

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7661969号

(P7661969)

(45)発行日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(24)登録日 令和7年4月7日(2025.4.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 14 (全164頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-522202(P2022-522202)

(86)(22)出願日 令和3年5月13日(2021.5.13)

(86)国際出願番号 PCT/JP2021/018252

(87)国際公開番号 WO2021/230325

(87)国際公開日 令和3年11月18日(2021.11.18)

審査請求日 令和6年3月15日(2024.3.15)

(31)優先権主張番号 特願2020-85420(P2020-85420)

(32)優先日 令和2年5月14日(2020.5.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(73)特許権者 000000206

U B E 株式会社

山口県宇部市大字小串1978番地の9

6

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100103182

弁理士 日野 真美

(74)代理人 100141195

弁理士 西澤 恵美子

(74)代理人 100158481

弁理士 石原 俊秀

(72)発明者 小森 健一

山口県宇部市大字小串1978番地の9

6 U B E 株式会社内

最終頁に続く

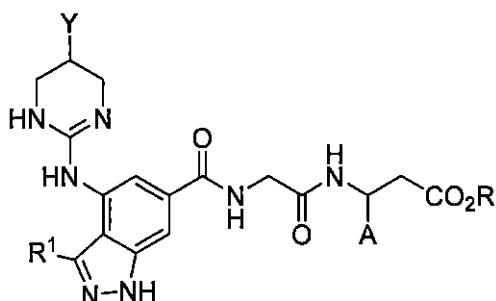
(54)【発明の名称】 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-アミン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

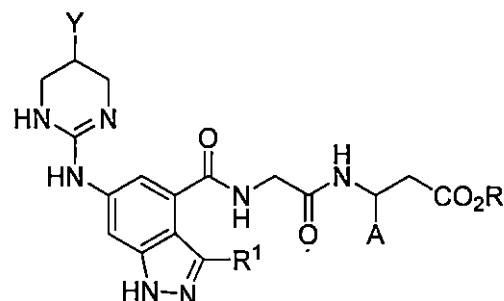
【請求項1】

下記一般式(I)または(II)

【化1】



(I)



(II)

〔式中、

Aは、C₆-C₁₀アリール基またはヘテロアリール基であり

(ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基の少なくとも1個の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₂-C₆アルケニル基、C₂-C₆アルキニル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロア

ルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、 C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルファニル基、および C_1-C_6 アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

R は、水素原子または C_1-C_6 アルキル基であり、

R^1 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

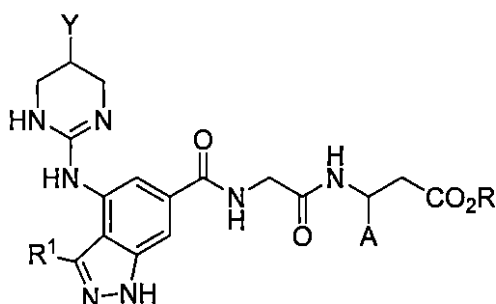
Y は、水素原子、フッ素原子またはヒドロキシ基である。]

で表される、化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 2】

下記一般式 (I)

【化 2】



(I)

〔式中、

A は、 C_6-C_{10} アリール基またはヘテロアリール基であり

(ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基の少なくとも 1 個の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、 C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルファニル基、および C_1-C_6 アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

R は、水素原子または C_1-C_6 アルキル基であり、

R^1 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

Y は、水素原子、フッ素原子またはヒドロキシ基である。]

で表される、化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

下記一般式 (II)

10

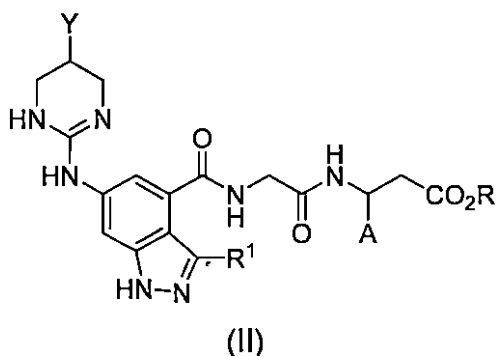
20

30

40

50

【化 3】



10

〔式中、

A は、C₆－C₁₀ アリール基またはヘテロアリール基であり

(ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基の少なくとも 1 個の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁－C₆ アルキル基、C₁－C₆ ハロアルキル基、C₂－C₆ アルケニル基、C₂－C₆ アルキニル基、C₁－C₆ アルコキシ基、C₁－C₆ ハロアルコキシ基、C₃－C₆ シクロアルキル基、C₃－C₆ シクロアルケニル基、C₃－C₆ シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、C₁－C₆ アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、C₁－C₆ アルコキシカルボニル基、C₁－C₆ アルキルスルファニル基、および C₁－C₆ アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

20

R は、水素原子または C₁－C₆ アルキル基であり、R¹ は、水素原子またはハロゲン原子であり、

Y は、水素原子、フッ素原子またはヒドロキシ基である。〕

で表される、化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

A が、フェニル基であって、

前記フェニル基の少なくとも 1 個の水素原子が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁－C₆ アルキル基、C₁－C₆ ハロアルキル基、C₂－C₆ アルケニル基、C₂－C₆ アルキニル基、C₁－C₆ アルコキシ基、C₁－C₆ ハロアルコキシ基、C₃－C₆ シクロアルキル基、C₃－C₆ シクロアルケニル基、C₃－C₆ シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、C₁－C₆ アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、C₁－C₆ アルコキシカルボニル基、C₁－C₆ アルキルスルファニル基、および C₁－C₆ アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい、

30

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

A が、フェニル基であって、

前記フェニル基の少なくとも 1 個の水素原子が、ハロゲン原子、C₁－C₆ アルキル基、C₁－C₆ ハロアルキル基、C₁－C₆ アルコキシ基、C₁－C₆ ハロアルコキシ基、C₃－C₆ シクロアルキル基、C₃－C₆ シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、および C₁－C₆ アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい、

40

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 6】

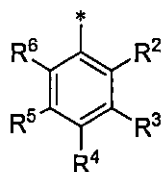
Y が、フッ素原子である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

A が、下記式 (i)

50

【化 4】



(i)

〔式中、

R^2 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^6 は、水素原子またはハロゲン原子である。]

で表される基である、

請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^4 が、水素原子またはハロゲン原子であり、

R^5 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

R^6 が、水素原子またはハロゲン原子である、

請求項 7 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 9】

(3S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3 - ヨード - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミ

ジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(3-(3,5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

10

(3S)-3-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

20

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

30

(3S)-3-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブromo-5-クロロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3,5-ジブromoフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

40

(3S)-3-(3-ブromo-5-ヨードフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-ヨードフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダ

50

ゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

10

(3S)-3-(3-ブromo-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

20

(3S)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3,5-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

30

(3S)-3-(3-ブromo-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

40

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダ

50

ゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-シクロプロピルフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-シクロプロポキシフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブロモフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-モルホリノフェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(3-フルオロ-4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(3-クロロ-4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミ

10

20

30

40

50

ジーン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、および

(3S)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド)-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸

からなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物。

10

【請求項11】

インテグリン αv に関連する疾患またはインテグリン αv を阻害することによって改善する疾患を予防、緩和および／または治療するための請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

線維症の治療のための請求項9または10に記載の医薬組成物。

【請求項13】

インテグリン αv に関連する疾患またはインテグリン αv を阻害することによって改善する疾患の予防、緩和および／または治療における使用のための請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

20

【請求項14】

線維症の治療における使用のための請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-アミン誘導体およびそれを含有する医薬組成物、特に、インテグリン αv に関連する疾患の予防、緩和および／または治療のための1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-アミン誘導体およびそれを含有する医薬組成物に関する。

30

【背景技術】

【0002】

近年インテグリンは、細胞外マトリックスの情報に応じた細胞接着や細胞内シグナル伝達機能を備えることが注目されている。インテグリンは、細胞表面に発現するタンパク質であり、 α 鎖と β 鎖という2つのサブユニットのヘテロダイマーで構成される。18種の α 鎖と8種の β 鎖の組み合わせにより24種のインテグリンがいくつかのサブファミリーを形成している。主要なサブファミリーのひとつであるRGDインテグリンは、タンパク質配列内にRGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)モチーフを含むリガンドを認識する。RGDインテグリンには $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha v \beta 6$ 、 $\alpha v \beta 8$ 、 $\alpha I I b \beta 3$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 8 \beta 1$ の8つのサブタイプが存在する(非特許文献1)。

40

【0003】

インテグリン αv は、様々な疾患に関与することが知られ、その阻害は例えば循環器疾患、糖尿病性疾患、神経変性疾患、がん疾患、腫瘍の転移、眼疾患、自己免疫疾患、骨疾患や各種線維症等に対する治療効果が期待されている(非特許文献2～6)。

【0004】

形質転換成長因子 β (TGF- β)は、細胞の増殖や分化等を制御し、線維症、自己免疫疾患やがんなどの疾患に関与することが知られ、不活性型として潜伏関連タンパク質(LAP)との複合体で分泌される(非特許文献7)。細胞を用いた研究では、インテグリン $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha v \beta 6$ および $\alpha v \beta 8$ などのRGDインテグリンが潜在性TGF- β を活性化することが報告されている(非特許文献8、9)。

50

【0005】

多くの疾患の病理学的特徴である線維症は、損傷した組織を修復する身体の本来の能力の機能不全によって引き起こされる。線維症は重要な臓器の創傷治癒反応を超える過剰な瘢痕化をもたらし、回復不能な損傷と最終的な臓器不全を引き起こす可能性がある（非特許文献10）。線維症において、細胞外マトリックスは活性化した線維芽細胞（筋線維芽細胞）より主として産生され、その線維芽細胞の活性化にTGF- β が関与していることが知られている（非特許文献11）。

【0006】

インテグリンの発現も線維症に関与しており、例えばインテグリン β 5や β 6の発現レベルは、組織の損傷後に著しく増加し、組織線維症において重要な生体内の役割を果たす（非特許文献12、13）。またインテグリン β 6の発現レベルの増加は、線維症患者の死亡率の増加とも関連している（非特許文献14）。

10

【0007】

インテグリンの阻害は、各種線維症に抵抗性を示すことが知られる。例えば、インテグリン β 6のノックアウトマウスは、TGF- β の活性化を阻害し、各種線維症に抵抗性を示す（非特許文献15、16）。また、インテグリン α vの線維芽細胞特異的な欠損が同様に種々の線維症に対する抵抗性を示すことが報告されている（非特許文献17、18）。

【0008】

線維症の治療薬は、例えば特発性肺線維症（IPF）においてPirfenidoneやNintedanib等が用いられているが、種々の臓器の線維症に対する安全で確立された治療薬は未だ見出されていない。従って、副作用が小さく、各種臓器に対する有効な線維症の治療薬が望まれている。

20

【0009】

様々な細胞の機能制御に関わるインテグリンやその阻害剤に関する研究がこれまでに行われている（特許文献1～8、非特許文献19）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【文献】国際公開第1997/008145号

【文献】国際公開第1999/044994号

30

【文献】国際公開第1999/052896号

【文献】国際公開第2000/051686号

【文献】国際公開第2004/060376号

【文献】国際公開第2014/015054号

【文献】米国特許出願公開第2014/0051715号明細書

【文献】国際公開第2017/117538号

【非特許文献】

【0011】

【文献】Cell、2002、110（6）、673-687.

【文献】Cellular and Molecular Life Sciences、2017、74（12）、2263-2282.

40

【文献】Pharmacology Research and Perspectives、2017、5（5）、e00354.

【文献】Neurobiology of Aging、2008、29（10）、1485-1493.

【文献】Angewandte Chemie International Edition in English、2018、57（13）、3298-3321.

【文献】Clinical & Experimental Metastasis、2003、20、203-213.

【文献】Cold Spring Harbor Perspectives in Bi

50

ology、2016、8(5)、a021873.

【文献】Cold Spring Harbor Perspectives in Biology、2011、3(11)、a005017.

【文献】Science Translational Medicine、2015、7(288)、288ra79.

【文献】Molecular Aspects of Medicine、2019、65、2-15.

【文献】Nature Reviews Nephrology、2016、12(6)、325-338.

【文献】Journal of Hepatology、2008、48(3)、453-464.

【文献】The American Journal of Pathology、2004、164(4)、1275-1292.

【文献】European Respiratory Journal、2015、46(2)、486-494.

【文献】The American Journal of Pathology、2003、163(4)、1261-1273.

【文献】Cell、1999、96(3)、319-328.

【文献】Nature Medicine、2013、19(12)、1617-1624.

【文献】Nature Communications、2017、8(1)、1118.

【文献】Biochemical Pharmacology、2016、117、88-96.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、インテグリン αv に関連する疾患の予防、緩和および／または治療に有用な新規化合物およびそれを含有する医薬組成物の提供に関する。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、インテグリン αv 阻害活性を有する化合物について鋭意研究を重ねた結果、分子内にインダゾール構造を有する一連の1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-アミン誘導体またはその薬学上許容される塩が、優れたインテグリン αv ($\alpha v \beta 1$ や $\alpha v \beta 6$ など)阻害活性、優れた薬物動態特性または優れた安全性を有することを見出した。本発明に係る1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-アミン誘導体またはその薬学上許容される塩は、インテグリン αv に関連する疾患の予防、緩和および／または治療、好ましくは線維症の予防、緩和および／または治療に有用であり得る。

【0014】

すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] 下記一般式(I)または(II)

10

20

30

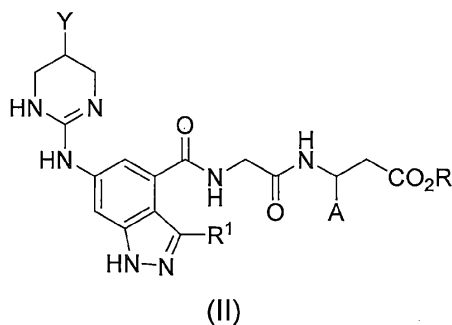
40

50

で表される、化合物またはその薬学上許容される塩。

〔3〕 下記一般式 (II)

〔化 3〕



10

〔式中、

A は、C₆－C₁₀ アリール基またはヘテロアリール基であり

(ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基の少なくとも 1 個の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁－C₆ アルキル基、C₁－C₆ ハロアルキル基、C₂－C₆ アルケニル基、C₂－C₆ アルキニル基、C₁－C₆ アルコキシ基、C₁－C₆ ハロアルコキシ基、C₃－C₆ シクロアルキル基、C₃－C₆ シクロアルケニル基、C₃－C₆ シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、C₁－C₆ アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁－C₆ アルコキシカルボニル基、C₁－C₆ アルキルスルファニル基、および C₁－C₆ アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

20

R は、水素原子または C₁－C₆ アルキル基であり、

R¹ は、水素原子またはハロゲン原子であり、

Y は、水素原子、フッ素原子またはヒドロキシ基である。]

で表される、化合物またはその薬学上許容される塩。

〔4〕 A が、フェニル基であって、

前記フェニル基の少なくとも 1 個の水素原子が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁－C₆ アルキル基、C₁－C₆ ハロアルキル基、C₂－C₆ アルケニル基、C₂－C₆ アルキニル基、C₁－C₆ アルコキシ基、C₁－C₆ ハロアルコキシ基、C₃－C₆ シクロアルキル基、C₃－C₆ シクロアルケニル基、C₃－C₆ シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、C₁－C₆ アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁－C₆ アルコキシカルボニル基、C₁－C₆ アルキルスルファニル基、および C₁－C₆ アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい、

30

上記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

〔5〕 A が、フェニル基であって、

前記フェニル基の少なくとも 1 個の水素原子が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁－C₆ アルキル基、C₁－C₆ ハロアルキル基、C₂－C₆ アルケニル基、C₁－C₆ アルコキシ基、C₁－C₆ ハロアルコキシ基、C₃－C₆ シクロアルキル基、C₃－C₆ シクロアルケニル基、C₃－C₆ シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、C₁－C₆ アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁－C₆ アルコキシカルボニル基、C₁－C₆ アルキルスルファニル基、および C₁－C₆ アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい、

40

上記〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

〔6〕 A が、フェニル基であって、

前記フェニル基の少なくとも 1 個の水素原子が、ハロゲン原子、C₁－C₆ アルキル基、C₁－C₆ ハロアルキル基、C₁－C₆ アルコキシ基、C₁－C₆ ハロアルコキシ基、C₃－C₆ シクロアルキル基、C₃－C₆ シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、および C

50

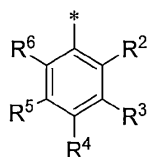
$1-C_6$ アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい、

上記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

〔7〕 Yが、フッ素原子である、上記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

〔8〕 Aが、下記式(i)

【化4】



(i)

〔式中、

R^2 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^6 は、水素原子またはハロゲン原子である。]

で表される基である、上記〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

〔9〕 R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^4 が、水素原子またはハロゲン原子であり、

R^5 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

R^6 が、水素原子またはハロゲン原子である、

上記〔8〕に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

〔10〕 (3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミ

ジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

10

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

20

(3S)-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド)
-3-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

30

(3S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブromo-4-メトキシフェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3, 5-ジクロロフェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブromo-5-クロロフェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

40

(3S)-3-(3, 5-ジブromoフェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブromo-5-ヨードフェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-ヨードフェニル) -3-(2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) -1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

50

ールー6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

10

(3S)-3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブromo-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

20

(3S)-3-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3,5-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

30

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブromo-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸、

40

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-イン

50

ダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸、

(3S)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-シクロプロピルフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-シクロプロポキシフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブromoフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-モルホリノフェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(3-フルオロ-4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(3-クロロ-4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸、

(3S)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミ

10

20

30

40

50

ジーン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド)-3-(3-ヨード-5-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

(3S)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジーン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸、

および

(3S)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジーン-2-イル) アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド)-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸

からなる群から選択される、上記[1]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【0015】

別の実施態様において、本発明は、上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物に関し、

当該医薬組成物の実施態様として、

インテグリン αv に関連する疾患またはインテグリン αv を阻害することによって改善する疾患を予防、緩和および／または治療するための医薬組成物、もしくは、

線維症の治療のための医薬組成物、に関する。

【0016】

別の実施態様において、本発明は、上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物、より好ましくは線維症の処置、すなわち線維症の予防、緩和および／または治療のための医薬組成物に関する。

【0017】

別の実施態様において、本発明は、上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を対象に投与することを含む、インテグリン αv に関連する疾患またはインテグリン αv を阻害することによって改善する疾患、例えば、線維症の処置方法に関する。

【0018】

別の実施態様において、本発明は、インテグリン αv に関連する疾患またはインテグリン αv を阻害することによって改善する疾患、例えば線維症の処置における上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩の使用に関する。

【0019】

別の実施態様において、本発明は、インテグリン αv に関連する疾患またはインテグリン αv を阻害することによって改善する疾患、例えば線維症の処置における使用のための上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩に関する。

【0020】

別の実施態様において、本発明は、インテグリン αv に関連する疾患またはインテグリン αv を阻害することによって改善する疾患、例えば線維症の処置用医薬の製造における上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩の使用に関する。

【0021】

別の実施態様において、本発明は上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩の中間体に関する。

【0022】

別の実施態様において、本発明は上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩の製造方法に関する。

【発明の効果】

【0023】

本発明により、新規化合物および当該化合物の合成方法が提供される。本発明の別の態様において、当該化合物を含む、インテグリン αv の少なくともいずれかに関連する疾患

10

20

30

40

50

(例えば線維症)の予防、緩和および／または治療用の医薬組成物、上記疾患を予防、緩和および／または治療するための当該化合物、または当該化合物により上記疾患を予防、緩和および／または治療するための方法が提供される。また、本発明の別の態様において、当該化合物を合成するための新規中間体が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0024】

<定義>

本明細書において、各種置換基としては、以下のとおりである。

「 C_6-C_{10} アリール基」は、環形成炭素数6～10の単環式または二環式の一価芳香族炭化水素基を意味する。前記アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

10

【0025】

「ヘテロアリール基」は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する一価芳香族複素環基を意味し、環形成原子数5～10の一価芳香族複素環基であることが好ましい。前記ヘテロアリール基としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどの単環式ヘテロアリール基；インドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリルなどの二環式ヘテロアリール基；等が挙げられる。

20

【0026】

「ハロゲン」または「ハロ」は、ハロゲン原子を意味し、例えば、フッ素原子（フルオロ）、塩素原子（クロロ）、臭素原子（ブロモ）およびヨウ素原子（ヨード）が挙げられる。

【0027】

「 C_1-C_6 アルキル基」は、炭素数1～6のアルキル基を意味し、当該アルキル基は、直鎖アルキル基であってもよく、分岐鎖アルキル基であってもよい。前記アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、*tert*-ヘキシル等が挙げられる。なお、前記アルキル基は、 C_1-C_4 アルキル基であってもよい。

30

【0028】

「 C_1-C_6 ハロアルキル基」とは、前記「 C_1-C_6 アルキル基」の少なくとも1つの水素がハロゲン原子によって置換された基を意味する。当該ハロアルキル基は、直鎖ハロアルキル基であってもよく、分岐鎖ハロアルキル基であってもよい。前記ハロアルキル基としては、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジヨードメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジクロロエチル、2,2-ジブロモエチル、2,2-ジヨードエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリブロモエチル、2,2,2-トリヨードエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、3-ブロモプロピル、3-ヨードプロピル、4-フルオロブチル、4-クロロブチル、4-ブロモブチル、4-ヨードブチル、5-フルオロペンチル、5-クロロペンチル、5-ブロモペンチル、5-ヨードペンチル、6-フルオロヘキシル、6-クロロヘキシル、6-ブロモヘキシル、6-ヨードヘキシル等が挙げられる。なお、前記ハロアルキル基は、 C_1-C_4 ハロアルキル基であってもよい。

40

【0029】

50

「 C_2-C_6 アルケニル基」は、炭素数2～6のアルケニル基を意味し、当該アルケニル基は、直鎖アルケニル基であってもよく、分岐鎖アルケニル基であってもよい。前記アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル等が挙げられる。なお、前記アルケニル基は、 C_2-C_4 アルケニル基であってもよい。

【0030】

「 C_2-C_6 アルキニル基」は、炭素数2～6個のアルキニル基を意味し、当該アルキニル基は、直鎖アルキニル基であってもよく、分岐鎖アルキニル基であってもよい。前記アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1, 1-ジメチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、3-メチル-1-ブチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-メチル-2-ペンチニル、3-メチル-1-ペンチニル等が挙げられる。なお、前記アルキニル基は、 C_2-C_4 アルキニル基であってもよい。

【0031】

「 C_1-C_6 アルコキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が酸素原子を介して結合する基を意味する。当該アルコキシ基は、直鎖アルコキシ基であってもよく、分岐鎖アルコキシ基であってもよい。前記アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、*tert*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ネオヘキソキシ、*tert*-ヘキソキシ等が挙げられる。なお、前記アルコキシ基は、 C_1-C_4 アルコキシ基であってもよい。

【0032】

「 C_1-C_6 ハロアルコキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」の少なくとも1つの水素がハロゲン原子によって置換された基を意味する。当該ハロアルコキシ基は、直鎖ハロアルコキシ基であってもよく、分岐鎖ハロアルコキシ基であってもよい。前記ハロアルコキシ基としては、例えば、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、ジヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリブロモメトキシ、トリヨードメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2-ジクロロエトキシ、2, 2-ジブロモエトキシ、2, 2-ジヨードエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリブロモエトキシ、2, 2, 2-トリヨードエトキシ、3-フルオロプロポキシ、3-クロロプロポキシ、3-ブロモプロポキシ、3-ヨードプロポキシ、4-フルオロブトキシ、4-クロロブトキシ、4-ブロモブトキシ、4-ヨードブトキシ、5-フルオロペントキシ、5-クロロペントキシ、5-ブロモペントキシ、5-ヨードペントキシ、6-フルオロヘキソキシ、6-クロロヘキソキシ、6-ブロモヘキソキシ、6-ヨードヘキソキシ等が挙げられる。なお、前記ハロアルコキシ基は、 C_1-C_4 ハロアルコキシ基であってもよい。

【0033】

「 C_3-C_6 シクロアルキル基」は、環形成炭素数3～6の脂環式飽和炭化水素基を意味する。前記シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

【0034】

「 C_3-C_6 シクロアルケニル基」は、炭素-炭素二重結合を環内に少なくとも1つ有

10

20

30

40

50

する環形成炭素数 3～6 の脂環式不飽和炭化水素基を意味する。前記シクロアルケニル基としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル（2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル）等が挙げられる。

【0035】

「 C_3-C_6 シクロアルコキシ基」とは、前記「 C_3-C_6 シクロアルキル基」が酸素原子を介して結合する基を意味する。前記シクロアルコキシ基としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ等が挙げられる。

【0036】

「ヘテロシクリル基」は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する飽和の一価複素環基もしくは非芳香族性で不飽和の一価複素環基を意味し、環形成原子数 5～10 の飽和の一価複素環基であることが好ましい。前記ヘテロシクリル基としては、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル（つまり、チオラニル）、ピペラジニル、モルホリニル等が挙げられる。

【0037】

「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」がカルボニル基を介して結合する基を意味する。当該アルコキシカルボニル基は、直鎖アルコキシカルボニル基であってもよく、分岐鎖アルコキシカルボニル基であってもよい。前記アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、*tert*-ペントキシカルボニル、*n*-ヘキソキシカルボニル、イソヘキソキシカルボニル、ネオヘキソキシカルボニル、*tert*-ヘキソキシカルボニル等が挙げられる。なお、前記アルコキシカルボニル基は、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基であってもよい。

【0038】

「 C_1-C_6 アルキルスルファニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が硫黄原子を介して結合する基を意味する。当該アルキルスルファニル基は、直鎖アルキルスルファニル基であってもよく、分岐鎖アルキルスルファニル基であってもよい。前記アルキルスルファニル基としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、*tert*-ブチルスルファニル、*n*-ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、ネオペンチルスルファニル、*tert*-ペンチルスルファニル、*n*-ヘキシルスルファニル、イソヘキシルスルファニル、ネオヘキシルスルファニル、*tert*-ヘキシルスルファニル等が挙げられる。なお、前記アルキルスルファニル基は、 C_1-C_4 アルキルスルファニル基であってもよい。

【0039】

「 C_1-C_6 アルキルスルホニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」がスルホニル基を介して結合する基を意味する。当該アルキルスルホニル基は、直鎖アルキルスルホニル基であってもよく、分岐鎖アルキルスルホニル基であってもよい。前記アルキルスルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、*tert*-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、ネオヘキシルスルホニル、*tert*-ヘキシルスルホニル等が挙げられる。なお、前記アルキルスルホニル基は、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基であってもよい。

【0040】

本明細書において、「薬学上許容される塩」には、薬学上許容可能な酸付加塩および薬学上許容可能な酸との塩（以下、これらをまとめて「酸付加塩等」ともいう）、ならびに

10

20

30

40

50

、薬学上許容可能な塩基付加塩および薬学上許容可能な塩基との塩（以下、これらをまとめて「塩基付加塩等」ともいう）が含まれる。

【0041】

本明細書において、「酸付加塩」または「酸との塩」（酸付加塩等）としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、フタル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2,4-ジメチルベンゼンスルホン酸塩、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸塩、4-エチルベンゼンスルホン酸塩、および、ナフタレンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0042】

本明細書において、「塩基付加塩」または「塩基との塩」（塩基付加塩等）としては、例えば、金属塩、無機アミン塩、有機アミン塩、または、アミノ酸塩が含まれる。金属塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；鉄塩；亜鉛塩；銅塩；ニッケル塩；または、コバルト塩であり得る。無機アミン塩は、例えば、アンモニウム塩であり得る。有機アミン塩は、例えば、モルホリン塩、グルコサミン塩、エチレンジアミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジエタノールアミン塩、ピペラジン塩、または、テトラメチルアンモニウム塩であり得る。アミノ酸塩は、例えば、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、および、アスパラギン酸塩等が挙げられる。

【0043】

本明細書において、「インテグリン αv に関連する疾患」は、インテグリン αv が関与する疾患であり、インテグリン αv を阻害することでその症状が緩和、改善、抑制、または予防されるものであれば特に限定されない。インテグリンは α 鎖と β 鎖から構成されるヘテロダイマーである。インテグリン αv は α 鎖の一種であり、インテグリン αv を含むインテグリンには、インテグリン $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha v \beta 6$ および $\alpha v \beta 8$ が含まれる。「インテグリン αv に関連する疾患」は、インテグリン αv を含むという意味で、インテグリン $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha v \beta 6$ または $\alpha v \beta 8$ に関連する疾患を含み得る。また、「インテグリン αv に関連する疾患」には、例えば、「インテグリン $\alpha v \beta 1$ に関連する疾患」または「インテグリン $\alpha v \beta 6$ に関連する疾患」が含まれる。

インテグリン αv に関連する疾患は、例えば、炎症性疾患、線維症、がん、神経変性疾患、眼疾患、骨粗鬆症、骨形成不全症等が挙げられる。インテグリン αv を阻害するとは、インテグリン αv を介するシグナルの程度が、対照と比べて減少すること、またはリガンドへのインテグリン αv の結合能が対照に比べて低下することが含まれる。

【0044】

本明細書において「炎症性疾患」は炎症に関連する疾患、障害、または状態を指す。例としては、限定されないが、関節炎、関節リウマチ、クローン病、過敏性腸疾患、炎症性腸疾患（IBD）、全身性エリテマトーデス、歯周病、乾癬、急性肝炎、慢性肝炎、アルポート症候群、糖尿病による炎症、関節動脈炎症、大細胞型動脈炎症、川崎病、高安動脈炎、チャージ・ストラウス症候群およびヘノッホ・シェーンライン紫斑病などが挙げられる。

【0045】

本明細書において「線維症」は、肺、肝臓、腎臓、心臓、血管、皮膚、脾臓、骨髄、およびその他の臓器または組織における線維症が挙げられるが特に限定されない。本発明において、線維症は好ましくは肺線維症、肝線維症、腎線維症、心臓線維症、血管線維症、皮膚線維症、脾臓線維症、骨髄線維症および骨格筋線維症である。より好ましくは肺線維症、肝線維症、腎線維症または心臓線維症である。

また、肺線維症は、特発性肺線維症（IPF）、非特異的間質性肺炎（NSIP）、特発性器質化肺炎（COP）、急性間質性肺炎（AIP）、間質性肺疾患、細気管支周囲線

10

20

30

40

50

維症、末梢気道疾患（例えば閉塞性細気管支炎）、肺気腫、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、急性肺損傷（ALI）、感染後肺線維症、薬剤誘発性肺線維症、気道線維症、びまん性肺胞障害、膠原血管病関連肺線維症、珪肺症、放射線誘発線維症、ブレオマイシン誘発線維症、インフルエンザ誘発線維症、アスベスト関連肺線維症、剥離性間質性線維症および慢性過敏性肺炎等を含む。

また、肝線維症は、原発性胆汁性胆管炎（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、感染性肝線維症（HCV、HCVまたは住血吸虫などの寄生虫による）、アルコール性肝疾患（ASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、全ての病因に起因する肝硬変、先天性肝線維症、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘモクロマトーシス、および $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症を含む。

10

また、腎線維症は、慢性腎疾患（CKD）、全ての病因の糸球体腎炎（GN）、メサンギウム増殖性GN、免疫性GN、半月体形成性GN、尿細管間質損傷、腎間質線維症、薬物暴露の合併症からもたらされる腎線維症（移植レシピエントのシクロスポリン処置を含む）、腎性全身性線維、HIV関連ネフロパシー、移植ネフロパシー、糖尿病性腎臓疾患（糖尿病性ネフロパシー）、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、特発性後腹膜線維症、高血圧性腎硬化症およびIgA腎症を含む。

また、心臓線維症および血管線維症は、心筋梗塞に伴う心臓線維症、血管損傷誘発線維症、心狭窄、大動脈狭窄、アテローム性動脈硬化症、血栓症、動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症、心臓弁膜症、腎動脈硬化症、うっ血性心不全、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束性心筋症、心筋炎、血管狭窄心線維症、梗塞後心線維症、左心室肥大、静脈閉塞症、再狭窄、血管形成後の再狭窄、動静脈移植不全、アテローム性動脈硬化、高血圧、高血圧性心疾患、心臓肥大、心不全、大動脈疾患、遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）、動脈蛇行症候群（arterial tortuosity syndrome）、レイノー症候群および高トリグリセリド血症を含む。

20

また、皮膚線維症は全身性強皮症、多発性筋炎、全身性紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、デュブイトラン拘縮、手術後の癒着、外科的切開または機械的外傷に起因する線維症、外傷または外科的創傷からもたらされる創傷治癒中に生じる真皮における過度または肥大性の瘢痕またはケロイド形成を含む。

また、脾臓線維症は嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CF）、慢性脾炎、自己免疫性脾炎を含む。

30

また、骨髄線維症は原発性骨髄線維症、特発性骨髄線維症、二次性骨髄線維症、骨髄増殖性腫瘍を含む。

また、その他の臓器または組織における線維症は、骨格筋線維症、腸線維症、臓器移植後に発生する線維症、陰茎硬化症（ペロニー病）、膀胱線維症、カムラチ・エンゲルマン病、ロイス・ディーツ症候群、マルファン症候群、早発閉経、子癇前症、縦隔線維症、腸狭窄を含む。

【0046】

本明細書において、「がん」は、腫瘍血管新生、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、セミノーマ、または腫瘍の転移を含む。本発明に従って治療され得る例示的な腫瘍部位には膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、生殖器、尿生殖路、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋肉組織、首、口腔または鼻の粘膜、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、睾丸、または甲状腺が挙げられる。

40

【0047】

本明細書において、「神経変性疾患」は、末梢神経障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症等を含む。

【0048】

本明細書において、「眼疾患」は、加齢性黄斑変性症（AMD）、緑内障、眼線維症、網膜や角膜の瘢痕、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、任意の病因の硝子

50

体網膜症、眼科手術、網膜復位術、水晶体摘出、または任意の種類のドレーナージ術等に関連した線維症、角膜および結膜における瘢痕、角膜内皮における線維症、アルカリ熱傷（例えば、角膜へのアルカリ熱傷）、白内障手術後の水晶体嚢の線維症、斜視手術における外眼筋周囲組織における過度の瘢痕、前嚢下白内障および後嚢混濁、前眼部線維症、角膜実質の線維症、角膜混濁に関連した線維症、小柱網の線維症、緑内障に関連した線維症、後眼部線維症、線維血管性瘢痕、目の網膜血管または脈絡膜血管における線維症、網膜線維症、網膜上線維症、網膜グリオシス、網膜下線維症、加齢黄斑変性、網膜手術および緑内障手術後に関連した線維症、糖尿病性網膜症における組織の収縮に関連した牽引性網膜剥離、瘢痕性類天疱瘡緑内障濾過手術の瘢痕、未熟児網膜症（ROP）および家族性滲出性硝子体網膜症（FEVR）を含む。

10

【0049】

本明細書において、「対象」は、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらのトランスジェニック種である。本明細書において、対象は、上記疾患への処置を必要とする個体である。

【0050】

本明細書において、「処置」は、予防、緩和および治療の少なくとも1つを含み、疾患の症状を軽減すること、疾患の症状の進行を抑制すること、疾患の症状を除去すること、疾患の予後を改善すること、疾患の再発を予防すること、疾患を予防することも包含する。本発明の一態様において、処置は治療である。

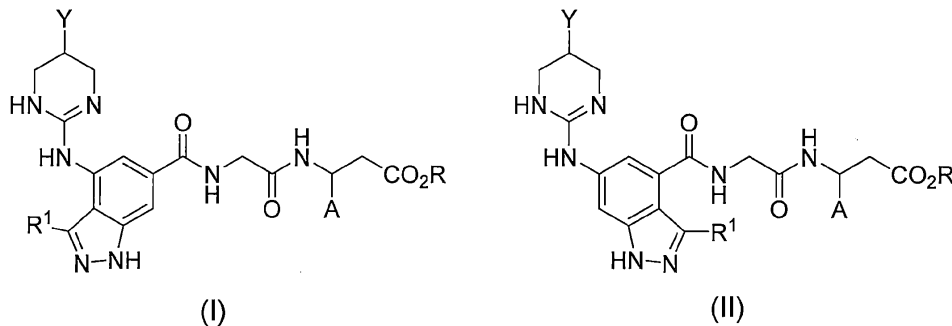
【0051】

20

<本発明の化合物>

一つの実施態様において、本発明は、下記一般式（I）または（II）

【化5】



30

〔式中、

Aは、C₆－C₁₀アリール基またはヘテロアリール基であり

（ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基の少なくとも1個の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁－C₆アルキル基、C₁－C₆ハロアルキル基、C₂－C₆アルケニル基、C₂－C₆アルキニル基、C₁－C₆アルコキシ基、C₁－C₆ハロアルコキシ基、C₃－C₆シクロアルキル基、C₃－C₆シクロアルケニル基、C₃－C₆シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、C₁－C₆アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、C₁－C₆アルコキシカルボニル基、C₁－C₆アルキルスルファニル基、およびC₁－C₆アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい）、

40

Rは、水素原子またはC₁－C₆アルキル基であり、

R¹は、水素原子またはハロゲン原子であり、

Yは、水素原子、フッ素原子またはヒドロキシ基である。）

で表される、化合物またはその薬学上許容される塩に関する。

なお、本明細書において、一般式（I）で表される化合物を単に「化合物（I）」および一般式（II）で表される化合物を単に「化合物（II）」と称することもある。

【0052】

50

本発明の一つの実施態様において、化合物（Ⅰ）または（Ⅱ）のAは、フェニル基であることが好ましい。

Aとして選択し得る前記フェニル基の少なくとも1個の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、 C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルファニル基、および C_1-C_6 アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。

【0053】

そして、Aとして選択し得る前記フェニル基の少なくとも1個の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、 C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルファニル基、および C_1-C_6 アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。

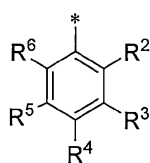
【0054】

また、本発明の別の実施態様において、Aとして選択し得る前記フェニル基の少なくとも1個の水素原子は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、および C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。

【0055】

さらに、本発明の別の実施態様において、化合物（Ⅰ）または（Ⅱ）のAは、下記式（i）で表される基としてもよい。

【化6】



(i)

【0056】

上記式（i）中、 R^2 は、水素原子またはハロゲン原子である。

別の実施態様では、 R^2 は、水素原子、フッ素原子または塩素原子である。

別の実施態様では、 R^2 は、水素原子である。

【0057】

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基である。

別の実施態様では、 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_4 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基である。

別の実施態様では、 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_4 ハロアルキル基、 C_1

—C₄ハロアルコキシ基、C₃—C₆シクロアルキル基、C₃—C₆シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基である。

別の実施態様では、R³は、水素原子、ハロゲン原子、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基、シクロプロポキシ基、モルホニル基、またはピラゾニル基である。

別の実施態様では、R³は、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆ハロアルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆ハロアルコキシ基、またはC₁—C₆アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基である。

別の実施態様では、R³は、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₄アルキル基、C₁—C₄ハロアルキル基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄ハロアルコキシ基、またはC₁—C₄アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基である。

別の実施態様では、R³は、ハロゲン原子、メチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、またはメチル基で置換されていてもよいピラゾニル基である。

別の実施態様では、R³は、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、またはピラゾニル基である。

【0058】

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆ハロアルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、またはC₁—C₆ハロアルコキシ基である。

別の実施態様では、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₄アルキル基、C₁—C₄ハロアルキル基、C₁—C₄アルコキシ基、またはC₁—C₄ハロアルコキシ基である。

別の実施態様では、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、またはジフルオロメトキシ基である。

別の実施態様では、R⁴は、水素原子、またはハロゲン原子である。

別の実施態様では、R⁴は、水素原子、またはフッ素原子である。

【0059】

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆ハロアルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆ハロアルコキシ基、またはC₁—C₆アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基である。

別の実施態様では、R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₄アルキル基、C₁—C₄ハロアルキル基、C₁—C₄アルコキシ基、C₁—C₄ハロアルコキシ基、またはピラゾニル基である。

別の実施態様では、R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、またはピラゾニル基である。

別の実施態様では、R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆ハロアルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、またはC₁—C₆ハロアルコキシ基である。

別の実施態様では、R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、C₁—C₄アルキル基、C₁—C₄ハロアルキル基、C₁—C₄アルコキシ基、またはC₁—C₄ハロアルコキシ基である。

別の実施態様では、R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基である。

別の実施態様では、R⁵は、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基である。

【0060】

R⁶は、水素原子またはハロゲン原子である。

別の実施態様では、R⁶は、水素原子、フッ素原子または塩素原子である。

別の実施態様では、R⁶は、水素原子またはフッ素原子である。

【0061】

例えば、別の実施態様において、前記式(i)中、

R²は、水素原子であり、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^4 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

R^6 は、水素原子またはハロゲン原子、
としてもよい。

【0062】

また、別の実施態様において、前記式 (i) 中、

R^2 は、水素原子であり、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_4 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R^4 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

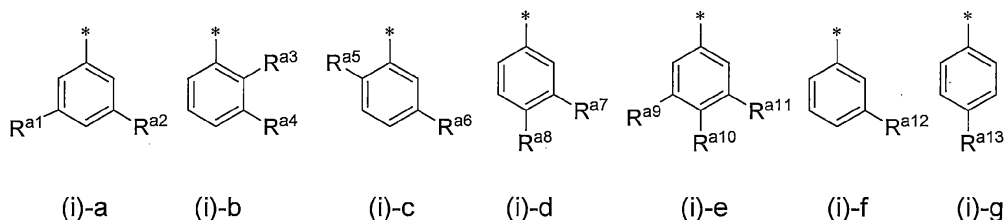
R^6 は、水素原子またはハロゲン原子、

としてもよい。

【0063】

また、本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A は、下記式 (i) - a ~ (i) - g のいずれかで表される基としてもよい。

【化7】



〔上記式中、*は結合位置を示し、

$R^{a1} \sim R^{a13}$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、 C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルファニル基、および C_1-C_6 アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基である。〕

【0064】

上記実施態様において、 $R^{a1} \sim R^{a13}$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、および C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基からなる群より選択される置換基としてもよい。

【0065】

本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A が、上記式 (i) - a で表される基である場合、

R^{a1} および R^{a2} の一方が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

他方が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6

アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基としてもよい。

【0066】

また、本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）-aで表される基である場合、

R^{a1} および R^{a2} の一方が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基であり、

他方が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基としてもよい。

10

【0067】

さらに、本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）-aで表される基である場合、

R^{a1} および R^{a2} の一方が、ハロゲン原子、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基であり、

他方が、ハロゲン原子、メチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基、シクロプロポキシ基、モルホニル基、またはピラゾニル基としてもよい。

20

【0068】

本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）-bで表される基である場合、

R^{a3} が、ハロゲン原子であり、

R^{a4} が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基としてもよい。

【0069】

また、本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）-bで表される基である場合、

R^{a3} が、ハロゲン原子であり、

R^{a4} が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基としてもよい。

30

【0070】

さらに、本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）-bで表される基である場合、

R^{a3} が、ハロゲン原子であり、

R^{a4} が、 C_1-C_6 ハロアルキル基としてもよい。

【0071】

本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）-cで表される基である場合、

R^{a5} が、ハロゲン原子であり、

R^{a6} が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基としてもよい。

40

【0072】

また、本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）-cで表される基である場合、

50

R^{a5} が、ハロゲン原子であり、
 R^{a6} が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基としてもよい。

【0073】

さらに、本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A が、上記式 (i) - c で表される基である場合、

R^{a5} が、ハロゲン原子であり、

R^{a6} が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基としてもよい。

【0074】

本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A が、上記式 (i) - d で表される基である場合、

R^{a7} および R^{a8} の一方が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

他方が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基としてもよい。

【0075】

また、本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A が、上記式 (i) - d で表される基である場合、

R^{a7} および R^{a8} の一方が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

他方が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基としてもよい。

【0076】

さらに、本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A が、上記式 (i) - d で表される基である場合、

R^{a7} および R^{a8} の一方が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基であり、

他方が、ハロゲン原子、メチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基としてもよい。

【0077】

本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A が、上記式 (i) - e で表される基である場合、

R^{a9} 、 R^{a10} および R^{a11} の少なくとも1つが、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

残りが、それぞれ独立して、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基としてもよい。

【0078】

また、本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A が、上記式 (i) - e で表される基である場合、

R^{a9} 、 R^{a10} および R^{a11} が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基としてもよい。

【0079】

本発明の別の実施態様において、化合物 (I) または (II) の A が、上記式 (i) - f で表される基である場合、

R^{a12} が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、

10

20

30

40

50

C₃－C₆シクロアルキル基、C₃－C₆シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、またはC₁－C₆アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基としてもよい。

【0080】

本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）－fで表される基である場合、

R^{a12}が、ハロゲン原子、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基、シクロプロポキシ基、モルホニル基、またはメチル基で置換されていてもよいピラゾニル基としてもよい。

【0081】

本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）－gで表される基である場合、

R^{a13}が、ハロゲン原子、C₁－C₆ハロアルキル基、C₁－C₆ハロアルコキシ基、C₃－C₆シクロアルキル基、C₃－C₆シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、またはC₁－C₆アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基としてもよい。

【0082】

本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）－fで表される基である場合、

R^{a13}が、ハロゲン原子、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基、シクロプロポキシ基、モルホニル基、またはメチル基で置換されていてもよいピラゾニル基としてもよい。

【0083】

本発明の別の実施態様において、化合物（I）または（II）のAが、上記式（i）－fで表される基である場合、

R^{a13}が、C₁－C₆ハロアルキル基、またはC₁－C₆ハロアルコキシ基としてもよい。

また、R^{a13}が、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、またはトリフルオロメトキシ基としてもよい。

【0084】

一つの実施態様において、化合物（I）または（II）のRは、水素原子またはC₁－C₆アルキル基である。

別の実施態様において、化合物（I）または（II）のRは、水素原子またはC₁－C₄アルキル基である。

別の実施態様において、化合物（I）または（II）のRは、水素原子またはメチル基である。

別の実施態様において、化合物（I）または（II）のRは、水素原子である。

【0085】

一つの実施態様において、化合物（I）または（II）のR¹は、水素原子またはハロゲン原子である。

別の実施態様において、化合物（I）または（II）のR¹は、水素原子、フッ素原子または塩素原子である。

別の実施態様において、化合物（I）または（II）のR¹は、水素原子である。

【0086】

一つの実施態様において、化合物（I）または（II）のYは、水素原子、フッ素原子またはヒドロキシ基である。

別の実施態様において、化合物（I）または（II）のYは、フッ素原子である。

【0087】

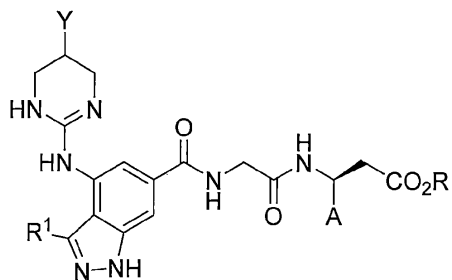
別の実施態様において、本発明は以下の群から選択される化合物またはその薬学上許容される塩を提供する。

(3S)－3－(3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)－3－(2－(4－(5－フルオロ－1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イル)アミノ)

50

50

【化 9】

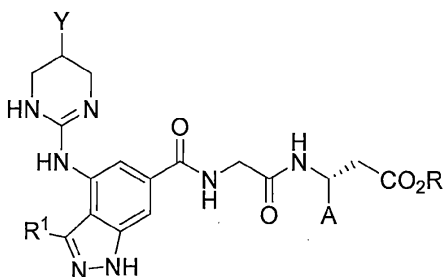


10

【0092】

ある実施態様において、本発明の化合物（I）は、以下の絶対配置を有する。

【化 10】

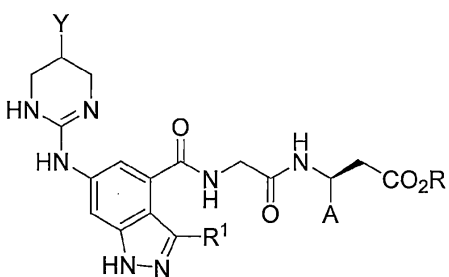


20

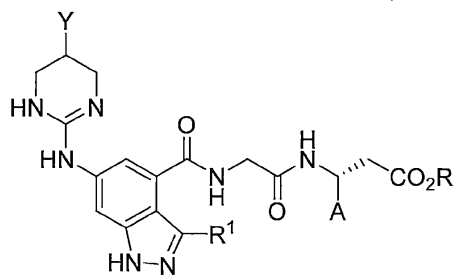
【0093】

同様に、ある実施態様において、本発明の化合物（II）は、以下の双方の絶対配置を有する。

【化 11】



及び

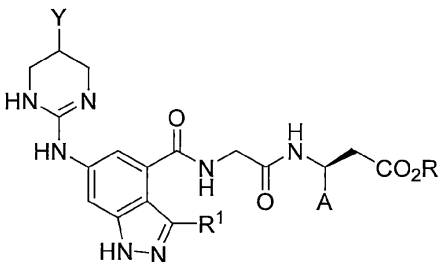


30

【0094】

ある実施態様において、本発明の化合物（II）は、以下の絶対配置を有する。

【化 12】



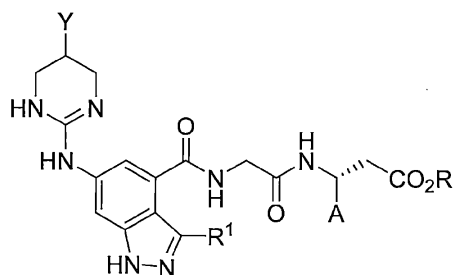
40

【0095】

ある実施態様において、本発明の化合物（II）は、以下の絶対配置を有する。

50

【化 13】



【0096】

ラセミ体は、公知の方法によって、例えば光学活性酸によるそのジアステレオ異性体塩の分離、および塩基での処理による光学活性アミン化合物の遊離によって光学対掌体に分割することができる。ラセミ化合物を光学対掌体に分割するためのもう1つの方法は、光学活性マトリックスのクロマトグラフィーに基づく。本発明の化合物はまた、ジアステレオ異性体誘導体の形成によっても分割し得る。J. Jaques, A. Collet and S. Wilen等、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」、John Wiley and Sons, New York (1981)などの、当業者に公知の光学異性体を分割するためのさらなる方法を使用することができる。光学活性化合物はまた、光学活性な出発物質から製造することもできる。

【0097】

本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物は、酸付加塩等を形成することができ、それらの酸付加塩等は、本発明の薬学上許容される塩に包含される。

本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物は、任意の割合の酸と酸付加塩を形成することができ、その各々（例えば、一塩酸塩、または、二塩酸塩等）、または、それらの混合物は、本発明に包含される。また、例えば一般式 (I) または (II) の R が水素原子である場合、それら化合物は塩基付加塩等を形成することができ、それらの塩基付加塩等も、本発明の薬学上許容される塩に包含される。

【0098】

本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物は、ヒドロキシ基またはカルボキシ基のようなエステル基を形成し得る基を有する場合、薬学上許容されるエステルへ変換することができ、このような薬学上許容されるエステルは、本発明に包含される。一般式 (I) または (II) で表される化合物の薬学上許容されるエステルは、一般式 (I) または (II) で表される化合物のプロドラッグとなり得、対象の生体内に投与された際に代謝過程（例えば、加水分解）で分解され、一般式 (I) または (II) で表される化合物を生成し得る。

【0099】

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

【0100】

本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、インテグリン α_v とそれらのリガンドとの結合を阻害し得る。

また、別の実施態様において、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、TGF- β の活性化を阻害し得る。TGF- β は、細胞の分化や生存、増殖等に関与し、発生や免疫、創傷治癒等に重要な役割を担うことから、炎症、線維症およびがんなどの疾患に深く関わっている。TGF- β は、哺乳動物で3種

10

20

30

40

50

類のアイソフォームが知られ、 $TGF-\beta 1$ は組織の修復、炎症、および線維症のマスターレギュレーターとして知られる (Seminars in Cell and Developmental Biology, 2020,101,123-139.)。 $TGF-\beta$ は、不活性型 (潜在型) として分泌され、種々の方法で活性化され生理活性を示す。 $TGF-\beta 1$ の活性化には、 $\alpha v \beta 1$ や $\alpha v \beta 6$ を含むRGDインテグリンが重要な役割を示すことが知られ、例えば $\alpha v \beta 1$ インテグリン阻害剤 (非特許文献8: Science Translational Medicine, 2015,7(288),288ra79.) や $\alpha v \beta 6$ インテグリン阻害剤 (Cancer Research,2008,68(2),561-570.) は、 $TGF-\beta 1$ の活性化を阻害する。したがって、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、炎症性疾患、線維症、がん、神経変性疾患、眼疾患、骨粗鬆症および骨形成不全症などの疾患の予防、緩和および／または治療に有用であり得る。

10

また、別の実施態様においては、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、活性化されたヒト肝星細胞の脱分化を誘導し得る。星細胞や線維芽細胞は、 $TGF-\beta 1$ 等によって、 α -smooth muscle actin (α -SMA、ACTA2) を発現する活性型星細胞や筋線維芽細胞へと分化し、コラーゲン産生等を増強する。例えば、インテグリン αv がノックアウトされた星細胞では、 $TGF-\beta 1$ が活性化されないために、 α -SMAの発現が抑制され、さらにコラーゲンなどの産生も抑制されたことが報告されている (非特許文献16: Nature Medicine,2013,19(12),1617-1624.)。このようなコラーゲン産生の増強が、炎症、線維症およびがんなどの疾患においてみられる。したがって、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、炎症性疾患、線維症、がん、神経変性疾患、眼疾患、骨粗鬆症および骨形成不全症などの疾患の予防、緩和および／または治療に有用であり得る。

20

また、別の実施態様において、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) モデル動物において、線維化の指標であるヒドロキシプロリン (HYP) 量の増加を抑制し得る。したがって、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の予防、緩和および／または治療に有用であり得る。

また、別の実施態様において、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、優れた薬物動態特性を有する。例えば、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、Caco2細胞を用いた膜透過性試験において優れた経細胞透過性を示し得る。Caco2細胞を用いた膜透過性試験における経細胞透過性は、腸管における吸収率に相関すると言われている。

30

さらにまた、別の実施態様において、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、優れた安全性を有する。例えば、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、肝ミクロソームでの代謝によって、反応性代謝物が生成しない、または生成しにくいことが示される。

【0101】

<本発明の医薬組成物>

40

一つの実施態様において、本発明は、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0102】

一つの実施態様において、本発明の医薬組成物は、インテグリン αv に関連する疾患の処置のために使用することができる。

【0103】

一つの実施態様において、本発明は、インテグリン αv に関連する疾患における本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩の使用に関する。

【0104】

50

一つの実施態様において、本発明は、インテグリン αv に関連する疾患の処置における使用のための本発明の一般式（I）または（II）で表される化合物またはその薬学上許容される塩に関する。

【0105】

一つの実施態様において、本発明は、インテグリン αv に関連する疾患の処置用医薬を製造するための本発明の一般式（I）または（II）で表される化合物またはその薬学上許容される塩の使用に関する。

【0106】

一つの実施態様において、本発明は、インテグリン αv に関連する疾患を処置する方法であって、予防、緩和および／または治療に有効な量の本発明の一般式（I）または（II）で表される化合物またはその薬学上許容される塩を対象に投与することを含む方法に関する。

10

【0107】

一つの実施態様において、本発明は、インテグリン αv に関連する疾患は、炎症性疾患、線維症、がん、神経変性疾患、眼疾患、骨粗鬆症、骨形成不全症などを挙げることができる。

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は線維症である。

【0108】

一つの実施態様において、線維症は、肺、肝臓、腎臓、心臓、血管、皮膚、脾臓、骨髄、およびその他の臓器または組織における線維症から選択することができる。

20

別の実施態様において肺線維症、肝線維症、腎線維症、心臓線維症、血管線維症、皮膚線維症、脾臓線維症、骨髄線維症および骨格筋線維症から選択することができる。

別の実施態様において、線維症は肺線維症、肝線維症、腎線維症または心臓線維症から選択することができる。

【0109】

一つの実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、特発性肺線維症（IPF）である。

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）である。

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である。

30

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、原発性胆汁性胆管炎（PBC）である。

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、原発性硬化性胆管炎（PSC）である。

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、アルコール性肝疾患である。

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、慢性腎疾患（CKD）である。

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、糖尿病性腎臓疾患（糖尿病性ネフロパシー）である。

40

別の実施態様において、インテグリン αv に関連する疾患は、心筋梗塞に伴う心臓線維症である。

【0110】

本発明の一般式（I）または（II）で表される化合物またはその薬学上許容される塩、または本発明の医薬組成物が投与される対象は、哺乳動物である。哺乳動物には、例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモットまたはそのトランスジェニック種が含まれる。本発明の一般式（I）または（II）で表される化合物またはその薬学上許容される塩、または本発明の医薬組成物は、好ましくはヒトに投与される。

50

【0111】

本発明の一般式（I）または（II）で表される化合物またはその薬学上許容される塩の投与量、すなわち、予防、緩和および／または治療に有効な量は、投与の頻度と方法、処置される対象の動物種、性別、年齢、体重および全身状態、疾患の程度等により変化し得るが、当業者であれば適宜設定することができる。成人（60kg）についての経口投与の場合には、本発明の化合物の1日当たりの投与量は、0.01～3000mg、好ましくは0.1～600mgなどが適当であり、これを1日1～数回、例えば1、2、3または4回に分けて投与することができる。成人への非経口投与の場合には、本発明の化合物の投与量は、0.001～1000mg、好ましくは0.01～300mgなどが適当であり、これを1日1～数回、例えば1、2、3または4回に分けて投与することができる。非経口投与の場合には、例えば、0.00001%（w/v）～10%（w/v）、好ましくは0.001%（w/v）～5%（w/v）の濃度のものを使用することができる。

10

【0112】

静脈内、髄腔内、筋肉内および同様の投与などの非経口経路に関して、典型的には、用量は経口投与に用いられる量よりも少ない。

【0113】

本発明の一般式（I）または（II）で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、純粋な化合物として単独でまたは薬学上許容可能な担体と組み合わせて、単回投与または多回投与として投与され得る。本発明の化合物と薬学上許容可能な担体を組み合わせることによって形成される医薬組成物は、投与経路に適した様々な投与形態で投与され得る。本発明による医薬組成物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995に開示される従来手法に従って、薬学上許容可能な担体と共に製剤化され得る。

20

【0114】

本発明の医薬組成物は、経口または非経口的に投与することができる。非経口は、直腸、経鼻、肺、経皮、脳内、腹腔内、膈、皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内および皮内等の経路を含み得る。本発明の医薬組成物は、任意の適切な経路による投与用に特定して製剤化され得る。好ましい経路は、処置される対象の全身状態および年齢、処置される状態の性質、並びに選択される有効成分に依存して選択され得る。

【0115】

経口投与用の医薬組成物は、カプセル、錠剤、糖衣錠、丸剤、ロゼンジ、散剤および顆粒などの固形製剤を含む。適切な場合には、それらはコーティングを伴って調製することができる。経口投与用の非固形製剤は、溶液（吸入用を含む）、乳剤、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含む。

30

【0116】

非経口投与用の医薬組成物は、注射剤、坐薬、スプレー、軟膏、クリーム、ゲル、吸入剤、皮膚パッチ、インプラント等を含む。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に特に適する。使用される滅菌水性媒質は、当業者に公知の標準手法によってすべて容易に入手可能である。

【0117】

経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に担体、例えば賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。また、シロップ剤等の経口用非固形製剤も適宜調製することができる。

40

【0118】

賦形剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加すること

50

が許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

【0119】

注射剤を調製する場合には、必要により主薬に担体、例えばpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤、点滴静注剤とすることができる。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもできる。

【0120】

懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

10

【0121】

溶解補助剤としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステル、シクロデキストリンなどを挙げることができる。

【0122】

また安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

20

【0123】

<合成方法>

本発明の一般式(I)または(II)で表される化合物は、以下の反応製法1~5並びに例Bで概説する方法によって製造することができる。以下に記述する方法では、それら自体が当技術分野の化学者に公知であるかまたは当業者に明白であり得る変法または修正を使用することが可能である。

【0124】

以下、製造方法に関する記述において、特に言及しない限り、A、R、R¹およびYは上記で定義されるとおりである。

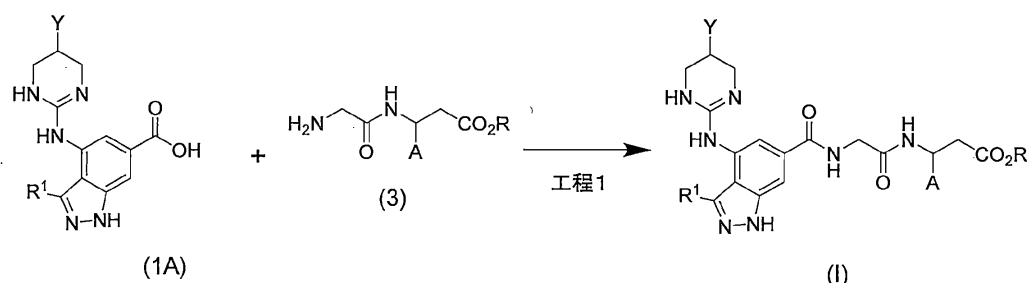
【0125】

30

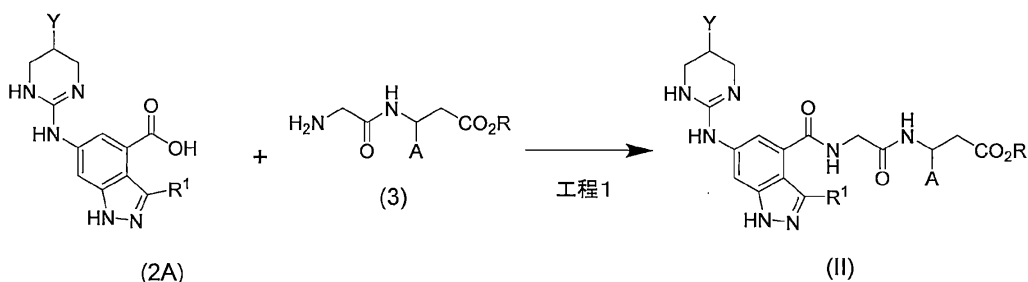
<製法1>

化合物(I)または(II)のうち、RがC₁~C₆アルキル基である化合物は、下記の製法1の工程1を経て製造することができる。

【化14】



40



50

【0126】

製法1の工程1は、溶媒中、化合物(1A)または(2A)と化合物(3)とを、脱水縮合剤を用いて縮合させることにより、本発明の化合物(I)または(II)を製造する工程である。

なお、化合物(1A)および(2A)は、後述する合成1～2および本明細書の実施例の記載に準じて製造できる。化合物(1A)および(2A)は、酸付加塩等であってもよい。その酸付加塩等には、例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等が挙げられる。

【0127】

また、化合物(3)についても、後述する合成6および本明細書の実施例の記載に準じて製造できる。

なお、化合物(3)は、酸付加塩等であってもよい。その酸付加塩等には、例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等が挙げられる。

【0128】

製法1の工程1で使用される脱水縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドまたはその塩酸塩(EDC、EDAC)、N,N-ジシクロヘキシルアミド、カルボニルジイミダゾール、1H-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)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、O-(7-アザ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ヘキサフルオロオスフェートなどが挙げられ、好ましくはN,N'-ジイソプロピルカルボジイミドまたはジシクロヘキシルカルボジイミドである。

【0129】

製法1の工程1では、必要に応じて、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)や、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(HOSu)、4-ジメチルアミノピリジン等の活性化剤の存在下で行ってもよい。

また、製法1の工程1では、必要に応じて、N,N-ジイソプロピルエチルアミンや、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で行ってもよい。

【0130】

製法1の工程1で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン(DCM)等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；ジメチルスルホキシド(DMSO)等の硫黄系溶媒；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは非プロトン性極性溶媒であり、より好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはこれらを混合してなる混合溶媒である。

【0131】

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、-20℃～100℃であり、好ましくは、0℃～50℃である。

【0132】

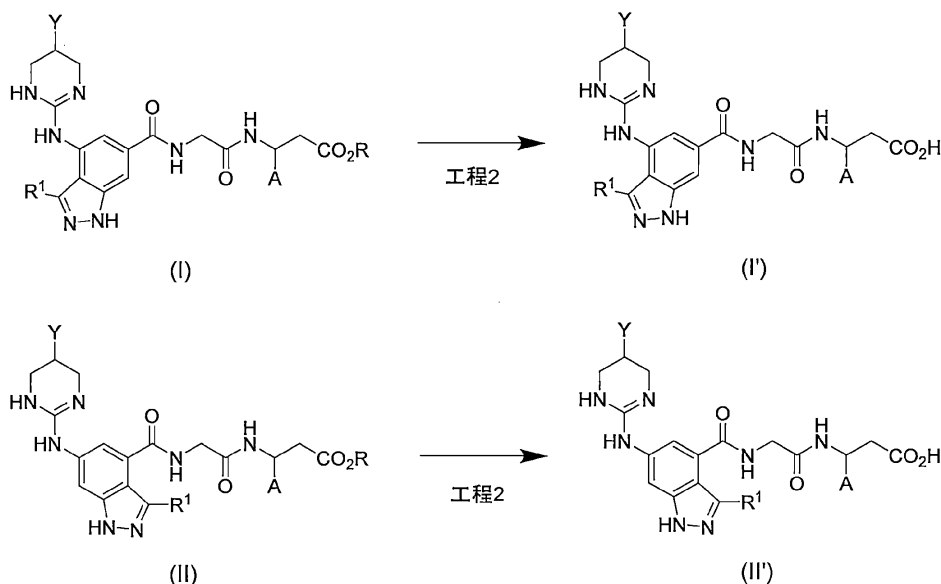
反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～120時間であり、好ましくは、30分間～48時間である。

【0133】

<製法2>

化合物(I)または(II)において、Rが水素原子である化合物(I')または(II')は、上記製法1によって製造した化合物(I)または(II)を、以下の製法2の工程2を経て製造することができる。

【化 15】



【0134】

製法2の工程2は、溶媒中、化合物(I)および化合物(II)ならびにこれらの酸付加塩等のエステル部分を、例えば塩基と反応させる等により加水分解させることで、化合物(I')または(II')を製造する工程である。

【0135】

製法2の工程2で使用される塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物や、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物等が挙げられ、好ましくはアルカリ金属水酸化物であり、より好ましくは水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムである。これらの塩基は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。なお、塩基の添加方法としては、添加する塩基を、後述の溶媒に溶解させた溶液の形態として添加してもよい。

【0136】

製法2の工程2で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1，4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、水、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、またはこれらの2種以上を混合してなる混合溶媒である。

【0137】

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、-20℃～100℃であり、好ましくは、0℃～50℃である。

【0138】

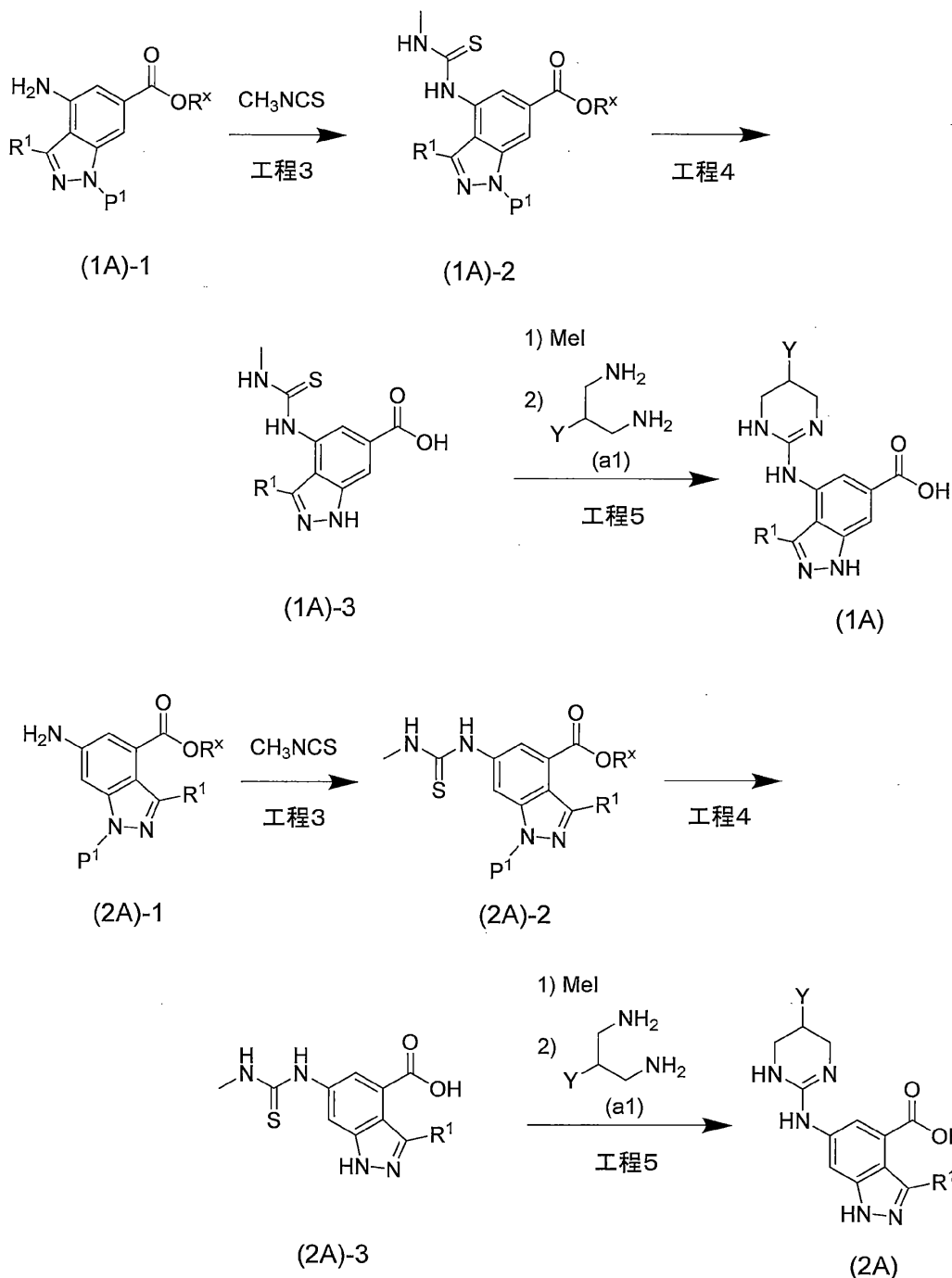
反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、1分間～48時間であり、好ましくは、10分間～30時間である。

【0139】

<合成1>

上述の製法1で原料として用いる、化合物(1A)および(2A)は、以下の合成1の各工程を経て製造することができる。

【化 16】



【0140】

上記式中、P¹は、テトラヒドロピラニル（THP）基等の保護基を示す。

また、上記式中、R^xは、炭素数1～6の炭化水素基であり、具体的には、C₁～C₆アルキル基が好ましい。

なお、以下の製造方法に関する記述において、特に言及しない限り、P¹およびR^xは上記で定義されるとおりである。

【0141】

合成1の工程3は、溶媒中、化合物(1A)-1または(2A)-1とイソチオシアン酸メチルとを反応させて、化合物(1A)-2または(2A)-2を得る工程である。

なお、化合物(1A)-1および(2A)-1は、公知であるか、または、公知の別の化合物から製造することもできる。例えば、後述する合成3～4および本明細書の実施例の記載に準じて製造できる。

【0142】

合成1の工程3で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1，4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはN，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、またはメタノールである。

10

なお、合成1の工程3では、必要に応じて、酢酸の存在下で行ってもよい。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、0℃～150℃であり、好ましくは、20℃～120℃である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～72時間であり、好ましくは、30分間～48時間である。

【0143】

合成1の工程4は、溶媒中、化合物(1A)-2または(2A)-2中の保護基P¹および置換基R^xを脱離させて、化合物(1A)-3または(2A)-3を得る工程である。

合成1の工程4では、保護基P¹から脱離させてもよく、置換基R^xから脱離させてもよい。

20

【0144】

保護基P¹が、例えば、テトラヒドロピラニル基等である場合、化合物(1A)-2または(2A)-2を含む溶液に、酸を添加して、酸性溶液として脱離させることができる。

合成1の工程4の保護基P¹の脱離で使用される酸としては、特に制限は無いが、例えば、塩化水素酸（塩酸）、硫酸、硝酸、トリフルオロ酢酸（TFA）等が挙げられる。これらの酸は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。なお、酸の添加方法としては、添加する酸を、後述の溶媒に溶解させた溶液の形態として添加してもよい。

【0145】

合成1の工程4の保護基P¹の脱離で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1，4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、水；テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1，4-ジオキサン、メタノール、またはこれらの2種以上を混合してなる混合溶媒である。

30

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、-20℃～150℃であり、好ましくは、0℃～100℃である。

40

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～24時間であり、好ましくは、30分間～10時間である。

【0146】

また、置換基R^xは、化合物(1A)-2または(2A)-2を含む溶液に、塩基を添加することで脱離させることができる。

合成1の工程4の置換基R^xの脱離で使用される塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物や、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物等が挙げられ、好ましくはアルカリ金属水酸化物であり、より好ましくは水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムである。こ

50

これらの塩基は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。なお、塩基の添加方法としては、添加する塩基を、後述の溶媒に溶解させた溶液の形態として添加してもよい。

【0147】

合成1の工程4の置換基 R^x の脱離で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1，4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、水、テトラヒドロフラン、メタノール、またはこれらの2種以上を混合してなる混合溶媒である。

10

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、 -20°C ～ 100°C であり、好ましくは、 0°C ～ 50°C である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～24時間であり、好ましくは、30分間～10時間である。

【0148】

合成1の工程5は、溶媒中、化合物(1A)－3または(2A)－3に対して、第1段階反応にてメチル化剤であるヨウ化メチル(ヨードメタン)と反応させ、第2段階反応で、上記化合物(a1)のジアミンまたはその酸付加塩等と反応させて、化合物(1A)または(2A)を得る工程である。

20

合成1の工程5の第1段階で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1，4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはN，N-ジメチルホルムアミドまたはN-メチルピロリドンである。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、 0°C ～ 150°C であり、好ましくは 10°C ～ 120°C 、より好ましくは 20°C ～ 50°C である。

30

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、1分間～48時間であり、好ましくは、10分間～24時間である。

【0149】

合成1の工程5の第2段階は、水の存在下および非存在下で化合物(a1)のジアミンまたはその酸付加塩等と反応させることで、化合物(1A)または(2A)が製造される。なお、化合物(a1)は酸付加塩等であってもよく、当該酸付加塩等としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等が挙げられる。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、 0°C ～ 150°C であり、好ましくは、 20°C ～ 120°C である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～48時間であり、好ましくは、30分間～24時間である。

40

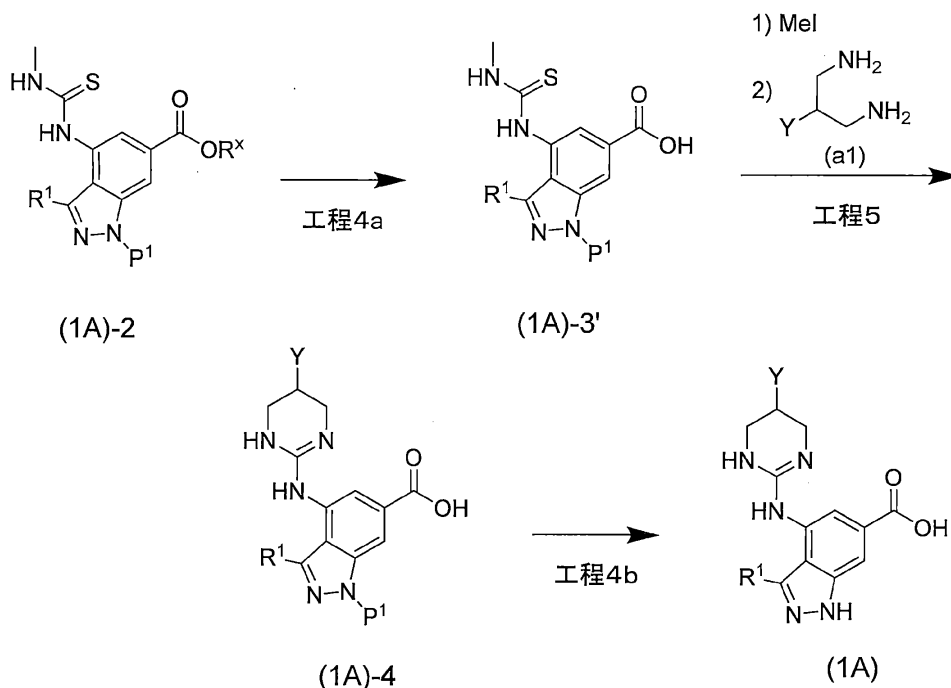
【0150】

なお、合成1の工程4では、溶媒中、化合物(1A)－2または(2A)－2中の保護基 P^1 および置換基 R^x の双方を脱離させた後、工程5を経て、化合物(1A)または(2A)を製造している。その他に、下記に示すように、化合物(1A)－2中の置換基 R^x を脱離させて化合物(1A)－3'とし(工程4a)、上述の工程5を経て化合物(1A)－4とした後に、保護基 P^1 を脱離させて化合物(1A)を製造してもよい(工程4b)。なお、化合物(2A)についても、下記と同様のスキームにて製造することができる。

【0151】

50

【化 17】



10

20

【0152】

上記スキームにおいて、工程4aにおける置換基 R^x を脱離させる方法、および、工程4bにおける保護基 P^1 を脱離させる方法は、工程4と同様の方法が適用することができる。

【0153】

<合成2>

合成1では、複素五員環のアミノ基が保護基 P^1 で保護された化合物(1A)-1または(2A)-1を用いて化合物(1A)および(2A)を製造しているが、保護基 P^1 で保護されていない化合物を用いて製造してもよい。

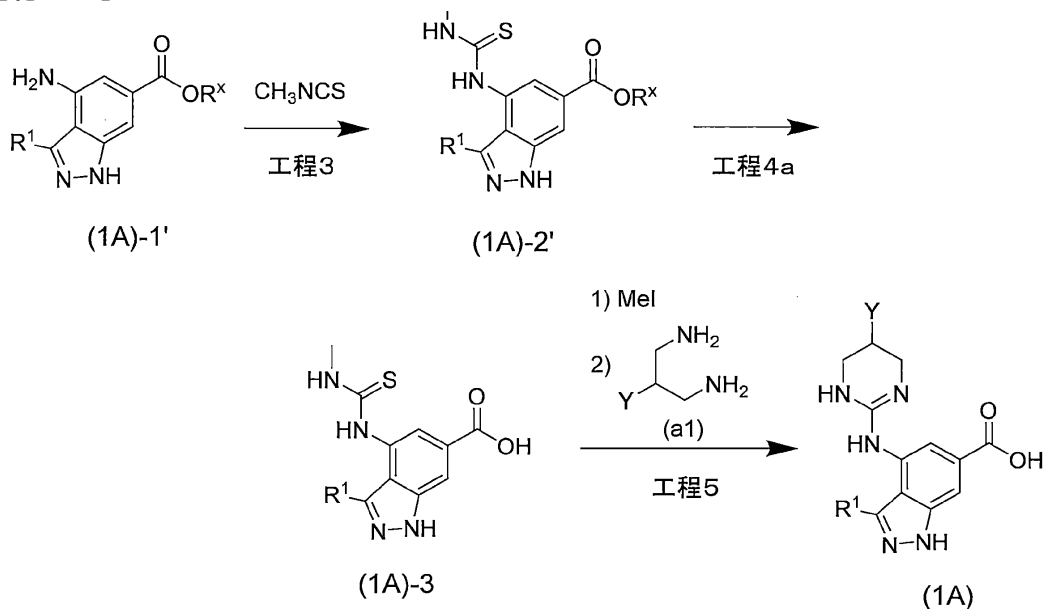
30

例えば、化合物(1A)は、化合物(1A)-1'を用いて、以下の合成2の各工程を経て製造することもできる。なお、化合物(2A)についても、下記の合成2と同様のスキームにて製造することができる。

40

50

【化 18】



10

【0154】

合成2の工程3および工程5は、合成1の工程3および工程5と同じである。

20

また、合成2の工程4aは、溶媒中、化合物(1A)-2'または(2A)-2'中の置換基R^xを脱離させて、化合物(1A)-3または(2A)-3を得る工程である。合成1の工程4と異なり、合成2の工程4aでは、置換基R^xを脱離させる操作のみを行う。

置換基R^xは、上述の合成1の工程4の置換基R^xを脱離させる方法と同じく、塩基を添加することで脱離させることができる。なお、合成2の工程4aで用いる塩基の種類、塩基の添加方法は、上述の合成1の工程4の置換基R^xを脱離させる方法と同じである。

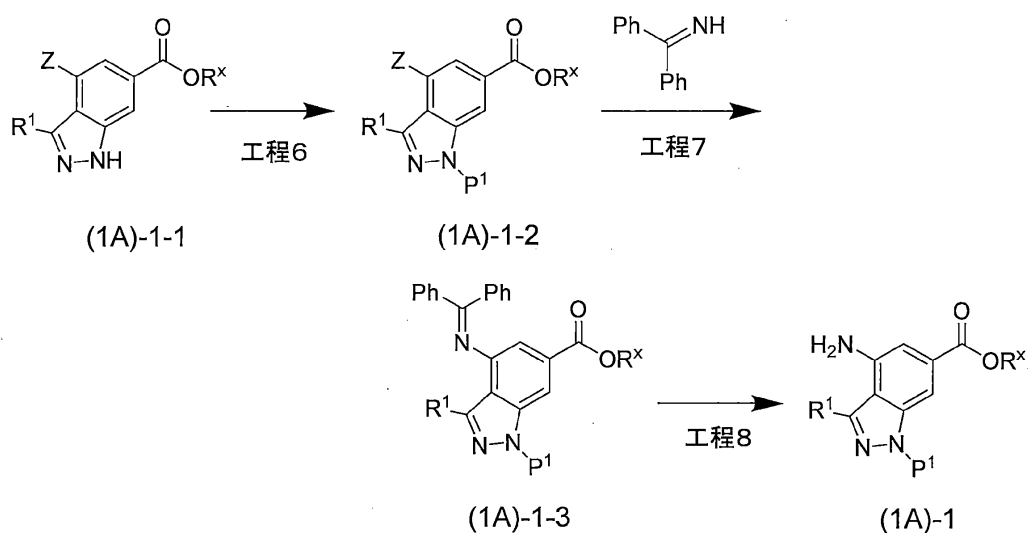
【0155】

<合成3>

上述の合成1で原料として用いる化合物(1A)-1は、以下の合成3の工程6~8を経て製造することができる。なお、化合物(2A)-1についても、下記の合成3と同様のスキームにて製造することができる。

30

【化 19】



40

【0156】

上記式中、Zは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

【0157】

50

合成3の工程6は、溶媒中、化合物(1A)-1-1の複素五員環のアミノ構造部分に保護基P¹を導入して、化合物(1A)-1-2を得る工程である。なお、化合物(1A)-1-1は、公知であるか、または、公知の別の化合物から製造することもできる。

保護基P¹を導入する方法としては、公知の方法を使用することができ、例えば、Org. Biomol. Chem., 2017, 15, 8614-8626、J. Org. Chem., 2015, 80, 7713-7726に記載の方法等に準じて行うことができる。つまり、導入する保護基に対応する化合物を、アミノ構造部分に保護基を導入することができる。

例えば、保護基P¹がテトラヒドロピラニル基である場合、ジヒドロピラン(DHP)を、酸触媒(p-トルエンスルホン酸等)の存在下に反応させることにより、複素五員環のアミノ構造部分にテトラヒドロピラニル基を導入することができる。

【0158】

合成3の工程6で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、またはテトラヒドロフランである。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、0℃～150℃であり、好ましくは、0℃～50℃である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～48時間であり、好ましくは、30分間～24時間である。

【0159】

合成3の工程7は、溶媒中、不活性ガスの気流下、化合物(1A)-1-2とベンゾフェノンイミンとを、触媒の存在下で反応させることで、化合物(1A)-1-3を得る工程である。

合成3の工程7で使用される触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、酢酸パラジウム等の有機パラジウム錯体等が挙げられる。

【0160】

なお、合成3の工程7において、リガンドの存在下にて反応させてもよく、リガンドの不存在下にて反応させてもよい。

合成3の工程7で使用されるリガンドとしては、例えば、4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(Xantphos)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)等が挙げられる。

【0161】

また、合成3の工程7において、塩基の存在下にて反応させてもよく、塩基の不存在下にて反応させてもよい。

合成3の工程7で使用される塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウム、フッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられ、好ましくはアルカリ金属炭酸塩であり、より好ましくは炭酸セシウムである。これらの塩基は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。なお、塩基の添加方法としては、添加する塩基を、後述の溶媒に溶解させた溶液の形態として添加してもよい。

【0162】

合成3の工程7で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；N,N-ジメチルホルムアミド、N

10

20

30

40

50

、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエン、キシレン、または1,4-ジオキサンである。

また、使用される不活性ガスとしては、窒素ガス、アルゴンガス等が挙げられる。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、50℃～250℃であり、好ましくは、70℃～200℃である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、1時間～48時間であり、好ましくは、3時間～24時間である。

【0163】

合成3の工程8では、化合物(1A)-1-3から化合物(1A)-1を得る工程である。

工程8における化合物(1A)-1を得る方法としては、溶媒中、水素ガスの存在下、化合物(1A)-1-3に対して、金属触媒の存在下での還元反応によって化合物(1A)-1を得ることができる。

合成3の工程8で使用される金属触媒としては、例えば、Pd-C触媒、水酸化パラジウム触媒、Pt-C触媒、および酸化白金触媒等の不均一触媒が挙げられる。

合成3の工程8で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；酢酸；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸エチル、テトラヒドロフラン、またはメタノールである。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、0℃～150℃であり、好ましくは、20℃～100℃である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～120時間であり、好ましくは、30分間～48時間である。

【0164】

工程8において、化合物(1A)-1-3を含む溶液に対して、クエン酸等の酸溶液を添加して、化合物(1A)-1-3を加水分解させて、化合物(1A)-1を得ることができる。

合成3の工程8で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、0℃～200℃であり、好ましくは、0℃～100℃である。

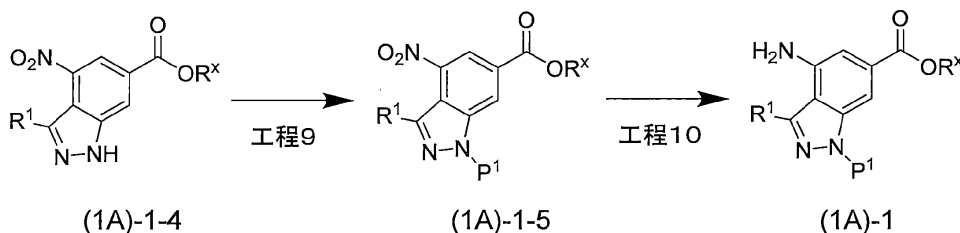
反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～120時間であり、好ましくは、30分間～48時間である。

【0165】

<合成 4>

また、上述の合成 1 で原料として用いる化合物 (1A) - 1 は、上述の合成 3 以外にも、下記化合物 (1A) - 1 - 4 を用いた、以下の合成 3 の各工程を経て製造することもできる。なお、化合物 (2A) - 1 についても、下記の合成 4 と同様のスキームにて製造することができる。

【化 20】



10

【0166】

合成 4 の工程 9 は、溶媒中、化合物 (1A) - 1 - 4 の複素五員環のアミノ構造部分に保護基 P^1 を導入して、化合物 (1A) - 1 - 5 を得る工程である。なお、化合物 (1A) - 1 - 4 は、公知であるか、または、公知の別の化合物から製造することもできる。工程 9 において、保護基 P^1 を導入する方法としては、上述の合成 3 の工程 6 と同じ方法を採用することができ、使用する溶媒についても、合成 3 の工程 6 で用いたものと同じである。

20

【0167】

合成 4 の工程 10 では、化合物 (1A) - 1 - 5 のニトロ基をアミノ基に還元して化合物 (1A) - 1 を得る工程である。

合成 4 の工程 10 において、化合物 (1A) - 1 - 5 のニトロ基をアミノ基に還元して化合物 (1A) - 1 を得る方法としては、溶媒中、化合物 (1A) - 1 - 5 に対して、亜ジチオン酸ナトリウム等の還元剤の存在下の還元反応によって、化合物 (1A) - 1 - 5 のニトロ基をアミノ基に還元して化合物 (1A) - 1 を得ることができる。

還元剤を用いた合成 4 の工程 10 で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；酢酸；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは水、またはエタノールである。

30

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、0℃～200℃であり、好ましくは、50℃～150℃である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～48時間であり、好ましくは、30分間～24時間である。

40

【0168】

工程 10 において、溶媒中、水素ガスの存在下、化合物 (1A) - 1 - 5 に対して、金属触媒の存在下での還元反応によって、化合物 (1A) - 1 - 5 のニトロ基をアミノ基に還元して化合物 (1A) - 1 を得ることもできる。

この場合に使用される金属触媒としては、例えば、Pd-C 触媒、水酸化パラジウム触媒、Pt-C 触媒、および酸化白金触媒等の不均一触媒等が挙げられる。

金属触媒を用いた合成 4 の工程 10 で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；酢酸；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペン

50

チルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸、またはテトラヒドロフランである。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、0℃～200℃であり、好ましくは、20℃～100℃である。

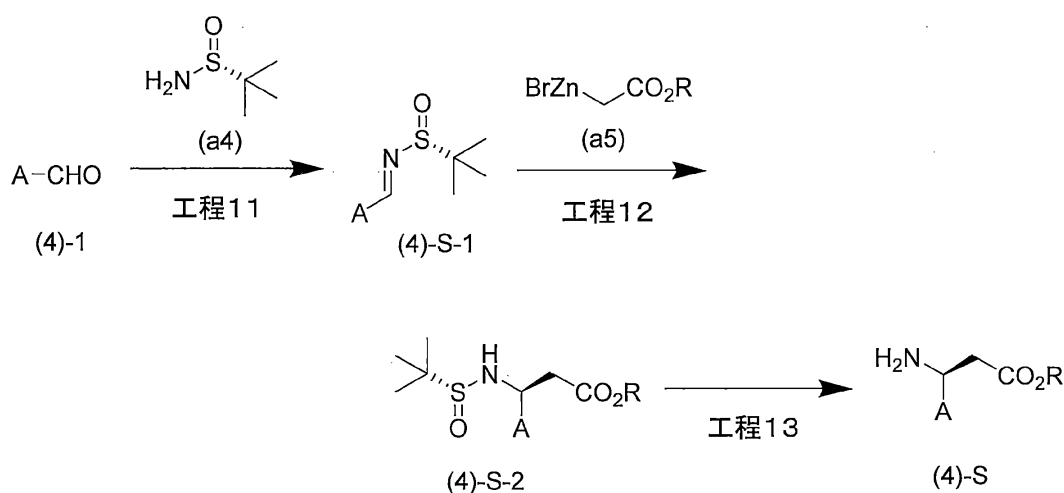
反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～48時間であり、好ましくは、30分間～24時間である。

【0169】

<合成5>

上述の製法1で原料として用いる化合物(4)のうち、RがC₁～C₆アルキル基であり、S体である化合物(4)-Sは、以下の合成5の工程11～13を経て製造することができる。なお、化合物(4)-Sは、化合物(4)に含まれる。

【化21】



【0170】

合成5の工程11は、溶媒中、ピロリジンとモレキュラーシーブ(4 Å)の存在下で、化合物(4)-1と化合物(a4)の(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを反応させて、化合物(4)-S-1を得る工程である。

合成5の工程11で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン(DCM)等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテル等のエーテル類等；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエン、またはテトラヒドロフランである。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、-20℃～150℃であり、好ましくは、0℃～120℃である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～48時間であり、好ましくは、30分間～24時間である。

【0171】

合成5の工程12は、溶媒中、化合物(4)-S-1と化合物(a5)を反応させて、化合物(4)-S-2を得る工程である。

化合物(a5)は、目的とする化合物(4)-SのRに対応した化合物を用いる。また、化合物(a5)は、公知であるか、または公知の化合物より後述する本明細書の実施例の記載に準じて製造できる。

具体的な化合物(a5)としては、例えば、(2-メトキシ-2-オキソエチル)亜鉛(II)臭化物、(2-エトキシ-2-オキソエチル)亜鉛(II)臭化物、(2-イソ

プロポキシ-2-オキソエチル) 亜鉛 (II) 臭化物、[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル] 亜鉛 (II) 臭化物等が挙げられる。

【0172】

合成5の工程12で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン (DCM) 等のハロゲン化炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、 $-78^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～48時間であり、好ましくは、30分間～24時間である。

【0173】

合成5の工程13は、溶媒中、化合物(4)-S-2と酸を反応させて、化合物(4)-Sを得る工程である。

合成5の工程13で使用される酸としては、例えば、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸；塩化水素酸 (塩酸)、臭化水素酸、硫酸等の無機酸が挙げられ、好ましくは塩化水素酸である。これらの酸は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。なお、酸の添加方法としては、添加する酸を、後述の溶媒に溶解させた溶液の形態として添加してもよい。

【0174】

合成5の工程13で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン (DCM) 等のハロゲン化炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル類、アルコール類またはこれらの任意の混合溶媒である。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは、 $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、1分間～48時間であり、好ましくは、10分間～24時間である。

このようにして得られる化合物(4)-Sは、酸付加塩等であってもよい。当該酸付加塩等としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等が挙げられる。

【0175】

以上、合成5の工程11～13を経ることで、化合物4-(S)を合成することができる。また、化合物(a4)の代わりに、例えば、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いて、工程11～13を経ることで、化合物(4)-Sと逆の不斉の化合物を合成することができる。さらに、化合物(a4)の代わりに、例えば、ラセミ体の2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いて、工程11～13を経ることで、化合物(4)-Sのラセミ体を合成することができる。

【0176】

<合成6>

上述の製法1で原料として用いる化合物(3)のうち、Rが $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基である化合物(3)は、以下の合成6の工程14および15を経て製造することができる。

10

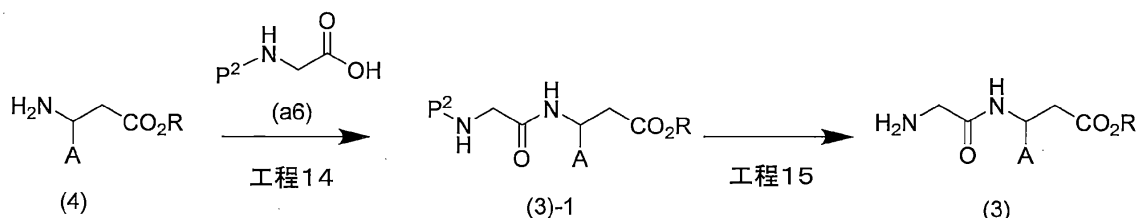
20

30

40

50

【化 2 2】



【0177】

合成6の工程14は、溶媒中、脱水縮合剤の存在下、合成5などの方法により得られた化合物(4)またはその酸付加塩等と、化合物(a6)を反応させて、化合物(3)-1を得る工程である。

上記式中、P²は、t-ブトキシカルボニル基(Boc)等の保護基を示す。

【0178】

合成6の工程14で使用される脱水縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドまたはその塩酸塩(EDC、EDAC)、N,N-ジシクロヘキシルアミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、カルボニルジイミダゾール、1H-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)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、O-(7-アザ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ヘキサフルオロオスフェートなどが挙げられ、好ましくは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドまたはその塩酸塩(EDC、EDAC)である。

【0179】

なお、合成6の工程14は、塩基の存在下で反応させてもよく、塩基の不存在下で反応させてもよい。

合成6の工程14で使用される塩基としては、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン等が挙げられ、好ましくは、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはトリエチルアミンである。これらの塩基は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。なお、塩基の添加方法としては、添加する塩基を、後述の溶媒に溶解させた溶液の形態として添加してもよい。

【0180】

合成6の工程14で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン(DCM)等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロヘキサン、n-ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ジクロロメタンである。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、-20℃~100℃であり、好ましくは、0℃~50℃である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間~72時間であり、好ましくは、30分間~48時間である。

【0181】

合成6の工程15は、溶媒中、酸を用いて、化合物(3)-1より保護基P²を脱保護し、化合物(3)を得る工程である。

合成6の工程15で使用される酸としては、例えば、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸；塩化水素酸(塩酸)、臭化水素酸、硫酸等の無機酸

が挙げられ、好ましくは塩化水素酸（塩酸）である。これらの酸は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。なお、酸の添加方法としては、添加する酸を、後述の溶媒に溶解させた溶液の形態として添加してもよい。

【0182】

合成6の工程15で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジクロロメタン（DCM）等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；またはこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、エーテル類、アルコール類またはこれらの任意の混合溶媒である。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間～72時間であり、好ましくは、30分間～48時間である。

このようにして得られる化合物(3)は、酸付加塩等であってもよい。当該酸付加塩等としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩等が挙げられる。

【0183】

本明細書において、各工程において、得られた化合物は、公知の手段により単離・精製してもよいが、そのまま次の工程に付してもよい。単離・精製は、通常の操作、例えば、ろ過、抽出、結晶化、各種カラムクロマトグラフィー等を用いて実施され得る。

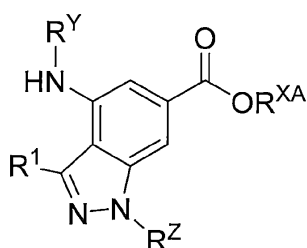
【0184】

<本発明の中間体>

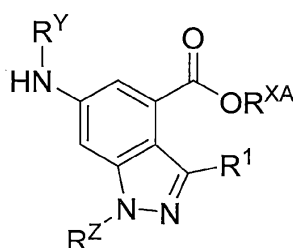
本発明の一つの実施態様において、化合物(I)もしくは(II)またはその薬学上許容される塩の中間体である以下に示す化合物も本発明に含まれる。

本発明の中間体の一つの実施態様としては、下記一般式(X-1)または(X-2)で表される化合物またはその塩が挙げられる。

【化23】



(X-1)



(X-2)

上記式(X-1)および(X-2)中、 R^Y は、下記式(x)-iまたは(x)-iiで表される基である。

10

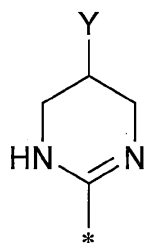
20

30

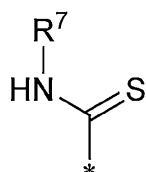
40

50

【化 2 4】



(X)-i



(X)-ii

10

(上記式中、Yは、上記一般式 (I) および (II) と同じく、水素原子、フッ素原子またはヒドロキシ基である。R⁷は、C₁ - C₆アルキル基である。また、*は結合位置を示す。)

R¹は、上記一般式 (I) および (II) と同じく、水素原子またはハロゲン原子である。

R^{XA}は、水素原子または炭素数 1 ~ 6 の炭化水素基であり、水素原子または C₁ - C₆アルキル基であることが好ましい。

R^Zは、水素原子または P¹ (P¹は、上述のとおり、テトラヒドロピラニル (THP) 基等の保護基を示す) である。

【0185】

20

一つの実施態様としては、上記一般式 (X-1) において、R^Yは、上記式 (x) - i で表される基である。

一つの実施態様としては、上記一般式 (X-1) において、R^Yは、上記式 (x) - ii で表される基である。

一つの実施態様としては、上記一般式 (X-2) において、R^Yは、上記式 (x) - i で表される基である。

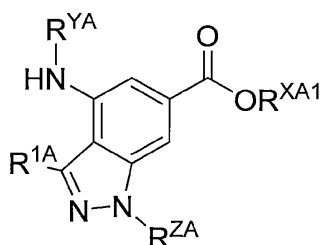
一つの実施態様としては、上記一般式 (X-2) において、R^Yは、上記式 (x) - ii で表される基である。

【0186】

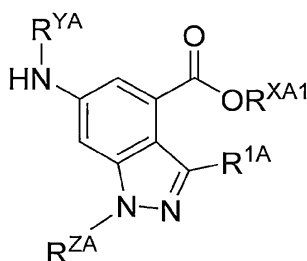
また、本発明の中間体の一つの実施態様としては、下記一般式 (X-1-1) または (X-2-1) で表される化合物またはその塩が挙げられる。

30

【化 2 5】



(X-1-1)



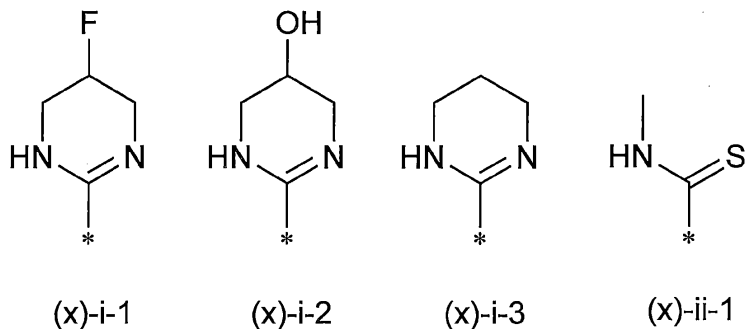
(X-2-1)

40

上記式 (X-1-1) 及び (X-2-1) 中、R^{YA}は、下記式 (x) - i - 1、(x) - i - 2、(x) - i - 3、または (x) - ii - 1 で表される基である。

50

【化 2 6】



10

(上記式中、*は結合位置を示す。)

R^{1A} は、水素原子、フッ素原子、または塩素原子である。

R^{XA1} は、水素原子またはメチル基である。

R^{ZA} は、水素原子またはテトラヒドロピラニル (THP) 基である。

【0187】

一つの実施態様としては、上記一般式 (X-1-1) において、 R^{YA} は、上記式 (x) - i - 1、上記式 (x) - i - 2、または上記式 (x) - i - 3 で表される基である。

一つの実施態様としては、上記一般式 (X-1-1) において、 R^{YA} は、上記式 (x) - ii - 1 で表される基である。

20

一つの実施態様としては、上記一般式 (X-2-1) において、 R^{YA} は、上記式 (x) - i - 1、上記式 (x) - i - 2、または上記式 (x) - i - 3 で表される基である。

一つの実施態様としては、上記一般式 (X-2-1) において、 R^{YA} は、上記式 (x) - ii - 1 で表される基である。

【0188】

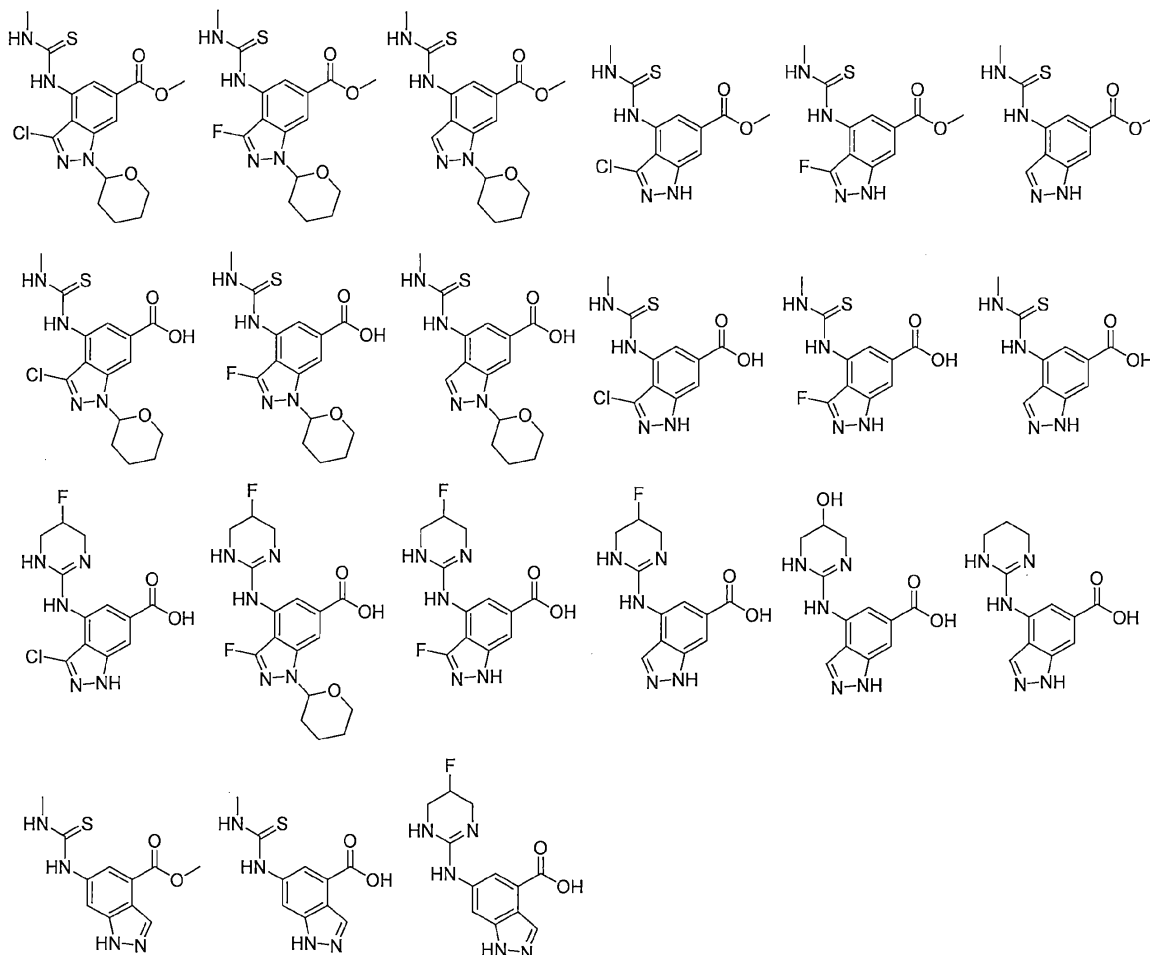
さらに、本発明の中間体の一つの実施態様としては、下記群から選択される化合物またはその塩が挙げられる。

30

40

50

【化 2 7】



10

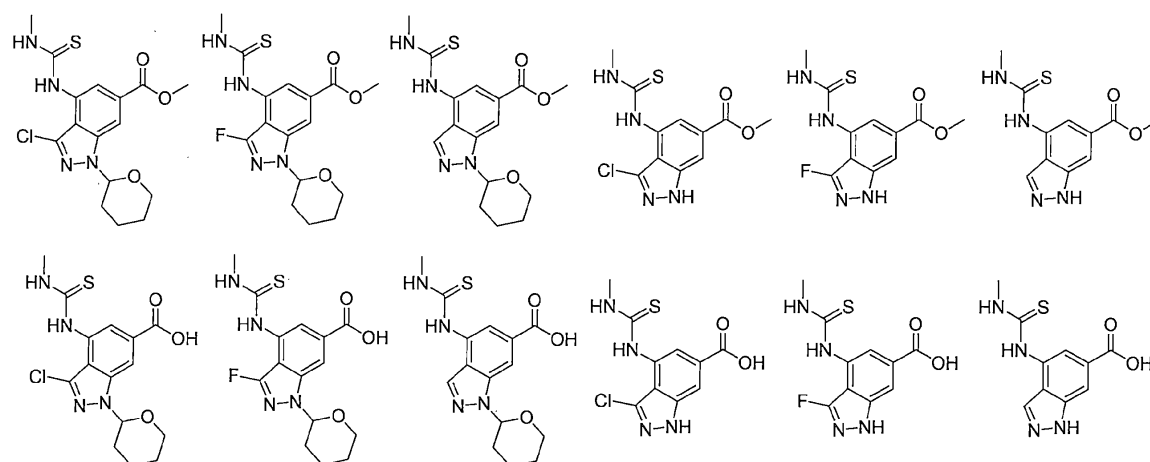
20

【0189】

本発明の中間体の一つの実施態様としては、下記群から選択される化合物またはその塩であり、

30

【化 2 8】



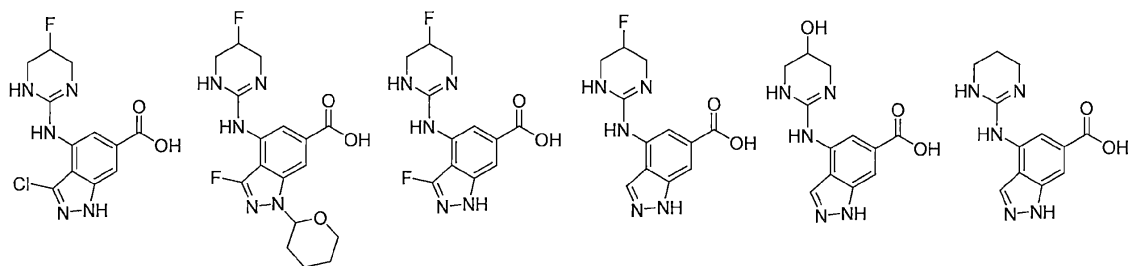
40

【0190】

本発明の中間体の一つの実施態様としては、下記群から選択される化合物またはその塩であり、

50

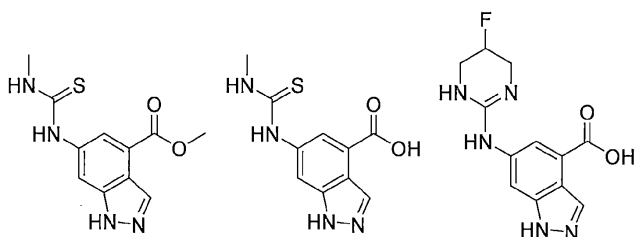
【化 29】



【0191】

本発明の中間体の一つの実施態様としては、下記群から選択される化合物またはその塩である。

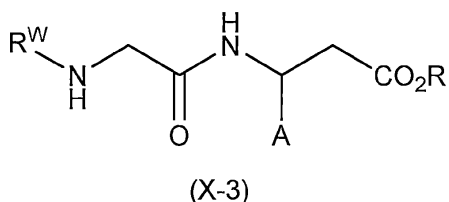
【化 30】



【0192】

本発明の中間体の別の実施態様としては、下記一般式（X-3）で表される化合物およびその塩が挙げられる。

【化 31】



上記式（X-3）中、Aは、上記一般式（I）および（II）と同じく、C₆-C₁₀アリール基またはヘテロアリール基である（ここで、前記アリール基および前記ヘテロアリール基の少なくとも1個の水素原子は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆ハロアルキル基、C₂-C₆アルケニル基、C₂-C₆アルキニル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆ハロアルコキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基、C₃-C₆シクロアルケニル基、C₃-C₆シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、C₁-C₆アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキルスルファニル基、およびC₁-C₆アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい）。

Rは、上記一般式（I）および（II）と同じく、水素原子またはC₁-C₆アルキル基である。

R^Wは、水素原子、またはP²（P²は、上述のとおり、t-ブトキシカルボニル基（Boc）等の保護基を示す）である。

【0193】

また、本発明の中間体の一つの実施態様としては、下記一般式（X-3-1）で表される化合物およびその塩が挙げられる。

10

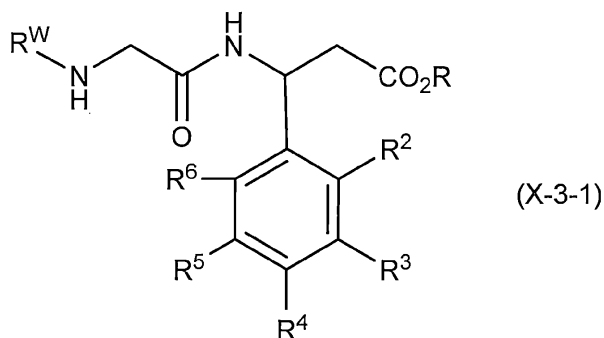
20

30

40

50

【化 3 2】



10

上記式 (X-3-1) 中、

R^2 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基、であり、

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、または C_1-C_6 ハロアルコキシ基であり、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロアルコキシ基、または C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

20

R^6 は、水素原子またはハロゲン原子であり、

R は、上記一般式 (I) および (II) と同じく、水素原子または C_1-C_6 アルキル基であり、

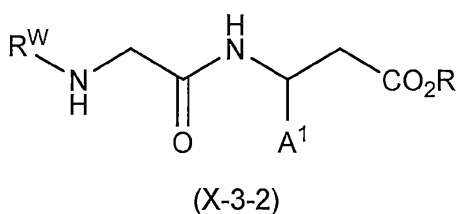
R^W は、水素原子または P^2 (P^2 は、上述のとおり、 t -ブトキシカルボニル基 (Boc) 等の保護基を示す) である。

【0194】

さらに、本発明の中間体の一つの実施態様としては、下記一般式 (X-3-2) で表される化合物またはその塩が挙げられる。

30

【化 3 3】



R は、上記一般式 (I) および (II) と同じく、水素原子または C_1-C_6 アルキル基である。

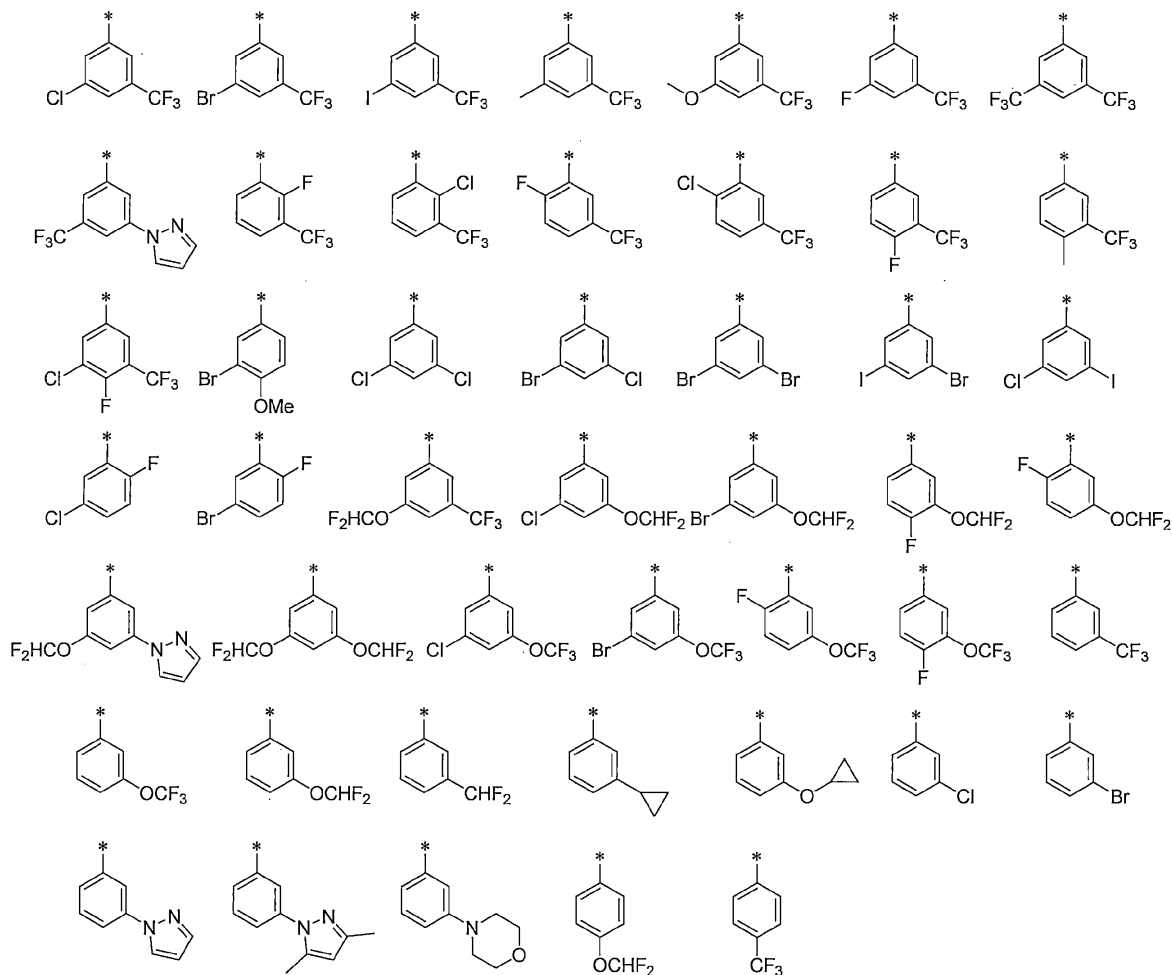
40

R^W は、水素原子または P^2 (P^2 は、上述のとおり、 t -ブトキシカルボニル基 (Boc) 等の保護基を示す) である。

A^1 は、下記群から選択される基である。なお、下記式中の * は結合位置を示す。

50

【化 3 4】



10

20

【0195】

なお、本発明の中間体の一つの実施態様としては、上記式 (X-1) ~ (X-3)、式 (X-1-1)、式 (X-2-1)、式 (X-3-1) および式 (X-2-3) のいずれかで表される化合物の塩であってもよい。当該塩としては、特に制限はなく、例えば、上述の「薬学上許容される塩」として例示された「酸付加塩等」や「塩基付加塩等」が挙げられる。

30

【0196】

本明細書で引用する出版物、特許出願および特許を含むすべての参考文献は、全体として、参照により本明細書に組み込まれる

【実施例】

【0197】

以下、参考例、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。また、参考例、実施例および試験例との名称は、実験例を区別するために便宜的に付したものに過ぎず、いずれが本発明に含まれないことを意味するものではない。

40

【0198】

マススペクトルのイオン化モードの D U I S とは、E S I と A P C I のミックスモードである。

【0199】

本明細書において、 $^1\text{H-NMR}$ は、特記しない限り、テトラメチルシランを内部標準 (0 ppm) とする化学シフト (δ) で表示され、カップリング定数 (J 値) は Hz 単位で表記する。また、各ピークの分裂パターンの略号は、次のとおりの意味である。s : シ

50

ングレット、d：ダブルレット、dd：ダブルダブルレット、ddd：ダブルダブルダブルレット、t：トリプレット、tt：トリプルトリプレット、quin：クインテット、m：マルチプレット。

【0200】

参考例、実施例、試験例および化学構造式中に記載される略号は、通常、有機化学、薬学の分野で一般的に使用される意味で使用されるものであり、具体的には、以下に示す用語の略号として当業者に理解されるものである。

Me：メチル基

DMSO：ジメチルスルホキシド

tert：ターシャリー

N：規定

M：モル濃度

ESI：エレクトロスプレーイオン化

APCI：大気圧イオン化

EI：電子イオン化

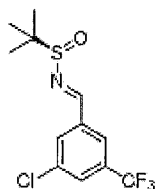
CI：化学イオン化

【0201】

参考例1-(a)

(R, E)-N-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

【化35】



【0202】

3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド3.82gのトルエン(20ml)溶液に、アルゴン気流下、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(Comb i-Block s社製)2.35g、ピロリジン0.079ml、およびモレキュラーシーブ(4 Å)4gを室温に加え、70℃で2.5時間攪拌した。

反応終了後、反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。濃縮残渣にヘキサンを加え、室温で30分間攪拌した。析出した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物2.22gを白色固体として得た。

マスペクトル(ESI, m/z)：312 [M+H]⁺。

【0203】

参考例2-(a)等：

対応する原料化合物を参考例1-(a)と同様にして処理して下記第1-1表～第1-8に記載の化合物を得た。

【0204】

10

20

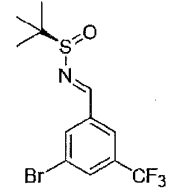
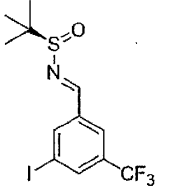
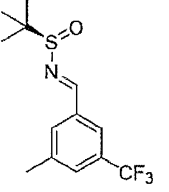
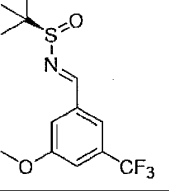
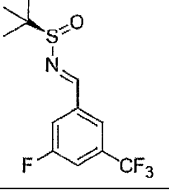
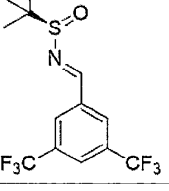
30

40

50

【表 1 - 1】

第 1 - 1 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 2-(a)		(C I, m/z) : 356、358 [M+H] ⁺
参考例 3-(a)		(E S I, m/z) : 404 [M+H] ⁺
参考例 4-(a)		(D U I S, m/z) : 292 [M+H] ⁺
参考例 5-(a)		(E S I, m/z) : 308 [M+H] ⁺
参考例 6-(a)		(E S I, m/z) : 296 [M+H] ⁺
参考例 7-(a)		(E S I, m/z) : 346 [M+H] ⁺

【0205】

10

20

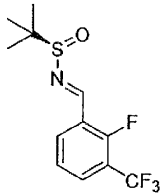
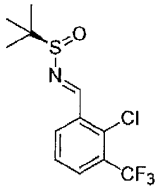
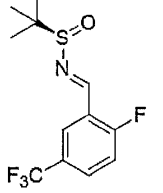
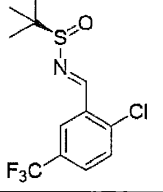
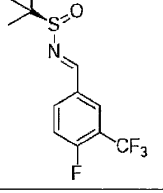
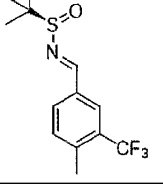
30

40

50

【表 1 - 2】

第 1 - 2 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 9-(a)		(ESI, m/z) : 296 [M+H] ⁺
参考例 10-(a)		(ESI, m/z) : 312 [M+H] ⁺
参考例 11-(a)		(ESI, m/z) : 296 [M+H] ⁺
参考例 12-(a)		(ESI, m/z) : 312 [M+H] ⁺
参考例 13-(a)		(ESI, m/z) : 296 [M+H] ⁺
参考例 14-(a)		(ESI, m/z) : 292 [M+H] ⁺

【0206】

10

20

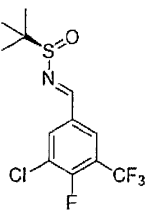
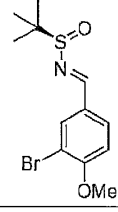
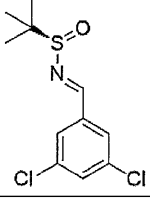
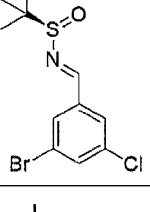
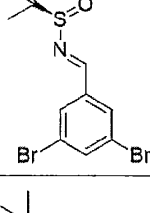
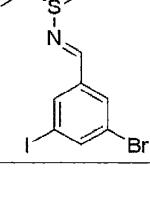
30

40

50

【表 1 - 3】

第 1 - 3 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 15-(c)		(ESI, m/z) : 330 [M+H] ⁺ .
参考例 16-(a)		(ESI, m/z) : 318、320 [M+H] ⁺
参考例 17-(a)		(DUIS, m/z) : 278 [M+H] ⁺
参考例 18-(a)		(ESI, m/z) : 322、324 [M+H] ⁺
参考例 19-(a)		(ESI, m/z) : 368 [M+H] ⁺
参考例 20-(a)		(ESI, m/z) : 414、416 [M+H] ⁺

【0207】

10

20

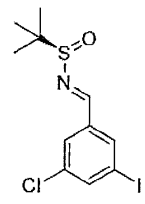
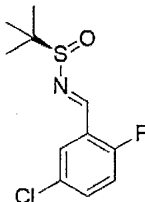
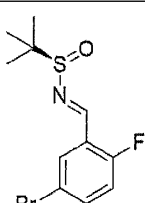
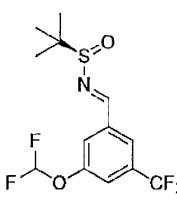
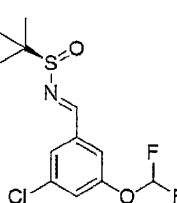
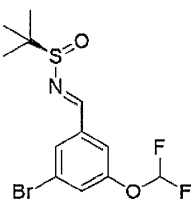
30

40

50

【表 1 - 4】

第 1 - 4 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 21-(c)		(ESI, m/z) : 370 [M+H] ⁺
参考例 22-(a)		(ESI, m/z) : 262 [M+H] ⁺
参考例 23-(a)		(ESI, m/z) : 306、308 [M+H] ⁺
参考例 24-(b)		(ESI, m/z) : 344 [M+H] ⁺
参考例 25-(b)		(ESI, m/z) : 310 [M+H] ⁺
参考例 26-(b)		(ESI, m/z) : 354、356 [M+H] ⁺

【0208】

10

20

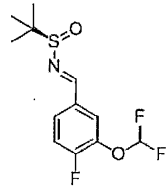
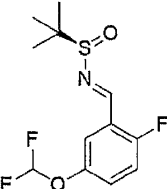
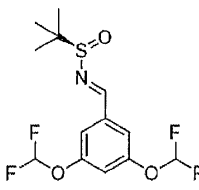
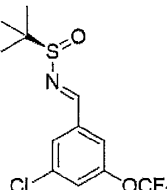
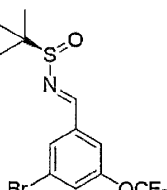
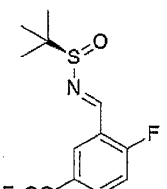
30

40

50

【表 1 - 5】

第 1 - 5 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 27-(b)		(ESI, m/z) : 294 [M+H] ⁺
参考例 28-(b)		(ESI, m/z) : 294 [M+H] ⁺
参考例 30-(c)		(CI, m/z) : 342 [M+H] ⁺
参考例 31-(a)		(ESI, m/z) : 328 [M+H] ⁺
参考例 32-(a)		(ESI, m/z) : 372、374 [M+H] ⁺
参考例 33-(a)		(ESI, m/z) : 312 [M+H] ⁺

【0209】

10

20

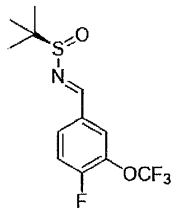
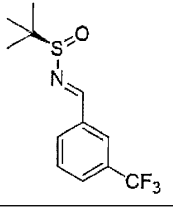
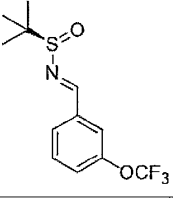
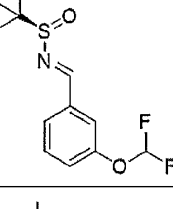
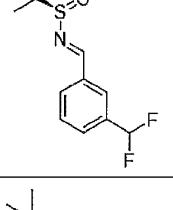
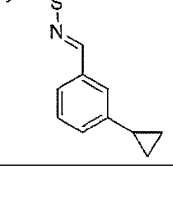
30

40

50

【表 1 - 6】

第 1 - 6 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 34-(a)		(ESI, m/z) : 312 [M+H] ⁺ 。
参考例 35-(a)		(ESI, m/z) : 278 [M+H] ⁺
参考例 36-(a)		(ESI, m/z) : 294 [M+H] ⁺
参考例 37-(a)		(ESI, m/z) : 276 [M+H] ⁺
参考例 38-(a)		(ESI, m/z) : 260 [M+H] ⁺
参考例 39-(a)		(ESI, m/z) : 250 [M+H] ⁺

【0210】

10

20

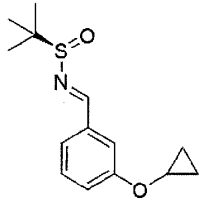
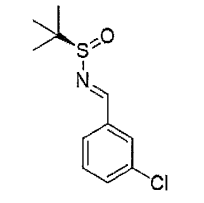
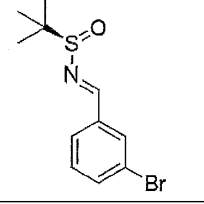
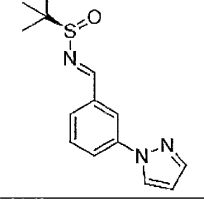
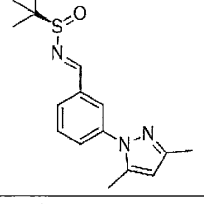
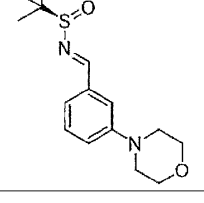
30

40

50

【表 1 - 7】

第 1 - 7 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 40-(a)		(ESI, m/z) : 266 [M+H] ⁺
参考例 41-(a)		(ESI, m/z) : 244 [M+H] ⁺
参考例 42-(a)		(ESI, m/z) : 288、290 [M+H] ⁺
参考例 43-(a)		(ESI, m/z) : 276 [M+H] ⁺
参考例 44-(a)		(ESI, m/z) : 304 [M+H] ⁺
参考例 45-(a)		(ESI, m/z) : 295 [M+H] ⁺

【0211】

10

20

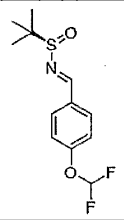
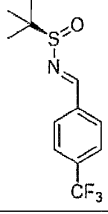
30

40

50

【表 1 - 8】

第 1 - 8 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 46-(a)		(ESI, m/z) : 276 [M+H] ⁺
参考例 47-(a)		(ESI, m/z) : 278 [M+H] ⁺

10

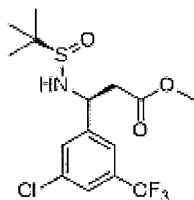
【0212】

参考例 1 - (b)

メチル (S) - 3 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - (3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパノートの製造

20

【化 36】



【0213】

亜鉛 33.3 g にアルゴン気流下、攪拌しながら、塩化銅 (I) 5.05 g を加えた後、バス温度 70℃ で 15 分間、減圧脱気した。アルゴンで置換し、アルゴン気流下、テトラヒドロフラン 45 ml を加え、70℃ で 1 時間攪拌した。その後、バス温度を 40℃ に下げ、プロモ酢酸メチル 10.4 ml を、内温 30℃ ~ 37℃ で滴下した。添加終了後、バス温度 50℃ で 1 時間攪拌した。室温に戻した後、氷塩浴で冷却し、参考例 1 - (a) と同様に合成した (R, E) - N - (3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジリデン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 5.00 g のテトラヒドロフラン (22.5 ml) 溶液を、アルゴン気流下、内温が -5℃ 以下で滴下し、さらにテトラヒドロフラン 7.50 ml で洗い込んだ。滴下終了後、氷浴で冷却し、2 時間攪拌した。

30

反応終了後、反応液をセライト (545) で濾過し、酢酸エチルで洗浄後、濾液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、攪拌した。この混合液を濾過し、濾液を分液した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を中圧分取クロマトグラフィー (シリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 4.82 g を微黄色油状物として得た。

40

マスペクトル (ESI, m/z) : 386 [M+H]⁺。

【0214】

参考例 2 - (b) 等:

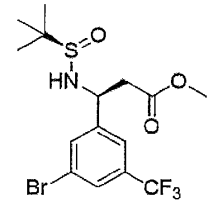
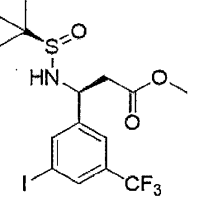
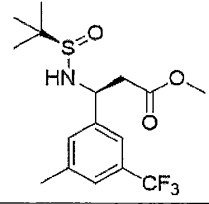
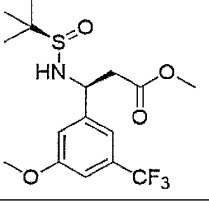
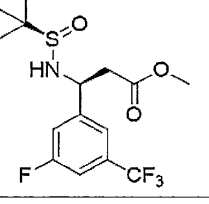
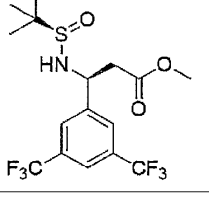
対応する原料化合物を参考例 1 - (b) と同様にして処理して下記第 2 - 1 表 ~ 2 - 8 表に記載の化合物を得た。

【0215】

50

【表 2 - 1】

第 2 - 1 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 2-(b)		(C I, m/z) : 430、432 [M+H] ⁺
参考例 3-(b)		(E S I, m/z) : 478 [M+H] ⁺
参考例 4-(b)		(E S I, m/z) : 366 [M+H] ⁺
参考例 5-(b)		(E S I, m/z) : 382 [M+H] ⁺
参考例 6-(b)		(E S I, m/z) : 370 [M+H] ⁺
参考例 7-(b)		(E S I, m/z) : 420 [M+H] ⁺

【0 2 1 6】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

第 2 - 2 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 9-(b)		(ESI, m/z) : 370 [M+H] ⁺
参考例 10-(b)		(ESI, m/z) : 386 [M+H] ⁺
参考例 11-(b)		(ESI, m/z) : 370 [M+H] ⁺
参考例 12-(b)		(ESI, m/z) : 386 [M+H] ⁺
参考例 13-(b)		(ESI, m/z) : 370 [M+H] ⁺
参考例 14-(b)		(ESI, m/z) : 366 [M+H] ⁺

【0217】

10

20

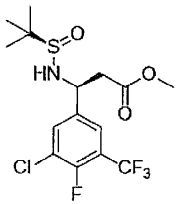
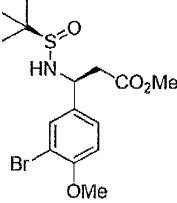
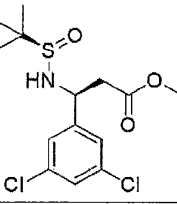
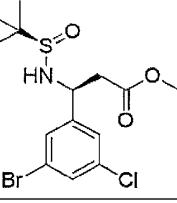
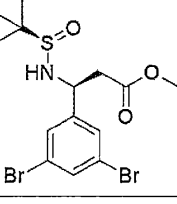
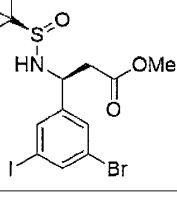
30

40

50

【表 2 - 3】

第 2 - 3 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 15-(d)		(ESI, m/z) : 404 [M+H] ⁺
参考例 16-(b)		(ESI, m/z) : 392, 394 [M+H] ⁺
参考例 17-(b)		(ESI, m/z) : 352 [M+H] ⁺
参考例 18-(b)		(ESI, m/z) : 396, 398 [M+H] ⁺
参考例 19-(b)		(ESI, m/z) : 442 [M+H] ⁺
参考例 20-(b)		(ESI, m/z) : 488, 490 [M+H] ⁺

【0218】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

第 2 - 4 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 21-(d)		(ESI, m/z) : 444 [M+H] ⁺
参考例 22-(b)		(ESI, m/z) : 336 [M+H] ⁺
参考例 23-(b)		(ESI, m/z) : 380、382 [M+H] ⁺
参考例 24-(c)		(ESI, m/z) : 418 [M+H] ⁺
参考例 25-(c)		(ESI, m/z) : 384 [M+H] ⁺
参考例 26-(c)		(ESI, m/z) : 428、430 [M+H] ⁺

【0219】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

第 2 - 5 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 27-(c)		(ESI, m/z) : 368 [M+H] ⁺
参考例 28-(c)		(ESI, m/z) : 368 [M+H] ⁺
参考例 30-(d)		(ESI, m/z) : 416 [M+H] ⁺
参考例 31-(b)		(ESI, m/z) : 402 [M+H] ⁺
参考例 32-(b)		(ESI, m/z) : 446、448 [M+H] ⁺
参考例 33-(b)		(ESI, m/z) : 386 [M+H] ⁺

【0220】

10

20

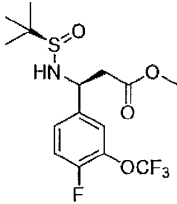
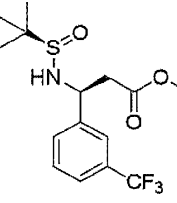
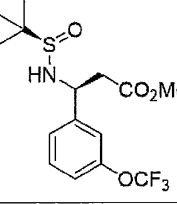
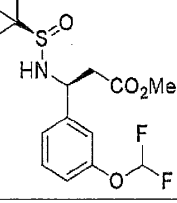
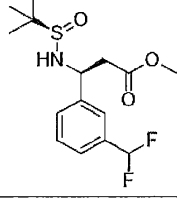
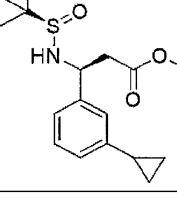
30

40

50

【表 2 - 6】

第 2 - 6 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 34-(b)		(ESI, m/z) : 386 [M+H] ⁺
参考例 35-(b)		(ESI, m/z) : 352 [M+H] ⁺
参考例 36-(b)		(ESI, m/z) : 368 [M+H] ⁺
参考例 37-(b)		(ESI, m/z) : 350 [M+H] ⁺
参考例 38-(b)		(ESI, m/z) : 334 [M+H] ⁺
参考例 39-(b)		(ESI, m/z) : 324 [M+H] ⁺

【0221】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

第 2 - 7 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 40-(b)		(ESI, m/z) : 340 [M+H] ⁺
参考例 41-(b)		(ESI, m/z) : 318 [M+H] ⁺
参考例 42-(b)		(ESI, m/z) : 362、364 [M+H] ⁺
参考例 43-(b)		(ESI, m/z) : 350 [M+H] ⁺
参考例 44-(b)		(ESI, m/z) : 378 [M+H] ⁺
参考例 45-(b)		(ESI, m/z) : 369 [M+H] ⁺

【0222】

10

20

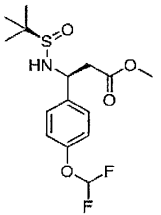
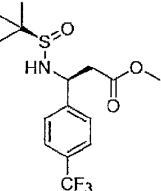
30

40

50

【表 2 - 8】

第 2 - 8 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 46-(b)		(ESI, m/z) : 350 [M+H] ⁺
参考例 47-(b)		(ESI, m/z) : 352 [M+H] ⁺

10

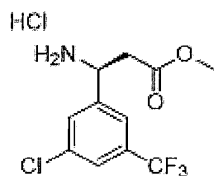
【0223】

参考例 1 - (c)

メチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート 塩酸塩の製造

20

【化 37】



【0224】

参考例 1 - (b) と同様に合成したメチル (S) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート 24.6 g のシクロペンチルメチルエーテル (270 ml) 溶液に、アルゴン気流下、メタノール 2.52 ml、および 4 M 塩化水素 / シクロペンチルメチルエーテル溶液 34.2 ml を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。

30

反応終了後、反応液を減圧濃縮した。濃縮残渣にシクロペンチルメチルエーテル 50 ml、およびヘキサン 600 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄後、50℃で減圧乾燥することにより標記化合物 17.5 g を白色固体として得た。

マススペクトル (ESI, m/z) : 282 [M+H]⁺。

【0225】

参考例 2 - (c) 等：

40

対応する原料化合物を参考例 1 - (c) と同様に処理して下記第 3 - 1 表 ~ 第 3 - 7 表に記載の化合物を得た。

【0226】

50

【表 3 - 1】

第 3 - 1 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 2-(c)	HCl	(C I, m/z) : 326、328 [M+H] ⁺
参考例 3-(c)	HCl	(E S I, m/z) : 374 [M+H] ⁺
参考例 4-(c)	HCl	(D U I S, m/z) : 262 [M+H] ⁺
参考例 5-(c)	HCl	(E S I, m/z) : 278 [M+H] ⁺
参考例 6-(c)	HCl	(E S I, m/z) : 266 [M+H] ⁺
参考例 9-(c)	HCl	(E S I, m/z) : 266 [M+H] ⁺

【0 2 2 7】

10

20

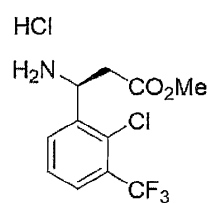
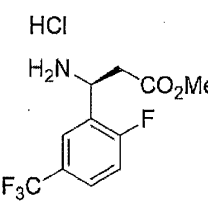
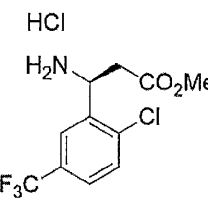
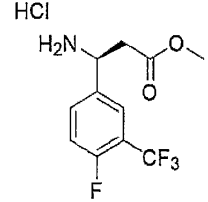
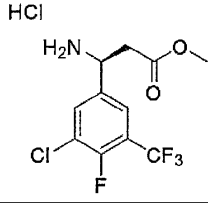
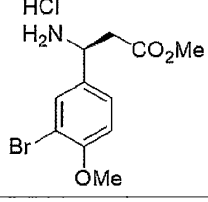
30

40

50

【表 3 - 2】

第 3 - 2 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 10-(c)		(ESI, m/z) : 282 [M+H] ⁺
参考例 11-(c)		(ESI, m/z) : 266 [M+H] ⁺
参考例 12-(c)		(ESI, m/z) : 282 [M+H] ⁺
参考例 13-(c)		(ESI, m/z) : 266 [M+H] ⁺
参考例 15-(e)		(ESI, m/z) : 300 [M+H] ⁺
参考例 16-(c)		(ESI, m/z) : 288、290 [M+H] ⁺

【0228】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

第 3 - 3 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 17-(c)	HCl	(D U I S, m/z) : 248 [M+H] ⁺
参考例 19-(c)	HCl	(E S I, m/z) : 338 [M+H] ⁺
参考例 20-(c)	HCl	(E S I, m/z) : 384、386 [M+H] ⁺
参考例 21-(e)	HCl	(E S I, m/z) : 340 [M+H] ⁺
参考例 22-(c)	HCl	(E S I, m/z) : 232 [M+H] ⁺
参考例 23-(c)		(E S I, m/z) : 276、278 [M+H] ⁺

【 0 2 2 9】

10

20

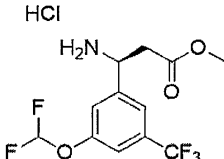
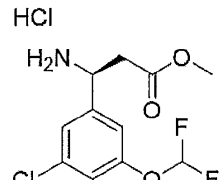
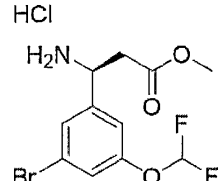
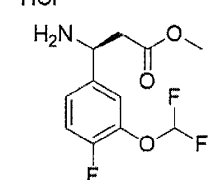
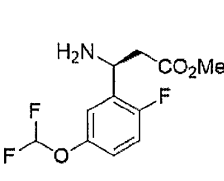
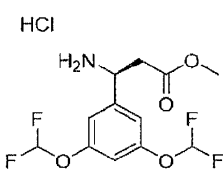
30

40

50

【表 3 - 4】

第 3 - 4 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 24-(d)		(ESI, m/z) : 314 [M+H] ⁺
参考例 25-(d)		(ESI, m/z) : 280 [M+H] ⁺
参考例 26-(d)		(ESI, m/z) : 324、326 [M+H] ⁺
参考例 27-(d)		(ESI, m/z) : 264 [M+H] ⁺
参考例 28-(d)		(ESI, m/z) : 264 [M+H] ⁺
参考例 30-(e)		(ESI, m/z) : 312 [M+H] ⁺

【0230】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

第 3 - 5 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 31-(c)	HCl	(ESI, m/z) : 298 [M+H] ⁺
参考例 32-(c)	HCl	(ESI, m/z) : 342、344 [M+H] ⁺
参考例 33-(c)		(ESI, m/z) : 282 [M+H] ⁺
参考例 35-(c)	HCl	(ESI, m/z) : 248 [M+H] ⁺
参考例 36-(c)	HCl	(ESI, m/z) : 264 [M+H] ⁺
参考例 37-(c)	HCl	(ESI, m/z) : 246 [M+H] ⁺

【0231】

10

20

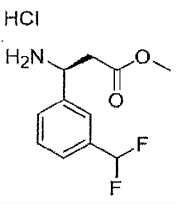
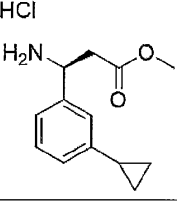
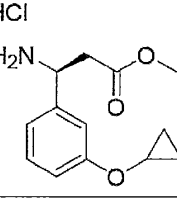
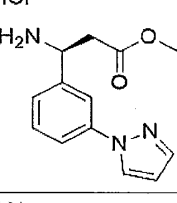
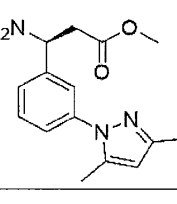
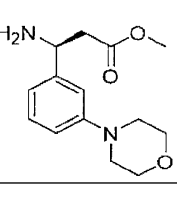
30

40

50

【表 3 - 6】

第 3 - 6 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 38-(c)		(ESI, m/z) : 230 [M+H] ⁺
参考例 39-(c)		(ESI, m/z) : 220 [M+H] ⁺
参考例 40-(c)		(ESI, m/z) : 236 [M+H] ⁺
参考例 43-(c)		(ESI, m/z) : 246 [M+H] ⁺
参考例 44-(c)		(ESI, m/z) : 274 [M+H] ⁺
参考例 45-(c)		(ESI, m/z) : 265 [M+H] ⁺

【0232】

10

20

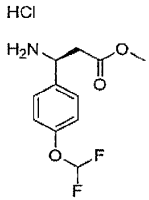
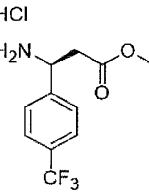
30

40

50

【表 3 - 7】

第 3 - 7 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 46-(c)		(ESI, m/z) : 246 [M+H] ⁺
参考例 47-(c)		(ESI, m/z) : 248 [M+H] ⁺

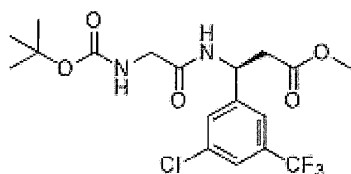
10

【0233】

参考例 1 - (d)

メチル (S) - 3 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) アセトアミド) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアートの製造
【化 38】

20



【0234】

参考例 1 - (c) にて合成したメチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート 塩酸塩 2.23 g、およびトリエチルアミン 0.977 ml のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、アルゴン気流下、(tert-ブトキシカルボニル) グリシン 1.36 g、および 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 1.61 g を室温で加え、室温で 30 分間攪拌した。

30

反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合溶液からジクロロメタンで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。濃縮残渣を中圧分取クロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 2.92 g を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 439 [M+H]⁺。

【0235】

40

参考例 2 - (d) 等：

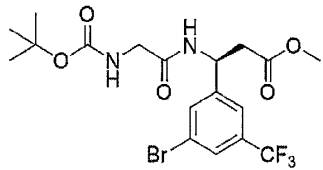
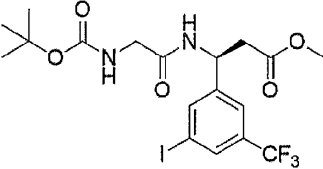
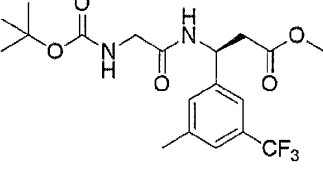
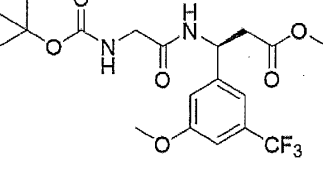
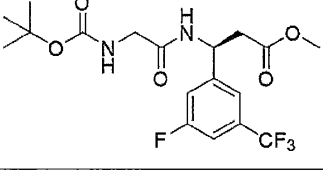
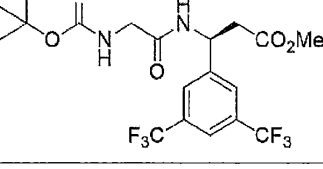
対応する原料化合物を参考例 1 - (d) と同様にして処理して下記第 4 - 1 表～第 4 - 8 表に記載の化合物を得た。

【0236】

50

【表 4-1】

第 4-1 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 2-(d)		(C I, m/z) : 483、485 [M+H] ⁺
参考例 3-(d)		(E S I, m/z) : 531 [M+H] ⁺
参考例 4-(d)		(E S I, m/z) : 419 [M+H] ⁺
参考例 5-(d)		(E S I, m/z) : 435 [M+H] ⁺
参考例 6-(d)		(E S I, m/z) : 423 [M+H] ⁺
参考例 7-(d)		(E S I, m/z) : 473 [M+H] ⁺

【0237】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

第 4 - 2 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 9-(d)		(ESI, m/z) : 445 [M + Na] ⁺
参考例 10-(d)		(ESI, m/z) : 461 [M + Na] ⁺
参考例 11-(d)		(ESI, m/z) : 445 [M + Na] ⁺
参考例 12-(d)		(ESI, m/z) : 461 [M + Na] ⁺
参考例 13-(d)		(ESI, m/z) : 423 [M + H] ⁺
参考例 14-(d)		(ESI, m/z) : 419 [M + H] ⁺

【0238】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

第 4 - 3 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 15-(f)		(ESI, m/z) : 457 [M + H] ⁺
参考例 16-(d)		(ESI, m/z) : 445、447 [M + H] ⁺
参考例 17-(d)		(ESI, m/z) : 427 [M + Na] ⁺
参考例 18-(d)		(ESI, m/z) : 449、451 [M + H] ⁺
参考例 19-(d)		(DUIS, m/z) : 493 [M - H] ⁻
参考例 20-(d)		(ESI, m/z) : 541、543 [M + H] ⁺

【0239】

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

第 4 - 4 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 21-(f)		(ESI, m/z) : 497 [M + H] ⁺
参考例 22-(d)		(ESI, m/z) : 389 [M + H] ⁺
参考例 23-(d)		(ESI, m/z) : 433、435 [M + H] ⁺
参考例 24-(e)		(ESI, m/z) : 471 [M + H] ⁺
参考例 25-(e)		(ESI, m/z) : 437 [M + H] ⁺
参考例 26-(e)		(ESI, m/z) : 481、483 [M + H] ⁺

【0240】

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

第 4 - 5 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 27-(e)		(ESI, m/z) : 421 [M + H] ⁺
参考例 28-(e)		(ESI, m/z) : 421 [M + H] ⁺
参考例 30-(f)		(ESI, m/z) : 469 [M + H] ⁺
参考例 31-(d)		(ESI, m/z) : 455 [M + H] ⁺
参考例 32-(d)		(ESI, m/z) : 499、501 [M + H] ⁺
参考例 33-(d)		(ESI, m/z) : 439 [M + H] ⁺

【0241】

10

20

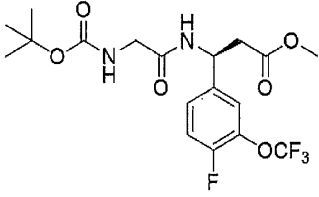
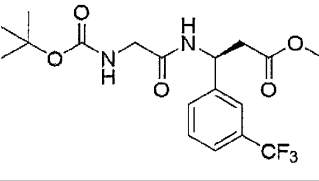
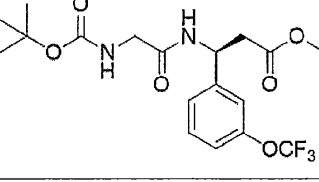
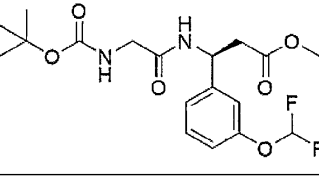
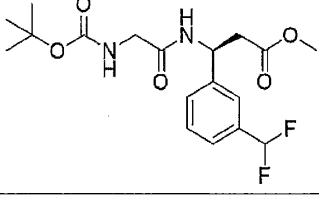
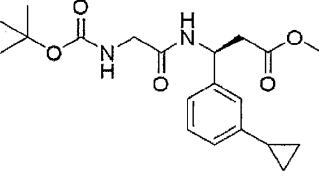
30

40

50

【表 4 - 6】

第 4 - 6 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 34-(d)		(ESI, m/z) : 439 [M + H] ⁺
参考例 35-(d)		(ESI, m/z) : 405 [M + H] ⁺
参考例 36-(d)		(ESI, m/z) : 443 [M + Na] ⁺
参考例 37-(d)		(ESI, m/z) : 403 [M + H] ⁺
参考例 38-(d)		(ESI, m/z) : 409 [M + Na] ⁺
参考例 39-(d)		(ESI, m/z) : 377 [M + H] ⁺

【0 2 4 2】

10

20

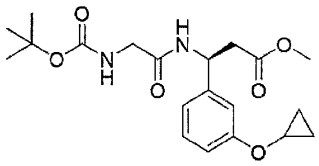
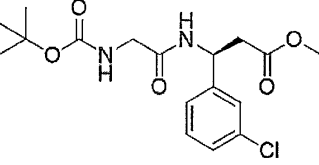
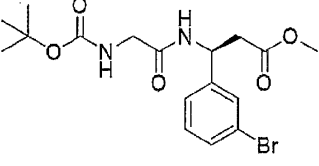
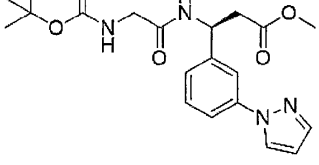
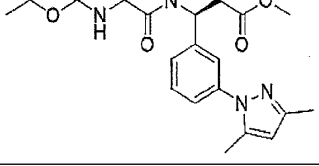
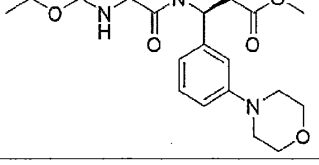
30

40

50

【表 4 - 7】

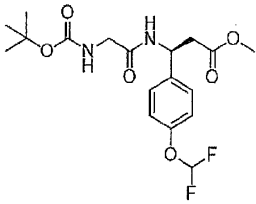
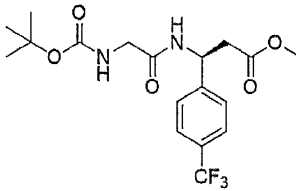
第 4 - 7 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 40-(d)		(ESI, m/z) : 393 [M + H] ⁺
参考例 41-(d)		(ESI, m/z) : 371 [M + H] ⁺
参考例 42-(d)		(ESI, m/z) : 415、417 [M + H] ⁺
参考例 43-(d)		(ESI, m/z) : 403 [M + H] ⁺
参考例 44-(d)		(ESI, m/z) : 431 [M + H] ⁺
参考例 45-(d)		(ESI, m/z) : 422 [M + H] ⁺

【 0 2 4 3】

【表 4 - 8】

第 4 - 8 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 46-(d)		(ESI, m/z) : 425 [M + Na] ⁺
参考例 47-(d)		(ESI, m/z) : 427 [M + Na] ⁺

10

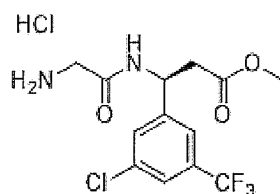
【0244】

参考例 1 - (e)

メチル (S) - 3 - (2 - アミノアセトアミド) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート 塩酸塩の製造

20

【化 39】



【0245】

参考例 1 - (d) と同様に合成したメチル (S) - 3 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) アセトアミド) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート 27.8 g のシクロペンチルメチルエーテル (190 ml) 溶液にアルゴン気流下、4 M 塩化水素 / シクロペンチルメチルエーテル溶液 60 ml を室温で加え、室温で 7 時間攪拌した。

30

反応終了後、反応液を減圧濃縮することにより標記化合物 21.5 g を淡黄色油状物として得た。

マススペクトル (ESI, m/z) : 339 [M + H]⁺。

【0246】

参考例 2 - (e) 等：

対応する原料化合物を参考例 1 - (e) と同様にして処理して下記第 5 - 1 表 ~ 第 5 - 8 表に記載の化合物を得た。

40

【0247】

50

【表 5 - 1】

第 5 - 1 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 2-(e)		(C I, m/z) : 383、385 [M+H] ⁺
参考例 3-(e)		(E S I, m/z) : 431 [M+H] ⁺
参考例 4-(e)		(E S I, m/z) : 319 [M+H] ⁺
参考例 5-(e)		(E S I, m/z) : 335 [M+H] ⁺
参考例 6-(e)		(E S I, m/z) : 323 [M+H] ⁺
参考例 7-(e)		(E S I, m/z) : 373 [M+H] ⁺

【0 2 4 8】

10

20

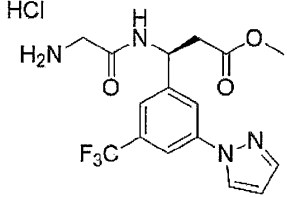
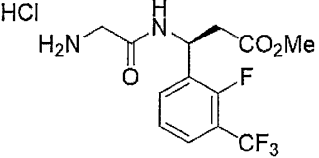
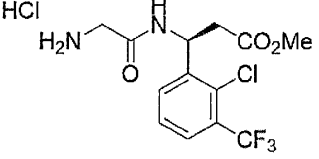
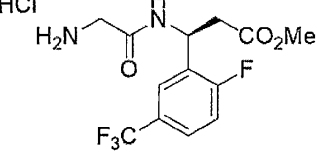
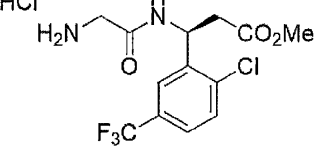
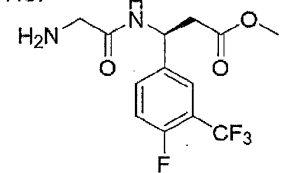
30

40

50

【表 5 - 2】

第 5 - 2 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 8-(b)		(ESI, m/z) : 371 [M + H] ⁺
参考例 9-(e)		(ESI, m/z) : 323 [M + H] ⁺
参考例 10-(e)		(ESI, m/z) : 339 [M + H] ⁺
参考例 11-(e)		(ESI, m/z) : 323 [M + H] ⁺
参考例 12-(e)		(ESI, m/z) : 339 [M + H] ⁺
参考例 13-(e)		(ESI, m/z) : 323 [M + H] ⁺

【 0 2 4 9】

10

20

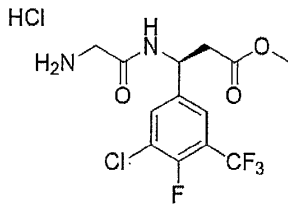
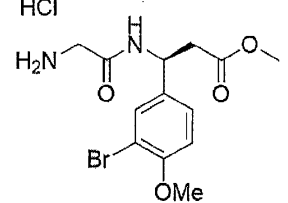
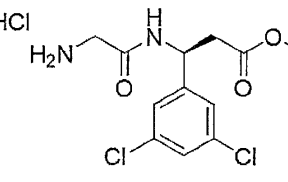
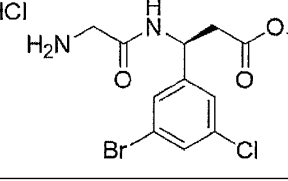
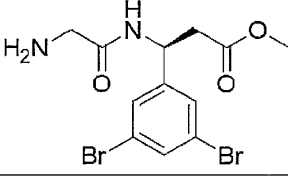
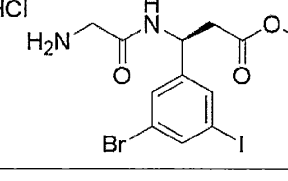
30

40

50

【表 5 - 3】

第 5 - 3 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 15-(g)		(ESI, m/z) : 357 [M + H] ⁺
参考例 16-(e)		(ESI, m/z) : 345、347 [M + H] ⁺
参考例 17-(e)		(ESI, m/z) : 305 [M + H] ⁺
参考例 18-(e)		(ESI, m/z) : 349、351 [M + H] ⁺
参考例 19-(e)		(ESI, m/z) : 395 [M + H] ⁺
参考例 20-(e)		(ESI, m/z) : 441、443 [M + H] ⁺

【0250】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

第 5 - 4 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 21-(g)		(ESI, m/z) : 397 [M + H] ⁺
参考例 22-(e)		(ESI, m/z) : 289 [M + H] ⁺
参考例 23-(e)		(ESI, m/z) : 333、335 [M + H] ⁺
参考例 24-(f)		(ESI, m/z) : 371 [M + H] ⁺
参考例 25-(f)		(ESI, m/z) : 337 [M + H] ⁺
参考例 26-(f)		(ESI, m/z) : 381、383 [M + H] ⁺

【0251】

10

20

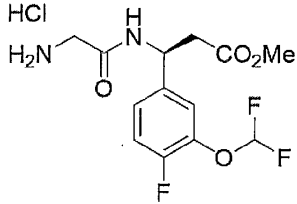
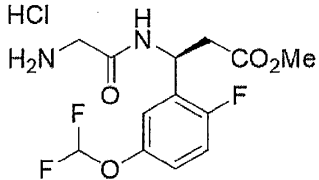
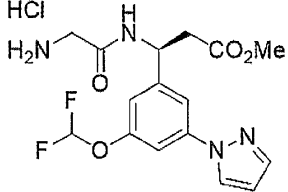
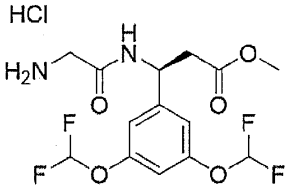
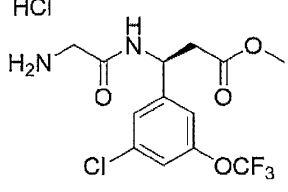
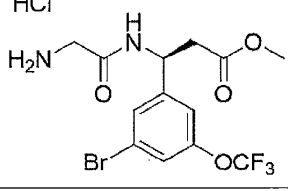
30

40

50

【表 5 - 5】

第 5 - 5 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 27-(f)		(ESI, m/z) : 321 [M + H] ⁺
参考例 28-(f)		(ESI, m/z) : 321 [M + H] ⁺
参考例 29-(b)		(ESI, m/z) : 369 [M + H] ⁺
参考例 30-(g)		(ESI, m/z) : 369 [M + H] ⁺
参考例 31-(e)		(ESI, m/z) : 355 [M + H] ⁺
参考例 32-(e)		(ESI, m/z) : 399、401 [M + H] ⁺

【0252】

10

20

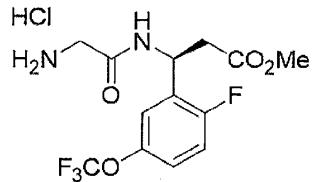
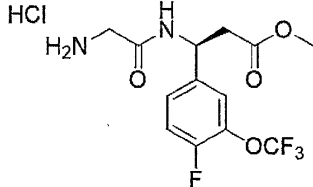
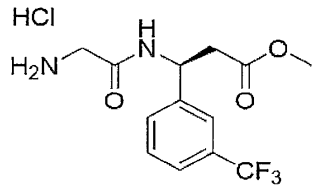
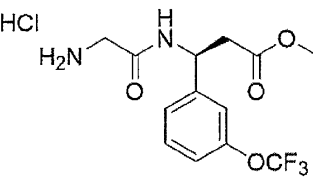
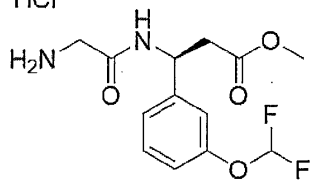
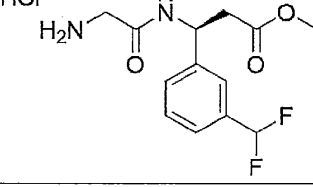
30

40

50

【表 5 - 6】

第 5 - 6 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 33-(e)		(ESI, m/z) : 339 [M + H] ⁺
参考例 34-(e)		(ESI, m/z) : 339 [M + H] ⁺
参考例 35-(e)		(ESI, m/z) : 305 [M + H] ⁺
参考例 36-(e)		(ESI, m/z) : 321 [M + H] ⁺
参考例 37-(e)		(ESI, m/z) : 303 [M + H] ⁺
参考例 38-(e)		(ESI, m/z) : 287 [M + H] ⁺

【0253】

10

20

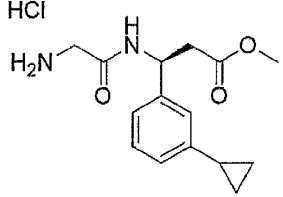
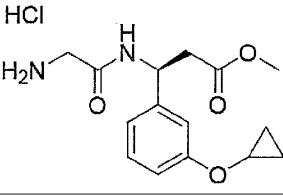
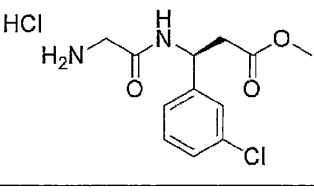
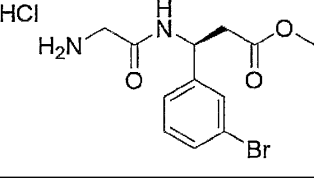
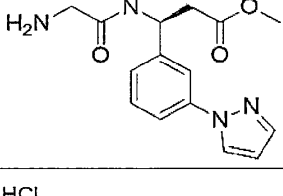
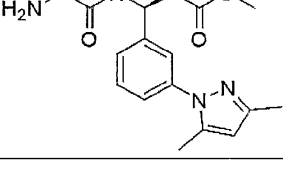
30

40

50

【表 5 - 7】

第 5 - 7 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 39-(e)		(ESI, m/z) : 277 [M + H] ⁺
参考例 40-(e)		(ESI, m/z) : 293 [M + H] ⁺
参考例 41-(e)		(ESI, m/z) : 271 [M + H] ⁺
参考例 42-(e)		(ESI, m/z) : 315、317 [M + H] ⁺
参考例 43-(e)		(ESI, m/z) : 303 [M + H] ⁺
参考例 44-(e)		(ESI, m/z) : 331 [M + H] ⁺

【0254】

10

20

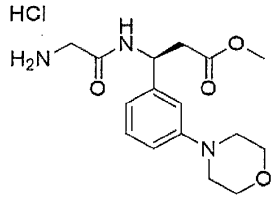
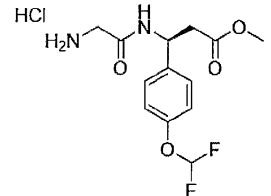
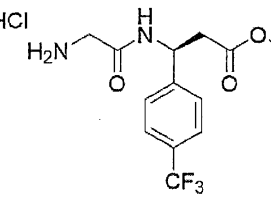
30

40

50

【表 5 - 8】

第 5 - 8 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 45-(e)		(ESI, m/z) : 322 [M + H] ⁺
参考例 46-(e)		(ESI, m/z) : 303 [M + H] ⁺
参考例 47-(e)		(ESI, m/z) : 305 [M + H] ⁺

10

20

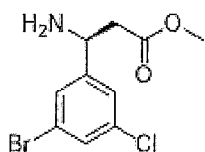
【0255】

参考例 18 - (c)

メチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) プロパノアート塩酸塩の製造

【化 40】

HCl



30

【0256】

参考例 18 - (b) にて合成したメチル (S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) - 3 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) プロパノアート 2.26 g の 1, 4 - ジオキサン (20 ml) 溶液に、アルゴン気流下、メタノール 0.23 ml と 4 M 塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 4.1 ml を室温で加え、室温で 18 時間撹拌した。

40

反応終了後、反応液にヘキサン 60 ml を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に tert - ブチルメチルエーテル 10 ml を加え、室温で 3 時間撹拌した。固体を濾取し、減圧乾燥することにより標記化合物 1.07 g を白色固体として得た。

マススペクトル (ESI, m/z) : 292、294 [M + H]⁺。

【0257】

参考例 7 - (c) 等：

対応する原料化合物を参考例 18 - (c) と同様にして処理して下記第 6 表に記載の化合物を得た。

【0258】

50

【表 6】

第 6 表

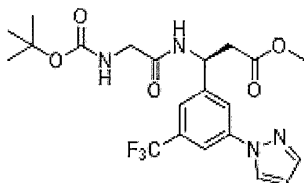
参考例	構造式	マススペクトル
参考例 7-(c)		
参考例 14-(c)		(ESI, m/z) : 262 [M+H] ⁺
参考例 34-(c)		
参考例 41-(c)		(ESI, m/z) : 214 [M+H] ⁺
参考例 42-(c)		(ESI, m/z) : 258、260 [M+H] ⁺

【0259】

参考例 8-(a)

メチル (S)-3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド
)プロパノートの製造

【化 41】



【0260】

参考例 2-(d)と同様に合成したメチル (S)-3-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノート 300mg の N,N-ジメチルホルムアミド (3ml) 溶液

に、アルゴン気流下、ピラゾール 51 mg、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン 392 μ l、および炭酸カリウム 345 mg を室温に加え、アルゴンバブリング下、室温で 10 分間攪拌した。次いで、ヨウ化銅 (I) 236 mg を室温に加え、90℃で 3 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水を加え、その混合溶液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー（シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより標記化合物 81 mg を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 471 [M+H]⁺。

【0261】

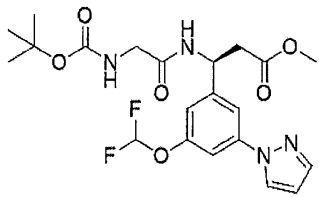
参考例 29 - (a) :

対応する原料化合物を参考例 8 - (a) と同様にして処理して下記第 7 表に記載の化合物を得た。

【0262】

【表 7】

第 7 表

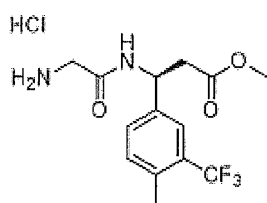
参考例	構造式	マスペクトル
参考例 29-(a)		(ESI, m/z) : 469 [M+H] ⁺

【0263】

参考例 14 - (e)

メチル (S) - 3 - (2 - アミノアセトアミド) - 3 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート 塩酸塩の製造

【化 42】



【0264】

参考例 14 - (d) にて合成したメチル (S) - 3 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) アセトアミド) - 3 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート 293 mg に、窒素雰囲気下、tert-ブチルメチルエーテル 3.2 ml、および 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 0.657 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 0.657 ml を追加し、室温で 3 時間攪拌した。4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 0.657 ml を追加し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、標記化合物 259 mg を得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 319 [M+H]⁺。

【0265】

参考例 15 - (a)

(3 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノールの製造

10

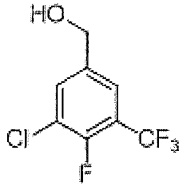
20

30

40

50

【化 4 3】



【0 2 6 6】

3-クロロ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 1.00 g のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、アルゴン気流下、0.9 M ボラン-テトラヒドロフラン コンプレックス/テトラヒドロフラン溶液 9.16 ml を氷浴下に加え、室温で 20 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に 2 M 塩酸を加え、その混合溶液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 1.06 g を無色油状物として得た。

マスペクトル (EI, m/z) : 228 [M]⁺。

【0 2 6 7】

参考例 21-(a) 等：

対応する原料化合物を参考例 15-(a) と同様にして処理して下記第 8 表に記載の化合物を得た。

【0 2 6 8】

【表 8】

第 8 表

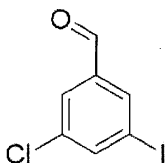
参考例	構造式	マスペクトル
参考例 21-(a)		(EI, m/z) : 268 [M] ⁺
参考例 30-(a)		(EI, m/z) : 240 [M] ⁺

【0 2 6 9】

参考例 21-(b)

3-クロロ-5-ヨードベンズアルデヒドの製造の製造

【化 4 4】



【0 2 7 0】

参考例 21-(a) にて合成した (3-クロロ-5-ヨードフェニル) メタノール 2.04 g のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、アルゴン気流下、攪拌しながら、デスマー

チンペルヨージナン 4.83 g を室温に加え、室温で 10 分間攪拌した。

反応終了後、反応溶液にチオ硫酸ナトリウムを加えた飽和重曹水を加え、その混合溶液から塩化メチレンで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー（シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより標記化合物 1.66 g を無色油状物として得た。

マスペクトル（EI, m/z ）：266 [M]⁺。

【0271】

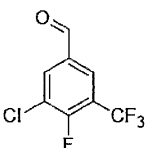
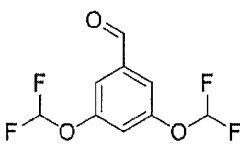
参考例 15 - (b) 等：

対応する原料化合物を参考例 21 - (b) と同様に処理して下記第 9 表に記載の化合物を得た。

【0272】

【表 9】

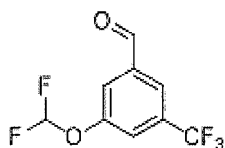
第 9 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 15-(b)		(CI, m/z) : 227 [M+H] ⁺
参考例 30-(b)		

【0273】

参考例 24 - (a)

3 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの製造
【化 45】



【0274】

炭酸カリウム 4.36 g の N, N - ジメチルホルムアミド (16 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム 6.42 g、および 3 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 4.00 g の N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を 95℃ で滴下し、95℃ で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応液に水を加え、その混合溶液から tert - ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー（シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより標記化合物 1.48 g を無色油状物として得た。

マスペクトル（EI, m/z ）：240 [M]⁺。

【0275】

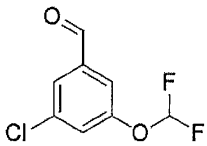
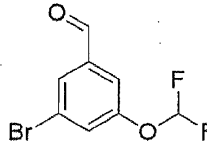
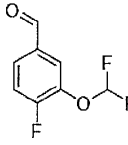
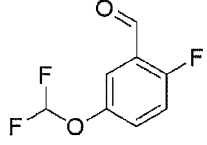
参考例 25 - (a) 等：

対応する原料化合物を参考例 24 - (a) と同様に処理して下記第 10 表に記載の化合物を得た。

【 0 2 7 6 】

【表 1 0】

第 1 0 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 25-(a)		(E I, m/z) : 206 [M] ⁺
参考例 26-(a)		(E I, m/z) : 250、252 [M] ⁺
参考例 27-(a)		(E I, m/z) : 190 [M] ⁺
参考例 28-(a)		(E I, m/z) : 190 [M] ⁺

10

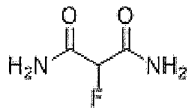
20

【 0 2 7 7 】

参考例 1 - (f)

2-フルオロマロンアミドの製造

【化 4 6】



30

【 0 2 7 8 】

ジエチル 2-フルオロマロネート 25.0 g のメタノール (100 ml) 溶液に、アルゴン気流下、7 N アンモニア / メタノール溶液 80 ml を室温で加え、室温で 4 時間撹拌した。

反応終了後、固体を濾取し、メタノールで洗浄後、50℃で減圧乾燥することにより標記化合物 15.91 g を白色固体として得た。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.78 - 7.48 (m, 4H), 5.16 (d, J = 48.9 Hz, 1H)。

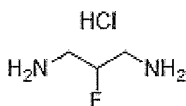
40

【 0 2 7 9 】

参考例 1 - (g)

2-フルオロプロパン-1, 3-ジアミン 塩酸塩の製造

【化 4 7】



【 0 2 8 0 】

50

0.9 M ボラン-テトラヒドロフラン コンプレックス/テトラヒドロフラン溶液 40 ml に、アルゴン気流下、参考例 1-(f) にて合成した 2-フルオロマロンアミド 7.20 g を室温で分割添加し、室温で 20 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を 0℃ に冷却し、メタノール 73 ml を 20℃ 以下で滴下した。室温で 1 時間攪拌し、減圧濃縮した。濃縮残渣にエタノール 40 ml を加え、2 M 塩化水素/エタノール溶液 60 ml を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、固体をメタノールに溶解させ、減圧濃縮した。得られた固体 6.91 g のメタノール (200 ml) 溶液に、水 200 ml、メタノール 200 ml で順次洗浄したアンバーライト 70 g (IRA 478 RF CL) を室温で加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより標記化合物 4.55 g を白色固体として得た。
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ: 4.77 - 4.53 (m, 1H), 3.01 - 2.79 (m, 4H)。

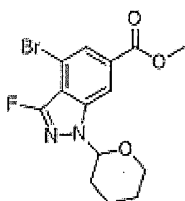
10

【0281】

参考例 48-(a)

メチル 4-ブromo-3-フルオロ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化 48】



20

【0282】

メチル 4-ブromo-1H-インダゾール-6-カルボキシレート 200 mg のアセトニトリル (8 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ [2.2.2] オクタン ビス (テトラフルオロボラート) 333 mg を室温で加え、100℃ で 4 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水を加え、その混合溶液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。

30

得られた濃縮残渣のジクロロメタン (8 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 143 μl、および p-トルエンスルホン酸-水和物 15 mg を室温で加え、室温で 4 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に飽和重曹水を加え、その混合溶液からジクロロメタンで抽出した。有機層は水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) に付し目的物を含む画分を減圧濃縮した。

得られた残渣をゲル浸透クロマトグラフィー (カラム; YMC-GPC T30000、YMC-GPC T4000、YMC-GPC T2000、溶出溶媒; 酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 32 mg を白色固体として得た。

40

マスペクトル (ESI, m/z): 357, 359 [M+H]⁺。

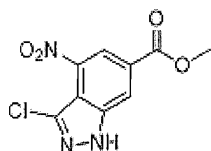
【0283】

参考例 49-(a)

メチル 3-クロロ-4-ニトロ-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

50

【化 4 9】



【0 2 8 4】

メチル 4-ニトロ-1H-インダゾール-6-カルボキシラート 300 mg のアセトニトリル (8 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、N-クロロスクシンイミド 217 mg を室温で加え、80℃で2時間攪拌した。次に、N-クロロスクシンイミド 145 mg を80℃で追加し、80℃で2時間攪拌した。

10

反応終了後、反応液を飽和重曹水に注加し、その混合溶液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮することにより標記化合物 347 mg を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 254 $[M-H]^-$ 。

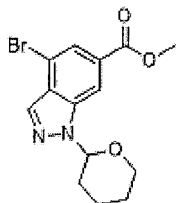
【0 2 8 5】

参考例 1 - (h)

メチル 4-ブromo-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

20

【化 5 0】



【0 2 8 6】

メチル 4-ブromo-1H-インダゾール-6-カルボキシラート 1.00 g のジクロロメタン (10 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 717 μ l、および p-トルエンスルホン酸一水和物 82 mg を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

30

反応終了後、反応液に飽和重曹水を加え、その混合溶液からジクロロメタンで抽出した。有機層は水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 1.13 g を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 339, 341 $[M+H]^+$ 。

【0 2 8 7】

参考例 49 - (b) :

40

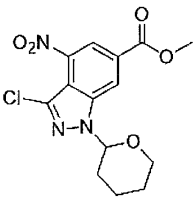
対応する原料化合物を参考例 1 - (h) と同様にして処理して下記第 11 表に記載の化合物を得た。

【0 2 8 8】

50

【表 11】

第 11 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 49-(b)		(ESI, m/z) : 340 [M+H] ⁺

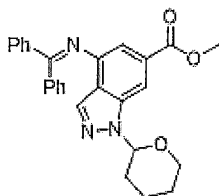
10

【0289】

参考例 1-(i)

メチル 4-((ジフェニルメチレン) アミノ) -1-(テトラヒドロピラン-2-イル) -1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化 51】



20

【0290】

参考例 1-(h) にて合成したメチル 4-ブromo-1-(テトラヒドロピラン-2-イル) -1H-インダゾール-6-カルボキシレート 1.13 g のキシレン (20 ml) 溶液に、アルゴン気流下、ベンゾフェノン イミン 1.11 ml、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 305 mg、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン 771 mg、および炭酸セシウム 3.26 g を室温に加え、アルゴン雰囲気中に置換し、アルゴン気流下、150℃で6時間攪拌した。

30

反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合溶液からトルエンで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル) に付し目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣に、tert-ブチルメチルエーテル 20 ml を室温に加え、室温で1時間攪拌し、固体を濾取することにより標記化合物 1.09 g を黄色固体として得た。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.62 - 7.46 (m, 3H), 7.28 - 7.17 (m, 5H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 5H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 2H)。

40

【0291】

参考例 48-(b) :

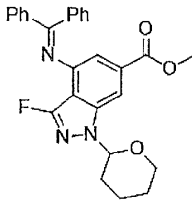
対応する原料化合物を参考例 1-(i) と同様にして処理して下記第 12 表に記載の化合物を得た。

【0292】

50

【表 12】

第 12 表

参考例	構造式	マススペクトル
参考例 48-(b)		(ESI, m/z) : 458 [M+H] ⁺

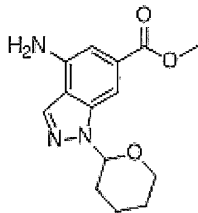
10

【0293】

参考例 1-(j)

メチル 4-アミノ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化 52】



20

【0294】

参考例 1-(i) にて合成したメチル 4-(ジフェニルメチレン)アミノ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート 890 mg のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、アルゴン気流下、5%パラジウム炭素 (50.57%含水、エヌ・イーケムキャット社製 AER-type) 970 mg を室温で加え、水素雰囲気中に置換し、室温で 1.5 時間撹拌した。

反応終了後、反応液をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 523 mg を白色固体として得た。

30

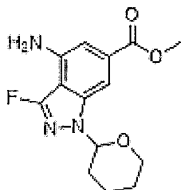
マススペクトル (ESI, m/z) : 276 [M+H]⁺。

【0295】

参考例 48-(c)

メチル 4-アミノ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化 53】



40

【0296】

参考例 48-(b) にて合成したメチル 4-(ジフェニルメチレン)アミノ-3-フルオロ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート 100 mg のテトラヒドロフラン (0.4 ml) 溶液に、アルゴン気流下、10%クエン酸水溶液 0.8 ml を室温で加え、70℃で 18 時間撹拌した。

50

反応終了後、反応液に飽和重曹水を加え、その混合溶液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー（シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより標記化合物 53 mg を黄色固体として得た。

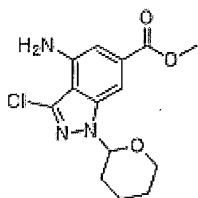
マスペクトル（ESI, m/z ）：294 $[M+H]^+$ 。

【0297】

参考例 49 - (c)

メチル 4-アミノ-3-クロロ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化54】



【0298】

参考例 49 - (b) にて合成したメチル 3-クロロ-4-ニトロ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート 304 mg のエタノール (3 ml) / 水 (1.5 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、亜ジチオン酸ナトリウム 779 mg を室温で加え、90℃で1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、その混合溶液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー（シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより標記化合物 131 mg を微黄色固体として得た。

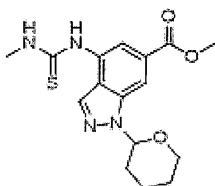
マスペクトル（ESI, m/z ）：310 $[M+H]^+$ 。

【0299】

参考例 1 - (k)

メチル 4-(3-メチルチオウレイド)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化55】



【0300】

参考例 1 - (j) と同様にして合成したメチル 4-アミノ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート 200 mg の N-メチルピロリドン (2 ml) 溶液に、アルゴン気流下、イソチオシアン酸メチル 133 mg、および酢酸 200 μ l を室温で加え、100℃で9時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水を加え、その混合溶液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー（シリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより標記化合物 184 mg を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI, m/z ）：349 $[M+H]^+$ 。

【0301】

10

20

30

40

50

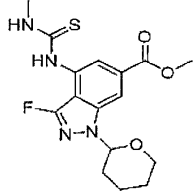
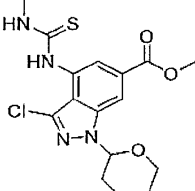
参考例 48 - (d) 等：

対応する原料化合物を参考例 1 - (k) と同様にして処理して下記第 13 表に記載の化合物を得た。

【0302】

【表 13】

第 13 表

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 48-(d)		(ESI, m/z) : 367 [M+H] ⁺
参考例 49-(d)		(ESI, m/z) : 383 [M+H] ⁺

10

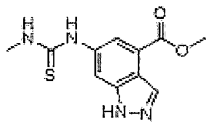
20

【0303】

参考例 52 - (a)

メチル 6 - (3 - メチルチオウレイド) - 1H - インダゾール - 4 - カルボキシラートの製造

【化 56】



30

【0304】

メチル 6 - アミノ - 1H - インダゾール - 4 - カルボキシラート 500 mg の N - メチルピロリドン (2.5 ml) 溶液に、アルゴン気流下、イソチオシアン酸メチル 233 mg を室温に加え、室温で 2 時間攪拌し、室温で 84 時間静置し、70℃で 7 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水を加え、室温で 15 分攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 408 mg を薄黄色固体として得た。

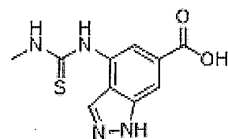
マスペクトル (ESI, m/z) : 265 [M+H]⁺。

【0305】

参考例 1 - (l)

4 - (3 - メチルチオウレイド) - 1H - インダゾール - 6 - カルボン酸の製造

【化 57】



40

【0306】

参考例 1 - (k) と同様にして合成したメチル 4 - (3 - メチルチオウレイド) - 1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシラート 4.

50

81 g のメタノール (69.2 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 17.3 ml を室温に加え、室温で6時間攪拌した。

反応終了後、反応液を減圧濃縮し、tert-ブチルメチルエーテル 30 ml で共沸し、50℃で減圧乾燥した。

得られた残渣のメタノール (41.4 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 41.4 ml を室温に加え、室温で3時間攪拌した。

反応終了後、反応液に2 M 塩酸を加え、pH 4.0 に調整し、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 2.80 g を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 251 [M+H]⁺。

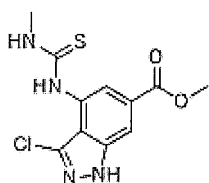
10

【0307】

参考例 49 - (e)

メチル 3-クロロ-4-(3-メチルチオウレイド)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化58】



20

【0308】

参考例 49 - (d) と同様にして合成したメチル 3-クロロ-4-(3-メチルチオウレイド)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート 840 mg のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、トリフルオロ酢酸 2.52 ml を室温で滴下し、室温で10時間攪拌した。

反応終了後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取クロマトグラフィー (シリカゲル、溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル) で精製することにより標記化合物 375 mg を淡黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 299 [M+H]⁺。

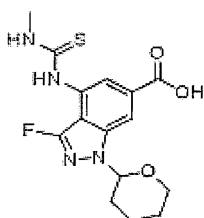
30

【0309】

参考例 48 - (e)

3-フルオロ-4-(3-メチルチオウレイド)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸の製造

【化59】



40

【0310】

参考例 48 - (d) と同様にして合成したメチル 3-フルオロ-4-(3-メチルチオウレイド)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート 245 mg のメタノール (2 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、およびテトラヒドロフラン 3 ml を室温に加え、室温で2時間攪拌した。

反応終了後、反応液に1 M 塩酸を加え、pH 4.0 に調整し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、テトラヒドロフランを減圧留去し、室温で15時間攪拌した。析出

50

した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物202mgを白色固体として得た。

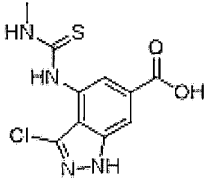
マスペクトル (ESI, m/z) : 353 $[M+H]^+$ 。

【0311】

参考例49-(f)

3-クロロ-4-(3-メチルチオウレイド)-1H-インダゾール-6-カルボン酸の製造

【化60】



10

【0312】

参考例49-(e)にて合成したメチル 3-クロロ-4-(3-メチルチオウレイド)-1H-インダゾール-6-カルボキシラート337mgのメタノール(4.2ml)懸濁液に、2M水酸化ナトリウム水溶液1.69mlを室温で滴下し、室温で5時間攪拌した。

反応終了後、反応液に2M塩酸を加え、pH4に調整し、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥することにより標記化合物110mgを淡黄色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 285 $[M+H]^+$ 。

【0313】

参考例52-(b) :

対応する原料化合物を参考例49-(f)と同様にして処理して下記第14表に記載の化合物を得た。

【0314】

【表14】

第14表

30

参考例	構造式	マスペクトル
参考例 52-(b)		(ESI, m/z) : 251 $[M+H]^+$

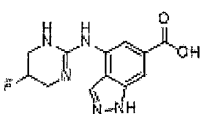
【0315】

参考例1-(m)

4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボン酸の製造

40

【化61】



【0316】

参考例1-(l)と同様にして合成した4-(3-メチルチオウレイド)-1H-インダゾール-6-カルボン酸10.00gのN-メチルピロリドン(100ml)溶液に、

50

アルゴン気流下、ヨードメタン 3.00 ml を室温で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧し、余分なヨードメタンを除去し、得られた溶液に、参考例 1-(g) と同様にして合成した 2-フルオロプロパン-1,3-ジアミン 塩酸塩 10.27 g、および水 17 ml を室温で加え、110℃で 8 時間攪拌し、室温で 13 時間攪拌し、110℃で 11 時間攪拌し、室温で 13 時間攪拌し、110℃で 9 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 283 ml を加え、室温で 15 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 7.40 g を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 278 [M+H]⁺。

【0317】

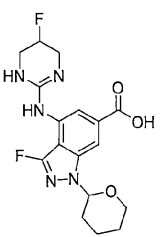
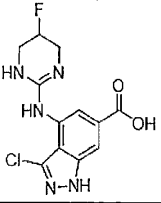
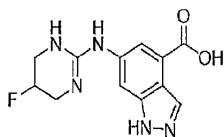
参考例 48-(f) 等：

対応する原料化合物を参考例 1-(m) と同様にして処理して下記第 15 表に記載の化合物を得た。

【0318】

【表 15】

第 15 表

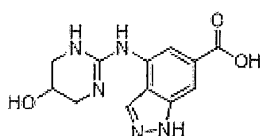
参考例	構造式	マスペクトル
参考例 48-(f)		(ESI, m/z) : 380 [M+H] ⁺
参考例 49-(g)		(ESI, m/z) : 312 [M+H] ⁺
参考例 52-(c)		(ESI, m/z) : 278 [M+H] ⁺

【0319】

参考例 50-(a)

4-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボン酸の製造

【化 62】



【0320】

参考例 1-(l) と同様にして合成した 4-(3-メチルチオウレイド)-1H-インダゾール-6-カルボン酸 1.00 g の N-メチルピロリドン (10 ml) 溶液に、アルゴン気流下、ヨードメタン 0.30 ml を室温で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧

10

20

30

40

50

し、余分なヨードメタンを除去し、得られた溶液に、1, 3-ジアミノプロパン-2-オール 1.08 g を室温に加え、110℃で6時間攪拌した。

反応終了後、反応液を室温に冷却し、室温で17時間攪拌した。水10mlを加え、室温で4時間攪拌し、析出した固体を濾取し、水で洗浄後、減圧乾燥することにより標記化合物 915 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 276 [M+H]⁺。

【0321】

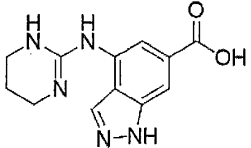
参考例 51-(a) :

対応する原料化合物を参考例 50-(a) と同様にして処理して下記第 16 表に記載の化合物を得た。

【0322】

【表 16】

第 16 表

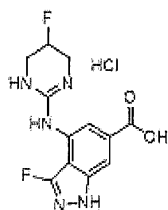
参考例	構造式	マスペクトル
参考例 51-(a)		(ESI, m/z) : 260 [M+H] ⁺

【0323】

参考例 48-(g)

3-フルオロ-4-((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボン酸の製造

【化 63】



【0324】

参考例 48-(f) と同様にして合成した 3-フルオロ-4-((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸 110 mg に、アルゴン気流下、1 M 塩酸 2.9 ml を室温に加え、60℃で11時間攪拌し、室温で13時間攪拌した。次いで、1 M 塩酸 1.45 ml を室温に加え、70℃で9時間攪拌し、室温で18時間攪拌した。

反応終了後、固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 74 mg を白色固体として得た。

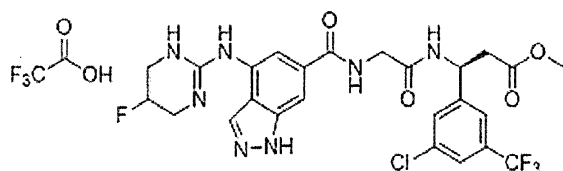
マスペクトル (ESI, m/z) : 296 [M+H]⁺。

【0325】

実施例 1-(a)

メチル (3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノートトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 6 4】



【 0 3 2 6 】

参考例 1 - (e) と同様にして合成したメチル (S) - 3 - (2 - アミノアセトアミド) - 3 - (3 - ククロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート 塩酸塩 80 mg と参考例 1 - (m) と同様にして合成した 4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 65 mg の N, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 38 mg を室温で加え、室温で 10 分間攪拌した。次いで、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド 0.043 ml を室温で加え、室温で 5 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を中圧分取クロマトグラフィー (ODS, 溶出溶媒; 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液: 0.1% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液) で精製することにより標記化合物 132 mg を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 598 [M+H]⁺。

【 0 3 2 7 】

実施例 2 - (a) 等:

対応する原料化合物を実施例 1 - (a) と同様にして処理して下記第 17 - 1 表 ~ 第 17 - 7 に記載の化合物を得た。

【 0 3 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 17-1】

表 17-1 表

実施例	構造式	マスペクトル
実施例 2-(a)		(ESI, m/z) : 642、644 [M+H] ⁺
実施例 3-(a)		(ESI, m/z) : 690 [M+H] ⁺
実施例 4-(a)		(ESI, m/z) : 578 [M+H] ⁺
実施例 5-(a)		(ESI, m/z) : 594 [M+H] ⁺
実施例 6-(a)		(ESI, m/z) : 582 [M+H] ⁺
実施例 7-(a)		(ESI, m/z) : 632 [M+H] ⁺
実施例 8-(a)		(ESI, m/z) : 630 [M+H] ⁺
実施例 9-(a)		(ESI, m/z) : 582 [M+H] ⁺

【0329】

10

20

30

40

50

【表 17-2】

表 17-2 表

実施例	構造式	マススペクトル
実施例 10-(a)		(ESI, m/z) : 598 [M+H] ⁺
実施例 11-(a)		(ESI, m/z) : 582 [M+H] ⁺
実施例 12-(a)		(ESI, m/z) : 598 [M+H] ⁺
実施例 13-(a)		(ESI, m/z) : 582 [M+H] ⁺
実施例 14-(a)		(ESI, m/z) : 578 [M+H] ⁺
実施例 15-(a)		(ESI, m/z) : 616 [M+H] ⁺
実施例 16-(a)		(ESI, m/z) : 604、606 [M+H] ⁺
実施例 17-(a)		(ESI, m/z) : 564 [M+H] ⁺

【0330】

10

20

30

40

50

【表 17-3】

表 17-3 表

実施例	構造式	マススペクトル
実施例 18-(a)		(ESI, m/z) : 608, 610 [M+H] ⁺
実施例 19-(a)		(ESI, m/z) : 654 [M+H] ⁺
実施例 20-(a)		(ESI, m/z) : 700, 702 [M+H] ⁺
実施例 21-(a)		(ESI, m/z) : 656 [M+H] ⁺
実施例 22-(a)		(ESI, m/z) : 548 [M+H] ⁺
実施例 23-(a)		(ESI, m/z) : 592, 594 [M+H] ⁺
実施例 24-(a)		(ESI, m/z) : 630 [M+H] ⁺
実施例 25-(a)		(ESI, m/z) : 596 [M+H] ⁺

【0331】

10

20

30

40

50

【表 17-4】

表 17-4 表

実施例	構造式	マススペクトル
実施例 26-(a)		(ESI, m/z) : 640、642 [M+H] ⁺
実施例 27-(a)		(ESI, m/z) : 580 [M+H] ⁺
実施例 28-(a)		(ESI, m/z) : 580 [M+H] ⁺
実施例 29-(a)		(ESI, m/z) : 628 [M+H] ⁺
実施例 30-(a)		(ESI, m/z) : 628 [M+H] ⁺
実施例 31-(a)		(ESI, m/z) : 614 [M+H] ⁺
実施例 32-(a)		(ESI, m/z) : 658、660 [M+H] ⁺
実施例 33-(a)		(ESI, m/z) : 598 [M+H] ⁺

【0332】

10

20

30

40

50

【表 17-5】

表 17-5 表

実施例	構造式	マススペクトル
実施例 34-(a)		(ESI, m/z) : 598 [M+H] ⁺
実施例 35-(a)		(ESI, m/z) : 564 [M+H] ⁺
実施例 36-(a)		(ESI, m/z) : 580 [M+H] ⁺
実施例 37-(a)		(ESI, m/z) : 562 [M+H] ⁺
実施例 38-(a)		(ESI, m/z) : 546 [M+H] ⁺
実施例 39-(a)		(ESI, m/z) : 536 [M+H] ⁺
実施例 40-(a)		(ESI, m/z) : 552 [M+H] ⁺
実施例 41-(a)		(ESI, m/z) : 530 [M+H] ⁺

【0333】

10

20

30

40

50

【表 17-6】

表 17-6 表

実施例	構造式	マススペクトル
実施例 42-(a)		(ESI, m/z) : 574, 576 [M+H] ⁺
実施例 43-(a)		(ESI, m/z) : 562 [M+H] ⁺
実施例 44-(a)		(ESI, m/z) : 590 [M+H] ⁺
実施例 45-(a)		(ESI, m/z) : 581 [M+H] ⁺
実施例 46-(a)		(ESI, m/z) : 562 [M+H] ⁺
実施例 47-(a)		(ESI, m/z) : 564 [M+H] ⁺
実施例 48-(a)		(ESI, m/z) : 616 [M+H] ⁺

【0334】

10

20

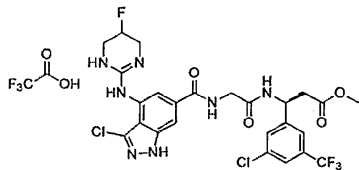
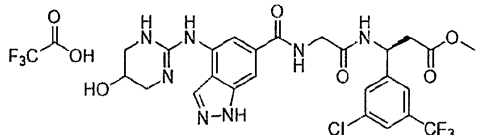
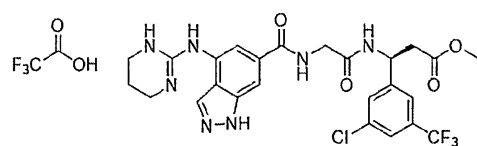
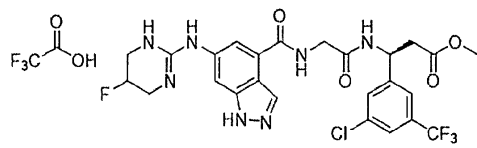
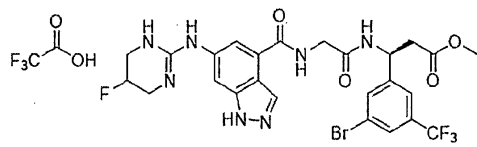
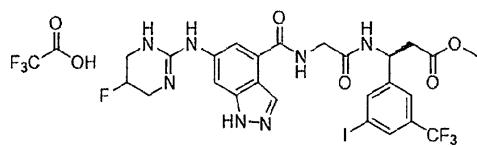
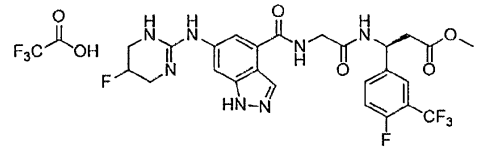
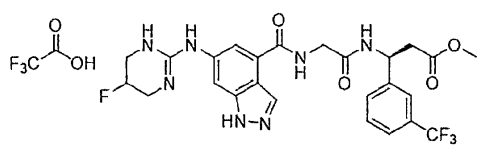
30

40

50

【表 17-7】

表 17-7 表

実施例	構造式	マスペクトル
実施例 49-(a)		(ESI, m/z) : 632 [M+H] ⁺
実施例 50-(a)		(ESI, m/z) : 596 [M+H] ⁺
実施例 51-(a)		(ESI, m/z) : 580 [M+H] ⁺
実施例 52-(a)		(ESI, m/z) : 598 [M+H] ⁺
実施例 53-(a)		(ESI, m/z) : 642, 644 [M+H] ⁺
実施例 54-(a)		(ESI, m/z) : 690 [M+H] ⁺
実施例 55-(a)		(ESI, m/z) : 582 [M+H] ⁺
実施例 56-(a)		(ESI, m/z) : 564 [M+H] ⁺

【0335】

実施例 1-(b)

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

10

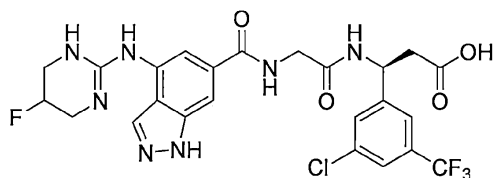
20

30

40

50

【化 6 5】



【0336】

実施例 1 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 130mg のアセトニトリル (1.5 ml) / 水 (1.5 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 22mg を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。

10

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1N 塩酸を加え、pH を 5.2 に調整し、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 58mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 584 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400MHz, CD₃OD) δ : 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.72 - 3.45 (m, 4H), 2.74 - 2.60 (m, 2H)。

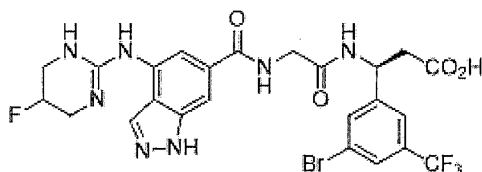
20

【0337】

実施例 2 - (b)

(3S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化 6 6】



30

【0338】

実施例 2 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 193mg のアセトニトリル (3 ml) / 水 (3 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 31mg を室温で加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、水酸化リチウム 36mg を室温で追加し、室温で 1 時間攪拌した。

40

反応終了後、反応液に 1N 塩酸を加え、pH を 5.8 に調整し、室温で 16 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 107mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 628、630 [M+H]⁺。

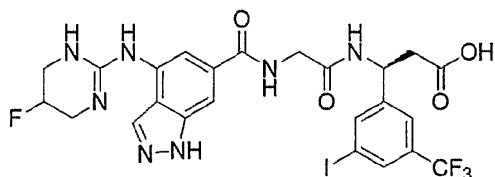
¹H-NMR スペクトル (400MHz, CD₃OD) δ : 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.73 - 3.43 (m, 4H), 2.73 - 2.60 (m, 2H)。

【0339】

50

実施例 3 - (b)

(3S)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の製造
【化 67】



10

【0340】

実施例 3 - (a) にて合成したメチル (3S)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 79 mg のアセトニトリル (1.5 ml) / 水 (1.5 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 12 mg を室温で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.4 に調整し、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 35 mg を白色固体として得た。

20

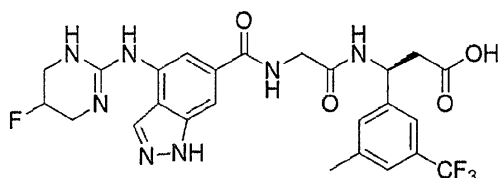
マスペクトル (ESI, m/z) : 676 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.09 - 8.05 (m, 2H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 5.29 - 5.13 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.71 - 3.44 (m, 4H), 2.73 - 2.57 (m, 2H)。

【0341】

実施例 4 - (b)

(3S)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の製造
【化 68】



【0342】

実施例 4 - (a) にて合成したメチル (3S)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 97 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 17 mg を室温で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。

40

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.8 に調整し、濾過した。濾液を室温で 17 時間攪拌し、析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 46 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 564 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.30

50

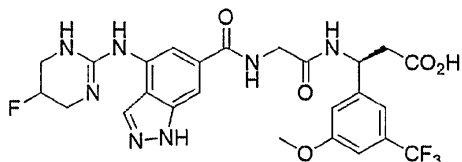
(m, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 3.73 - 3.45 (m, 4H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

【0343】

実施例5-(b)

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の製造

【化69】



10

【0344】

実施例5-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 183 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 24 mg を室温に加え、室温で2時間攪拌した。

20

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に1N塩酸を加え、pHを5.5に調整し、室温で2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 44 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 580 [M+H]⁺。

¹H-NMRスペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 5.29 - 5.10 (m, 2H), 4.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 - 3.40 (m, 4H), 2.77 - 2.57 (m, 2H)。

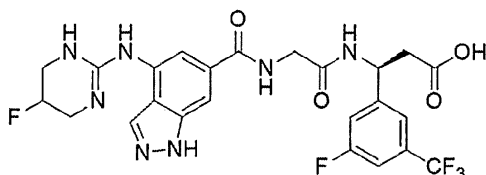
【0345】

30

実施例6-(b)

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の製造

【化70】



40

【0346】

実施例6-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 163 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 28 mg を室温に加え、室温で3.5時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 1 ml を加えた。1N塩酸を加え、pHを5.6に調整し、室温で1.5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥すること

50

により標記化合物 66 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 568 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.70 - 3.45 (m, 4H), 2.75 - 2.60 (m, 2H)。

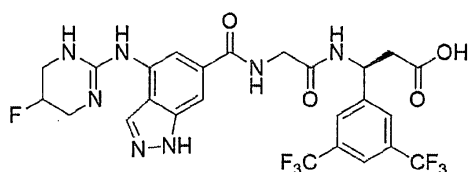
【0347】

実施例 7 - (b)

(3S) - 3 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

10

【化 7 1】



【0348】

実施例 7 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 130 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 21 mg を室温に加え、室温で 2.5 時間撹拌した。

20

反応終了後、反応液に水 1 ml を加えた。1 N 塩酸を加え、pH を 5.6 に調整し、室温で 20 時間撹拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 87 mg を灰色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 618 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.09 - 8.05 (m, 2H), 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 5.35 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 4H), 2.78 - 2.63 (m, 2H)。

30

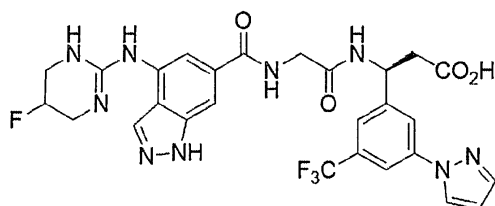
【0349】

実施例 8 - (b)

(3S) - 3 - (3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化 7 2】

40



【0350】

実施例 8 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (5 - フルオロ

50

－1，4，5，6－テトラヒドロピリミジン－2－イル）アミノ）－1H－インダゾール－6－カルボキサミド）アセトアミド）プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 150mg のアセトニトリル（1ml）／水（1ml）溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 34mg を室温に加え、室温で30分間攪拌した。

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.5に調整し、室温で19時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 45mg を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI，m/z）：616 [M+H]⁺。

¹H-NMRスペクトル（400MHz，CD₃OD）δ：8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.54 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 5.29 - 5.10 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.72 - 3.40 (m, 4H), 2.84 - 2.66 (m, 2H)。

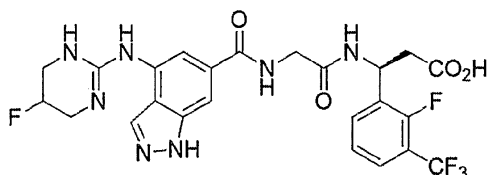
10

【0351】

実施例9－（b）

（3S）－3－（2－（4－（（5－フルオロ－1，4，5，6－テトラヒドロピリミジン－2－イル）アミノ）－1H－インダゾール－6－カルボキサミド）アセトアミド）－3－（2－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン酸の製造

【化73】



20

【0352】

実施例9－（a）にて合成したメチル （3S）－3－（2－（4－（（5－フルオロ－1，4，5，6－テトラヒドロピリミジン－2－イル）アミノ）－1H－インダゾール－6－カルボキサミド）アセトアミド）－3－（2－フルオロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 88mg のアセトニトリル（1ml）／水（1ml）懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 16mg を室温に加え、室温で1.5時間攪拌した。

30

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に1N塩酸を加え、pHを5.4に調整し、室温で7.5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 46mg を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI，m/z）：568 [M+H]⁺。

¹H-NMRスペクトル（400MHz，CD₃OD）δ：8.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 5.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 1H), 4.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 4H), 2.76 - 2.58 (m, 2H)。

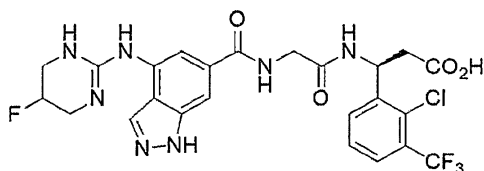
40

【0353】

実施例10－（b）

（3S）－3－（2－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3－（2－（4－（（5－フルオロ－1，4，5，6－テトラヒドロピリミジン－2－イル）アミノ）－1H－インダゾール－6－カルボキサミド）アセトアミド）プロパン酸の製造

【化 7 4】



【0 3 5 4】

実施例 10 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 79 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 14 mg を室温に加え、室温で 1.5 時間撹拌した。

10

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.4 に調整し、室温で 3 時間撹拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 58 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 584 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 5.61 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.29 - 5.13 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.70 - 3.45 (m, 4H), 2.75 - 2.58 (m, 2H)。

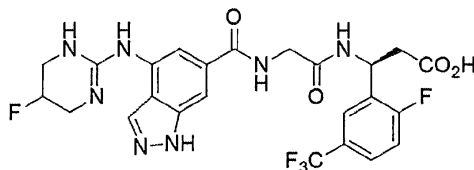
20

【0 3 5 5】

実施例 11 - (b)

(3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸の製造

【化 7 5】



30

【0 3 5 6】

実施例 11 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 85 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 15 mg を室温に加え、室温で 3.5 時間撹拌した。

40

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 18 時間撹拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 23 mg を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 568 [M+H]⁺。

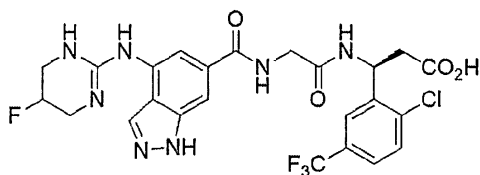
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 5.50 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 1H), 4.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 2.78 - 2.61 (m, 2H)。

【0 3 5 7】

50

実施例 12 - (b)

(3S)-3-(2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-(4-(5-fluoro-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino)-1H-indazol-6-yl)-6-oxo-1H-indazol-6-yl)propanoic acidの製造
【化76】



10

【0358】

実施例 12 - (a) にて合成したメチル (3S)-3-(2-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-(4-(5-fluoro-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino)-1H-indazol-6-yl)-6-oxo-1H-indazol-6-yl)acetate トリフルオロ酢酸塩 127 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 22 mg を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.3 に調整し、室温で 16 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 58 mg を灰色固体として得た。

20

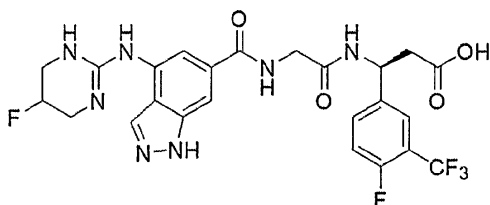
マスペクトル (ESI, m/z) : 584 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 5.58 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 1H), 4.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.45 (m, 4H), 2.76 - 2.62 (m, 2H)。

【0359】

実施例 13 - (b)

(3S)-3-(2-(4-(5-fluoro-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino)-1H-indazol-6-yl)-6-oxo-1H-indazol-6-yl)-3-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)propanoic acidの製造
【化77】



30

【0360】

実施例 1 - (a) にて合成したメチル (3S)-3-(2-(4-(5-fluoro-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino)-1H-indazol-6-yl)-6-oxo-1H-indazol-6-yl)-3-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)acetate トリフルオロ酢酸塩 114 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 20 mg を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。

40

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.3 に調整し、室温で 4 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 62 mg を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 568 [M+H]⁺。

50

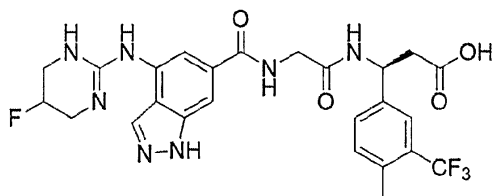
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.73 - 3.46 (m, 4H), 2.73 - 2.60 (m, 2H)。

【0361】

実施例14-(b)

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の製造

【化78】



10

【0362】

実施例14-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 115 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 20 mg を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

20

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に1N塩酸を加え、pHを5.4に調整し、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 46 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 564 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.28 - 5.12 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 4H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 3H)。

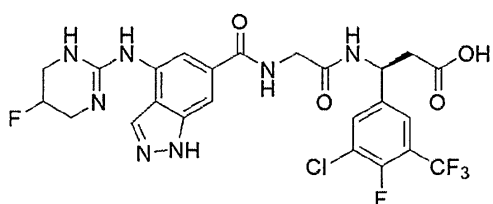
30

【0363】

実施例15-(b)

(3S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化79】



40

【0364】

実施例15-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 90 mg のアセト

50

ニトリル（1 mL）／水（1 mL）溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 15 mg を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 1 mL を加え、濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、水 1 mL、アセトニトリル 1 mL を加え、室温で 10 分間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 51 mg を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI, m/z ）：602 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（400 MHz, CD_3OD ） δ ：8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 2.2, 6.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.2, 6.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.73 - 3.46 (m, 4H), 2.74 - 2.60 (m, 2H)。

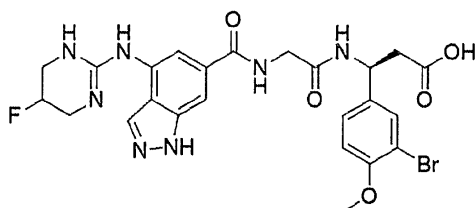
10

【0365】

実施例 16 - (b)

(3S) - 3 - (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化80】



20

【0366】

実施例 16 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 110 mg のアセトニトリル（1 mL）／水（1 mL）溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 19 mg を室温で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。

30

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.2 に調整し、室温で 16 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 62 mg を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI, m/z ）：590、592 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（400 MHz, CD_3OD ） δ ：8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.29 - 5.11 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 - 3.42 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 2H)。

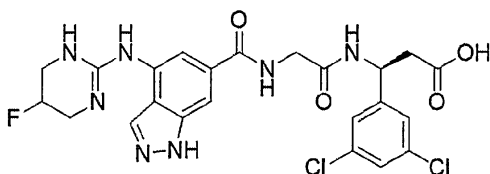
【0367】

40

実施例 17 - (b)

(3S) - 3 - (3,5-ジクロロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化81】



50

【0368】

実施例17-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩120mgのアセトニトリル(1ml)/水(1ml)懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム22mgを室温に加え、室温で3.5時間撹拌した。

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.3に調整し、室温で2.5時間撹拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物76mgを微黄色固体として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 550 [M+H]⁺。

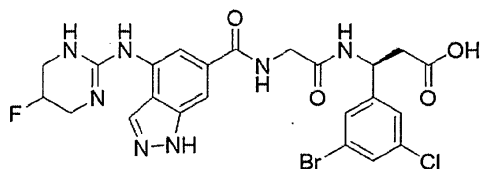
¹H-NMRスペクトル(400MHz, CD₃OD) δ: 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.71 - 3.44 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 2H)。

【0369】

実施例18-(b)

(3S)-3-(3-ブロモ-5-クロロフェニル)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化82】



【0370】

実施例18-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-ブロモ-5-クロロフェニル)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩125mgのアセトニトリル(1ml)/水(1ml)溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム21mgを室温に加え、室温で2.5時間撹拌した。

反応終了後、反応液に水2ml、アセトニトリル0.5mlを加え、濾過した。濾液に1N塩酸を加え、pHを5.8に調整し、室温で22時間撹拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物85mgを白色固体として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 594, 596 [M+H]⁺。

¹H-NMRスペクトル(400MHz, CD₃OD) δ: 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 2.70 - 2.56 (m, 2H)。

【0371】

実施例19-(b)

(3S)-3-(3,5-ジブロモフェニル)-3-(2-(4-((5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

10

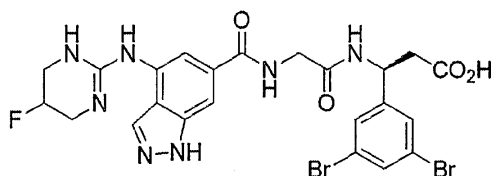
20

30

40

50

【化 8 3】



【0 3 7 2】

実施例 19 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3, 5 - ジブロモフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 48 mg のアセトニトリル (0.5 ml) / 水 (0.5 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム - 水和物 13 mg を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。

10

反応終了後、反応液に 1 M 塩酸を加え、pH を 5.9 に調整し、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、50℃で減圧乾燥することにより標記化合物 34 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 640 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.10 - 8.07 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 3H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.10 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 2.71 - 2.54 (m, 2H)。

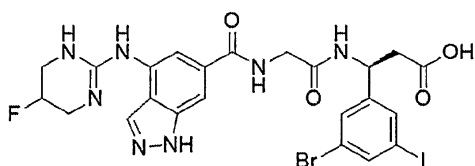
20

【0 3 7 3】

実施例 20 - (b)

(3S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - ヨードフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化 8 4】



30

【0 3 7 4】

実施例 20 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - ヨードフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 140 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 21 mg を室温に加え、室温で 3.5 時間攪拌した。

40

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 16 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 88 mg を薄茶色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 686、688 [M+H]⁺。

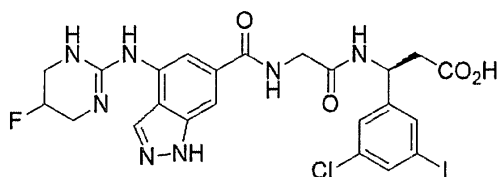
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 5.13 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.72 - 3.45 (m, 4H), 2.69 - 2.55 (m, 2H)。

【0 3 7 5】

実施例 21 - (b)

50

(3S)-3-(3-(3-chloro-5-iodophenyl)-3-(2-(4-(5-fluoro-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino)-1H-indazole-6-carboxamide)acetamide)propanoic acid
【化85】



10

【0376】

実施例21-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-(3-chloro-5-iodophenyl)-3-(2-(4-(5-fluoro-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino)-1H-indazole-6-carboxamide)acetamide)propanoate トリフルオロ酢酸塩 48 mg のアセトニトリル (0.5 ml) / 水 (0.5 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム水和物 13 mg を室温に加え、室温で1時間攪拌した。

反応終了後、反応液に1M塩酸を加え、pHを5.9に調整し、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、50℃で減圧乾燥することにより標記化合物 38 mg を白色固体として得た。

20

マスマスペクトル (ESI, m/z) : 642 [M+H]⁺。

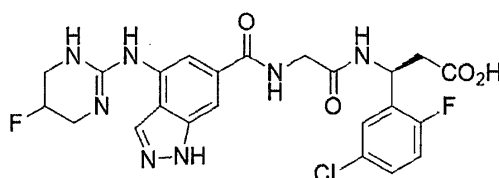
¹H-NMRスペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 5.31 - 5.11 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.73 - 3.45 (m, 4H), 2.71 - 2.54 (m, 2H)。

【0377】

実施例22-(b)

(3S)-3-(5-(3-chloro-2-fluorophenyl)-3-(2-(4-(5-fluoro-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino)-1H-indazole-6-carboxamide)acetamide)propanoic acid
【化86】

30



【0378】

実施例22-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(5-(3-chloro-2-fluorophenyl)-3-(2-(4-(5-fluoro-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)amino)-1H-indazole-6-carboxamide)acetamide)propanoate トリフルオロ酢酸塩 203 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 49 mg を室温に加え、室温で30分間攪拌した。

40

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.5に調整し、室温で19時間攪拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体にアセトニトリル/メタノール=1/9 (v/v) (0.74 ml) を加え、80℃で攪拌した。アセトニトリル/メタノール=1/9 (v/v) (0.74 ml) を追加し、室温で30分攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 46 mg を白色固体として得た。

50

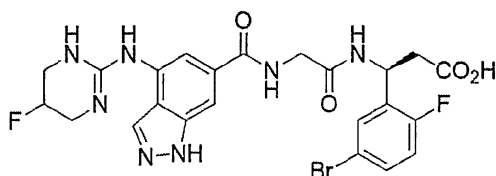
マスペクトル (ESI, m/z) : 534 $[M+H]^+$ 。

^1H -NMRスペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 2.7, 6.5$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 2.7, 4.3, 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 9.9$ Hz, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 5.28 - 5.10 (m, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 3.71 - 3.41 (m, 4H), 2.75 - 2.57 (m, 2H)。

【0379】

実施例23 - (b)

(3S) - 3 - (5-ブromo-2-フルオロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造
【化87】



【0380】

実施例23 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (5-ブromo-2-フルオロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 145 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 48 mg を室温に加え、室温で30分間攪拌した。

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.5に調整し、室温で19時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物50 mgを白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 578, 580 $[M+H]^+$ 。

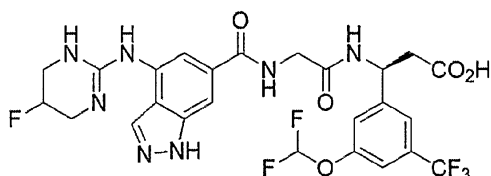
^1H -NMRスペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 2.6, 6.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 2.6, 4.5, 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.7, 10.1$ Hz, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 5.30 - 5.11 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.73 - 3.43 (m, 4H), 2.76 - 2.57 (m, 2H)。

【0381】

実施例24 - (b)

(3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化88】



【0382】

実施例24 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 118 mg のアセ

トニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 19 mg を室温で加え、室温で 2 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 15 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 77 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 616 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.97 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.11 (m, 2H), 4.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.42 (m, 4H), 2.75 - 2.60 (m, 2H)。

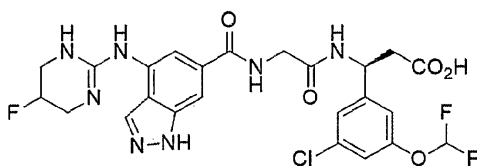
10

【0383】

実施例 25 - (b)

(3S) - 3 - (3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化89】



20

【0384】

実施例 25 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 135 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 23 mg を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 15 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 55 mg を微黄色固体として得た。

30

マスペクトル (ESI, m/z) : 582 [M+H]⁺。

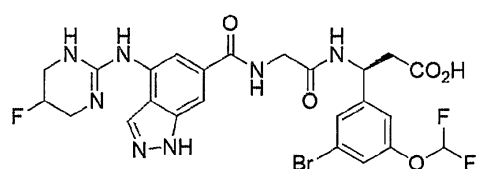
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 6.90 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.13 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.74 - 3.45 (m, 4H), 2.78 - 2.70 (m, 2H)。

【0385】

実施例 26 - (b)

(3S) - 3 - (3-ブromo-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化90】



40

【0386】

50

実施例 26 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - ブロモ - 5 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 177 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 25 mg を室温に加え、室温で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 19 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 88 mg を微茶色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 626、628 [M+H]⁺。

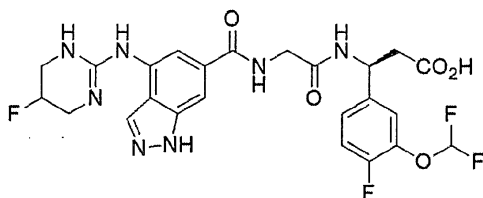
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.90 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.15 (m, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.73 - 3.44 (m, 4H), 2.76 - 2.61 (m, 2H)。

【0387】

実施例 27 - (b)

(3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化91】



【0388】

実施例 27 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 150 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 49 mg を室温に加え、室温で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 19 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 40 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 566 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.1, 7.4 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 2.1, 4.4, 8.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 10.4 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 2H), 4.14 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.42 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 2H)。

【0389】

実施例 28 - (b)

(3S) - 3 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

10

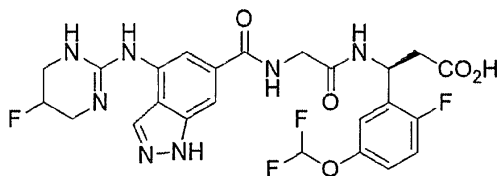
20

30

40

50

【化 9 2】



【0390】

実施例 28 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 152 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 49 mg を室温で加え、室温で 30 分間攪拌した。

10

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 19 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 70 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 566 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.9, 6.1 Hz, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.81 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.43 (m, 4H), 2.76 - 2.61 (m, 2H)。

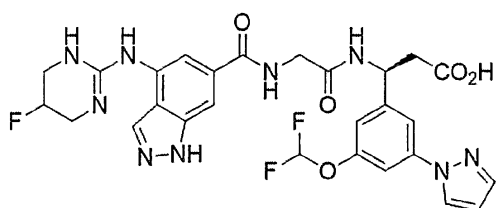
20

【0391】

実施例 29 - (b)

(3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノ酸の製造

【化 9 3】



30

【0392】

実施例 29 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 162 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 48 mg を室温で加え、室温で 30 分間攪拌した。

40

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、水 3 ml を加え、室温で 15 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 65 mg を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 614 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.95 (t, J = 73.9 Hz, 1

50

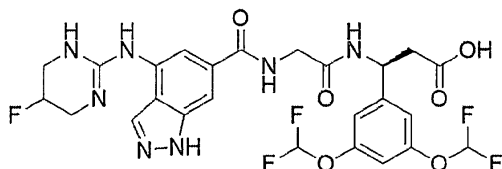
H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 4H), 2.81 - 2.64 (m, 2H)。

【0393】

実施例30-(b)

(3S)-3-(3,5-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化94】



10

【0394】

実施例30-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3,5-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 51mg のアセトニトリル (0.5ml) / 水 (0.5ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム一水和物 15mg を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

20

反応終了後、反応液に1M塩酸を加え、pHを5.9に調整し、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、50℃で減圧乾燥することにより標記化合物 44mg を茶色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 614 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ : 8.10 - 8.03 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 73.9$ Hz, 2H), 6.77 - 6.74 (m, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 3.72 - 3.43 (m, 4H), 2.71 - 2.57 (m, 2H)。

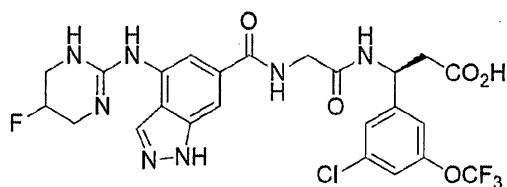
【0395】

30

実施例31-(b)

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化95】



40

【0396】

実施例31-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 70mg のアセトニトリル (0.5ml) / 水 (0.5ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム一水和物 21mg を室温で加え、室温で1時間攪拌した。

反応終了後、反応液に1M塩酸を加え、pHを5.9に調整し、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、50℃で減圧乾燥することにより標記化合物 52mg を茶色固体として得た。

50

g を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 600 [M+H]⁺。

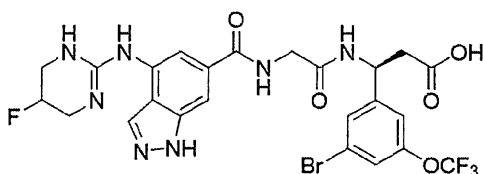
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.34 - 5.13 (m, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.78 - 3.45 (m, 4H), 2.77 - 2.65 (m, 2H)。

【0397】

実施例 32 - (b)

(3S) - 3 - (3-ブromo-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化96】



【0398】

実施例 32 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3-ブromo-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 321 mg のアセトニトリル (2.5 ml) / 水 (2.5 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 50 mg を室温で加え、室温で 3.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 2.5 ml を加え、1 N 塩酸を加え、pH を 5.0 に調整し、室温で 20 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 244 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 644, 646 [M+H]⁺。

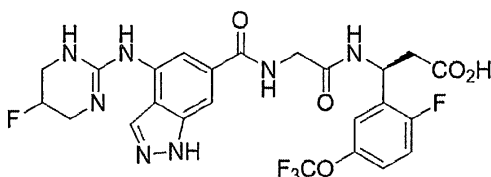
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 5.33 - 5.16 (m, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.73 - 3.49 (m, 4H), 2.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H)。

【0399】

実施例 33 - (b)

(3S) - 3 - (2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) プロパン酸の製造

【化97】



【0400】

実施例 33 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (2-(4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 270 mg のアセトニトリル (

2 mL) / 水 (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 45 mg を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.2 に調整し、水 4 mL を加え、室温で 16 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 169 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 584 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.73 - 3.41 (m, 4H), 2.78 - 2.61 (m, 2H)。

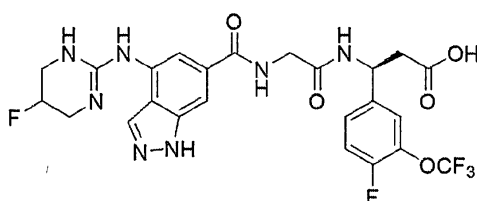
【0401】

10

実施例 34 - (b)

(3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン酸の製造

【化 98】



20

【0402】

実施例 34 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 93 mg のアセトニトリル (1 mL) / 水 (1 mL) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 16 mg を室温に加え、室温で 2.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 1 mL を加え、濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.6 に調整し、室温で 18 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 63 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 584 [M+H]⁺。

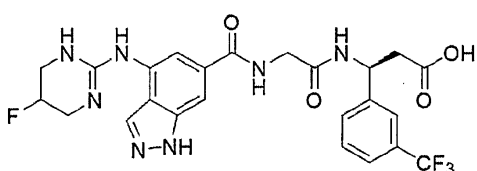
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.6, 10.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.14 (m, 2H), 4.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.46 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 2H)。

【0403】

実施例 35 - (b)

(3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸の製造

【化 99】



【0404】

50

実施例 35 - (a) にて合成したメメチル (3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 142 mg のアセトニトリル (1.5 ml) / 水 (1.5 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 26 mg を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.4 に調整し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、アセトニトリルを減圧留去し、室温で 3 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 63 mg を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 550 [M+H]⁺。

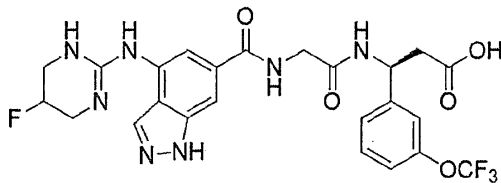
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 5.31 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.29 - 5.13 (m, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 3.72 - 3.44 (m, 4H), 2.77 - 2.64 (m, 2H)。

【0405】

実施例 36 - (b)

(3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン酸の製造

【化100】



【0406】

実施例 36 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 104 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 18 mg を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.2 に調整した。反応液を減圧濃縮し、アセトニトリルを減圧留去し、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 50 mg を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 566 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 5.33 - 5.14 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 2.78 - 2.66 (m, 2H)。

【0407】

実施例 37 - (b)

(3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

10

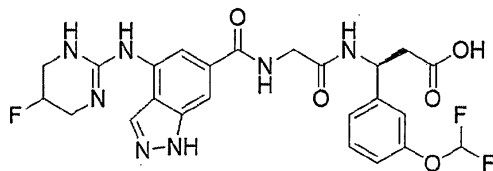
20

30

40

50

【化 101】



【0408】

実施例 37 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 110 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 20 mg を室温に加え、室温で 1 時間撹拌した。

10

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整した。反応液を減圧濃縮し、アセトニトリルを減圧留去し、室温で 2.5 時間撹拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 50 mg をベージュ色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 548 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.10 - 8.03 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.83 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 5.29 - 5.12 (m, 2H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 3.70 - 3.43 (m, 4H), 2.72 - 2.60 (m, 2H)。

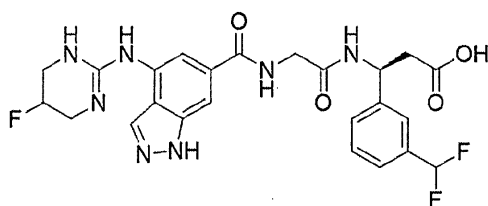
20

【0409】

実施例 38 - (b)

(3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化 102】



30

【0410】

実施例 38 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 150 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 28 mg を室温に加え、室温で 2.5 時間撹拌した。

40

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.3 に調整し、室温で 18 時間撹拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 60 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 532 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 6.71 (t, J = 56.2 Hz, 1H), 5.30 - 5.11 (m, 2H), 4.17 (d, J = 16.8 Hz,

50

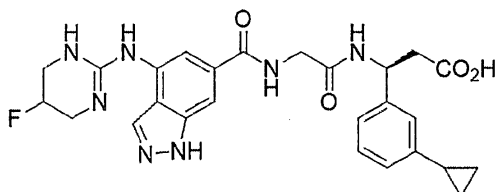
1H), 4.06 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.68 - 3.41 (m, 4H), 2.75 - 2.63 (m, 2H)。

【0411】

実施例39-(b)

(3S)-3-(3-シクロプロピルフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化103】



10

【0412】

実施例39-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-シクロプロピルフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 149 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 25 mg を室温で加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.5に調整し、室温で19時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 66 mg を白色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 522 $[M+H]^+$ 。

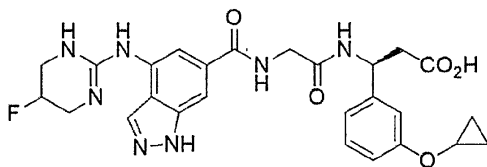
^1H -NMRスペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.06 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 5.27 - 5.11 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.70 - 3.38 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.70 - 0.59 (m, 2H)。

【0413】

実施例40-(b)

(3S)-3-(3-シクロプロポキシフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化104】



40

【0414】

実施例40-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-シクロプロポキシフェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 155 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 25 mg を室温で加え、室温で30分間攪拌した。

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.5に調整し、室温で15時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 5

50

1 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 538 $[M+H]^+$ 。

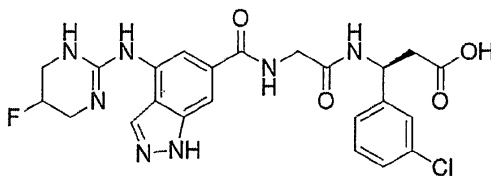
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.06 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 0.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 1.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 2.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.27 - 5.11 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.73 (tt, $J = 3.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.68 - 3.40 (m, 4H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 0.79 - 0.55 (m, 4H)。

【0415】

実施例 41 - (b)

(3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化105】



【0416】

実施例 41 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアートトリフルオロ酢酸塩 99 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 19 mg を室温で加え、室温で 4 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 1 ml を加え、濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.4 に調整し、室温で 4 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 33 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 516 $[M+H]^+$ 。

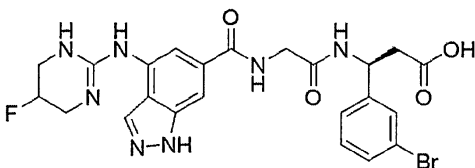
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.08 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.07 - 8.06 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 5.29 - 5.13 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.71 - 3.44 (m, 4H), 2.71 - 2.59 (m, 2H)。

【0417】

実施例 42 - (b)

(3S) - 3 - (3-ブロモフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化106】



【0418】

実施例 42 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3-ブロモフェニル) - 3 - (2 - (4 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート

トリフルオロ酢酸塩 122 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 22 mg を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 1 ml を加え、濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.3 に調整し、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 66 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 560, 562 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.56 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 2H)。

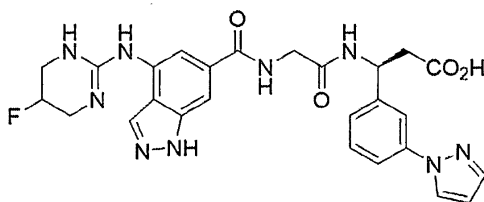
10

【0419】

実施例 43 - (b)

(3S) - 3 - (3 - (1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化107】



20

【0420】

実施例 43 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3 - (1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 123 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 25 mg を室温に加え、室温で 30 分間攪拌した。

30

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 19 時間攪拌した。反応液を Bond Elut (溶出溶媒; 水: アセトニトリル: メタノール) で精製することにより標記化合物 49 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 548 [M+H]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.30 (dd, J = 0.5, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 0.8, 1.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 1.9, 2.5 Hz, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 5.25 - 5.07 (m, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 3.66 - 3.37 (m, 4H), 2.84 - 2.65 (m, 2H)。

【0421】

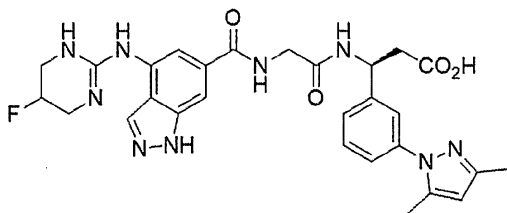
40

実施例 44 - (b)

(3S) - 3 - (3 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-6-カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

50

【化108】



【0422】

実施例44-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-(3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 120mg のアセトニトリル (1ml) / 水 (1ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 41mg を室温に加え、室温で1時間攪拌した。

10

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.0に調整し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、アセトニトリルを減圧留去し、アセトニトリル 300μl を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 35mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 576 [M+H]⁺。

20

¹H-NMRスペクトル (400MHz, CD₃OD) δ : 8.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 4H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 4.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.38 (m, 4H), 2.82 - 2.60 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

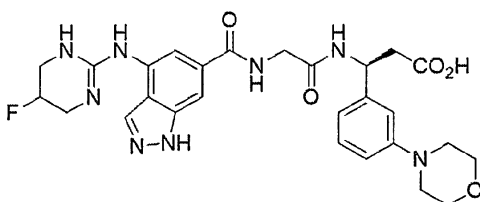
【0423】

実施例45-(b)

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-モルホリノフェニル)プロパン酸の製造

【化109】

30



【0424】

実施例45-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-モルホリノフェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 78mg のアセトニトリル (1ml) / 水 (1ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 27mg を室温に加え、室温で30分間攪拌した。

40

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.5に調整し、室温で19時間攪拌した。反応液を Bond Elut (溶出溶媒; 水: アセトニトリル: メタノール) で精製することにより標記化合物 44mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 567 [M+H]⁺。

¹H-NMRスペクトル (400MHz, CD₃OD) δ : 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 0.9, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 5.28 - 5.11 (m, 2

50

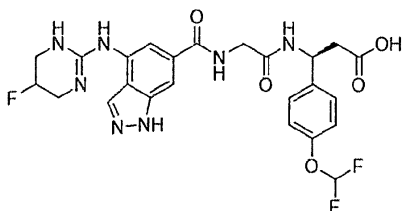
H), 4.20 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.69 - 3.39 (m, 4H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.79 - 2.57 (m, 2H)。

【0425】

実施例46-(b)

(3S)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化110】



10

【0426】

実施例46-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 126 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 23 mg を室温に加え、室温で1時間攪拌した。

20

反応終了後、反応液に水 1 ml を加え、濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 17 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 69 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 548 $[M+H]^+$ 。

^1H -NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.09 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.73 (t, $J = 74.3$ Hz, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 2H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.70 - 3.42 (m, 4H), 2.71 - 2.59 (m, 2H)。

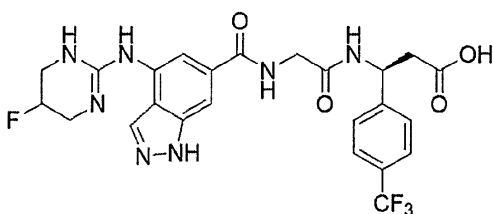
30

【0427】

実施例47-(b)

(3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の製造

【化111】



40

【0428】

実施例47-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(2-(4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 125 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 23 mg を室温に加え、室温で 2.5 時間攪拌した。

50

反応終了後、反応液に水 1 ml を加え、濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.4 に調整し、室温で 4 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 70 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 550 [M+H]⁺。

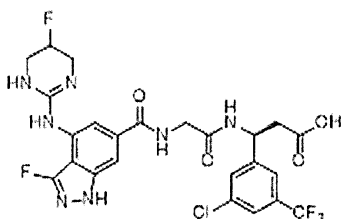
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.30 - 5.13 (m, 2H), 4.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 4H), 2.74 - 2.62 (m, 2H)。

【0429】

実施例 48 - (b)

(3S) - 3 - (3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2-(3-フルオロ-4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化112】



【0430】

実施例 48 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2-(3-フルオロ-4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 65 mg のアセトニトリル (0.8 ml) / 水 (0.8 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 10 mg を室温に加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、水酸化リチウム 10 mg を室温で追加し、室温で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.6 に調整し、水 1.6 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 38 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 602 [M+H]⁺。

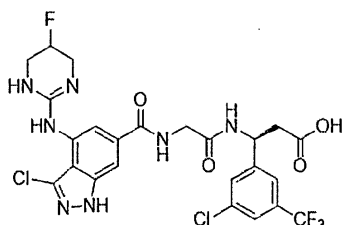
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.70 - 3.41 (m, 4H), 2.79 - 2.56 (m, 2H)。

【0431】

実施例 49 - (b)

(3S) - 3 - (2-(3-クロロ-4-(5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド) - 3 - (3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の製造

【化113】



10

20

30

40

50

【0432】

実施例49-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(2-(3-クロロ-4-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 54mgのアセトニトリル(0.5ml)/水(0.5ml)溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム10mgを室温に加え、室温で1時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水1mlを加え、1N塩酸を加え、pHを5.6に調整し、室温で22時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物36mgを白色固体として得た。

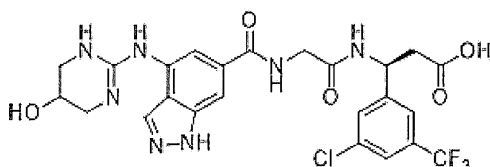
マスペクトル(ESI, m/z): 618 [M+H]⁺。

¹H-NMRスペクトル(400MHz, CD₃OD) δ: 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 5.27 - 5.10 (m, 2H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.68 - 3.44 (m, 4H), 2.73 - 2.59 (m, 2H)。

【0433】

実施例50-(b)

(3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造
【化114】



【0434】

実施例50-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 115mgのアセトニトリル(1ml)/水(1ml)溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム20mgを室温に加え、室温で1.5時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に1N塩酸を加え、pHを5.6に調整し、室温で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物72mgを白色固体として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 582 [M+H]⁺。

¹H-NMRスペクトル(400MHz, CD₃OD) δ: 8.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.24 (quin, J = 3.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H)。

【0435】

実施例51-(b)

(S)-3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

10

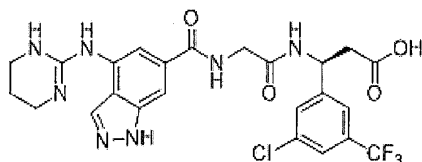
20

30

40

50

【化 1 1 5】



【0 4 3 6】

実施例 5 1 - (a) にて合成したメチル (S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 1 1 7 m g のアセトニトリル (1 m l) / 水 (1 m l) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 2 1 m g を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、p H を 5 . 6 に調整し、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、6 0 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 4 7 m g を白色固体として得た。

マスペクトル (E S I, m / z) : 5 6 6 [M + H]⁺。

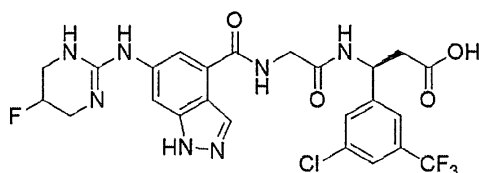
¹H - NMR スペクトル (4 0 0 M H z, C D₃ O D) δ : 8.12 (d, J = 1.0 H z, 1 H), 8.04 - 8.02 (m, 1 H), 7.71 - 7.68 (m, 1 H), 7.67 - 7.64 (m, 1 H), 7.54 - 7.51 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 1.1 H z, 1 H), 5.26 (t, J = 5.2 H z, 1 H), 4.16 (d, J = 16.8 H z, 1 H), 4.06 (d, J = 16.8 H z, 1 H), 3.40 - 3.26 (m, 4 H), 2.75 - 2.59 (m, 2 H), 2.00 - 1.90 (m, 2 H)。

【0 4 3 7】

実施例 5 2 - (b)

(3 S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (6 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパン酸の製造

【化 1 1 6】



【0 4 3 8】

実施例 5 2 - (a) にて合成したメチル (3 S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - (6 - ((5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 4 - カルボキサミド) アセトアミド) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 1 5 2 m g のアセトニトリル (2 m l) / 水 (2 m l) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 2 6 m g を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、p H を 5 . 8 に調整し、室温で 4 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、6 0 °C で減圧乾燥することにより標記化合物 8 6 m g を白色固体として得た。

マスペクトル (E S I, m / z) : 5 8 4 [M + H]⁺。

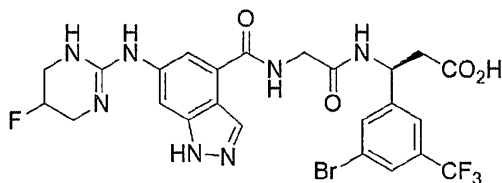
¹H - NMR スペクトル (4 0 0 M H z, C D₃ O D) δ : 8.48 - 8.45 (m, 1 H), 7.71 - 7.68 (m, 1 H), 7.66 - 7.64 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 1.6 H z, 1 H), 7.61 - 7.58 (m, 1 H), 7.54 - 7.51 (m, 1 H), 5.29 - 5.12 (m, 2 H), 4.19 - 4.10 (m, 2 H), 3.72 - 3.46 (m, 4 H), 2.72 - 2.59 (m, 2 H)。

【0439】

実施例53-(b)

(3S)-3-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)プロパン酸の製造

【化117】



10

【0440】

実施例53-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 192 mg のアセトニトリル (3 ml) / 水 (3 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 30 mg を室温に加え、室温で30分間攪拌した。

20

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.8に調整し、室温で2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 84 mg を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 628、630 [M+H]⁺。

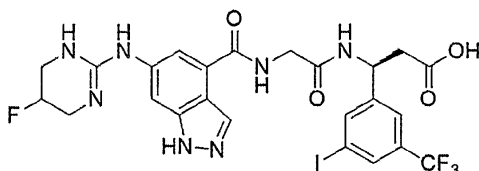
¹H-NMRスペクトル (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ : 8.35 - 8.31 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 5.32 - 5.06 (m, 2H), 4.07 - 3.89 (m, 2H), 3.60 - 3.29 (m, 4H), 2.62 - 2.40 (m, 2H)。

【0441】

実施例54-(b)

(3S)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の製造

【化118】



30

40

【0442】

実施例54-(a)にて合成したメチル (3S)-3-(2-(6-(5-フルオロ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-4-カルボキサミド)アセトアミド)-3-(3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 85 mg のアセトニトリル (1 ml) / 水 (1 ml) 溶液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 13 mg を室温に加え、室温で1時間攪拌した。

反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、pHを5.4に調整し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、アセトニトリルを減圧留去し、室温で5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物 38 mg を白色固体として得た。

50

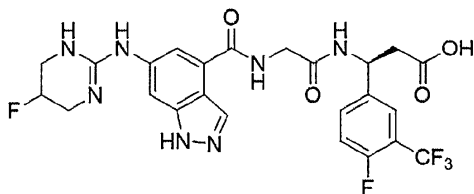
マスペクトル (ESI, m/z) : 676 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.48 - 8.47 (m, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 5.27 - 5.12 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.72 - 3.46 (m, 4H), 2.71 - 2.57 (m, 2H)。

【0443】

実施例 55 - (b)

(3S) - 3 - (2 - (6 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸の製造
【化119】



【0444】

実施例 55 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (2 - (6 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 142 mg のアセトニトリル (1.5 ml) / 水 (1.5 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 25 mg を室温に加え、室温で 1.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に 1 N 塩酸を加え、pH を 5.5 に調整し、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60°C で減圧乾燥することにより標記化合物 77 mg を白色固体として得た。

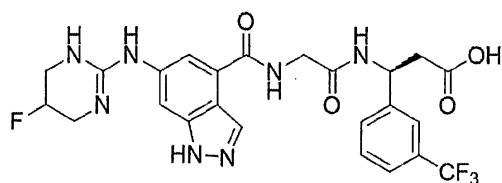
マスペクトル (ESI, m/z) : 568 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.45 - 8.43 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.28 - 5.13 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.72 - 3.46 (m, 4H), 2.71 - 2.57 (m, 2H)。

【0445】

実施例 56 - (b)

(3S) - 3 - (2 - (6 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸の製造
【化120】



【0446】

実施例 56 - (a) にて合成したメチル (3S) - 3 - (2 - (6 - ((5-フルオロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) アミノ) - 1H-インダゾール-4-カルボキサミド) アセトアミド) - 3 - (3-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパノアート トリフルオロ酢酸塩 161 mg のアセトニトリル (1.5 ml) / 水 (1.5 ml) 懸濁液に、アルゴン気流下、水酸化リチウム 28 mg を室温に加え、室温

で1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濾過した。濾液に1N塩酸を加え、pHを5.8に調整し、室温で3時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより標記化合物96mgを白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 550 [M+H]⁺。

¹H-NMRスペクトル (400MHz, CD₃OD) δ : 8.45 - 8.43 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 5.32 - 5.27 (m, 1H), 5.27 - 5.11 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.71 - 3.46 (m, 4H), 2.73 - 2.60 (m, 2H)。

【0447】

(試験例1) αvβ1細胞接着阻害試験

試験例1は、Reedらの方法 (Sci Transl Med.、7(288)、288ra79、2015) を一部改変して行った。

ヒトフィブロネクチン (シグマ・アルドリッチ社製、F0895) を、Phosphate Buffered Saline (PBS) で1.25μg/mLに調製し、これを96ウェルプレートに100μL/wellずつ分注し、一晚静置した。Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS) で洗浄した後、1%のウシ血清由来アルブミン (BSA) (富士フイルム和光純薬株式会社、細胞培養用、017-22231) を含むDulbecco's modified Eagle medium (DMEM) でブロッキング処理を行い、これをコーティングプレートとして接着試験に用いた。

【0448】

10% Fetal Bovine Serum (FBS)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシンB (Thermo Fisher Scientific社製、15240)、1mM GlutaMAX Supplement (Thermo Fisher Scientific社製、35050)、400μg/mL Hygromycin B (富士フイルム和光純薬株式会社、080-07683) を含むHam's F-12 Medium (富士フイルム和光純薬株式会社、087-08335) で培養したαv-transfected cell (α5遺伝子を欠損し、かつαv遺伝子がトランスフェクトされたCHO細胞) を回収し、1mM MnCl₂ (シグマ・アルドリッチ社製、M1787) を含むDMEMに懸濁して細胞懸濁液を調製した。これに、DMSOに溶解した被験化合物を添加した。

【0449】

コーティングプレートに被験化合物を含む1×10⁶ cells/mLの細胞懸濁液を100μL/well添加し、5%炭酸ガスインキュベーター (37℃) 内で1時間静置した。1時間後、上清を除去し、プレートをHBSSで洗浄した。プレート内に接着した細胞をクリスタルバイオレットで染色し、細胞を溶解して吸光度を測定した。基質コーティングなしの場合を100%阻害、被験化合物の代わりにDMSO添加した場合を0%阻害とし、被験化合物による細胞接着阻害率を下記式から算出した。

・細胞接着阻害率 (%) = [1 - { (被験化合物を添加した場合の吸光度) - (基質コーティングなしの吸光度) } ÷ { (DMSOを添加した場合の吸光度) - (基質コーティングなしの吸光度) }] × 100

【0450】

被験化合物による細胞接着阻害率からIC₅₀値を算出した。本試験における、各被験化合物の結果を下記表18に示す。A : IC₅₀ < 3 nM、B : 3 nM ≤ IC₅₀ < 10 nM、C : 10 nM ≤ IC₅₀ < 30 nM、D : 30 nM ≤ IC₅₀ < 100 nM、またはE : IC₅₀ ≥ 100 nM。

10

20

30

40

50

【表 18】

表 18. 実施例化合物についての α v β 1 細胞接着阻害試験の結果

実施例番号	IC ₅₀	実施例番号	IC ₅₀	実施例番号	IC ₅₀
1 - (b)	A	21 - (b)	A	41 - (b)	B
2 - (b)	B	22 - (b)	C	42 - (b)	B
3 - (b)	B	23 - (b)	A	43 - (b)	B
4 - (b)	B	24 - (b)	A	44 - (b)	A
5 - (b)	A	25 - (b)	A	45 - (b)	A
6 - (b)	A	26 - (b)	A	46 - (b)	B
7 - (b)	A	27 - (b)	A	47 - (b)	B
8 - (b)	A	28 - (b)	A	48 - (b)	B
9 - (b)	B	29 - (b)	A	49 - (b)	A
10 - (b)	E	30 - (b)	A	50 - (b)	C
11 - (b)	B	31 - (b)	B	51 - (b)	D
12 - (b)	B	32 - (b)	A	52 - (b)	A
13 - (b)	A	33 - (b)	A	53 - (b)	A
14 - (b)	A	34 - (b)	A	54 - (b)	A
15 - (b)	A	35 - (b)	B	55 - (b)	A
16 - (b)	A	36 - (b)	B	56 - (b)	B
17 - (b)	A	37 - (b)	B		
18 - (b)	A	38 - (b)	A		
19 - (b)	A	39 - (b)	A		
20 - (b)	A	40 - (b)	A		

【0451】

(試験例 2) α v β 6 細胞接着阻害試験

試験例 2 は、Henderson らの方法 (Nat Med.、19 (12)、1617-24、2013) を一部改変して行った。試験例 2 では、特に明記しない限り、試験例 1 と同じ試薬を用いた。

Recombinant Human LAP Protein (R&D 社製、246-LP-025) を、PBS で 0.2 μ g/mL に調製し、これを 96 ウェルプレートに 100 μ L/well ずつ分注し、一晚静置した。HBSS で洗浄した後、1% の BSA を含む DMEM でブロッキング処理を行い、これをコーティングプレートとして接着試験に用いた。

【0452】

10% FBS、1% ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシン B を含む McCoy's 5A Medium (Thermo Fisher Scientific 社製、16600) で培養した HT-29 細胞を回収し、0.1% BSA、200 μ M の MnCl₂ を含む DMEM に懸濁して細胞懸濁液を調製した。これに、被験化合物を添加した。

【0453】

コーティングプレートに被験化合物を含む 5×10^5 cells/mL の細胞懸濁液を 100 μ L/well 添加し、5% 炭酸ガスインキュベーター (37°C) 内で 1 時間静置した。1 時間後、上清を除去し、プレートを 200 μ M の MnCl₂ を含む HBSS で洗浄した。プレート内に接着した細胞をクリスタルバイオレットで染色し、細胞を溶解して吸光度を測定した。基質コーティングなしの場合を 100% 阻害、被験化合物の代わりに

DMSO添加した場合を0%阻害とし、被験化合物による細胞接着阻害率を下記式から算出した。

・細胞接着阻害率(%) = $[1 - \{(\text{被験化合物を添加した場合の吸光度}) - (\text{基質コーティングなしの吸光度})\} \div \{(\text{DMSOを添加した場合の吸光度}) - (\text{基質コーティングなしの吸光度})\}] \times 100$

【0454】

被験化合物による細胞接着阻害率からIC₅₀値を算出した。本試験における、各被験化合物の結果を下記表19に示す。A: IC₅₀ < 3 nM、B: 3 nM ≤ IC₅₀ < 10 nM、C: 10 nM ≤ IC₅₀ < 30 nM、D: 30 nM ≤ IC₅₀ < 100 nM、またはE: IC₅₀ ≥ 100 nM。

【表19】

表19. 実施例化合物についてのαvβ6細胞接着阻害試験の結果

実施例番号	IC ₅₀	実施例番号	IC ₅₀	実施例番号	IC ₅₀
1-(b)	A	21-(b)	A	41-(b)	A
2-(b)	A	22-(b)	B	42-(b)	A
3-(b)	A	23-(b)	B	43-(b)	A
4-(b)	A	24-(b)	A	44-(b)	A
5-(b)	A	25-(b)	A	45-(b)	B
6-(b)	B	26-(b)	A	46-(b)	B
7-(b)	A	27-(b)	B	47-(b)	B
8-(b)	A	28-(b)	A	48-(b)	A
9-(b)	A	29-(b)	A	49-(b)	A
10-(b)	E	30-(b)	A	50-(b)	C
11-(b)	A	31-(b)	A	51-(b)	C
12-(b)	B	32-(b)	A	52-(b)	A
13-(b)	A	33-(b)	A	53-(b)	A
14-(b)	A	34-(b)	A	54-(b)	A
15-(b)	A	35-(b)	A	55-(b)	A
16-(b)	A	36-(b)	A	56-(b)	B
17-(b)	B	37-(b)	A		
18-(b)	A	38-(b)	A		
19-(b)	A	39-(b)	A		
20-(b)	A	40-(b)	A		

【0455】

(試験例3) TGF-β活性化阻害試験

試験例3では、化合物によるTGF-β活性化の阻害をSMAD3のリン酸化阻害を指標に検出した。試験例3では、特に明記しない限り、試験例1と同じ試薬を用いた。

ヒトフィブロネクチンを、PBSで14 μg/mLに調製後、96ウェルプレートに50 μL/wellずつ分注した。室温で1時間以上静置後、フィブロネクチン溶液を除去し、PBSで洗浄したものをコーティングプレートとして使用した。

【0456】

DMSOに溶解した被験化合物を1% FBS、1%ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシンBを含むRPMI Medium 1640 (Thermo Fisher Scientific社製、11875)に添加して、最終濃度の2倍濃度となる被験化

合物を含む培地を調製し、これをコーティングプレートに100 µL/well添加した。10% FBS、1% ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシンBを含むRPMI Medium 1640で培養したTFK-1細胞（東北大学加齢医学研究所附属医用細胞資源センター）を1% FBS、1% ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシンBを含むRPMI Medium 1640に懸濁して 1×10^6 cells/mLの細胞懸濁液を調製した。調整した細胞懸濁液を更に100 µL/well添加し、5% 炭酸ガスインキュベーター（37℃）内で2日間培養した。

【0457】

2日間培養後、細胞中のリン酸化SMAD3をPhospho-SMAD3 (Ser 423/425) cellular kit (cisbio社製、63ADK025)で測定し、キットの計算式に従いDelta F値を算出した。被験化合物の代わりにLY364947（富士フイルム和光純薬株式会社、123-05981）を10 µM添加した場合を100%阻害、DMSOを添加した場合を0%阻害とし、被験化合物によるリン酸化SMAD3阻害率を下記式から算出した。

・リン酸化SMAD3阻害率(%) = $[1 - \{ (\text{被験化合物を添加した場合のDelta F値}) - (\text{LY364947を10 µM添加した場合のDelta F値}) \} \div \{ (\text{DMSOを添加した場合のDelta F値}) - (\text{LY364947を10 µM添加した場合のDelta F値}) \}] \times 100$

【0458】

被験化合物によるリン酸化SMAD3阻害率からIC₅₀値を算出した。本試験における、各被験化合物の結果を下記表20に示す。A: IC₅₀ < 10 nM、B: 10 nM ≤ IC₅₀ < 50 nM、C: 50 nM ≤ IC₅₀ < 100 nM、またはD: IC₅₀ ≥ 100 nM。

10

20

30

40

50

【表 20】

表 20. 実施例化合物についての TGF- β 活性化阻害試験の結果

実施例番号	IC ₅₀	実施例番号	IC ₅₀	実施例番号	IC ₅₀
1-(b)	A	21-(b)	A	41-(b)	A
2-(b)	A	22-(b)	B	42-(b)	B
3-(b)	A	23-(b)	B	43-(b)	A
4-(b)	A	24-(b)	A	44-(b)	A
5-(b)	B	25-(b)	A	45-(b)	B
6-(b)	B	26-(b)	A	46-(b)	C
7-(b)	A	27-(b)	A	47-(b)	B
8-(b)	A	28-(b)	B	48-(b)	A
9-(b)	C	29-(b)	A	49-(b)	A
10-(b)	D	30-(b)	A	50-(b)	D
11-(b)	A	31-(b)	A	51-(b)	C
12-(b)	D	32-(b)	A	52-(b)	A
13-(b)	B	33-(b)	A	53-(b)	A
14-(b)	A	34-(b)	A	54-(b)	A
15-(b)	A	35-(b)	B	55-(b)	A
16-(b)	B	36-(b)	B	56-(b)	A
17-(b)	A	37-(b)	A		
18-(b)	B	38-(b)	C		
19-(b)	A	39-(b)	A		
20-(b)	A	40-(b)	B		

【0459】

(試験例 4) 活性型ヒト肝星細胞脱分化試験

ヒト肝星細胞 (Scien Cell research laboratories 社製、5300) を 10% FBS、1% ペニシリン／ストレプトマイシン／アンホテリシン B を含む DMEM に懸濁して、 0.5×10^5 cells/mL の細胞懸濁液を調製し、分化開始時細胞とした。分化開始時細胞を 12 ウェルプレートに 1 mL/well ずつ分注し、5% 炭酸ガスインキュベーター (37°C) 内で 3 日間培養して分化させた。

各 well の培養液を除去し、DMSO に溶解した被験化合物を添加した 10% FBS、1% ペニシリン／ストレプトマイシン／アンホテリシン B を含む DMEM (DMSO 終濃度 0.1%) を 1 mL/well 添加した。これを 5% 炭酸ガスインキュベーター (37°C) 内で更に 2 日間培養した。試験例 4 においては、特に明記しない限り、試験例 1 と同じ試薬を用いた。

【0460】

培養した細胞中の RNA を NucleoSpin (登録商標) RNA (Takara 社製、U0955C) を用いて抽出し、さらに抽出した RNA から Prime Script™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (Takara 社製、RR047A) を用いて cDNA を合成した。合成した cDNA と各種プライマーおよび TB Green (登録商標) Premix Ex Taq™ II (Takara 社製、RR820A) を用い、PCR Thermal Cycler Dice Real Time (Takara 社製、System Code TP910、Model Code TP900) を用いて Real Time PCR を行った。プライマーとして a

ctin alpha2、smooth muscle (ACTA2) プライマー (Takara社製、HA136273) およびglyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) プライマー (Takara社製、HA067812) を用いた。

【0461】

PCRの増幅曲線を比較Ct法で解析した。ACTA2 mRNAの発現量は、GAPDH mRNAの発現量を用いて補正した。被験化合物の代わりにDMSOを添加した場合のACTA2 mRNA発現量を100%、分化開始時細胞のACTA2 mRNA発現量を0%として、被験化合物のACTA2 mRNA発現減少率を下記式から算出した。

・ACTA2 mRNA発現減少率 (%) = $[1 - \{ (\text{被験化合物を添加した場合のACTA2 mRNA発現量}) - (\text{分化開始時細胞のACTA2 mRNA発現量}) \} \div \{ (\text{DMSOを添加した場合のACTA2 mRNA発現量}) - (\text{分化開始時細胞のACTA2 mRNA発現量}) \}] \times 100$

【0462】

被験化合物によるACTA2 mRNA発現減少率からIC₅₀値を算出した。本試験における、各被験化合物の結果を下記表21に示す。A: IC₅₀ < 10 nM、B: 10 nM ≤ IC₅₀ < 50 nM、C: 50 nM ≤ IC₅₀ < 100 nM、またはD: IC₅₀ ≥ 100 nM。

【表21】

表21. 実施例化合物についての活性型ヒト肝星細胞脱分化試験の結果

実施例番号	IC ₅₀	実施例番号	IC ₅₀	実施例番号	IC ₅₀
1-(b)	A	21-(b)	B	41-(b)	B
2-(b)	B			42-(b)	B
3-(b)	B			43-(b)	B
4-(b)	B	24-(b)	A		
5-(b)	A	25-(b)	A		
6-(b)	B	26-(b)	A		
7-(b)	A				
8-(b)	C	28-(b)	B	48-(b)	A
9-(b)	B			49-(b)	A
10-(b)	D	30-(b)	A		
11-(b)	A	31-(b)	A		
12-(b)	B	32-(b)	B	52-(b)	B
13-(b)	B	33-(b)	B	53-(b)	B
14-(b)	A	34-(b)	B	54-(b)	B
15-(b)	A	35-(b)	A	55-(b)	A
16-(b)	A	36-(b)	B	56-(b)	A
17-(b)	B	37-(b)	B		
18-(b)	A	38-(b)	A		
19-(b)	A	39-(b)	A		
20-(b)	A	40-(b)	B		

【0463】

(試験例5) 肝線維化 (非アルコール性脂肪肝炎; NASH) モデルにおける肝線維化抑制試験

試験例5は、Matsumotoらの方法(Int J Exp Pathol、94(2)、93-103(2013))を一部改変し実施した。

CDAHFD(コリン欠乏飼料 高脂肪飼料、0.1%メチオニン添加、60kcal%脂肪、Research Diets社製、A06071302)をC57BL/6Jマウス(雄、日本エスエルシー株式会社)に8週間与え肝線維化モデルを作製した。CDAHFD給餌の開始を0週とし、0週~8週の期間中被験化合物または媒体を1日1回投与した。被験化合物を投与した群を被験化合物投与群、媒体を投与した群を媒体群とした。

CDAHFDの代わりにCE-2(日本クレア株式会社)を与えたマウスを非線維化群とした。8週間後にイソフルラン吸入麻酔下にて腹部より脱血致死させ肝臓を摘出した。

肝臓の一部を使用してHydroxyproline(HYP)を定量し、単位重量当たりの肝HYP量を算出した。非線維化群の肝HYP量に対する媒体群の単位重量当たりの肝HYP量の増加量を100%とし、被験化合物投与群のHYP増加抑制率を算出した。

実施例化合物について試験を行ったところ、実施例化合物は、HYPの増加を抑制した。

【0464】

(試験例6) Caco2細胞を用いた経細胞輸送試験

Caco2細胞(ATCCより購入)は、10%FBS(ThermoFisher Scientific、10082)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシンB(ThermoFisher Scientific、15240)を含むDMEM培地(ThermoFisher Scientific、11965)で培養した。経細胞輸送試験は、MultiScreen Caco2 Drug Transport Assembly in a 96-well system(Application Note AN1727EN、MultiScreen Caco-2 Assay System、Merck)に従い、その一部を変更して実施した。Caco2細胞は、 4×10^4 cells/wellの細胞密度で、96ウェルプレートの微小孔のポリカーボネートインサート(Merck, Millicell-96 culture insert plate 0.4 μ m pore size, well membrane area = 0.11 cm², PSH T004 S5)上に播種し、20~22日間培養した単層を経細胞輸送試験に用いた。播種した細胞の培地は、3~4日ごとに交換した。

【0465】

Caco2細胞単層膜における、apicalからbasolateral(AtoB)への輸送は、20mM HEPES(ThermoFisher Scientific、15630)含有HBSS(ThermoFisher Scientific、14025)培地(pH=7.4)を用い、apical側に10 μ Mの化合物を含むHEPES含有HBSS培地(化合物の10mM DMSO溶液を1000倍希釈となるように添加、DMSO終濃度は0.1%)を75 μ L/well、basolateral側に化合物非添加HEPES含有HBSS培地を250 μ L/well添加し、37℃で90分培養を行った。培養後にbasolateral側から100 μ L採取し、透過した化合物濃度をLC-MS/MSによって後述の測定条件で測定した。求めた濃度から、Papp(Apparent Permeability; cm/sec)を算出した。Pappは、横軸にアッセイ時間(90分)、縦軸に透過した側の溶液中化合物量をプロットしたグラフより、0分・化合物量0との2点で引いた直線の傾き(dA/dt; nmol/sec)を算出し、以下の式より求めた。アッセイ濃度は、添加した化合物を含むHEPES含有HBSS培地中の化合物濃度をUV-HPLCによって後述の測定条件で測定した。

・ $P_{app}(\text{cm/sec}) = C_0 \times S \times (dA/dt)$

C₀; アッセイ濃度、S; プレート膜面積 = 0.11 cm²

【0466】

<LC-MS/MS分析の測定条件>

LC: 株式会社島津製作所製LC20またはLC30 HPLCシステム

カラム: Phenomenex Kinetex C18 (50mm×2.1mm, 2.

10

20

30

40

50

6 μm)

カラム温度：40℃

流速：0.3 mL/min

移動相 A：0.1%ギ酸水溶液

移動相 B：0.1%ギ酸、50%アセトニトリル/メタノール混液

グラジエント：0-2分；A/B=90/10~10/90、2-3分；A/B=10/90、3-3.01分；A/B=10/90~90/10

MS：サイエックス製Q-Tra p 3200

イオン化：ESI

モード：Positive

【0467】

<UV-HPLC分析の測定条件>

LC：株式会社島津製作所製LC20またはLC30 HPLCシステム

カラム：Phenomenex Kinetex C18 (100mm×2.1mm, 2.6 μm)

カラム温度：40℃

流速：0.25 mL/min

移動相 A：0.1%ギ酸水溶液

移動相 B：0.1%ギ酸、50%アセトニトリル/メタノール混液

グラジエント：0-3分；A/B=90/10、3-11分；A/B=90/10~5/95、11-15分；A/B=5/95、15-15.1分；A/B=5/95~90/10

UV検出器：フォトダイオードアレイ検出器

【0468】

本試験における、各被験化合物の結果を下記表22に示す。A： $P_{app} > 1 \times 10^{-6}$ (cm/sec)、B： 1×10^{-6} (cm/sec) $\geq P_{app} > 5 \times 10^{-7}$ (cm/sec)、C： 5×10^{-7} (cm/sec) $\geq P_{app} > 1 \times 10^{-7}$ (cm/sec)、またはD： $P_{app} \leq 1 \times 10^{-7}$ (cm/sec)。

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 2. 実施例化合物についての C a c o 2 細胞を用いた経細胞輸送試験の結果

実施例番号	Papp	実施例番号	Papp	実施例番号	Papp
1 - (b)	A	2 1 - (b)	A	4 1 - (b)	A
2 - (b)	B	2 2 - (b)	A	4 2 - (b)	A
3 - (b)	A	2 3 - (b)	A	4 3 - (b)	A
4 - (b)	A	2 4 - (b)	B	4 4 - (b)	B
5 - (b)	B	2 5 - (b)	A	4 5 - (b)	B
6 - (b)	A	2 6 - (b)	A	4 6 - (b)	A
7 - (b)	B	2 7 - (b)	A	4 7 - (b)	A
8 - (b)	B	2 8 - (b)	A	4 8 - (b)	A
9 - (b)	A	2 9 - (b)	C	4 9 - (b)	B
1 0 - (b)	A	3 0 - (b)	B	5 0 - (b)	A
1 1 - (b)	A	3 1 - (b)	A	5 1 - (b)	A
1 2 - (b)	A	3 2 - (b)	A	5 2 - (b)	C
1 3 - (b)	A	3 3 - (b)	A	5 3 - (b)	C
1 4 - (b)	A	3 4 - (b)	A	5 4 - (b)	C
1 5 - (b)	A	3 5 - (b)	A	5 5 - (b)	C
1 6 - (b)	A	3 6 - (b)	A	5 6 - (b)	C
1 7 - (b)	A	3 7 - (b)	A		
1 8 - (b)	A	3 8 - (b)	A		
1 9 - (b)	A	3 9 - (b)	A		
2 0 - (b)	A	4 0 - (b)	A		

【0 4 6 9】

(試験例 7) ダンシル化グルタチオン (d G S H) トラッピングアッセイ

反応性代謝物を検出する方法として、肝ミクロソームでの代謝により被験化合物から生成する代謝物のうち、ダンシル化グルタチオン (d G S H) と反応するものを検出し定量した。代謝物 - d G S H 結合物濃度は、蛍光検出 U P L C システム (島津製作所製) を用いて測定した。

実施例化合物について試験を行ったところ、実施例化合物は、d G S H 付加体の生成がない、または生成が起こりにくかった。このことから、本発明の一般式 (I) または (II) で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、反応性代謝物が生成しない、または生成しにくい安全性に優れた化合物であることが証明された。

【0 4 7 0】

(試験例 8) 四塩化炭素誘発肝線維症モデルにおける肝線維化抑制試験

イソフルラン吸入麻酔下、C 5 7 B L / 6 J マウス (雌、日本チャールス・リバー株式会社) に O l i v e O i l で 2 倍希釈した四塩化炭素を 2 m L / k g で背部皮下に試験終了まで週 2 回投与し、四塩化炭素誘発肝線維症モデルを作製した。モデル作製開始時から被験化合物を 1 日 1 回 5 6 日間経口投与した後、肝臓を採取し、外側左葉の H Y P を定量した。

実施例化合物について試験を行ったところ、実施例化合物は、H Y P の増加を抑制した。

【0 4 7 1】

(試験例 9) プレオマイシン誘発特発性肺線維症モデルにおける肺線維化抑制試験

三種混合麻酔 (塩酸メドミジン / ミタゾラム / 酒石酸ブトルファノール) 下、C 5 7

BL/6Jマウス（雌、日本エスエルシー株式会社）に生理食塩液で希釈したブレオマイシン（日本化薬社製）を、 3.0mg/kg （ $50\mu\text{L}$ /匹）でMicrosprayer（Penn-Century社製）を用いて経気管的に1回投与し、ブレオマイシン誘発特発性肺線維症モデルを作製した。ブレオマイシン投与7日後から14日間被験化合物を投与した後、肺を採取し、肺左葉を使用してHYPを定量した。

実施例化合物について試験を行ったところ、実施例化合物は、HYPの増加を抑制した。

【0472】

（試験例10）片側性尿管結紮腎線維症モデルにおける腎線維化抑制試験

試験例10は、Swaneyらの方法（The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 336（3）： 693-700（2011））を参考に行った。イソフルラン吸入麻酔下、C57BL/6Jマウス（雄、日本エスエルシー株式会社）の左側の尿管を縫合糸で結紮し、片側性尿管結紮腎線維症モデルを作製した。モデル作製から10日間被験化合物を投与した後、左腎臓を採取し、HYPを定量した。

実施例化合物について試験を行ったところ、実施例化合物は、HYPの増加を抑制した。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	

(72)発明者 山田 はるか
山口県宇部市大字小串1978番地の96 UBE株式会社内

(72)発明者 清水 速人
山口県宇部市大字小串1978番地の96 UBE株式会社内

(72)発明者 阿賀 康弘
山口県宇部市大字小串1978番地の96 UBE株式会社内

(72)発明者 小川 あゆみ
山口県宇部市大字小串1978番地の96 UBE株式会社内

(72)発明者 長谷川 道
山口県宇部市大字小串1978番地の96 UBE株式会社内

(72)発明者 松下 高志
山口県宇部市大字小串1978番地の96 UBE株式会社内

(72)発明者 ▲徳▼永 裕仁
山口県宇部市大字小串1978番地の96 UBE株式会社内

審査官 安孫子 由美

(56)参考文献 特表2006-514050(JP, A)
特表2002-511462(JP, A)
特表2019-500355(JP, A)
特表2015-524412(JP, A)
国際公開第1997/008145(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)