１６２】

実施例１２８ｄ： 0.1g(0.21mmol)の実施例１２８cのHCl/ジオキサン(4N, 2ml)液を65℃に1時間加熱し、濃縮すると、80mgの褐色固体を生成した(91%)。

$C_{20}H_{27}N_5O_5$分子量417.46。

【１１６３】

実施例１２８ｅ： 0.1g(0.24mmol)の実施例１２８d、ベンジル〔4-(アミノメチル)フェニル〕(イミノ)メチルカルバメート(92mg, 0.29mmol)、TBTU(77mg, 0.24mmol)およびDIEA(155mg, 1.2mmol)の5mlDMF液を室温で2時間攪拌し続けた。ついで、混合物をRP-HPLC上で精製すると、0.12gの固体を生成した(46%)。

【１１６４】

【化４４３】

HRMS 計算値: $C_{36}H_{42}N_8O_6$ (M+H):683.3300. 測定値:683.3282.

分析計算値: $C_{36}H_{42}N_8O_6$ + 3.55TFA+1.4H2O:

C: 46.52; H: 4.37; N: 10.06.

測定値: C: 46.47; H: 4.32; N: 10.18.

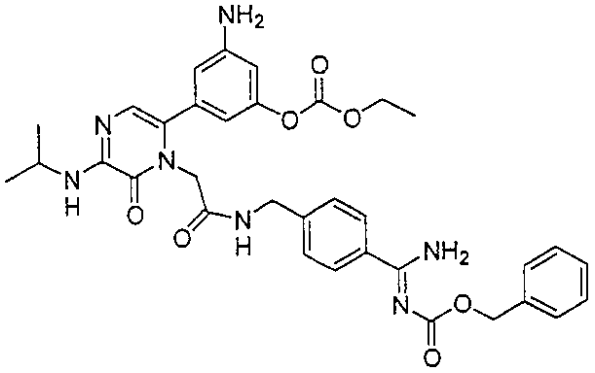
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) 1.20 (d, 6H), 2.85 (bs, 7H), 3.46 (bs, 2H), 4.09 (m, 3H), 4.38 (m, 5H), 4.53 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38-7.46 (m, 6H), 7.77(m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.71(t, 1H).

【１１６５】

実施例１２９

【１１６６】

【化４４４】



【１１６７】

実施例１２９： 0.4g(0.58mmol)のBoc-保護されたアミノフェノールを10mLのCH_2Cl_2に溶解させ、それを、攪拌しつつ、0.175mL(1mmol)のDIPEAの存在で、1時間、0.11g(1mmol；0.096mL)のエチルクロロホルメートと反応させた。溶剤を蒸発させ、残るオイルを5mlのAcNに溶解させた。200mLのH_2Oを加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過し、乾燥させた。MH^+ ＝756.4。白色固体を25mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)に溶解させ、30分間攪拌した。溶剤を蒸発させ、(10～50%のAcN、30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLCにより残渣を精製すると、(47%AcNでの生成物ピークで)、0.225g(0.34mmol；59%)の白色固体を生成した。

【１１６８】

【化４４５】

MH^+ =656.4

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.80-7.72 (d, 2H), 7.52-7.32 (m, 7H), 6.65 (s, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H)および1.36-1.26 (m, 9H).

元素分析: $C_{34}H_{37}N_7O_7$ + 1.3xTFA + 3xH_2O

測定値: C: 51.45 H: 5.09 N: 11.26

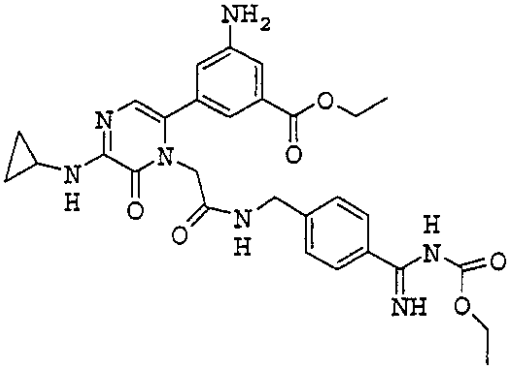
計算値: C: 51.24 H: 5.20 N: 11.40

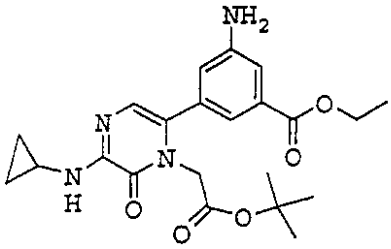
【１１６９】

実施例１３０

【１１７０】

【化４４６】





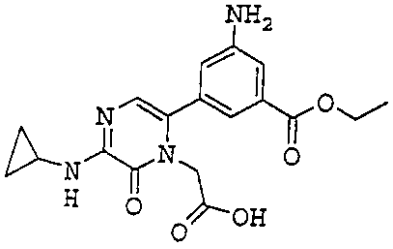
【１１７１】

実施例１３０ａ： t-ブチル〔6-ブロモ-3-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセテート(3.6g, 10.5mmol)、3-アミノ-5-(エトキシカルボニル)フェニルホウ素酸(4g, 2.19.1mmol)、Cs_2CO_3(13.6g, 42mmol)および〔$Pd(PPh_3)_4$〕(3.64g, 3.15mmol)のMeCN(200ml)および水(20ml)混合物溶液を75℃に一晩加熱した。固体を濾過した。水(200ml)を加え、MeCNを、ついで、ロータリーエバポレータにより除去した。ついで、水溶液をEtOAc(2x300ml)で抽出し、合わせたEtOAcを、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させ、精製することなく濃縮すると、2.9gの固体を生成した(65%)。

$C_{22}H_{28}N_4O_5$分子量428.48。

【１１７２】

【化４４７】



【１１７３】

実施例１３０ｂ： 2.9g(6.78mmol)の実施例１３０aのHCl/ジオキサン(4N, 35ml)液を65℃に1時間加熱し、濃縮すると、2.5gの褐色固体を生成した(99%)。

$C_{18}H_{20}N_4O_5$分量372.38。

【１１７４】

【化４４８】
$C_{18}H_{20}N_4O_5$ M.W. 372.38.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.84 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 2.80 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.79(s, 1H), 6.86(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.59(m, 1H), 9.74 (bs, 1H).

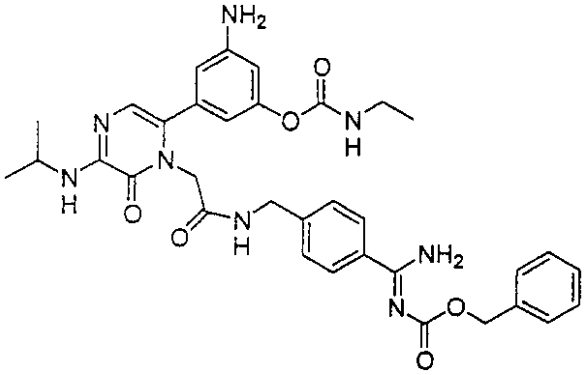
【１１７５】
実施例１３０ｃ： 0.19g(0.51mmol)の実施例１３０ｂ、実施例２４ｂの生成物(221mg, 1mmol)、TBTU(193mg, 0.54mol)およびDIEA(332mg, 2.5mmol)の3mlDMF液を室温で2時間攪拌し続けた。ついで、混合物をRP-HPLC上で精製すると、0.10gの固体を生成した(23%)。

【１１７６】
【化４４９】
HRMS 計算値: $C_{29}H_{33}N_7O_6$ (M+H):576.2565.測定値:576.2541.

分析計算値: $C_{29}H_{33}N_7O_6$ + 2.4TFA+1.5H2O:
C: 46.32; H: 4.41; N: 11.18.
測定値: C: 46.32; H: 4.44; N: 11.18.

【１１７７】
【化４５０】
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.69 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 2.76 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 10H), 6.75(s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.72(d, 2H), 8.68 (t, 1H), 10.46 (bs, 1H).

【１１７８】
実施例１３１

【１１７９】
【化４５１】


【１１８０】
実施例１３１： 0.2g(0.3mmol)のBoc-保護されたフェノールを10mLのCH_2Cl_2に溶解させ、それを、攪拌しつつ、0.088mL(0.5mmol)のDIPEAの存在で、0.028mmol(0.4mmol；0.032mL)のエチルイソシアネートと1時間反応させた。溶剤を蒸発させ、残りのオイルを5mLのAcNに溶解させた。200mLのH_2Oを加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過し、乾燥させた。MH^+＝755.4。
白色固体を5mLのCH_2Cl_2/TFA(4：1)に溶解させ、30分間攪拌した。溶剤を蒸発させ、残渣を、(10～50%AcN、30分の)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、(40%AcNでの生成物ピーク)0.115g(0.17mmol；58%収率)の白色固体を生成した。MH^+=655.

4。

【１１８１】

【化４５２】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.78-7.72 (d, 2H), 7.50-7.42 (d, 2H), 7.41-7.30 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.58-6.50 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 2H)および1.40-1.10 (m, 9H).

元素分析: $C_{34}H_{38}N_8O_6$ + 1.9xTFA + 2.1xH_2O

測定値: C: 50.09 H: 4.95 N: 12.25

計算値: C: 49.94 H: 4.89 N: 12.32

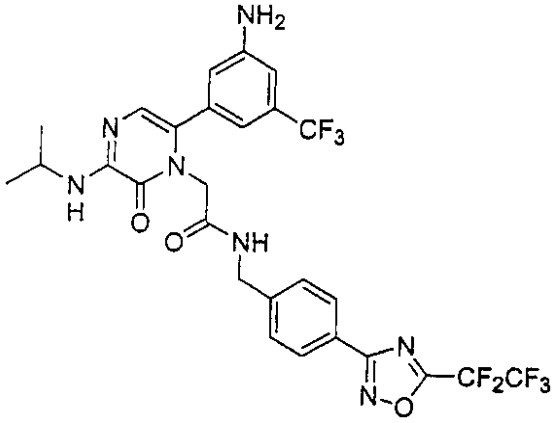
【１１８２】

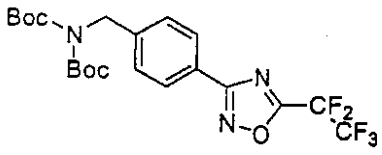
実施例１３２

2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕-N-{4-〔5-(ペンタフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ベンジル}アセトアミド

【１１８３】

【化４５３】





【１１８４】

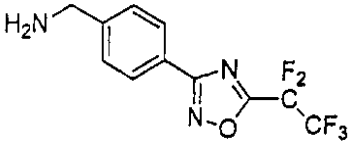
ジ(t-ブチル)4-〔5-(ペンタフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ベンジルイミドジカーボネート

実施例１３２a: ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン(0.51g, 1.39mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、ピリジン(0.25mL, 3.06mmol)および無水ペンタフルオロプロピオン酸(0.29mL, 1.46mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2x)で抽出した。有機抽出物を塩水(1x)で洗浄した。有機画分を(Na_2SO_4で)乾燥させ、溶剤を減圧で除去すると、白色固体を与え、これは、(シリカ, 10%酢酸エチル/ヘキサン～30%酢酸エチル/ヘキサンで)クロマトグラフィー後、実施例１３２aを白色固体として与えた(0.60g)。

【１１８５】
【化４５４】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 1.45 (s, 18 H); ^{19}F NMR (371 MHz, $CDCl_3$): δ -83.73 (s, 3 F), -116.24 (s, 2 F); MS-ESI (M+H) = 494.

【１１８６】
【化４５５】



【１１８７】
4-〔5-(ペンタフルオロエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ベンジルアミン
実施例１３２ｂ： 実施例１３２aの生成物(0.60g, 1.20mmol)を入れた丸底容器に、4.0 N HClのジオキサン(20mL)液を室温で加えた。室温で3時間攪拌後、沈殿を濾過し、高減圧で乾燥させると、白色粉末実施例１３２b(0.349g)を与えた。
【１１８８】
【化４５６】

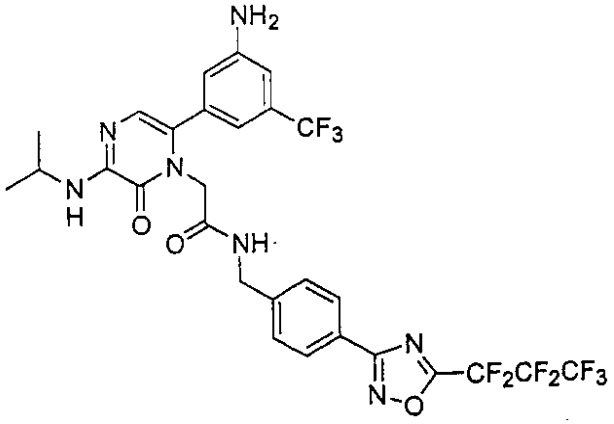
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, 2 H), 7.66 (d, 2 H), 4.21 (s, 2 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -85.60 (s, 3 F), -118.03 (s, 2 F); MS-ESI (M+H) = 294.

【１１８９】
実施例１３２ｃ： 遊離酸(0.18g, 0.45mmol)のDMF(10mL)溶液に、TBTU(0.17g, 0.53mmol)を0℃で加えた。5分後、実施例１３２b(0.19g, 0.64mmol)およびDIEA(0.45mL, 2.56mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌し、ついで、水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、(Na_2SO_4上で)乾燥させた。溶剤を除去すると、半固体を与え、これは、(シリカ, 50：50酢酸エチル：ヘキサン)クロマトグラフィー後、実施例１３２c(0.21g, 72%)を白色固体として与えた。
【１１９０】
【化４５７】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 6.85 (d, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.12-4.08 (m, 1 H), 1.26 (d, 6 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -64.84 (s, 3 F), -85.61 (s, 3 F), -118.03 (s, 2 H); MS-ESI (M+H) = 646.

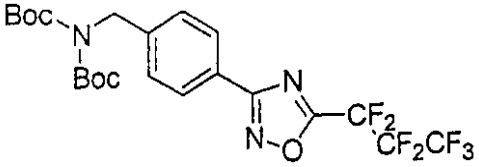
【１１９１】
実施例１３３
2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕-N-{4-〔5-(ヘプタフルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ベンジル}アセトアミド
【１１９２】

【化４５８】



【１１９３】

【化４５９】



【１１９４】

ジ(t-ブチル)4-〔5-(ヘプタフルオロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕ベンジルイミドジカーボネート

実施例１３３a： ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-4-ヒドロキサアミジン(0.75g, 2.05mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、ピリジン(0.38mL, 4.51mmol)および無水ヘプタフルオロプロピオン酸(0.53mL, 2.15mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2x)で抽出した。有機抽出物を塩水(1x)で洗浄した。有機画分を(Na_2SO_4で)乾燥させ、溶剤を減圧で除去すると、白色固体を与え、これは、(シリカ, 10%酢酸エチル/ヘキサンの)クロマトグラフィー後、実施例１３３aを白色固体として与えた(0.92g)。

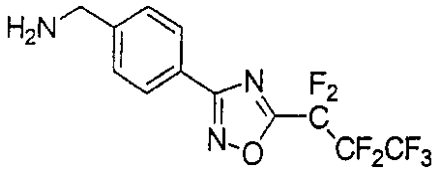
【１１９５】

【化４６０】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 1.45 (s, 18 H); ^{19}F (371 MHz, CD_3OD): δ -80.62 (t, 3 F), -114.16 (q, 2 F), -126.85(bs, 2 F); MS-ESI (M+H)= 544.

【１１９６】

【化４６１】



【１１９７】

4-〔5-(ヘプタフルオロプロピル)-1,2,4-オイサジアゾール-3-イル〕ベンジルアミン

実施例１３３b： 実施例１３３aの生成物(0.92g, 1.70mmol)の溶液に、4.0N HCl/ジオキサン(20mL)を室温で加えた。室温で3時間攪拌後、沈殿物を濾過し、高減圧で乾燥させると、白色粉末の実施例１３３b(0.55g)を与えた。

【１１９８】

【化４６２】

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, 2 H), 7.67 (d, 2 H), 4.22 (s, 2 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -82.33 (t, 3 F), -115.93 (q, 2 F), -128.41 (bs, 2 F); MS-ESI (M+H) = 344.

【１１９９】

実施例１３３c： 遊離酸(0.32g, 0.78mmol)のDMF(15mL)溶液に、TBTU(0.25g, 0.78mmol)を0℃で加えた。5分後、実施例１３３bの生成物(0.30g, 0.79mmol)およびDIEA(0.55mL, 3.12mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌し、ついで、水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、(Na_2SO_4上で)乾燥させた。溶剤を除去すると、固体を与え、これは、(シリカ, 50：50酢酸エチル：ヘキサンで)クロマトグラフィー後、実施例１３３c(0.35g, 65%)を固体として与えた。

【１２００】

【化４６３】

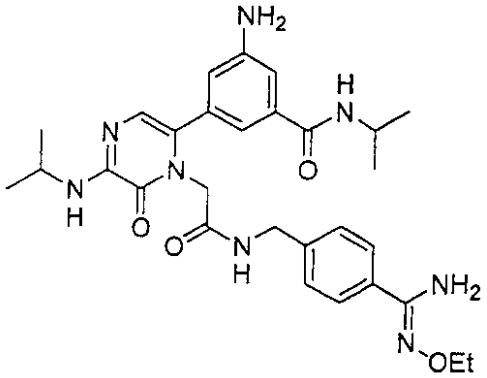
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 6.86-6.84 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.12-4.08 (m, 1 H), 1.26 (d, 2 H); ^{19}F NMR (371 MHz, CD_3OD): δ -64.83 (s, 3 F), -82.36 (t, 3 F), 115.93 (q, 2 F), -128.45 (bs, 2 F); MS-ESI (M+H) = 696.

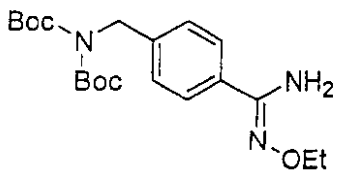
【１２０１】

実施例１３４

【１２０２】

【化４６４】





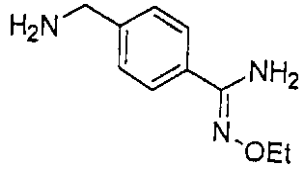
【１２０３】

実施例１３４a： ジ(t-ブチル)-4-〔アミノ(イミノ)メチル〕ベンジルイミドジカーボネート(7.0g, 17.75mmol)および0-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩(5g, 51.26mmol)の140mlエタノール溶液をトリエチルアミン(17.3ml, 124mmol)で処理し、ついで、72時間加熱還流させた。反応混合物を冷却し、減圧で濃縮した。残渣を300mlの酢酸エチルで処理した。有機層を100mLの水で3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮すると、6.65gの黄色オイルを与えた。20～50%EA/Hexでシリカゲルクロマトグラフィーに

よりオイルを精製すると、3.85g(54%収率)の明るい黄色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$394。

【１２０４】

【化４６５】



【１２０５】

実施例１３４ｂ： 実施例１３４aからの生成物(3.75g, 9.54mmol)を4M塩酸/ジオキサン(20ml, 80mmol)に溶解させ、3時間攪拌した。混合物を300mlのエチルエーテルで希釈し、生ずる沈殿を減圧濾過で収集した。固体をメタノールに溶解させ、減圧で濃縮し、五酸化リン上で高減圧下乾燥させると、2.54g(定量的収率)の白色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$194。

【１２０６】

実施例１３４ｃ： 遊離酸(0.25g, 0.646mmol)および実施例１３４bからの生成物(178mg, 0.775mmol)の3mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.34ml, 1.94mmol)を加え、ついで、ベンゾトリアゾール-1-イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.25g, 0.775mmol)を加えた。溶液を20分間攪拌し、ついで、トリフルオロ酢酸で酸性とした。ついで、5～40%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより、溶液を精製すると、290mg(56%収率)の白色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$563。

【１２０７】

【化４６６】

分析： $C_{29}H_{38}N_8O_4$ + 2.00 TFA + 1.00 H_2O 計算値: C, 49.01; H, 5.23; N, 13.86; 測定値: C, 49.39; H, 5.38; N, 14.02.

HRMS 計算値: 563.3089; 測定値: 563.3110

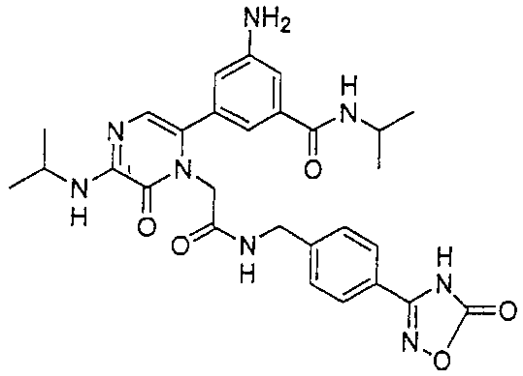
^{1}H NMR(400MHz, 9:1-$CDCl_3/CD_3OD$): 1.14(6H, d), 1.25(6H, d), 1.29(3H, t), 4.09(4H, m), 4.26(2H, s), 4.59(2H, s), 6.72(1H, s), 6.75(1H, t), 7.00(1H, s), 7.06(2H, d), 7.11 (1H, t), 7.48 (2H, d).

【１２０８】

実施例１３５

【１２０９】

【化４６７】



【１２１０】

実施例１３５： 遊離酸(0.25g, 0.646mmol)および4-アミノメチル-ベンズジアゾリノン(176mg, 0.775mmol)の3mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチル

アミン(0.34ml, 1.94mmol)を加え、ついで、ベンゾトリアゾール-1－イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.25g, 0.775mmol)を加えた。溶液を1時間攪拌し、ついで、トリフルオロ酢酸(0.28ml, 3.64)で酸性とした。ついで、5～50%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより、溶液を精製すると、225mg(49%収率)の白色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$ 561。

【１２１１】

【化４６８】

分析： $C_{28}H_{32}N_8O_5$ + 1.20 TFA + 1.00 H_2O 計算値: C, 51.04; H, 4.96; N, 15.66; 測定値: C, 51.30; H, 5.05; N, 15.75.

HRMS 計算値: 561.2568; 測定値: 561.2593

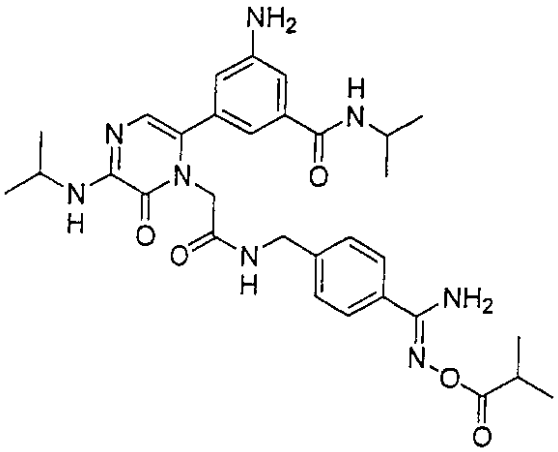
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.08(6H, d), 1.19(6H, d), 4.03(2H, m), 4.30(2H, d), 4.37(2H, s), 6.68(2H, s), 6.99(1H, s), 7.12(1H, s), 7.32(2H, d), 7.71 (2H, d), 8.02(1H, d), 8.60(1H, t).

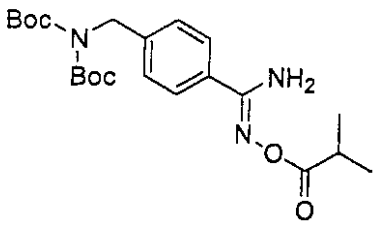
【１２１２】

実施例１３６

【１２１３】

【化４６９】



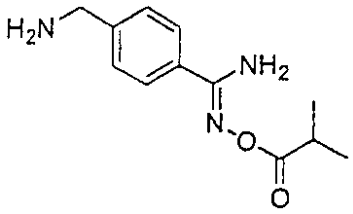


【１２１４】

実施例１３６a： ジ－ｂｏｃ－アミノベンジル-ヒドロキサアミジン(1.5g, 17.75mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.34ml, 1.94mmol)の10mlジクロロメタン混合物をイソプロピルクロロホルメート(17.3ml, 124mmol)で処理し、ついで、一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで処理し、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮すると、1.72g(22%収率)のオフホワイト色の固体を与えた。

【１２１５】

【化４７０】
^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 1.26(6H, d, 7.0Hz), 1.43(9H, s), 2.74(1H, m), 4.78(2H, s), 5.02(2H, br s), 7.30(2H, d, 8.2Hz), 7.64(2H, d, 8.1Hz).

【１２１６】
【化４７１】


【１２１７】
実施例１３６ｂ： 実施例１３６aからの生成物(1.72g, 3.95mmol)を4M塩酸のジオキサン液(20ml, 80mmol)に溶解させ、2時間攪拌した。混合物を300mlのエチルエーテルで希釈し、生ずる沈殿を減圧濾過により収集した。固体を五酸化リン上で高減圧下乾燥させると、1.18g(定量的収率)の明るいピンク色の固体を与えた。m/z（M+H）$^+$236。

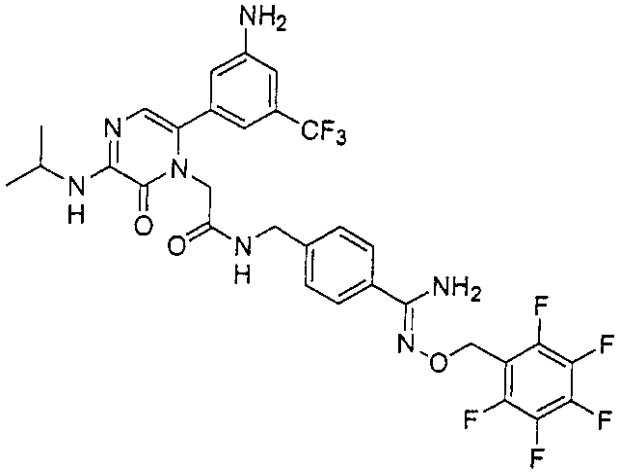
【１２１８】
実施例１３６ｃ： 遊離酸(0.25g, 0.646mmol)および実施例１３６aからの生成物(210mg, 0.775mmol)の3mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.34ml, 1.94mmol)を加え、ついで、ベンズトリアゾール-1-イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.25g, 0.775mmol)を加えた。溶液を1時間攪拌し、ついで、トリフルオロ酢酸(0.28ml, 3.64)で酸性とした。ついで、溶液を5～60%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、240mg(56%収率)の白色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$605。

【１２１９】
【化４７２】
分析： $C_{31}H_{40}N_6O_5$ + 1.10 TFA + 1.00 H_2O 計算値: C, 53.30; H, 5.81; N, 14.98; 測定値: C, 53.30; H, 5.76; N, 14.87.
HRMS 計算値: 605.3194; 測定値: 605.3221
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.09(6H, d), 1.12(6H, d), 1.19(6H, d), 2.70(1H, m), 4.03(2H, m), 4.26(2H, d), 4.36(2H, s), 6.67(3H, s), 6.99(1H, s), 7.11(1H, s), 7.21(2H, d), 7.60 (2H, d), 8.02(1H, d), 8.56(1H, t).

【１２２０】
実施例１３７

【１２２１】

【化４７３】



【１２２２】

実施例１３７： 遊離アミジン(200mg, 0.33mmol)および0-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩(328mg, 1.31mmol)の2mlエタノール溶液をトリエチルアミン(0.41ml, 2.95mmol)で処理し、ついで、シールしたガラス管内で85℃に72時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧で濃縮した。残渣を2mlのメチルスルホキシドで処理し、全て溶解するまで、メタノールを加えた。生ずる溶液を0.28mlのトリフルオロ酢酸で酸性とし、ついで、5～90%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、112mg(36%収率)の明るい黄色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$ 698。

【１２２３】

【化４７４】

分析： $C_{31}H_{27}N_7O_3$ + 2.10 TFA 計算値: C, 45.12; H, 3.13; N, 10.46; 測定値: C, 45.02; H, 3.17; N, 10.44.

HRMS 計算値: 698.2120; 測定値: 698.2111

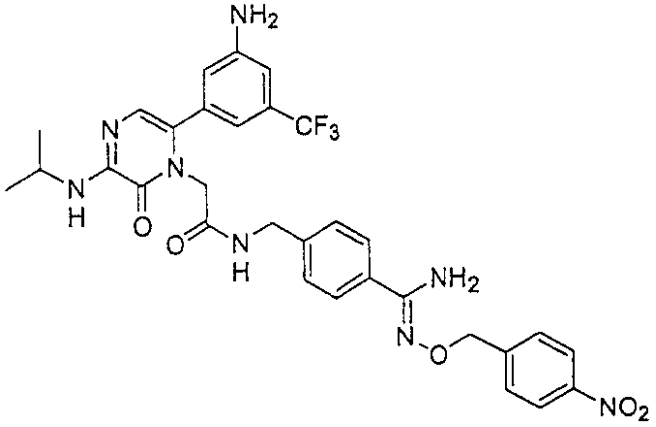
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.23(6H, d), 4.07(1H, m), 4.26(2H, d), 4.33(2H, s), 5.07(2H, s), 6.75(1H, s), 6.77(1H, s), 6.77(1H, s), 6.92(1H, s), 7.17(2H, d), 7.53 (2H, d), 8.59(1H, t).

【１２２４】

実施例１３８

【１２２５】

【化４７５】



【１２２６】

実施例１３８： 遊離アミジン(150mg, 0.246mmol)および0-（4-ニトロベンジル）ヒド

ロキシルアミン塩酸塩(201mg, 0.984mmol)の2mlエタノール溶液をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.43ml, 2.46mmol)で処理し、ついで、シールしたガラス管内で85℃に66時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧で濃縮した。残渣をメチルスルホキシドに溶解し、0.21mlのトリフルオロ酢酸で酸性とした。ついで、10～80%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより溶液を精製すると、106mg(56%収率)の黄色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$653。

【１２２７】

【化４７６】

分析： $C_{31}H_{31}N_8O_5$ + 2.00 TFA + 計算値: C, 47.73; H, 3.78; N, 12.72; 測定値: C, 47.91; H, 3.82; N, 12.90.

HRMS計算値: 653.2442; 測定値: 653.2445

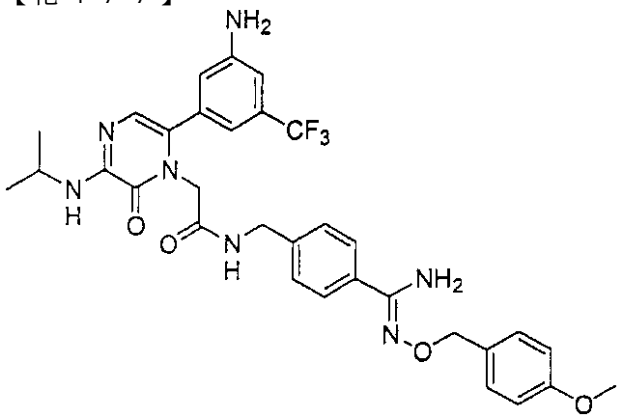
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.22(6H, d), 4.07(1H, m), 4.26(2H, d), 4.33(2H, s), 5.14(2H, s), 6.74(1H, s), 6.76(1H, s), 6.77(1H, s), 6.92(1H, s), 7.18(2H, d), 7.55 (2H, d), 7.67 (2H, d), 8.21 (2H, d), 8.60(1H, t).

【１２２８】

実施例１３９

【１２２９】

【化４７７】



【１２３０】

実施例１３９： 遊離アミジン(200mg, 0.328mmol)および1-〔(アンモニオオキシ)メチル〕-4-メトキシベンゼンクロライド(248mg, 1.31mmol)の2mlエタノール溶液をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.57ml, 3.28mmol)で処理し、ついで、シールしたガラス管内で85℃に20時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧で濃縮した。残渣をメチルスルホキシドに溶解し、0.28mlのトリフルオロ酢酸で酸性とした。ついで、10～80%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより溶液を精製すると、128mg(44%収率)の白色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$638。

【１２３１】

【化４７８】

分析：$C_{32}H_{34}N_7O_4$ + 2.00 TFA + 0.65 H_2O 計算値：C, 49.28; H, 4.28; N, 11.17; 測定値：C, 49.29; H, 4.32; N, 11.18.

HRMS 計算値：638.2697; 測定値：638.2688

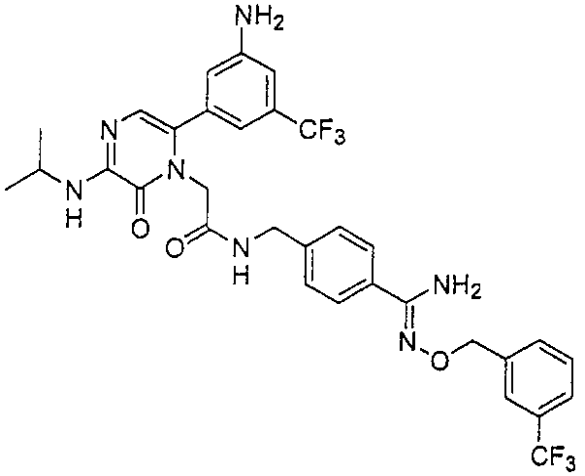
^{1}H NMR(400MHz, DMSO)： 1.22(6H, d), 3.74(3H, s), 4.08(1H, m), 4.29(2H, d), 4.34(2H, s), 4.94(2H, s), 6.74(1H, s), 6.77(1H, s), 6.79(1H, s), 6.92(2H, d), 6.93(1H, s), 7.25(2H, d), 7.38 (2H, d), 7.57 (2H, d), 8.64(1H, t).

【１２３２】

実施例１４０

【１２３３】

【化４７９】



【１２３４】

実施例１４０： 遊離アミジン(200mg, 0.328mmol)および1-〔(アンモニオオキシ)メチル〕-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンクロライド(299mg, 1.31mmol)の2mlエタノール溶液をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.57ml, 3.28mmol)で処理し、ついで、シールしたガラス管内で85℃に44時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧で濃縮した。残渣をメチルスルホキシドに溶解させ、0.28mlのトリフルオロ酢酸で酸性とした。ついで、30～90%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより溶液を精製すると、141mg(49%収率)の白色固体を与えた。m/z (M+H)$^+$676。

【１２３５】

【化４８０】

分析： $C_{32}H_{31}N_7O_3$ + 1.80 TFA 計算値：C, 48.54; H, 3.75; N, 11.13; 測定値：C, 48.54; H, 3.83; N, 11.07.

HRMS 計算値：676.2465; 測定値：676.2468

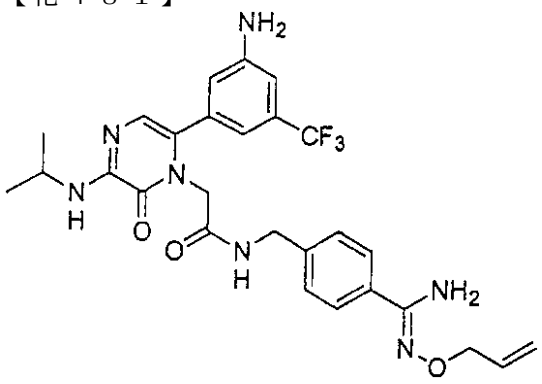
^{1}H NMR(400MHz, DMSO)： 1.22(6H, d), 4.08(1H, m), 4.27(2H, d), 4.33(2H, s), 5.10(2H, s), 6.73(1H, s), 6.77(1H, s), 6.78(1H, s), 6.92(1H, s), 7.20(2H, d), 7.20-7.77(4H, m), 8.60(1H, t).

【１２３６】

実施例１４１

【１２３７】

【化４８１】



【１２３８】

実施例１４１： 遊離アミジン(200mg, 0.328mmol)および0-アリルヒドロキシルアミン塩酸塩(144mg, 1.31mmol)の2mlエタノール溶液をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.57ml, 3.28mmol)で処理し、ついで、シールしたガラス管内で85℃に37時間加熱した。反応混合物を冷却し、0.28mlのトリフルオロ酢酸で処理した。ついで、20～50%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトマトグラフィーにより溶液を精製すると、104mg(41%収率)の白色固体を与えた。m/z (M+H) $^+$ 558。

【１２３９】

【化４８２】

分析： $C_{27}H_{30}N_7O_3$ + 1.80 TFA + 0.50 H_2O 計算値: C, 47.62; H, 4.28; N, 12.70; 測定値: C, 47.62; H, 4.29; N, 12.75.

HRMS 計算値: 558.2435; 測定値: 558.2423

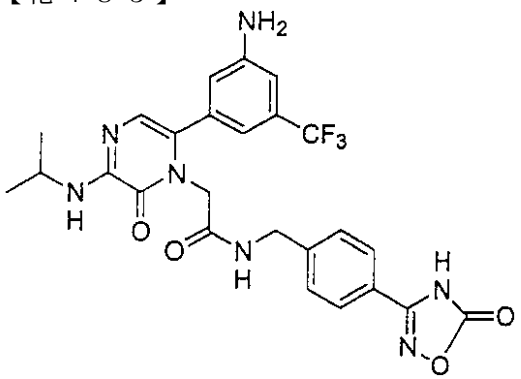
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.22(6H, d), 4.07(1H, m), 4.29(2H, d), 4.34(2H, s), 4.48(2H, d), 5.23(1H, d), 5.36(1H, d), 6.02(1H, m), 6.73(1H, s), 6.77(1H, s), 6.79(1H, s), 6.92(1H, s), 7.26(2H, d), 7.59(2H, d), 8.63(1H, t).

【１２４０】

実施例１４２

【１２４１】

【化４８３】



【１２４２】

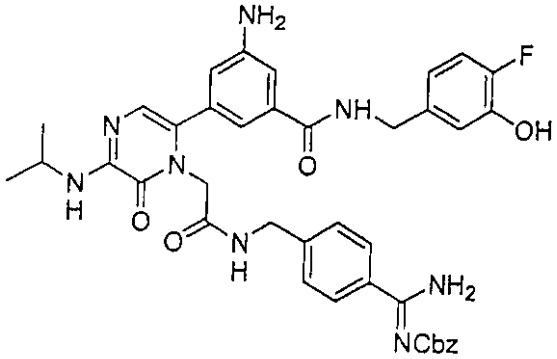
実施例１４２： 遊離酸(150mg, 0.369mmol)および4-アミノメチルベンズジアゾリノン(101mg, 0.442mmol)の2mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.32ml, 1.84mmol)を加え、ついで、ベンゾトリアゾール-1-イルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(141mg, 0.442mmol)を加えた。溶液を1時間攪拌し、トリフルオロ酢酸で酸性とし、5～70%CH_3CN/H_2Oで逆相クロマトグラフィーにより精製すると、35mg(14%収率)の明るい黄色固体を与えた。m/z (M+H) $^+$ 544。

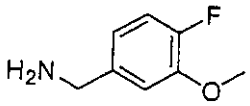
【１２４３】
【化４８４】
分析： $C_{25}H_{24}N_7O_4$ + 1.00 TFA 計算値: C, 49.32; H, 3.83; N, 14.91; 測定値: C, 49.46; H, 4.06; N, 14.67.

HRMS 計算値: 544.1915; 測定値: 544.1914

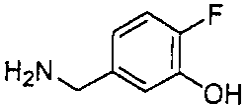
^{1}H NMR(400MHz, DMSO): 1.19(6H, d), 4.05(1H, m), 4.31(2H, d), 4.34(2H, s), 6.69(1H, s), 6.74(1H, s), 6.76(1H, s), 6.72(1H, s), 7.33(2H, d), 7.71(2H, d), 8.65(1H, t).

【１２４４】
実施例１４３
【１２４５】
【化４８５】





【１２４６】
4-フルオロ-3-メトキシベンジルアミン
実施例１４３ａ： 4-フルオロ-3-メトキシベンゾニトリル(2.55g, 16.9mmol)の75mlエタノール液に、0.85gの10%パラジウム担持炭素および7.5mlの(濃)塩酸を加えた。混合物を20psiの水素下Parr装置内で5.5時間振盪した。混合物を濾過し、減圧で濃縮すると、3.19g(99%収率)の明るいピンク色の固体を与えた。m/z（M+H）$^+$156。
【１２４７】
【化４８６】



【１２４８】
5-(アミノメチル)-2-フルオロフェノール
実施例１４３ｂ： 実施例１４３aからの生成物(3.07g, 16.1mmol)の9ml(濃)塩酸液をシールしたガラス管内で125℃に8時間加熱した。溶液を75mlのエタノールで処理し、減圧で濃縮すると、2.88g(定量的収率)の褐色固体を与えた。m/z（M+H）$^+$ 142。
【１２４９】
実施例１４３ｃ： 遊離酸(2.5g, 3.90mmol)の15mlN,N-ジメチルホルムアミド液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.4ml, 31.2mmol)、1-〔3-(ジメチルアミノ)プロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.82g, 4.29mmol)、実施例１４３bからの生成物(0.76g, 4.29mmol)を加え、溶液を週末にかけて攪拌した。溶液を40mlの1M HClおよび210mlの水溶

液に加えた。溶液をN,N-ジイソプロピルエチルアミンで中和し、沈殿を減圧濾過により収集した。2～5%CH_3OH/CH_2Cl_2でシリカゲルクロマトグラフィーにより、固体を精製すると、0.87g(%収率)のオレンジ色の固体を与えた。m/z（M+H）+765。

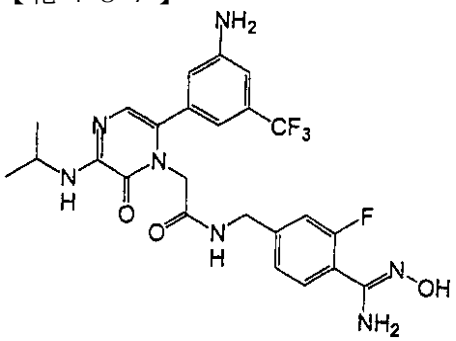
【１２５０】

実施例１４６

N-{4-〔(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル〕-3-フルオロベンジル}-2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミド

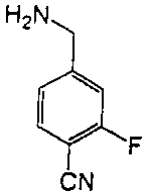
【１２５１】

【化４８７】



【１２５２】

【化４８８】

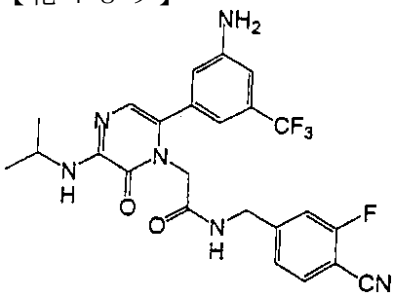


【１２５３】

実施例１４６a： 250mLRBFに、ジ-Boc-4-アミノ-2-フルオロ-ベンゾニトリル(5.4g, 21.4mmol)の4N HClジオキサン(15ml)液を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。L.C.およびM.S.によりチェックして、出発物質を消費させ、生成物に対応する質量を有する新しい生成物を観測した。過剰のHClおよびジオキサンを減圧で除去すると、所望される生成物のHCl塩を与えた。生ずる白色固体は、さらに精製することなく、使用した。M.S.151.01(MH+152.2)。

【１２５４】

【化４８９】



【１２５５】

2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕-N-（4-シアノ-3-フルオロベンジル）アセトアミド

実施例１４６b： 250mLのRBFに、アミン(4.0g, 21.4mmol)および遊離酸(4.0g, 8.26mmol)のDMF(50mL)液を加えた。反応物に、DIEA(8mL)を加えた。反応物を15分間攪拌し、ついで、TBTU(2.89g, 9.0mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。ついで、反応物を水(500mL)に注ぎ、酢酸エチル(200mL)で抽出した。酢酸エチルを再度10%$KHSO_4$で洗浄し、

ついで、$MgSO_4$上で乾燥させた。ついで、有機物を減圧で濃縮すると、実施例１４６bを73%収率で与えた。

【１２５６】

実施例１４６c： 25mLのRBFに、実施例１４６b(1.3g, 2.59mmol)、トリエチルアミン(1ml)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(0.191g, 2.75mmol)を加えた。反応物をエタノール(10mL)中で一晩還流した。生ずる溶液を水およびメタノールで50mLに希釈した。逆相クロマトグラフィーを使用して、反応物を精製すると、標題化合物(1.21g)を87%収率のTFA塩として与えた。

【１２５７】

【化４９０】

NMR (400MHZ, CDCL3): 1H 1.4 ppm (3H, d), 3.34 ppm (1H, m), 4.11 ppm(1H, q), 4.5 ppm (2H, d), 4.51 ppm (1H, s), 6.72 ppm (1H, s), 6.91 ppm (2H, m), 7.08 ppm (1H, s), 7.29 ppm (1H, d), 7.31 ppm (1H, s), 7.6 ppm (2H, m).

測定値: C: 44.30 H: 3.71 N: 13.09

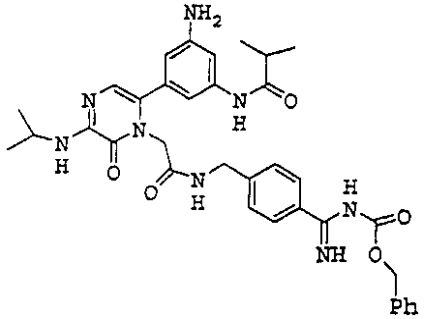
計算値: C: 53.83 H: 4.71 N: 18.31

【１２５８】

実施例１４７

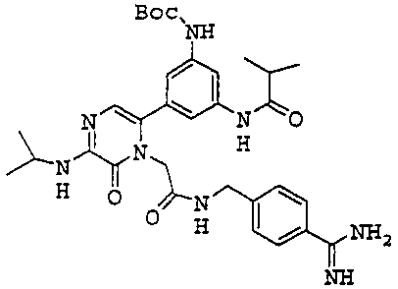
【１２５９】

【化４９１】



【１２６０】

【化４９２】



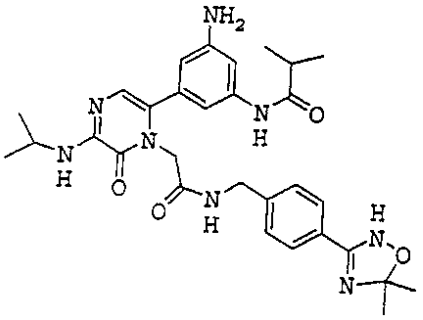
【１２６１】

実施例１４７a： 実施例１９dの生成物(300mg, 0.56mmol)のAcOH(5ml)液にPd/C(100mg)を加えた。混合物を水素化シェーカーに40psiで10時間セットし、ついで、濾過し、濃縮すると、300mgの固体を生成した(99%)。

【１２６２】

実施例１４７b： 0.3g(0.58mmol)の実施例１４７aおよびベンジルクロライドカーボネート(0.13g, 0.75mmol)のTHF(2ml)液に、NMM(75mg, 0.75mmol)を加えた。混合物を3時間攪拌し続けた。混合物を濃縮し、ついで、TFA/CH_2Cl_2を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し続け、ついで、濃縮し、RP-HPLC上で精製すると、85mgの固体を生成した(13%)。

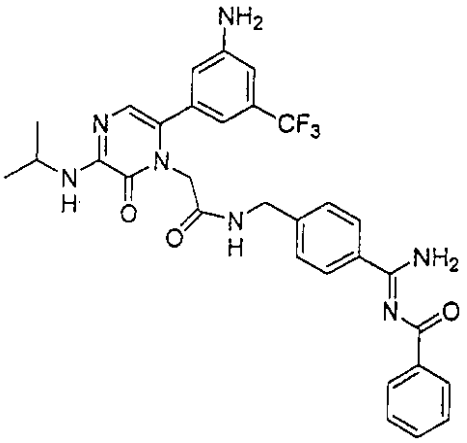
【１２６３】
【化４９３】
HRMS計算値: $C_{35}H_{40}N_8O_5$ (M+H): 653.3194. 測定値: 653.3221.
分析計算値: $C_{35}H_{40}N_8O_5$ + 1.95TFA+1.2H2O:
C: 52.10; H: 4.98; N: 12.49.
測定値: C: 52.11; H: 4.98; N: 12.45.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.10 (d, 6H), 1.24 (d, 6H), 4.11 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.41-7.51 (m, 6H), 7.79 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.70 (t, 1H), 9.74 (s, 1H).

【１２６４】
実施例１４８
【１２６５】
【化４９４】


【１２６６】
実施例１４８： 実施例１９dの生成物(300mg, 0.47mmol)のAcOH(2ml)および2,2-ジメトキシプロパン(2ml)液を70℃まで3時間加熱した。混合物を濃縮し、ついで、TFA/CH_2Cl_2 (2ml/1ml)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し続け、ついで、濃縮し、RP-HPLC上で精製すると、100mgの固体を生成した(27%)。
【１２６７】
【化４９５】
HRMS計算値: $C_{30}H_{38}N_8O_4$ (M+H):575.3089.測定値: 575.3061.
分析計算値: $C_{30}H_{38}N_8O_4$ + 1.6TFA+1.05H2O:
C: 51.32; H: 5.38; N: 14.51.
測定値: C: 51.38; H: 5.41; N: 14.43.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.10 (d, 6H), 1.27 (d, 6H), 1.47 (s, 6H), 2.62 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 4.35(d, 2H), 4.44(s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.40 (bs, 1H), 7.62(d, 2H), 8.61(t, 1H), 9.82 (s, 1H).

【１２６８】
実施例１４９
【１２６９】

【化４９６】



【１２７０】

実施例１４９： 0.5g(1.1mmol)のN,N-ジ-Boc-4-アミノ-(ベンゾイル)ベンズアミジンを25mlCH_2Cl_2/TFA(4：1)中で30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。0.48g(1mmol)の遊離アミジンを、25mLのDMF中、0.35g(1.1mmol)TBTUおよび0.525mL(3mmol)DIPEAの存在で、2時間攪拌しつつ、4-アミノ-(ベンゾイル)ベンズアミジンとカップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過した。粗製の生成物をAcNおよびH_2Oの混合物に溶解させ、(10～50%AcN、30分の)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、45%AcNでの生成物0.365g(51%)を白色固体として生成した。

MH^+=606.2。

【１２７１】

【化４９７】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 8.08-8.02 (d, 1H), 7.96-7.84 (m, 3H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.40-7.34 (d, 1H), 7.05-6.80 (m, 3H), 4.58-4.49 (m, 4H), 4.14-4.00 (m, 1H) および1.40-1.30 (m, 6H).

^{19}FNMR: 400 MHz, CD_3OD: -64.9 (s, 3F)

元素分析: $C_{31}H_{30}N_7O_3F_3$ + 1.5xTFA + 2xH_2O

測定値: C: 50.20 H: 4.41 N: 11.59

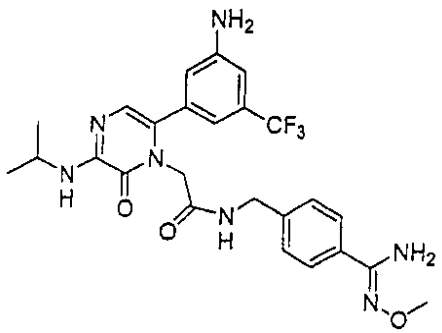
計算値: C: 50.25 H: 4.40 N: 12.06

【１２７２】

実施例１５０

【１２７３】

【化４９８】



【１２７４】

実施例１５０ａ： 3.65g(10mmol)のN,N-ジ-Boc-4-アミノ-ベンズアミドキシムを11mLの1N NaOHに溶解させ、氷浴で冷却した。1.32g(10.5mmol)のジメチルサルフェートを緩やかに加え、混合物を氷浴で4時間攪拌した。溶剤を蒸発させ、(10～50%AcN, 30分の)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で生成物を単離すると、50%AcNでの1.3g(34%)生成物をオイルとして生成した。MH^+=380.6。

【１２７５】

実施例１５０ｂ： 0.42g(1.1mmol)のN,N-ジ-Boc-4-アミノ-0-メチル-ベンズアミドキシムを25mLCH_2CCl_2/TFA(4：1)]中で30分間脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。0.48g(1mmol)の遊離酸を、25mLのDMF中、16時間攪拌しつつ、0.35g(1.1mmol)TBTUおよび0.7mL(4mmol)DIPEAの存在で、4-アミノ-0-メチル-ベンズアミドキシムとカップリングさせた。DMFを蒸発させ、200mLの水を加えることにより、生成物を沈殿させ、濾過した。粗製の生成物をAcNおよびH_2Oの混合物に溶解させ、(10～50%AcN, 30分の)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、40%AcNでの標題生成物0.13g(17%)を白色固体として生成した。

MH+=532.3。

【１２７６】

【化４９９】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.70-7.64 (d, 2H), 7.46-7.38 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.84 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 3H)および1.40-1.32 (m, 6H).

^{19}FNMR: 400 MHz, CD_3OD: -65.0 (s, 3F)

元素分析： $C_{25}H_{28}N_7O_3F_3$ + 1.5xTFA + 2.1xH_2O

測定値： C: 45.41 H: 4.24 N: 12.92

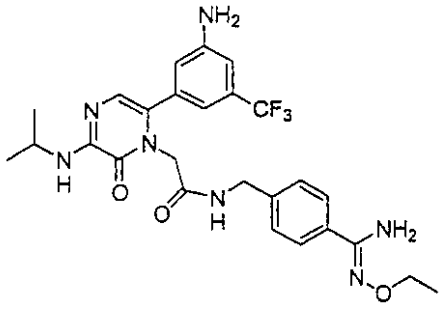
計算値： C: 45.42 H: 4.59 N: 13.24

【１２７７】

実施例１５１

【１２７８】

【化５００】



【１２７９】

実施例１５１： 0.51g(1.3mmol)のN,N-ジ-Boc-0-４-アミノ-エチル-ベンズアミドキシムを25mLのCH_2CCl_2/TFA(4：1)中、30分で脱保護し、溶剤を完全に蒸発乾固させた。0.58g(1.3mmol)の遊離酸を、25mLのDMF中、16時間攪拌しつつ、0.48g(1.5mmol)TBTUおよび0.7mL(4mmol)DIPEAの存在で、４－アミノ-0-エチル-ベンズアミドキシムとカップリングさせた。DMFを蒸発させ、AcNおよびH20の混合物に粗製の生成物を溶解させ、(10～50%AcN, ３０分の)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製すると、42%AcNでの標題生成物0.39g(50%)を白色吸湿性固体として生成した。

MH^+=546.4。

【１２８０】

【化５０１】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.70-7.64 (d, 2H), 7.48-7.42 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90-6.84 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H)および1.43-1.34 (m, 9H).

^{19}FNMR: 400 MHz, CD_3OD: -64.8 (s, 3F)

元素分析: $C_{26}H_{30}N_7O_3F_3$ + 2xTFA + 1.8xH_2O

測定値: C: 44.73 H: 4.23 N: 12.06

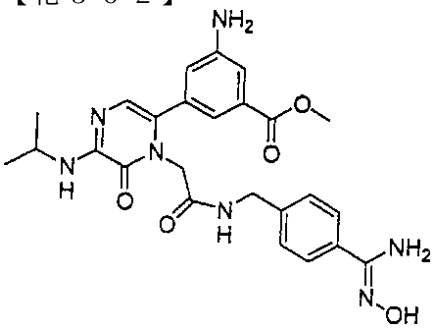
計算値: C: 44.70 H: 4.45 N: 12.16

【１２８１】

実施例１５２

【１２８２】

【化５０２】



【１２８３】

実施例１５２： 0.31g(0.65mmol)のニトリル化合物を25mLのEtOHに溶解させ、それを0.14g(2mmol)のヒドロキシルアミン・HClおよび0.7mL(4mmol)のDIPEAの存在で、3時間還流した。溶剤を蒸発させ、(10～50%AcN, 30分)のアセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で精製した。収率：白色固体として0.22g(46%)。

MH^+=508.4。

【１２８４】

【化５０３】

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.66-7.60 (d,.2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.90-6.86 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H) and 1.40-1.34 (m, 6H).

元素分析: $C_{25}H_{29}N_7O_5$ + 1.5xTFA + 1.2H_2O

測定値: C: 48.19 H: 4.70 N: 13.95

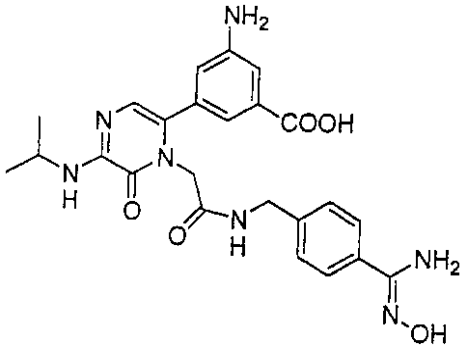
計算値: C: 48.03 H: 4.74 N: 14.00

【１２８５】

実施例１５３

【１２８６】

【化５０４】



【１２８７】

実施例１５３： 0.33g(0.45mmol)の実施例１５２のメチルエステルを15mLのMeOHに溶解させ、1.5mLの1N LiOHを加えることにより加水分解した。10分間攪拌後、3mLのAcOHを加え、(0～40%AcN, 30分の)アセトニトリル勾配を使用して、分取用HPLC上で混合物を精製した。19%AcNで生成物ピークを収集すると、白色固体として、0.22g(69%)を生成した。

【１２８８】

【化５０５】

MH^+ =494.3 and MNa^+=516.2

^{1}HNMR: 400 MHz, CD_3OD: 7.52 (s, 1H), 7.51-7.44 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.16-7.10 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H) and 1.30-1.21 (m, 6H).

元素分析: $C_{24}H_{27}N_7O_5$ + 2.8xTFA +1.5xH_2O

測定値: C: 42.30 H: 4.00 N: 11.80

計算値: C: 42.33 H: 3.94 N: 11.67

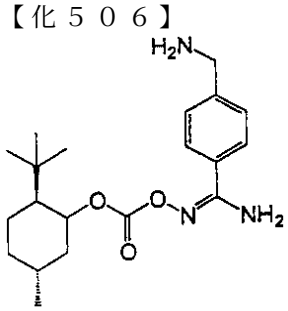
【１２８９】

実施例１５５a： 250mLのRBFに、NaH(0.54g, 14mmol, 鉱油中60%)のTHF(25mL)液を加えた。反応物を0℃まで冷却した。スラリーに、オキシム(5g, 13.7mmol)を加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物に、(－)-メンチルクロロホルメート(2.99g, 13.7mmol)を加えた。反応物を4時間攪拌し、それを室温まで温めた。反応物を水でクエンチし、有機物を酢酸エチル(100mL)で抽出した。合わせた有機物を、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧で濃縮した。生ずるオイルをシリカ上で精製すると、実施例１５５a(3.8g)を50%収率で与えた。

M.S.547.68(MH+548.7)。

【１２９０】

【化５０６】



【１２９１】

4-(アミノメチル)-N'-〔({〔(2S,5R)-2-t-ブチル-5-メチルシクロヘキシル〕オキシ}カルボニル)オキシ〕ベンゼンカルボキシイミダミド

実施例１５５ｂ： 250mLのRBFに、Ex-10a(1.8, 3.29mmol)の4N HCl/ジオキサン(20mL)を加えた。反応物を2時間攪拌し、L.C.およびM.S.により完了させた。過剰のHClおよびジオキサンを減圧で除去すると、実施例１５５bをHCl塩および白色粉末として与えた。生成物は、さらに精製することなく、使用した。
M.S.285.43(MH+286.5)。

【１２９２】

実施例１５５ｃ： 250mLのRBFに、実施例１５５b(1.38g, 3.29mmol)を加え、酸(1.3g, 2.7mmol)を加え、DIEA（8mL）のDMF(30mL)液を加えた。溶液に、TBTU(1.3g, 4.11mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌した。反応物に、10%$KHSO_4$(100mL)および酢酸エチル(200mL)を加えた。有機物を収集し、塩水で洗浄し、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させた。有機物を、ついで、減圧で濃縮し、生ずるオイルをシリカ上で精製すると、Ex-10(1.3g)を69%収率で与えた。

【１２９３】

【化５０７】

NMR (400MHZ, CDCL3): 1H 0.85 ppm (3H, d), 0.98 ppm (6H, t), 1.12 ppm(2H, m), 1.2 ppm (6H, d), 1.38 ppm (1H,m), 1.45 ppm (1H, m), 1.63 ppm (2H, d), 2.0 ppm (1H, s), 3.30 ppm (1H, s), 4.0 ppm (1H, m), 4.15 ppm (1H, m), 4.26 ppm (2H, d), 4.31 ppm (2H, s), 4.55 ppm (1H, dt)), 5.8 ppm (2H, bs), 6.69 ppm (1H, s), 6.80 ppm (4H, d), 6.85 ppm (2H, m), 7.21 ppm (2H, d), 7.62 ppm (2H, d), 8.6 ppm (1H, t).

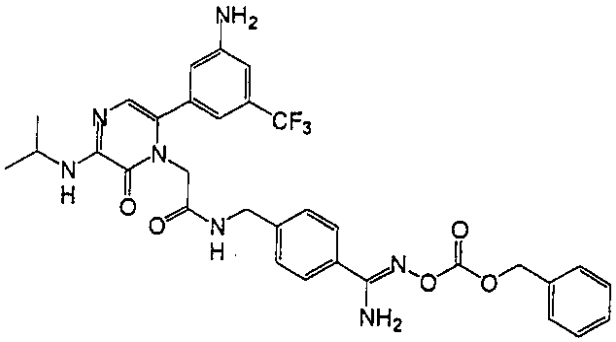
【１２９４】

実施例１５６

N-{4-〔(Z)-アミノ({(ベンジルオキシ)カルボニル〕オキシ}イミノ)メチル〕ベンジル}-2-〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕アセトアミド

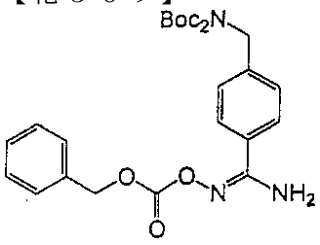
【１２９５】

【化５０８】



【１２９６】

【化５０９】



【１２９７】

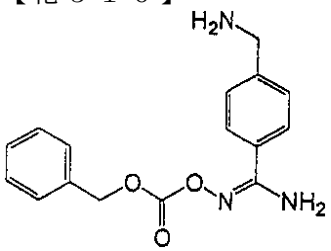
ジ(t-ブチル)4-〔(E)-アミノ({(ベンジルオキシ)}カルボニル〕オキシ}イミノ)メチル〕

ベンジルイミドジカーボネート

実施例１５６ａ： 250mLのRBFに、NaH(0.54g, 14mmol, 鉱油中60%)のTHF(25mL)液を加えた。反応物を0℃まで冷却した。スラリーに、オキシム(5g, 13.7mmol)を加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物に、Cbz-OSu(3.4g, 13.7mmol)を加えた。反応物を4時間攪拌し、それを室温まで温めた。反応物を水でクエンチし、有機物を酢酸エチル(100mL)で抽出した。合わせた有機物を、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させ、減圧で濃縮した。生ずるオイルをシリカ上で精製すると、Ex-15a(4.81g)を70%収率で与えた。
M.S.499.56(MH+500.8)。

【１２９８】

【化５１０】



【１２９９】

4-(アミノメチル)-N'-{〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕オキシ}ベンゼンカルボキシイミダミド

実施例１５６ｂ： 250mLのRBFに、実施例１５６a(1.17g, 2.34mmol)の4N HCl/ジオキサン(10mL)液を加えた。反応物を2時間攪拌し、L.C.およびM.S.により完了させた。過剰のHClおよびジオキサンを減圧で除去すると、実施例１５６bをHCl塩および白色粉末として与えた。生成物は、さらに精製することなく、使用した。
M.S.299.45(MH+300.2)。

【１３００】

実施例１５６ｃ： 実施例１５６bからの250mLフラスコに、酸(1.07g, 2.2mmol)およびDIEA(8mL)のDMF(50mL)液を加えた。溶液に、TBTU(1.3g, 4.11mmol)を加えた。反応物を一晩攪拌した。反応物に、10%$KHSO_4$(100mL)および酢酸エチル(200mL)を加えた。有機物を収集し、塩水で洗浄し、ついで、$MgSO_4$上で乾燥させた。ついで、有機物を減圧で濃縮し、生ずるオイルをシリカ上で精製すると、Ex－15(0.75g)を52%収率で与えた。

【１３０１】

【化５１１】

M.S. 651.65(MH+652.6)

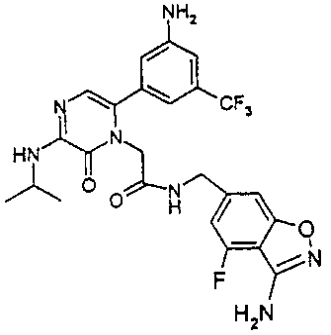
NMR (400MHZ, CDCL3): 1H 1.19 (6H, d), 4.08 ppm (1H, q), 4.28 ppm (2H, d), 4.35 ppm (2H, s), 6.68 ppm (1H, s), 6.79 ppm (4H, m), 6.9 ppm (1H, s), 7.22 ppm (2H, d), 7.4 ppm (6H, m), 7.60 ppm (2H, d), 8.61 ppm (1H, t).

【１３０２】

実施例１５７

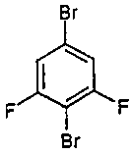
【１３０３】

【化５１２】



【１３０４】

【化５１３】



【１３０５】

2,5-ジブロモ-1,3-ジフルオロベンゼン

実施例１５７ａ： 4-ブロモ-2,6-ジフルオルアニリン(100.0g, 0.48mol)のCH_3CN(600ml)溶液に、$CuBr_2$(214.0g, 0.95mol)を加えた。生ずる混合物を5℃まで冷却し、t-ブチルナイトライト(99.0g, 0.99mol)を20分間かけて滴下した。反応物をさらに2時間室温で攪拌し、ついで、全混合物を$CHCl_3$(1.5L)および2N HCl(1.0L)の混合物間で分配した。層を分離し、水層を再度$CHCl_3$で抽出した。クロロホルム層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、96.0gの実施例１５７a(73%)を白色固体として与えた。

【１３０６】

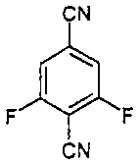
【化５１４】

MS(EI,70ev): m/z 272(M^+,100), 191(40), 112(80); 計算値:

$C_6H_2Br_2F_2$ = 271.88

【１３０７】

【化５１５】



【１３０８】

2,6-ジフルオロテレフタロニトリル

実施例１５７ｂ： 実施例１５７a、2,5-ジブロモ-1,3-ジフルオロベンゼン(49.0g, 180mmol)のDMF(500ml)溶液に、CU(I)CN(48.0g, 0.54mol)を加えた。反応物を185℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Merk, 230－400メッシュSiO_2, クロロホルム：ヘキサン；８：２)により精製すると、19.0gの実施例１５７b(64%)を明るい黄色固体として与えた。

【１３０９】

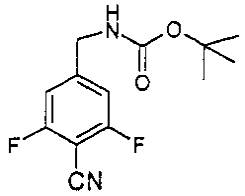
【化５１６】

MS(EI,70ev): m/z 164(M^+,100), 137(12), 113(01); 計算値:

$C_8H_2F_2N_2$ = 164.0

【１３１０】

【化５１７】



【１３１１】

t-ブチル4-シアノ-3,5-ジフルオロベンジルカルバメート

実施例１５７ｃ： 実施例１５７ｂ、2,6-ジフルオロ-テレフタロニトリル、(18.87g, 115mmol)の95%エタノール(200ml)溶液に、PtO_2(2.0g, 10%w/w)を加え、続いて、ジ-t-ブチル-ピロカーボネート(27.59g, 126mmol)を加えた。混合物を60psiの水素下室温で16時間攪拌した。セライトを介する濾過により、触媒を除去した。濾液を濃縮し、粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Merck, 230－400メッシュSiO_2, ヘキサン：酢酸エチル；８：２)により精製すると、15.0gの実施例１５７ｃを白色固体として与えた。

【１３１２】

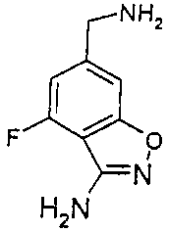
【化５１８】

HRMS 269.1069 測定値: $C_{13}H_{14}F_2N_2O_2$; 269.1096 計算値:

^{1}H NMR, 300 MHz, DMSO-d_6 δ 7.55 (bt, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

【１３１３】

【化５１９】



【１３１４】

6-(アミノメチル)-4-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン

実施例１５７ｄ： カリウムt-ブトキシド(1.08g, 9.7mmol)およびアセトキシム(707mg, 9.7mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(40ml)溶液を室温で30分間攪拌した。この溶液に、実施例１５７ｃ、t-ブチル4-シアノ-3,5-ジフルオロベンジルカルバメート(2.36g, 8.8mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(20ml)溶液を加えた。生ずる反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を濃縮し、酢酸エチル(250ml)と塩化アンモニウム飽和水溶液(150ml)との間で分配した。酢酸エチル層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過により固体を除去し、濾液を濃縮した。残渣を95%エタノール(40ml)、水(35ml)および濃HCl（20ml）で処理し、この混合物を80℃に3時間加熱した。反応混合物を濃縮し、4N水酸化ナトリウムで、pHを～9に調節した。得られる固体を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮すると、840mgの実施例１５７d(53%)を褐色固体として与えた。

【１３１５】

【化５２０】
MS(EI,70ev): m/z 181(M^+,100), 161(85), 153(37),83 (37) 計算値:

$C_8H_8FN_3O$ = 181.17

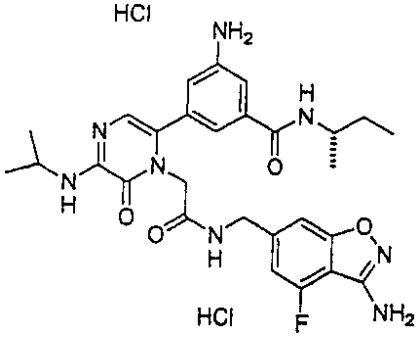
^1H NMR, 400 MHz, DMSO-d_6 δ 7.28 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.82 (s, 2H).

【１３１６】
実施例１５７ｅ： カルボン酸、〔6-〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-（イソプロピルアミノ）-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸(890mg, 2mmol)、ベンジルアミン、6-(アミノメチル-4-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン、実施例１５７d(400mg, 2.2mmol)およびHOBT-H_2O(2.7g, 20mmol)をフラスコ内に入れた。DMF(10ml)およびCH_2CCl_2(40ml)を加えた。この攪拌溶液に、高分子DCC樹脂(8.28g, 1.38mmol/gの負荷, 14mmol)およびトリエチルアミン(1.39ml)を加え、生ずる混合物を一晩攪拌した。濾過により、樹脂を除去した。濾液を濃縮し、(RP, 10～90%勾配, 0.1%TFA中アセトニトリル)分取用HPLCにより残渣を精製すると、380mgの実施例157eを明るい黄色固体として与えた。
LCMS(0.1%TFA中5～95%アセトニトリルで14分間かけて)：保持時間=4.15分；$(M+H)^+$ =534。

【１３１７】
【化５２１】
^1H-NMR, 400 MHz, DMSO-d_6 δ 8.71 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.78 (s 1H), 6.70 (s, 1H), 6.27 (s, 1H),5.79 (s, 1H), 4.38 (d, J 6.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.07 (m, 1H) 1.20 (d, J = 7.3 Hz, 6H).

【１３１８】
実施例１５８

【１３１９】
【化５２２】



【１３２０】
実施例１５８： カルボン酸、〔3-(イソプロピルアミノ)-6-〔3-({〔(1S)-1-メチルプロピル〕アミノ}カルボニル)－５－アミノフェニル〕-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸(褐色固体, M+H=475)(400mg, 0.84mmol)、ベンジルアミン、6-(アミノメチル)-4-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン, 実施例157d(236mg, 0.93mmol)およびHOBt-H_2O(153mg, 1.00mmol)をDMF(16mL)およびCH_2CCl_2(100mL)に溶解させた。この緩やかに攪拌した溶液に、高分子DCC樹脂(4.00g, 負荷1.38mmol/g, 5.52mmol)およびトリエチルアミン(0.5mL)を加え、生ずる混合物を一晩攪拌した。濾過により、樹脂を除去した。濾液を濃縮し、(RP, 0.1%TFA中アセトニトリル勾配)分取用HPLCにより、残渣を精製した。1N HClとの同時蒸発は、120mgの実施例１５８(22%)を白色固体として与えた。
LCMS(RP, 0.1%酢酸アンモニウム中15～50%の勾配アセトニトリルで14分かけて)：保持時

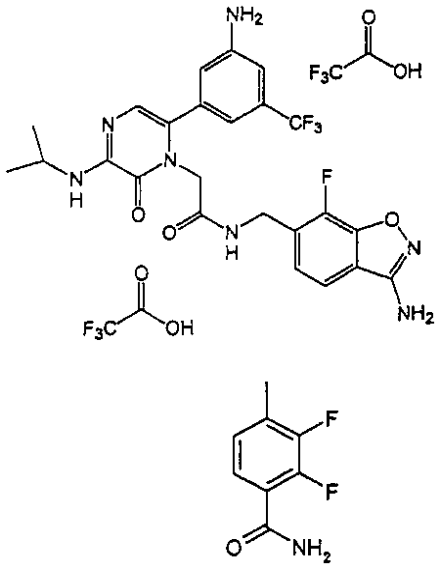
間=5.72；(M+H)+=565。

【１３２１】

実施例１５９

【１３２２】

【化５２３】



【１３２３】

2,3-ジフルオロ-4-メチルベンズアミド

実施例１５９ａ： NH_4OH(350mL)およびトルエン(450mL)の溶液に、0℃で、2,3-ジフルオロ-4-メチルベンゾイルクロライド(35g, 184mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。沈殿を濾過し、乾燥させると、実施例１５９aを白色固体として与えた。LCMS（RP, 0.1%酢酸アンモニウム中15～90%勾配）：保持時間=3.43；(M+H)+=172。

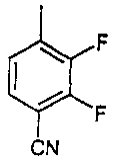
【１３２４】

【化５２４】

^{1}H NMR, 300 MHz, DMSO-d_6 δ 7.62-7.78 (broad m, 2 H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 2.29 (d, J = 2.10-long range F-coupling, 3H).

【１３２５】

【化５２５】

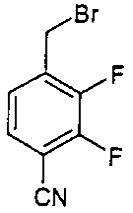


【１３２６】

2,3-ジフルオロ-4-メチルベンゾニトリル

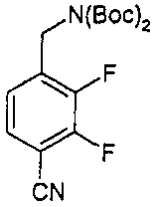
実施例１５９ｂ： 2,3-ジフルオロ-4-メチルベンズアミド、実施例１５９a(28.9g, 169mmol)のCH_2CCl_2(1L)およびTEA(47.1mL、338mmol)液に、0℃で、トリフリックアンハイドライド(triflic anhydride)(45.4mL、338mmol)を滴下した。反応物を一晩かけて周囲温度まで到達させた。混合物を塩水およびH_2O(各1L)でクエンチし、有機層を分離し、続いて、水層をCH_2CCl_2(3x1L)で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルを介して10：1のヘキサン/酢酸エチルで混合物を濾過した。生成物は、最初に、溶離し、収集し、濃縮すると、Ex-23bを与えた。LCMS（RP, 0.1%酢酸アンモニウム中15～90%アセトニトリル勾配で14分かけて）：保持時間=6.43分；(M+MeOH+H)+＝186。

【１３２７】
【化５２６】



【１３２８】
4-(ブロモメチル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリル
実施例１５９ｃ： 2,3-ジフルオロ-4-メチルベンゾニトリル、実施例１５９b(3.23g, 21.1mmol)のCCl_4(75ml)液に、過酸化ベンゾイル(1.05g, 4.22mmol)およびN-ブロモコハク酸イミド(4.55g, 25.3mmol)を加え、生ずる混合物を8時間加熱還流した。反応物を冷却し、CH_2CCl_2(75mL)で希釈し、H_2Oおよび塩水(各75mL)で洗浄した。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィー(Merck, 230－400メッシュSiO_2, 80：1ヘキサン/酢酸エチル)により精製すると、実施例１５９cを白色固体として与えた。
LCMS（RP, 0.1%酢酸アンモニウム中15～90%アセトニトリル勾配で14分かけて）：保持時間=6.83分；$(M+H)^+$＝232。
【１３２９】
【化５２７】
^{1}H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$ δ 7.42-7.27 (m, 2H), 4.49 (d, J = 1.2 Hz - long range F-coupling, 2H).

【１３３０】
【化５２８】

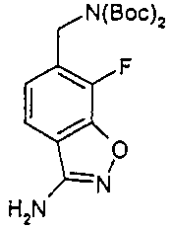


【１３３１】
ジ(t-ブチル)4-シアノ-2,3-ジフルオロベンジルイミドジカーボネート
実施例１５９ｄ： NaH(1.09g, 27.2mmol)およびジ-t-ブチルイミドジカルボキシレートのTHF(50mL)溶液に、4-(ブロモメチル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリル、実施例１５９c(5.73g, 24.7mmol)のTHF(50mL)液を加えた。反応物を周囲温度で16時間攪拌し、濃縮した。残渣をエーテル(100mL)に採り、H_2Oおよび塩水(各100mL)で洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質をフラッシュクロマトグラフィー(Merck, 230－400メッシュSiO_2, 100：1$CHCl_3$/MeOH)により精製すると、実施例１５９dを白色固体として与えた。
LCMS（RP, 0.1%酢酸アンモニウム中15～90%アセトニトリル勾配で14分かけて）：保持時間=9.19分；負イオンモード(M－H)-＝367。
【１３３２】
【化５２９】
^{1}H-NMR, 300 MHz, $CDCl_3$ δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H) 4.89 (s, 2H), 1.46 (s, 18H).

^{19}F-NMR, 282 MHz, $CDCl_3$ δ -131.40 (m, 1F), -140.09 (m, 1F)

【１３３３】

【化５３０】



【１３３４】

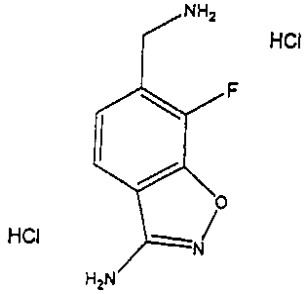
ジ(t-ブチル)(3-アミノ-7-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール－６－イル)メチルイミドジカーボネート

実施例１５９e： アセトヒドロキサム酸(2.46g, 32.8mmol)およびカリウムt-ブトキシド(3.87g, 32.8mmol)のDMF(150mL)溶液を周囲温度で0.5時間撹拌した。この混合物に、ジ(t-ブチル)4-シアノ-2,3-ジフルオロベンジルカルバメート、実施例１５９dのDMF(20ml)液を加え、反応物を室温で16時間撹拌した。混合物を塩水(20ml)および酢酸エチル(20ml)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3x20mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、実施例１５９eを与えた。

LCMS（RP, 0.1%酢酸アンモニウム中15～90%アセトニトリル勾配で14分かけて）：保持時間=8.24；$(M+H)^+$＝382；HRMS（M+Na）$^+$ $C_{18}H_{24}FN_2O_5Na$についての測定値；404.159；計算値：404.1592。

【１３３５】

【化５３１】



【１３３６】

6-(アミノメチル)-7-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-３-アミン二塩酸塩

実施例１５９f： ジ(t-ブチル)4-シアノ-2,3-ジフルオロベンジルイミドジカーボネート、実施例１５９eおよび４N HClのジオキサン溶液を室温で16時間撹拌した。反応物を濃縮すると、Ex-23fを白色固体として与えた。

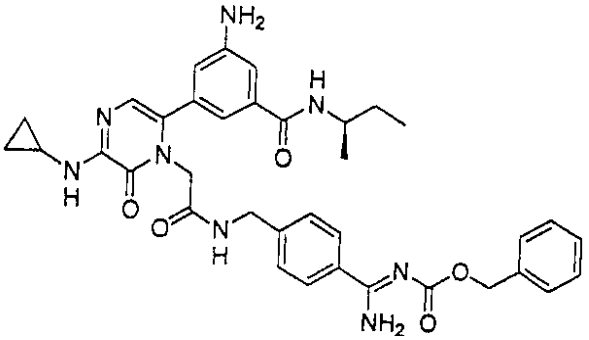
LCMS（RP, 0.1%TFA中5～90%アセトニトリル勾配で14分かけて）： 保持時間=1.14分。（M+H）$^+$＝182；.HRMS（M+H）$^+C_8H_9FN_2O$についての測定値；82.0734；計算値：182.0724。

【１３３７】

実施例１５９g： カルボン酸、〔3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-(イソプロピルアミノ)-2-オキソピラジン-1(2H)-イル〕酢酸、(461mg, 1.00mmol)およびHOBt-H_2O(153mg, 1.00mmol)をフラスコに入れた。DMF(20mL)およびCH_2CCl_2(100mL)を加えた。この緩やかに撹拌した溶液に、高分子DCC樹脂(4g, 負荷1.4mmol/g, 5.6mmol)を加えた。混合物を周囲温度で1時間撹拌し、続いて、ベンジルアミン、6-（アミノメチル）-7-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン二塩酸塩、実施例１５９f(350mg, 1.40mmol)のDMF(75mL)、CH_2CCl_2(25mL)および過剰のTEA(3mL)を加えた。生ずる混合物を一晩撹拌し、続いて、40℃まで1時間緩やかに加熱した。樹脂を濾過し、残渣を分取用HPLC（RP, 0.1%TFA中5～90%アセトニトリル勾配）により精製すると、261mg(34%)の実施例１５９gを非晶質の固体として与えた。

LCMS（RP, 0.1%酢酸アンモニウム中15～90%アセトニトリルで14分かけて）：保持時間=6.72分；$(M+H)^+$＝534, 負イオンモード(M－H)-＝532。

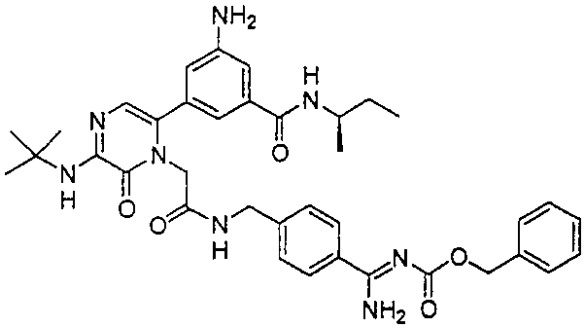
【１３３８】
実施例１６０
【１３３９】
【化５３２】



【１３４０】
実施例１６０：
【１３４１】
【化５３３】

^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d_7) δ 9.51 (br s, 2H), 8.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.48-7.31 (m, 7H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.55 (br s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.78-0.65 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMF-d_7) δ 167.95, 167.50, 166.9, 165.0, 152.15, 151.95, 149.9, 144.3, 138.2, 137.4, 134.1, 133.8, 130.4, 129.0, 128.59, 128.49, 128.38, 127.7, 122.0, 117.8, 116.7, 114.2, 66.9, 48.6, 47.4, 42.9, 29.8, 24.4, 20.5, 11.0, 6.7; HRMS(ES) 計算値: $C_{36}H_{41}N_8O_5$ 665.3194, 測定値: 665.3230.

【１３４２】
実施例１６１
【１３４３】
【化５３４】



【１３４４】
実施例１６１：
【１３４５】

【化５３５】

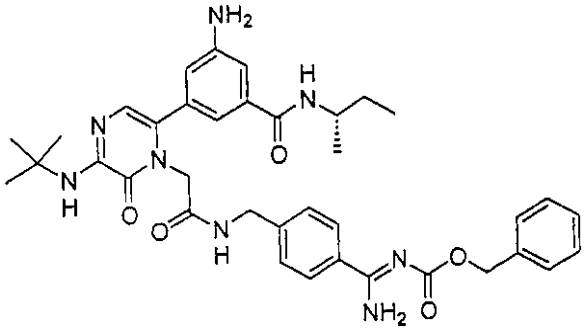
^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d_7) δ 9.50 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 4H), 7.48-7.31 (m, 7H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.06-3.96 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 11H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMF-d_7) δ 168.0, 167.45, 166.95, 165.2, 152.5, 150.0, 149.9, 144.3, 138.3, 137.4, 134.1, 133.9, 129.81, 129.01, 128.58, 128.51, 128.37, 127.7, 121.6, 117.9, 116.6, 114.2, 66.9, 51.5, 48.8, 47.4, 43.0, 29.8, 28.5, 20.5, 11.0; HRMS(ES)計算値: $C_{37}H_{45}N_8O_5$ 681.3507, 測定値:681.3498.

【１３４６】

実施例１６２

【１３４７】

【化５３６】



【１３４８】

実施例１６２：

【１３４９】

【化５３７】

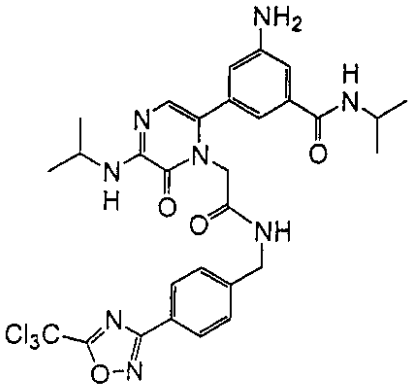
^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d_7) δ9.50 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07-8.00 (m, 4H), 7.48-7.30 (m, 11H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 11H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMF-d_7) δ 168.0, 167.45, 166.96, 165.2, 152.5, 150.02, 149.93, 144.3, 138.3, 137.4, 134.1, 133.9, 129.82, 129.02, 128.58, 128.52, 128.38, 127.8, 121.6, 117.9, 116.6, 114.2, 66.9, 51.5, 48.8, 47.4, 43.0, 29.8, 28.5, 20.5, 11.0; HRMS(ES)計算値:$C_{37}H_{45}N_8O_5$ 681.3507,測定値:681.3494.

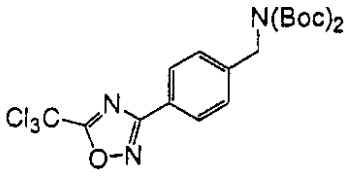
【１３５０】

実施例１６３

【１３５１】

【化５３８】





【１３５２】

実施例１６３ａ： ジ-Boc-4-アミノ-ヒドロキシベンズアミジン(3.0g, 8.2mmol)およびピリジン(3.3ml)のジクロロメタン(9ml)攪拌混合物を氷浴で冷却し、これに、無水トリフルオロ酢酸(3.3ml, 18.1mmol)を緩やかに3回に分けて5分かけて加えた。反応物を周囲温度で20時間攪拌した。(80～100%ジクロロメタン/ヘキサンの)シリカゲルクロマトグラフィーにより、反応物を精製すると、3.17gの無色の固体を与えた。

【１３５３】

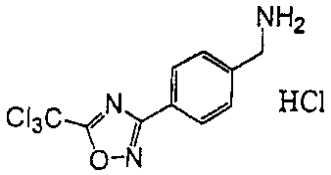
【化５３９】

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

1.51 (s, 18H), 4.89 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

【１３５４】

【化５４０】



【１３５５】

実施例１６３ｂ： 実施例１６３a(3.07g、6.2mmol)のジオキサン(60ml)溶液に、周囲温度で3時間攪拌しつつ、4N HCl/ジオキサン(40ml)を加えた。反応物を減圧で濃縮すると、2.05gのオフホワイト色の固体を与えた。

【１３５６】

【化５４１】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.2 (s, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.64 (br s, 3H).

【１３５７】

実施例１６３ｃ： 遊離酸(0.3g, 0.77mmol)、実施例１６３b(0.317g, 0.86mmol)およびN-メチルモルホリン(0.3ml, 2.73mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)攪拌溶液に、TBTU(0.31g, 0.96mmol)を加えた。攪拌を周囲温度で18時間継続した。反応物を水で希釈し、生ずる固体を減圧濾過により収集し、水で洗浄し、風乾した。酢酸エチル/クロロホルム/ヘキサンから固体を結晶化させると、0.15g(30%収率)のオフホワイト色の固体を与えた。

【１３５８】

【化５４２】

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24 (d, J = 6.3Hz, 6H), 4.04-4.19 (m, 2H), 4.40 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00-8.08 (m, 3H), 8.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H). HRMS(ES)計算値: $C_{29}H_{32}N_8O_4Cl_3$ (M+H)： 661.1607. 測定値: 661.1633.

分析計算値: $C_{29}H_{31}N_8O_4Cl_3$: C, 52.62; H, 4.72; N, 16.93.

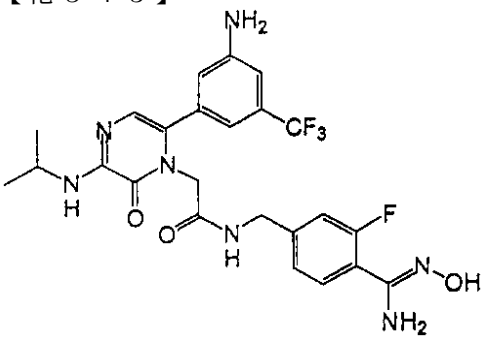
測定値: C, 52.86; H, 4.74; N, 16.17.

【１３５９】

実施例１６４

【１３６０】

【化５４３】



【１３６１】

実施例１６４： 25mlのRBFに、遊離アミジン(1.3g, 2.59mmol)、トリエチルアミン(1ml)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(0.191g, 2.75mmol)を加えた。反応物をエタノール(10ml)中で一晩還流させた。生ずる溶液を水およびメタノールで50ｍmLに希釈した。逆相クロマトグラフィーを使用して、反応物を精製すると、標題化合物(1.21g)をTFA塩として87%収率で与えた。

【１３６２】

【化５４４】

NMR (400MHZ, CDCL3): ^{1}H 1.4 ppm (3H, d), 3.34 ppm (1H, m), 4.11 ppm(1H, q), 4.5 ppm (2H, d), 4.51 ppm (1H, s), 6.72 ppm (1H, s), 6.91 ppm (2H, m), 7.08 ppm (1H, s), 7.29 ppm (1H, d), 7.31 ppm (1H, s), 7.6 ppm (2H, m).

測定値: C: 44.30 H: 3.71 N: 13.09

計算値: C: 53.83 H: 4.71 N: 18.31

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/31468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4965 C07D241/20 C07D413/12 A61K31/497 C07D407/12
C07D471/04 C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 69834 A (NEUMANN WILLIAM L ;CASE BRENDA (US); FENTON RICK (US); HUANG WEI () 23 November 2000 (2000-11-23) page 3, line 14 - line 24; examples 25,27,32,40-43,73,76	1-13, 16-62, 65-74, 77-87
A	WO 99 59591 A (STANTON MATTHEW G ;BALANI SURESH K (US); MERCK & CO INC (US); SAND) 25 November 1999 (1999-11-25) page 2, line 15 -page 8, line 5	1-13, 16-62, 65-75, 77-87
A	WO 98 17274 A (KOLATAC CHRISTINE ;COBURN CRAIG (US); MERCK & CO INC (US); RUSH DI) 30 April 1998 (1998-04-30) page 2, line 1 -page 7, line 16	75,76

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 January 2003	15/01/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal[redacted]pplication No
PCT/US 02/31468

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 87854 A (MAHONEY MATTHEW W ;NEUMANN WILLIAM L (US); CASE BRENDA (US); FENTO) 22 November 2001 (2001-11-22) page 3, line 11 - line 23; examples 25-27,73,117-123,128,161-163	1-13, 16-62, 65-74, 77-87
P,A	WO 02 42272 A (NEUMANN WILLIAM L ;CASE BRENDA (US); HUANG WEI (US); JONES DARIN E) 30 May 2002 (2002-05-30) page 5, line 1 -page 6, line 26 page 169, line 7 -page 170, line 13	1-13, 16-62, 65-87

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/US 02/31468

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1(part)-13(part),14,15, 16(part)-61(part), 63,64, 65(part), 66(part), 75(part)-87 (part)

Present claims 1-87 relate to an extremely large number of possible compounds. In particular, certain definitions such as "linkages" (L1-L4), "substituted hydrocarbyl" (Z1) or "5- or 6- membered heterocyclic or aromatic (carbocyclic) ring" (X, Z3, Z4), include a very broad and indefinite class of radicals. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formula (IIa) (cf. page 27) in which Z1-Z4 are as defined for formula (I) and the compounds of claim 76 in which X5 is a carbon atom.
This part of the application includes all the compounds exemplified in the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/31468

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 78-87 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions.

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/31468

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0069834	A	23-11-2000	AU	4972300 A	05-12-2000
			BR	0011295 A	28-05-2002
			CN	1351595 T	29-05-2002
			CZ	20014115 A3	15-05-2002
			EP	1202975 A1	08-05-2002
			NO	20015605 A	18-01-2002
			WO	0069834 A1	23-11-2000
WO 9959591	A	25-11-1999	AU	753479 B2	17-10-2002
			AU	3993699 A	06-12-1999
			CA	2329914 A1	25-11-1999
			EP	1079835 A1	07-03-2001
			JP	2002515434 T	28-05-2002
			WO	9959591 A1	25-11-1999
			US	6147078 A	14-11-2000
WO 9817274	A	30-04-1998	AU	715305 B2	20-01-2000
			AU	4905097 A	15-05-1998
			EP	0934064 A1	11-08-1999
			JP	2001502691 T	27-02-2001
			WO	9817274 A1	30-04-1998
			US	5869487 A	09-02-1999
WO 0187854	A	22-11-2001	AU	1782801 A	26-11-2001
			WO	0187854 A1	22-11-2001
WO 0242272	A	30-05-2002	AU	2690202 A	03-06-2002
			WO	0242272 A2	30-05-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/536	Ａ６１Ｋ 31/536		
Ａ６１Ｋ 31/5377	Ａ６１Ｋ 31/5377		
Ａ６１Ｋ 45/00	Ａ６１Ｋ 45/00		
Ａ６１Ｐ 7/02	Ａ６１Ｐ 7/02		
Ａ６１Ｐ 9/00	Ａ６１Ｐ 9/00		
Ａ６１Ｐ 11/00	Ａ６１Ｐ 11/00		
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00	１２３	
Ｃ０７Ｄ 401/12	Ｃ０７Ｄ 401/12		
Ｃ０７Ｄ 405/12	Ｃ０７Ｄ 405/12		
Ｃ０７Ｄ 413/12	Ｃ０７Ｄ 413/12		
Ｃ０７Ｄ 417/12	Ｃ０７Ｄ 417/12		
Ｃ０７Ｄ 471/04	Ｃ０７Ｄ 471/04	１１３	
	Ｃ０７Ｄ 471/04	１２０	

(31)優先権主張番号 60/350,052
(32)優先日 平成13年11月7日(2001.11.7)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/344,957
(32)優先日 平成13年11月7日(2001.11.7)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/333,292
(32)優先日 平成13年11月14日(2001.11.14)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/332,104
(32)優先日 平成13年11月21日(2001.11.21)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/332,014
(32)優先日 平成13年11月21日(2001.11.21)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/331,891
(32)優先日 平成13年11月21日(2001.11.21)
(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(74)代理人 100114904
弁理士 小磯 貴子
(72)発明者 サウス，マイケル・エス
アメリカ合衆国ミズーリ州６３１４６，セント・ルイス，チーフテイン・ドライブ １１６７１
(72)発明者 ウェバー，ロナルド・ケイ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３３０４，セント・チャールズ，ウルフラム・ウェイ ５３７９

(72)発明者 フアン，ホーン－チー
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０１７，チェスターフィールド，ダックスバリー・ウェイ １５４８１
(72)発明者 トス，ミハリー・ヴイ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３１２２，セント・ルイス，クラリッジ・プレイス １０３１
(72)発明者 ムーアマン，アラン・イー
アメリカ合衆国ミズーリ州６３３０４，ウェルドン・スプリングス，ヘンスリー・サークル ５５７８
(72)発明者 スナイダー，ジェフリー・エス
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０２１，マンチェスター，コーテクェイ・コート ４７８
(72)発明者 ショルテン，ジェフリー・エイ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３００５，チェスターフィールド，シェヴァル・スクエア ２４６
(72)発明者 ガーランド，ダニー・ジェイ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０２１，ボールウィン，クロウスネット・ドライブ ６５６
(72)発明者 リューペル，メルヴィン・エル
アメリカ合衆国ミズーリ州６３１２２，セント・ルイス，グラッシー・リッジ・ロード １９０４
(72)発明者 ノイマン，ウィリアム・エル
アメリカ合衆国ミズーリ州６３１４６，セント・ルイス，ウエスト・モンロー ２１２
(72)発明者 ロング，スコット
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０２１，ボールウィン，オークブライアー・ファーム・ドライブ ２１２
(72)発明者 ウェイ，ファン
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０２１，ワイルドウッド，クラウン・ポイント・エステーツ・ドライブ ９１９
(72)発明者 トルジロ，ジョン
アメリカ合衆国ミズーリ州６３３７６，セント・ピーターズ，イーグルス・ランディング・ドライブ １５
(72)発明者 パーロウ，ジョン・ジェイ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０１０，アーノルド，プラシッド・ヒルズ・ロード ４８４１
(72)発明者 ジョーンズ，ダリン・イー
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０２１，ボールウィン，ジョハンナ・プレイス・ドライブ ４０８
(72)発明者 ケース，ブレンダ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３１４１，セント・ルイス，サウス・ティールブルック ８
(72)発明者 ヘイーズ，マイケル・ジェイ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３１２２，セント・ルイス，チェルシー・アベニュー ６６８
(72)発明者 ゼン，チンピン
アメリカ合衆国カリフォルニア州９１３２０，サウザンド・オークス，ヴィア・カミノ ４８３１

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC34 CC51 CC54 CC59 CC67 CC81 DD12 DD34 EE01
4C065 AA01 AA04 AA05 BB09 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02 HH05 HH09 JJ04 KK02 LL01 PP03
4C084 AA19 MA02 MA23 MA24 MA35 MA52 MA63 NA14 NA15 ZA361 ZA541 ZC422
4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 CB09 GA08 GA09 GA10 GA12 MA04 MA23 MA24 MA28 MA35 MA52 MA63 NA14 NA15 ZA36 ZA54 ZC42