

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-503661
(P2025-503661A)

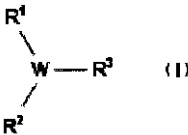
(43)公表日 令和7年2月4日(2025.2.4)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 277/56 (2006.01)		C 0 7 D 277/56		C S P 4 C 0 8 6	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)		C 0 7 D 417/12			
C 0 7 D 413/12 (2006.01)		C 0 7 D 413/12			
C 0 7 D 417/14 (2006.01)		C 0 7 D 417/14			
C 0 7 D 413/14 (2006.01)		C 0 7 D 413/14			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全296頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-541657(P2024-541657)	(71)出願人	591032596		
(86)(22)出願日	令和5年1月9日(2023.1.9)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミット		
(85)翻訳文提出日	令和6年9月6日(2024.9.6)		ベシュレンクテル ハフツング		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/050255		Merck Patent Gesell		
(87)国際公開番号	WO2023/131690		schaft mit beschrae		
(87)国際公開日	令和5年7月13日(2023.7.13)		nkter Haftung		
(31)優先権主張番号	22150667.8		ドイツ連邦共和国 デー ー 6 4 2 9 3 ダ		
(32)優先日	令和4年1月10日(2022.1.10)		ルムシュタット フランクフルター シュ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		トラーセ 2 5 0		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		Frankfurter Str. 2 5		
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		0, D-6 4 2 9 3 Darmstad		
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		t, Federal Republic		
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,	(71)出願人	524259573		
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		ザ インスティテュート オブ キャンサー		
	最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 H S E Tインヒビターとしての置換ヘテロ環

(57)【要約】

本発明は、一般式I(式中Wは、チアゾール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、またはイソオキサゾールである)で表される置換ヘテロ環、ならびに哺乳動物、とくにヒトにおける過剰増殖性の疾患および障害の処置および/または予防のための本発明の化合物の使用、ならびにかかる化合物を含有する医薬組成物に関する。

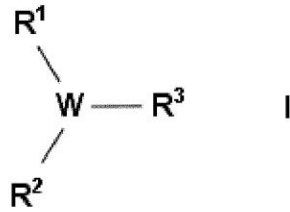


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I、

【化 1】

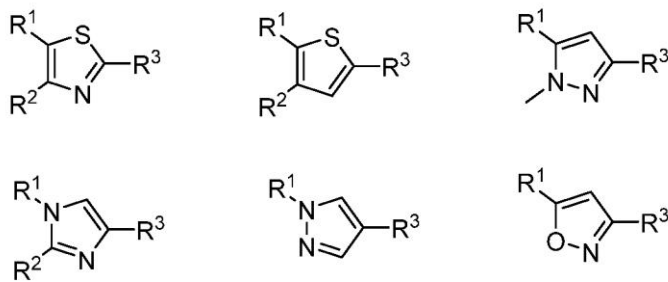


10

式中

W は、

【化 2】



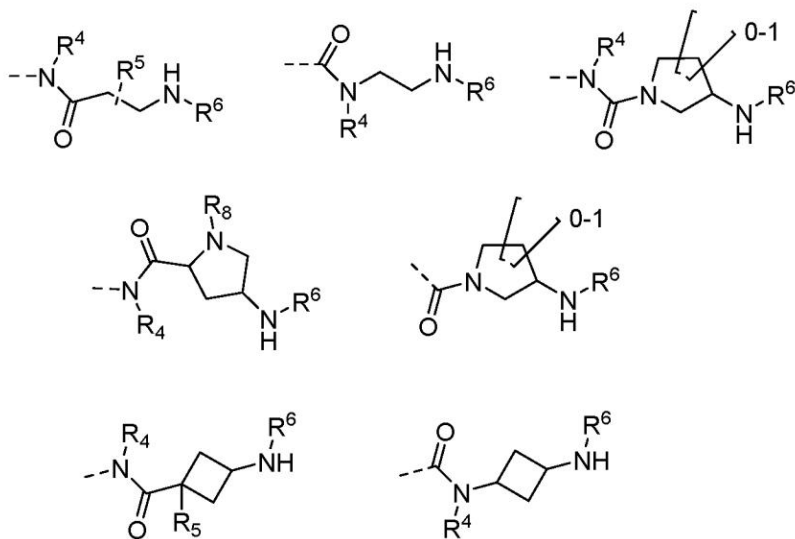
20

を表示し、

 R^1 は、Hal、CN、A、 COOR^7 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 COA' 、または Het^1 を表示し、 R^2 は、H、Hal、 A' を表示し、 R^3 は、

30

【化 3】



40

を表示し、

 R^4 、 R^8 は、互いに独立して、H、C原子が1～3個の非分枝または分岐のアルキルを表示し、

50

R^5 は、H、またはHal、A、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、および CH_2CN の群から選択される1以上の置換基を表示し、

R^6 は、非置換であるか、またはHal、A、OH、 $N(R_7)_2$ 、 $COOR_7$ 、CN、 NO_2 、および/もしくはHet²で1-、2-、もしくは3回置換されている、ベンゾイル、2-イソキノリニル、あるいは4-キナゾリニルを表示し、

Aは、C原子が1~10個の非分岐もしくは分岐のアルキルまたはシクロアルキルを表示するが、ここで2つの隣接するCH基および/または CH_2 基は、二重結合を形成していてもよく、ならびにここで1つのもしくは2つの隣接しないCH基および/または CH_2 基は、N原子、O原子、および/またはS原子によって置き換えられていてもよく、ならびにここで1~7個のH原子は、FまたはClによって置き換えられていてもよく、

10

A'は、C原子が1~4個の非分岐または分岐のアルキルを表示するが、ここで1~7個のH原子は、FまたはClによって置き換えられていてもよく、

Het¹は、非置換であるか、またはC原子が1~4個の非分岐もしくは分岐のアルキルで置換されている、オキサジアゾリルを表示し、

Het²は、非置換であるか、またはC原子が1~4個の非分岐もしくは分岐のアルキルで置換されている、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、あるいはオキサゾリルを表示し、

R^7 は、HまたはAを表示し、

Halは、F、Cl、Br、またはIを表示し、

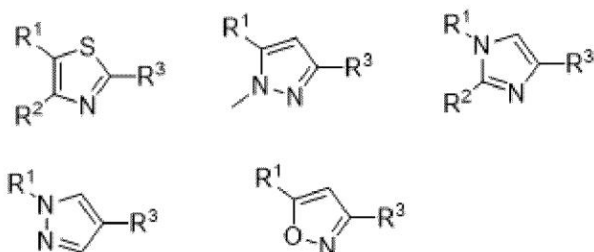
で表される化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

20

【請求項2】

Wは、

【化4】



30

を表示し、ならびに

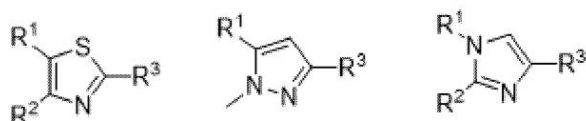
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、

請求項1に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項3】

Wは、

【化5】



40

を表示し、ならびに

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、

請求項1または2に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶

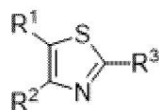
50

媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 4】

W は、

【化 6】



10

を表示し、ならびに

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、および Het² は、請求項 1 にあるとおりの意味を有する、

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 5】

R² は、H または A' を表示し、ならびに

W、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、および Het² は、請求項 1 にあるとおりの意味を有する、

20

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 6】

R² は、H またはメチルを表示し、ならびに

W、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、および Het² は、請求項 1 にあるとおりの意味を有する、

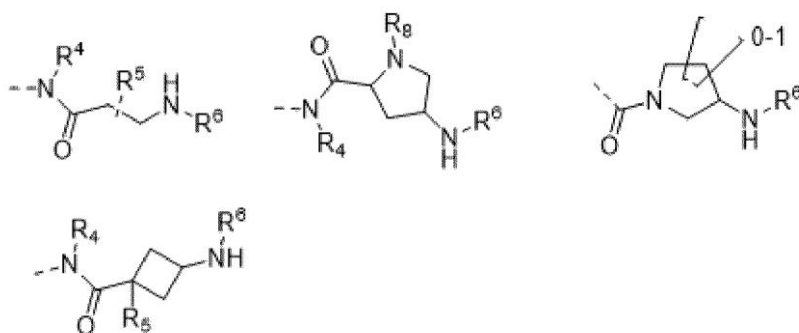
請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

30

【請求項 7】

R³ は、

【化 7】



40

を表示し、ならびに

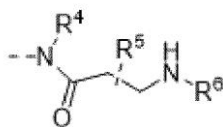
W、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、および Het² は、請求項 1 にあるとおりの意味を有する、

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 8】

50

R³は、
【化 8】



を表示し、ならびに

W、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

10

【請求項 9】

R⁶は、ベンゾイルまたは2-イソキノリニルを表示し、ならびに

W、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

20

【請求項 10】

Het²は、オキサジアゾリルまたはテトラゾリルを表示し、ならびに

W、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、およびHet¹は、請求項1にあるとおりの意味を有する、

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 11】

Het²は、メチル-オキサジアゾリルまたはメチル-テトラゾリルを表示し、ならびに

W、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、およびHet¹は、請求項1にあるとおりの意味を有する、

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

30

【請求項 12】

次からなる群から選択される化合物：

40

50

【表 1 - 1】

1	エチル-4-メチル-2-(3-(3-メチルベンズアミド)プロ/ペンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
2	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド)プロ/ペンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
3	エチル-2-(3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド)プロ/ペンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
4	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロ/ペンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
5	エチル-4-メチル-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキسامイド)プロ/ペンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
6	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(オキサゾール-5-イル)ベンズアミド)プロ/ペンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
7	エチル-4-メチル-2-(3-(3-モルホリノベンズアミド)プロ/ペンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
8	エチル-(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(3-メチルベンズアミド)プロ/ペンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
9	エチル-2-[3-[(3-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロ/パノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
10	エチル-2-[3-[(3-フルオロ-5-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロ/パノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
11	エチル-2-[3-[(2-フルオロ-3-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロ/パノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
12	エチル-2-[3-[(2-クロロ-5-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロ/パノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

13	エチル-2-[3-[(3-クロロ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
14	エチル-2-[3-[(3-メキシカルボニル-4-メチルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
15	エチル-2-[3-[(3-メキシカルボニル-5-メチルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
16	エチル-2-[3-[(3-メキシ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
17	エチル-2-[3-[(3-シアノ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
18	エチル-2-[3-[(3-ブロモ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
19	エチル-2-[3-[(3-エチル-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
20	エチル-2-[3-[(3-ヒドロキシ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
21	エチル-4-メチル-2-[3-[(3-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロピルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
22	エチル-2-[3-[(3-メキシカルボニル-5-[(E)-スチリル]ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
23	エチル-2-[3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド]プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
24	エチル-2-[3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
25	プロピル-2-[3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
26	プロピル-4-メチル-2-[3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド]チアゾール-5-カルボキシラート
27	プロピル-1-メチル-3-[3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド]-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
28	プロピル-2-[3-(3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
29	プロピル-2-[3-(3-(tert-ブチル)-5-(メキシカルボニル)ベンズアミド)プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

30	プロピル-2-(3-(3-シアノ-5-(メキシカルボニル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
31	N-[3-[(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキシ-プロピル]-3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
32	プロピル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
33	プロピル-2-[3-(3-(メキシカルボニル-5-ニトロベンゾイル)アミノ)-プロパンイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
34	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
35	シクロプロピル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
36	エチル-2-(3-(3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
37	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
38	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
39	Tert-ブチル-4-メチル-2-[3-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]-プロパンイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
40	イソプロピル-4-メチル-2-[3-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]-プロパンイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
41	N-[3-[(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキシ-プロピル]-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンズアミド
42	エチル-2-(3-(3-(メキシカルボニル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
43	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
44	プロピル-2-(3-(3-(メキシカルボニル)-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
45	エチル-4-メチル-2-[3-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-プロパンイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
46	メチル-4-メチル-2-[3-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-プロパンイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

47	N-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル]アミノ]プロパンアミド
48	Tert-ブチル-4-メチル-2-[(1s,3s)-3-[(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド]チアゾール-5-カルボキシラート
49	Tert-ブチル-4-メチル-2-[(1s,3s)-N-メチル-3-[(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド]チアゾール-5-カルボキシラート
50	N-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロパンアミド
51	3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]N-[4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-イル]プロパンアミド
52	3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]N-[4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-イル]プロパンアミド
53	N-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[(7-シアノ-5-フルオロ-1-イソキノリル)アミノ]プロパンアミド
54	プロピル-4-メチル-2-[3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]プロパンアミド]チアゾール-5-カルボキシラート
55	N-(5-シアノチアゾール-2-イル)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]プロパンアミド
56	3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1Hピラゾール-3-イル)プロパンアミド
57	3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]N-(1-メチル-5-ペンチル-1Hピラゾール-3-イル)プロパンアミド
58	N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[(7-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]プロパンアミド
59	N-(3-[(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル)-3-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)ベンズアミド
60	(S)-N-(1-[(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-6-(メチルアミノ)-1-オキソヘキサン-3-イル)-3-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)ベンズアミド
61	エチル-2-[3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド]チアゾール-5-カルボキシラート
62	メチル-4-メチル-2-[3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド]チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

63	プロピル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
64	N-(3-(5-ブチル4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
65	エチル4-メチル-2-(3-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
66	イソプロピル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
67	2-メキシエチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
68	イソブチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
69	4-メキシブチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
70	プロピル4-メチル-2-(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート
71	エチル1-メチル-3-(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)1Hピラゾール-5-カルボキシラート
72	プロピル1-メチル-3-(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)1Hピラゾール-5-カルボキシラート
73	1-メチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-N-プロピル-1Hピラゾール-5-カルボキサミド
74	プロピル4-メチル-2-(メチル(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート
75	N-(5-(tert-ブチル)4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
76	N-(5-エチル-1-メチル-1Hピラゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
77	N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
78	N-(5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
79	N-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

80	N-(5-(tert-ブチル)チアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロペンアミド	
81	N-(5-(tert-ブチル)-4-エチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロペンアミド	
82	N-(5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロペンアミド	
83	N-[5-(3-メトキシオキセタン-3-イル)-4-メチルチアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロペンアミド	10
84	3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]N-[4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾール-2-イル]プロペンアミド	
85	N,4-ジメチル-2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]N-プロピルチアゾール-5-カルボキサミド	
86	N-[5-(シクロヘキセン-1-イル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロペンアミド	
87	N-[5-(1-メトキシシクロヘキシル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロペンアミド	20
88	エチル-4-イソプロピル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート	
89	Tert-ブチル-4-メチル-2-(メチル(2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート	
90	メチル-4-エチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート	
91	エチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキシラート	
92	エチル-4-エチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート	30
93	N-[3-[[5-((E)-2-シクロペンチルビニル)-4-メチルチアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソプロピル]-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド	
94	N-[3-[[5-((E)-3-メキシプロピル-1-エニル)-4-メチルチアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソプロピル]-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド	
95	3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)N-[3-[[4-メチル-5-(1-フェニルビニル)チアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソプロピル]ベンズアミド	
96	3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]N-[5-(1,1,2,2-ペンタフルオロエチル)チアゾール-2-イル]シクロブタンカルボキサミド	40

【表 1 - 7】

97	N-(5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボキサミド
98	(1s,3s)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド
99	プロピル-4-メチル-2-[(1s,3s)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド]チアゾール-5-カルボキシラート
100	(1s,3s)-N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド
101	(1s,3s)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド
102	(1s,3s)-N-(5-イソブチル-4-メチルチオフェン-2-イル)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド
103	(1s,3s)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド
104	Tert-ブチル-4-メチル-2-[(1s,3s)-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド]シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
105	Tert-ブチル-2-[(1s,3s)-3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド]シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
106	Tert-ブチル-4-メチル-2-[(1s,3s)-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミド]シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
107	Tert-ブチル-4-メチル-2-[(1s,3s)-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド]シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
108	Tert-ブチル-2-[(1s,3s)-3-[(7-クロロイソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
109	Tert-ブチル-4-メチル-2-[(1s,3s)-3-[(7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド]チアゾール-5-カルボキシラート
110	Tert-ブチル-4-メチル-2-[[3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
111	Tert-ブチル-4-メチル-2-[メチル-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
112	Tert-ブチル-4-クロロ-2-[[3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

113	N-tert-ブチル-4-クロロ-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキサミド
114	[[1R]-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]-4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
115	[[1S]-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]-4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
116	エチル-4-(ジフルオロメチル)-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
117	N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[[7-(5-メチル-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボキサミド
118	3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-((4-メチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド
119	3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド
120	プロピル-1-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
121	プロピル-4-メチル-2-(N-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
122	シクロヘキシル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
123	ヘキシル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
124	シクロヘキシル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
125	4-アミノブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
126	3-(4-メトキシフェニル)プロピル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
127	4-(2-メトキシエトキシ)ブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
128	メチル-2-メチル-5-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]ピラゾール-3-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

129	3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(3-((4-メチル-5-(ペンタン-2-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド	
130	4-アセトアミドブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニル)チアゾール-5-カルボキシラート	
131	プロピル-1-メチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパニル)チアゾール-5-カルボキシラート	
132	Tert-ブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニル)チアゾール-5-カルボキシラート	10
133	エチル-3-メチル-5-[3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノチオフェン-2-カルボキシラート	
134	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-N-プロピルプロパニル)チアゾール-5-カルボキシラート	
135	エチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパニル)チアゾール-5-カルボキシラート。	
136	6-ヒドロキシヘキシル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパニル)チアゾール-5-カルボキシラート	20
137	5-ブチル-4-メチル-N-(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)チアゾール-2-カルボキサミド	
138	シクロペンチル-1-メチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパニル)チアゾール-5-カルボキシラート	
139	3-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド)-N-[4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロベンアミド	
140	エチル-2-(2-(3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)エチル)カルバモイル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
141	エチル-4-メチル-2-(2-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート	30
142	エチル-(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
143	エチル-(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
144	プロピル-2-(2-(4-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
145	エチル-4-メチル-2-(2-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニル)チアゾール-5-カルボキシラート	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

146	4-(3-((5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-1-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-3-オキシプロピル)ピペリジン-1-イウム
147	4-(3-((5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-1-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-3-オキシプロピル)-1-メチルピペリジン-1-イウム
148	エチル-2-[[3(R)-4-アミノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
149	エチル-4-メチル-2-[[3(S,4R)-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート;
150	エチル-(S)-2-(6-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサナミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
151	プロピル-(S)-2-(6-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサナミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
152	プロピル-4-メチル-2-[[3(S)-6-(メチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
153	プロピル-(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサナミド)チアゾール-5-カルボキシラート
154	Tert-ブチル-4-メチル-2-[[3(S)-6-(メチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
155	シクロペンチル-(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサナミド)チアゾール-5-カルボキシラート
156	イソプロピル-(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサナミド)チアゾール-5-カルボキシラート
157	(S)-N-(1-((5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)-1-オキシヘキサン-3-イル)-3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
158	プロピル-(S)-2-(6-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサナミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
159	プロピル-(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-モルホリノヘキサナミド)チアゾール-5-カルボキシラート
160	プロピル-(S)-2-(2-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
161	(S)-N-(2-アミノ-3-((5-(tert-ブチル)-4-エチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキシプロピル)-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
162	プロピル-(S)-2-(5-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ペンタンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

163	プロピル(S)-2-(6-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ヘキサナムド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
164	(S)-6-アミノ-N-(5-(tert-ブチル)4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ヘキサナムド	
165	シクロペンチル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド)チアゾール-5-カルボキシラート	
166	1,3-ジフルオロプロパン-2-イル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド)チアゾール-5-カルボキシラート	10
167	イソプロピル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド)チアゾール-5-カルボキシラート	
168	Tert-ブチル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド)チアゾール-5-カルボキシラート	
169	(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド)チアゾール-5-カルボキシル	
170	3,3-ジフルオロシクロペンチル-4-メチル-2-((S)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド)チアゾール-5-カルボキシラート	20
171	(S)-N-(5-(tert-ブチル)4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド	
172	プロピル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド)チアゾール-5-カルボキシラート	
173	プロピル(R)-2-(2-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
174	プロピル(S)-2-(2-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	30
175	プロピル(S)-2-(2-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
176	プロピル(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

177	Tertブチル(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
178	プロピル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
179	(S)-2-ヒドロキシ-N-(5-イソブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド
180	Tertブチル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
181	Tertブチル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
182	(S)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1Hピラゾール-3-イル)プロパミド
183	(S)-2-ヒドロキシ-N-(1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1Hピラゾール-3-イル)-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド
184	Tertブチル(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
185	Tertブチル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
186	プロピル(S)-2-(2-メキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
187	(S)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド
188	(S)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1Hピラゾール-3-イル)プロパミド
189	(R)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1Hピラゾール-3-イル)プロパミド
190	(R)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド
191	(R)-2-ヒドロキシ-N-(5-イソブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパミド
192	(R)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(4-メチル-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チアゾール-2-イル)プロパミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

193	Tert ブチル-2-[(3S)-4シアノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
194	Tert ブチル-2-[(3R)-4シアノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
195	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4シアノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
196	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4シアノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
197	メチル-2-[(3S)-4シアノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
198	メチル-2-[(3R)-4シアノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
199	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4シアノ-N-メチル-3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
200	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4シアノ-N-メチル-3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
201	Tert ブチル-2-[(3S)-4シアノ-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
202	Tert ブチル-2-[(3R)-4シアノ-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
203	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4シアノ-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
204	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4シアノ-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
205	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4シアノ-N-メチル-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
206	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4シアノ-N-メチル-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
207	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4シアノ-3-[[3-シアノフェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
208	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4シアノ-3-[[7-シアノイソキノリン-1-イル]アミノ]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

209	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[(7-シアノイソキノリン-1-イル)アミノ]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
210	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[(7-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
211	Tertブチル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[(6-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
212	Tertブチル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[(6-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
213	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[(6-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
214	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[(6-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
215	エチル-4-メチル-2-(3-[(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド]ペンタンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
216	(3R)-4-[(5-(メキシカルボニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]-3-[(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド]ブタン酸
217	(3S)-4-[(5-(メキシカルボニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)(メチル)カルバモイル]-3-[(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド]ブタン酸
218	Tertブチル-2-[(1s,3s)-N-エチル-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタンカルボキサミド]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
219	エチル-4-メチル-2-(N-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
220	プロピル-4-メチル-2-[(1s,3s)-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブチル)カルバモイル]チアゾール-5-カルボキシラート
221	(1r,3r)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド
222	Tertブチル-2-[(1s,3s)-1-フルオロ-3-[(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]シクロブタン-1-カルボキサミド]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 15】

223	Tert ブチル-2-((1r,3r)-1-フルオロ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキسامイド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
224	Tert ブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-1-メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキسامイド)チアゾール-5-カルボキシラート
225	Tert ブチル-4-メチル-2-[[3R]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
226	Tert ブチル-4-メチル-2-[[3S]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
227	Tert ブチル-4-メチル-2-[メチル-[[3S]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
228	Tert ブチル-4-メチル-2-[[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
229	Tert ブチル-4-メチル-2-[メチル-[[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
230	Tert ブチル-4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
231	Tert ブチル-4-メチル-2-[メチル-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
232	N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキسامイド
233	プロピル-2-(3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)N-メチルプロパンアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
234	プロピル-4-メチル-2-((2S,4S)-1-メチル-4-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-2-カルボキسامイド)チアゾール-5-カルボキシラート。
235	プロピル-4-メチル-2-((2R,4R)-1-メチル-4-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-2-カルボキسامイド)チアゾール-5-カルボキシラート
236	(2S,4S)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-メチル-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキسامイド
237	プロピル-4-メチル-2-((2S,4S)-1-メチル-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキسامイド)チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

238	(2S,4S)-1-メチル-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド
239	プロピル-4-メチル-2-((2S,4S)-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
240	プロピル-(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
241	プロピル-(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
242	プロピル-4-メチル-2-[(3S)-3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]チアゾール-5-カルボキシラート
243	プロピル-(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
244	プロピル-(R)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
245	プロピル-(S)-1-メチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
246	(S)-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタン
247	(S)-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタン
248	(S)-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メタン
249	(S)-(5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタン
250	S)-(1H-イミダゾール-5-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタン
251	(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メタン
252	(1-Tert-ブチルピラゾール-4-イル)-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メタン

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

253	(S)-(5-イソプロピル-1Hピラゾール-3-イル)(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタン	
254	(S)-(5-(tert-ブチル)-1Hピラゾール-3-イル)(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタン	
255	プロピル-4-メチル-2-((2S,3R)-2-メチル-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシレート	
256	Tert-ブチル-2-((3R,4R)-3-フルオロ-4-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート	10
257	プロピル-2-メチル-4-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	
258	プロパン-2-イル-2-メチル-4-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	
259	エチル-2-メチル-4-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	
260	プロピル-4-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	20
261	エチル-2-メチル-4-(3-(7-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	
262	プロピル-2-メチル-4-(3-(7-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	
263	プロピル-2-メチル-4-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	
264	プロパン-2-イル-2-メチル-4-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	
265	エチル-2-メチル-4-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	30
266	プロピル-4-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	
267	プロピル-4-((2S)-2-ヒドロキシ-3-(3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル)ホルムアミド)プロパンアミド)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート	

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

268	プロピル-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
269	プロパン-2-イル-4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
270	プロパン-2-イル-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
271	エチル-4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1Hピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
272	Tertブチル-4-(3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]プロパンアミド)-1Hピラゾール-1-カルボキシラート
273	プロピル-4-(3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]プロパンアミド)-1Hピラゾール-1-カルボキシラート
274	Tertブチル-4-(3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1Hピラゾール-1-カルボキシラート
275	プロピル-4-(3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1Hピラゾール-1-カルボキシラート
276	プロピル-4-メチル-2-(3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
277	Tertブチル-4-メチル-2-(3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
278	プロパン-2-イル-4-メチル-2-(3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
279	Tertブチル-2-(3-[[2-フルオロ-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
280	プロピル-4-メチル-2-(3-[[7-(メチル-1-イソキノリル)アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 13】

請求項1～12のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物、および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む、医薬調製物。

【請求項 14】

さらに賦形剤および/またはアジュバントを含む、請求項13に記載の医薬調製物。

40

【請求項 15】

請求項1～12のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物、および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物と、少なくとも1つのさらなる医薬活性化合物とを含む、医薬調製物。

【請求項 16】

請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物が、固体、液体、もしくは半液体の賦形剤またはアジュバントと一緒に好適な剤形にさせられることを特徴とする、医薬調製物の調製のためのプロセス

50

。

【請求項 17】

生理学的および/または病態生理学的な状態の処置および/または予防法における使用のための、請求項1～12のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む、医薬。

【請求項 18】

過剰増殖性の疾患および障害からなる群から選択される生理学的および/または病態生理学的な状態の処置および/または予防法における使用のための、請求項1～12のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む、医薬。

10

【請求項 19】

過剰増殖性の疾患または障害が、がんである、請求項18に記載の使用のための医薬。

【請求項 20】

がんが、急性および慢性のリンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、副腎皮質がん、膀胱がん、脳がん、乳がん、子宮頸部過形成、子宮頸がん、絨毛がん、慢性顆粒球性白血病、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、本態性血小板増加症、泌尿生殖器癌、神経膠腫、膠芽腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキン病、カポジ肉腫、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド癌、悪性高カルシウム血症、悪性黒色腫、悪性膵インスリノーマ、甲状腺髄様癌、黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄性およびリンパ球性白血病、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、真性赤血球増加症、原発性脳腫瘍、原発性マクログロブリン血症、前立腺がん、腎細胞がん、横紋筋肉腫、皮膚がん、小細胞肺癌、軟部組織肉腫、扁平上皮細胞がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、ならびにウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項19に記載の使用のための医薬。

20

【請求項 21】

次の別々のパック、

a) 有効量の、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、およびあらゆる比率におけるそれらの混合物、ならびに

30

b) 有効量のさらなる医薬活性化合物からなるセット(キット)。

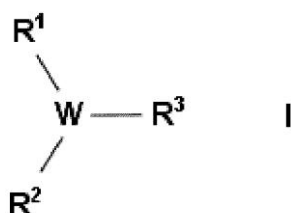
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式I、

【化1】



40

で表される置換ヘテロ環、哺乳動物、とくにヒトにおける過剰増殖性の疾患および障害(がんなど)の処置および/または予防のための本発明の化合物の使用、ならびにかかる化合物を含有する医薬組成物(pharmaceutical compositions)に関する。

【背景技術】

50

【0002】

本発明の背景

DNA複製、これに続く均等な染色体分離により、遺伝情報の娘細胞への正確な伝達が保証される(Hall et al.,2003;Nigg,2002;Zyss and Gergely,2009)。ほとんどの正常細胞および悪性細胞において、中心体は、紡錘体極の形成に支配的な部位として作用する(Meunier and Vernos,2012)。中心体の複製もまた、厳密に制御され、DNA複製と同時に生じるため、有糸分裂紡錘体(mitotic spindle)の極を形成する2つの機能的な中心体の生成が保証される(Sharp et al.,2000)。機能的な有糸分裂紡錘体の集合において、微小管(MT)モータータンパク質が中心的な役割を果たす(Cai et al.,2010;Ganem and Compton,2004)。かかるタンパク質の1つであるマイナス端MTモーターのHSET(ヒトではKIFC1、マウスではKifc5aによってコードされる)は、がんにおいて、細胞分裂(cell division)に対するその影響に起因して着目されている(Cai et al.,2010;Goshima et al.,2005)。

10

【0003】

近年、双極性紡錘体の形成にとって、中心体、とりわけHSETの重要性が多く注目を集めているものの、このプロセスにおけるHSETの明確な役割は依然として議論のテーマになっている(Mahoney et al.,2006;Tillement et al.,2009)。近年の報告によると、中心体の増幅および高いHSET発現は、ヒトがんの特徴である誤った染色体分離(chromosome missegregation)および異数性と関連付けられた(Marx et al.,2009)。中心体の増幅は、神経芽細胞腫の細胞において非対称細胞分裂を妨害し、ハエモデルにおいて腫瘍発生を引き起こし(Basto et al.,2008)、また過剰中心体も、ほとんどの固形腫瘍タイプに見出され、乳がん、脳がん、前立腺がん、子宮頸がん、腎臓がん、および膀胱がんにおける悪性度のマーカーを形成している(Chan,2011)。ゆえに、過剰中心体は、悪性腫瘍の兆候であるのみならず、悪性形質転換を導くこともまたあり得ることが益々明らかになってきている(Ogden et al.,2013)。しかしながら、中心体が増幅したすべての細胞が、多極分裂(multipolar mitosis)を経るとは限らず、余分な中心体をもつ細胞が擬似双極紡錘体を獲得する鍵となる機序は、中心体のクラスター形成である(Basto et al.,2008;Ganem et al.,2009)。

20

【0004】

中心体のクラスター形成は、多極分裂および細胞死を防止するものの、メロテリックな動原体への付着の結果として、有糸分裂を長引かせ、誤った染色体分離の頻度を増加させる(Ganem et al.,2009;Kwon et al.,2008;Yang et al.,2008)。先の研究に基づく、中心体のクラスター形成は、過剰中心体をもつがん細胞の弱点であることを証明している可能性があり(Basto et al.,2008)、中心体のクラスター形成の阻害が、中心体増幅の発生率が高い腫瘍への新しい治療ストラテジーを提供し得ることを示唆する証拠が相次いでいる(Jordan and Wilson,2004;Ogden et al.,2012)。

30

【0005】

中心体のクラスター形成に不可欠であることが知られている鍵となるタンパク質は、HSET(ハエではNcd)である。HSETは、腫瘍細胞が過剰中心体をクラスター形成させるのに要される(Basto et al.,2008;Kwon et al.,2008)。HSETは、MTモータータンパク質のキネシン14ファミリーのメンバーであるが、前記タンパク質は、細胞内のMTに沿った移動を容易にさせる力を生成する酵素であり(Mountain et al.,1999)、かつATP依存的に微小管に沿ってオルガネラ、タンパク質複合体、およびmRNAを輸送する。HSETは、マイナス端指向性モーターキネシンであって、微小管を架橋してスライドさせる(slides)ことで内向きの力が発揮される(Walczak et al.,1997;Cai et al.,2009;Rath et al.,2012)。細胞分裂におけるHSETの正確な役割は明らかではないものの、先の証拠から、HSETは、がん細胞の生存には必須であるが、正常細胞の生存には必須ではないことが示唆される(Ganem et al.,2009;Kwon et al.,2008)。高いHSET発現レベルは、非小細胞肺がんの脳への転移と強く相関しており、HSETと中心体増幅と腫瘍発生との間の関連を暗示する(Cai et al.,2010;Gordon et al.,2001;Grinberg-Rashi

40

50

et al., 2009)。正常な網膜色素上皮1(RPE-1)細胞または乳がん細胞株MCF-7(これらは、高い発生率の中心体増幅を有さない)におけるHSETのノックダウンは、双極紡錘体の形成を阻害せず、細胞は正常な分裂を経る(Kleylein-Sohn et al., 2012; Kwon et al., 2008)。対照的に、過剰中心体を含有する乳がん細胞株MDA-MB-231およびN1E-115におけるHSETのノックダウンは夫々、中心体のクラスター形成を防止して、多極後期(multipolar anaphases)による細胞死を誘導する(Kwon et al., 2008)。ゆえに、上の知見は、HSETを、がん処置において着目する標的として暗示する(Basto et al., 2008; Kraljevic Pavelic et al., 2011; Kramer et al., 2011; Kwon et al., 2008)。

【0006】

数多くの研究は、HSETの欠乏により、過剰中心体をもつ細胞において細胞死および多極化の頻度が増加するが、中心体の数が正常な細胞においては増加しないことを示している。例えば、HSETの欠乏により、紡錘体の多極性が誘導され、三種陰性乳がん(TNBC)を包含する中心体が増幅されたER-乳がん細胞株が細胞死に対して選択的に過敏になる(Patel et al., 2018)。HSETの欠乏は、中心体が増幅されたがん細胞における選択的細胞毒性の誘導として同定された(Drosopoulos et al., 2014)。加えて、HSETの過剰発現は、乳がんにおいて予後不良およびドセタキセルへの耐性と相関し(De et al., 2009; Li et al., 2015)、卵巣腺癌のペイシエント(patients)において(Pawar et al., 2014)および無数の他のがんタイプにおいて(Pannu et al., 2015)観察されている。さらにまた、非小細胞肺癌(NSCLC)において、HSET発現は、脳転移の存在を早期疾患と進行疾患との両方において高度に予測することが見出された(Grinberg-Rashi et al., 2009)。

【0007】

中心体が増幅された腫瘍を包含する広範な腫瘍は、細胞毒性のある微小管標的化薬(例として、タキソール、エリブリン)によって処置される。これらの薬物は、一時的な寛解を誘導するものの、典型的には重度の副作用および薬物耐性の出現を示し、早期再発へ繋がる。さらに近年には、キネシンモータータンパク質を標的にする薬剤(agents)、例としてEg5インヒビターが、様々なヒト腫瘍を処置するために(これにより単極紡錘体(HSET阻害とは正反対の表現型)が誘導される)、および迅速に分裂するすべての細胞(骨髄細胞も包含する)を標的にするために、調査されている。その結果として、それらは、他の抗有糸分裂治療と共に用量制限毒性を負っている。対照的に、HSETインヒビターは、中心体増幅のある細胞を選択的に死滅させることによって低減された毒性を示すことが予想されるが、中心体の数が正常な細胞は依然として影響が及ぼされないままであろう(Ganem et al., 2009; Patel et al., 2015)。これらのデータと一緒に、中心体が増幅された腫瘍を標的にするための、HSETを選択的に阻害する薬剤を開発することへの裏付けを提供する(Myers and Collins, 2016)。

【0008】

小分子HSETインヒビターの例は文献に記載されている。AZ82は、Eg5を包含する他の9つのキネシン一団に対して選択的であることが示されたADP/ATP競合インヒビターである(Wu et al., 2013)。AZ82は、生化学アッセイにおいて微小管刺激HSET ATPアーゼ活性を阻害し($IC_{50}=0.3 \mu M$)、中心体が増幅された細胞において多極紡錘体の形成および有糸分裂の破局を誘導した。CW069は、生化学アッセイにおいてHSETのインヒビター($IC_{50}=75 \mu M$)であった(Watts et al., 2013)。SR31527もまた、HSETの生化学的阻害($IC_{50}=6.6 \mu M$)を示した(Zhang et al., 2016)。より多くの情報はW009155025およびW015085088に見出され得る。

【0009】

よって、がんなどの過剰増殖性の疾患および障害の処置および予防のための治療へのニーズは依然としてある。したがって、目的は、がん疾患の処置に潜在的な治療薬として働くHSETインヒビターを見出すことであった。

【発明の概要】

【0010】

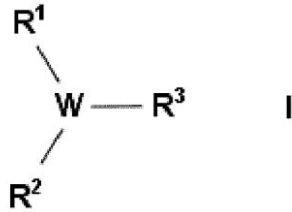
本発明の概要

驚くべきことに、本発明に従う化合物は、HSETの非常に選択的かつ有効なインヒビターであること、ひいては本発明の化合物は、がんなどの過剰増殖性の疾患および障害の処置に使用され得ることが見出された。

【0011】

本発明は、一般式I、

【化2】

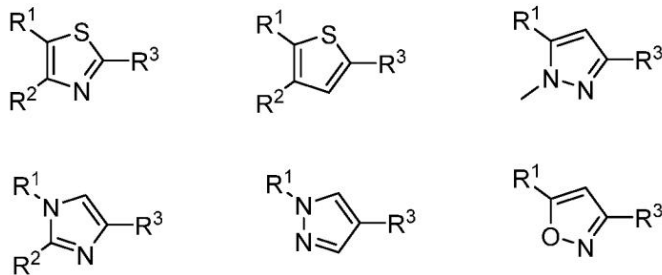


10

式中

Wは、

【化3】



20

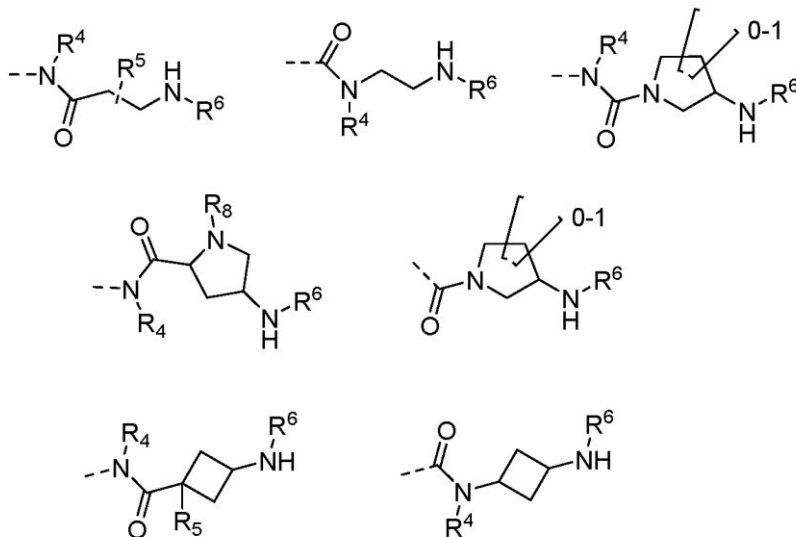
を表示し、

R¹は、Hal、CN、A、COOR⁷、CON(R⁷)₂、COA'、またはHet¹を表示し、

R²は、H、Hal、またはA'を表示し、

R³は、

【化4】



40

を表示し、

R⁴、R⁸は、互いに独立して、H、C原子が1～3個の非分枝または分岐のアルキルを表

50

示し、

R^5 は、H、またはHal、A、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、および CH_2CN の群から選択される1以上の置換基を表示し、

R^6 は、非置換であるか、またはHal、A、OH、 $N(R_7)_2$ 、 $COOR_7$ 、CN、 NO_2 、および/もしくはHet²で1-、2-、もしくは3回置換されている、ベンゾイル、2-イソキノリニル、あるいは4-キナゾリニルを表示し、

Aは、C原子が1~10個の非分岐もしくは分岐のアルキルまたはシクロアルキルを表示するが、ここで2つの隣接するCH基および/または CH_2 基は、二重結合を形成していてもよく、ならびにここで1つのもしくは2つの隣接しないCH基および/または CH_2 基は、N原子、O原子、および/またはS原子によって置き換えられていてもよく、ならびにここで1~7個のH原子は、FまたはClによって置き換えられていてもよく、

A'は、C原子が1~4個の非分岐または分岐のアルキルを表示するが、ここで1~7個のH原子は、FまたはClによって置き換えられていてもよく、

Het¹は、非置換であるか、またはC原子が1~4個の非分岐もしくは分岐のアルキルで置換されている、オキサジアゾリルを表示し、

Het²は、非置換であるか、またはC原子が1~4個の非分岐もしくは分岐のアルキルで置換されている、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、あるいはオキサゾリルを表示し、

R^7 は、HまたはAを表示し、

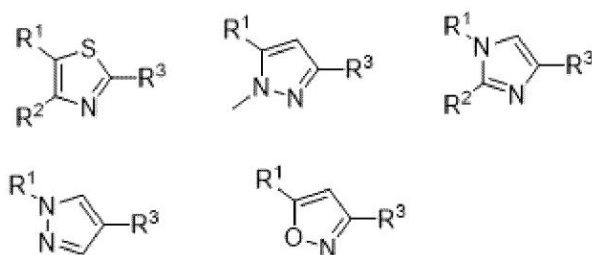
Halは、F、Cl、Br、またはIを表示する、

で表される化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【0012】

本発明は、好ましくは、式I、式中Wは、

【化5】

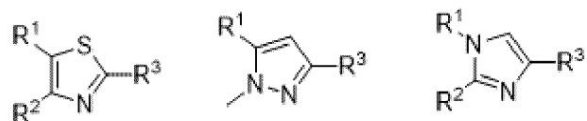


を表示し、ならびに R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【0013】

本発明は、より好ましくは、式I、式中Wは、

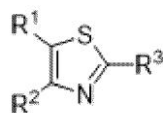
【化6】



を表示し、ならびに R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【0014】

本発明は、殊更好ましくは、式I、式中Wは、
【化7】



を表示し、ならびにR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

10

【0015】

本発明は、好ましくは、式I、式中R²は、HまたはA'を表示し、ならびにW、R、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【0016】

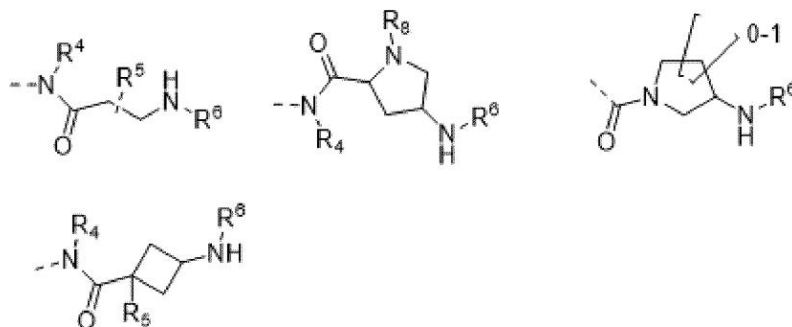
本発明は、より好ましくは、式I、式中R²は、Hまたはメチルを表示し、ならびにW、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

20

【0017】

本発明は、好ましくは、式I、式中
R³は、

【化8】



30

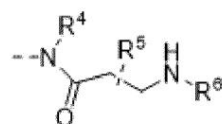
を表示し、ならびにW、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

40

【0018】

本発明は、殊更好ましくは、式I、式中R³は、

【化9】



50

を表示し、ならびにW、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【0019】

本発明は、殊更好ましくは、式I、式中R⁶は、ベンゾイルまたは2-イソキノリニルを表示し、ならびにW、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、A、A'、Het¹、およびHet²は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

10

【0020】

本発明は、好ましくは、式Iに従う化合物に関し、式中Het²は、オキサジアゾリルまたはテトラゾリルを表示し、ならびにW、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、およびHet¹は、請求項1にあるとおりの意味を有し、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【0021】

本発明は、殊更好ましくは、式I、式中Het²は、メチル-オキサジアゾリルまたはメチル-テトラゾリルを表示し、ならびにW、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、A'、およびHet¹は、請求項1にあるとおりの意味を有する、に従う化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

20

【0022】

本発明は、好ましくは、次からなる群から選択される化合物に関する：

【表A-1】

1	エチル4-メチル-2-(3-(3-メチルベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート
2	エチル4-メチル-2-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート
3	エチル-2-(3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

30

【0023】

40

50

【表 A - 2】

4	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
5	エチル-4-メチル-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
6	エチル-4-メチル-2-(3-(3-オキサゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
7	エチル-4-メチル-2-(3-(3-モルホリノベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
8	エチル-(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(3-メチルベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
9	エチル-2-[3-[(3-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
10	エチル-2-[3-[(3-フルオロ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
11	エチル-2-[3-[(2-フルオロ-3-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
12	エチル-2-[3-[(2-クロロ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
13	エチル-2-[3-[(3-クロロ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
14	エチル-2-[3-[(3-メキシカルボニル-4-メチルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
15	エチル-2-[3-[(3-メキシカルボニル-5-メチルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
16	エチル-2-[3-[(3-メキシ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
17	エチル-2-[3-[(3-シアノ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
18	エチル-2-[3-[(3-ブromo-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
19	エチル-2-[3-[(3-エチル-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
20	エチル-2-[3-[(3-ヒドロキシ-5-メキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

【0024】

50

【表 A - 3】

21	エチル-4-メチル-2-[3-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロピルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
22	エチル-2-[3-[(3-メトキシカルボニル-5-[(E)-スチリル]ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
23	エチル-2-(3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
24	エチル-2-(3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
25	プロピル-2-(3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
26	プロピル-4-メチル-2-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
27	プロピル-1-メチル-3-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
28	プロピル-2-(3-(3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
29	プロピル-2-(3-(3-(tert-ブチル)-5-(メトキシカルボニル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
30	プロピル-2-(3-(3-シアノ-5-(メトキシカルボニル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
31	N-[3-[(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル]-3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
32	プロピル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパニアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
33	プロピル-2-[3-[(3-メトキシカルボニル-5-ニトロベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
34	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
35	シクロプロピル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
36	エチル-2-(3-(3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

【 0 0 2 5 】

50

【表 A - 4】

37	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミド)-プロパニアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
38	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド)-プロパニアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
39	Tert-ブチル-4-メチル-2-[3-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
40	イソプロピル-4-メチル-2-[3-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
41	N-[3-[(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキシ-プロピル]-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンズアミド
42	エチル-2-(3-(3-(エトキシカルボニル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
43	エチル-4-メチル-2-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
44	プロピル-2-(3-(3-(メトキシカルボニル)-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパニアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
45	エチル-4-メチル-2-[3-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
46	メチル-4-メチル-2-[3-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
47	N-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル]アミノ]プロパニアミド
48	Tert-ブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
49	Tert-ブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-N-メチル-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
50	N-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[7-(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロパニアミド
51	3-[7-(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]N-[4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-イル]プロパニアミド
52	3-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]N-[4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-イル]プロパニアミド

10

20

30

40

【 0 0 2 6 】

50

【表 A - 5】

53	N-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[(7-シアノ-5-フルオロ-1-イソキノリン)アミノ]プロペンアミド	
54	プロピル-4-メチル-2-(3-[(7-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
55	N-(5-シアノチアゾール-2-イル)-3-[(7-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]プロパンアミド	
56	3-[(7-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1Hピラゾール-3-イル)プロパンアミド	10
57	3-[(7-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]N-(1-メチル-5-ペンチル-1Hピラゾール-3-イル)プロパンアミド	
58	N-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[(7-5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]プロパンアミド	
59	N-(3-[(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル)-3-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)ベンズアミド	
60	(S)-N-(1-[(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-6-(メチルアミノ)-1-オキソヘキサン-3-イル)-3-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)ベンズアミド	20
61	エチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
62	メチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
63	プロピル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
64	N-(3-[(5-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル)-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド	
65	エチル-4-メチル-2-(3-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	30
66	イソプロピル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
67	2-メトキシエチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
68	イソブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート	

【 0 0 2 7 】

40

50

【表 A - 6】

69	4-メキシブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
70	プロピル-4-メチル-2-(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート
71	エチル-1-メチル-3-(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
72	プロピル-1-メチル-3-(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
73	1-メチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)N-プロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
74	プロピル-4-メチル-2-(メチル(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート
75	N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
76	N-(5-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
77	N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
78	N-(5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
79	N-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
80	N-(5-(tert-ブチル)チアゾール-2-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
81	N-(5-(tert-ブチル)-4-エチルチアゾール-2-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
82	N-(5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
83	N-(5-(3-メキシオキセタン-3-イル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ)プロパンアミド
84	3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ)N-(4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド

10

20

30

40

【 0 0 2 8 】

50

【表 A - 7】

85	N,4ジメチル-2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]N-プロピルチアゾール-5-カルボキサミド
86	N-[5-(シクロヘキセン-1-イル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド
87	N-[5-(1-メキシシクロヘキシル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド
88	エチル-4-イソプロピル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
89	Tertブチル-4-メチル-2-(メチル(2-((7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート
90	メチル-4-エチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
91	エチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキシラート
92	エチル-4-エチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
93	N-[3-[[5-[(E)-2-シクロペンチルビニル]-4-メチルチアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソプロピル]-3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
94	N-[3-[[5-[(E)-3-メキシプロパ-1-エニル]-4-メチルチアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソプロピル]-3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
95	3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-N-[3-[[4-メチル-5-(1-フェニルビニル)チアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソプロピル]ベンズアミド
96	3-[[7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-N-[5-(1,1,2,2-ペンタフルオロエチル)チアゾール-2-イル]シクロブタンカルボキサミド
97	N-(5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボキサミド
98	(1s,3s)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド
99	プロピル-4-メチル-2-((1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
100	(1s,3s)-N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 0 2 9 】

50

【表 A - 8】

101	(1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ベンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	
102	(1s,3s)-N-(5-イソブチル-4-メチルチオフェン-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド	
103	(1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	
104	Tert-ブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート	10
105	Tert-ブチル-2-((1s,3s)-3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
106	Tert-ブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-3-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
107	Tert-ブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
108	Tert-ブチル-2-((1s,3s)-3-(7-クロロイソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	20
109	Tert-ブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-3-(7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート	
110	Tert-ブチル-4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート	
111	Tert-ブチル-4-メチル-2-[メチル-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート	
112	Tert-ブチル-4-クロロ-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート	
113	N-tert-ブチル-4-クロロ-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキサミド	30

【 0 0 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 A - 9】

114	[(1R)-2,2,2トリフルオロ-1-メチル-エチル]4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
115	[(1S)-2,2,2トリフルオロ-1-メチル-エチル]4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
116	エチル4-(ジフルオロメチル)-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
117	N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[[7-(5-メチル-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボキサミド
118	3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)-N-(3-((4-メチル-5-(3-メチル-1,2,4オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド
119	3-((7-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(5-(プロピル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)チアゾール-2-イル)プロピンアミド
120	プロピル-1-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
121	プロピル-4-メチル-2-(N-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
122	シクロペンチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
123	ヘキシル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
124	シクロヘキシル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
125	4-アミノブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
126	3-(4-メキシフェニル)プロピル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
127	4-(2-メキシエトキシ)ブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

【 0 0 3 1 】

40

50

【表 A - 10】

128	メチル-2-メチル-5-[3-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]ピラゾール-3-カルボキシラート
129	3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)NH(3-((4-メチル-5-(ペンタン-2-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド
130	4-アセトアミドブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパノイル)チアゾール-5-カルボキシラート
131	プロピル-1-メチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパノイル)1Hピラゾール-5-カルボキシラート
132	Tert-ブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパノイル)チアゾール-5-カルボキシラート
133	エチル-3-メチル-5-[3-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チオフェン-2-カルボキシラート
134	エチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)NH-プロピル)プロパノイル)チアゾール-5-カルボキシラート
135	エチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパノイル)1Hピラゾール-5-カルボキシラート。
136	6-ヒドロキシヘキシル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパノイル)チアゾール-5-カルボキシラート
137	5-ブチル-4-メチル-N-(2-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)チアゾール-2-カルボキサミド
138	シクロペンチル-1-メチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパノイル)1Hピラゾール-5-カルボキシラート
139	3-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}NH(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル)プロペンアミド
140	エチル-2-((2-(3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)エチル)カルバモイル)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
141	エチル-4-メチル-2-((2-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート
142	エチル-(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
143	エチル-(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
144	プロピル-2-(2-(4-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

40

【0032】

50

【表 A - 1 1】

145	エチル-4-メチル-2-(2-メチル-3-(3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパノアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
146	4-(3-((5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-1-(3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イウム
147	4-(3-((5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-1-(3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-3-オキソプロピル)-1-メチルピペリジン-1-イウム
148	エチル-2-[[3(R)-4-アミノ-3-[[3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
149	エチル-4-メチル-2-[[3(S,4R)-4-[[3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート;
150	エチル-(S)-2-(6-アミノ-3-(3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサナミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
151	プロピル-(S)-2-(6-アミノ-3-(3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサナミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
152	プロピル-4-メチル-2-[[3(S)-6-(メチルアミノ)-3-[[3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
153	プロピル-(R)-4-メチル-2-(3-(3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサナミド)チアゾール-5-カルボキシラート
154	Tert ブチル-4-メチル-2-[[3(S)-6-(メチルアミノ)-3-[[3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
155	シクロペンチル-(S)-4-メチル-2-(3-(3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサナミド)チアゾール-5-カルボキシラート
156	イソプロピル-(S)-4-メチル-2-(3-(3(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサナミド)チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

【 0 0 3 3 】

40

50

【表 A - 1 2】

157	(S)-N-(1-((5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)-1-オキソヘキサン-3-イル)-3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド	
158	プロピル(S)-2-(6-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-ヘキサンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
159	プロピル(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-モルホリノヘキサンアミド)-チアゾール-5-カルボキシラート	
160	プロピル(S)-2-(2-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	10
161	(S)-N-(2-アミノ-3-((5-(tert-ブチル)-4-エチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド	
162	プロピル(S)-2-(5-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-ペンタンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
163	プロピル(S)-2-(6-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ヘキサンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
164	(S)-6-アミノ-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ヘキサンアミド	20
165	シクロペンチル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)-チアゾール-5-カルボキシラート	
166	1,3-ジフルオロプロパン-2-イル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)-チアゾール-5-カルボキシラート	
167	イソプロピル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)-チアゾール-5-カルボキシラート	
168	tert-ブチル(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)-チアゾール-5-カルボキシラート	30
169	(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)-チアゾール-5-カルボキシラート	
170	3,3-ジフルオロシクロペンチル-4-メチル-2-((S)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)-チアゾール-5-カルボキシラート	

【0 0 3 4】

10

20

30

40

50

【表 A - 13】

171	(S)-NH(5-(tert-ブチル)4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド
172	プロピル(R)-4-メチル-2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)6-(メチルアミノ)ヘキサナムド)チアゾール-5-カルボキシレート
173	プロピル(R)-2-(2-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピルアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート
174	プロピル(S)-2-(2-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロピルアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート
175	プロピル(S)-2-(2-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロピルアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート
176	プロピル(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロピルアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート
177	Tert-ブチル(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロピルアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート
178	プロピル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロピルアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート
179	(S)-2-ヒドロキシ-NH(5-イソブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロピルアミド
180	Tert-ブチル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロピルアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート
181	Tert-ブチル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロピルアミド)4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート
182	(S)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-NH(1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロピルアミド

10

20

30

【0035】

40

50

【表 A - 1 4】

183	(S)-2-ヒドロキシ-N-(1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド	
184	Tert-ブチル-(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
185	Tert-ブチル-(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
186	プロピル-(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	10
187	(S)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド	
188	(S)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド	
189	(R)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド	
190	(R)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド	20
191	(R)-2-ヒドロキシ-N-(5-イソブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド	
192	(R)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(4-メチル-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド	
193	Tert-ブチル-2-((3S)-4-シアノ-3-((3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド)ブタンアミド)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
194	Tert-ブチル-2-((3R)-4-シアノ-3-((3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド)ブタンアミド)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
195	プロパン-2-イル-2-((3S)-4-シアノ-3-((3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド)ブタンアミド)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	30
196	プロパン-2-イル-2-((3R)-4-シアノ-3-((3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド)ブタンアミド)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 A - 15】

197	メチル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
198	メチル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
199	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-N-メチル-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
200	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4-シアノ-N-メチル-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	10
201	Tert ブチル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
202	Tert ブチル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
203	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
204	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	20
205	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-N-メチル-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
206	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4-シアノ-N-メチル-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
207	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[(3-シアノフェニル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	
208	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[(7-シアノイソキノリン-1-イル)アミノ]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート	30

【0037】

【表 A - 1 6】

209	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[(7-シアノイソキノリン-1-イル)アミノ]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
210	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
211	Tert-ブチル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
212	Tert-ブチル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
213	プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-3-[(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
214	プロパン-2-イル-2-[(3R)-4-シアノ-3-[(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
215	エチル-4-メチル-2-(3-[(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド]ペンタンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
216	(3R)-4-[(5-(メキシカルボニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)カルバモイル]-3-[(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド]ブタン酸
217	(3S)-4-[(5-(メキシカルボニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)(メチル)カルバモイル]-3-[(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ホルムアミド]ブタン酸
218	Tert-ブチル-2-((1s,3s)-N-エチル-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタンカルボキサミド]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
219	エチル-4-メチル-2-(N-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
220	プロピル-4-メチル-2-(((1s,3s)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート
221	(1r,3r)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド

10

20

30

【 0 0 3 8 】

40

50

【表 A - 17】

222	Tertブチル-2-((1s,3s)-1-フルオロ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
223	Tertブチル-2-((1r,3r)-1-フルオロ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
224	Tertブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-1-メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
225	Tertブチル-4-メチル-2-((3R)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アミノチアゾール-5-カルボキシラート
226	Tertブチル-4-メチル-2-((3S)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アミノチアゾール-5-カルボキシラート
227	Tertブチル-4-メチル-2-[メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル]アミノチアゾール-5-カルボキシラート
228	Tertブチル-4-メチル-2-[[3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
229	Tertブチル-4-メチル-2-[メチル-3-[[3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
230	Tertブチル-4-メチル-2-[[3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
231	Tertブチル-4-メチル-2-[メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル]アミノチアゾール-5-カルボキシラート
232	N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド
233	プロピル-2-(3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-N-メチルプロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

【0039】

40

50

【表 A - 18】

234	プロピル4-メチル-2-((2S,4S)-1-メチル-4-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート。
235	プロピル4-メチル-2-((2R,4R)-1-メチル-4-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
236	(2S,4S)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-メチル-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキサミド
237	プロピル4-メチル-2-((2S,4S)-1-メチル-4-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
238	(2S,4S)-1-メチル-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ベンチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド
239	プロピル4-メチル-2-((2S,4S)-4-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
240	プロピル(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
241	プロピル(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
242	プロピル4-メチル-2-[(3S)-3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]チアゾール-5-カルボキシラート
243	プロピル(S)-4-メチル-2-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
244	プロピル(R)-4-メチル-2-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
245	プロピル(S)-1-メチル-3-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

10

20

30

【0040】

40

50

【表 A - 19】

246	(S)-(5-(tert-ブチル)4-メチルチアゾール-2-イル)(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン	
247	(S)-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン	
248	(S)-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン	
249	(S)-(5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン	10
250	S-(1H-イミダゾール-5-イル)(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン	
251	(5-メチルイソキサゾール-3-イル)[(3S)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ]ピロリジン-1-イル)メタノン	
252	(1-Tert-ブチルピラゾール-4-イル)[(3S)-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル)アミノ]ピロリジン-1-イル)メタノン	
253	(S)-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン	20
254	(S)-(5-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン	
255	プロピル-4-メチル-2-((2S,3R)-2-メチル-3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート	
256	Tert-ブチル-2-((3R,4R)-3-フルオロ-4-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート	
257	プロピル-2-メチル-4-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート	30
258	プロパン-2-イル-2-メチル-4-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート	
259	エチル-2-メチル-4-(3-(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート	

【0041】

【表 A - 20】

260	プロピル-4-(3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
261	エチル-2-メチル-4-(3-[[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
262	プロピル-2-メチル-4-(3-[[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
263	プロピル-2-メチル-4-(3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
264	プロパン-2-イル-2-メチル-4-(3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
265	エチル-2-メチル-4-(3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
266	プロピル-4-(3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
267	プロピル-4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
268	プロピル-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
269	プロパン-2-イル-4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
270	プロパン-2-イル-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
271	エチル-4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
272	Tert ブチル-4-(3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート
273	プロピル-4-(3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート

10

20

30

【0042】

40

50

【表 A - 2 1】

274	Tert プチル-4-(3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート
275	プロピル-4-(3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート
276	プロピル-4-メチル-2-(3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
277	Tert プチル-4-メチル-2-(3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
278	プロパン-2-イル-4-メチル-2-(3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
279	Tert プチル-2-(3-[[2-フルオロ-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート
280	プロピル-4-メチル-2-(3-[[7-メチル-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

10

20

およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【0043】

さらにまた、下の略語は以下の意味を有する：

Boc	ter-ブトキシカルボニル
CBZ	ベンジルオキシカルボニル
DNP	2,4-ジニトロフェニル
FMOC	9-フルオレニルメトキシカルボニル
imi-DNP	イミダゾール環の1位における2,4-ジニトロフェニル
Ome	メチルエステル
POA	フェノキシアセチル
DCCI	ジシクロヘキシルカルボジイミド
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

30

【0044】

本発明はさらに、本発明に従う1以上の化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む、医薬調製物(pharmaceutical preparation)に関する。

【0045】

本発明はまた、さらなる賦形剤および/またはアジュバント(adjuvants)を含む、このタイプの本発明に従う医薬調製物にも関する。

40

加えて、本発明は、少なくとも1つのさらなる医薬活性化合物(medicament active compound)を含む、本発明に従う上の医薬調製物にも関する。

【0046】

薬学的に(Pharmaceutically)または生理学的に許容し得る誘導体は、例えば、本発明の化合物の塩を、また所謂プロドラッグ化合物も、意味するものと解釈される。プロドラッグ化合物は、例えば、アルキル基もしくはアシル基(また下のアミノ-およびヒドロキシル-保護基も見よ)、糖、またはオリゴペプチドを用いて修飾されており、かつ生物中で迅速に切断または解放されて有効な分子を形成する、本発明の化合物の誘導体を意味するものと解釈される。これらはまた、例えばInt.J.Pharm.115(1995),61-67に記載の

50

とおり、本発明の化合物の生分解性(biodegradable)ポリマー誘導体も包含する。

【0047】

本発明の化合物は、その非塩の最終形態で使用され得る。他方、本発明はまた、当該技術分野において知られている手順によって様々な有機塩基および無機塩基から誘導され得る、本発明の化合物の、その薬学的に許容し得る塩の形態での使用も網羅する。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩の形態は、その大部分が従来の方法によって調製される。本発明の化合物がカルボキシル基を含有する場合、その適切な塩の1つは、本発明の化合物を適切な塩基と反応させることで対応する塩基付加塩を与えることによって形成され得る。かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、および水酸化リチウムを包含する、アルカリ金属水酸化物;水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなどの、アルカリ土類金属水酸化物;アルカリ金属アルコキシド、例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド;ならびに、ピペリジン、ジエタノールアミン、およびN-メチルグルタミンなどの、様々な有機塩基である。本発明の化合物のアルミニウム塩も同じく包含される。

10

【0048】

さらにまた、本発明の化合物の塩基の塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウム、および亜鉛の塩を包含するが、これは制限を表すことを意図しない。

【0049】

上述の塩のうち、好ましいのは、アンモニウム;アルカリ金属塩のナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属塩のカルシウムおよびマグネシウムである。薬学的に許容し得る有機非毒性塩基に由来する、本発明の化合物の塩は、一級アミン、二級アミン、および三級アミン、置換アミン(また天然に存在する置換アミンも包含する)、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ペパラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)の塩を包含するが、これは制限を表すことを意図しない。

20

30

【0050】

言及されるとおり、本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属またはアミン、たとえばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンとともに形成される。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミン、およびプロカインである。

40

【0051】

本発明の化合物の塩基付加塩は、遊離酸形態(free acid form)を十分な量の所望される塩基との接触に至らせて、従来のやり方で塩の形成を引き起こすことによって調製される。遊離酸は、塩形態を酸との接触に至らせて、従来のやり方で遊離酸を単離することによって再生され得る。遊離酸形態は、極性溶媒中の可溶性などのある物理的特性に関し、その対応する塩形態とある点では異なる;しかしながら、本発明の目的上、塩は、その他の点ではその夫々の遊離酸形態に対応する。

【0052】

上に規定されることを考慮すると、本関連から用語「薬学的に許容し得る塩」は、本発明の化合物をその塩の1つの形態で含む(とりわけこの塩形態が、活性化合物の遊離形態

50

または以前使用された活性化合物のいずれか他の塩形態と比較して、活性化合物に改善された薬物動態特性を付与する場合の)活性化合物を意味するものと解釈されることが分かり得る。活性化合物の薬学的に許容し得る塩形態はまた、この活性化合物に、以前は有さなかった所望の薬物動態特性を初めて提供することもでき、かつこの活性化合物の、身体におけるその治療有効性に関する薬力学にプラスの影響を有することさえできる。

【0053】

本発明の化合物の溶媒和物は、本発明の化合物の不活性溶媒分子の、それらの相互引力のせいで形成される付加体(adductions)を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば、一水和物もしくは二水和物などの水和物、またはアルコール、すなわちアルコールとの(例えばメタノールもしくはエタノールなどとの)付加化合物(addition compounds)である。

10

【0054】

これら化合物のすべての生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物もまた、本発明に従う。

本発明の化合物は、キラリティーの1以上の中心を含有していてもよいため、本発明の化合物のすべての立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー等々もまた、本発明にクレームされている。

【0055】

本発明はまた、光学活性のある形態(立体異性体)である、これら化合物のエナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、ならびに水和物および溶媒和物にも関する。

20

【0056】

本発明に従う本発明の化合物は、それらの分子構造のせいでキラルであってもよく、結果的に様々なエナンチオマーの形態で存在していてもよい。それらはしたがって、ラセミまたは光学活性の形態であってもよい。本発明に従う化合物のラセミ化合物または立体異性体の薬学的有効性(pharmaceutical efficacy)が相違することもあるところ、エナンチオマーを使用することが所望されることもある。これらのケースにおいて、最終産物は、また中間体さえも、当業者に知られているかもしくは合成においてそのようなものとして既に採用されている化学的方策または物理的方策によって分離されて、エナンチオマー化合物になっていてもよい。

【0057】

薬学的にまたは生理学的に許容し得る誘導体は、例えば、本発明に従う化合物の塩を、また所謂プロドラッグ化合物も、意味するものと解釈される。プロドラッグ化合物は、例えば、アルキル基もしくはアシル基(また下のアミノ-およびヒドロキシル-保護基も見よ)、糖、またはオリゴペプチドで修飾されており、かつ生物中で迅速に切断または遊離されて(liberated)本発明に従う有効な化合物を形成する、本発明の化合物を意味するものと解釈される。これらはまた、例えばInt.J.Pharm.115(1995),61-67に記載のとおり、本発明に従う化合物の生分解性ポリマー誘導体も包含する。

30

【0058】

好適な酸付加塩は、生理学的もしくは薬理学的に許容し得るすべての酸の無機塩または有機塩、例えば、ハロゲン化物、とりわけ塩酸塩もしくは臭化水素酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、リン酸塩、メチルスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩である。

40

極めて具体的に好ましいのは、本発明に従う化合物の塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、またはビストリフルオロ酢酸塩である。

【0059】

本発明の化合物の溶媒和物は、本発明の化合物上への不活性溶媒分子の、それらの相互引力のせいで形成される付加体を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば、一水和物もしくは二水和物などの水和物、またはアルコール、すなわちアルコールとの(例えばメタノールもしくはエタノールなどとの)付加化合物(addition compounds)である。

50

【0060】

さらにまた、本発明の化合物は、同位体標識されたその形態を包含することが意図される。本発明の化合物の同位体標識された形態は、この化合物と、以下の事実とは別にして、同一である：化合物の1個以上の原子が、天然に存在する大抵の原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子(単数)または原子(複数)によって置き換えられているという事実。商業的に容易に入手可能であって、周知の方法によって本発明の化合物中へ組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl を夫々包含する。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1以上を含有する、本発明の化合物、そのプロドラッグ、またはそのいずれかの薬学的に許容し得る塩は、本発明の一部であることが意図される。同位体標識された本発明の化合物は、数多の有益な手段(ways)において使用され得る。例えば、 ^3H または ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれている同位体標識された本発明の化合物は、医薬(medicament)および/または基質の組織分布アッセイに好適である。これらの放射性同位体、すなわちトリチウム(^3H)および炭素14(^{14}C)は、これらの単純な調製および優れた可検出性のため、殊更好ましい。より重い同位体(例えば、重水素(^2H))の本発明の化合物中への組み込みは、同位体標識されたこの化合物のより高い代謝安定性のため、治療的利点を有する。より高い代謝安定性は直接、増大したin-vivo半減期またはより低い投薬量に言い換えられるが、このことはほとんどの状況下で本発明の好ましい態様を表すであろう。同位体標識された本発明の化合物は大抵、本文中の合成スキームおよびその関連記載に、例の部に、ならびに調製の部に開示された手順を実行して、同位体標識されていない反応物を、容易に入手可能な同位体標識された反応体と置き換えることによって調製され得る。

10

20

【0061】

一次反応速度論的同位体効果(primary kinetic isotope effect)によって化合物の酸化的代謝を操るために、重水素(^2H)もまた、本発明の化合物中へ組み込まれ得る。一次反応速度論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応の速度変化であって、これは、この同位体交換後に共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化の次に引き起こされる。より重い同位体の交換は大抵、化学結合のための基底状態エネルギーの低下をもたらす、ひいては律速的な結合破壊における速度の低減を引き起こす。結合破壊が、複数産物(multi-product)反応の座標に沿った鞍点領域においてまたはその付近において生じる場合、生成物分布比は実質的に変更され得る。説明のため：重水素が、炭素原子へ交換不能な位置において結合されている場合、 $k_M/k_D=2\sim7$ の速度差が典型的である。この速度差が、酸化を起こしやすい本発明の化合物へ首尾よく適用された場合、この化合物のin vivoプロフィールはそれによって劇的に改変され、改善された薬物動態特性をもたらす得る。

30

【0062】

治療剤(therapeutic agents)を発見、開発するとき、当業者は、所望のin-vitro特性を保持しつつ、薬物動態パラメータを最適化することを試みる。薬物動態プロフィールの乏しい多くの化合物が、酸化的代謝を起こしやすいものと推測することは、合理的である。目下入手可能なin-vitro肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての貴重な情報を提供するが、これによって次に、かかる酸化的代謝への耐性を通して改善された安定性をもつ本発明の重水素化合物の合理的な設計が可能になる。本発明の化合物の薬物動態プロフィールにおける有意な改善が、それによって得られ、in-vivo半減期($T_{1/2}$)、最大治療効果での濃度(C_{max})、用量反応曲線下面積(AUC)、およびFの増大の観点から;ならびに低下したクリアランス、用量、および材料費の観点から、定量的に表現され得る。

40

【0063】

以下は、上に記載されたものを説明することが意図される：酸化的代謝に対する複数の潜在的攻撃部位(例えば、ベンジル型水素原子および窒素原子へ結合した水素原子)を有す

50

る本発明の化合物は、様々な組み合わせの水素原子が重水素原子によって(これらの水素原子のいくつか、ほとんど、またはすべてが、重水素原子によって置き換えられ得るように)置き換えられている一連の類似体として調製される。半減期の決定は、酸化的代謝への耐性の改善についてどの程度まで改善されたかの、好ましくかつ正確な決定をできるようにする。このように、親化合物の半減期は、このタイプの重水素-水素交換の結果として、最大100%まで延長され得ることが決定される。

【0064】

本発明の化合物における水素の重水素による置き換えはまた、望ましくない有毒な代謝体を減少または消失させるために、出発化合物の代謝体範囲の好ましい改変を達成するためにも使用され得る。例えば、有毒な代謝体が、酸化的炭素-水素(C-H)結合切断を通して生じる場合、重水素化類似体が、具体的な酸化が律速ステップにない場合であっても、望ましくない代謝体の生成を大幅に減少または消失させるであろうことは、合理的に推測され得る。重水素-水素交換に関する技術水準のさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al., Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994、およびJarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993において与えられる。

10

【0065】

本発明はまた、本発明に従う本発明の化合物の混合物、例えば2つのジアステレオマーの(例えば、比率1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100、1:100、または1:1000での)混合物にも関する。これらは、殊更好ましくは、2つの立体異性体化合物の混合物である。しかしながら、好ましいのはまた、本発明の2以上の化合物の混合物でもある。

20

【0066】

加えて、本発明は、本発明の化合物の調製のためのプロセスに関し、次を特徴とする、
a) 本発明の化合物の塩基が、酸での処置によって変換されて、その塩の1つになるか、または
b) 本発明の化合物の酸が、塩基での処置によって変換されて、その塩の1つになる。

【0067】

各ケースにおいて段階的に反応を実行すること、および保護基という概念を適応させて構成ブロック(building blocks)の連結反応の順序を改変することもまた、可能である。

30

出発材料または出発化合物は、一般に知られている。それらが新規である場合、それらは、それ自体が知られている方法によって調製され得る。

【0068】

所望される場合、出発材料はまた、それらを反応混合物から単離することによってではなく、代わりにそれらを即時に変換してさらに本発明の化合物にすることによっても、in situで形成され得る。

【0069】

本発明の化合物は、好ましくは、加溶媒分解(solvolysis)によって、とりわけ加水分解(hydrolysis)によってかまたは水素化分解(hydrogenolysis)によって、それらをそれらの機能的誘導体から遊離させることによって得られる。加溶媒分解または水素化分解に好ましい出発材料は、1以上の遊離アミノ基、カルボキシ基、および/またはヒドロキシ基の代わりに、それに応じて保護されているアミノ基、カルボキシ基、および/またはヒドロキシ基を含有するもの、好ましくはN原子へ接続されたH原子の代わりにアミノ保護基を担持するものである。好ましいのはさらにまた、ヒドロキシ基のH原子の代わりに、ヒドロキシ保護基を担持する出発材料である。好ましいのはまた、遊離カルボキシ基の代わりに、保護されたカルボキシ基を担持する出発材料でもある。出発材料の分子中に、同一のもしくは異なる保護された複数のアミノ基、カルボキシ基、および/またはヒドロキシ基が存在することもまた、可能である。存在する保護基が互いに異なる場合、それらは多くのケースにおいて、選択的に切り離され(cleaved off)得る。

40

50

【0070】

用語「アミノ保護基」は、一般に知られており、化学反応に対してアミノ基を保護する(ブロックする)のに好適な基であるが、所望される化学反応が分子中の他のどこかで実行された後に容易に除去され得る基に関する。かかる基の典型的なものは、とりわけ非置換もしくは置換のアシル基、さらにまた非置換もしくは置換のアリール基(例えば、2,4-ジニトロフェニル)またはアラルキル基(例えば、ベンジル、4-ニトロベンジル、トリフェニルメチル)である。アミノ保護基が、所望の反応または反応順序の後に除去されるところ、それらのタイプおよびサイズは、それほど決定的なものではないが、好ましいのは1~20個、とりわけ1~8個のC原子を有するものである。用語「アシル基」は、本プロセスに関係する最も広い意味で理解されるべきである。それは、脂肪族の、芳香脂肪族の、芳香族の、もしくはヘテロ環式のカルボン酸またはスルホン酸から誘導されるアシル基、とりわけ、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、とくにアラルコキシカルボニル基を網羅する。かかるアシル基の例は、アルカノイル、たとえばアセチル、プロピオニル、ブツリル(butyryl)、アラルカノイル、たとえばフェニルアセチル、アロイル、たとえばベンゾイルまたはトルイル、アリールオキシアルカノイル、たとえばフェノキシアセチル、アルコキシカルボニル、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC、2-ヨードエトキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、たとえばCBZ、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、またはFMOCである。好ましいアシル基は、CBZ、FMOC、ベンジル、およびアセチルである。

10

【0071】

用語「酸保護基」または「カルボキシ保護基」も同じく、一般に知られており、化学反応に対して-COOH基を保護する(ブロックする)のに好適な基であるが、所望される化学反応が分子中の他のどこかで実行された後に容易に除去され得る基に関する。遊離酸の代わりにエステルを、例えば、置換および非置換のアルキルエステル(メチル、エチル、tert-ブチル、およびそれらの置換誘導体など)を、置換および非置換のベンジルエステルまたはシリルエステルを、使用することが典型的である。酸保護基のタイプおよびサイズは決定的なものではないが、好ましいのは1~20個、とりわけ1~10個のC原子を有するものである。

20

【0072】

用語「ヒドロキシル保護基」も同じく、一般に知られており、化学反応に対してヒドロキシル基を保護する(ブロックする)のに好適な基であるが、所望される化学反応が分子中の他のどこかで実行された後に容易に除去され得る基に関する。かかる基の典型的なものは、上述の非置換もしくは置換のアリール基、アラルキル基、またはアシル基であり、さらにまたアルキル基もある。ヒドロキシル保護基のそれらのタイプおよびサイズは決定的なものではないが、好ましいのは1~20個、とりわけ1~10個のC原子を有するものである。ヒドロキシル保護基の例は、なかでも、ベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンシルホニル、およびアセチルであり、ここでベンジルおよびアセチルが好ましい。

30

【0073】

アミノ-、酸-、およびヒドロキシル-保護基のさらなる典型例は、例えば、“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”, fourth edition, Wiley-Interscience, 2007に見出される。

40

【0074】

出発材料として使用されるべきである、本発明の化合物の機能的誘導体は、例えば該標準的著作物および特許出願に記載のとおり、アミノ酸およびペプチドの合成の知られている方法によって調製され得る。

【0075】

本発明の化合物は、使用される保護基に依存して、例えば強酸を活用し、有利にはトリフルオロ酢酸または過塩素酸を使用するが、塩酸もしくは硫酸などの他の強無機酸、トリクロロ酢酸などの強有機酸、またはベンゾイル-もしくはp-トルエンシルホン酸などのスルホン酸もまた使用し、それらの機能的誘導体から自由化される。追加の不活性溶媒およ

50

び/または触媒が存在することは可能であるが、必ずしも必要とは限らない。

【0076】

夫々の合成ルートに依存して、出発材料は、不活性溶媒の存在下で任意に反応させられ得る。

【0077】

好適な不活性溶媒は、例えば、ヘプタン、ヘキサン、石油エーテル、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、またはジクロロメタン;メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、またはtert-ブタノールなどの、アルコール;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル(好ましくはインドール窒素上への置換のため)、テトラヒドロフラン(THF)、またはジオキサンなどの、エーテル;エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などの、グリコールエーテル;アセトンまたはブタノンなどの、ケトン;アセトアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン(NMP)、またはジメチルホルムアミド(DMF)などの、アミド;アセトニトリルなどのニトリル;酢酸エチルなどのエステル、カルボン酸または酸無水物、例えば酢酸または無水酢酸など、例えばニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物であり、任意に、該溶媒の互いとの混合物または水との混合物でもある。

10

【0078】

溶媒の量は決定的なものではない;反応させられるべき本発明の化合物の1gにつき10g~500gの溶媒が好ましくは加えられ得る。

20

【0079】

酸結合剤、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩、あるいは弱酸の他のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、好ましくは、カリウム塩、ナトリウム塩、またはカルシウム塩を加えるか、あるいは有機塩基、例えば、トリエチルアミン、ジメチルアミン、ピリジン、もしくはキノリンなど、または過剰のアミン構成要素を加えることが、有利なこともある。

【0080】

本発明に従い結果として生じる化合物は、それらが調製された対応する溶液から分離され得(例えば、遠心分離および洗浄によって)、かつ分離後に別の組成物において保管され得るか、またはそれらは調製溶液中にそのまま(directly)残存し得る。本発明に従い結果として生じる化合物はまた、具体的な用途に所望される溶媒に取り込まれることもできる。

30

【0081】

反応持続時間は、選択される反応条件に依存する。一般に、反応持続時間は、0.5時間~10日間、好ましくは1~24時間である。マイクロ波を使用すると、反応時間は、1~60分間という値まで低減され得る。

【0082】

本発明の化合物は、それらの調製のための出発材料もまた、加えて、文献に(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的な著作物に)記載のとおり知られている方法によって、例えば知られておりかつ該反応に好適な反応条件下で、調製される。それ自体知られているが、ここではより詳細に記載されていない変形(variants)もまた、ここで使用され得る。

40

【0083】

従来のワークアップ(work-up)ステップ、例えば、反応混合物への水の添加および抽出するなどにより、溶媒の除去後に化合物を得ることが可能になる。産物のさらなる精製には、これの後に蒸留もしくは結晶化をするか、またはクロマトグラフィー精製を実行することが有利なこともある。

【0084】

本発明の酸は、塩基を使用し、例えば、エタノールなどの不活性溶媒中の等量の酸と塩

50

基との反応(蒸発も含む)によって、変換されて、関連する付加塩になり得る。この反応に好適な塩基は、とりわけ、生理学的に許容し得る塩を与える塩基である。よって、本発明の酸は、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、もしくは炭酸カリウム)を使用し、変換されて、対応する金属塩、とりわけアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩になり得るか、あるいは対応するアンモニウム塩になり得る。生理学的に許容し得る塩を与える有機塩基、例えばエタノールアミンなどもまた、この反応に好適である。

【0085】

他方、本発明の塩基は、酸を使用し、例えばエタノールなどの不活性溶媒中の等量の塩基と酸との反応(これに続く蒸発)によって、変換されて、関連する酸付加塩になり得る。この反応に好適な酸は、とりわけ、生理学的に許容し得る塩を与える酸である。よって、無機酸、例えば、硫酸、硝酸、ハロゲン化水素酸、たとえば塩酸または臭化水素酸、リン酸、たとえばオルトリン酸、スルファミン酸、さらにまた有機酸、とりわけ、脂肪族の、脂環式の、芳香脂肪族の、芳香族の、もしくはヘテロ環式の、一塩基または多塩基のカルボン酸、スルホン酸、あるいは硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン-もしくはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノ-およびジスルホン酸、またはラウリル硫酸を使用することが可能である。生理学的に許容し得ない酸との塩、例えばピクリン酸塩は、本発明の化合物の単離および/または精製には使用され得る。

【0086】

本発明の化合物は、十分に忍容性があり、かつ貴重な薬理学的特性を有することが見出されている。

本発明は、したがってさらにまた、HSETによって引き起こされ、促進され、および/または伝播される疾患の処置および/または予防法のための医薬の調製のための、本発明に従う化合物の使用に関する。

【0087】

本発明は、よって、とりわけ、生理学的および/または病態生理学的な状態の処置および/または予防法における使用のための、本発明に従う少なくとも1つの化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬にもまた関する。

【0088】

殊更好ましいのは、HSETと関係がある生理学的および/または病態生理学的な状態である。

生理学的および/または病態生理学的な状態は、医学的に関連する生理学的および/または病態生理学的な状態、例えば、疾患または病気、および具体的な疾患における医学的障害、愁訴、症状、もしくは合併症等などを意味するものと解釈される。

【0089】

本発明は、さらにまた、過剰増殖性の疾患および障害からなる群から選択される生理学的および/または病態生理学的な状態の処置および/または予防法における使用のための、本発明に従う少なくとも1つの化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関する。

【0090】

本発明は、さらに、過剰増殖性のおよび感染性の疾患ならびに障害からなる群から選択される生理学的および/または病態生理学的な状態の処置および/または予防法における使用のための、本発明に従う少なくとも1つの化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関し、ここで過剰増殖性の疾患または障害

は、がんである。

【0091】

本発明は、よって、殊更好ましくは、本発明に従う化合物の少なくとも1つ、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関し、ここでがんは、急性および慢性のリンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、副腎皮質がん、膀胱がん、脳がん、乳がん、子宮頸部過形成、子宮頸がん、絨毛がん、慢性顆粒球性白血病、慢性リンパ球性白血病、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、本態性血小板増加症、泌尿生殖器癌、神経膠腫、膠芽腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキン病、カポジ肉腫、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド癌、悪性高カルシウム血症、悪性黒色腫、悪性膵インスリノーマ、甲状腺髄様癌、黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄性およびリンパ球性白血病、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、真性赤血球増加症、原発性脳腫瘍、原発性マクログロブリン血症、前立腺がん、腎細胞がん、横紋筋肉腫、皮膚がん、小細胞肺癌、軟部組織肉腫、扁平上皮細胞がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される。

10

【0092】

本発明は、さらに好ましくは、過剰増殖性および感染性の疾患ならびに障害からなる群から選択される生理学的および/または病態生理学的な状態の処置および/または予防法に使用するための、本発明に従う少なくとも1つの化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬に関し、ここで過剰増殖性の疾患または障害は、加齢性黄斑変性症、クローン病、肝硬変、慢性炎症関連障害、増殖性糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症、未熟児網膜症、肉芽腫症、臓器または組織の移植に関連する免疫過剰増殖、および免疫増殖性の疾患または障害(炎症性腸疾患、乾癬、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、網膜低酸素症および血管炎に続発する血管過剰増殖からなる群から選択される)からなる群から選択される。

20

【0093】

上に開示される医薬は、上の生理学的および/または病態生理学的な状態の処置および/または予防法のための医薬の調製のための、本発明に従う化合物の対応する使用を包含することが意図されている。

30

【0094】

加えて、上に開示される医薬は、上の生理学的および/または病態生理学的な状態の処置および/または予防法のための、本発明に従う少なくとも1つの化合物がかかる処置を必要とするペイシエントへ投与される、対応する方法を包含することが意図されている。

【0095】

本発明に従う化合物は、好ましくは、例に記載のとおり、酵素アッセイおよび動物実験において容易に実証され得る有利な生物活性を呈する。かかる酵素ベースのアッセイにおいて、本発明に従う化合物は、好ましくは、阻害効果を呈しおよび引き起こすが、このことは大抵、好適な範囲の、好ましくはマイクロモルの範囲の、より好ましくはナノモルの範囲のIC₅₀値によって立証されている。

40

【0096】

本発明に従うは、ヒトまたは動物、とりわけ、類人猿、イヌ、ネコ、ラット、またはマウスなどの哺乳動物へ投与され得、かつヒトまたは動物の身体の治療的処置において、および上述の疾患の闘いにおいて使用され得る。それらは、さらにまた、診断用の薬剤としてまたは試薬として、使用され得る。

【0097】

さらにまた、本発明に従う化合物は、HSETの単離、およびHSETの活性または発現の調査のために使用され得る。さらに加えて、それらは、妨げられたHSET活性に関係する疾患のための診断方法における使用に殊更好適である。本発明は、したがって、さらにまた、本発明に従う化合物の、HSETの単離およびHSETの活性もしくは発現の調査のため

50

、またはHSETのバインダーおよびインヒビターとしての、使用に関する。

【0098】

診断目的のために、本発明に従う化合物は、例えば放射性標識され得る。放射性標識の例は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{231}I 、および ^{125}I である。好ましい標識方法は、ヨードゲン法(Fraker et al., 1978)である。加えて、本発明に従う化合物は、酵素、フルオロフォア、およびケモフォア(chemophores)によって標識され得る。酵素の例は、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、およびグルコースオキシダーゼであり、フルオロフォアの例は、フルオレセインであり、ケモフォアの例は、ルミノールであり、例えば蛍光着色のための自動検出系は、例えばUS 4,125,828およびUS 4,207,554に記載されている。

【0099】

本発明は、さらに、本発明の化合物を含有する医薬組成物、ならびにHSETの部分的または全体的な不活性化が有益になり得る疾患および障害の処置および/または予防法のためのそれらの使用に関する。

【0100】

本発明の化合物は、医薬調製物の、とりわけ非化学的方法による、調製のために使用され得る。このケースにおいて、それらは、少なくとも1つの固体、液体、および/もしくは半液体の賦形剤またはアジュバントと一緒に、任意に1以上のさらなる活性化合物(単数もしくは複数)と組み合わせて、好適な剤形にさせられる。

【0101】

本発明は、したがって、さらにまた、少なくとも1つの本発明の化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を含む医薬調製物に関する。とりわけ、本発明はまた、さらなる賦形剤および/またはアジュバントを含む医薬調製物にも、ならびにまた少なくとも1つのさらなる医薬活性化合物を含む医薬調製物にも関する。

【0102】

とりわけ、本発明はまた、本発明の化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、および立体異性体の1つ、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物が、固体、液体、もしくは半液体の賦形剤またはアジュバントと一緒に、および任意にさらなる医薬活性化合物とともに、好適な剤形にさせられることを特徴とする、医薬調製物の調製のためのプロセスにも関する。

【0103】

本発明に従う医薬調製物は、ヒトにおける医薬および獣医学用薬として使用され得る。ペイシエントまたは宿主は、いずれかの哺乳動物種、例えば、霊長目の動物種、具体的にはヒト;マウス、ラット、およびハムスターを包含する齧歯類の動物;ウサギ;ウマ、ウシ(cattle)、イヌ、ネコ等々に属し得る。動物モデルは、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供するところ、実験的調査のために着目されている。

【0104】

好適な担体物質は、経腸(例えば、経口)、非経口、もしくは局所の投与に好適であって、かつ新規化合物とは反応しない、有機または無機物質、例えば、水、植物油(ヒマワリ油またはタラ肝油など)、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物、たとえばラクトースもしくはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、またはワセリンである。当業者は、その専門知識のおかげで、どのアジュバントが所望の医薬製剤に好適であるかを熟知している。溶媒、例えば、水、生理食塩水(physiological saline solution)、または例えばエタノール、プロパノール、もしくはグリセロールなどのアルコール、グルコース溶液もしくはマンニトール溶液などの糖溶液、あるいは該溶媒の混合物、ゲル形成剤、錠剤補助剤(tablet assistants)、および他の活性成分担体の他に、例えば、潤滑剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧(osmotic pressure)に影響を与えるための塩、抗酸化剤、分散剤、消泡剤、緩衝物質、フレーバーおよび/または芳香剤もしくはフレーバー矯正剤、保存料、可溶化剤、あるいは染料を使用することもまた可能である。所望の場合、本発明に従う調製物または医薬

10

20

30

40

50

は、1以上のさらなる活性化合物、例えば1以上のビタミンを含んでいてもよい。

【0105】

所望の場合、本発明に従う調製物または医薬は、1以上のさらなる活性化合物および/または1以上の作用増強剤(アジュバント)を含んでいてもよい。

用語「医薬製剤(pharmaceutical formulation)」と「医薬調製物」とは、本発明の目的上、同義語として使用される。

【0106】

ここで使用されるとき、「薬学的に忍容性がある(pharmaceutically tolerated)」は、医薬、沈殿試薬、賦形剤、アジュバント、安定剤、溶媒、および他の薬剤に関し、これらは、例えば吐き気、めまい、消化不良または同種のものなどの望ましくない生理学的副作用がなく、それらから得られる医薬調製物の哺乳動物への投与を容易にする。

10

【0107】

非経口投与のための医薬調製物においては、製剤の、採用されるアジュバントの、および一次包装の、等張性、体水分正常状態(euhydration)、ならびに忍容性および安全性(低毒性)が要求される。驚くべきことに、本発明に従う化合物は、好ましくは、直接使用が可能であり、よって毒性学的に許容し得ない薬剤(例えば、高濃度の有機溶媒など)または他の毒性学的に許容し得ないアジュバントの除去のためのさらなる精製ステップが、本発明に従う化合物を医薬製剤に使用する前に不要であるという利点を有する。

【0108】

本発明はまた、殊更好ましくは、少なくともまた1つの本発明に従う化合物を、沈殿した非結晶、沈殿した結晶で、または溶解もしくは懸濁した形態で、および任意に賦形剤および/またはアジュバントおよび/またはさらなる薬学的に活性のある化合物(pharmaceutical active compounds)を含む、医薬調製物にも関する。

20

【0109】

本発明に従う化合物は、好ましくは、本発明に従う化合物の好ましくも、望ましくもない凝集を生じさせずに、高度に濃縮された製剤の調製を可能にさせる。よって、高活性成分含量を有する、すぐに使える(ready-to-use)溶液が、本発明に従う化合物を水性溶媒とともにまたは水性媒体において活用することで調製され得る。

【0110】

化合物、および/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物もまた、凍結乾燥され得、結果として生じる凍結乾燥物は、例えば注射用調製物の調製のために使用され得る。

30

【0111】

水性調製物は、本発明に従う化合物を水性溶液に溶解または懸濁すること、および任意にアジュバントを加えることによって、調製され得る。この目標に向けて、該さらなるアジュバントを規定濃度で含む規定体積のストック溶液は、有利なことに、規定濃度の本発明に従う化合物を有する溶液または懸濁液へ加えられて、混合物が任意に、予め算出された濃度まで水で希釈される。代替的に、アジュバントは、固体形態で加えられ得る。各ケースにおいて必要な量のストック溶液および/または水が、得られた水性の溶液または懸濁液へ加えられ得る。本発明に従う化合物はまた、有利なことに、すべてのさらなるアジュバントを含む溶液中に直接溶解または懸濁もされ得る。

40

【0112】

本発明に従う化合物を含み、かつ4~10のpHを有し、好ましくは5~9のpHを有し、かつ250~350mosmol/kgの重量オスモル濃度(osmolality)を有する、溶液または懸濁液が、有利なことに、調製され得る。医薬調製物はよって、静脈内に、動脈内に、関節内に、皮下に、または経皮的に、実質的に疼痛もなく直接投与され得る。加えて、調製物はまた、輸液、例えば、グルコース溶液、等張生理食塩水、またはリンガー溶液などへも加えられてもよいが、これらはまた、さらなる活性化合物も含有していてもよく、よってこのことにより相対的に大量の活性化合物が投与されることもまた可能になる。

【0113】

50

本発明に従う医薬調製物はまた、本発明に従う複数の化合物の混合物も含んでいてもよい。

【0114】

本発明に従う調製物は、生理学的に十分に忍容性があり、調製するのが容易であり、正確に分注され得、好ましくは、保管および輸送を通してずっとならびに複数回の凍結および解凍プロセスの最中、アッセイ、分解(decomposition)産物、および凝集物に関しては安定している。それらは、好ましくは、安定したやり方で、少なくとも3カ月～2年間の期間にわたり、冷蔵庫温度(2～8℃)にて、rt(23～27℃)および60%相対大気湿度(R.H.)にて保管され得る。

【0115】

例えば、本発明に従う化合物は、乾燥による安定したやり方で保管され得、また必要とあれば変換されて、溶解または懸濁によってすぐに使える医薬調製物になり得る。可能な乾燥方法は、例えば、これらの例に制限されずに、窒素ガス乾燥、真空オープン乾燥、凍結乾燥、有機溶媒での洗浄とこれに続く空気乾燥、液床乾燥、流動床乾燥、噴霧乾燥、ローラー乾燥、層乾燥、rtでの空気乾燥、およびさらなる方法である。

【0116】

用語「有効量」は、例えば研究者または医師によって、探求もしくは所望される生物学的応答または医学的応答(medical response)を、組織、系、動物、またはヒトにおいて引き起こす、医薬の量または薬学的に活性のある化合物の量を表示する。

【0117】

加えて、用語「治療的に有効な量」は、この量を受けていない対応する対象と比較して、以下の因果関係：疾患、症候群、病状、愁訴、障害の、改善された処置、治癒、予防、もしくは排除を、または副作用の予防を、または疾患、愁訴、もしくは障害の進行の低減もまた、有する量を表示する。用語「治療的に有効な量」はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効な量も網羅する。

【0118】

本発明に従う調製物または医薬の使用の際、本発明に従う化合物、および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、一般に、知られている市販の調製物または医薬と類似して、好ましくは使用単位当たり0.1mgと500mgの間、とりわけ5mgと300mgとの間の投薬量で、使用される。毎日の用量は、好ましくは、0.001mg/kg体重と250mg/kg体重との間、とりわけ0.01mg/kg体重と100mg/kg体重との間である。調製物は、1日当たり1回以上、例えば1日当たり2回、3回、または4回、投与され得る。しかしながら、ペイシエントに対する個々の用量は、多数の個々の因子に、例えば、使用される具体的な化合物の有効性に、年齢(age)、体重、全般的な健康状態、性別、栄養に、投与の時期および方法に、排出率に、他の医薬との組み合わせに、ならびに具体的な疾患の重症度および持続時間になど依存する。

【0119】

生物中の医薬活性化合物の取り込みの尺度は、そのバイオアベイラビリティである。医薬活性化合物が、生物へ静脈内に注射溶液の形態で送達される場合、その絶対的バイオアベイラビリティ、すなわち、全身血液(すなわち、大循環)にそのままの形態(unchanged form)で到達する調剤(pharmaceutical)の割合は、100%である。治療活性化合物の経口投与のケースにおいて、活性化合物は一般に、製剤中で固体の形態にあり、したがって、参入障壁、例えば、胃腸管、口腔粘膜、鼻粘膜、もしくは皮膚、とりわけ角質層を克服することができるように、または身体によって吸収され得るように、まず溶解されなければならない。薬物動態に関する、すなわちバイオアベイラビリティに関するデータは、J.Shaffer et al., J.Pharm.Sciences, 88(1999), 313-318の方法と類似して得られ得る。

【0120】

さらにまた、このタイプの医薬は、薬学分野(pharmaceutical art)において一般に知られているプロセスの1つを用いて調製され得る。

10

20

30

40

50

【0121】

医薬は、いずれか所望される好適なルートを紹介して、例えば、経口(口腔内もしくは舌下を包含する)、経直腸、経肺、経鼻、局所(口腔内、舌下、もしくは経皮を包含する)、経膈、または非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内、とりわけ関節内を包含する)ルートによって、投与に適合させられ得る。このタイプの医薬は、薬学分野において知られているすべてのプロセスを用いて、例えば活性化合物を賦形剤(単数もしくは複数)またはアジュバント(単数もしくは複数)と組み合わせることによって、調製され得る。

【0122】

非経口投与は、好ましくは、本発明に従う医薬の投与に好適である。非経口投与のケースにおいて、関節内投与が殊更好ましい。

10

【0123】

本発明に従う化合物はまた、活性化合物の徐放、持続放出、および/または制御放出を有する非経口投与されるべき医薬の調製にも好適である。よって、それらはまた、遅延放出製剤の調製にも好適であるが、投与に唯一必要とされるのは相対的に長い時間間隔であるから前記製剤はペイシエントにとって有利である。

【0124】

非経口投与に適合した医薬は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および溶質を含む、水性および非水性の滅菌注射液(それらを用いることにより、製剤は、処置されるべきレシピエントの血液または滑液と等張になる);ならびに懸濁液媒体および増粘剤を含み得る、水性および非水性の滅菌懸濁液を包含する。製剤は、単回用量または複数回用量の容器、例えば密閉されたアンプルおよびバイアルにおいて送達され得、かつ凍結-乾燥(freeze-dried)(凍結乾燥(lyophilised))状態で保管され得、そのため滅菌担体液(例えば、注射目的のための水)の使用直前の追加しか必要とされない。製剤に従って調製された注射用の溶液および懸濁液は、滅菌された粉末、顆粒、および錠剤から調製され得る。

20

【0125】

本発明に従う化合物はまた、リポソーム送達系の形態、例えば、小さい単層ベシクル、大きい単層ベシクル、および多重膜ベシクルなどでも投与され得る。リポソームは、様々なリン脂質、例えば、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどから形成され得る。

【0126】

本発明に従う化合物はまた、標的化医薬賦形剤としての可溶性ポリマーへもカップリングされ得る。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルによって置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはポリエチレンオキシドポリリシンを網羅し得る。本発明に従う化合物は、さらにまた、医薬の徐放を達成するのに好適な生分解性ポリマーの類、例えば、ポリ乳酸、ポリ-イブシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリラート、ポリ乳酸-コ-グリコール酸、デキストランとメタクリラートとの抱合体などのポリマー、ポリホスホエステル、様々な多糖類およびポリアミン、ならびにポリ-ε-カプロラクトン、アルブミン、キトサン、コラーゲン、または改質(modified)ゼラチン、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーへカップリングされ得る。

30

40

【0127】

経腸投与(経口または経直腸)に好適なものは、とりわけ、錠剤、糖衣錠、カプセル、シロップ、ジュース(juices)、点滴薬、または坐薬であり、局所使用に好適なものは、軟膏、クリーム、ペースト、ローション、ゲル、スプレー、泡、エアロゾル、溶液(例えば、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール、アセトニトリル、DMF、ジメチルアセトアミド、1,2-プロパンジオール、あるいはそれらの相互とのおよび/または水との混合物における溶液)、または粉末である。また局所使用に具体的に好適なのは、リポソーム調製物もある。

50

【0128】

軟膏を与える製剤化のケースにおいて、活性化合物は、パラフィン基材または水混和性クリーム基材のいずれかとともに採用され得る。代替的に、活性化合物は、水中油型クリーム基材または油中水型基材とともにクリームへ製剤化され得る。

【0129】

経皮投与に適合した医薬は、レシピエントの表皮と広範囲に密着させるための独立した膏薬として送達され得る。よって、例えば、活性化合物は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)に一般論として記載されるとおり、イオン泳動(iontophoresis)を用いて膏薬から補給され得る。

【0130】

具体的に上で言及された構成物質の他に、本発明に従う医薬がまた、具体的なタイプの医薬製剤に関し当該技術分野において通例となっている他の薬剤も含んでいてもよいことは言うまでもない。

【0131】

本発明はまた、次の別々のパックからなるセット(キット)にも関し、

- a) 有効量の、本発明の化合物、および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、およびあらゆる比率におけるそれらの混合物、ならびに
- b) 有効量のさらなる医薬活性化合物。

【0132】

セットは、箱もしくはカートン、個々の瓶、袋、またはアンプルなどの、好適な容器を含む。セットは、例えば、本発明の化合物、および/またはその薬学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物の有効量と、溶解または凍結乾燥された形態のさらなる医薬活性化合物の有効量とを、各々含有する別々のアンプルを含んでいてもよい。

【0133】

さらにまた、本発明に従う医薬は、知られているある治療において相加効果もしくは相乗効果を提供するために使用され得るか、および/または既存のある治療の有効性を回復させるために使用され得る。

【0134】

本発明に従う化合物の他に、本発明に従う医薬調製物はまた、さらなる医薬活性化合物(例えば、がんの処置における使用のためのもの)、他の抗腫瘍医薬も含んでいてもよい。言及される他の疾患の処置のために、本発明に従う医薬調製物はまた、本発明に従う化合物の他に、その処置において当業者に知られているさらなる医薬活性化合物も含んでいてもよい。

【0135】

主たる一態様において、免疫応答の増強を、これを必要とする宿主においてするための方法が提供される。免疫応答は、IFN- γ 放出を増大させることによって、制御性T細胞の産生もしくは活性化を減少させることによって、または宿主における抗原特異的記憶T細胞の産生を増加させることによって、を包含する、T細胞寛容性を低減させることによって、増強され得る。一態様において、方法は、本発明の化合物を、抗体と組み合わせて、または抗体と交互に、宿主へ投与することを含む。具体的な下位態様(subembodiments)において、抗体は、治療用抗体である。1つの具体的な態様において、本発明の化合物を、1以上の受動的抗体(passive antibodies)と組み合わせてまたはこれと交互に投与することを含む、受動的抗体治療の有効性を増強させる方法が提供される。この方法は、がんなどの正常でない細胞増殖性障害の処置のための抗体治療の有効性を増強し得るか、または感染性疾患の処置もしくは予防における治療の有効性を増強し得る。本発明の化合物は、例えばリツキシマブ、ハーセプチン、またはアービタックスなどの抗体と組み合わせて、またはこれらと交互に、投与され得る。

【0136】

主たる別の態様において、正常でない細胞増殖を処置または予防する方法であって、本発明の化合物を、実質的に別の抗がん剤の不在下で、それを必要とする宿主へ投与することを含む前記方法が提供される。

【0137】

主たる別の態様において、正常でない細胞増殖の処置または予防を、これを必要とする宿主においてする方法であって、本発明の第1の化合物を、実質的に第1の抗がん剤と組み合わせて宿主へ投与すること、続いて本発明の第2化合物である受容体アンタゴニストを投与することを含む前記方法が提供される。1つの下位態様において、第2のアンタゴニストは、実質的に別の抗がん剤の不在下で投与される。主たる別の態様において、正常でない細胞増殖の処置または予防を、これを必要とする宿主においてする方法であって、本発明の化合物を、実質的に第1の抗がん剤と組み合わせて宿主へ投与すること、続いて第2の抗がん剤を、アンタゴニストの不在下で投与することを含む前記方法が提供される。

10

【0138】

よって、ここに開示されるがん処置は、本発明の化合物での治療として、または手術、放射線治療、もしくは化学治療と組み合わせて、実行され得る。このタイプの化学治療は、以下の抗腫瘍活性化合物のカテゴリのうち1以上の活性化合物の使用を包含し得る：

(i) 医学的腫瘍学において使用されるとき、抗増殖性/抗新生物性(antineoplastic)/DNA損傷性の活性化合物およびそれらの組み合わせ、たとえば、アルキル化活性化合物(例えば、シスプラチン、パルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、およびニトロソ尿素);代謝拮抗薬(例えば、葉酸代謝拮抗薬、たとえば、フルオロピリミジン、たとえば、5-フルオロウラシルおよびテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、ならびにゲムシタビン);抗腫瘍抗生物質(例えば、アントラサイクリン、たとえば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、およびミトラマイシン);抗有糸分裂活性化合物(例えば、ビンカアルカロイド、たとえば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、およびビノレルビン、ならびにタキソイド、たとえば、タキソールおよびタキソテル);トポイソメラーゼインヒビター(例えば、エピポドフィロトキシン、たとえば、エトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ならびにカンプトテシン)、および細胞分化活性化合物(例えば、全トランス型レチノイン酸、13-シス-レチノイン酸、およびフェンレチニド);

20

30

【0139】

(ii) 細胞増殖抑制活性化合物、たとえば、抗エストロゲン薬(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、およびヨードキシフェン)、エストロゲン受容体調節因子(例えば、フルベストラント)、抗アンドロゲン薬(例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、および酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、およびブセレリン)、プロゲステロン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼインヒビター(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、およびエキセメスタン)、および5 α -レダクターゼのインヒビター、たとえばフィナステリド;

40

【0140】

(iii) がんの浸潤を阻害する活性化合物、例えば、マリマスタットといったメタロプロテアーゼインヒビター、およびウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能のインヒビター、を包含する;

【0141】

(iv) 成長因子機能のインヒビター、例えば、成長因子抗体、成長因子受容体抗体、例えば、抗erbb2抗体トラスツズマブ[ハーセプチン(商標)]および抗erbb1抗体セツキシマブ[C225]), ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、チロシンキナーゼインヒビター、およびセリン/トレオニンキナーゼインヒビター、例えば、上皮成長因子ファミリー

50

のインヒビター(例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼインヒビター、たとえば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)、および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI 1033))、例えば、血小板由来成長因子ファミリーのインヒビター、および例えば、肝細胞成長因子ファミリーのインヒビター;

【0142】

(v)抗血管新生活性化合物、たとえば、ベバシズマブ、アンジオスタチン、エンドスタチン、リノミド、バチマスタット、カプトプリル、軟骨由来インヒビター(cartilage derived inhibitor)、ゲニステイン、インターロイキン12、ラベンダスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、組換えヒト血小板因子4、テコガラシ、トロンボスポンジン、TNP-470、抗VEGFモノクローナル抗体、可溶性VEGF受容体キメラタンパク質、抗VEGF受容体抗体、抗PDGF受容体、インテグリンのインヒビター、チロシンキナーゼインヒビター、セリン/トレオニンキナーゼインヒビター、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド、siRNA、抗VEGFアプタマー、色素上皮由来因子、ならびに国際特許出願WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856、およびWO 98/13354に公開されている化合物;

【0143】

(vi)血管破壊剤(vessel-destroying agents)、たとえば、コンプレタスタチンA4、ならびに国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434、およびWO 02/08213に公開されている化合物;

(vii)アンチセンス治療、例えば、上に言及される標的へ向けられるもの、たとえば、抗RasアンチセンスであるISIS 2503;

【0144】

(viii)遺伝子治療アプローチ、例えば、正常でない改変遺伝子、たとえば、正常でないp53または正常でないBRCA1もしくはBRCA2、の置き換え、GDEPTアプローチ(遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療)、たとえば、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、または細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するもの、および化学治療または放射線治療に対するペイシエントの耐性を増大させるアプローチ、たとえば、多剤耐性治療、を包含する;ならびに

【0145】

(ix)免疫治療アプローチ、例えば、ペイシエントの腫瘍細胞の免疫原性を増大させるためのex-vivoおよびin-vivoアプローチ、たとえば、サイトカイン、たとえば、インターロイキン2、インターロイキン4、または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、のトランスフェクション、T細胞アネルギーを減少させるためのアプローチ、トランスフェクトされた免疫細胞、たとえばサイトカインがトランスフェクトされた樹状細胞、を使用するアプローチ、サイトカインがトランスフェクトされた腫瘍細胞の使用のためのアプローチ、および抗イディオタイプ抗体の使用のためのアプローチ、を包含する

【0146】

(x)化学治療剤、例えば、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、生のBCG(BCG live)、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダウノルビシン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロモスタノロン、エピルビシン、エポエチンアルファ、エストラムスチン、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント

10

20

30

40

50

、およびゲムシタビンを包含する。

【 0 1 4 7 】

表1からの医薬は、好ましくは、しかし排他的ではなく、本発明の化合物と組み合わせられ得る。

【表 1 - 1 】

表1		
アルキル化活性化化合物	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロラムブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロロエタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金活性化化合物	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン カルボキシフタレート白金 テトラプラチン オルミプラチン(Omiriplatin) イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aeterna) サトラプラチン (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝生成物	アザシチジン ゲムシタビン カペシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン	トムデックス トリメトレキサート デオキシコホルマイシン フルダラビン ベントスタチン

【 0 1 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

	2-クロロデオキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトレキサート イダトレキサート (Idatrexate)	ラルチトレキセド ヒドロキシウレア デシタビン (SuperGen) クロファラビン (Bioenvision) イロフルベン (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Taiho)
トポイソメラーゼインヒビター	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン イリノテカン (CPT-11) 7-エチル-10- ヒドロキシカンプトテシン トポテカン デクスラゾキサン (TopoTarget) ピクサントロン (Novuspharma) レベッカマイシン類似体 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	ルビテカン (SuperGen) メシル酸エキサテカン (Daiichi) キナメド (ChemGenex) ジャイマテカン (Sigma-Tau) ジフロモテカン (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) エルサミトルシン (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗腫瘍抗生物質	ダクチノマイシン (アクチノマイシン D) ドキシルビシン (アドリアマイシン) デオキシルビシン バルルビシン ダウノルビシン (ダウノマイシン) エピルビシン テラルビシン イダルビシン ルビダゾン プリカマイシン ポルフィロマイシン	アモナファイド アゾナファイド アントラピラゾール オキサントラゾール ロソキサントロン 硫酸ブレオマイシン (Blenoxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシンA ブレオマイシンB マイトマイシンC MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem

10

20

30

40

50

【 0 1 4 9 】

【表 1 - 3】

	シアノモルホリドキシソルピシン ミキサントロン (Novantron)	Pharmaceuticals)
抗有糸分裂活性化化合物	パクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ビンクリスチン ビノレルビン ビンデシシン ドラスタチン10 (NCI) リゾキシシン (Fujisawa) ミボプリン (Warner-Lambert) セマドチン (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エポチロンB (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) クリプトフィシン52 (Eli Lilly) ビンフルニン (Fabre) アウリスタチンPE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) タキソブレキシシン (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンプレスタチンA4 (BMS) イソホモハリコンドリン-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-パクリタキセル (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVL B (Prescient NeuroPharma) アザエポチロン (Azaepothilon) B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4プロドラッグ (OXIGENE) ドラスタチン-10 (NH) CA-4 (OXIGENE)
アロマトーゼインヒビター	アミノグルテチミド [®] レトロゾール アナストロゾール ホルメスタン	エキセメスタン アタメスタン (Atamestan) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
チミジル酸	ベメトレキセド (Eli Lilly)	ノラトレキセド (Eximias)

10

20

30

40

50

【 0 1 5 0 】

【表 1 - 4】

シンターゼインヒビター	ZD-9331 (BTG)	CoFactor(商標) (BioKeys)
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン (PharmaMar) グルホスファミド (Baxter International) アルブミン + 32P (同位体溶液) チメクタシン (NewBiotics) エドトレオチド (Novartis)	マホスファミド (Baxter International) アパジコン (Spectrum Pharmaceuticals) O6-ベンジルグアニン (Paligent)
ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター	アルグラビン (NuOncology Labs) ロナファルニブ (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	ティピファニブ (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール (DOR BioPharma)
ポンプインヒビター	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダル (Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダル三塩酸塩 (Eli Lilly) ビリコダールジクエン酸塩 (Vertex)
ヒストンアセチルトランスフェラーゼインヒビター	タセジナリン (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	ピバロイルオキシメチル酪酸塩 (Titan) デプシペプチド (Fujisawa)
メタロプロテイナーゼインヒビター リボヌクレオシドレダクターゼインヒビター	ネオバスタット (Aeterna Laboratories) マリマスタット (British Biotech) ガリウムマルトラート (Titan) トリアピン (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザシタビン (Aventis) ジドックス (Molecules for Health)
TNF-アルファ アゴニスト/アンタゴニスト	ビルリジン (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド (Celgene)

10

20

30

【 0 1 5 1 】

40

50

【表 1 - 5】

エンドセリン-A受容体アンタゴニスト	アトラセンタン (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸受容体アゴニスト	フェンレチニド (Johnson & Johnson) LGD-1550 (ligand)	アリトレチノイン (Ligand)
免疫調節薬	インターフェロン オンコファージ (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロバクスワクチン (CTL Immuno) 黒色腫ワクチン (CTL Immuno) p21-RASワクチン (GemVax)	デキソソーム治療 (Anosys) ペントリックス (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) がんワクチン (Intercell) ノレリン (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-アレチン (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
ホルモンおよび抗ホルモンの活性化化合物	エストロゲン 抱合型エストロゲン エチニルエストラジオール クロロトリアニセン イデネストロール カブロン酸 ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール	プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド リユープロリド ゴセレリン リユーポレリン (Leuporelin) ピカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミタン P-04 (Novogen)

【 0 1 5 2 】

【表 1 - 6】

	メゲストロール タモキシフェン トレモフィン(Toremofin) デキサメタゾン	2-メトキシエストラジオール (EntreMed) アルゾキシフェン (Eli Lilly)
光学的活性化合物	タラポルフィン (Light Sciences) セララックス (Theratechnologies) モテキサフィン-ガドリニウム (Pharmacyclics)	Pd/ バクテリオフェオホルビド (Yeda) ルテチウムテキサフィリン (Pharmacyclics) ヒペリシン
チロシンキナーゼインヒビター	イマチニブ (Novartis) レフルノミド (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ (Oncogene Science) カネルチニブ (Pfizer) スクアラミン (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) バタラニブ (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハハリドF (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノキシゾオールO トラスツズマブ (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
様々な他の活性化合物	SR-27897 (CCK-Aインヒビター、 Sanofi-Synthelabo) トクラデシン (環状AMP アゴニスト、Ribapharm) アルボシジブ (CDKインヒビター、 Aventis) CV-247 (COX-2インヒビター、Ivy Medical)	BCX-1777 (PNPインヒビター、 BioCryst) ランビルナーゼ (リボヌクレアーゼ 刺激薬、Alfacell) ガラルビシン (RNA合成 インヒビター、Dong-A) チラバザミン (還元 剤、SRI International)

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

P54 (COX-2インヒビター、Phytopharm)	N-アセチルシステイン (還元剤、Zambon)
CapCell (商標) (CYP450刺激薬、Bavarian Nordic)	R-フルルビプロフェン (NF-カッパBインヒビター、Encore)
GCS-100 (gal3アンタゴニスト、GlycoGenesys)	3CPA (NF-カッパBインヒビター、Active Biotech)
G17DT免疫原 (ガストリンインヒビター、Aphtron)	セオカルシトール (ビタミンD受容体アゴニスト、Leo)
エファプロキシラル (人工肺 (oxygenator)、Allos Therapeutics)	131+TM-601 (DNAアンタゴニスト、TransMolecular)
PI-88 (ヘパラーゼインヒビター、Progen)	エフロルニチン (ODCインヒビター、ILEX Oncology)
テスミリフェン (Tesmififen) (ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences)	ミノドロロン酸 (破骨細胞インヒビター、Yamanouchi)
ヒスタミン (ヒスタミンH2受容体アゴニスト、Maxim)	インジスラム (p53刺激薬、Eisai)
チアゾフリン (IMPDHインヒビター、Ribapharm)	アブリジン (PPTインヒビター、PharmaMar)
シレンジタイド (インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA)	リツキシマブ (CD20抗体、Genentech)
SR-31747 (IL-1アンタゴニスト、Sanofi-Synthelabo)	ゲムツズマブ (CD33抗体、Wyeth Ayers)
CCI-779 (mTORキナーゼインヒビター、Wyeth)	PG2 (造血プロモーター、Pharmagenesis)
エクシスリンド (PDE-Vインヒビター、Cell Pathways)	イムノール (商標) (トリクロサンマウスウオッシュ、Endo)
CP-461 (PDE-Vインヒビター、Cell Pathways)	トリアセチルウリジン (ウリジンプロドラッグ、Wellstat)
AG-2037 (GARTインヒビター、Pfizer)	SN-4071 (肉腫剤 (sarcoma agent)、Signature BioScience)
WX-UK1 (プラスミノージェンアクチベーターインヒビター、Wilex)	TransMID-107 (商標) (免疫毒素、KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN刺激薬、ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (アポトーシス
ポルテゾミブ (プロテアソーム	

10

20

30

40

50

【 0 1 5 4 】

【表 1 - 8】

インヒビター、Millennium) SRL-172 (T細胞刺激薬、SR Pharma) TLK-286 (グルタチオン-S トランスフェラーゼインヒビター、Telik) PT-100 (成長因子アゴニスト、 Point Therapeutics) ミドスタウリン (PKCインヒビター、 Novartis) ブリオスタチン-1 (PKC刺激薬、 GPC Biotech) CDA-II (アポトーシスプロモーター、 Everlife) SDX-101 (アポトーシスプロモーター、 Salmedix) セフラトニン (アポトーシス プロモーター、ChemGenex)	プロモーター、Procyon) ドラニダゾール (アポトーシス プロモーター、Pola) CHS-828 (細胞毒性剤、 Leo) トランス-レチノイン酸 (分化因子(differentiator)、NIH) MX6 (アポトーシスプロモーター、 MAXIA) アポミン (アポトーシス プロモーター、ILEX Oncology) ウロジジン (アポトーシス プロモーター、Bioniche) Ro-31-7453 (アポトーシス プロモーター、La Roche) ブロスタリシン (アポトーシス プロモーター、Pharmacia)
---	--

10

20

【0155】

さらなる態様がなかったとしても、当業者は、上の記載を最も広い範囲で使用する
ことができるであろうことが前提とされている。好ましい態様はしたがって、いずれにしても
絶対に限定されない、記載された開示(descriptive disclosure)として、ただ単にみ
なされるはずである。

【0156】

以下の例はよって、本発明を、これを限定せずに説明することが意図されている。別様
に指し示されない限り、パーセントデータは、重量パーセントを表示する。すべての温度
は、セルシウス度単位で指し示される。「従来のワークアップ(work-up)」は次を意味
する：必要ならば水を加え、pHを必要ならば2と10との間の値へ調整し、最終産物の構
成に応じて混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫
酸ナトリウムもしくは硫酸マグネシウム上で乾燥、濾過して蒸発させ、産物をシリカゲル
上のクロマトグラフィーおよび/または結晶化によって精製する。

30

シリカゲル上のR_f値；質量分析：EI(電子衝撃(impact)イオン化)：M⁺、FAB(高速原
子衝撃(bombardment))：(M+H)⁺、THF(テトラヒドロフラン)、NMP(N-メチルピロ
リドン)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、EtOAc(酢酸エチル)、MeOH(メタノール)、
EtOH(エタノール)、TLC(薄層クロマトグラフィー)

【0157】

略語のリスト

AUC	血漿薬物濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最大血漿濃度
CL	クリアランス
CV	変動係数
CYP	シトクロムP450
DMSO	ジメチルスルホキシド
F	バイオアベイラビリティ
f _a	吸収率
iv	静脈内
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	定量下限

40

50

NC	算出されていない
ND	決定されていない
PEG	ポリエチレングリコール
Pgp	透過性糖タンパク質
PK	薬物動態の(薬物動態学)
po	口から(経口)
rt	室温
t _{1/2}	半減期
t _{max}	薬物の血漿濃度が最大に達したときの時間
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
V _{ss}	分布容積(定常状態での)
v/v	体積に対する体積

10

【0158】

本発明の化合物の調製および分析方法

本発明はとくに、以下の例の化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ、および立体異性体、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物に関する。

【0159】

使用されたすべての溶媒は市販されており、さらなる精製はせずに使用した。反応は典型的には、窒素またはアルゴンの不活性雰囲気下で無水溶媒を使用して行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル60(0.035~0.070mm粒子サイズ)を使用して実行した。またフラッシュカラムクロマトグラフィーは、SNAP KP-Silカートリッジを使用するBiotage精製系またはSNAP Ultra C18カートリッジを使用する逆相モードも使用して実行した。マイクロ波を使った(Microwave-assisted)反応は、Biotage Initiatorマイクロ波系を使用して実行した。

20

【0160】

¹H NMRスペクトルは、重水素化溶媒の残留信号を内部標準(internal reference)として使用し、Bruker DPX-300、DRX-400、Avance II-400、Avance III HD-400、Avance II+-500、Avance III-500、Avance Neo 600上、またはAvance III-700分光計上で記録した。化学シフト(δ)は、内部の重水素化溶媒を基準として(referenced to)、テトラメチルシラン(TMS)と比べたppm単位で報告する。¹H NMRデータは、以下のとおりに報告する: 化学シフト(多重度、カップリング定数、および水素数)。多重度は以下のとおりに略される: s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、sex t(六重項)、hept(七重項)、m(多重項)、b(ブロード)。

30

【0161】

産物のHPLC/MSスペクトルは、Agilent 1100質量分析計検出器(ポジティブモード)へ繋ぎ合わされたAgilent 1100 HPLC系(1100高圧勾配ポンプ、1100ダイオードアレイ検出器、波長:220nm)上で記録した。

LC-MS分析は、UFLC 20-AD系とLCMS 2020 MS検出器とからなるSHIMADZU LC-MS機上で実施した。

40

【0162】

Shimadzu LCMS-2020系上またはAgilent 1100 HPLC系上で記録されたHPLC/MSスペクトルに適用された条件の詳細:

(A): カラム: HALO C18、3.0*30mm、2.0 μ m; 移動相A: 0.05% TFAありの水、移動相B: 0.05% TFAありのACN; 勾配: min 0.70まで5%B~100%B、min 1.10まで保持、min 1.12まで100%B~5%B、1.20後に停止; 流れ: 1.5 mL/min。

【0163】

(B): カラム: Titank C18 2.1*30mm、1.8 μ m; 移動相A: 0.04% NH₄OHありの水、移動相B: ACN; 勾配: 1.4minで10%B~95%B、min 1.90まで保持、min 1.92まで95%B~10%B、2.00後に停止; 流れ: 0.8 mL/min。

50

(C): カラム: HALO C18、3.0*30mm、2.0 μ m; 移動相A: 0.05%TFAありの水、移動相B: 0.05%TFAありのACN; 勾配: min 1.20まで5%B~100%B、min 1.80まで保持、min 1.82まで100%B~5%B、2.00後に停止; 流れ: 1.5mL/min。

【0164】

(D): カラム: HALO C18、3.0*30mm、2.0 μ m; 移動相A: 0.05%TFAありの水、移動相B: 0.05%TFAありのACN; 勾配: min 1.80まで5%B~50%B、min 2.50まで50%B~95%B、min 2.80まで保持、min 2.81まで95%B~5%B、3.00後に停止; 流れ: 1.5mL/min。

(E): カラム: HALO C18、3.0*30mm、2.0 μ m; 移動相A: 0.1%FAありの水、移動相B: 0.1%FAありのACN; 勾配: min 1.20まで10%B~95%B、min 1.80まで保持、min 1.82まで95%B~10%B、2.00後に停止; 流れ: 1.5mL/min。

10

【0165】

(F): カラム: Kinetex EVO C18、4.6x50mm、5.0 μ m; 移動相A: 0.05%FAありの水、移動相B: 0.04%FAおよび1%水ありのACN; 勾配: min 0.8まで1%B~99%B、min 1.1まで99%B~1%B、1.50後に停止; 流れ: 3.3mL/min。

(G): カラム: Kinetex EVO C18、3.0x50mm、2.6 μ m; 移動相A: 5mM NH_4HCO_3 ありの水、移動相B: ACN; 勾配: 2.0minで10%B~95%B、min 2.7まで保持、min 2.75まで95%B~10%B、3.0後に停止、流れ: 1.2mL/min; 波長: 254nm。

【0166】

(H): カラム: Chromolith HR C18、4.6x50mm、5.0 μ m; 移動相A: 0.1%TFAありの水、移動相B: 0.1%TFAありのACN; 勾配: min 2.0まで1%B~99%B、min 2.5まで保持、min 2.51まで99%B~1%B、2.95後に停止; 流れ: 3.3mL/min。

20

(I): カラム: Shim-pack velox、3.0*30mm、2.7 μ m; 移動相A: 0.1%FAありの水、移動相B: 0.1%FAありのACN; 勾配: min 1.50まで5%B~100%B、min 1.80まで保持、min 1.81まで100%B~5%B、2.00後に停止; 流れ: 1.5mL/min。

【0167】

(J): カラム: HALO C18、3.0*30mm、2.0 μ m; 移動相A: 0.05%TFAありの水、移動相B: 0.05%TFAありのACN; 勾配: min 2.50まで5%B~95%B、min 2.80まで保持、min 2.81まで95%B~5%B、3.00後に停止; 流れ: 1.5mL/min。

(K): カラム: HALO C18、3.0*30mm、2.0 μ m; 移動相A: 0.1%FAありの水、移動相B: 0.1%FAありのACN; 勾配: min 2.50まで5%B~95%B、min 2.80まで保持、min 2.81まで95%B~5%B、3.00後に停止; 流れ: 1.5mL/min。

30

【0168】

(L): カラム: HALO C18、3.0*30mm、2.0 μ m; 移動相A: 0.1%FAありの水、移動相B: 0.1%FAありのACN; 勾配: min 1.50まで5%B~100%B、min 1.80まで保持、min 1.81まで100%B~5%B、2.00後に停止; 流れ: 1.5mL/min。

(M): カラム: Chromolith HR C18 RP-18e、4.6x50mm; 移動相A: 0.05%FAありの水、移動相B: 0.04%FAありのACN; 勾配: min 2.0まで0%B~100%B、min 2.5まで保持、min 2.51まで100%B~0%B、2.95後に停止; 流れ: 3.3mL/min。

【0169】

(N): カラム: Titank C18 2.1*30mm、1.8 μ m; 移動相A: 0.04% NH_4OH ありの水、移動相B: ACN; 勾配: 2.0minで10%B~95%B、min 2.80まで保持、min 2.81まで95%B~10%B、3.00後に停止; 流れ: 0.8mL/min。

40

(O): カラム: HALO C18、3.0*30mm、2.0 μ m; 移動相A: 0.1%FAありの水、移動相B: 0.1%FAありのACN; 勾配: min 2.10まで5%B~95%B、min 2.75まで保持、min 2.81まで95%B~5%B、3.00後に停止; 流れ: 1.5mL/min。

デュアルマルチモードAPCI/ESIソースのある6210飛行時間型質量分析計ヘカップリングされたAgilent 1200シリーズHPLCおよびダイオードアレイ検出器上でのHPLC/MSスペクトルに適用された条件の詳細。

【0170】

50

(P): 分析分離は、2min勾配溶離で1.5mL/minの流速を使用し、254nmにて検出するMerck Chromolith Flashカラム (RP-18e、25x2mm)上で40℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 1.25minにわたり5:95(A/B)~100:0(A/B)、0.5minの間100:0(A/B)、次いで0.05minにわたり5:95(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.2minの間5:95(A/B)。

(Q): 分析分離は、4min勾配溶離で0.75mL/minの流速を使用し、254nmにて検出するMerck Chromolith Flashカラム(RP-18e、25x2mm)上で30℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 2.5minにわたり5:95(A/B)~100:0(A/B)、1minの間100:0(A/B)、次いで0.1minにわたり5:95(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.4minの間5:95(A/B)。

10

【0171】

マルチモードESI/APCIソースの付いたWaters G2 QToF質量分析計ヘカップリングされたWaters Acquity UPLCおよびダイオードアレイ検出器上でのHPLC/MSスペクトルに適用された条件の詳細。

【0172】

(R): 分析分離は、2min勾配溶離で0.5mL/minの流速を使用し、254nmにて検出するPhenomenex Kinetex C18カラム(30x2.1mm、2.6u、100A)上で30℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 1.25minにわたり10:90(A/B)~90:10(A/B)、0.5minの間90:10(A/B)、次いで0.15minにわたり10:90(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.1minの間10:90(A/B)。

20

【0173】

(S): 分析分離は、4min勾配溶離で0.3mL/minの流速を使用し、254nmにて検出するPhenomenex Kinetex C18カラム(30x2.1mm、2.6u、100A)上で30℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 3minにわたり10:90(A/B)~90:10(A/B)、0.5minの間90:10(A/B)、次いで0.3minにわたり10:90(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.2minの間10:90(A/B)。

30

【0174】

(T): 分析分離は、2min勾配溶離で0.5mL/minの流速を使用し、254nmにて検出するAgilent Poroshell C18カラム(30x2.1mm、2.6u、100A)上で30℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 1.25minにわたり10:90(A/B)~90:10(A/B)、0.5minの間90:10(A/B)、次いで0.15minにわたり10:90(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.1minの間10:90(A/B)。

【0175】

(U): 分析分離は、4min勾配溶離で0.3mL/minの流速を使用し、254nmにて検出するAgilent Poroshell C18カラム(30x2.1mm、2.6u、100A)上で30℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 3minにわたり10:90(A/B)~90:10(A/B)、0.5minの間90:10(A/B)、次いで0.3minにわたり10:90(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.2minの間10:90(A/B)。

40

【0176】

Agilent Jet Stream ESIソースのある6530四重極飛行時間型質量分析計ヘカップリングされたAgilent 1260 Infinity IIシリーズUPLCおよびダイオードアレイ検出器上でのHPLC/MSスペクトルに適用された条件の詳細。

【0177】

(V): 分析分離は、2min勾配溶離で0.6mL/minの流速を使用し、254nm、280nm、

50

および214nmにて検出するAgilent Poroshell C18カラム(30x2.1mm、2.6u、100Å)上で40℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 1.25minにわたり10:90(A/B)~90:10(A/B)、0.5minの間90:10(A/B)、次いで0.15minにわたり10:90(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.1minの間10:90(A/B)。

【0178】

(X): 分析分離は、4min勾配溶離で0.4mL/minの流速を使用し、254nm、280nm、および214nmにて検出するAgilent Poroshell C18カラム(30x2.1mm、2.6u、100Å)上で40℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 2.5minにわたり10:90(A/B)~90:10(A/B)、1minの間90:10(A/B)、次いで0.3minにわたり10:90(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.2minの間10:90(A/B)。

10

【0179】

(Y): 分析分離は、2min勾配溶離で0.6mL/minの流速を使用し、254nm、280nm、および214nmにて検出するPhenomenex Kinetex C18カラム(30x2.1mm、2.6u、100Å)上で40℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 1.25minにわたり10:90(A/B)~90:10(A/B)、0.5minの間90:10(A/B)、次いで0.15minにわたり10:90(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.1minの間10:90(A/B)。

20

【0180】

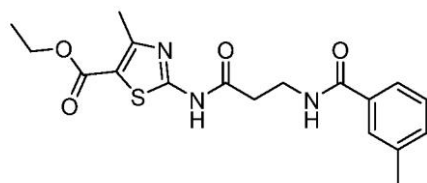
(Z): 分析分離は、4min勾配溶離で0.4mL/minの流速を使用し、254nm、280nm、および214nmにて検出するPhenomenex Kinetex C18カラム(30x2.1mm、2.6u、100Å)上で40℃にて実行した。移動相はメタノール(溶媒A)と水(溶媒B)との混合物であって、両方ともギ酸を0.1%にて含有していた。勾配溶離は以下のとおりであった: 2.5minにわたり10:90(A/B)~90:10(A/B)、1minの間90:10(A/B)、次いで0.3minにわたり10:90(A/B)へ逆戻りさせ、最終的に0.2minの間10:90(A/B)。

【0181】

例1: エチル 4-メチル-2-(3-(3-メチルベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

【化10】

30



【0182】

例1.1.: 乾燥DMF中の3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(2g、10.57mmol)およびHOBt(3.24g、21.14mmol)の攪拌溶液へ、窒素雰囲気下rtにてEDC(4.05g、21.14mmol)およびエチル2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(2.165g、11.63mmol)を逐次加えた。混合物を50℃にて終夜攪拌した。混合物をin vacuoで濃縮した。粗産物をEtOAcに溶解して、水、1N HCl、水性飽和重炭酸塩、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させてin vacuoで濃縮することで、エチル2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(3.428g、91%、9.59mmol)が黄色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 358.1 [M+H]⁺, Rt (R): 1.32 min.

40

【0183】

例1.2.: ジオキサン中の4M HCl(26.86mL、107.43mmol)を、EtOH(35.81mL)中のエチル2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾ

50

ール-5-カルボキシラート(1.28g、3.5811mmol)の溶液へ滴加した。反応混合物を、*in vacuo*で濃縮する前に、rtにて2h撹拌した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄する精製により、エチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(867.4mg、94%、3.371mmol)が極めて薄い黄色の固体として与えられた。HPLC/MS *m/z*: 258.1 [M+H]⁺, Rt (S): 1.52 min.

【0184】

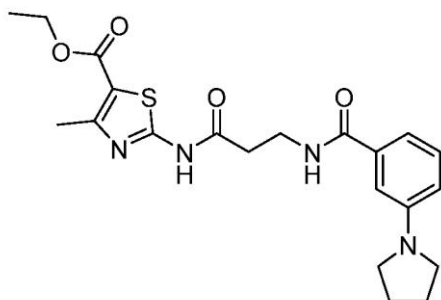
例1.3.: DMF(3109μl)中の3-メチル安息香酸(38.1mg、0.280mmol)、エチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(80mg、0.311mmol)、およびDIPEA(163μl、0.933mmol)へ、HATU(110mg、0.466mmol)を加え、反応混合物をrtにて終夜撹拌した。混合物を*in vacuo*で濃縮した。粗製物をEtOAcに溶解して、1N HCl、水性飽和重炭酸塩、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて*in vacuo*で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:0~80%メタノール/水 各々に、+0.1%ギ酸)によって精製することで、83mg(71%、0.221mmol)のエチル4-メチル-2-(3-(3-メチルベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として供給された(afford)。HPLC/MS *m/z*: 376.2 [M+H]⁺, Rt (P): 1.50 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (h, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 5.8, 3.4, 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0185】

以下の例も類似して調製した:

例2: エチル 4-メチル-2-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化11】



14mg(26%、0.0325mmol) 黄色固体。HPLC/MS *m/z*: 431.2 [M+H]⁺, Rt (S): 3.05 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0186】

例3: エチル 2-(3-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

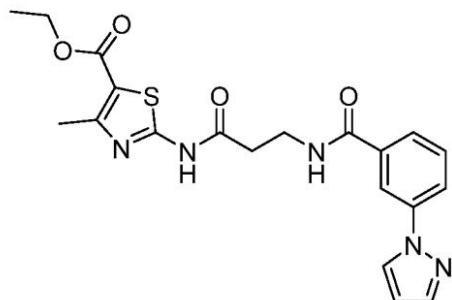
20

30

40

50

【化 1 2】



10

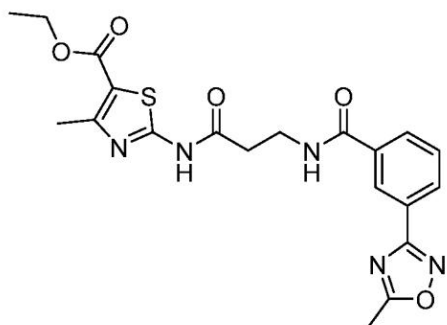
27mg(51%、0.0632mmol) 無色固体。HPLC/MS m/z : 428.1 $[M+H]^+$, Rt (S): 2.70 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.26 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0 1 8 7】

例4: エチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

20

【化 1 3】



30

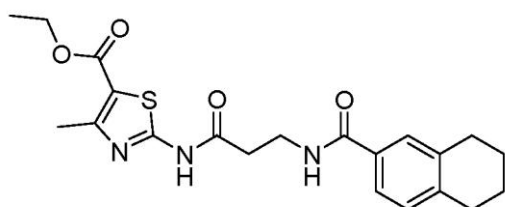
47mg(68%、0.1060mmol) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z : 444.1 $[M+H]^+$, Rt (S): 2.77 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.26 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0 1 8 8】

40

例5: エチル 4-メチル-2-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化 1 4】



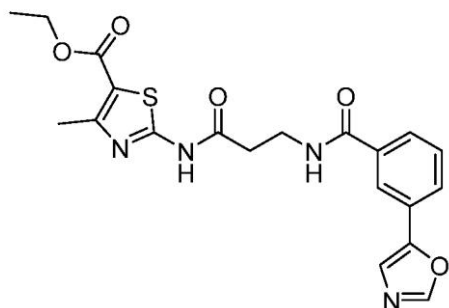
50

24mg(37%、0.0578mmol) 無色固体。HPLC/MS m/z: 416.2 [M+H]⁺, Rt (S): 3.14 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.73 (quint J = 3.4 Hz, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0189】

例6: エチル 4-メチル-2-(3-(3-(オキサゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化15】

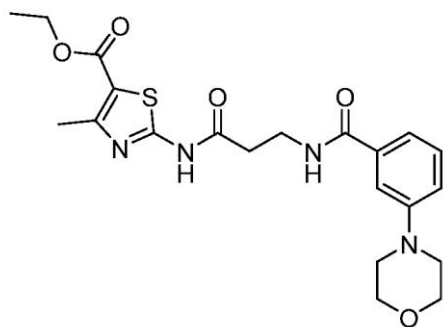


40mg(60%、0.0934mmol) 黄色固体。HPLC/MS m/z: 429.1 [M+H]⁺, Rt (S): 2.67 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0190】

例7: エチル 4-メチル-2-(3-(3-モルホリノベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化16】



22mg(32%、0.0493mmol) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z: 447.2 [M+H]⁺, Rt (S): 2.67 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80-3.69 (m, 4H), 3.55 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.17-3.07 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0191】

例8: エチル (S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(3-メチルベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

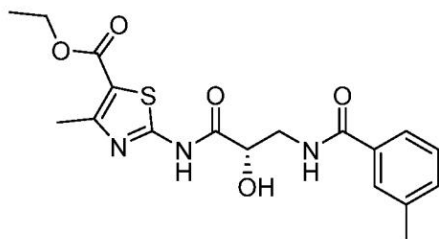
20

30

40

50

【化 1 7】



(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシプロパン酸を使用することで、16mg(12%、0.041mmol)のエチル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-(3-メチルベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 392.1 $[M+H]^+$, Rt (S): 2.69 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.62 (quint, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

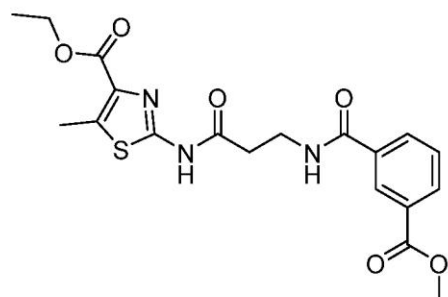
10

【0192】

例9: エチル 2-[3-[(3-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

20

【化 1 8】



3-メトキシカルボニル安息香酸(35mg、0.19mmol)、エチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(50mg、0.19mmol)、およびDIPEA(103 μ L、0.58mmol)をDMF(1.94mL)に溶解した。HATU(215.17mg、0.9100mmol)を加え、反応混合物を週末の間にrtにて攪拌した。反応混合物を次いでEtOAc(40mL)で希釈し、水(40mL)で洗浄した。水性層をEtOAc(40mL)で再抽出した。有機層を合わせて、水性飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥($MgSO_4$)させて濾過し、in vacuoで濃縮した。粗製物を、12g C18 Biotage ULTRAカラムとともに逆相カラムクロマトグラフィーを使用して精製した。カラムを、水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤(modifier))で溶離することで、16mg(20%、0.04mmol)のエチル2-[3-[(3-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが無色綿毛状固体として与えられた。HPLC/MS m/z : 420.07 $[M+H]^+$, Rt (R): 1.29 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

40

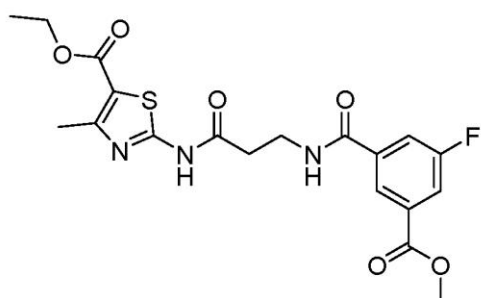
【0193】

以下の例も同様のやり方で調製した:

例10: エチル 2-[3-[(3-フルオロ-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノ

50

イルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート
【化19】



10

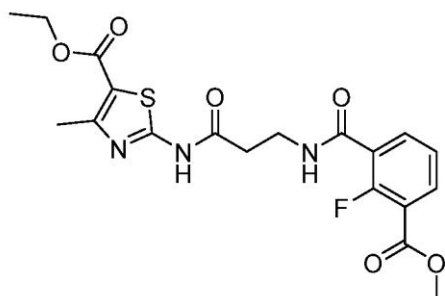
43 mg (51%) 無色綿毛状固体。HPLC/MS m/z : 438.11 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.35 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 9.4, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.8, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.66-3.47 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0194】

例11: エチル 2-[3-[(2-フルオロ-3-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

20

【化20】



30

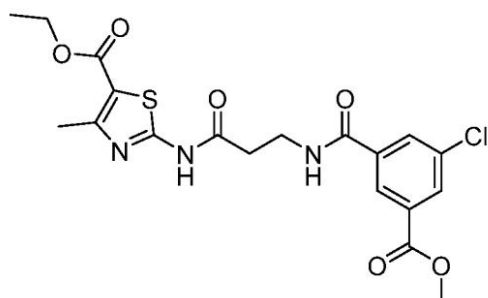
26 mg (31%) 無色綿毛状固体。HPLC/MS m/z : 438.11 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.23 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0195】

例12: エチル 2-[3-[(2-クロロ-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

40

【化21】



50

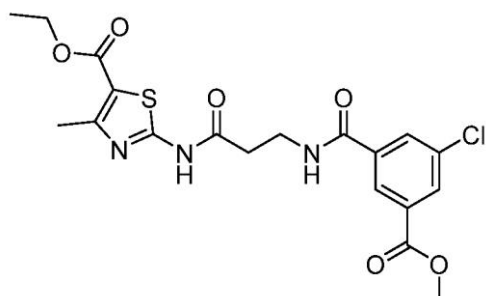
41 mg (46%) 微細な無色粉末。HPLC/MS m/z : 454.08 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.27 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0196】

例13: エチル 2-[3-[(3-クロロ-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

【化22】

10



37 mg (42%) 無色顆粒状固体。HPLC/MS m/z : 454.08 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.41 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.95 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.1, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.1, 1.5 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

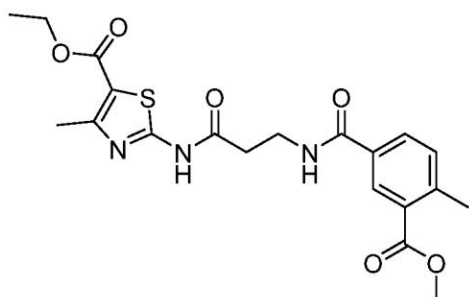
【0197】

例14: エチル 2-[3-[(3-メトキシカルボニル-4-メチル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

【化23】

20

30



56 mg (66%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 434.14 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.33 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

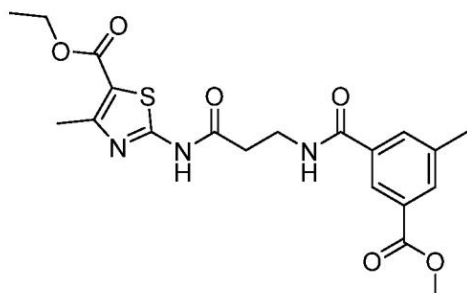
【0198】

例15: エチル 2-[3-[(3-メトキシカルボニル-5-メチル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

40

50

【化 2 4】



10

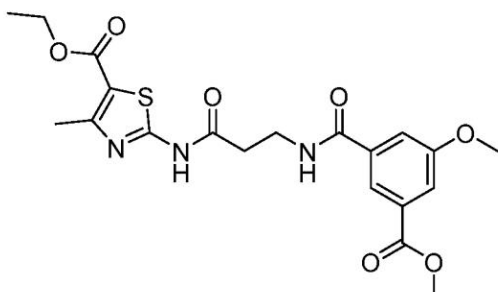
56mg(67%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 434.14 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.35 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30-8.10 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0199】

例16: エチル 2-[3-[(3-メトキシ-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

【化 2 5】

20



30

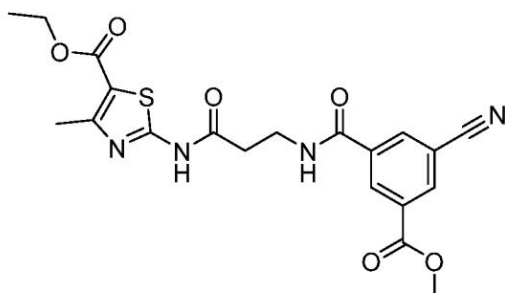
35mg(40%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 450.13 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.33 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0200】

例17: エチル 2-[3-[(3-シアノ-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

【化 2 6】

40

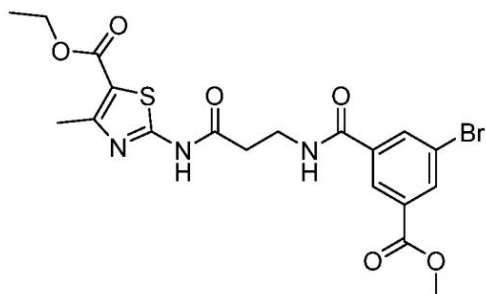


32mg(37%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 445.12 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.

50

30 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【0201】

例18: エチル 2-[3-[(3-ブromo-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート
【化27】

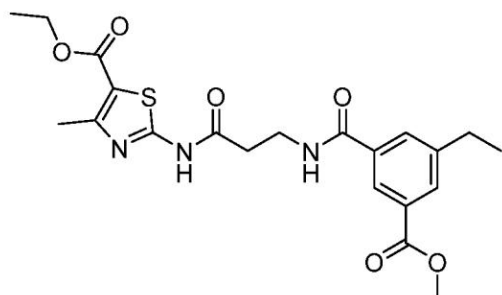


10

163 mg (47%) アモルファス無色固体。HPLC/MS m/z : 498.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (R): 1.43 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (q, J = 5.7, 4.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【0202】

20

例19: エチル 2-[3-[(3-エチル-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート
【化28】



30

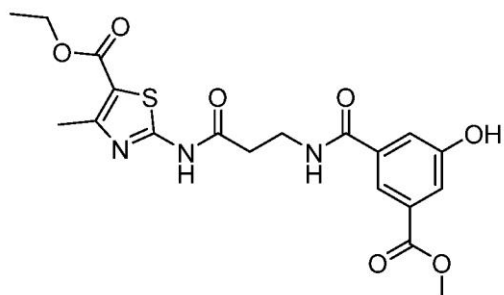
3 mg (7%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 448.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (R): 1.40 min. ^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.28 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.90 (dt, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
【0203】

40

例20: エチル 2-[3-[(3-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 2 9】



10

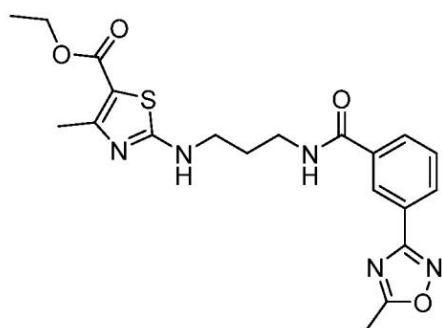
20 mg (12%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 436.12 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.26 min. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.52 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.73 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53-7.34 (m, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0204】

例21: エチル 4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロピルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

【化 3 0】

20



30

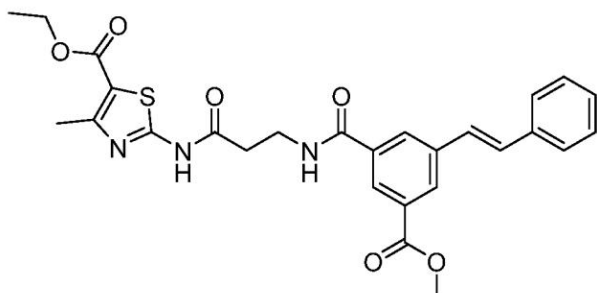
50 mg (51%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 430.15 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.31 min. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.47 (dt, $J = 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.36 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 8.04 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.33 (m, 4H, plus H_2O peak), 2.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.83 (quint, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0205】

例22: エチル 2-[3-[[3-メトキシカルボニル-5-[(E)-スチリル]ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

【化 3 1】

40



15 mg (24%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 522.17 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.

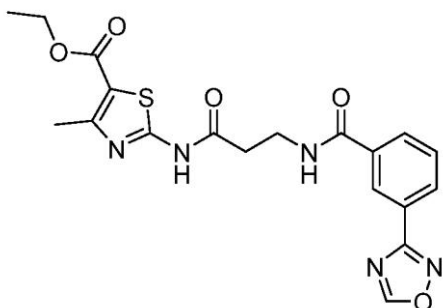
50

56 min. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.55 (s, 1H), 8.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.34 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.29 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0206】

例23: エチル 2-(3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化32】

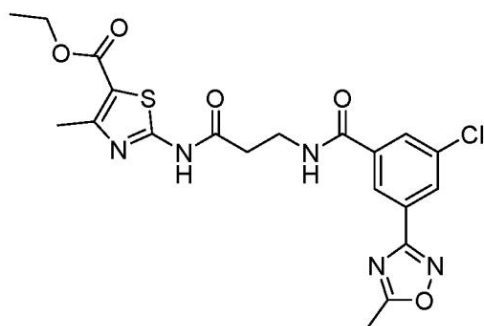


51mg(75%). HPLC/MS m/z : 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (U): 2.77 min. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.53 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.87 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.50 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.60 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0207】

例24: エチル 2-(3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化33】



【0208】

例24.1.: メチル3-クロロ-5-シアノ-ベンゾアート(250.00mg、1.2781mmol)をMeOH(12.78mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン(水中50%)(0.20mL、6.3906mmol)を加え、溶液をrtにて終夜攪拌した。溶媒を除去することで、264mg(90%、1.1547mmol)のメチル3-クロロ-5-[(Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル]ベンゾアートが茶色油として供給されたが、これをさらなる精製はせずに使用した。HPLC/MS m/z : 229.04, $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (P): 0.59 min.

【0209】

例24.2: 酢酸(0.06mL、1.0852mmol)、メチル3-クロロ-5-[(Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル]ベンゾアート(175.00mg、0.7654mmol)、およびEDC.HCl(207.37mg、1.0818mmol)を、 N_2 下でマイクロ波バイアル中のTHF(4.53mL)およびMeCN(4.53mL)に溶解した。反応混合物をrtにて終夜攪拌した。DIPEA(0.38mL、2.1652

10

20

30

40

50

mmol)を加え、溶液をマイクロ波照射下で150℃にて30min加熱した。溶媒を蒸発させ、EtOAcを加えた。残渣をHCl 0.1Nで2度、NaHCO₃の飽和溶液、ブラインで1回洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~4%のEtOAc)による精製により、50mg(26%、0.1979mmol)のメチル3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアートがベージュ色油として供給された。HPLC/MS m/z: 253.04, [M+H]⁺, Rt (R): 1.54 min.

【0210】

例24.3: THF(0.99mL)中のメチル3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアート(50.00mg、0.1979mmol)へ、水(0.99mL)を、これに続きLiOH水和物(24.91mg、0.5937mmol)を加えた。rtにて攪拌した後、揮発性物質をin vacuoで除去し、粗製物をEtOAc(15mL)と1M HCl(15mL)の間で分配した。有機の方を保持し、水性の方はさらなるEtOAc(10mL)で抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄上で乾燥させて蒸発乾固させることで、46mg(97%、0.1928mmol)の3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸が無色粉末として与えられた。さらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 239.02, [M+H]⁺, Rt (R): 1.44 min.

10

【0211】

例24.4.: 3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸およびエチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートを使用する調製と類似の手順により、26mg(52%、0.0544mmol)のエチル2-(3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 478.09, [M+H]⁺, Rt (S): 3.06 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.98 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 9.4, 1.9 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

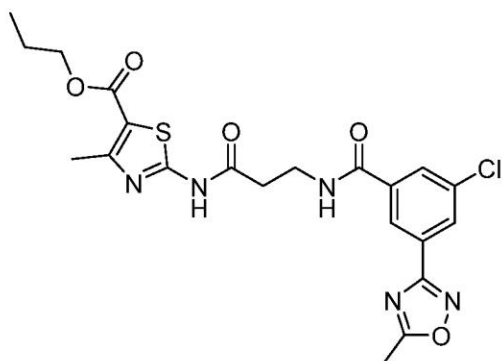
【0212】

以下の例は、プロピル 2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートを使用し、類似のやり方で調製した。

例25: プロピル 2-(3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

30

【化34】



40

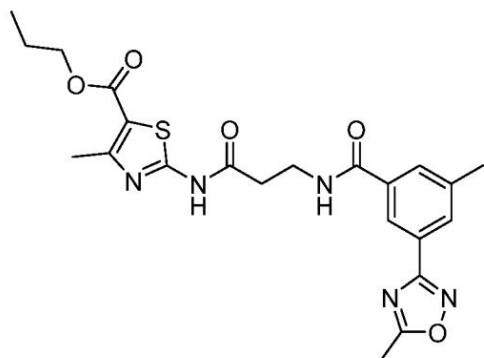
31mg(60%) 無色固体。HPLC/MS m/z: 492.11, [M+H]⁺, Rt (S): 3.20 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.67 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0213】

例26: プロピル 4-メチル-2-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-

50

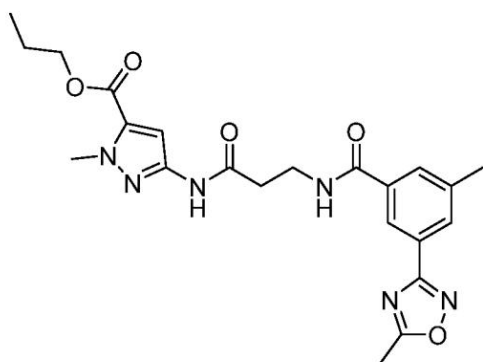
イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
【化35】



類似の手順で、メチル3-シアノ-5-メチル-ベンゾアートから調製することで、58 mg (73%)のプロピル4-メチル-2-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 472.16, $[M+H]^+$, R_t (S): 3.04 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 3H), 1.67 (dtd, J = 13.8, 7.4, 6.4 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0214】

例27: プロピル 1-メチル-3-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
【化36】

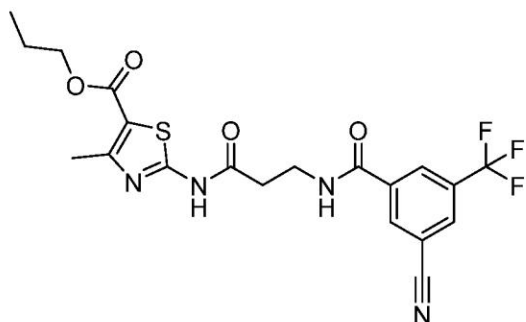


プロピル1-メチル-3-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート(20 mg、21%、0.0440 mmol)を、メチル3-シアノ-5-メチルベンゾアートおよびプロピル5-アミノ-2-メチルピラゾール-3-カルボキシラートから類似の手順で無色固体として調製した。HPLC/MS m/z : 455.20, $[M+H]^+$, R_t (S): 2.86 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.54 (td, J = 7.0, 5.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.76-1.65 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0215】

例28: プロピル 2-(3-(3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化 3 7】



10

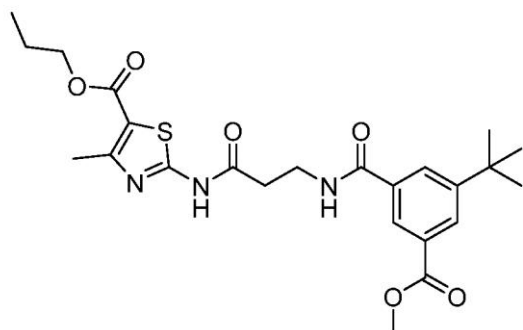
40.5 mg (53%) 黄色固体。HPLC/MS m/z : 469.12, $[M+H]^+$, R_t (S): 3.09 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (s, 1H), 9.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.67 (h, J = 7.0 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0 2 1 6】

例 29: プロピル 2-(3-(3-(tert-ブチル)-5-(メトキシカルボニル)ベンズアミド)-プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化 3 8】

20



30

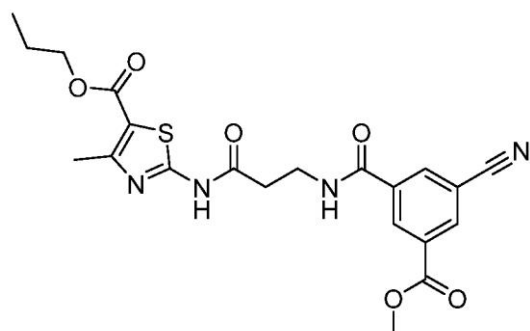
23 mg (36%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 490.20, $[M+H]^+$, R_t (R): 3.31 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.67 (dtd, J = 13.7, 7.4, 6.5 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0 2 1 7】

例 30: プロピル 2-(3-(3-シアノ-5-(メトキシカルボニル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化 3 9】

40



50

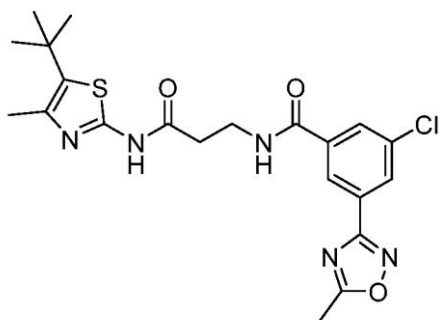
15mg(10%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 459.13, $[M+H]^+$, R_t (S): 2.94 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.67 (sext, J = 7.0 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0218】

例31: N-[3-[(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソ-プロピル]-3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド

【化40】

10



20

【0219】

例31.1.: 3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸[0]を、0と類似の手順において使用することにより、3-[[3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸が供給された。HPLC/MS m/z : 310.06, $[M+H]^+$, R_t (T): 1.21 min.

【0220】

例31.2.: バイアルへ、3-[[3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(20.00mg、0.0646mmol)、5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(32.99mg、0.1937mmol)、PyBrop(72.25mg、0.1550mmol)を、これに続き乾燥DMF(0.32mL)およびDIPEA(40.49 μ L、0.2325mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜攪拌した。粗製物を水(14mL)とEtOAc(35mL)との間で分配し、分離後に有機層を次いでブライン(40mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させて濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中0~10%MeOH)による精製。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100%MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によってさらに精製することで、3.97mg(13%、0.0086mmol)のN-[3-[(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル]-3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミドが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 462.14 $[M+H]^+$, R_t (T): 1.58 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.95 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.56 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

30

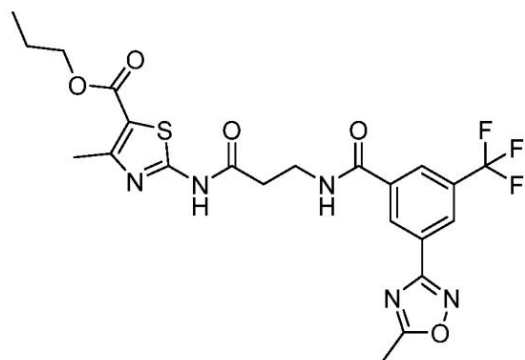
40

【0221】

例32: プロピル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 4 1】



10

【0222】

例32.1.: プロピル2-[3-[[3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[0](105.00mg、0.2241mmol)およびTEA(0.03mL、0.2241mmol)を、[bmim]OAc(0.22mL)中80℃にて加熱し、ヒドロキシカルバミン塩酸塩(31.15mg、0.4483mmol)を加えた。溶液を30min攪拌した。溶液をEtOAc(30mL)で希釈し、MgSO₄上で乾燥させる前に水(3 x 20mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、in vacuoで濃縮することで、115mg(102%、0.2293mmol)のプロピル2-[3-[[3-(N-ヒドロキシカルバミドイル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として供給されたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 502.14, [M+H]⁺, Rt (R): 1.46 min.

20

【0223】

例32.2.: DMSO(0.40mL)中のプロピル2-[3-[[3-(N-ヒドロキシカルバミドイル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(20.00mg、0.0368mmol)の溶液へ、水酸化カリウム(2.06mg、0.0368mmol)を加えた。溶液をrtにて1h攪拌した。水(15mL)を加え、残渣をEtOAc(3 x 15mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(15mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~55%EtOAc)による精製、これに続く逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中25~100%MeOH(両方に緩衝剤として0.1%ギ酸))によるさらなる精製により、プロピル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(6mg、31%、0.0114mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 527.14, [M+H]⁺, Rt (S): 3.27 min. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 8.74-8.71 (m, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.75 (dtd, J = 14.0, 7.4, 6.5 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

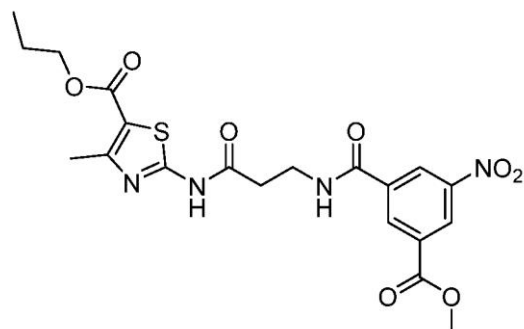
30

【0224】

例33: プロピル 2-[3-[(3-メトキシカルボニル-5-ニトロ-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

40

【化 4 2】



10

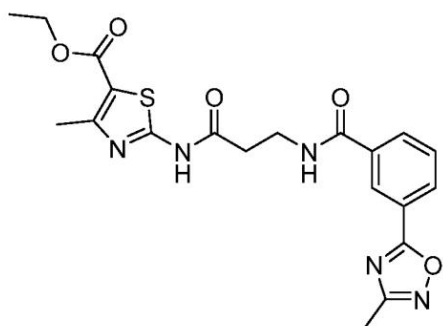
134mg (58%) 薄黄色粉末(134mg、58%、0.28mmol)。HPLC/MS m/z : 479.12 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.42 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 9.23 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 2.2, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.67 (dtd, J = 13.8, 7.4, 6.4 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0225】

例34: エチル 4-メチル-2-(3-(3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

20

【化 4 3】



30

3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸(31.74mg、0.1555mmol)、エチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(40.00mg、0.1555mmol)、およびDIPEA(81.45 μ L、0.4664mmol)をDMF(1.55mL)に溶解した。HATU(54.86mg、0.2332mmol)を加え、 r_t にて18h攪拌した。混合物をEtOAcで希釈して、水、水性飽和重炭酸塩、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、*in vacuo*で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中0~3% MeOH)によって精製した。この材料を、温(warm)DMSO中の再結晶によってさらに精製することで、4-メチル-2-(3-(3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(8mg、12%、0.0180mmol)が無色針状結晶(needles)として供給された。HPLC/MS m/z : 444.1 $[M+H]^+$, R_t (P): 1.49 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (dt, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

40

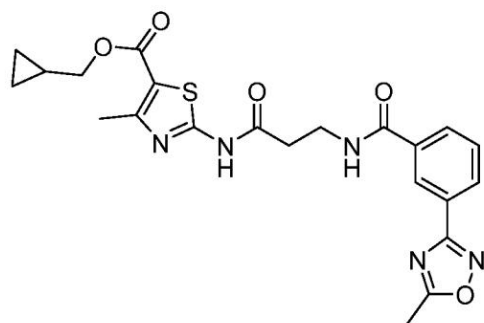
【0226】

以下の例も、類似の手順によって調製した:

例35: シクロプロピルメチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 4 4】



10

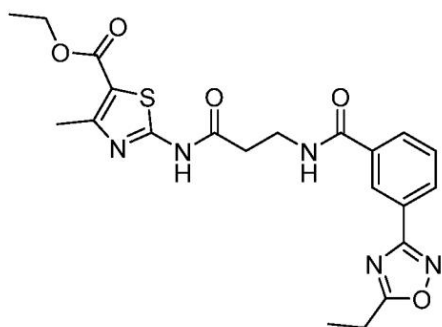
30mg(57%) 無色粉末。HPLC/MS m/z : 470.15, $[M+H]^+$, R_t (S): 2.93 min. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.27-1.19 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H).

【0 2 2 7】

例36: エチル 2-(3-(3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

20

【化 4 5】



30

DMF(1.55mL)中のエチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(40.00mg、0.1555mmol)、3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(33.92mg、0.1555mmol)へ、DIPEA(81.45uL、0.4664mmol)を、これに続きHATU(54.86mg、0.2332mmol)を加えた。反応物をrtにて18h攪拌した。混合物をEtOAcで希釈して、水、水性飽和重炭酸塩、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中2~8% EtOH)によって精製した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によるさらなる精製により、エチル-2-(3-(3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(15mg、21%、0.0328mmol)が微細な無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 458.1 $[M+H]^+$, R_t (S): 3.00 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

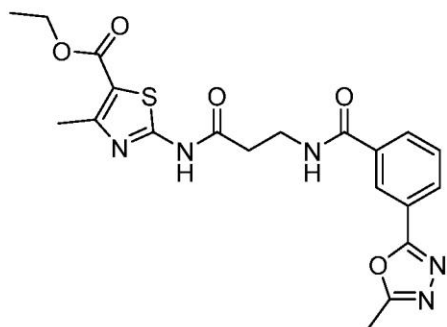
40

【0 2 2 8】

例37: エチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズア

50

ミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
【化 4 6】



10

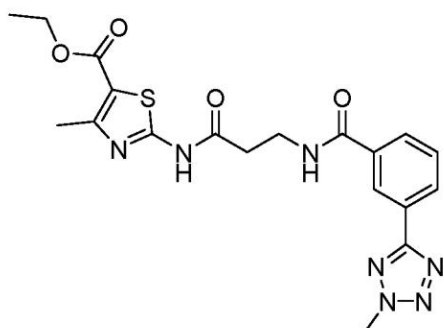
DMF(1.55 mL)中のエチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(40.00 mg、0.1555 mmol)、3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)安息香酸(31.74 mg、0.1555 mmol)へ、DIPEA(81.45 μ L、0.4664 mmol)を、これに続きHATU(54.86 mg、0.2332 mmol)を加えた。反応物をrtにて終夜攪拌し、週末の間rtにて放置した。混合物をEtOAc(25 mL)で希釈し、水(25 mL)、水性飽和重炭酸塩(10 mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させてin vacuoで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~90% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))による精製により、エチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-チアゾール-5-カルボキシラート(10 mg、15%、0.0225 mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 444.1 [M+H]⁺, Rt (S): 2.73 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 8.05 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (td, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

【0 2 2 9】

例38: エチル 4-メチル-2-(3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
【化 4 7】

30



40

DMF(1.55 mL)中のエチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(40.00 mg、0.1555 mmol)、3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)安息香酸(31.74 mg、0.1555 mmol)へ、DIPEA(108.60 μ L、0.6218 mmol)を、これに続きHATU(54.86 mg、0.2332 mmol)を加えた。反応物をrtにて終夜攪拌した。混合物をEtOAcで希釈して、水、水性飽和重炭酸塩、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。これを、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精

50

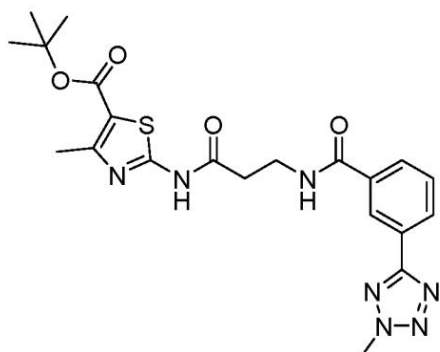
製することで、エチル4-メチル-2-(3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(21mg、30%、0.0474mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 444.1 $[M+H]^+$, Rt (R): 1.59 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.32-1.24 (m, 3H).

【0230】

例39: tert-ブチル 4-メチル-2-[3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

10

【化48】



20

例39.1.: DMF(4.21mL)中のメチル3-アミノプロパノアート塩酸塩(100.00mg、0.7164mmol)、3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸(146.29mg、0.7164mmol)へ、DIPEA(0.50mL、2.8657mmol)を、これに続きHATU(252.83mg、1.0747mmol)を加えた。得られた黄色溶液をrtにて終夜攪拌した。反応混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、水(120mL)で洗浄した。水を新たなEtOAc(100mL)で抽出した。有機物を合わせて、 $MgSO_4$ 上で乾燥させる前に水性飽和重炭酸塩(150mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。濾過してin vacuoで濃縮した後、メチル3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノアート(170mg、82%、0.5876mmol)が薄黄色フィルムとして得られ、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z : 290.13, $[M+H]^+$, Rt (P): 1.15 min.

30

【0231】

例39.2.: THF(2.90mL)中のメチル3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノアート(170.00mg、0.5876mmol)へ、水(2.90mL)を、これに続きLiOH-水和物(98.63mg、2.3506mmol)を加えた。45min攪拌後、LCMSが完全な変換を示したため(産物ピーク m/z =276、rt=1.03min)、水(25mL)を加え、THFをin vacuoで除去した。溶液を1Mクエン酸溶液でpH3まで酸性化し、EtOAc(2 x 60mL)で抽出した。有機物を合わせてブライン(60mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。これにより、3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(137mg、85%、0.4977mmol)が無色固体として与えられた。HPLC/MS m/z : 276.11, $[M+H]^+$, Rt (P): 1.03 min.

40

【0232】

例39.3.: DMF(0.54mL)中のHOBt(29.45mg、0.2180mmol)、3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(30.00mg、0.1090mmol)の溶液へ、EDC(33.84mg、0.2180mmol)およびtert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(27.79mg、0.1297mmol)を加えた。混合物を70℃にて18h攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中10~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することによって、(tert-ブチル4-メチル-2-[3-[[3-(2-

50

メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシレート(41mg、80%、0.0870mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 472.12 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.41 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.61 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).

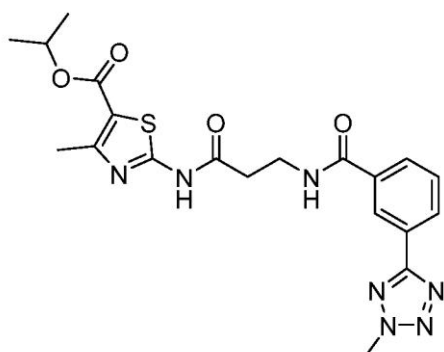
【0233】

以下の例も類似して調製した。

例40: イソプロピル 4-メチル-2-[3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]-プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシレート

10

【化49】



20

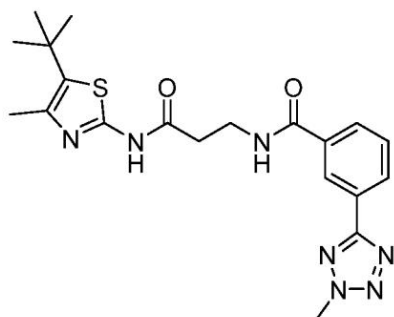
27mg(54%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 458.16 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.36 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

【0234】

例41: N-[3-[(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソ-プロピル]-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンズアミド

30

【化50】



40

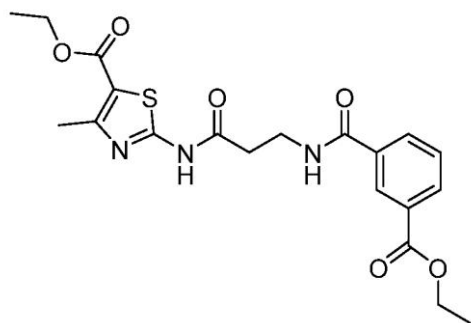
7mg(24%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 428.19 $[M+H]^+$, R_t (T): 1.40 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.62-8.47 (m, 1H), 8.27-8.14 (m, 1H), 7.98 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.57 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

【0235】

例42: エチル 2-(3-(3-(エトキシカルボニル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチル

50

チアゾール-5-カルボキシラート
【化51】



10

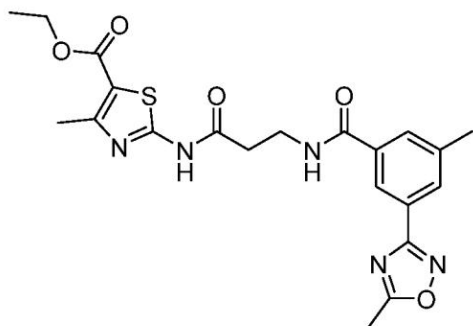
DMF(0.97mL)中の3-エトキシカルボニル安息香酸(37.73mg、0.1943mmol)、エチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(50.00mg、0.1943mmol)へ、DIPEA(135.75μL、0.7773mmol)を、これに続きHATU(68.57mg、0.2915mmol)を加えた。反応物をrtにて終夜攪拌した。混合物をEtOAcで希釈して、水、水性飽和重炭酸塩、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100%MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))、これに続きシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中20~50%MeOH)によって精製することで、エチル2-(3-(3-(エトキシカルボニル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(5.6mg、7%、0.0129mmol)が透明ガラスとして供給された。HPLC/MS m/z: 434.1 [M+H]⁺, Rt (S): 2.90 min. ¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.50 (td, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

【0236】

例43: エチル 4-メチル-2-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート
【化52】

30



40

【0237】

例43.1.: メチル3-シアノ-5-メチルベンゾアート(268.00mg、1.5299mmol)をMeOH(15.30mL)に溶解した。ヒドロキシルアミン(水中50%)(0.47mL、3.8246mmol)を加え、溶液をrtにて終夜攪拌した。溶媒をin vacuoで除去することで、メチル3-[(Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル]-5-メチルベンゾアート(159mg、50%、0.7637mmol)が茶色油として供給されたが、これをさらなる精製はせずに使用した。HPLC/MS m/z: 194.1 [M+H]⁺, Rt (P): 1.10 min.

50

【0238】

例43.2: 酢酸(0.06mL、1.0827mmol)、メチル3-[(Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル]-5-メチル-ベンゾアート(159.00mg、0.7637mmol)、およびEDC.HCl(206.89mg、1.0793mmol)を、窒素雰囲気下でマイクロ波バイアル中のTHF(3.00mL)およびMeCN(3.00mL)に溶解した。反応混合物をrtにて終夜撹拌した。DIPEA(0.38mL、2.1601mmol)を加え、溶液をマイクロ波照射下で150℃にて1hr加熱した。溶媒をin vacuoで除去し、DCM(25mL)および水(25mL)を加えた。振盪後、DCMをTelos相抽出器で分離し、揮発性物質をin vacuoで除去した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、メチル3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアート(25mg、13%、0.0980mmol)が供給された。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (d, J = 0.8 Hz, 3H).

10

【0239】

例43.3.: THF(0.50mL)中のメチル3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアート(23.00mg、0.0990mmol)へ、水(0.50mL)を、これに続き水酸化リチウム水和物(8.31mg、0.1981mmol)を加えた。終夜撹拌した後、揮発性物質をin vacuoで除去し、粗製物をEtOAc(15mL)と1M HCl(15mL)との間で分配した。有機の方を保持し、水性の方はさらなるEtOAc(10mL)で抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄上で乾燥させて濃縮することで、3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(17mg、59%収率、75%純度、0.0584mmol)が無色粉末として与えられた。さらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 219.1 [M+H]⁺, Rt (R): 1.18 min.

20

【0240】

例43.4.: DMF(0.73mL)中の3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(17.00mg、0.0779mmol)、エチル2-(3-アミノプロパノイルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(20.05mg、0.0779mmol)へ、HATU(29.62mg、0.0779mmol)およびDIPEA(54.43μL、0.3116mmol)を加えた。rtにて1.5h撹拌した後、揮発性物質をin vacuoで除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中EtOH勾配)、これに続き逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中MeCN勾配)によって精製した。セミ分取HPLC(水中65%~80% MeOH)による最終精製により、エチル4-メチル-2-(3-(3-メチル-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(4mg、11%、0.0087mmol)が透明ガラスとして供給された。HPLC/MS m/z: 458.1 [M+H]⁺, Rt (S): 2.90 min. ¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

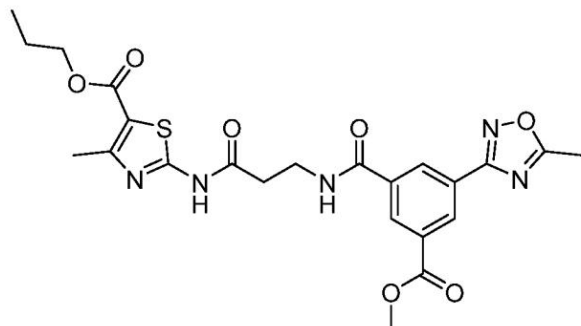
30

【0241】

例44: プロピル 2-(3-(3-(メトキシカルボニル)-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

40

【化 5 3】



10

【 0 2 4 2】

例 44.1.: [bmim]OAc (0.13 mL) 中のプロピル 2-[3-[(3-シアノ-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル)アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[0] (61.00 mg, 0.1330 mmol) および TEA (0.02 mL, 0.1330 mmol) を、80℃にて加熱し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (18.49 mg, 0.2661 mmol) を加えた。溶液を 30 min 攪拌した。溶液を rt まで冷却し、水を加えた (15 mL)。残渣を DCM (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせてブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて減圧下で濃縮することで、プロピル 2-[3-[[3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート (63.5 mg, 97%, 0.1292 mmol) が供給された。HPLC/MS m/z: 492.15, [M+H]⁺, Rt (P): 1.35 min.

20

【 0 2 4 3】

例 44.2: 酢酸 (0.004 mL, 0.0712 mmol)、プロピル 2-[3-[[3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-5-メトキシカルボニル-ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート (35.00 mg, 0.0712 mmol)、および EDC·HCl (14.33 mg, 0.0748 mmol) を、窒素雰囲気下で 0.5~2 mL マイクロ波バイアル中の MeCN (0.43 mL) および THF (0.43 mL) に溶解した。溶液を rt にて終夜攪拌した。DIPEA (0.03 mL, 0.1709 mmol) を加え、混合物をマイクロ波下 150℃にて 30 min 加熱した。溶媒を真空下で除去した。残渣を EtOAc (30 mL) に溶解し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて減圧下で濃縮する前に、水 (30 mL)、飽和水性重炭酸塩 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄した。逆相カラムクロマトグラフィー (溶離液: 水中 25~100% MeOH (両方に緩衝剤として 0.1% ギ酸)) によって精製することで、プロピル 2-(3-(3-(メトキシカルボニル)-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 516.15, [M+H]⁺, Rt (S): 3.09 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.63 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

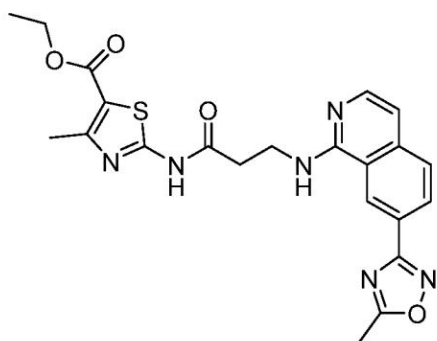
40

【 0 2 4 4】

例 45: エチル 4-メチル-2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 5 4】



10

【0 2 4 5】

例45.1.: 窒素ガスを、DMF(12.4mL)中の7-ブロモイソキノリン-1-オール(0.500g、2.23mmol)とシアン化亜鉛(0.341g、2.90mmol)との混合物に15min通気させた。パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(0.155g、0.13mmol)を加え、混合物を密閉バイアル中100℃にて16h加熱した。反応混合物をブライン(100mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層をブライン(2 x 50mL)で洗浄した。一部の沈殿した産物を含む水性層を、ジクロロメタン(2 x 50mL)で再抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、シリカ上へ予め吸着させ、カラムクロマトグラフィー(溶離液:MeOH/DCM=0~10%勾配)によって精製することで、0.314g(83%)の1-ヒドロキシイソキノリン-7-カルボニトリルが供給された。HPLC/MS m/z: 171.05 [M+H]⁺, Rt (R): 0.84 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

20

【0 2 4 6】

例45.2: 1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムアセタート(1.3mL)中の1-ヒドロキシイソキノリン-7-カルボニトリル(0.215g、1.26mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(0.176g、2.52mmol)を、80℃にて30min加熱した。水(50mL)を加え、その結果得られた沈殿物を濾過し、水(50mL)で洗浄して乾燥させることで、0.235 g(92%)のN',1-ジヒドロキシイソキノリン-7-カルボキサミジンが供給された。HPLC/MS m/z: 204.07 [M+H]⁺, Rt (R): 0.36 min.

30

【0 2 4 7】

例45.3.: アセトニトリル(4.6mL)中のN',1-ジヒドロキシイソキノリン-7-カルボキサミジン(0.235g、1.16mmol)および無水酢酸(0.13mL、1.39mmol)を、マイクロ波照射によって180℃にて10min加熱した。水(25mL)を加え、その結果得られた沈殿物を濾過し、水(25mL)、ジエチルエーテル(2 x 10mL)で洗浄して乾燥させることで、0.180g(68%)の7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-オールが供給された。HPLC/MS m/z: 228.08 [M+H]⁺, Rt (R): 1.07 min.

【0 2 4 8】

例45.4.: オキシ塩化リン(2mL)中の7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-オール(50mg、0.22mmol)を、100℃にて1h加熱した。混合物を濃縮することで、0.054g(100%)の3-(1-クロロ-7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾールが供給された。HPLC/MS m/z: 246/248 Cl split [M+H]⁺, Rt (R): 1.32 min.

40

【0 2 4 9】

例45.5.: NMP(1.10mL)中の3-(1-クロロ-7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(70mg、0.28mmol)および3-アミノプロパンニトリル(0.42mL、5.69mmol)を、160℃にて1h加熱した。EtOAc(30mL)を加え、その結果得られた沈殿物を濾過し、濾過物を濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/水

50

、0.1%ギ酸改質剤=20~100%勾配)によって精製することで、0.020g(25%)の3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンニトリルが供給された。HPLC/MS m/z: 280.12 [M+H]⁺, Rt (R): 0.79 min.

【0250】

例45.6.: 水性濃HCl(2mL)および酢酸(4mL)中の3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンニトリル(19mg、0.068mmol)を、80℃にて1.5h加熱した。混合物を濃縮することで、0.020g(100%)の3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸が供給された。HPLC/MS m/z: 299.11 [M+H]⁺, Rt (R): 0.93 min.

【0251】

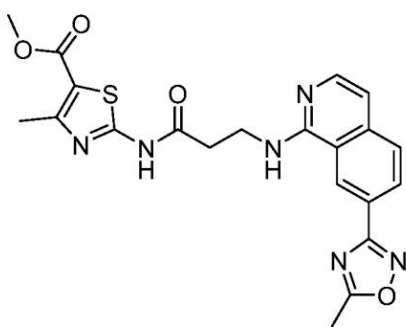
例45.7.: 3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチル-プロパン-1-アミン塩酸塩(26mg、0.14mmol)を、窒素下でDMF(0.68mL)中の3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸(20mg、0.068mmol)、エチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(15mg、0.082mmol)、およびHOBt(18mg、0.014mmol)の溶液へ加えた。混合物を60℃にて17h加熱した。溶液を冷やし、カラム上へ直接注入し、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/水、0.1%ギ酸改質剤=10~100%勾配)によって精製することで、0.012g(38%)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 467.15 [M+H]⁺, Rt (P): 1.34 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0252】

以下の例も類似して調製した:

例46: メチル 4-メチル-2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシレート

【化55】



3mg(6%) 無色アモルファス固体[ギ酸塩]。HPLC/MS m/z: 453.13 [M+H]⁺, Rt (P): 1.29 min. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.33-8.15 (m, 2H), 7.91 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

【0253】

例47: N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル]アミノ]プロパンアギ酸塩

10

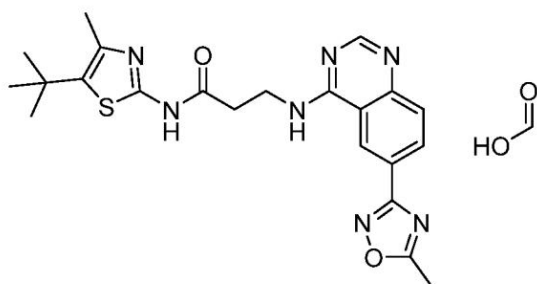
20

30

40

50

【化 5 6】



10

【0254】

例47.1: 4-ヒドロキシキナゾリン-6-カルボニトリル(500mg、2.92mmol)およびトリエチルアミン(0.41mL、2.92mmol)を、[bmim]OAc(2.9mL)中80℃にて加熱した。ヒドロキシルアミン塩酸塩(406mg、5.84mmol)を加え、その後いくらかの発泡が観察された。反応混合物を80℃にて30min攪拌し続けた。反応混合物をrtまで冷却し、水を加えた(50mL)。沈殿物を濾別して水(50mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させることで、536mg(90%)のN,4-ジヒドロキシキナゾリン-6-カルボキサミジンが与えられた。HPLC/MS m/z: 205.1 [M+H]⁺, Rt (U): 0.46 min.

20

【0255】

例47.2: アルゴン雰囲気下の無水ACN(4.70mL)中のN,4-ジヒドロキシキナゾリン-6-カルボキサミジン(480mg、2.35mmol)および無水酢酸(0.27mL、2.82mmol)の懸濁液を、マイクロ波照射下180℃にて10min加熱した。反応混合物をrtまで冷やし、冷水を加えた(50mL)。沈殿物を濾別し、水(50mL)およびジエチルエーテル(10mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させることで、293mg(55%)の6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-オールが生産された。HPLC/MS m/z: 229.0727 [M+H]⁺, Rt (U): 1.93 min.

【0256】

例47.3.: アルゴン雰囲気下の6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-オール(271mg、1.19mmol)とオキシ塩化リン(5.0mL、53.6mmol)との混合物を、100℃にて4h加熱した。溶液をrtまで冷やし、揮発性物質を減圧下で除去した。粗茶色固体は、さらなる精製はせずに次の反応に使用した。HPLC/MS m/z: 243.1 [M+H]⁺, Rt (T): 1.25 min.

30

【0257】

例47.4: 3-(4-クロロキナゾリン-6-イル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(150mg、0.61mmol)および3-アミノプロパン酸ナトリウム(270mg、2.43mmol)を、アルゴン下で無水NMP(2.0mL)中で混合し、rtにて1h攪拌した。反応混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中10~100% MeOH)によって精製することで、52mg(29%)の3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル]アミノ]プロパン酸が無色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 300.1098 [M+H]⁺, Rt (U): 1.41 min.

40

【0258】

例47.5: 3-[[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル]アミノ]プロパン酸(25mg、0.084mmol)、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(32mg、0.167mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(256mg、0.167mmol)、およびDIPEA(0.04mL、0.251mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水DMF(0.17mL)中で混合し、1h攪拌した。5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(28mg、0.167mmol)を加え、反応は60℃にて1hであった。混合物をrtまで冷やしてEtOAc(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(2 x 20mL)および飽和NaCl(20mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。粗材料を逆相フラッ

50

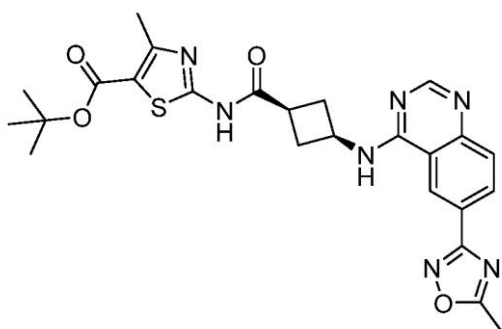
シュクロマトグラフィー(水中10~100% MeOH[0.1%FA])によって精製した。収量: 24mg(64%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z : 452.1861 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.70 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.87 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

【0259】

例48: tert-ブチル 4-メチル-2-((1s,3s)-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート

10

【化57】



20

【0260】

例48.1: 6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-オール(250mg、1.10mmol)、シス-メチル3-アミノシクロブタンカルボキシラート塩酸塩(200mg、1.21mmol)、およびDIPEA(0.57mL、3.29mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水DMF(11mL)に溶解した。PyBOP(798mg、1.53mmol)を加え、反応混合物を5h撹拌した。反応混合物を水(30mL)と混合し、EtOAc(3 x 10mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaCl(3 x 10mL)で洗浄して無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中40~100% EtOAc)によって精製することで、142mg(38%)のメチル(1s,3s)-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキシラートがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 340.1410 $[M+H]^+$, R_t (X): 1.87 min.

30

【0261】

例48.2.: メチル(1s,3s)-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキシラート(135mg、0.40mmol)、THF(1.6mL)、MeOH(0.8mL)、および水(1.6mL)を、周囲温度にて混合した。LiOH-水和物(33mg、0.80mmol)を加え、反応混合物を1h撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5~50% MeOH[0.1%FA])によって精製することで、54mg(42%)の(1s,3s)-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボン酸が無色粉末として生産された。HPLC/MS m/z : 326.1247 $[M+H]^+$, R_t (X): 1.63 min.

40

【0262】

例48.3.: (1s,3s)-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボン酸(20mg、0.062mmol)およびBTFFH(39mg、0.123mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにてマイクロ波バイアル中の無水DCM(0.50mL)中で混合した。DIPEA(0.05mL、0.277mmol)を加え、反応混合物を20min撹拌した。tert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[0](26mg、0.123mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波照射下80℃にて1h加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗反応混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中10~40% MeO

50

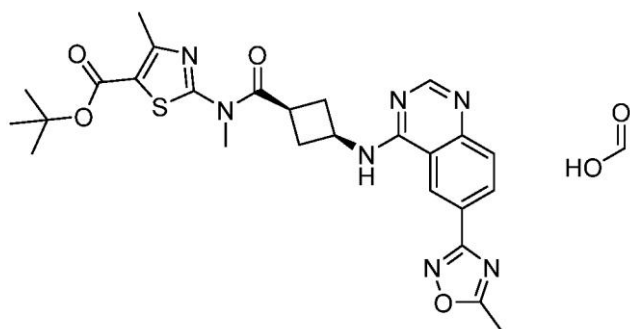
H[0.1%FA])によって直接精製した。産物を含有する画分を1g SCX-2カートリッジに通して濾過した。化合物をMeOH中の2M NH₃で放出させ、溶媒を減圧下で除去することで、27mg(83%)のtert-ブチル4-メチル-2-((1s,3s)-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラートがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 522.1921 [M+H]⁺, Rt (X): 2.81 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

10

【0263】

例49: tert-ブチル 4-メチル-2-((1s,3s)-N-メチル-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラートギ酸塩

【化58】



20

tert-ブチル4-メチル-2-((1s,3s)-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート(20mg、0.038mmol)、をアルゴン雰囲気下で無水DMF(0.38mL)に溶解し、氷浴中で冷やした。鉱油中の水素化ナトリウム60%分散液(1.6mg、0.040mmol)を加え、混合物を0℃にて30min攪拌した。ヨードメタン(2.6uL、0.042mmol)を加えた。反応混合物をrtまで自然昇温させ(allowed to warm)、5h攪拌し続けた。反応混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中40~80% MeOH[0.1%FA])によって精製することで、13mg(63%)のtert-ブチル4-メチル-2-((1s,3s)-N-メチル-3-((6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラートギ酸塩が無色粉末として生産された。HPLC/MS m/z: 536.2084 [M+H]⁺, Rt (X): 2.86 min.

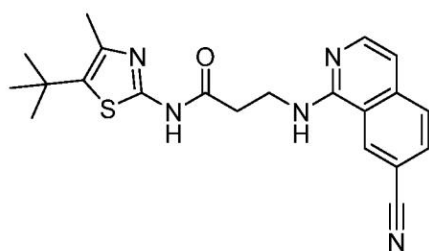
30

【0264】

例50: N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロペンアミド

【化59】

40



【0265】

50

例50.1.: イソキノリン-7-カルボニトリル(1.00g、6.49mmol)をアルゴン雰囲気下で無水クロロホルム(20mL)に懸濁し、氷浴中で冷やした。3-クロロペルオキシ安息香酸(1.74g、7.78mmol)を加えた。反応混合物をrtまで自然昇温させ、終夜撹拌した。オフホワイト色沈殿物を濾別してクロロホルムで洗浄し、減圧下で乾燥させることで、1.10g(100%)の2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-カルボニトリルがオフホワイト色粉末として生産された。HPLC/MS m/z : 171.0559 $[M+H]^+$, R_t (U): 1.11 min.

【0266】

例50.2: 2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-カルボニトリル(300mg、1.76mmol)、ベータ-アラニンtert-ブチルエステル塩酸塩(400mg、2.2037mmol)、およびDIPEA(1.46mL、8.37mmol)を、無水THF(7.05mL)中で混合した。PyBroP(1.07g、2.29mmol)を懸濁液へ加え、混合物を60℃にて終夜撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中10~60%EtOAc)によって精製することで、271mg(52%)のtert-ブチル3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロパノアートがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 298.2 $[M+H]^+$, R_t (P): 1.15 min.

【0267】

例50.3.: アルゴン雰囲気下のDCM(1.82mL)中のtert-ブチル3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロパノアート(271mg、0.911mmol)の溶液へ、TFA(0.70mL、9.11mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物を逆フラッシュクロマトグラフィー(水中5~40%MeOH[0.1%FA])によって精製することで、119mg(54%)の3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸がオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 242.1 $[M+H]^+$, R_t (Q): 0.39 min.

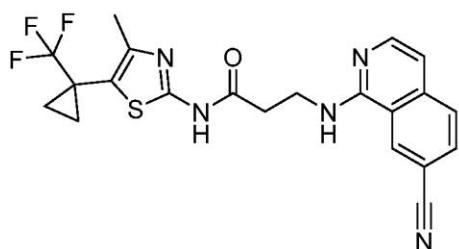
【0268】

例50.4.: 3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸(60mg、0.249mmol)および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(85mg、0.497mmol)を使用する例47.5について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製により、N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロパンアミド(57mg、58%)がオフホワイト色結晶固体として供給された。HPLC/MS m/z : 394.1698 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.58 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 6.98 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

【0269】

例51: 3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]-N-[4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)-シクロプロピル]チアゾール-2-イル]プロペンアミド

【化60】



【0270】

例51.1: 2-アミノ-4-メチルチアゾール(97mg、0.850mmol)およびナトリウム1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンスルフィナート(500mg、2.55mmol)を、炭酸ジエ

チル/水(3:2、8.50mL)中で混合し、氷浴中で冷やした。tert-ブチルヒドロペルオキシド(水中70%溶液、0.84mL、4.25mmol)を加え、混合物を、90℃にて3h加熱する前に、0℃にて5min攪拌した。反応混合物をrtまで冷やして飽和NaHCO₃(30mL)と混合し、EtOAc(3 x 20mL)で抽出した。合わせた有機相を、飽和NaHCO₃(20mL)および飽和NaCl(2 x 20mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。粗反応混合物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中10~80% MeOH[0.1%FA])によって直接精製した。産物を含有する画分を1g SCX-2カートリッジに通して濾過した。化合物をMeOH中の7M NH₃で放出させ、溶媒を減圧下で除去することで、65mg(34%)の4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-アミンがアモルファスの黄色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 223.0518 [M+H]⁺, Rt (U): 1.65 min.

10

【0271】

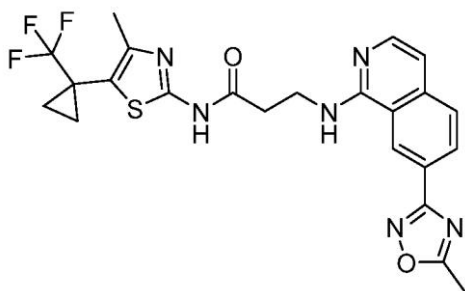
例51.2.: 3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸(20mg、0.083mmol)および4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-アミン(20mg、0.091mmol)を使用する0について記載されたとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製により、3-[(7-シアノ-1-イソキノリル)アミノ]-N-[4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-イル]プロパンアミド(11.3mg、30%)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 446.1252 [M+H]⁺, Rt (U): 2.56 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 6.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 2H).

20

【0272】

例52: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-N-[4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-イル]プロパンアミド

【化61】



30

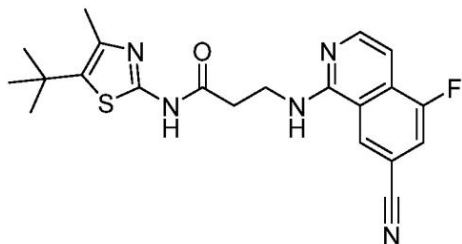
3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸[例45.6](25mg、0.083mmol)および4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-アミン[例51.1](20mg、0.091mmol)を使用する0について記載されたとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製により、3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-N-[4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-イル]プロパンアミド(13.3mg、31%)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 503.1474 [M+H]⁺, Rt (U): 2.70 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 2H).

40

【0273】

50

例53: N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[(7-シアノ-5-フルオロ-1-イソキノリル)アミノ]プロペンアミド
【化62】



10

【0274】

例53.1.: アルゴン雰囲気下の無水MeCN(135mL)中のN-Boc-ヒドロキシルアミン(9.0g、67.6mmol)とトリメチル酢酸無水物(15.1mL、74.4mmol)との混合物を、還流にて終夜撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残存する無色油をEtOAc(100mL)と混合して飽和NaHCO₃で洗浄し(3 x 50mL)、無水MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮することで、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)2,2-ジメチルプロパノートが無色アモルファス固体として定量的収率(14.7g、100%)で与えられたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 240.1208 [M+Na]⁺, Rt (U): 2.64 min.

20

【0275】

例53.2: トリフルオロメタンスルホン酸(5.9mL、65.8mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにてジエチルエーテル(132mL)中の(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチルプロパノート(14.3g、65.8mmol)の溶液へ加え、3h撹拌した。白色結晶沈殿物を濾別してジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させることで、7.0g(40%)の2,2-ジメチルプロパノイルオキシアンモニウムトリフルオロメタンスルホナートが生産された。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

【0276】

例53.3.: 3-シアノ-5-フルオロ安息香酸(1.00g、6.06mmol)および4-メチルモルホリン(2.00mL、18.17mmol)を、アルゴン雰囲気下で無水THF(12.0mL)中で混合し、氷浴中で冷やした。クロロギ酸イソブチル(0.86mL、6.66mmol)を加え、反応混合物を0℃にて20min撹拌し続けた。次いで、2,2-ジメチルプロパノイルオキシアンモニウムトリフルオロメタンスルホナート(1.94g、7.27mmol)を加え、反応混合物をrtまで自然昇温させ、終夜撹拌し続けた。沈殿物を濾別し、EtOAcで洗浄した。濾過物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0~40% EtOAc)によって精製することで、1.17g(73%)の[(3-シアノ-5-フルオロベンゾイル)アミノ]2,2-ジメチルプロパノートが無色油として生産された。HPLC/MS m/z: 287.0810 [M+Na]⁺, Rt (U): 2.55 min.

30

【0277】

例53.4.: [(3-シアノ-5-フルオロベンゾイル)アミノ]2,2-ジメチルプロパノート(1.00g、3.784mmol)、[Cp*RhCl₂]₂(58mg、0.095mmol)および酢酸セシウム(219mg、1.135mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにてMeOH(9.5mL)中で混合した。酢酸ビニル(1.05mL、11.353mmol)を加え、反応混合物を45℃にて18h加熱した。沈殿物を濾別して水およびMeOHで洗浄し、減圧下で乾燥させることで、428mg(60%)の5-フルオロ-1-オキソ-2H-イソキノリン-7-カルボニトリルがオフホワイト色粉末として生産された。HPLC/MS m/z: 189.1 [M+H]⁺, Rt (T): 0.97 min.

40

【0278】

例53.5.: 5-フルオロ-1-ヒドロキシ-イソキノリン-7-カルボニトリル(207mg、1.10mmol)とオキシ塩化リン(4.6mL、49.7mmol)との混合物を、アルゴン雰囲気下110℃

50

にて4h加熱した。反応混合物をrtまで冷やし、揮発性物質を減圧下で除去することで、粗1-クロロ-5-フルオロ-イソキノリン-7-カルボニトリルがオフホワイト色固体として定量的収率で供給されたが、これをさらなる精製はせずに次の反応に使用した。HPLC/MS m/z : 207.0 $[M+H]^+$, R_t (U): 1.19 min.

【0279】

例53.6: 1-クロロ-5-フルオロ-イソキノリン-7-カルボニトリル(227mg、1.10mmol)および3-アミノプロパン酸ナトリウム(488mg、4.40mmol)を、アルゴン雰囲気下で無水NMP(3.7mL)中で混合し、60℃にて終夜撹拌した。反応混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5~30% MeOH[0.1%FA])によって精製することで、107mg(38%)の3-[(7-シアノ-5-フルオロ-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸がオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 260.0840 $[M+H]^+$, R_t (U): 1.33 min.

10

【0280】

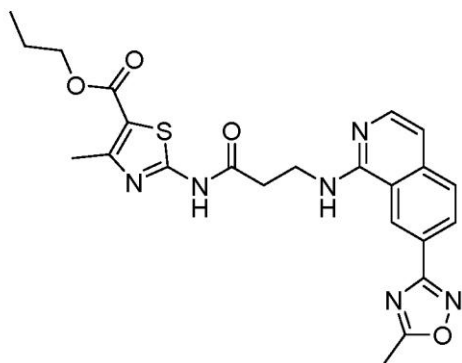
例53.7.: 3-[(7-シアノ-5-フルオロ-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸(50mg、0.193mmol)および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(39mg、0.231mmol)を使用する例47.5について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製により、N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[(7-シアノ-5-フルオロ-1-イソキノリル)アミノ]プロパンアミド(61mg、77%)がオフホワイト色結晶固体として供給された。HPLC/MS m/z : 412.1602 $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.93 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 10.1, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

20

【0281】

例54: プロピル 4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化63】



30

【0282】

例54.1.: 3-アミノプロパン酸ナトリウム(213.42mg、1.9214mmol)へ、NMP(1.60mL)を加えた。3-(1-クロロ-7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール[例45](118.00mg、0.4803mmol)を窒素雰囲気下で加える前に、バイアルを100℃まで加熱して30min撹拌した。100℃にて終夜撹拌した。反応混合物を冷やし、水(3mL)を加えた。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~70% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸(123mg、86%、0.4123mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 299.1, $[M+H]^+$, R_t (P): 0.98 min.

40

【0283】

例54.2.: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸(30.00mg、0.1006mmol)、EDC.HCl(38.56mg、0.2011mmol)、HO

50

Bt(27.18mg、0.2011mmol)、およびプロピル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート[例63.1](30.21mg、0.1509mmol)の混合物へ、窒素雰囲気下でDMF(0.40mL)を加えた。その結果得られた溶液を70℃にて終夜撹拌した。LCMSは総変換を示した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中10~100% MeOH(+0.1%ギ酸))、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによってMeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄して精製することで、プロピル4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート(32mg、66%、0.0666mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 481.2, [M+H]⁺, Rt (Q): 2.65 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.68 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

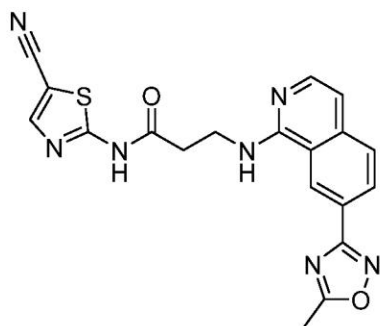
【0284】

以下の例も、類似の手順によって調製した:

例55: N-(5-シアノチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

【化64】

20



38mg(54%) 無色固体。HPLC/MS m/z: 406.11, [M+H]⁺, Rt (U): 2.11 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).

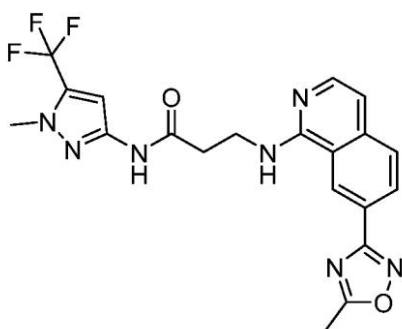
30

【0285】

例56: 3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド

【化65】

40



14mg(47%) 無色固体。HPLC/MS m/z: 446.16, [M+H]⁺, Rt (U): 2.39 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (dd, J =

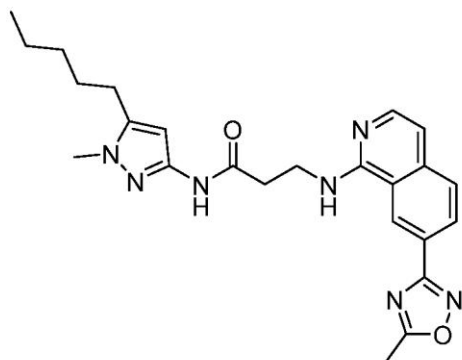
50

8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).

【0286】

例57: 3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド

【化66】



10

【0287】

例57.1.: THF(1.9mL)中のジイソプロピルアミン(0.33mL、2.3603mmol)の溶液へ、-78℃にて1.6M nBuLi(1.48mL、2.3603mmol)を加えた。溶液を0℃にて15min攪拌した。次いで、溶液を-78℃にて再冷蔵し、THF(1.9mL)中の1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール(250.00mg、1.967mmol)の溶液を加えた。この温度にて1h攪拌した後、THF(0.8mL)中のヨウ素の溶液(599.07mg、2.3603mmol)を加え、反応混合物をrtまで自然昇温させ、2h攪拌した。反応をNa₂S₂O₃(10mL)とNH₄Cl(25mL)との飽和溶液でクエンチした。残渣をEtOAc(2 x 15mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させて真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~40%EtOAc)によって精製することで、5-ヨード-1-メチル-3-ニトロ-ピラゾール(240mg、48%、0.9486mmol)が薄茶色固体として供給された。¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.09 (s, 1H), 4.06 (s, 3H).

20

30

【0288】

例57.2: 5-ヨード-1-メチル-3-ニトロ-ピラゾール(240.00mg、0.9486mmol)、ヨウ化銅(I)(10.84mg、0.0569mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(39.95mg、0.0569mmol)、および1-ペンチン(0.14mL、1.4229mmol)の混合物へ、DMF(1.50mL)/TEA(3.00mL)の脱気された溶液を加えた。その結果得られた溶液を、マイクロ波照射下90℃にて30min加熱した。揮発性物質を減圧下で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~8%EtOAc)による精製により、1-メチル-3-ニトロ-5-ペンタ-1-イニル-ピラゾール(120mg、65%、0.6211mmol)が茶色油として供給された。HPLC/MS m/z: 194.09, [M+H]⁺, Rt (P): 1.43 min.

40

【0289】

例57.3.: EtOH(1.55mL)中の1-メチル-3-ニトロ-5-ペンタ-1-イニル-ピラゾール(60.00mg、0.3106mmol)の溶液へ、10%Pd/C(33.05mg、0.0311mmol)を加えた。フラスコをH₂雰囲気下に置き、溶液をrtにて7.5h攪拌した。Pd/Cをセライトのパッドに通して濾過し、MeOH(5mL)で洗浄した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄する精製により、1-メチル-5-ペンチル-ピラゾール-3-アミン(41mg、79%、0.2451mmol)が黄色油として与えられたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 168.15, [M+H]⁺, Rt (T): 0.95 min.

【0290】

50

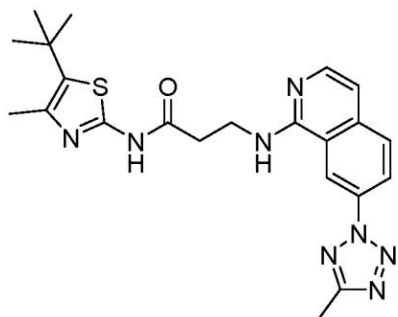
例57.4.: 1-メチル-5-ペンチル-ピラゾール-3-アミンおよび3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸を使用する例54.2と類似の手順により、3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド(10.2 mg、34%、0.0228 mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 448.25, [M+H]⁺, Rt (U): 2.62 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.74 (td, J = 7.1, 5.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.69 (d, J = 8.1 Hz, 5H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (quint, J = 7.3 Hz, 2H), 1.37-1.26 (m, 4H), 0.91-0.83 (m, 3H).

10

【0291】

例58: N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

【化67】



20

【0292】

例58.1.: 7-アミノイソキノリン(720.85 mg、5 mmol)を、50%水性ヒドロフルオロウ酸(1.25 mL、19.929 mmol)とEtOH(1.50 mL)との混合物に溶解した。反応混合物を0℃まで冷やし、亜硝酸tert-ブチル(1.35 mL、10 mmol)を滴加した。rtにて1h攪拌し、ジエチルエーテル(10 mL)を加えることで、ジアゾニウム化合物が沈殿し、これを濾別してジエチルエーテル(3 x 5 mL)で洗浄し、乾燥させることで、イソキノリン-7-ジアゾニウムテトラフルオロボラート(1.02 g、84%、4.1857 mmol)が暗赤色粉末として供給された。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H).

30

【0293】

例58.2.: DMSO(8.00 mL)中のアセトアミジン塩酸塩(155.64 mg、1.6463 mmol)および炭酸カリウム(1.14 g、8.2315 mmol)の溶液へ、イソキノリン-7-ジアゾニウムテトラフルオロボラート(400.00 mg、1.6463 mmol)を分けて(in portions)加えた。rtにて1.5h攪拌した後、ヨウ化カリウム(409.93 mg、2.4694 mmol)およびヨウ素(501.41 mg、1.9756 mmol)を加えた。ブラインとチオ硫酸ナトリウムとの溶液を混合物へ加える前に、rtにて1.5h攪拌した。産物をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中30~60% EtOAc)による精製により、7-(5-メチルテトラゾール-2-イル)イソキノリン(62 mg、18%、0.2935 mmol)が黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 212.1, [M+H]⁺, Rt (T): 0.96 min.

40

【0294】

例58.3: 7-(5-メチルテトラゾール-2-イル)イソキノリン(120.00 mg、0.5681 mmol)をCHCl₃(1.54 mL)に溶解し、氷浴中で冷やした。3-クロロペルオキシ安息香酸(0.15 g、0.6818 mmol)を加えた。反応物をrtにて2h攪拌した。K₂CO₃(0.31 g、2.2725 mmol)

50

mol)を加え、濾過する前に0.5 h 攪拌した。濾過物をin vacuoで濃縮した。残渣をCHCl₃に溶解し、NaHCO₃の飽和溶液で洗浄してMgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮することで、7-(5-メチルテトラゾール-2-イル)-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム(122 mg、95%、0.5369 mmol)が黄色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 228.1, [M+H]⁺, Rt (P): 1.04 min.

【0295】

例58.4: 7-(5-メチルテトラゾール-2-イル)-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム(120.00 mg、0.5281 mmol)およびベータ-アラニンtert-ブチルエステル塩酸塩(124.72 mg、0.6866 mmol)を、乾燥DCM(2.80 mL)に溶解した。DIPEA(0.43 mL、2.4822 mmol)を、これに続きPyBroP(369.30 mg、0.7922 mmol)を加え、フラスコをrtにて終夜攪拌した。1当量のPyBrop、アミン、およびDIPEAを加え、混合物を30°Cにて20 h 攪拌した。溶媒をin vacuoで除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: シクロヘキサン中5~40% EtOAc)による精製により、tert-ブチル3-[[7-(5-メチルテトラゾール-2-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノアート(95 mg、51%、0.2681 mmol)がオレンジ色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 355.2, [M+H]⁺, Rt (T): 1.13 min.

10

【0296】

例58.5: tert-ブチル3-[[7-(5-メチルテトラゾール-2-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノアート(85.00 mg、0.2398 mmol)および水酸化カリウム(134.57 mg、2.3984 mmol)を、THF(1.20 mL)に溶解した。数滴の水およびMeOHを加えた。反応物を50°Cにて2 h 攪拌した。さらに水酸化カリウム(134.57 mg、2.3984 mmol)およびより多くの水を加え、50°Cにて3 h 攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液: 20~80% MeOH/H₂O + 0.1% ギ酸)によって精製することで、3-[[7-(5-メチルテトラゾール-2-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸(60 mg、84%、0.2011 mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 299.1, [M+H]⁺, Rt (P): 0.98 min.

20

【0297】

例58.6: 3-[[7-(5-メチルテトラゾール-2-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸(60.00 mg、0.2011 mmol)、EDC(116.84 mg、0.6034 mmol)、HOBt(92.41 mg、0.6034 mmol)、および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(102.75 mg、0.6034 mmol)を、乾燥DMF(2.01 mL)に溶解した。DIPEA(176.05 uL、1.0057 mmol)を加え、反応混合物を50°Cにて21 h 攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液: 30~100% MeOH/H₂O + 0.1% ギ酸)、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって、MeOH中の2 M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄して精製した。MeOHで粉碎することで、N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド(8 mg、9%、0.0172 mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 451.2, [M+H]⁺, Rt (Q): 2.69 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.06-7.90 (m, 3H), 7.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 2H), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

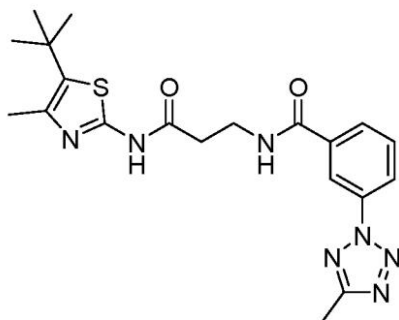
30

40

【0298】

例59: N-(3-((5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-3-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)ベンズアミド

【化 6 8】



10

【0299】

例59.1.: 3-アミノ安息香酸エチル(0.81mL、5mmol)を、水(1.00mL)と50%水性フッ化水素酸(1.90mL、30.293mmol)との混合物に溶解した。水(1.00mL)に溶解された亜硝酸ナトリウム(689.90mg、10mmol)を滴加した。反応物を0℃にて30min攪拌した。反応物を濾過して固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させることで、3-(エトキシカルボニル)ベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボラート(1.19g、90%、4.489mmol)が供給された。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.88 (ddd, J = 8.3, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 8.70 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

【0300】

例59.2.: DMSO(21.72mL)中のアセトアミジン塩酸塩(0.42g、4.47mmol)および炭酸カリウム(3.09g、22.35mmol)の溶液へ、3-(エトキシカルボニル)ベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボラート(1.18g、4.47mmol)を分けて加えた。rtにて1.5h攪拌した後、ヨウ化カリウム(1113.04mg、6.7051mmol)およびヨウ素(1361.45mg、5.364mmol)を加えた。ブラインとチオ硫酸ナトリウムとの溶液を混合物へ加える前に、rtにて1.5h攪拌した。産物をEtOAcで抽出し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~30% EtOAc)による精製により、エチル3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)ベンゾアート(250mg、24%、1.0765mmol)がオレンジ色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 233.1, [M+H]⁺, Rt (P): 1.46 min.

30

【0301】

例59.3.: エチル3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)ベンゾアート(240.00mg、1.0334mmol)をTHF(5.17mL)に溶解した。LiOH(247.50mg、10.334mmol)を加え、混合物を50℃にて1h攪拌した。水(1mL)およびメタノール(1mL)を加え、50℃にて2h攪拌した。rtまで冷やしてEtOAcおよび水で希釈し、pHをpH ~ 2~3へ調整した。産物をEtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮することで、3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)安息香酸(222mg、105%、1.0872mmol)が黄色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 205.1, [M+H]⁺, Rt (P): 1.23 min.

40

【0302】

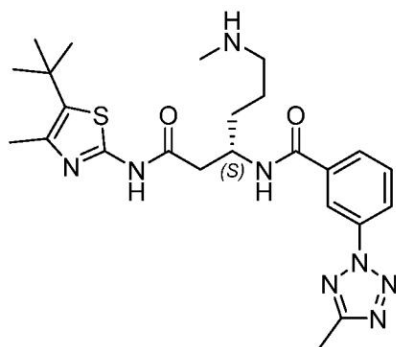
例59.4: 3-[[3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(185.00mg、0.6721mmol)、EDC(260.28mg、1.3442mmol)、HOBt(205.85mg、1.3442mmol)、および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(114.44mg、0.6721mmol)を、乾燥DMF(3.36mL)に溶解した。DIPEA(235.30μL、1.3442mmol)を加え、反応混合物を50℃にて2h攪拌した。混合物をrtまで冷やし、水とEtOAcとの混合物で希釈した。産物をEtOAcで抽出して水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O + 0.1%ギ酸)によって精製することで、N-(3-((5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-3-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)ベンズアミド(6

50

0 mg、20%、0.1361 mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 428.2, $[M+H]^+$, Rt (Q): 2.98 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 7.8, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

【0303】

例60: (S)-N-(1-((5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)-1-オキソヘキサン-3-イル)-3-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)ベンズアミド
【化69】



【0304】

例60.1.: 3-アミノ安息香酸エチル(0.81 mL、5 mmol)を、水(1.00 mL)と50%水性フッ化水素酸(1.90 mL、30.293 mmol)との混合物に溶解した。水(1.00 mL)に溶解された亜硝酸ナトリウム(689.90 mg、10 mmol)を滴加した。反応物を0°Cにて30 min 攪拌した。反応物を濾過し、固体をEt₂Oで洗浄した。固体をフラスコ中へ移し、in vacuoで30 min 乾燥させることで、3-エトキシカルボニルベンゼンジアゾニウム;テトラフルオロホウ素(1.1 g、83%、4.167 mmol)が薄桃色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z : 177.07, $[M+H]^+$, Rt (T): 0.31 min.

【0305】

例60.2.: DMSO(20.25 mL)中のアセトアミジン塩酸塩(0.39 g、4.167 mmol)と炭酸カリウム(2.88 g、20.835 mmol)の溶液へ、3-エトキシカルボニルベンゼンジアゾニウム;テトラフルオロホウ素(1.10 g、4.167 mmol)を分けて加えた。rtにて1.5 h 攪拌後、ヨウ化カリウム(1.04 g、6.2505 mmol)およびヨウ素(1.27 g、5.0004 mmol)を加え、rtにて1.5 h 攪拌した。ブラインとチオ硫酸ナトリウムとの溶液を混合物へ加えた。産物をEtOAcで抽出し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中5~30% EtOAc)による精製により、エチル3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)ベンゾアート(582 mg、60%、2.506 mmol)が黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 233.10, $[M+H]^+$, Rt (T): 1.36 min.

【0306】

例60.3.: エチル3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)ベンゾアート(300.00 mg、1.2918 mmol)をTHF(6.46 mL)に溶解した。LiOH(309.38 mg、12.918 mmol)を加え、混合物を50°Cにて1 h 攪拌した。1 mLの水およびメタノールを加えることでLiOHが溶解するのを促して、混合物を1 h 15 min 攪拌した。混合物をrtまで冷やしてEtOAcおよび水で希釈し、pHをpH ~ 2~3へ調整した。産物をEtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮することで、3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)安息香酸(260 mg、99%、1.2733 mmol)が黄色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z : 205.07, $[M+H]^+$, Rt (T): 1.13 min.

【0307】

10

20

30

40

50

例60.4: 3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)安息香酸(264.00mg、1.2929mmol)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(688.25mg、1.8101mmol)、およびtert-ブチル(3S)-3-アミノ-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]ヘキサノアート(572.78mg、1.8101mmol)を、乾燥DMF(6.46mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.68mL、3.8787mmol)を加え、反応混合物をrtにて3dにわたり攪拌した。EtOAcおよびNaHCO₃の溶液を加えた。産物をEtOAcで抽出して水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中10~50%EtOAc)による精製により、tert-ブチル(3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノアート(570mg、88%、1.1341mmol)が淡黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 525.28, [M+Na]⁺, Rt (T): 1.50 min.

10

【0308】

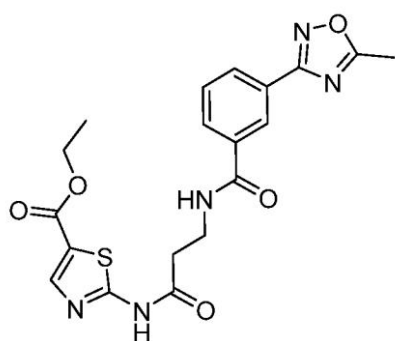
例60.5: tert-ブチル(3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[3-(5-メチルテトラゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノアートを、例152.6~例152.8と類似の手順で使用することで、(S)-N-(1-((5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)-1-オキソヘキサン-3-イル)-3-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)ベンズアミド(36mg、56%、0.0722mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 499.3, [M+H]⁺, Rt (U): 2.66 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).(注記: 2 x NHは観察されなかった)。

20

【0309】

例61: エチル 2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化70】



30

DMF(0.91mL)中のエチル2-アミノチアゾール-5-カルボキシラート(37.11mg、0.2155mmol)、3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸[例63.3](50.00mg、0.1816mmol)の溶液へ、HOBt(49.09mg、0.3633mmol)およびEDC(56.40mg、0.3633mmol)を加えた。混合物を60℃にて18h攪拌した。反応混合物を水(50mL)とEtOAc(40mL)との間で分配した。有機物を水(40mL)、1N HCl(20mL)、水性飽和重炭酸塩(20mL)、およびブライン(20mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。粗製物を逆相クロマトグラフィー(溶離液:水中30~100%MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、エチル2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(10mg、13%、0.0233mmol)が無色綿毛状粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 430.1 [M+H]⁺, Rt (Q): 2.75 min. ¹H NM

40

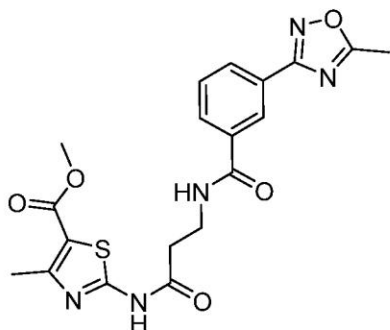
50

R (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 8.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0310】

例62: メチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化71】

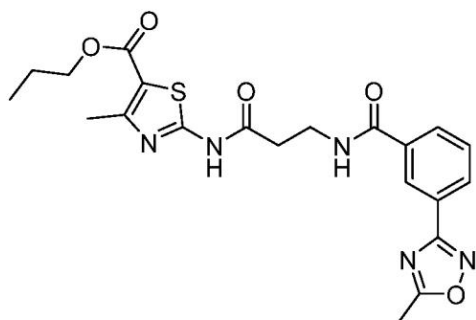


窒素雰囲気下のDMF(1.80mL)中の3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズイル]アミノ]プロパン酸[例63.3](99.00mg、0.3597mmol)、メチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(73.49mg、0.4267mmol)、およびHOBt(97.19mg、0.7193mmol)へ、3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩(137.89mg、0.7193mmol)を加えた。溶液を60℃にて18h撹拌した。反応混合物を水(50mL)とEtOAc(40mL)との間で分配した。有機の方を保持し、水性の方は新たなEtOAcで再抽出した。有機物を合わせ、水性飽和重炭酸塩(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。in vacuoでの濃縮により黄色粗製物(~150mg)が与えられた。これを、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、メチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロ

【0311】

例63: プロピル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化72】



10

20

30

40

50

【0312】

例63.1.: 2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸(200.00mg、1.2644mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(15.45mg、0.1264mmol)を、DMF(3.16mL)に懸濁した。EDC.HCl(290.86mg、1.5173mmol)およびプロパン-1-オール(1.90mL、25.288mmol)を連続して加え、溶液を60℃にて1h攪拌した。EtOAcと水との間で分配した。有機物を、MgSO₄上で乾燥させる前に水性飽和重炭酸塩およびブラインで洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中25~60% EtOAc)によって精製することで、プロピル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(115mg、45%、0.5743mmol)がオフホワイト色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 201.1 [M+H]⁺, Rt (R): 1.00 min.

10

【0313】

例63.2.: DMF(19.59mL)中のメチル3-アミノプロパノアート塩酸塩(546.89mg、3.9181mmol)および3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(800.00mg、3.9181mmol)へ、DIPEA(2.74mL、15.672mmol)を、これに続きHATU(1382.69mg、5.8772mmol)を加えた。rtにて20h攪拌した。EtOAc(200mL)で希釈し、水(250mL)で洗浄した。水性相を新たなEtOAc(100mL)で抽出した。有機物を合わせて、MgSO₄上で乾燥させる前に水性飽和重炭酸塩(150mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。濾過してin vacuoで濃縮した後、メチル3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノアート(1.12g、99%、3.8715mmol)がオフホワイト色粉末として単離された。HPLC/MS m/z: 312.1 [M+Na]⁺, Rt (R): 1.02 min.

20

【0314】

例63.3.: THF(19.26mL)中のメチル3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノアート(1.12g、3.8715mmol)へ、水(19.26mL)を、これに続き水酸化リチウム水和物(0.65g、15.486mmol)を加えた。1h 20min攪拌後、THFをin vacuoで除去した。溶液を1Mクエン酸溶液でpH3まで酸性化し、EtOAc(2 x 100mL)で抽出した。有機物を合わせてブライン(150mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。これにより、3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(917.3mg、86%、3.3325mmol)が無色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 276.1 [M+H]⁺, Rt (R): 0.93 min.

30

【0315】

例63.4: プロピル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(24.00mg、0.1198mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(32.39mg、0.2397mmol)、3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン、HCl(37.21mg、0.2397mmol)、および3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(42.88mg、0.1558mmol)を、rtにて60h、乾燥DMF(0.60mL)に溶解した。反応混合物をEtOAcで希釈してNaHCO₃(2 x 8mL)および水(8mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O + 0.1%ギ酸)によって精製することで、プロピル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(30mg、55%、0.0656mmol)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 458.1 [M+H]⁺, Rt (S): 2.93 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

40

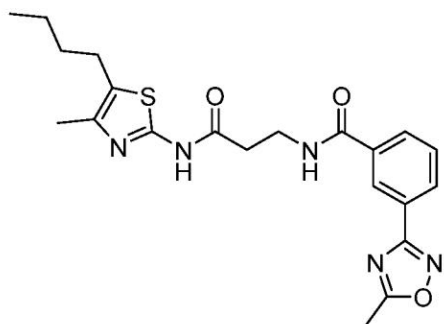
【0316】

以下の例も同様のやり方で調製した:

例64: N-(3-((5-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-3-(

50

5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
【化 7 3】



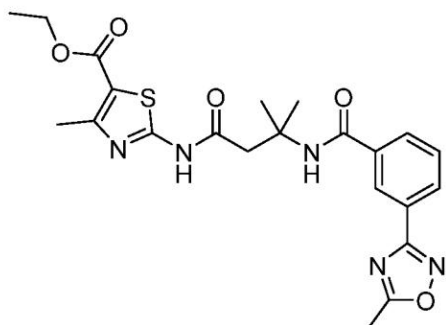
10

31 mg (27%). HPLC/MS m/z : 428.18 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.44 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.57 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 9.5 Hz, 5H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.39-1.24 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0317】

例 65: エチル 4-メチル-2-(3-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート
【化 7 4】

20



30

エチル 3-アミノ-3-メチルブタノアート塩酸塩を使用することで、エチル 4-メチル-2-(3-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート (40 mg、33%、0.0848 mmol) が無色固体として調製された。HPLC/MS m/z : 472.17, $[M+H]^+$, R_t (S): 2.98 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.38 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

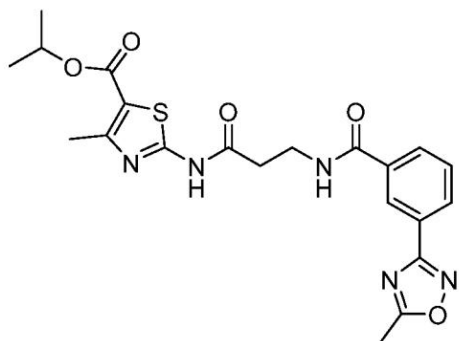
40

【0318】

例 66: イソプロピル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

50

【化 7 5】



10

【0319】

例66.1.: 例63と類似の手順で、2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸を使用して調製することで、4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボン酸(84mg、62%、0.2022mmol)が茶色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 416.1 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.13 min.

【0320】

例66.2: 4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボン酸(40.00mg、0.0963mmol)を乾燥DCM(1.50mL)に溶解した。rtにて6h攪拌後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を乾燥i-PrOHに溶解し、50℃にて終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O +0.1%ギ酸)によって精製することで、イソプロピル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(22mg、50%、0.0481mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 458.2 $[M+H]^+$, R_t (S): 2.90 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.13 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 5.05 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

20

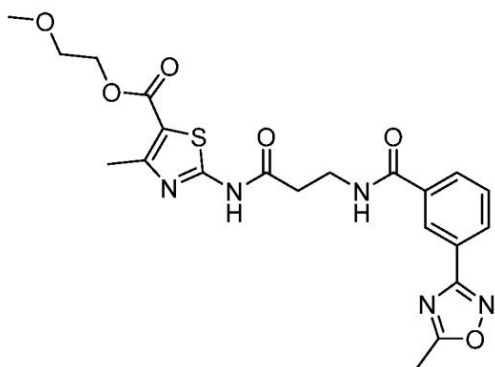
30

【0321】

以下の例も類似して調製した。

例67: 2-メトキシエチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化 7 6】



40

23mg(50%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 474.1 $[M+H]^+$, R_t (S): 2.59 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 H

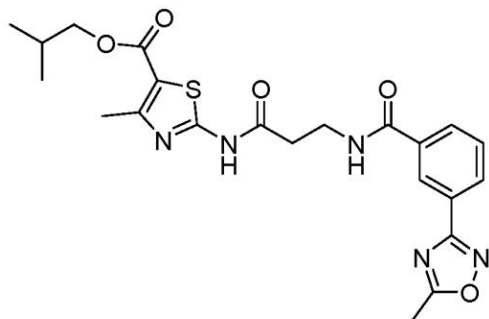
50

z, 1H), 8.46 (td, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 7.7, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

【0322】

例68: イソブチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化77】



10

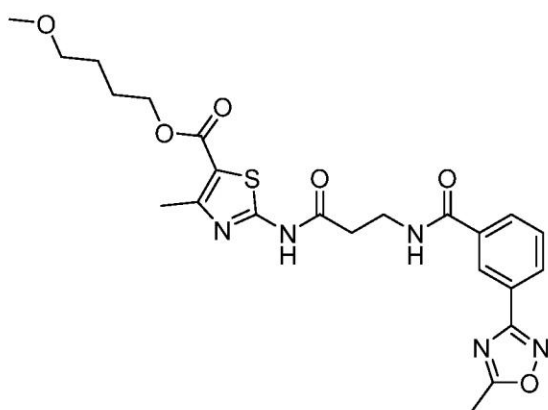
18mg(40%) 無色粉末。HPLC/MS m/z: 472.2 [M+H]⁺, Rt (S): 3.06 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.87 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

20

【0323】

例69: 4-メトキシブチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化78】



30

30mg(62%) 無色粉末。HPLC/MS m/z: 502.2 [M+H]⁺, Rt (S): 2.83 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H).

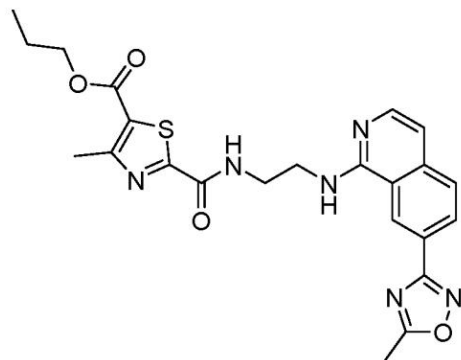
40

【0324】

例70: プロピル 4-メチル-2-((2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 7 9】



10

【0325】

例70.1.: 0.5~2mLマイクロ波バイアル中のNMP(0.98mL)中の3-(1-クロロ-7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(60.00mg、0.2442mmol)およびエチレンジアミン(0.33mL、4.8848mmol)の溶液を、マイクロ波照射下160℃にて1h加熱した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を飽和重炭酸塩溶液(15mL)へ加え、EtOAcで抽出した(3 x 10mL)。有機層を合わせてブライン(15mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてin vacuoで濃縮した。Biotage KP-NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中0~15%(EtOAc/MeOH - 3/1))による精製により、N'-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]エタン-1,2-ジアミン(48.8mg、74%、0.1812mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 270.13, [M+H]⁺, Rt (P): 0.23 min.

20

【0326】

例70.2.: N'-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]エタン-1,2-ジアミン(50.75mg、0.1884mmol)、4-メチル-5-プロポキシカルボニル-チアゾール-2-カルボン酸[例74](36.00mg、0.1570mmol)、EDC.HCl(60.21mg、0.3141mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(42.44mg、0.3141mmol)の混合物へ、窒素雰囲気下でDMF(0.79mL)を加えた。溶液をrtにて3h撹拌した。LCMSは50%の変換を示した。溶液を週末の間にrtにて撹拌した。LCMSは完全な変換を示した。溶液を水(20mL)へ加え、EtOAcで抽出した(3 x 10mL)。有機層を合わせ、飽和重炭酸塩溶液(15mL)で、ブライン(15mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中20~50% EtOAc)、これに続く逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中10~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))による精製。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄する精製により、プロピル4-メチル-2-((2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシレート(29mg、38%、0.0603mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 481.16, [M+H]⁺, Rt (S): 2.61 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.89-8.87 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.71-2.68 (m, 6H), 1.73-1.65 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

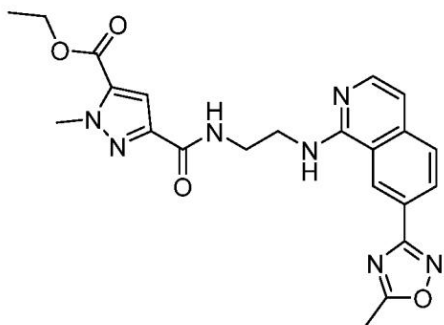
40

【0327】

例71: エチル 1-メチル-3-((2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

50

【化 8 0】



10

LCMSバイアル中のDMF(0.82 mL)中の1-メチル-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸5-エチルエステル(65.00 mg、0.3280 mmol)、HATU(187.06 mg、0.4920 mmol)、およびDIPEA(0.11 mL、0.6560 mmol)を含有する攪拌溶液へ、N'-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]エタン-1,2-ジアミン[例70](97.16 mg、0.3608 mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~70% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって、MeOH中のDCM/NH₃ 7 M(1/1)の混合物で溶離する前にMeOHで洗浄して精製することで、エチル1-メチル-3-((2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(94 mg、64%、0.2091 mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 450.19, [M+H]⁺, Rt (S): 2.12 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90-8.86 (m, 1H), 8.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.68 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

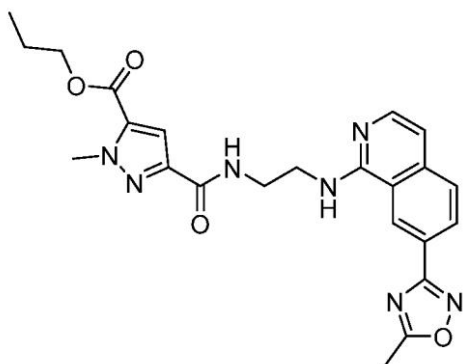
20

【0328】

例72: プロピル 1-メチル-3-((2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

30

【化 8 1】



40

例72.1.: エチル1-メチル-3-(4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プタノイル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(65.00 mg、0.1446 mmol)を、rtにてTHF(0.75 mL)および水(0.75 mL)に溶解し、ヒドロキシリチウム水和物(24.27 mg、0.5785 mmol)を加えた。その結果得られた溶液を70℃にて4h加熱した。溶液をrtまで冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。水(2 mL)を加え、次いでほぼ1のpHに達するまでHCl 37%を数滴加えることによって溶液を酸性化した。固体が溶液中に析出し(crashed out)、濾別して水(5 mL)で洗浄し、高真空下で乾

50

燥させることで、2-メチル-5-[2-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]エチルカルバモイル]ピラゾール-3-カルボン酸(45mg、74%、0.1068mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 422.15, $[M+H]^+$, R_t (P): 1.11 min.

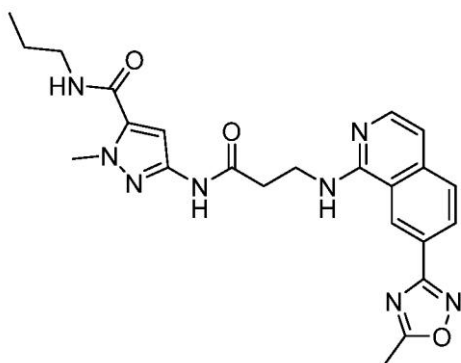
【0329】

例72.2: 2-メチル-5-[2-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]エチルカルバモイル]ピラゾール-3-カルボン酸(20.00mg、0.0475mmol)およびDMAP(1.16mg、0.0095mmol)を、rtにて乾燥DCM(0.16mL)に溶解した。1M DCC(0.06mL、0.0570mmol)およびプロパン-1-オール(0.04mL、0.4746mmol)を連続して加え、反応混合物をrtにて終夜攪拌した。DCMを減圧下で除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~70% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによってMeOH中2M NH_3 で溶離する前にMeOHで洗浄して精製することで、(10mg、45%、0.0216mmol) プロピル1-メチル-3-((2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 464.20, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.29 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91-8.87 (m, 1H), 8.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.69 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.68 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0330】

例73: 1-メチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-N-プロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【化82】

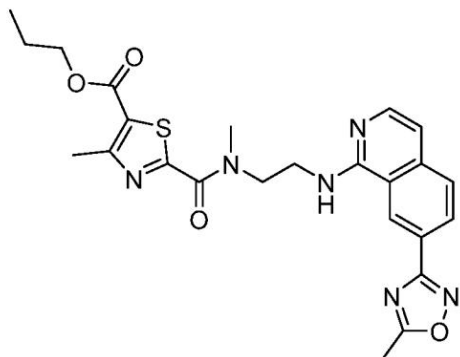


DMF(0.64mL)中の2-メチル-5-[2-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]エチルカルバモイル]ピラゾール-3-カルボン酸ギ酸塩[例72.1](30.00mg、0.0642mmol)、HOBt(19.64mg、0.1284mmol)、およびプロピルアミン(0.03mL、0.3209mmol)の溶液を、rtにて16h攪拌した。2eqのEDC.HCl、2eqのHOBt、および5eqのプロピルアミンを加え、その結果得られた溶液を40℃にて4h攪拌した。rtまで冷却し、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(+0.1%ギ酸))、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによってMeOH中の2M NH_3 で溶離する前にMeOHで洗浄して精製することで、1-メチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-N-プロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(10.4mg、35%、0.0225mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 463.22, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.11 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.90-8.87 (m, 1H), 8.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.9

7 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (td, $J = 7.1, 5.3$ Hz, 2H), 3.15 (dt, $J = 7.3, 6.0$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.51 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0331】

例74: プロピル 4-メチル-2-(メチル(2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート
【化83】



10

【0332】

例74.1.: 0.5~2mLマイクロ波バイアル中のNMP(0.81mL)中の3-(1-クロロ-7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール[例45](50.00mg、0.2035mmol)およびN-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(0.73mL、4.0707mmol)の溶液を、マイクロ波照射下160℃にて1h加熱した。残渣を水(20mL)へ加え、EtOAcで抽出した(3 x 15mL)。有機層を合わせてブライン(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてin vacuoで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~70% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製することで、tert-ブチルN-メチル-N'-[2-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]エチル]カルバマート(60mg、77%、0.1565mmol)が薄黄色油として供給された。HPLC/MS m/z: 384.20, $[M+H]^+$, Rt (P): 1.25 min.

20

30

【0333】

例74.2: tert-ブチルN-メチル-N'-[2-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]エチル]カルバマート(55.00mg、0.1434mmol)を、ジオキサン(0.48mL)に溶解し、rtにて攪拌しながらジオキサン中の4M HCl(0.72mL、2.8688mmol)を滴加した。混合物をrtにて5.5h攪拌した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄する精製により、N-メチル-N'-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]エタン-1,2-ジアミン(30mg、74%、0.1059mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 284.15, $[M+H]^+$, Rt (P): 0.31 min.

【0334】

例74.3: 2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸(530.00mg、2.3867mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(29.16mg、0.2387mmol)を、DMF(11.93mL)に懸濁した。EDC.HCl(549.05mg、2.8641mmol)およびプロパン-1-オール(3.59mL、47.735mmol)を連続して加え、溶液を60℃にて1h攪拌した。溶液を次いでrtまで冷却し、水(75mL)に加え、EtOAcで抽出した(3 x 50mL)。有機層を合わせ、水(70mL)、飽和重炭酸塩溶液(70mL)、1M HCl溶液(70mL)、ブライン(70mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~40%(シクロヘキサン/EtOAc - 9/1))による精製により、プロピル2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(410mg、65%、1.5522mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 265.97, $[M+H]^+$, Rt

40

50

(P): 1.55 min.

【0335】

例74.4: イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体の溶液(1.53 mL、1.9933 mmol)を、乾燥THF(10.00 mL)中のプロピル2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(405.00 mg、1.5333 mmol)の溶液へ-78℃にて加えた。その結果得られた溶液を-78℃にて10 min 攪拌し、次いで4-ホルミルモルホリン(0.39 mL、3.8332 mmol)を加えた。15 min の攪拌後、溶液を飽和NH₄Cl溶液(20 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した(2 x 15 mL)。有機層を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させて減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中の混合物(シクロヘキサン/EtOAc - 9/1)の0~40%)による精製により、プロピル2-ホルミル-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(186 mg、57%、0.8722 mmol)が無色油として供給された。HPLC/MS m/z: 214.05, [M+H]⁺, Rt (T): 1.35 min.

10

【0336】

例74.5.: t-BuOH(2.85 mL)を、THF(3.01 mL)中のプロピル2-ホルミル-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(80.00 mg、0.3751 mmol)および2-メチル-2-ブテン(1.19 mL、11.254 mmol)の溶液へ加えた。その結果得られた溶液をrtにて10 min 攪拌した。水(0.56 mL)中の亜塩素酸ナトリウム(111.96 mg、1.238 mmol)とリン酸二水素ナトリウム水和物(155.30 mg、1.1254 mmol)との新たに調製された溶液を加え、溶液をrtにて15 min 攪拌した。溶液を飽和Na₂S₂O₃溶液(20 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した(3 x 15 mL)。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、4-メチル-5-プロポキシカルボニル-チアゾール-2-カルボン酸(44 mg、51%、0.1919 mmol)が無色油として供給されたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに素早く使用した。HPLC/MS m/z: 230.05, [M+H]⁺, Rt (T): 1.14 min.

20

【0337】

例74.6.: DMF(0.53 mL)中の4-メチル-5-プロポキシカルボニル-チアゾール-2-カルボン酸(24.27 mg、0.1059 mmol)、N-メチル-N'-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]エタン-1,2-ジアミン(30.00 mg、0.1059 mmol)、およびHATU(60.39 mg、0.1588 mmol)を含有する攪拌溶液へ、DIPEA(0.04 mL、0.2118 mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて4.5 h 攪拌した。溶液を水(15 mL)へ加え、残渣をEtOAcで抽出した(3 x 10 mL)。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中20~50% EtOAc)、これに続く逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~70% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))による精製。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって精製し、MeOH中のDCM/NH₃ 7 M(1/1)で溶離させる前にMeOHで洗浄することで、プロピル4-メチル-2-(メチル(2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート(24.2 mg、46%、0.0489 mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 495.18, [M+H]⁺, Rt (P): 2.55 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (hept, J = 6.8 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

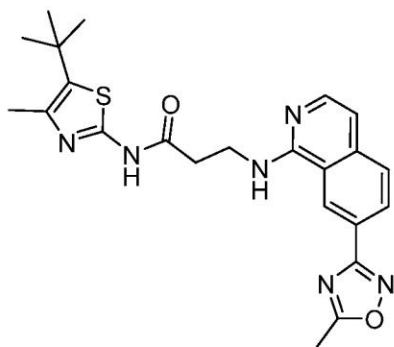
40

【0338】

例75: N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロペンアミド

50

【化 8 4】



10

【0339】

例 75.1.: 空気凝縮器の付いた 50 mL RBF 中の 3-アミノプロパン酸ナトリウム (795.82 mg、7.1644 mmol) へ、NMP (5.97 mL) を加えた。混合物を 100°C まで加熱し、すべての固体が溶解するまで攪拌した。3-(1-クロロ-7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール[0] (440.00 mg、1.7911 mmol) を次いで加え、溶液を窒素雰囲気下 100°C にて終夜攪拌した。rt まで冷やした後、水 (6 mL) を加えた。得られた溶液を、逆相カラムクロマトグラフィー (溶離液: 水中 20~70% MeOH (両方に、+0.1% ギ酸改質剤)) によって直接精製することで、3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸 (503 mg、94%、1.6862 mmol) がベージュ色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 299.11, $[M+H]^+$, R_t (R): 0.78 min.

20

【0340】

例 75.2.: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸 (20.00 mg、0.0670 mmol) へ、5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン (34.25 mg、0.2011 mmol)、PyBrop (75.01 mg、0.1609 mmol) を、これに続き乾燥 DMF (0.34 mL) および DIPEA (42.04 μ L、0.2414 mmol) を加えた。その結果得られた溶液を rt にて終夜攪拌した。水を加え (2 mL)、残渣を、小さな分離器相カラム (separator phase column) を使用して DCM (3 x 1 mL) で抽出した。有機層を合わせて減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: シクロヘキサン中 20~60% EtOAc) による精製、これに続く逆相カラムクロマトグラフィー (溶離液: 水中 30~80% MeOH (両方に、+0.1% ギ酸)) による精製。イオン交換 SCX-II カラムクロマトグラフィーにより、MeOH 中の 2 M NH_3 で溶離する前に MeOH で洗浄することで、N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド (15.7 mg、52%、0.0348 mmol) が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 452.19, $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.69 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.93-8.85 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

30

40

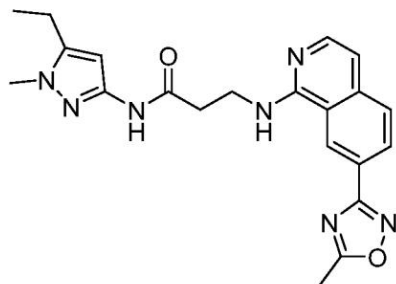
【0341】

以下の例も、類似の手順によって合成した:

例 76: N-(5-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

50

【化 8 5】



10

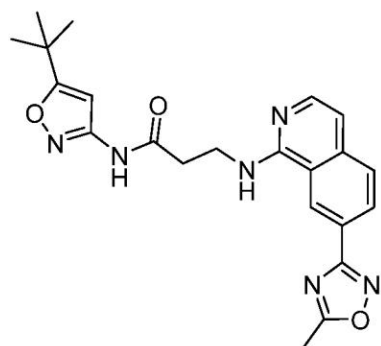
7 mg (30%) 淡黄色固体。HPLC/MS m/z : 406.20, $[M+H]^+$, R_t (S): 2.04 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.90-8.87 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.74 (td, J = 7.1, 5.3 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.69 (d, J = 8.3 Hz, 5H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0342】

例77: N-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロペンアミド

20

【化 8 6】



30

10 mg (41%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 421.20, $[M+H]^+$, R_t (S): 2.41 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.92-8.83 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

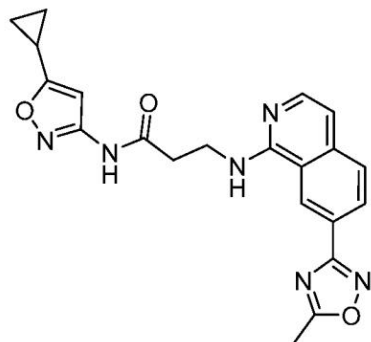
【0343】

例78: N-(5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロペンアミド

40

50

【化 8 7】



10

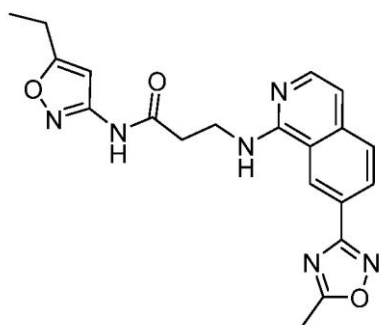
9 mg (41%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 405.17, $[M+H]^+$, R_t (P): 1.21 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.90-8.84 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.76 (td, J = 6.9, 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.10 (tt, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.07-0.99 (m, 2H), 0.90-0.82 (m, 2H).

【0344】

例79: N-(5-エチルイソキサゾール-3-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

20

【化 8 8】



30

1 mg (4%) 無色油。HPLC/MS m/z : 393.17, $[M+H]^+$, R_t (S): 2.10 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.90-8.86 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.78 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

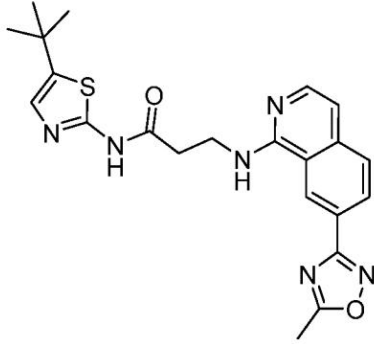
【0345】

例80: N-(5-(tert-ブチル)チアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

40

50

【化 8 9】



10

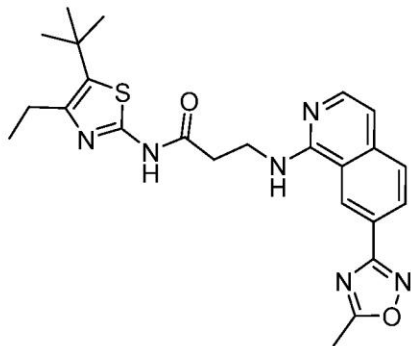
8 mg (27%). HPLC/MS m/z : 437.17, $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.62 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (s, 1H), 8.91-8.84 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 3.79 (td, J = 6.8, 5.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

【0346】

例81: N-(5-(tert-ブチル)-4-エチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

【化 9 0】

20



30

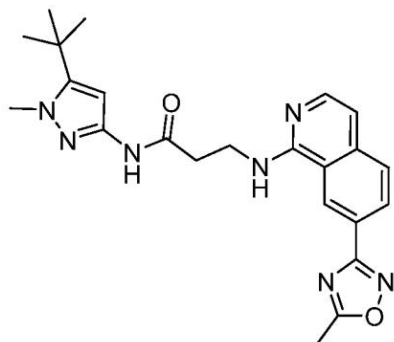
9.5 mg (30%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 465.21, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.92 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.91-8.85 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 3.78 (td, J = 6.9, 5.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0347】

例82: N-(5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

【化 9 1】

40



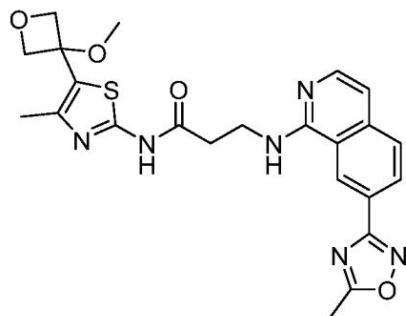
50

13 mg (45%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 434.23, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.41 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.79-3.71 (m, 5H), 2.69 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 1.31 (s, 9H).

【0348】

例83: N-[5-(3-メトキシオキセタン-3-イル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド

【化92】



【0349】

例83.1: マイクロ波バイアルへ、2-アミノ-4-メチルチアゾール(500.00mg、4.3794 mmol)、p-トルエンスルホン酸(83.31mg、0.4379 mmol)、2,5-ヘキサジオン(0.52 mL、4.3794 mmol)、およびトルエン(15.87 mL)を加えた。バイアルに蓋を被せ、150℃にて1h照射した。混合物をMeOHで希釈し、蒸発乾固させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~30% EtOAc)による精製により、2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-4-メチル-チアゾール(565.7mg、67%、2.9421 mmol)が薄黄色油として供給された。HPLC/MS m/z : 193.08, $[M+H]^+$, R_t (T): 1.35 min.

【0350】

例83.2.: ヘキサン中の1.6M n-Buli(0.98 mL、1.5612 mmol)を、THF(11 mL)中の2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-4-メチル-チアゾール(300.00mg、1.5602 mmol)の溶液へ-48℃にて滴加し、反応物を45 min 撹拌した(温度は少し上昇して-20℃まで温まった)。温度を次いで-48℃まで下げ、THF(4 mL)中の3-オキセタノン(75.00mg、1.0408 mmol)溶液を加え、反応混合物を30 min 撹拌した。温度をrtまで徐々に温かくなるままにした(終夜)。1.65 mLのNH₄Clの飽和水性溶液を滴加し、揮発性物質を大体完全に蒸発させた。粗製物をEtOAc(40 mL)と水(40 mL)との間で分配した。相分離後、有機層をブライン(40 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濾過し、蒸発乾固した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中20~80% EtOAc)による精製により、3-[2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]オキセタン-3-オール(220mg、80%、0.8323 mmol)が薄黄色フィルムとして供給された。HPLC/MS m/z : 265.10, $[M+H]^+$, R_t (T): 1.22 min.

【0351】

例83.3.: NaH(83.23mg、2.0807 mmol)を、DMF(3.53 mL)中の3-[2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-4-メチル-チアゾール-5-イル]オキセタン-3-オール(220.00mg、0.8323 mmol)の溶液へ0℃にて加えた。反応混合物を0℃にて15 min 撹拌し、ヨードメタン(0.13 mL、2.0807 mmol)の添加をそれに続けた。反応物をrtまで温め、終夜撹拌したままにした。反応混合物を次いで水(50 mL)とEtOAc(40 mL)との間で分配した。相分離後、有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濾過し、蒸発乾固させることで、2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-5-(3-メトキシオキセタン-3-イル)-4-メチル-チアゾール(230.5mg、99%、0.8280 mmol)が薄ベージュ色固体として与えられた。この化合物をさらには精製せずに先に進めた。HPLC/MS m/z : 279.1

2, $[M+H]^+$, Rt (T): 1.35 min.

【0352】

例83.4.: 濃HCl (0.07mL、2.1285mmol) を、バイアル中の2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-5-(3-メトキシオキセタン-3-イル)-4-メチルチアゾール (79.00mg、0.2838mmol) とMeOH (0.69mL) との混合物へ滴加した。バイアルに蓋を被せ、マイクロ波で90℃にて15min照射した。揮発性物質を慎重に蒸発乾固させた。得られた粗製物をSCX-IIカートリッジ(2g、15mL)によって精製した。塩基性画分を蒸発乾固させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中5% MeOH)による精製により、5-(3-メトキシオキセタン-3-イル)-4-メチル-チアゾール-2-アミン(11.2mg、20%、0.056mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 171.06, $[M+H]^+$, Rt (T): 0.44 min.

10

【0353】

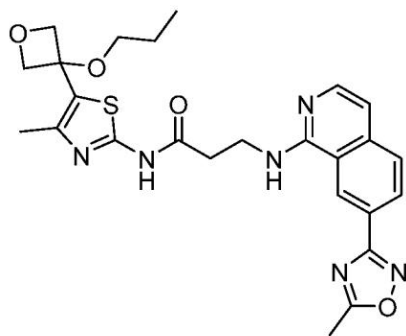
例83.5.: 5-(3-メトキシオキセタン-3-イル)-4-メチル-チアゾール-2-アミンおよび例45.7に係る手順を使用することで、N-[5-(3-メトキシオキセタン-3-イル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド(1.2mg、3%)が無色アモルファス固体として供給された。HPLC/MS m/z: 481.16 $[M+H]^+$, Rt (T): 1.04 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (brs, 1H), 8.91-8.86 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 4H), 3.80 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

20

【0354】

例84: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-N-[4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾール-2-イル]プロパンアミド

【化93】



30

【0355】

例84.1.: 2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾールを、例83からの手順においてヨードプロパンを使用し調製した。薄茶色ゴムとしての2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾール(162.5mg、99%、0.5303mmol)。HPLC/MS m/z: 307.15, $[M+H]^+$, Rt (T): 1.52 min.

40

【0356】

例84.2.: TFA(0.21mL、2.7413mmol)を、マイクロ波バイアル中の2-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)-4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾール (84.00mg、0.2741mmol)、1-プロパノール (1.75mL)、および水(0.18mL)の溶液へ滴加した。バイアルに蓋を被せ、マイクロ波で110℃にて2h 5min照射した。反応混合物を蒸発乾固させ、MeOHおよびMeOH中のNH₃の2M溶液を使用しSCX-IIカートリッジ(2g、15mL)によって精製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中0~15% MeOH)による精製により、4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾール-2-アミン(11.7mg、19%、0.0512mmol)が茶色アモルファス固体として供給さ

50

れた。HPLC/MS m/z : 229.10, $[M+H]^+$, R_t (T): 0.73 min.

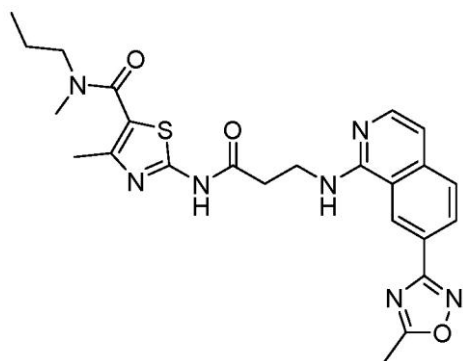
例84.3.: 4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾール-2-アミンおよび例45.7に係る手順を使用することで、3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-N-[4-メチル-5-(3-プロポキシオキセタン-3-イル)チアゾール-2-イル]プロパンアミド(17mg、71%)が薄ベージュ色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 509.20 $[M+H]^+$, R_t (P): 1.34 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.95-8.81 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 4.78 (s, 4H), 3.80 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s ext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

【0357】

例85: N,4-ジメチル-2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]-N-プロピル-チアゾール-5-カルボキサミド

【化94】



20

【0358】

例85.1: 2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸(100.00mg、0.6322mmol)、DIPEA(0.44mL、2.5288mmol)、HATU(223.09mg、0.9483mmol)を、N-メチルプロパン-1-アミン(0.10mL、0.9483mmol)を加える前に窒素下で乾燥DMF(3.61mL)に懸濁した。混合物をrtにて22h攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)と水(40mL)との間で分配した。有機の方を保持し、水性飽和重炭酸塩(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄して $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空下で濃縮乾固させることで、2-アミノ-N,4-ジメチル-N-プロピル-チアゾール-5-カルボキサミド(44mg、33%、0.2063mmol)が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 214.10, $[M+H]^+$, R_t (T): 0.63 min.

30

【0359】

例85.2.2-アミノ-N,4-ジメチル-N-プロピル-チアゾール-5-カルボキサミドおよび例45.7に係る手順を使用することで、N,4-ジメチル-2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]-N-プロピル-チアゾール-5-カルボキサミド(24.6mg、50%、0.0498mmol)が透明フィルムとして供給された。HPLC/MS m/z : 494.20 $[M+H]^+$, R_t (T): 1.07 min. ^1H NMR (600 MHz, MeOD- d_4) δ 8.87-8.77 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 6.0, 1.7 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 6.99 (dt, J = 5.9, 1.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.66 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 0.90 (brs, 3H).

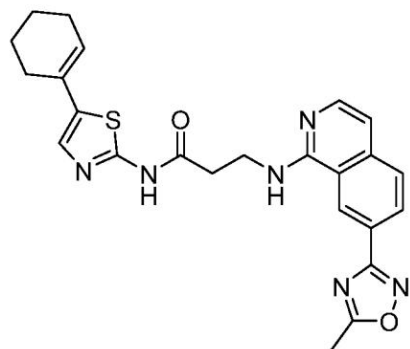
40

【0360】

例86: N-[5-(シクロヘキセン-1-イル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド

50

【化 9 5】



10

窒素雰囲気下、1-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-オール(15.39mg、0.0738mmol)、3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチル-プロパン-1-アミン塩酸塩(25.71mg、0.1341mmol)、およびHOBt(18.12mg、0.1341mmol)へ、DMF(0.34mL)中の3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸(20.00mg、0.0670mmol)を加え、反応混合物を70℃にて20h加熱した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中10~100%MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、N-[5-(シクロヘキセン-1-イル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド(8.2mg、27%、0.0178mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 461.18 [M+H]⁺, Rt (T): 1.36 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.97 (tt, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (ddt, J = 6.4, 4.4, 2.0 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H).

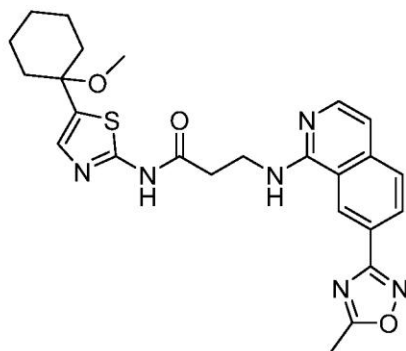
20

【0361】

例87: N-[5-(1-メトキシシクロヘキシル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド

30

【化 9 6】



40

3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸(20.00mg、0.0670mmol)へ、1-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-オール(27.99mg、0.1341mmol)およびPyBrop(75.01mg、0.1609mmol)を、これに続き乾燥DMF(0.34mL)およびDIPEA(42.04μL、0.2414mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて19h攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中10~100%MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製した。イオン交換SCX-Iカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄す

50

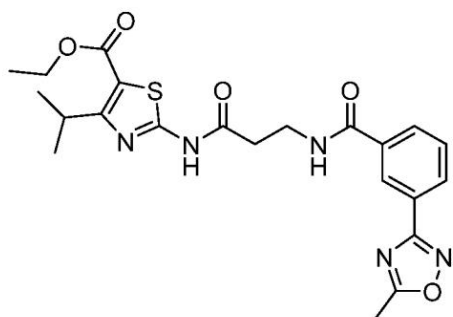
るさらなる精製により、N-[5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミドとN-[5-(1-メトキシシクロヘキシル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミドとの混合物が供給された。DCM中の5% MeOHを溶離液として使用する分取TLC(500ミクロン)により、N-[5-(1-メトキシシクロヘキシル)チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド(3mg、8%)が無色アモルファス固体として供給された。HPLC/MS m/z : 493.21 $[M+H]^+$, R_t (P): 1.34 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.80 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.30-1.21 (m, 3H).

10

【0362】

例88: エチル 4-イソプロピル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

【化97】



20

DMF(0.98mL)中の3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸[例63.3](35mg、0.13mmol)、エチル2-アミノ-4-イソプロピルチアゾール-5-カルボキシラート(25mg、0.12mmol)、およびDIPEA(0.030mL、0.17mmol)の攪拌溶液へ、HATU(57mg、0.15mmol)をrtにて加え、その結果得られた混合物を17h攪拌した。反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液: メタノール/水、0.1%ギ酸改質剤=20~100%勾配)によって精製することで、0.031g(57%)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 472.16 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.42 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (quint, J = 6.9 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

30

40

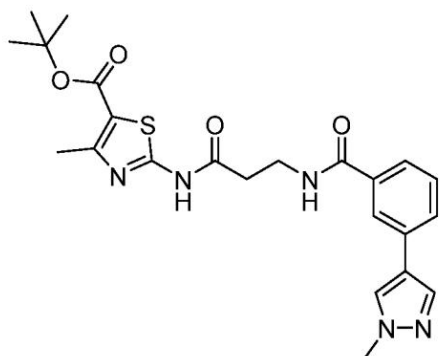
【0363】

以下の例も、類似の手順で調製した:

例89: tert-ブチル-4-メチル-2-(3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 9 8】



10

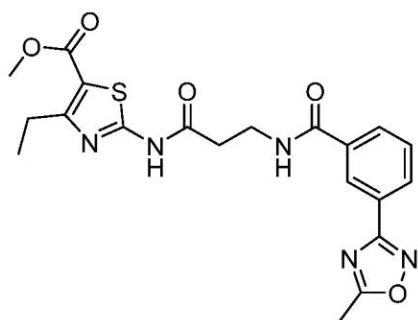
3-(1-メチルピラゾール-4-イル)安息香酸および例63.3からの手順を使用することで、3-[[3-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸が供給されたが、これを上の手順において使用することで、tert-ブチル4-メチル-2-(3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート(25mg、26%、0.0532mmol)が淡黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 470.2, [M+H]⁺, Rt (Z): 2.72 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 7.7, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

20

【0364】

例90: メチル 4-エチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシレート

【化 9 9】



30

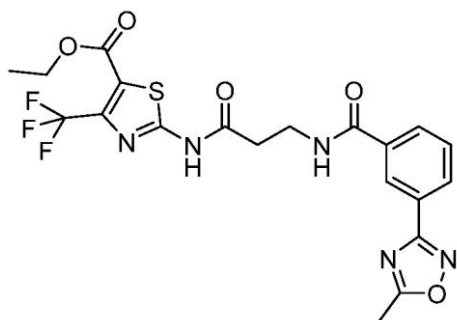
DMF(0.98mL)中の3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸[例63.3](35mg、0.13mmol)、メチル2-アミノ-4-エチル-チアゾール-5-カルボキシレート(23mg、0.12mmol)、およびDIPEA(0.030mL、0.17mmol)の攪拌溶液へ、HATU(57mg、0.15mmol)をrtにて加え、その結果得られた混合物を17h攪拌した。反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/水、0.1%ギ酸改質剤=20~100%勾配)によって精製することで、0.035g(64%)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 444.13 [M+H]⁺, Rt (R): 1.30 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

40

50

【0365】

例91: エチル 2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキシラート
【化100】



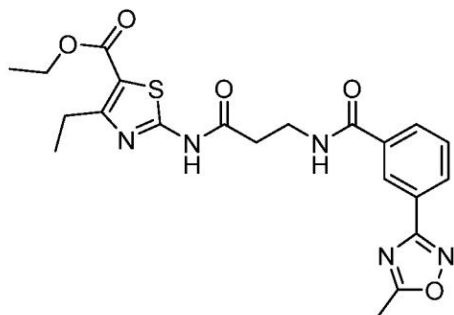
10

DMF(0.98mL)中の3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸[例63.3](35mg、0.13mmol)、エチル2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキシラート(28mg、0.12mmol)、およびDIPEA(0.030mL、0.17mmol)の攪拌溶液へ、HATU(57mg、0.15mmol)をrtにて加え、その結果得られた混合物を17h攪拌した。反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/水、0.1%ギ酸改質剤=20~100%勾配)によって精製することで、0.014g(24%)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 498.11 [M+H]⁺, Rt (R): 1.37 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

【0366】

例92: エチル 4-エチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
【化101】



40

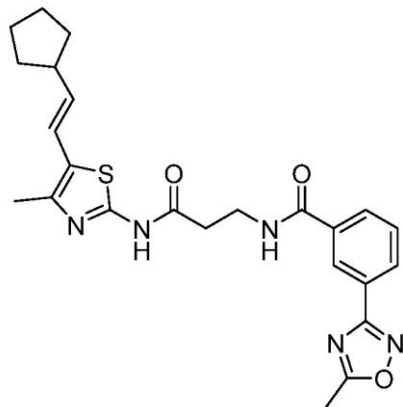
DMF(0.98mL)中の3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸[0](35mg、0.13mmol)、エチル2-アミノ-4-エチル-チアゾール-5-カルボキシラート(23mg、0.12mmol)、およびDIPEA(0.030mL、0.17mmol)の攪拌溶液へ、HATU(57mg、0.15mmol)をrtにて加え、その結果得られた混合物を23h攪拌した。反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/水、0.1%ギ酸改質剤=40~100%勾配)によって精製することで、0.023g(43%)がオ

50

フホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 458.15 $[M+H]^+$, Rt (R): 1.36 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0367】

例93: N-[3-[[5-[(E)-2-シクロペンチルビニル]-4-メチル-チアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソプロピル]-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
【化102】



【0368】

例93.1.: DMF(16.8mL)中の3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸[例63.3](600mg、2.18mmol)、5-ブromo-4-メチル-チアゾール-2-アミン(421mg、2.18mmol)、およびDIPEA(0.570mL、3.27mmol)の攪拌溶液へ、rtにてHATU(1078mg、2.83mmol)を加え、その結果得られた混合物を20h攪拌した。反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム(150mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/シクロヘキサン=50~100%勾配)によって精製することで、0.506g(52%)のN-[3-[(5-ブromo-4-メチル-チアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキサ-プロピル]-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミドが供給された。HPLC/MS m/z : 450/452 Br split $[M+H]^+$, Rt (R): 1.35 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.87 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

【0369】

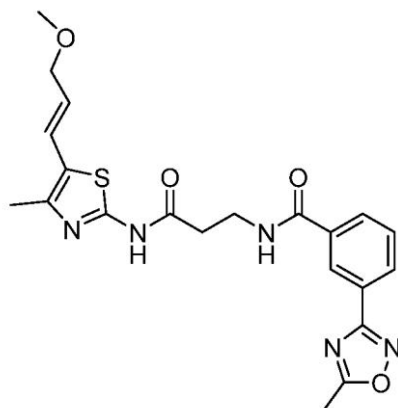
例93.2.: 窒素ガスを、1,4-ジオキサン(1.11mL)および2M水性炭酸ナトリウム(0.22mL、0.44mmol)中のN-[3-[(5-ブromo-4-メチル-チアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソ-プロピル]-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド(50mg、0.11mmol)と[(E)-2-シクロペンチルビニル]ボロン酸(23mg、0.17mmol)との混合物に5min通気した。パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(13mg、0.011mmol)を加え、混合物を密閉バイアル中110℃にて30min加熱した。反応混合物をブライン(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/シクロヘキサン=50~100%勾配)および逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液: メタノール/水、0.1%ギ酸改質剤=20~100%勾配)によって精製することで、0.023g(44%)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 466.19

$[M+H]^+$, Rt (P): 1.67 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 15.6, 1.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.47 (m, 4H), 1.39-1.28 (m, 2H).

【0370】

例94: N-[3-[[5-[(E)-3-メトキシプロパ-1-エニル]-4-メチル-チアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソ-プロピル]-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド
【化103】

10



20

窒素ガスを、1,4-ジオキサン(1.11mL)および2M水性炭酸ナトリウム(0.22mL、0.44mmol)中のN-[3-[(5-ブromo-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル]-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド(50mg、0.11mmol)[例93.1]と2-[(E)-3-メトキシプロパ-1-エニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(33mg、0.17mmol)との混合物に通して5min通気した。パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(13mg、0.011mmol)を加え、混合物を密閉バイアル中110℃にて30min加熱した。反応混合物をブライン(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/シクロヘキサン=50~100%勾配)、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/水、0.1%ギ酸改質剤=20~100%勾配)、およびカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/ジクロロメタン=0~8%勾配)によって精製することで、0.011g(22%)が淡黄色ゴムとして供給された。HPLC/MS m/z : 442.15 $[M+H]^+$, Rt (R): 1.29 min. ^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.49 (td, J = 1.7, 0.5 Hz, 1H), 8.18 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.74 (dt, J = 15.7, 1.4 Hz, 1H), 5.89 (dt, J = 15.7, 6.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.1, 1.4 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

30

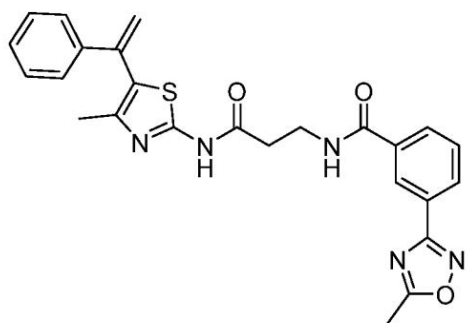
40

【0371】

例95: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[3-[[4-メチル-5-(1-フェニルビニル)チアゾール-2-イル]アミノ]-3-オキソ-プロピル]ベンズアミド

50

【化 1 0 4】



10

窒素ガスを、1,4-ジオキサン(1.11mL)および2M水性炭酸ナトリウム(0.22mL、0.44mmol)中のN-[3-[(5-ブromo-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル]-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド(50mg、0.11mmol)[例93.1]、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1-フェニルビニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(38mg、0.17mmol)との混合物に5min通気した。パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(13mg、0.011mmol)を加え、混合物を密閉バイアル中110℃にて30min加熱した。反応混合物をブライン(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/シクロヘキサン=50~100%勾配)および逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/水、0.1%ギ酸改質剤=20~100%勾配)によって精製することで、0.018g(34%)が淡黄色ゴムとして供給された。HPLC/MS m/z: 474.16 [M+H]⁺, Rt (R): 1.48 min. ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 8.49 (td, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 8.18 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 5.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

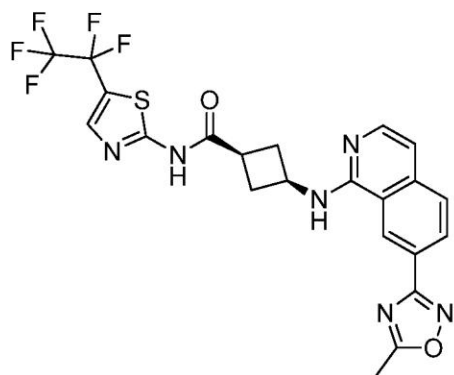
20

【0372】

例96: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-N-[5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)チアゾール-2-イル]シクロブタンカルボキサミド

30

【化 1 0 5】



40

【0373】

例96.1.: イソキノリン-7-カルボニトリル(4.00g、25.9mmol)、トリエチルアミン(7.23mL、51.9mmol)、および[bmim]OAc(26mL)を混合し、80℃まで加熱した。ヒドロキシルアミン塩酸塩(3.61g、51.9mmol)を加えた。反応混合物を80℃にて1.5h攪拌し続けた。反応混合物をrtまで冷やし、EtOAc(250mL)と徹底的に混合した。エマルジョンを次いで水(750mL)と混合した。層を分離し、水性層をさらにEtOAc(5 x 10

50

0 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaCl(3 x 100 mL)で洗浄して無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮することで、3.70 g(76%)のN'-ヒドロキシソキノリン-7-カルボキサミジンがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 188.0829 [M+H]⁺, Rt (S): 0.37 min.

【0374】

例96.2.: 4つの20 mLマイクロ波バイアルに各々、以下の4分の1を入れた:N'-ヒドロキシソキノリン-7-カルボキサミジン(3.67 g、19.6 mmol)を、アセトニトリル(40 mL)および無水酢酸(2.2 mL、23.5 mmol)とアルゴン雰囲気下で混合した。反応混合物の一部を各々、マイクロ波照射下180℃にて10 min加熱した。合わせた反応混合物を、シリカゲル上で蒸発させて、フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中20~80%酢酸エチル)によって精製することで、3.59 g(87%)の3-(7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾールがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 212.1 [M+H]⁺, Rt (R): 0.88 min.

10

【0375】

例96.3.: 3-(7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(3.59 g、17.0 mmol)をアルゴン雰囲気下で無水クロロホルム(57 mL)に懸濁し、氷浴中で冷やした。3-クロロペルオキシ安息香酸(4.57 g、20.4 mmol)を加えた。攪拌された反応混合物を周囲温度まで自然昇温させ、終夜攪拌し続けた。炭酸カリウム(9.40 g、68.0 mmol)を加えた。混合物を、無水MgSO₄のパッドに通して濾過する前に、rtにて4 h攪拌した。濾過物を減圧下で濃縮することで、5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール(3.12 g、81%)がオフホワイト色粉末として生産された。HPLC/MS m/z: 228.0713 [M+H]⁺, Rt (X): 1.73 min.

20

【0376】

例96.4.: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](900.00 mg、3.9609 mmol)およびメチルシス-3-アミノシクロブタンカルボキシラート塩酸塩(820.01 mg、4.9511 mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにてDCM(7.92 mL)中で混合した。DIPEA(3.28 mL、18.814 mmol)およびPyBrop(2400.46 mg、5.1492 mmol)を加え、反応混合物をrtにて3 d攪拌した。揮発性物質をin vacuoで除去し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中20~60% EtOAc)によって精製することで、メチル3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボキシラート(1090.6 mg、81%、3.2232 mmol)がオフホワイト色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 339.15, [M+H]⁺, Rt (T): 1.05 min.

30

【0377】

例96.5.: メチル3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボキシラート(1000.00 mg、2.9554 mmol)、THF(11.82 mL)、MeOH(5.91 mL)、および水(11.82 mL)を、周囲温度にて混合した。LiOH-水和物(248.02 mg、5.9109 mmol)を加え、反応混合物を1 h攪拌した。反応混合物をin vacuoで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中5~30% MeOH)によって精製した。画分を合わせ、in vacuoで濃縮することで、3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸(776.9 mg、81%、2.3954 mmol)が微細な無色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 325.13, [M+H]⁺, Rt (T): 0.97 min.

40

【0378】

例96.6: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸ギ酸塩(40.00 mg、0.1080 mmol)およびビス(テトラメチレン)フルオロホルムアミジニウム(68.30 mg、0.2160 mmol)を、DCM(0.43 mL)中で窒素雰囲気下rtにて10 min混合した。DIPEA(0.09 mL、0.4860 mmol)を加え、反応混合物を30 min攪拌した。5-(ペンタフルオロエチル)-1,3-チアゾール-2-アミン(47.12 mg、0.2160 mmol)を加えた。バイアルに蓋を被せ、反応物をマイクロ波中80℃まで1

50

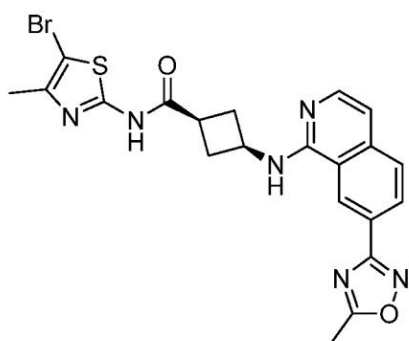
h加熱した。揮発性物質をin vacuoで除去し、粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(水中5~70% MeOH[0.1%FA])によって直接精製した。産物を含有する画分を2 g SCX-2カラムに通して濾過した。化合物をMeOH中の2N NH₃で放出させ、溶媒をin vacuoで除去したが、これにより所望の産物3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-N-[5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)チアゾール-2-イル]シクロブタンカルボキサミド(12.3mg、21%、0.0231mmol)が微細な黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z 525.1133 [M+H]⁺, Rt (U): 3.05 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.74-9.27 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 8.07-8.12 (m, 2H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 4.72 (ddt, J = 7.4, 9.3, 16.7 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (qd, J = 2.6, 7.8 Hz, 2H), 2.45 (qd, J = 2.6, 9.3 Hz, 2H).

10

【0379】

例97: N-(5-ブromo-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボキサミド

【化106】



20

3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[例96](265.00mg、0.8171mmol)およびビス(テトラメチレン)フルオロホルムアミジニウム(335.86mg、1.0622mmol)を、DCM(3.27mL)中で窒素雰囲気下rtにて10min混合した。DIPEA(0.64mL、3.6768mmol)を加え、反応混合物を30min攪拌した。5-ブromo-4-メチル-チアゾール-2-アミン(205.07mg、1.0622mmol)を加えた。バイアルに蓋を被せ、反応物をマイクロ波中80℃まで2h加熱した。揮発性物質をin vacuoで除去し、粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(水中5~70% MeOH[0.1%FA])によって直接精製した。産物を含有する画分を2 g SCX-2カラムに通して濾過した。化合物をMeOH中の2N NH₃で放出させ、溶媒をin vacuoで除去したが、これにより所望の産物N-(5-ブromo-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボキサミド(227.2mg、55%、0.4486mmol)が淡茶色固体として供給された。HPLC/MS m/z 531.1241 [M+H]⁺, Rt (U): 2.37 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.92-9.11 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 4.70 (tq, J = 7.4, 9.3 Hz, 1H), 3.07 (tt, J = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (qd, J = 2.6, 9.3 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H).

30

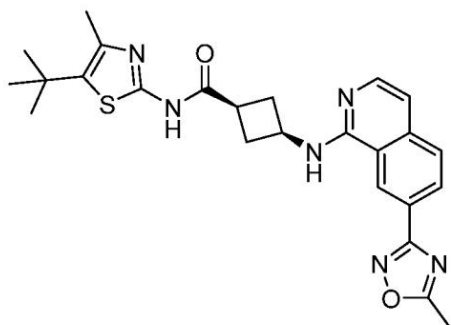
40

【0380】

例98: (1s,3s)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド

50

【化 107】



10

【0381】

例98.1.: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](900mg、3.96mmol)およびメチルシス-3-アミノ-シクロブタンカルボキシラート塩酸塩(820mg、4.95mmol)を、無水DCM(7.9mL)中でアルゴン雰囲気下rtにて混合した。DIPEA(3.3mL、18.81mmol)およびPyBroP(2.40g、5.15mmol)を加え、反応混合物をrtにて終夜撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中20~60% EtOAc)によって精製することで、1.09g(81%)のメチル(1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキシラートがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 339.1 [M+H]⁺, Rt (T): 1.05 min.

20

【0382】

例98.2.: メチル3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボキシラート(1.00g、2.96mmol)、THF(12mL)、MeOH(6mL)、および水(12mL)を、周囲温度にて混合した。水酸化リチウム(248mg、5.91mmol)を加え、反応混合物を1h撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5~30% MeOH[0.1%FA])によって精製することで、777mg(81%)の(1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボン酸がオフホワイト色結晶固体として生産された。HPLC/MS m/z: 325.1 [M+H]⁺, Rt (T): 0.97 min.

30

【0383】

例98.3.(1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボン酸(30mg、0.093mmol)および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(32mg、0.185mmol)を使用する例47.5について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量:24mg(52%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z: 477.2068 [M+H]⁺, Rt (U): 2.84 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

40

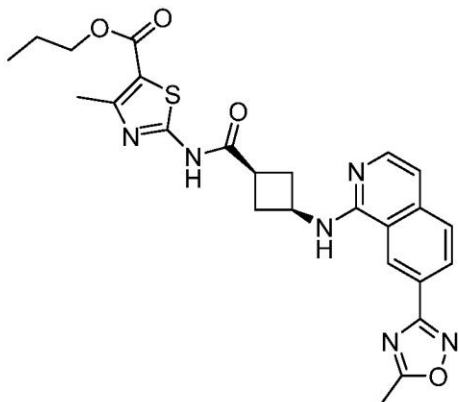
【0384】

以下の例も類似して合成した:

例99: プロピル 4-メチル-2-((1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 0 8】



10

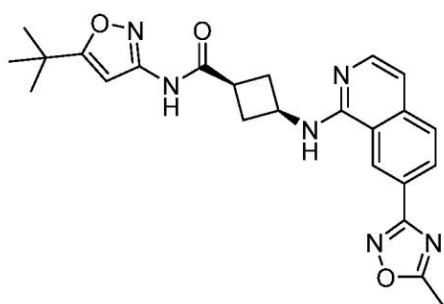
例47.5について記載されるとおりの調製により、プロピル4-メチル-2-((1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート(17mg、45%、0.0336mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 507.18, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.84 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (ddt, J = 16.8, 9.2, 7.3 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.11 (ddd, J = 17.5, 9.8, 7.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (qd, J = 9.4, 2.5 Hz, 2H), 1.68 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

【0385】

例100: (1s,3s)-N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド

【化 1 0 9】



30

3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[例96](30mg、0.093mmol)および3-アミノ-5-tert-ブチルイソキサゾール(26mg、0.185mmol)を使用する例48について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量:22mg(53%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 447.2133 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.62 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

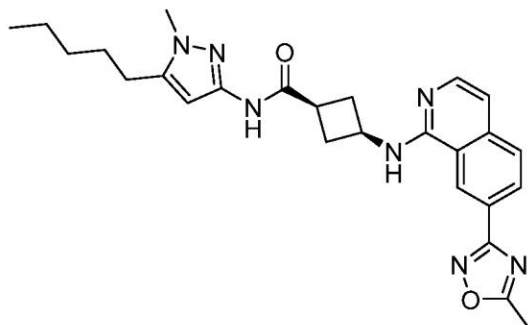
40

【0386】

例101: (1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-

50

イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド
【化110】

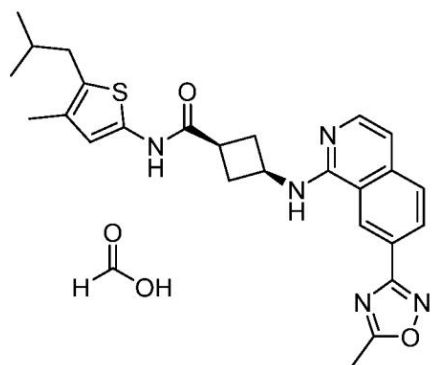


3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[例96](30mg、0.093mmol)および1-メチル-5-ペンチル-ピラゾール-3-アミン[例57](23mg、0.139mmol)を使用する例48について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量: 23mg(51%) オフホワイト色アモルファス固体。HPLC/MS m/z: 474.2615 [M+H]⁺, Rt (Q): 2.72 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 4H), 0.90-0.85 (m, 3H).

【0387】

例102: (1s,3s)-N-(5-イソブチル-4-メチルチオフエン-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミドギ酸塩酸塩

【化111】



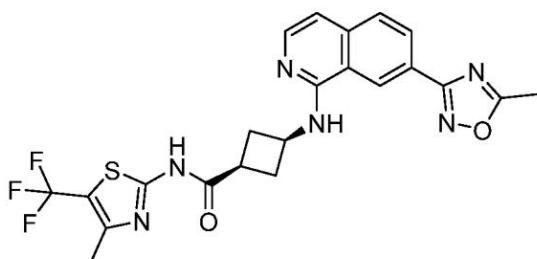
3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[例96]および5-イソブチル-4-メチル-チオフエン-2-アミンを使用する0について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量:41mg(35%)。HPLC/MS m/z: 476.21, [M+H]⁺, Rt (U): 2.99 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.68 (sext, J = 8.2 Hz, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.01

(s, 3H), 1.74 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0388】

例103: (1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

【化112】



10

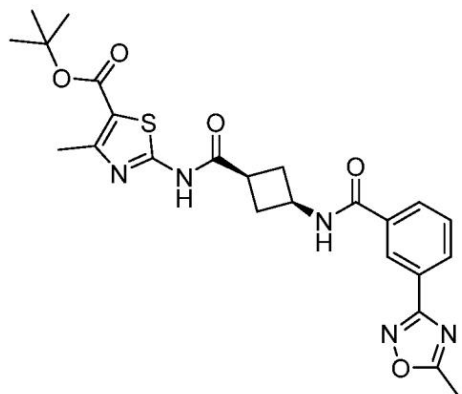
3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[例96]および4-メチル-5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-アミンを使用する例48について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量:7mg(12%)。HPLC/MS m/z: 489.13, [M+H]⁺, Rt (U): 2.90 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (s, 1H), 9.02-8.99 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 4.71 (ddt, J = 16.7, 9.2, 7.3 Hz, 1H), 3.12 (tt, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.40 (q, J = 1.8 Hz, 3H).

20

【0389】

例104: tert-ブチル 4-メチル-2-((1s,3s)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化113】



30

【0390】

例104.1: 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタンカルボン酸(200.00mg、0.9292mmol)、3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチル-プロパン-1-アミン塩酸塩(356.24mg、1.8583mmol)、HOBT(251.09mg、1.8583mmol)、およびtert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1](258.83mg、1.2079mmol)を、乾燥DMF(4.65mL)に溶解した。反応混合物を70℃にて終夜撹拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中10~70%EtOAc)による精製。材料をEtOAcに溶解し、HCl(1M)で洗浄した。in vacuoでの濃縮により、tert-ブチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタンカルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(152mg、37%、0.340mmol)が供給さ

40

50

れた。HPLC/MS m/z : 412.19, $[M+H]^+$, R_t (P): 1.64 min.

【0391】

例104.2.: tert-ブチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタンカルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(152.00mg、0.3694mmol)を、tert-ブタノール(1.34mL)に溶解した。ジオキサン中のHCl(2.77mL、11.081mmol)を加え、反応混合物をrtにて1h攪拌した。揮発性物質を真空下で除去した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって精製し、MeOH中の2M NH_3 で溶離させる前にMeOHで洗浄することで、tert-ブチル2-[(3-アミノシクロブタンカルボニル)アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(106mg、92%、0.3404mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 312.15, $[M+H]^+$, R_t (P): 1.20 min.

10

【0392】

例104.3: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(15.00mg、0.0735mmol)およびBTFFH(30.20mg、0.0955mmol)を、DCM(0.15mL)中でアルゴン雰囲気下rtにて混合した。DIPEA(0.06mL、0.3306mmol)を加え、反応混合物を30min攪拌した。tert-ブチル2-[(3-アミノシクロブタンカルボニル)アミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(22.88mg、0.0735mmol)を加えた。バイアルに蓋を被せ、反応物を80℃まで45min加熱した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH)によって精製することで、tert-ブチル4-メチル-2-((1s,3s)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート(22mg、60%、0.0442mmol)が無色アモルファス固体として供給された。HPLC/MS m/z : 498.18, $[M+H]^+$, R_t (U): 1.57 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 9.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 5H), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

20

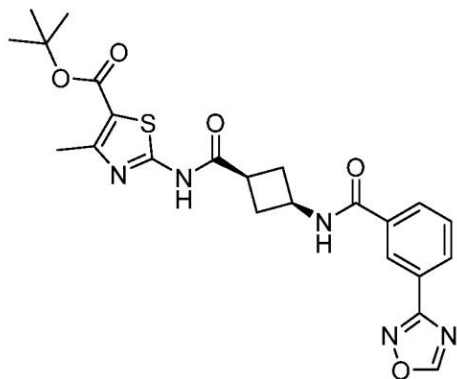
【0393】

以下の例も類似して調製した:

例105: tert-ブチル 2-((1s,3s)-3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化114】

30



40

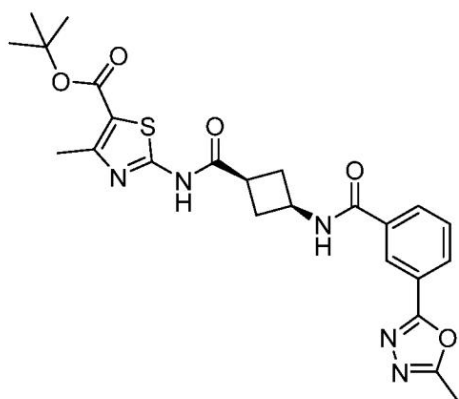
14mg(39%)。HPLC/MS m/z : 484.16, $[M+H]^+$, R_t (U): 3.22 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 9.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.02 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.69 (td, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 9.4, 7.4 Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 5H), 2.40-2.28 (m, 2H), 1.52 (d, J = 2.4 Hz, 9H).

【0394】

例106: tert-ブチル 4-メチル-2-((1s,3s)-3-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-

50

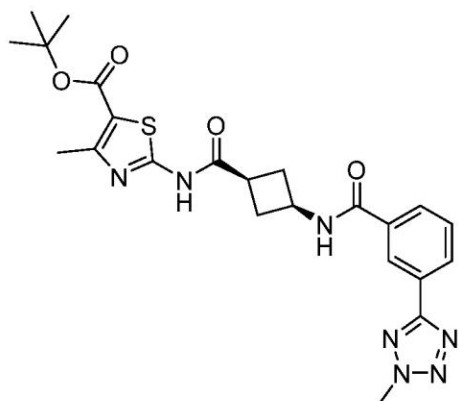
2-イル)ベンズアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
【化115】



20mg(55%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 498.18, $[M+H]^+$, R_t (U): 3.13 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (ddt, J = 12.0, 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (ddt, J = 17.0, 9.3, 7.6 Hz, 1H), 3.08 (tt, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.56-2.47 (m, 5H), 2.37 (qd, J = 9.4, 2.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

【0395】

例107: tert-ブチル-4-メチル-2-((1s,3s)-3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート
【化116】



20mg(50%)。HPLC/MS m/z : 498.19, $[M+H]^+$, R_t (U): 3.20 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.08 (tt, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 5H), 2.37 (qd, J = 9.4, 2.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

【0396】

例108: tert-ブチル 2-((1s,3s)-3-((7-クロロイソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

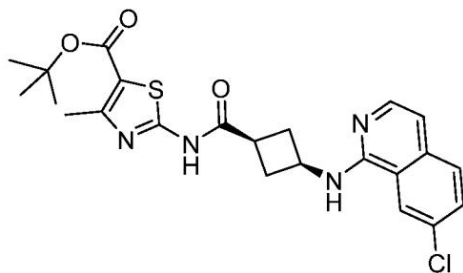
20

30

40

50

【化 1 1 7】



10

【0 3 9 7】

例108.1: 7-クロロイソキノリン(0.15g、0.9169mmol)をCHCl₃(2.86mL)に溶解し、氷浴中で冷やした。mCPBA(0.24g、1.0885mmol)を加えた。反応物を氷浴中で2h撹拌した。rtまで温め、さらにCHCl₃(1mL)を加えた。K₂CO₃(0.51g、3.6675mmol)を加え、混合物を無水MgSO₄のパッドに通して濾過する前に、rtにて3h撹拌した。濾過物をin vacuoで濃縮することで、7-クロロ-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム(0.15g、91%、0.8352mmol)がオフホワイト色粉末として生産された。HPLC/MS m/z: 180.04, [M+H]⁺, Rt (P): 0.93 min.

【0 3 9 8】

例108.2.: 7-クロロ-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム(30mg、0.1670mmol)をDCM(0.70mL)に溶解/懸濁し、tert-ブチル2-[(3-アミノシクロブタンカルボニル)アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート[例104](57.22mg、0.1837mmol)を、これに続き素早くDIPEA(0.09mL、0.5011mmol)を加えた。この溶液へPyBroP(101.23mg、0.2171mmol)を加え、混合物をrtにて終夜撹拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中20~70%EtOAc)、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄する精製により、tert-ブチル2-((1s,3s)-3-((7-クロロイソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(36mg、46%、0.0761mmol)が帯黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 473.14, [M+H]⁺, Rt (U): 3.03 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 10.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.82 (ddt, J = 12.1, 6.8, 3.1 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

20

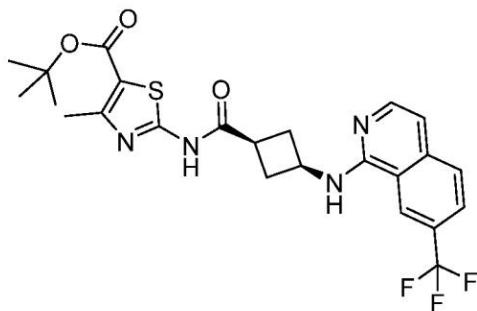
30

【0 3 9 9】

以下の例も類似して調製した:

例109: tert-ブチル 4-メチル-2-((1s,3s)-3-((7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシレート

【化 1 1 8】



40

16mg(22%) 黄色粉末。HPLC/MS m/z: 507.17, [M+H]⁺, Rt (U): 3.17 min. ¹

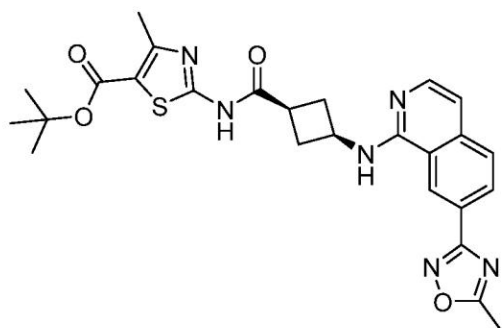
50

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 10.57 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 1H), 3.07 (quint, J = 8.6 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 12.0, 6.4, 3.1 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

【0400】

例110: tert-ブチル 4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

【化119】



10

【0401】

例110.1: 2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸(3.00g、18.97mmol)、DMAP(232mg、1.90mmol)、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(4.36g、22.76mmol)を、アルゴン雰囲気下で無水DMF(38mL)に溶解した。無水tert-ブタノール(36mL、379.31mmol)を加え、反応混合物を80℃にて2h撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水(100mL)と混合してEtOAcで抽出した(3 x 75mL)。合わせた有機層を、飽和NaCl(3 x 50mL)で洗浄してMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中20~60% EtOAc)によって精製することで、2.10g(52%)のtert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートがオフホワイト色結晶固体として生産された。HPLC/MS m/z : 215.0866 $[M+H]^+$, R_t (X): 2.21 min.

20

30

【0402】

例110.2.: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[0](30mg、0.093mmol)およびtert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(50mg、0.234mmol)を使用する0について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量:33mg(53%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 521.1965 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.92 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

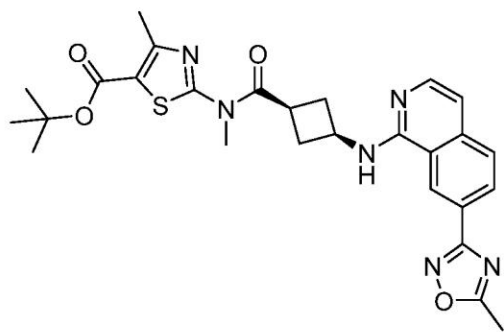
40

【0403】

例111: tert-ブチル 4-メチル-2-[メチル-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 2 0】



10

【0 4 0 4】

例111.1: tert-ブチルアセトアセタート(0.50mL、3.02mmol)およびピリジン(0.24 mL、3.02mmol)を、無水EtOH(6.0mL)に溶解し、70℃にて15min加熱した。混合物を次いでrtまで冷やし、ヨウ素(765mg、3.015mmol)およびN-メチルチオ尿素(544 mg、6.03mmol)の添加をそれに続けた。反応混合物をrtにて1h攪拌した。次いで、反応混合物を50℃にて終夜加熱した。反応混合物をrtまで冷やし、水(20mL)で希釈した。固体Na₂O₃S₂を加え、5min攪拌した。混合物をEtOAc(50mL)と混合した。水性層を分離し、有機層を飽和NaCl(2 x 20mL)で洗浄して無水MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中10~80% EtOAc)によって精製することで、tert-ブチル4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボキシラートとtert-ブチル2-[2-(メチルアミノ)チアゾール-4-イル]アセタートの、145mg(17%)の4:1混合物がオフホワイト色固体として生産されたが、これをさらなる精製はせずに次の反応に使用した。tert-ブチル 4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボキシラート: HPLC/MS m/z: 173.0 [M-C₄H₈]⁺, Rt (T): 1.24 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). tert-ブチル 2-[2-(メチルアミノ)チアゾール-4-イル]アセタート: 229.1 [M+H]⁺, Rt (T): 1.08 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.38 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H).

20

30

【0 4 0 5】

例111.2: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[0](34mg、0.104mmol)およびtert-ブチル4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボキシラート(30mg、0.104mmol)を使用する0について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量: 7.3 mg(13%) 無色固体。HPLC/MS m/z: 535.2119 [M+H]⁺, Rt (U): 3.01 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.51-2.44 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

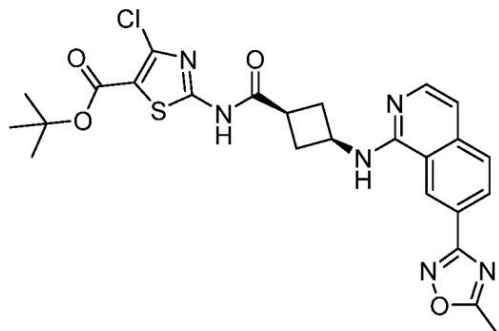
40

【0 4 0 6】

例112: tert-ブチル 4-クロロ-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 2 1】



10

【0 4 0 7】

例112.1: tert-ブチル(5-カルボキシ-4-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)カルバマート(500mg、1.79mmol)およびDMAP(22mg、0.179mmol)を、無水DMF(3.6mL)中でアルゴン雰囲気下rtにて混合した。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(413mg、2.15mmol)および無水2-メチル-2-プロパノール(3.4mL、35.9mmol)を連続して加えた。反応混合物を60℃にて加熱した。2つの副産物の形成に起因し、反応を3h後に停止した。反応混合物をrtまで冷やし、0.5M HCl(50mL)と混合してEtOAcで抽出した(3 x 30mL)。合わせた有機層を、飽和NaCl(3 x 20mL)で洗浄して無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0~30% EtOAc)によって精製することで、100mg(17%)のtert-ブチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロ-チアゾール-5-カルボキシラートが無色粉末として生産された。HPLC/MS m/z: 357.0648 [M+Na]⁺, Rt (U): 3.47 min.

20

【0 4 0 8】

例112.2.: tert-ブチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロ-チアゾール-5-カルボキシラート(100mg、0.299mmol)および無水2-メチル-2-プロパノール(1.1mL、11.95mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて混合した。ジオキサン中の4M HCl(2.2mL、8.96mmol)を加え、反応混合物を氷浴中で素早く冷却し、次いでrtまでゆっくり自然昇温させた。より多くのジオキサン中の4M HCl(0.75mL、2.99mmol)を加え、混合物を周囲温度にて攪拌し続けた。反応を2d後に停止した[注記: まだいくらかの出発材料が存在していたが、エステルの切断が問題になった]。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料は、さらなる精製はせずに次の反応に使用した。HPLC/MS m/z: 179.0 [M-C₄H₈]⁺, Rt (P): 1.37 min.

30

【0 4 0 9】

例112.3.: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[0](47mg、0.144mmol)およびtert-ブチル2-アミノ-4-クロロ-チアゾール-5-カルボキシラート塩酸塩(30mg、0.111mmol)を使用する0について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量: 2.8mg(5%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z: 541.1420 [M+H]⁺, Rt (U): 2.96 min. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-d₄) δ 8.96-8.93 (m, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.1, 0.9 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.56-2.49 (m, 2H), 1.57 (s, 9H).

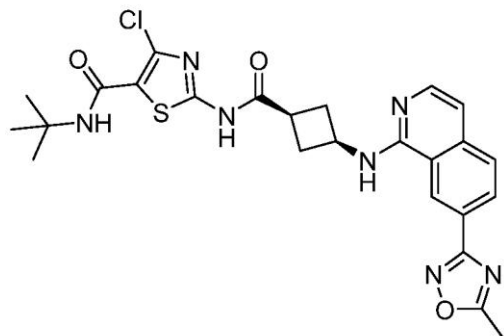
40

【0 4 1 0】

例113: N-tert-ブチル-4-クロロ-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキサミド

50

【化 1 2 2】



10

【0 4 1 1】

例113.1.: tert-ブチル(5-カルボキシ-4-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)カルバマート(480mg、1.72mmol)およびBTFFH(708mg、2.24mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにてマイクロ波バイアル中の無水DCM(3.4mL)中で混合した。DIPEA(1.36mL、7.75mmol)を加え、混合物をrtにて30min攪拌し続けた。tert-ブチルアミン(0.36mL、3.44mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波照射下80℃にて1h加熱した。混合物をrtまで冷やし、揮発性物質を減圧下で除去した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0~40% EtOAc)によって精製することで、201mg(35%)のtert-ブチルN-[5-(tert-ブチルカルバモイル)-4-クロロ-チアゾール-2-イル]カルバマートが無色アモルファス固体として生産された。HPLC/MS m/z: 334.1 [M+H]⁺, Rt (U): 3.12 min.

20

【0 4 1 2】

例113.2.: tert-ブチルN-[5-(tert-ブチルカルバモイル)-4-クロロ-チアゾール-2-イル]カルバマート(200mg、0.60mmol)およびジオキサン中の4M HCl(4.5mL、18.0mmol)を、アルゴン雰囲気下0℃にて混合した。反応混合物を周囲温度まで自然昇温させ、6h攪拌した[4h後に追加のジオキサン中の4M HCl(1.5mL、6.00mmol)を加えた]。反応混合物を減圧下で濃縮することで、160mg(99%)の2-アミノ-N-tert-ブチル-4-クロロ-チアゾール-5-カルボキサミド塩酸塩がオフホワイト色粉末として生産された。HPLC/MS m/z: 234.0648 [M+H]⁺, Rt (U): 2.36 min.

30

【0 4 1 3】

例113.3.: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[例96](47mg、0.144mmol)および2-アミノ-N-tert-ブチル-4-クロロ-チアゾール-5-カルボキサミド塩酸塩(30mg、0.111mmol)を使用する0について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量:19mg(31%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z: 540.1576 [M+H]⁺, Rt (U): 2.77 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.59 (s, 1H), 9.02-8.99 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

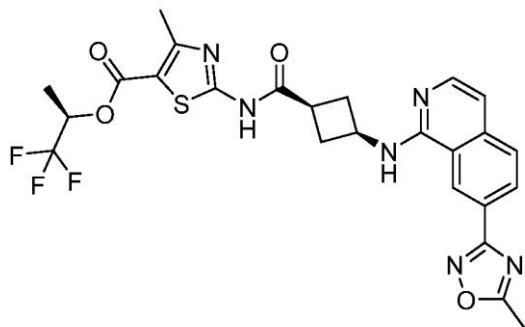
40

【0 4 1 4】

例114: [(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 2 3】



10

【0 4 1 5】

例114.1.: (2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(250mg、2.19mmol)、DMAP(27mg、0.22mmol)、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(462mg、2.41mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水DMF(4.4mL)中で混合した。2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸(381mg、2.41mmol)を加え、反応混合物を60℃にて終夜加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷やし、水(100mL)と混合し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃(50mL)、飽和NaCl(2 x 50mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中10~70% MeOH[0.1%FA])によって精製することで、61mg(11%)の[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 255.0418 [M+H]⁺, Rt (U): 2.55 min.

20

【0 4 1 6】

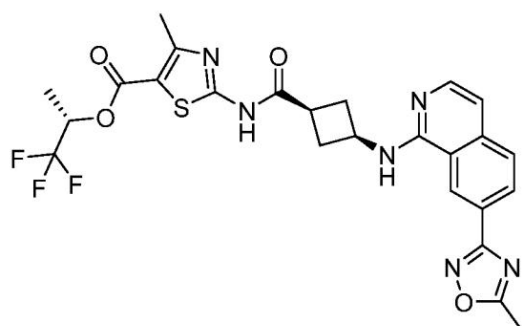
例114.2.: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[0](30mg、0.093mmol)および[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(26mg、0.102mmol)を使用する0について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量:37mg(69%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z: 561.1533 [M+H]⁺, Rt (U): 2.93 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.62 (s, 1H), 9.02-8.99 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 5.63 (hept, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

30

【0 4 1 7】

例115: [(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

【化 1 2 4】



40

50

【0418】

例115.1.: (2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(250mg、2.19mmol)および2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸(381mg、2.41mmol)を使用する0に記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量:69mg(12%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z: 255.0418 [M+H]⁺, Rt (U): 2.55 min.

【0419】

例115.2.: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[0](30mg、0.093mmol)および[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(26mg、0.102mmol)を使用する0について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量:41mg(75%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z: 561.1528 [M+H]⁺, Rt (U): 2.92 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.62 (s, 1H), 9.02-8.99 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 5.67-5.59 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

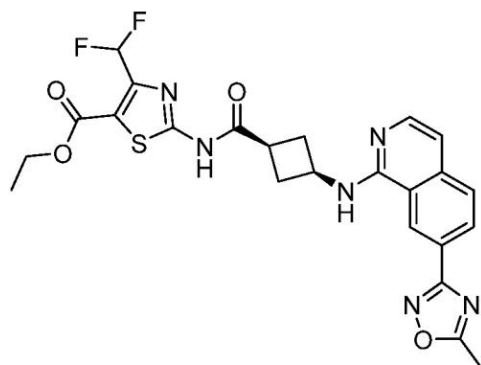
10

【0420】

例116: エチル-4-(ジフルオロメチル)-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

20

【化125】



30

【0421】

例116.1.: エチル2-クロロ-4,4-ジフルオロアセトアセタート(200mg、1.00mmol)およびチオ尿素(151mg、2.00mmol)を、アルゴン雰囲気下マイクロ波バイアル中の無水EtOH(1.00mL)中で混合した。反応混合物を100℃にてマイクロ波照射によって1h加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルと混合した。形成された沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥することで、111mg(50%)のエチル2-アミノ-4-(ジフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキシラートがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 223.0349 [M+H]⁺, Rt (X): 2.04 min.

40

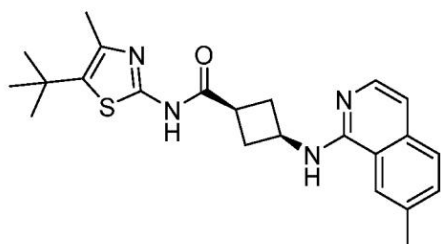
【0422】

例116.2.: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[0](30mg、0.093mmol)およびエチル2-アミノ-4-(ジフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキシラート(23mg、0.102mmol)を使用する0について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量:31mg(63%) 無色粉末。HPLC/MS m/z: 529.1456 [M+H]⁺, Rt (X): 2.86 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 (br s, 1H), 9.02-8.99 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1

50

H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 53.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
【0423】

例117: N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボキサミド
【化126】



10

【0424】

例117.1.: cis-3-アミノシクロブタンカルボン酸塩酸塩(463mg、3.05mmol)および炭酸ナトリウム(1.08g、10.2mmol)を、アルゴン雰囲気下無水NMP(4.07mL)中で混合し、rtにて10min攪拌した。1-クロロ-7-メチルイソキノリン(362mg、2.04mmol)を加えて反応混合物を170℃にて加熱し、副生成物の形成に起因し48h後に反応を停止した。反応混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5~50% MeOH[0.1%FA])によって精製することで、98mg(17%)の3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボン酸がオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 257.1 [$M+H$] $^+$, Rt (U): 1.71 min.

20

【0425】

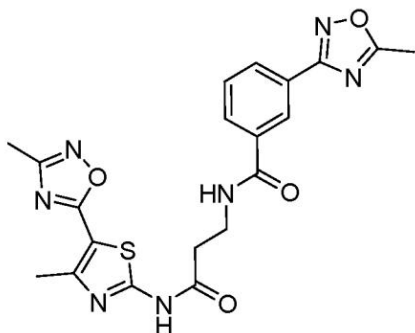
例117.2.: 3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]シクロブタンカルボン酸(30mg、0.117mmol)および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(40mg、0.234mmol)を使用する0に記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量:17mg(35%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 409.2048 [$M+H$] $^+$, Rt (U): 2.90 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 5H), 1.36 (s, 9H).

30

【0426】

例118: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(3-((4-メチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド
【化127】

40



【0427】

50

例118.1.: メチル4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート[0](60.00mg, 0.1397mmol)を、水酸化ナトリウム(111.77mg, 2.7943mmol)を加える前に、MeOH(1.00mL)および水(1.00mL)に懸濁した。反応物を55℃まで加熱したが、溶解はしなかった。THF(1.00mL)を加えたら反応混合物は均質に(homogenous)なり、55℃にて1hr 20min攪拌した。LCMSは、ほぼ完全な変換およびいくらかの分解(degradation)産物を示した。混合物を氷浴中で冷やし、1M HCl(~4mL)で酸性化してin vacuoで濃縮した。粗製物をEtOAc(25mL)と水(25mL)との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。in vacuoでの濃縮により、無色粉末の4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボン酸(14mg、24%、0.0337mmol)が与えられた。純度90%(UV)。この材料はさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 416.1 [M+H]⁺, Rt (P): 1.81 min.

10

【0428】

例118.2.: 無水DMF(0.70mL)中の4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボン酸(14.00mg、0.0337mmol)へ、EDC.HCl(7.43mg、0.0388mmol)およびHOBt(5.46mg、0.0404mmol)を加えた。反応混合物を、アセトアミドオキシム(3.25mg、0.0438mmol)の添加の前に、窒素下rtにて30min攪拌した。反応混合物をrtにて17h攪拌したところ、LCMSは、[(Z)-1-アミノエチリデンアミノ]4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラートへの良好な変換を示した。凝縮器を加え、次いで環化を実施するために、熱風遮蔽(blast shield)の後ろで反応物を窒素下100℃まで21h加熱した。揮発性物質をin vacuoで除去し、粗製物を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(3-((4-メチル-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド(1.2mg、8%、0.0026mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 454.1 [M+H]⁺, Rt (R): 1.31 min. ¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 11.42 (broad s, 1H), 8.54 (td, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

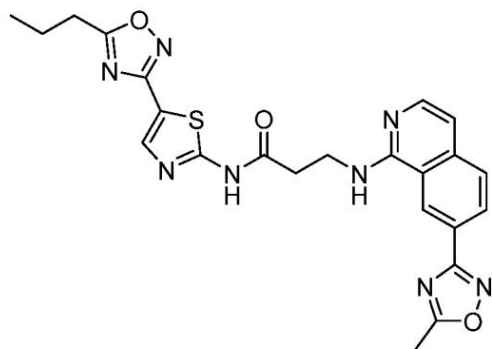
20

30

【0429】

例119: 3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)チアゾール-2-イル)プロペンアミド

【化128】



40

【0430】

例119.1.: N-(5-シアノチアゾール-2-イル)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

50

-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド[0](37.40mg、0.0922mmol)およびTEA(0.01mL、0.0922mmol)を、[bmim]OAc(0.18mL)中80℃にて加熱した。次いでヒドロキシカルバミン塩酸塩(12.82mg、0.1845mmol)を加え、その結果得られた溶液を1.5h撹拌した。溶液をrtまで冷却し、水(15mL)とEtOAc(10mL)との間で分配した。水性相をEtOAcで抽出した(2x10mL)。有機層を合せて硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮することで、N-[5-[(Z)-N'-ヒドロシカルバミドイル]チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド(40mg、99%、0.0912mmol)が無色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 439.14, [M+H]⁺, Rt (P): 1.00 min.

【0431】

例119.2.: 酪酸(0.01mL、0.0597mmol)、N-[5-[(Z)-N'-ヒドロシカルバミドイル]チアゾール-2-イル]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパンアミド(21.80mg、0.0497mmol)、およびEDC.HCl(11.44mg、0.0597mmol)を、窒素雰囲気下MeCN(0.17mL)とTHF(0.17mL)との混合物に懸濁した。その結果得られた溶液をrtにて17h撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去することで、N-[(Z)-N'-ヒドロキシ-C-[2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-イル]カルボンイミドイル]ブタンアミドが供給された。HPLC/MS m/z: 509.18, [M+H]⁺, Rt (P): 1.25 min.

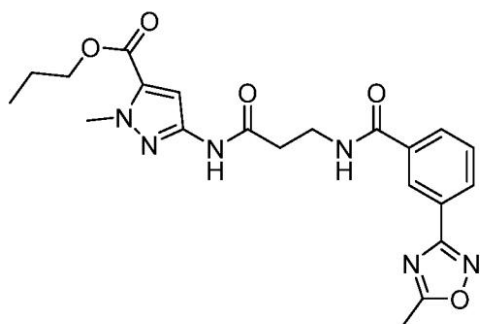
【0432】

例119.3.: DMSO(0.30mL)中のN-[(Z)-N'-ヒドロキシ-C-[2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-イル]カルボンイミドイル]ブタンアミド(25.29mg、0.0497mmol)の溶液へ、水酸化カリウム(11.16mg、0.1989mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて1.5h撹拌した。追加の水酸化カリウム(4eq.)を加え、その結果得られた溶液をrtにて1.5h撹拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~80% MeOH(+0.1%ギ酸))、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄して精製することで、3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド(7mg、29%、0.0143mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 491.16, [M+H]⁺, Rt (U): 2.62 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.91-8.87 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 3.84 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (dt, J = 10.0, 7.1 Hz, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.80 (sext, J = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0433】

例120: プロピル-1-メチル-3-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【化129】



10

20

30

40

50

3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸[0](49.58mg、0.1801mmol)、プロピル5-アミノ-2-メチルピラゾール-3-カルボキシラート(30.00mg、0.1637mmol)、およびHATU(87.17mg、0.2292mmol)を、rtにて乾燥DMF(1.09mL)に溶解した。DIPEA(0.04mL、0.2456mmol)を加え、反応混合物をrtにて終夜撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、NH₄Clの溶液、水(2 x)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O +0.1%ギ酸)によって精製することで、プロピル1-メチル-3-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート(54mg、75%、0.1226mmol)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 441.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.29 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H, NH), 8.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NH), 8.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

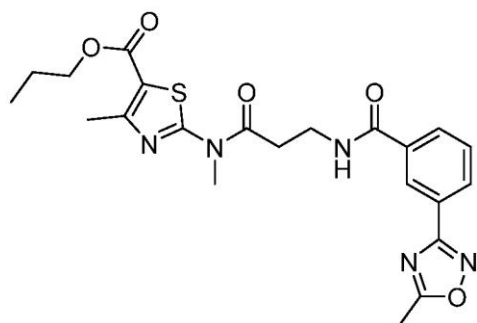
【0434】

以下の例も類似して調製した:

例121: プロピル-4-メチル-2-(N-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

20

【化130】



30

15mg(14%)、無色粉末。HPLC/MS m/z: 472.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.42 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85-8.79 (m, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 8.13 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

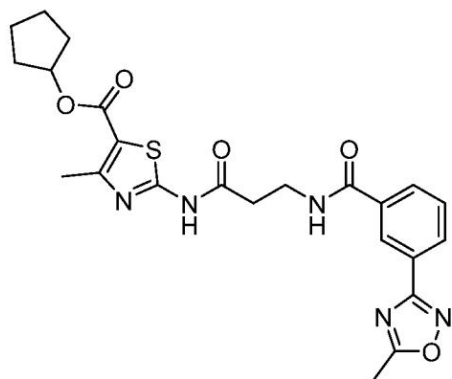
【0435】

例122: シクロペンチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

40

50

【化 1 3 1】



10

4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボン酸[0](30.00mg, 0.0722mmol)を、rtにて乾燥DCM(1.00mL)に溶解した。二塩化オキサリル(0.06mL、0.7222mmol)を、これに続き数滴のDMFを加えた。反応混合物を、溶媒を減圧下で除去する前にrtにて2h攪拌し、シクロペンタノール(1.00mL)を加えた。反応混合物をrtにて4h攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100%MeOH/H₂O +0.1%ギ酸)によって精製することで、シクロペンチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート(8mg、23%、0.0165mmol)がオフホワイト色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 484.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.43 min. ¹H NMR (500 MHz, Acetone-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 2H).

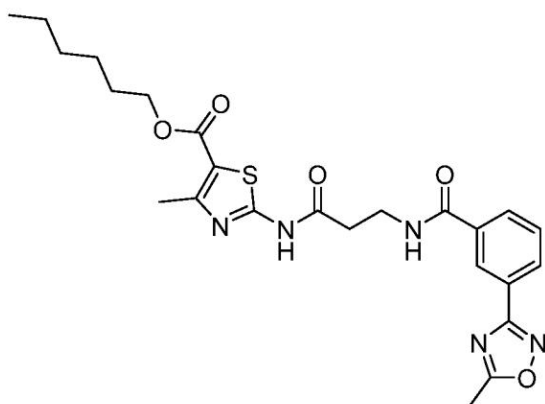
20

【0 4 3 6】

例123: ヘキシル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

30

【化 1 3 2】



40

【0 4 3 7】

例123.1.: 4-メチル-2-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボン酸[0](60.00mg, 0.1444mmol)を、rtにて乾燥DMF(1.00mL)に溶解した。ピリジン(0.07mL、0.1733mmol)および(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)2,2,2-トリフルオロアセタート(0.03mL、0.1733mmol)を加え、混合物をrtにて1h、および60℃にて終夜攪拌した。反応混合物をE

50

tOAcで希釈して水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O +0.1%ギ酸)によって精製することで、(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)4-メチル-2-[3-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(28mg、33%、0.0482mmol)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 582.1, [M+H]⁺, Rt (Q): 3.29 min.

【0438】

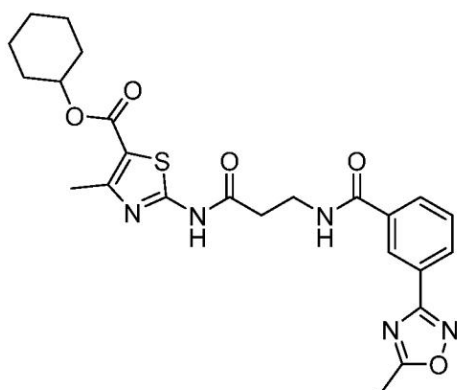
例123.2.: ヘキサン-1-オール(0.60mL、4.7803mmol)を、(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)4-メチル-2-[3-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(20.00mg、0.0344mmol)へrtにて加えた。DMF(0.50mL)を加えた。反応混合物をrtにて20min、65℃にて2h、および100℃にて3h撹拌した。DMAP(3mg)を加え、反応混合物を100℃にて1h撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈して水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O +0.1%ギ酸)によって精製することで、ヘキシル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(14mg、81%、0.0280mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 500.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.54 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 4H), 0.90-0.82 (m, 3H).

【0439】

以下の例も類似して調製した:

例124: シクロヘキシル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化133】



11mg(36%)、無色粉末。HPLC/MS m/z: 498.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.49 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.44-1.31 (m, 3H).

【0440】

例125: 4-アミノブチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート塩酸塩

10

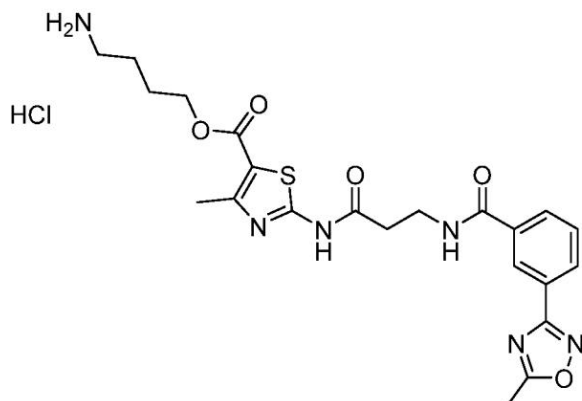
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

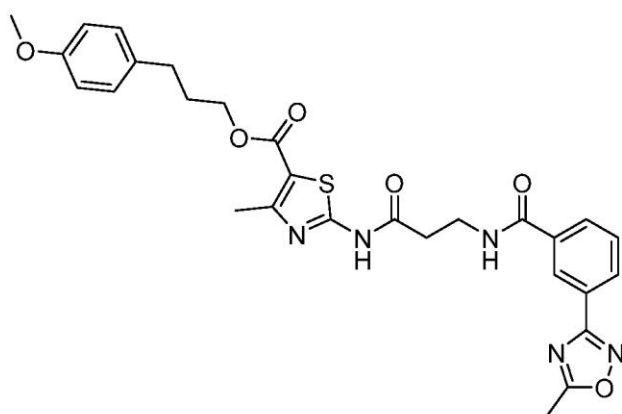
tert-ブチルN-(4-ヒドロキシブチル)カルバマートを類似の手順において使用し、ジオキサン中のHCl(1.04mL、50eq.、4.1762mmol)を使用するrtでの3h脱保護をそれに続けた。溶媒を減圧下で除去することで、4-アミノブチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(43mg、98%、0.0822mmol)塩酸塩がクリーム色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 487.2, [M+H]⁺, Rt (R): 0.98 min. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 8.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 4H).

20

【0 4 4 1】

例126: 3-(4-メトキシフェニル)プロピル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化 1 3 5】



30

20mg(67%)、無色粉末。HPLC/MS m/z: 564.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.52 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H).

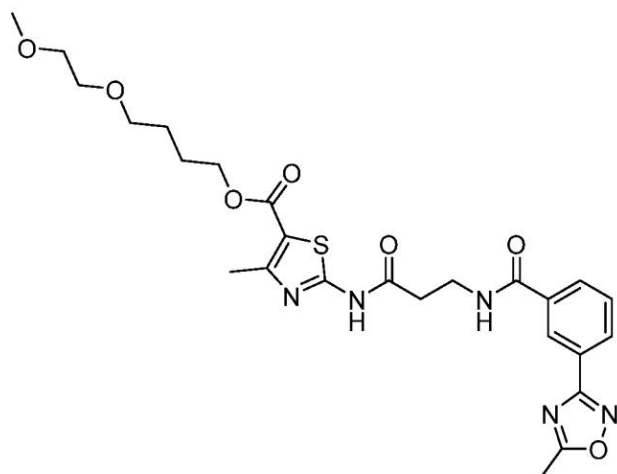
40

【0 4 4 2】

例127: 4-(2-メトキシエトキシ)ブチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 3 6】



10

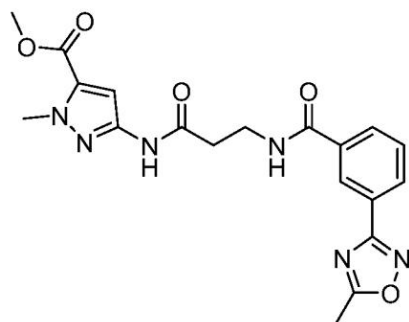
23 mg (61%)、クリーム色粉末。HPLC/MS m/z : 546.2, $[M+H]^+$, R_t (R): 1.35 min. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.49-8.47 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.96 (ddd, $J = 7.9, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 7.8, 0.6$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H).

20

【0 4 4 3】

例128: メチル-2-メチル-5-[3-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]ピラゾール-3-カルボキシラート

【化 1 3 7】



30

42 mg (56%)、無色綿毛状粉末。HPLC/MS m/z : 413.16 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.15 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.82 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.52-8.43 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 8.03 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

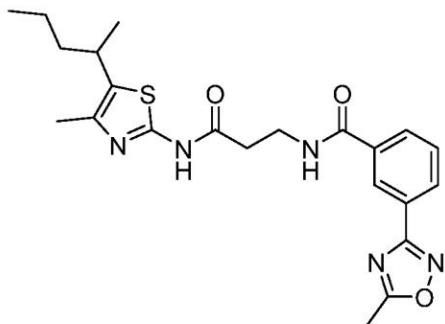
40

【0 4 4 4】

例129: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(3-((4-メチル-5-(ペンタン-2-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド

50

【化 1 3 8】



10

【0 4 4 5】

例129.1.: 4-メチルヘプタン-2-オン(100.00mg、0.7800mmol)、チオ尿素(118.74mg、1.5599mmol)、および分子状ヨウ素(197.96mg、0.7800mmol)の混合物を、EtOH(1.56mL)に溶解し、80℃にて終夜加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、NaOHの水性溶液(1M)およびNaS₂O₅の水性溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中20~40%EtOAc)による精製により、4-メチル-5-(1-メチルブチル)チアゾール-2-アミン(20mg、14%、0.1085mmol)が黄色油として供給された。HPLC/MS m/z: 185.1, [M+H]⁺, Rt (R): 0.92 min.

20

【0 4 4 6】

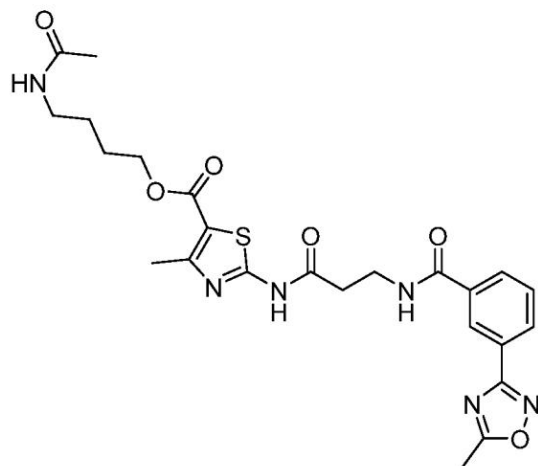
例129.2.: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(3-((4-メチル-5-(ペンタン-2-イル)チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミドを、0と類似の手順において4-メチル-5-(1-メチルブチル)チアゾール-2-アミン(12mg、28%、0.0272mmol)を使用し、茶色の粉末として調製した。HPLC/MS m/z: 442.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.49 min. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.62-1.46 (m, 2H), 1.31-1.19 (m, 5H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H) (1 x NHは観察されなかった).

30

【0 4 4 7】

例130: 4-アセトアミドブチル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化 1 3 9】



40

酢酸アセチル(6.58uL、0.0696mmol)および4-アミノブチル4-メチル-2-[3-[[3-(

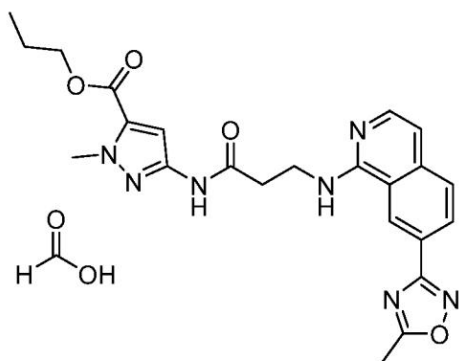
50

5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート塩酸塩[0](28.00mg, 0.0535mmol)を、rtにて乾燥THF(0.50mL)に溶解した。TEA(22.39uL, 0.1606mmol)を加え、反応混合物をrtにて1h攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDMSO(0.5mL + 0.3mL)に溶解し、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O + 0.1%ギ酸)によって精製することで、4-アセトアミドブチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(20mg、71%、0.0378mmol)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 529.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.23 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H).

10

【0448】

例131: プロピル-1-メチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートギ酸塩【化140】



20

3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸[0](16.05mg、0.0538mmol)、HOBt(14.54mg、0.1076mmol)、EDC.HCl(20.63mg、0.1076mmol)、およびプロピル5-アミノ-2-メチルピラゾール-3-カルボキシラート(11.83mg、0.0646mmol)を、乾燥DMF(0.29mL)に溶解した。反応混合物を60℃まで加温し、終夜攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O + 0.1%ギ酸)によって精製することで、プロピル1-メチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートギ酸塩(11mg、44%、0.0237mmol)が黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 464.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.18 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.90-8.87 (m, 1H), 8.23-8.18 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.73 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.74-1.66 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

40

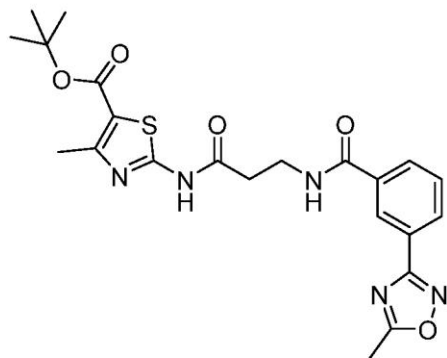
【0449】

以下の例も、類似の手順によって調製した:

例132: Tert-ブチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 4 1】



10

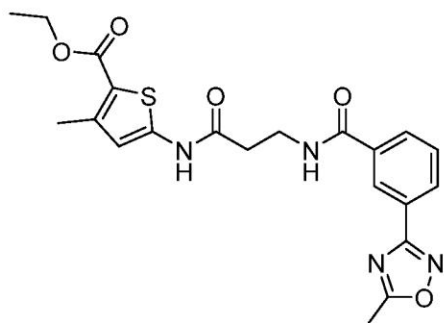
13 mg (36%)、わずかに黄色い粉末。HPLC/MS m/z : 472.17, $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.80 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.51 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H).

【0 4 5 0】

例133: エチル-3-メチル-5-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイルアミノ]チオフェン-2-カルボキシレート

20

【化 1 4 2】



30

6.8 mg (8%)、アモルファス無色固体。HPLC/MS m/z : 443.14 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.32 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

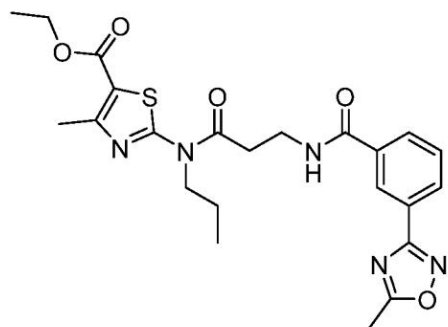
【0 4 5 1】

例134: エチル-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアミド)-N-プロピルプロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

40

50

【化 1 4 3】



10

【 0 4 5 2】

例134.1.: トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(227.61mg、1.0739mmol)を、DC E(3.58mL)中のエチル2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(100.00mg、0.5370mmol)およびプロパナール(0.12mL、1.6109mmol)の溶液へ加えた。酢酸(0.05mL、0.8055mmol)を加え、溶液をマイクロ波照射下80℃にて30min加熱した。反応混合物を飽和炭酸水素塩溶液(20mL)でクエンチし、DCM(20mL)で抽出した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、エチル4-メチル-2-(プロピルアミノ)チアゾール-5-カルボキシレート(129mg、105%、0.5650mmol)が黄色油として供給されたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 229.10, [M+H]⁺, Rt (P): 1.38 min.

20

【 0 4 5 3】

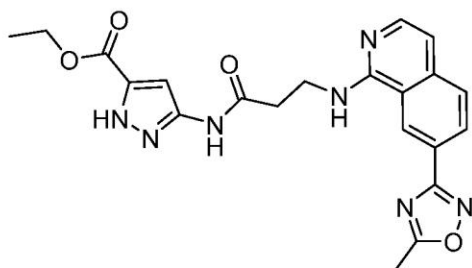
例134.2.: エチル4-メチル-2-(プロピルアミノ)チアゾール-5-カルボキシレートを、0と類似の手順において使用することにより、エチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-N-プロピルプロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート(15mg、11%、0.0309mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 486.18, [M+H]⁺, Rt (S): 3.16 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.72 (sext, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

【 0 4 5 4】

例135: エチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート。

【化 1 4 4】



40

3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパン酸[0](30.00mg、0.1006mmol)およびPyBrop (93.77mg、0.2011mmol)へ、無水DMF(0.63mL)に溶解されたエチル5-アミノ-1h-ピラゾール-3-カルボキシレート(18.72mg、0.1207mmol)を加えた。溶液へDIPEA(70.07 uL、0.4023mmol)を加

50

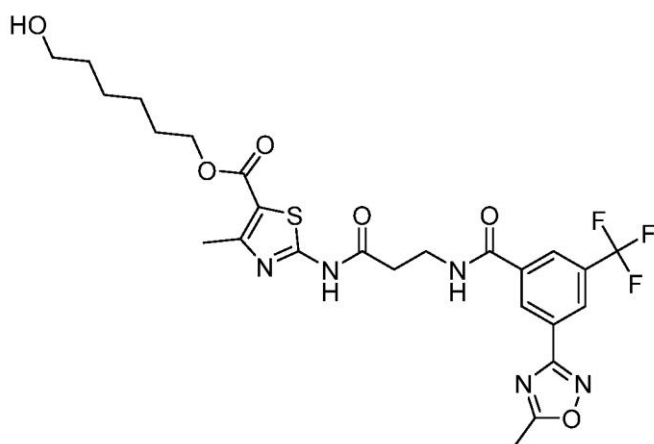
え、rtにて3d 攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~100% MeOH (両方に、+0.1%ギ酸改質剤))、これに続きイオン交換カラムSCX-IIによって精製し、MeOH中2M NH₃で溶離することで、エチル3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート(13mg、30%、0.0299mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 436.2 [M+H]⁺, Rt (U): 2.12 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.49 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.91-8.86 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (q, J = 6.9, 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

【0455】

例136: 6-ヒドロキシヘキシル 4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化145】



20

【0456】

例136.1.: DMF(97.16mL)中のメチル3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(5.50g、19.432mmol)とシアン化亜鉛(2.97g、25.261mmol)との混合物に、窒素を15min通気した。パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(1347.28mg、1.1659mmol)を加え、窒素で5minパージし、100℃にて3h加熱した。ブライン(800mL)へ加え、ジエチルエーテル(2 x 100mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(2 x 250mL)で洗浄した。硫酸マグネシウムで上乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~10% EtOAc)による精製により、メチル3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(4.03g、90%、17.564mmol)が供給された。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.53-8.48 (m, 2H), 8.09 (td, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

30

【0457】

例136.2.: メチル3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(533.60mg、2.3285mmol)およびTEA(0.32mL、2.3285mmol)を、[bmim]OAc(2.33mL)中で80℃にて加熱し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(323.62mg、4.657mmol)を加えた。溶液を80℃にて15min攪拌した。混合物をrtまで冷却し、水(50mL)を加えた。残渣をEtOAcで抽出した(3x25mL)。有機層を合わせ、ブライン(25mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中10~100% MeOH (両方に、+0.1%ギ酸))によって精製することで、メチル3-[(Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(390mg、64%、1.4875mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 263.1, [M+H]⁺, Rt (P): 0.95 min.

40

【0458】

50

例136.3.: 酢酸(0.08mL、1.4722mmol)、メチル3-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(386.00mg、1.4722mmol)、およびEDC.HCl(310.45mg、1.6194mmol)を、窒素雰囲気下MeCN(4.82mL)およびTHF(4.82mL)に溶解した。溶液をrtにて終夜撹拌した。まだ出発材料があった。EDC.HCl(0.2eq)および酢酸(0.2eq)を加え、溶液をrtにてさらに3h撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去することで、メチル3-(N-アセトキシカルバミミドイル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(450mg、100%、1.4792mmol)が無色油として供給されたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 305.1, [M+H]⁺, Rt (P): 1.32 min.

【0459】

例136.4.: DMSO(1.47mL)中のメチル3-(N-アセトキシカルバミミドイル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(447.87mg、1.4722mmol)の溶液へ、水酸化カリウム(272.60mg、4.8583mmol)を加えた。溶液をrtにて60min撹拌した。鹼化を実行するために水(1mL)を加えた。溶液を次いでrtにてさらに1h撹拌した。LC/MSは、予期されるカルボン酸への完全な変換を示した。水(20mL)を加え、水性層をEtOAc(20mL)で洗浄した。水性層を、数滴の発煙HCl(37%)を加えることによって酸性化(pHほぼ1まで)した。残渣をEtOAcで抽出した(3x20mL)。有機層を合わせてブライン(25mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて減圧下で濃縮することで、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(360mg、90%、1.3227mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 273.0 [M+H]⁺, Rt (P): 1.49 min.

【0460】

例136.5.: 3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸を、0と類似の手順を使用し、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を使用して調製した。HPLC/MS m/z: 344.1, [M+H]⁺, Rt (R): 1.21 min.

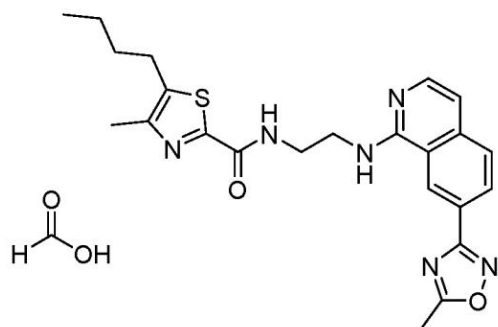
【0461】

例136.6.: 類似の手順 ヘキサン-1,6-ジオールを使用する0と類似の手順により、6-ヒドロキシヘキシル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(43mg、80%、0.0737mmol)がクリーム色の粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 584.2, [M+H]⁺, Rt (R): 1.46 min. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 8.75-8.70 (m, 1H), 8.46-8.40 (m, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 4.25 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 4H).

【0462】

例137: 5-ブチル-4-メチル-N-(2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)チアゾール-2-カルボキサミドギ酸塩

【化146】



10

20

30

40

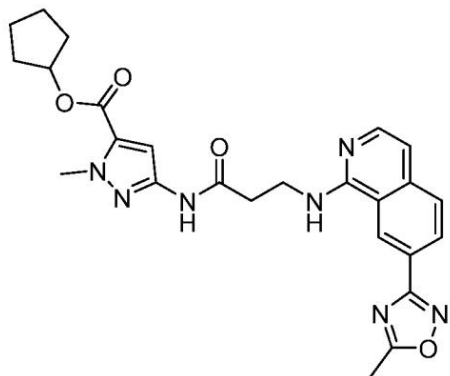
50

DMF(0.30 mL)中に5-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-カルボン酸(16.82 mg、0.0844 mmol)、HATU(48.13 mg、0.1266 mmol)、およびDIPEA(29.40 μ L、0.1688 mmol)を含有する攪拌溶液へ、N'-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]エタン-1,2-ジアミン[0](25.00 mg、0.0928 mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:40~90 % MeOH/H₂O +0.1 % 酢酸)によって精製することで、5-ブチル-4-メチル-N-(2-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)エチル)チアゾール-2-カルボキسامイドギ酸塩(8 mg、19%、0.0178 mmol)のクリーム色の粉末が供給された。HPLC/MS m/z: 451.2, [M+H]⁺, Rt (T): 1.28 min. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-d₄) δ 8.79 (s, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

【0463】

例138: シクロペンチル-1-メチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート
【化147】



20

【0464】

例138.1.: DCM(3.31 mL)中の3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(50.00 mg、0.3543 mmol)およびDMAP(4.33 mg、0.0354 mmol)の溶液へ、1M DCC(0.43 mL、0.4251 mmol)およびシクロペンタノール(0.32 mL、3.5428 mmol)を連続して加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜攪拌した。LCMSは完全な変換を示した。揮発性物質を真空下で除去し、粗産物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。残渣をDMSO(0.8 mL、RBFを0.3 mL DMSOで洗浄した)に溶解し、12 g C18 SNAP Ultraカラム上へロードした。カラムを水中20~70 % MeOH(+0.1 % 酢酸)で溶離した。チューブ7~10をSCX-IIカートリッジ(5 g)に通過させた。カラムをMeOHで、これに続きMeOH中の2Mアンモニア溶液で溶離した。塩基性画分を減圧下で濃縮することで、シクロペンチル5-アミノ-2-メチル-ピラゾール-3-カルボキシラート(35 mg、47%、0.1673 mmol)が無色油として供給された。HPLC/MS m/z: 210.13, [M+H]⁺, Rt (T): 1.22 min.

30

40

【0465】

例138.2.: シクロペンチル5-アミノ-2-メチル-ピラゾール-3-カルボキシラートを、0と類似の手順において使用することで、シクロペンチル2-メチル-5-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノイルアミノ]ピラゾール-3-カルボキシラート(8.8 mg、27%、0.0180 mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 490.22, [M+H]⁺, Rt (U): 2.67 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.91-8.85 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 H

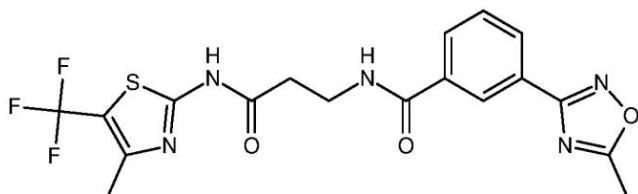
50

z, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.29 (dq, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (td, J = 7.0, 5.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.74 (dddd, J = 20.9, 11.9, 6.5, 3.5 Hz, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H).

【0466】

例139: 3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}-N-[4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロペンアミド

【化148】



10

【0467】

例139.1.: 4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-アミン(142.5mg、0.782mmol)、Boc-β-アラニン(177.6mg、0.939mmol)、およびHATU(446.0mg、1.173mmol)を、DMF(2.0mL)に溶解した。N-エチルジイソプロピルアミン(202.1mg、1.564mmol)を加え、茶色溶液をrtにて3h撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈して水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発乾固させた。油状残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、199mg薄茶色固体が生産されたが、これをジオキサン(3.0mL)に懸濁し、1,4-ジオキサン中のHCl(4M、3.2mL)で処置し、rtにて2h撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させることで、184mgの3-アミノ-N-[4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロペンアミド二塩酸塩が黄色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 254.1 [M+H]⁺, Rt (M): 1.18 min.

20

【0468】

例139.2.: 3-アミノ-N-[4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロペンアミド二塩酸塩(184.0mg、0.564mmol)、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(138.2mg、0.677mmol)、および[ジメチルアミノ-([1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-メチレン]-ジメチル-アンモニウム;ヘキサフルオロリン酸(257.4mg、0.677mmol)を、バイアル中に置き、DMF(2.5mL)に懸濁した。N-エチルジイソプロピルアミン(310.0μL、1.805mmol)を加え、透明茶色溶液をrtにて終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(40mL)で希釈して水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発乾固させた。油状残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、その結果得られた固体をアセトニトリルで粉砕して吸引濾過し、少量のアセトニトリルおよびtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、真空下60℃にて終夜乾燥させることで、167mg(67%)の3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}-N-[4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロペンアミドが無色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 440.1 [M+H]⁺, Rt (M): 1.60 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.62 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40-2.37 (m, 3H).

30

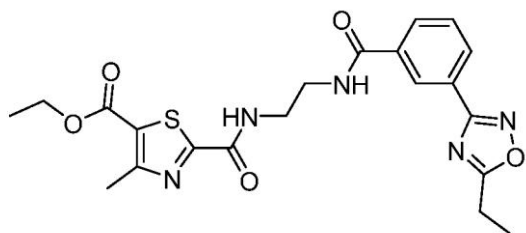
40

【0469】

例140: エチル-2-((2-(3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)エチル)-カルバモイル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 4 9】



【0 4 7 0】

例140.1.: クロロ(イソプロピル)マグネシウム;クロロリチウム(3.60 mL、4.6779 mmol)の溶液を、乾燥THF(5 mL)中のエチル2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(0.90 g、3.5984 mmol)の溶液へ-78℃にて加えた。反応混合物を、モルホリン-4-カルバルデヒド(0.90 mL、8.996 mmol)の添加の前に、-78℃にて10 min 攪拌した。25 min 後、反応混合物をNH₄Cl(10 mL)でクエンチした。水性層をEtOAc(2 x 10 mL)で抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~20% EtOAc)によって精製することで、エチル2-ホルミル-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(495 mg、69%、2.4846 mmol)が無色油として供給された。HPLC/MS m/z: 200.0, [M+H]⁺, Rt (Q): 2.33 min.

【0 4 7 1】

例140.2.: 2-メチルブタ-2-エン(7.82 mL、73.784 mmol)を、THF(8.20 mL)およびt-BuOH(8.20 mL)中のエチル2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(490.00 mg、2.4595 mmol)の溶液へrtにて加えた。5 min 後、H₂O(4 mL)中のリン酸二水素ナトリウム(885.26 mg、7.3784 mmol)および亜塩素酸ナトリウム(734.03 mg、8.1162 mmol)の溶液を滴加した。反応混合物をrtにて1.5 h 攪拌した。反応混合物をNa₂S₂O₃の飽和溶液でクエンチした。水性層をEtOAcで抽出し、次いで2N HClの溶液でpH=1~2まで酸性化し、再度EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、5-エトキシカルボニル-4-メチル-チアゾール-2-カルボン酸(382 mg、72%、1.7748 mmol)が供給されたが、これをさらなる精製はせずに使用した。

【0 4 7 2】

例140.3.: tert-ブチルN-(2-アミノエチル)カルバメート(0.09 mL、0.5766 mmol)を、乾燥DMF中の5-エトキシカルボニル-4-メチル-チアゾール-2-カルボン酸(73.00 mg、0.3392 mmol)、3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン、HCl(135.00 mg、0.8696 mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(117.00 mg、0.8659 mmol)の溶液へrtにて加えた。反応混合物をrtにて終夜攪拌した。混合物をEtOAc(10 mL)で希釈し、NaHCO₃の飽和溶液(2 x 5 mL)および水(2 x 5 mL)で洗浄してMgSO₄上で乾燥させ、in vacuo下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中5~50% EtOAc)によって精製することで、エチル2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(50 mg、41%、0.1399 mmol)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 358.1, [M+H]⁺, Rt (R): 2.84 min.

【0 4 7 3】

例140.4.: ジオキサン中のHCl(0.59 mL、2.3501 mmol)を、乾燥ジオキサン(0.59 mL)中のエチル2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(42.00 mg、0.1175 mmol)の溶液へrtにて加えた。反応混合物をrtにて終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去することで、エチル2-(2-アミノエチルカルバモイル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として与えられた。さらなる精製はない。

【0 4 7 4】

例140.5.: エチル2-(2-アミノエチルカルバモイル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキ

シラート(28.00mg、0.1088mmol)、3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(28.49mg、0.1306mmol)、HOBt(29.41mg、0.2176mmol)、およびEDC(33.79mg、0.2176mmol)を、乾燥DMF(0.54mL)にrtにて溶解した。反応混合物をrtにて終夜撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃(2 x 8mL)および水(8mL)で洗浄してMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、DMSO(0.5mL + 0.3mL)に溶解した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/H₂O + 0.1%ギ酸)による精製により、エチル2-((2-(3-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)エチル)カルバモイル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(30mg、57%、0.0623mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 458.1, [M+H]⁺, Rt (S): 2.96 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17-9.09 (m, 1H), 8.85-8.78 (m, 1H), 8.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53-3.45 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

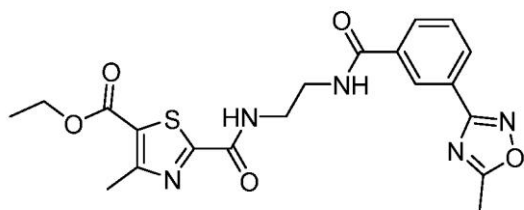
【0475】

以下の例も類似して調製した:

例141: エチル-4-メチル-2-((2-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)エチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラート

【化150】

20



48mg(51%)、無色固体。HPLC/MS m/z: 444.1, [M+H]⁺, Rt (R): 1.32 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16-9.10 (m, 1H), 8.83-8.79 (m, 1H), 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52-3.43 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

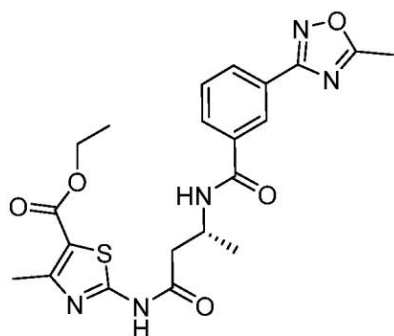
30

【0476】

例142: エチル-(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化151】

40



【0477】

例142.1.: tert-ブチル(3R)-3-アミノブタノアート(155.97mg、0.9795mmol)へ、無水DMF(4.90mL)、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(200.0

50

0mg、0.9795mmol)、DIPEA(0.51mL、2.9386mmol)、およびHATU(345.68mg、1.47mmol)を加えた。反応混合物をrtにて終夜撹拌した。水(70mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出した(2 x 60mL)。合わせた有機物を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、in vacuoで濃縮する前にMgSO₄上で乾燥させることで、tert-ブチル(3R)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタノアート(335mg、99%、0.9699mmol)が透明粘性油として与えられた。さらなる精製はせずに使用した。HPLC/MS m/z: 368.1 [M+Na]⁺, Rt (P): 1.45 min.

【0478】

例142.2.: DCM(1.50mL)中のtert-ブチル(3R)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタノアート(167.00mg、0.4835mmol)へ、TFA(0.37mL、4.8351mmol)を加え、混合物を2h撹拌した。揮発性物質をin vacuoで除去した。トルエンを加え、次いで蒸発させることで、微量の高沸点TFAおよび副産物が除去された。高真空+45℃水浴を使用することで、(3R)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタン酸(142mg、102%、0.4909mmol)が無色固体として残った。さらなる精製はない。HPLC/MS m/z: 458.1 [M+H]⁺, Rt (P): 1.51 min.

10

【0479】

例142.3.: 50mL RBFに、(3R)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタン酸(140.00mg、0.4839mmol)、エチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(90.12mg、0.4839mmol)、HOBt(130.78mg、0.9679mmol)、および乾燥DMF(2.42mL)を入れた。この混合物へEDC(185.54mg、0.9679mmol)を加えた。凝縮器、針、および空のバルーンを加え、60℃にて18h撹拌した。LCMSは、所望の産物が存在することを示した。水(50mL)を加えた。これをEtOAc(2 x 35mL)で抽出し、これらの有機物を合わせ、飽和NaHCO₃(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮することで、無色固体が与えられた。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))による精製により、エチル(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート(10mg、5%、0.0219mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 458.1 [M+H]⁺, Rt (P): 1.51 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 14.9, 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.9, 6.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

20

30

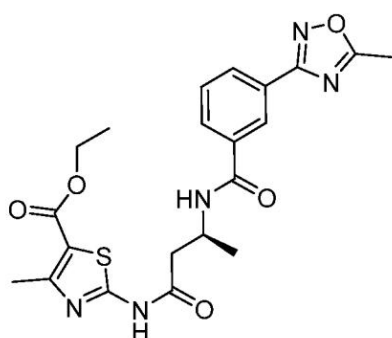
【0480】

以下の例も、類似の手順で調製した:

例143: エチル-(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ブタンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

【化152】

40



50

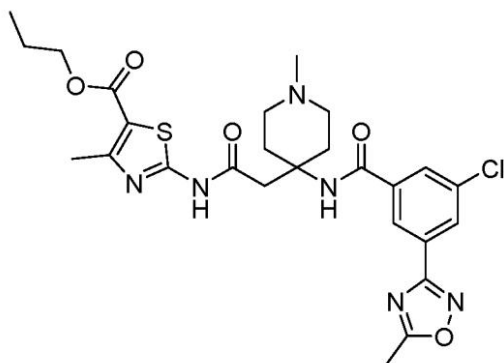
15mg(10%)。HPLC/MS m/z : 458.1 $[M+H]^+$, R_t (S): 2.82 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (dt, J = 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 8.01 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【0481】

例144: プロピル-2-(2-(4-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

10

【化153】



20

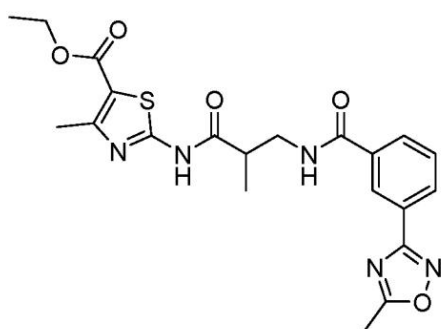
tert-ブチル2-(4-アミノ-1-メチル-4-ピペリジル)アセタートおよび3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸により、プロピル2-(2-(4-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(7mg、20%、0.0122mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 575.18, $[M+H]^+$, R_t (S): 2.66 min. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.30 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.1, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.74 (dt, J = 13.8, 7.4, 6.5 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

【0482】

例145: エチル-4-メチル-2-(2-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

【化154】



40

【0483】

例145.1.: 乾燥THF(9.49mL)中のtert-ブトキシカルボニルtert-ブチルカルボナート(2.07g、9.4931mmol)、3-アミノ-2-メチル-プロパン酸水和物(1.15g、9.4931mmol)へ、TEA(1.46mL、10.443mmol)を加えた。反応物をrtにて週末の間攪拌した。

50

揮発性物質をin vacuoで除去し、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロパン酸(2.57g、133%、12.645mmol)をさらなる精製はせずに次のステップへそのまま(straight on)進めた。HPLC/MS m/z: 226.1 [M+Na]⁺, Rt (P): 0.97 min.

【0484】

例145.2.: 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチル-プロパン酸(100.00mg、0.4920mmol)へ、エチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(91.63mg、0.4920mmol)、HOBt(132.97mg、0.9841mmol)、および乾燥DMF(2.42mL)を加えた。攪拌後、EDC.HCl(188.64mg、0.9841mmol)を加えた。窒素下60℃にて18h攪拌した。水(50mL)を加え、EtOAcで抽出した(2 x 40mL)。有機物を合わせ、飽和NaHCO₃(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮することで、薄茶色油が与えられた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中の5~60%EtOAc)によって精製することで、エチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチル-プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(57mg、31%、0.1535mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 372.1 [M+H]⁺, Rt (P): 1.53 min.

10

【0485】

例145.3.: ジオキサン(0.77mL)中のエチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチル-プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(57mg、0.15mmol)へ、rtにて攪拌しながら、ジオキサン中の4M HCl(0.77mL、3.0691mmol)を滴加した。混合物をin vacuoで濃縮する前に、rtにて2.5h攪拌することで、エチル2-[[3-アミノ-2-メチル-プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(42mg)が無色粉末として与えられた。さらなる精製はせずに引き継いだ。HPLC/MS m/z: 272.1 [M+H]⁺, Rt (P): 1.04 min.

20

【0486】

例145.4.: エチル2-[[3-アミノ-2-メチル-プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(58.00mg、0.2138mmol)へ、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(43.64mg、0.2138mmol)、DMF(1.07mL)、DIPEA(0.11mL、0.6413mmol)、およびHATU(75.43mg、0.3206mmol)を加えた。反応混合物をrtにて終夜攪拌した。反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))を使用して直接精製することで、エチル4-メチル-2-(2-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート(30mg、31%、0.0656mmol)が黄褐色の粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 458.1 [M+H]⁺, Rt (S): 2.83 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.02 (sext, J = 6.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

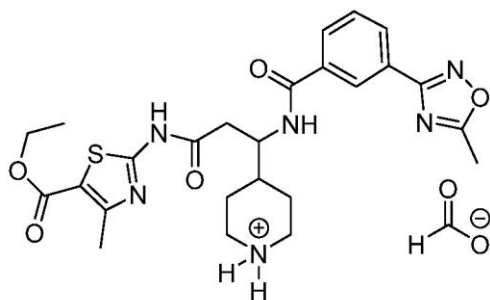
30

【0487】

例146: 4-(3-((5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-1-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イウムギ酸塩

40

【化 1 5 5】



10

【0 4 8 8】

例146.1.: 窒素雰囲気下、100mL RBF中のtert-ブチル4-(1-アミノ-3-エトキシ-3-オキソ-プロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート(125.05mg、0.4163mmol)および3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(85.00mg、0.4163mmol)へ、DMF(2.08mL)を、これに続きHATU(146.91mg、0.6244mmol)およびDIPEA(0.22mL、1.2489mmol)を加えた。水(50mL)を加えてEtOAc(2 x 30mL)で抽出する前に、反応混合物を17h攪拌した。有機物を合わせてブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮することで、tert-ブチル4-[3-エトキシ-1-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]-3-オキソ-プロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート(169mg、83%、0.3473mmol)が透明ゴムとして与えられた。HPLC/MS m/z: 487.3 [M+H]⁺, Rt (R): 1.36 min.

20

【0 4 8 9】

例146.2.: THF(0.87mL)中のtert-ブチル4-[3-エトキシ-1-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]-3-オキソ-プロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート(84.89mg、0.1745mmol)へ、水(0.87mL)を、これに続き水酸化リチウム水和物(29.32mg、0.6988mmol)を加えた。2.5h攪拌後に水(20mL)を加え、THFをin vacuoで除去した。粗3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸を次のステップへそのまま進めた。HPLC/MS m/z: 459.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.28 min.

30

【0 4 9 0】

例146.3.: 乾燥DMF(0.87mL)中のエチル2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(35.74mg、0.1919mmol)、EDC.HCl(66.89mg、0.3490mmol)の溶液へ、3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(80.00mg、0.1745mmol)およびHOBt(47.15mg、0.3490mmol)を加えた。混合物を60℃にて18.5h攪拌した。水(25mL)を加え、EtOAcで抽出した(2 x 25mL)。有機物を合わせ、飽和NaHCO₃(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮することで、エチル2-[[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが黄色粗製物(76mg)として与えられたが、これを次のステップへそのまま進めた。HPLC/MS m/z: 627.3 [M+H]⁺, Rt (P): 1.47 min.

40

【0 4 9 1】

例146.4.: エチル2-[[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(76.00mg、0.1213mmol)を、窒素下でジオキサン(1.00mL)に溶解し、ジオキサン中の4M HCl(1.00mL、4mmol)を加えた。2h後に揮発性物質を除去して残渣をMeOHに取り込ませ、2g SCX-IIカラムへ加えたが、これをDCMと7M NH₃とのMeOH中1:1混合物で溶離する前にMeOHで洗浄した。これをin vacuoで濃縮することで黄色粗製物が与えられたが、これを逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製すること

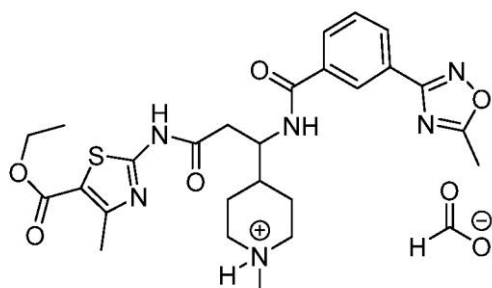
50

で、4-(3-((5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-1-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イウムギ酸塩(8mg、12%、0.0140mmol)が透明ガラスとして供給された。HPLC/MS m/z : 527.2 $[M+H]^+$, Rt (Q): 2.45 min. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.50-8.39 (m, 2H), 8.17 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.85 (dd, J = 15.1, 8.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0492】

例147: 4-(3-((5-(エトキシカルボニル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-1-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-3-オキソプロピル)-1-メチルピペリジン-1-イウムギ酸塩

【化156】



エチル4-メチル-2-[[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]-3-(4-ピペリジル)プロパノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラートを、0へのルートと類似の方法において合成した。窒素下のエチル4-メチル-2-[[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]-3-(4-ピペリジル)プロパノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(20.00mg、0.0380mmol)へ、乾燥DCE(0.38mL)、AcOH(3滴)、およびホルムアルデヒド(H_2O 中34.5% wt)(87.91 μ L、0.3798mmol)を加えた。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(24.15mg、0.1139mmol)を加えて混合物をrtにて終夜攪拌する前に、反応混合物を3h攪拌した。飽和NaHCO₃溶液(10mL)が加えられたこれをDCMで抽出した(3 x 10mL)。合わせた有機物をブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮することで、透明粗製物(11mg)が与えられた。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、エチル4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(2.5mg、12%、0.0046mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 541.2 $[M+H]^+$, Rt (S): 2.28 min. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.47-8.36 (m, 2H), 8.18 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.17-1.97 (m, 3H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0493】

例148: エチル-2-[[[(3R)-4-アミノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート

10

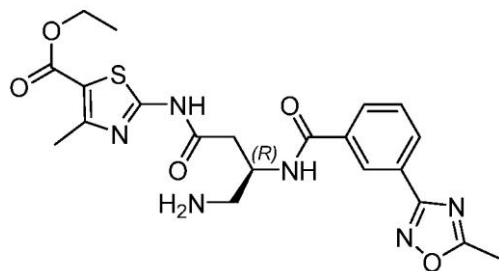
20

30

40

50

【化 1 5 7】



10

【0 4 9 4】

例148.1.: 乾燥DMF(4.97mL)中のエチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(203.47mg、1.0926mmol)、Z-ベータ-Dab(Boc)-OH(350.00mg、0.9932mmol)の溶液へ、EDC.HCl(380.81mg、1.9865mmol)およびHOBt(268.41mg、1.9865mmol)を加えた。混合物を60℃にて18.5h攪拌した。冷やす際、EtOAcおよび水を加えた。有機層を保持し、ブラインで洗浄してMgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中10~80%EtOAc)によって精製することで、エチル2-[[[(3R)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(365mg、71%、0.7011mmol)が無色泡として供給された。HPLC/MS m/z: 521.2 [M+H]⁺, Rt (P): 1.60 min.

20

【0 4 9 5】

例148.2.: 窒素雰囲気下、EtOH中のエチル2-[[[(3R)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(180.00mg、0.3458mmol)へ、炭素上10%パラジウム(12.00mg、0.1128mmol)を慎重に加えた。水素雰囲気を導入し、rtにて終夜攪拌した。別の12mgのPd/Cを加え、30℃での水素化を再度行った(resubmitted)。余分の12mgのPd/Cを窒素雰囲気下で慎重に加え、rtにて66h水素へ再曝露した(resubmitted)。反応混合物を30℃にて18h加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過し、新たなエタノールで洗浄した。濾過物をin vacuoで濃縮することで粗産物が与えられた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:1%NH₃ありのDCM中MeOH)によって精製することで、エチル2-[[[(3R)-3-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(35mg、26%、0.0906mmol)が透明ガラスとして供給された。HPLC/MS m/z: 387.2 [M+H]⁺, Rt (P): 1.24 min.

30

【0 4 9 6】

例148.3.: DMF(0.45mL)中のエチル2-[[[(3R)-3-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(35.00mg、0.0906mmol)、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(18.49mg、0.0906mmol)へ、HATU(34.43mg、0.0906mmol)およびDIPEA(63.27μL、0.3623mmol)を加えた。rtにて3h攪拌後、ジオキサン中の4M HCl(0.45mL、1.8mmol)を加え、rtにて1.5h攪拌した。終夜攪拌したが、部分的な脱保護しか示されなかった。1mL MeOHと1mL 4M HClとのジオキサン中の混合物を加え、rtにて4.5h攪拌した。揮発性物質をin vacuoで除去し、粗製物をイオン交換SCX-IIカラムによって精製したが、これをMeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~90%MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製した。イオン交換SCX-IIカラムを使用することで、エチル2-[[[(3R)-4-アミノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(17mg、40%、0.0360mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 473.2 [M+H]⁺, Rt (S): 2.15 min. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 8.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.01-7.

40

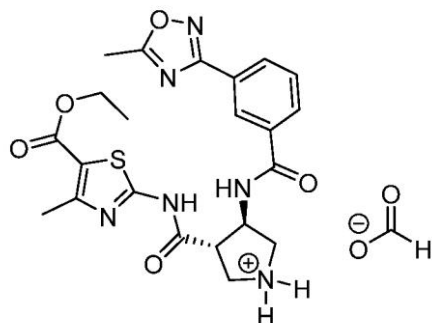
50

8.9 (m, 1H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.59 (tt, $J = 7.4, 5.7$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.07-2.76 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0497】

例149: エチル-4-メチル-2-[[[(3*S*,4*R*)-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシレート;ギ酸塩

【化158】



10

【0498】

例149.1.: (3*R*,4*S*)-1-ベンジル-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-3-カルボン酸(120.00mg、0.3746mmol)をメタノール(3.75mL、0.3746mmol)に懸濁し、5滴のH₂SO₄を加えた。マイクロ波中75℃にて60min加熱した。MeOHで希釈し、Biotage 5g ISOLUTE(登録商標)NH₂カラムに通過させることで、酸構成要素を除去した。in vacuoで濃縮することで無色固体(115mg)が残った。MeOHに溶解して2g SCX-IIカラムへ加えたが、これをMeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄した。これをin vacuoで濃縮することで、(3*R*,4*S*)-4-アミノ-1-ベンジル-ピロリジン-3-カルボキシレート(65mg、74%、0.2774mmol)が与えられた。HPLC/MS m/z : 235.14, $[M+H]^+$, Rt (P): 0.09 min.

20

【0499】

例149.2.: メチル(3*R*,4*S*)-4-アミノ-1-ベンジル-ピロリジン-3-カルボキシレートを使用する0からの手順。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、メチル(3*R*,4*S*)-1-ベンジル-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボキシレート(94mg、95%、0.2236mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 421.19, $[M+H]^+$, Rt (R): 0.92 min.

30

【0500】

例149.3.: THF(0.54mL)中のメチル(3*R*,4*S*)-1-ベンジル-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボキシレート(40.00mg、0.0951mmol)へ、水(0.54mL)を、これに続き水酸化リチウム水和物(15.97mg、0.3805mmol)を加えた。4h攪拌後であって水(20mL)を加える前にTHFをin vacuoで除去した。溶液を1Mクエン酸溶液で酸性化し、EtOAcで抽出した(3 x 15mL)。塩基性構成要素を、イオン交換SCX-IIカラムを使用し、有機相および水性相から取り戻すことで、(3*R*,4*S*)-1-ベンジル-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボン酸(26mg、67%、0.0640mmol)が透明ガラスとして供給された。HPLC/MS m/z : 407.2 $[M+H]^+$, Rt (P): 1.16 min.

40

【0501】

例149.4.: 窒素下で、(3*R*,4*S*)-1-ベンジル-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボン酸(25.00mg、0.0615mmol)、エチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(12.60mg、0.0677mmol)、HOBt(16.62mg、0.1230mmol)、および3-(エチルイミノメチレンアミノ)-*N,N*-ジ

50

メチルプロパン-1-アミン塩酸塩(23.58mg、0.1230mmol)へ、DMF(0.31mL)を加え、反応混合物を60℃にて終夜加熱した。揮発性物質をin vacuoで蒸発させ、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製した。イオン交換SCX-IIカラムによるギ酸の除去により、エチル2-[[[(3S, 4R)-1-ベンジル-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(12mg、34%、0.0209mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 575.2 [M+H]⁺, Rt (S): 2.51 min.

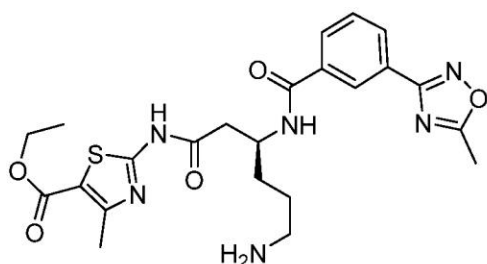
【0502】

例149.5.: 窒素雰囲気下、マイクロ波バイアル中のエチル2-[[[(3S, 4R)-1-ベンジル-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(11.00mg、0.0191mmol)へ、乾燥DCE(0.25mL)、これに続くクロロギ酸1-クロロエチル(6.20uL、0.0574mmol)[3滴]を加えた。バイアルを90℃にて1.5h加熱し、その後溶媒を蒸発させ、MeOH(0.75mL)と置き換えた。これを次いで50℃にて1h 10min加熱した。部分的な変換のみをして揮発性物質を除去し、10eqのクロロギ酸1-クロロエチルの代わりに0.2mL DCEを使用するプロセスを繰り返し、90℃にて4h加熱した。揮発性物質を除去し、MeOHを加えて50℃にて2h加熱した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~90% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、エチル4-メチル-2-[[[(3S, 4R)-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート;ギ酸(1.16mg、11%収率、92%純度、0.0020mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 485.2 [M+H]⁺, Rt (S): 2.29 min. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76-3.44 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0503】

例150: エチル-(S)-2-(6-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化159】



【0504】

例150.1.: 窒素雰囲気下の3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(20.72mg、0.1015mmol)およびHATU(38.59mg、0.1015mmol)へ、乾燥DMF(0.51mL)およびDIPEA(0.04mL、0.2030mmol)を加えた。反応物を、(3S)-3-アミノ-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸(25.00mg、0.1015mmol)の添加の前に、rtにて30min撹拌した。反応混合物を終夜撹拌した。5% NaHCO₃(25ml)とEtOAc(25ml)との間で分配した。水性の方を保持して0.1M HClで酸性化し、EtOAcで抽出した(2 x 25mL)。有機物を合わせてブラインで洗浄することで、粗(3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサン酸(40mg)が与えられたが、これを精製せずに使用した。HPLC/MS m/z: 333.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.22 min.

【0505】

例150.2.: (3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(18.95mg、0.1017mmol)へ、HOBt(25.00mg、0.1850mmol)およびEDC.HCl(35.46mg、0.1850mmol)を加えた。窒素雰囲気下、これに続き乾燥DMF(0.52mL)を導入した。混合物を60℃にて18.5h終夜撹拌した。揮発性物質をin vacuoで除去することで黄色ガムが残ったが、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中2~10% MeOH)によって部分的に精製することで、エチル2-[[[(3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(40mg)が供給された。HPLC/MS m/z: 601.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.58 min.

10

【0506】

例150.3.: エチル2-[[[(3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(40.00mg)を、窒素下でジオキサン(1.50mL)に溶解し、ジオキサン中の4M HCl(1.50mL、6mmol)を加えた。2h後に揮発性物質を除去し、粗産物を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~90% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製した。SCX-IIを使用するイオン交換クロマトグラフィーにより、エチル(S)-2-(6-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(6.5mg、3ステップを終えて13%、0.0130mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 501.2 [M+H]⁺, Rt (Q): 2.43 min. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 8.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.82-1.58 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

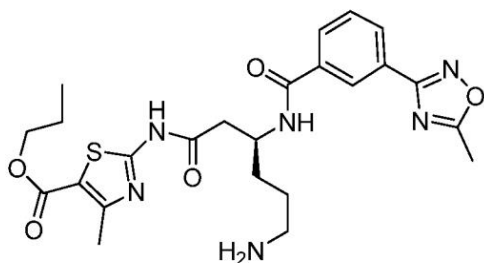
20

【0507】

例151: プロピル-(S)-2-(6-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化160】

30



0と類似のやり方で合成することで、(S)-2-(6-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(13.5mg、0.0262mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 515.2 [M+H]⁺, Rt (Q): 2.54 min. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 8.44 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87-2.77 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.81-1.61 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

40

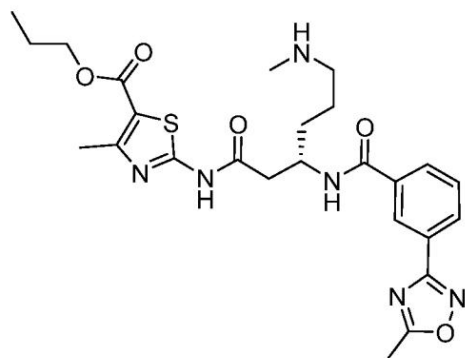
【0508】

例152: プロピル 4-メチル-2-[[[(3S)-6-(メチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキ

50

シラート

【化161】



10

【0509】

例152.1.: tert-ブチルN-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチル-カルバマート(1.00g、4.91mmol、1eq)およびデス-マーチン ペルヨージナン(2.92g、6.88mmol、1.4eq)を、DCM(15mL)に溶解した。反応混合物をrtにて2h攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過した。濾過物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、 NaHCO_3 の水性溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ減圧下で濃縮することで、tert-ブチルメチル(4-オキシブチル)カルバマート(990mg)が無色油として生産された。産物をさらなる精製はせずに次のステップに使用した。

20

【0510】

例152.2.: tert-ブチルメチル(4-オキシブチル)カルバマート(990mg、4.92mmol、1.1eq)およびtert-ブチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセタート(2.04g、5.41mmol、1.1eq)を、乾燥PhMe(16.4mL)に溶解した。反応混合物を120℃まで加熱し、16h攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、シリカを加えた。シリカを50g SNAPカラムへ加え、シクロヘキサンとEtOAcとの勾配(15~40%)で溶離することで、tert-ブチル(E)-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサ-2-エノアート(1.02g、2ステップ後70%)が黄色油として与えられた。 ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 6.84 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 5.75 (dt, J = 15.7, 1.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

30

【0511】

例152.3.: (S)-(-)-N-ベンジル- α -メチルベンジルアミン(1.26mL、6.02mmol、1.2eq)を乾燥THF(11.2mL)に溶解した。混合物を-78℃まで冷やし、n-BuLi(ヘキサン中2.25M、2.67mL、6.02mmol、1.2eq)を加え、反応混合物を-78℃にて15min攪拌した。乾燥THF(1.5mL)中の化合物tert-ブチル(E)-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサ-2-エノアート(1.50g、5.00mmol、1eq)を溶液へ加えた。反応混合物を、水でクエンチする前に-78℃にて1h攪拌した。産物をEtOAcで抽出して MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、tert-ブチル(S)-3-(ベンジル((S)-1-フェニルエチル)アミノ)-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサノアート(117mg、69%)が黄色油として供給された。HPLC/MS m/z : 511.4, $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (R): 1.73 min.

40

【0512】

例152.4.: MeOH (18.7mL)を $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (351mg、0.50mmol、0.1eq)へ加えた。ギ酸アンモニウム(1.57g、25.00mmol、5eq)を、バッチごとに5minにわたりゆっくり加え(ガス発生に注意)、混合物をrtにて10min攪拌した。MeOH(2mL)中のtert-ブチル(S)-3-(ベンジル((S)-1-フェニルエチル)アミノ)-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサノアート(2.55g、5.00mmol、1eq)を、混合物へゆっくり加えて15min攪拌し、次いでギ酸(1.27mL)を加えた。反応混合物を60℃で16h攪拌した。

50

ギ酸アンモニウム(1.57g、25.00mmol、5eq)、ギ酸(0.6mL)、およびPd(OH)₂(70mg、0.25mmol、0.05eq)を加え、60℃にて24h撹拌した。反応混合物をrtまで冷却し、次いでセライトに通して濾過し、MeOHで洗浄して減圧下で濃縮した。粗製物を50g SNAPカラムへ加え、DCMとMeOHとの勾配(0~10%)で溶離することで、tert-ブチル(S)-3-アミノ-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサノアート(800mg、51%)が無色油として生産された。HPLC/MS m/z: 317.2, [M+H]⁺, Rt (T): 1.14 min.

【0513】

例152.5.: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(484mg、2.37mmol、1.5eq)、tert-ブチル(S)-3-アミノ-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサノアート(500mg、1.58mmol、1.0eq)を、乾燥DMF(8.0mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.66mL、4.74mmol、3eq)およびT₃P(DMF中50%、0.70mL、1.5eq)を加えた。反応混合物をrtにて2h撹拌し、次いでEtOAcおよび水で希釈した。有機層をNaHCO₃で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮した。粗製物を50g SNAPカラムへ加え、シクロヘキサンとEtOAcとの勾配(20~50%)で溶離することで、tert-ブチル(S)-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサノアート(630mg、79%)が無色油として生産された。HPLC/MS m/z: 525.3, [M+H]⁺, Rt (T): 1.50 min.

【0514】

例152.6.: tert-ブチル(S)-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサノアート(430mg、0.85mmol、1eq)および水酸化カリウム(960mg、17.1mmol、20eq)を、THF(4.30mL)に溶解した。数滴の水およびMeOH(KOHをすべて溶解するのに十分な)を加え、反応混合物を50℃にて5h撹拌した。pHをHClの1M溶液でpH=3へ調整した。産物をEtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮した。粗製物をDMSO(1.5mL + 0.3mL)に溶解し、カラムクロマトグラフィー(KP-C18、30g、30~100% MeOH/H₂O + 0.1%ギ酸)を介して精製することで、(S)-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサノ酸(170mg、44%)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 447.2, [M+H]⁺, Rt (T): 1.32 min.

【0515】

例152.7.: 窒素雰囲気下、(S)-6-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサノ酸(145.00mg、0.3247mmol)、EDC.HCl(124.51mg、0.6495mmol)、HOBt(87.76mg、0.6495mmol)、プロピル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(97.55mg、0.4871mmol)、およびDMF(1.62mL)の混合物を、45℃にて17.5h撹拌した。混合物をrtまで冷却し、EtOAc(75mL)と水(50mL)との間で分配した。水性層をさらにEtOAc(50mL)で抽出し、合わせた有機層を水(50mL)、HClの1M水性溶液(50mL)、NaHCO₃の水性飽和溶液(75mL)、およびブライン(75mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濾過し、蒸発乾固させた。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:40~100% MeOH/H₂O + 0.1%ギ酸)によって精製することで、プロピル2-[[[(3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(102.4mg、50%、0.1629mmol)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 629.3, [M+H]⁺, Rt (P): 1.64 min.

【0516】

例152.8.: プロピル2-[[[(3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(102.00mg、0.1622mmol)を、乾燥DCM(1.62mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(248.29μL、3.2446mmol)を加え、反応混合

10

20

30

40

50

物をrtにて45min攪拌した。揮発性物質を真空下(under vacuo)で除去し、得られた透明油(173mg)をMeOHに溶解し、イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって、MeOH中の2M NH₃で溶出する前にMeOHで洗浄して精製した。in vacuoで蒸発乾固させることで、プロピル4-メチル-2-[[[(3S)-6-(メチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(84mg、98%、0.1589mmol)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 529.2, [M+H]⁺, Rt (P): 1.35 min. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-d₄) δ 8.46 (s, 1H), 8.17 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

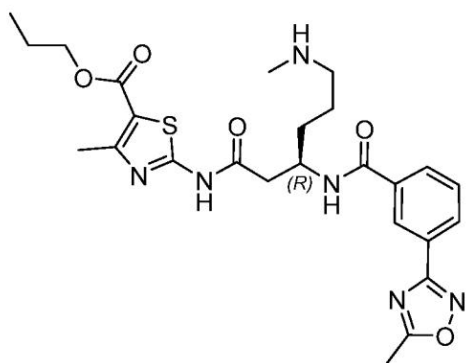
10

【0517】

以下の例も、類似のやり方で調製した:

例153: プロピル-(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化162】



20

(R)-(-)-N-ベンジル-α-メチルベンジルアミンを使用し、プロピル(R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート(45mg、67%)が無色粉末として得られた。HPLC/MS m/z: 529.2, [M+H]⁺, Rt (P): 1.34 min. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-d₄) δ 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

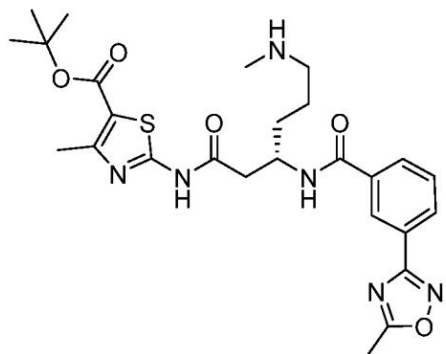
30

【0518】

例154: Tert-ブチル 4-メチル-2-[[[(3S)-6-(メチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

40

【化 1 6 3】



10

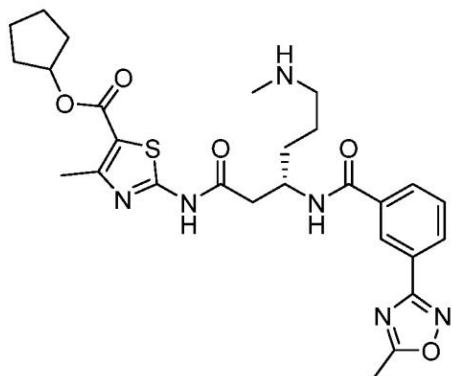
15mg(88%)、無色アモルファス粉末。HPLC/MS m/z : 543.24 $[M+H]^+$, R_t (T): 1.26 min. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8.50-8.45 (m, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 7.97 (ddd, J = 7.7, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 4.58 (quint, J = 6.7 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.89-1.64 (m, 4H), 1.56 (s, 9H).

【0 5 1 9】

例155: シクロペンチル (S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

20

【化 1 6 4】



30

35mg(78%)、無色粉末。HPLC/MS m/z : 555.2, $[M+H]^+$, R_t (T): 1.31 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.46-8.41 (m, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 5H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.54-1.41 (m, 2H) (2 x NHは観察されなかった)

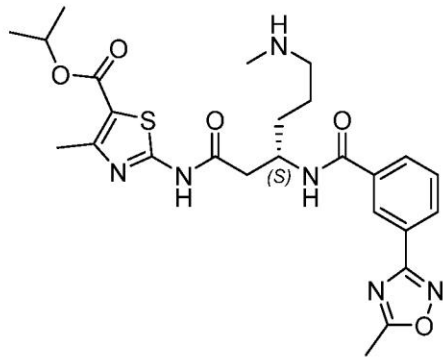
40

【0 5 2 0】

例156: イソプロピル (S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 6 5】



10

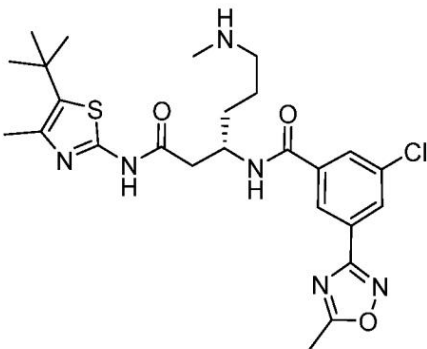
28mg(90%)、無色粉末。HPLC/MS m/z : 529.2, $[M+H]^+$, R_t (T): 1.22 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 8.13 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.03 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 5H), 2.55-2.51 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H). (2 x NHは観察されなかった)

【0 5 2 1】

例157: (S)-N-(1-((5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)-1-オキソヘキサン-3-イル)-3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド

20

【化 1 6 6】



30

1.24mg(3%)、無色粉末。HPLC/MS m/z : 533.2, $[M+H]^+$, R_t (T): 1.36 min. ^1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.38 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.55 (sext, J = 6.6, 6.2 Hz, 1H), 2.82-2.62 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

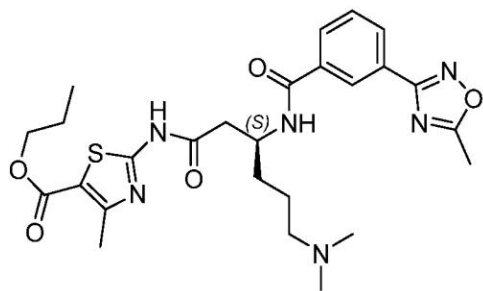
【0 5 2 2】

例158: プロピル (S)-2-(6-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

40

50

【化 1 6 7】

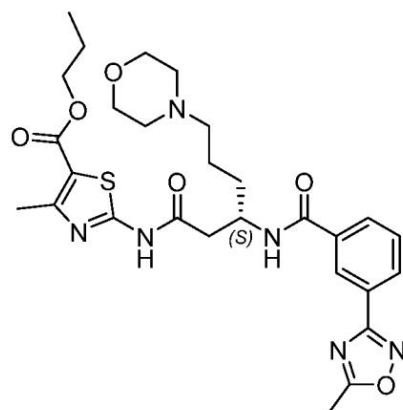


窒素下のプロピル(S)-2-(6-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート[0](28.00 mg、0.0544 mmol)へ、乾燥DCE(0.52 mL)、ホルムアルデヒド(H₂O中34.5% wt)(126.00 μ L、4.5734 mmol)、およびAcOH(2滴)を加えた。反応混合物を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(34.60 mg、0.1632 mmol)を加える前に15 min 攪拌し、rtにて22 h 攪拌した。飽和NaHCO₃溶液(10 mL)を加え、これを、相分離器を使用してDCM(3 x 10 mL)で抽出することで、有機物が除去された。有機物を合わせてin vacuo濃縮することで、透明粗産物(32 mg)が与えられたが、これをアミノキャップ(amino capped)シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage KP-NHシリカ、溶離液:DCM中2~10% EtOH)によって精製することで、プロピル(S)-2-(6-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ヘキサンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(10 mg、34%、0.0184 mmol)が透明ガラスとして供給された。HPLC/MS m/z: 543.2 [M+H]⁺, Rt (S): 2.45 min. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 6.7, 2.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.78-1.62 (m, 6H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0 5 2 3】

例159: プロピル (S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-モルホリノヘキサンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

【化 1 6 8】



【0 5 2 4】

例159.1.: 0と類似のやり方で(3S)-3-アミノ-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサノアート[0]から合成することで、メチル(3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノアート(281 mg、76%、0.6293 mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 347.

19, $[M-Boc+H]^+$, Rt (P): 1.44 min.

【0525】

例159.2.: 窒素雰囲気下のメチル(3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノアート(278.00mg、0.6226mmol)を、乾燥MeOH(2.00mL)に溶解し、ジオキサン中の4M HCl(2.00mL、8mmol)を加えた。in vacuoで濃縮する前に、rtにて2.5h攪拌した。イオン交換SCX-IIカラムによる精製により、メチル(3S)-6-アミノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノアート(208mg、96%、0.6005mmol)が透明ゴムとして与えられた。HPLC/MS m/z: 347.2 $[M+H]^+$, Rt (P): 0.95 min.

10

【0526】

例159.3.: 窒素雰囲気下のメチル(3S)-6-アミノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ヘキサノアート(44.00mg、0.1270mmol)へ、乾燥MeCN(0.85mL)、トリエチルアミン(35.41μL、0.2541mmol)、および1-ブromo-2-(2-ブromoエトキシ)エタン(23.95μL、0.1905mmol)を加えた。混合物を80℃にて終夜加熱した。MeCNをin vacuoで除去し、粗産物を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、メチル(3S)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]-6-モルホリノ-ヘキサノアートギ酸塩(44mg、75%、0.0951mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 417.2 $[M+H]^+$, Rt (P): 0.99 min.

20

【0527】

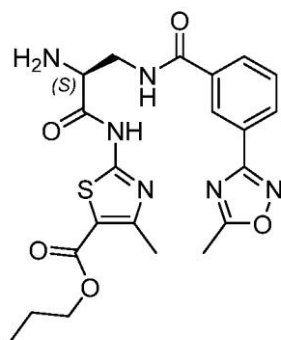
例159.4.: エチル2-[[[(3S,4R)-1-ベンジル-4-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-3-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレートと類似のやり方で合成した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))、これに続くシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中2~10% MeOH + 1% NH₃)による精製により、プロピル(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-6-モルホリノヘキサナムイド)チアゾール-5-カルボキシレート(1.56mg、4%、0.0027mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 585.2 $[M+H]^+$, Rt (Q): 2.57 min. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-d₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.18 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.81 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.52-2.36 (m, 6H), 1.82-1.70 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

【0528】

例160: プロピル (S)-2-(2-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

【化169】



40

【0529】

50

例160.1.: (S)-tert-ブチル-3-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアートから0と類似のやり方で合成することで、tert-ブチル(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノアート(133mg、78%、0.2979mmol)が透明ゴムとして供給された。HPLC/MS m/z: 347.2 [M-Boc+H]⁺, Rt (P): 1.54 min.

【0530】

例160.2.: tert-ブチル(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノアートを、THF(2.91mL)に溶解し、2M KOH(1.00mL、2.009mmol)を加えた。反応混合物を50℃にて3h撹拌した。in vacuoで濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(63mg、55%、0.1614mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 291.11, [M-Boc+H]⁺, Rt (P): 1.36 min.

【0531】

例160.3.: 0と類似のやり方で合成した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、プロピル(S)-2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレートギ酸塩(26mg、59%、0.0454mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 573.2 [M+H]⁺, Rt (Q): 3.11 min.

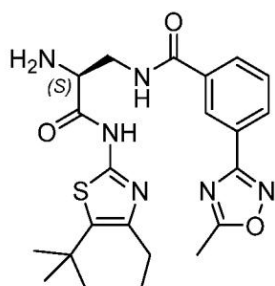
【0532】

例160.4.: プロピル(S)-2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレートギ酸塩(20.00mg、0.0349mmol)を、n-プロパノール(0.50mL)に溶解し、ジオキサン中の4M HCl(0.50mL、2mmol)を加えた。反応物を、揮発性物質をin vacuoで除去する前にrtにて2h撹拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))およびイオン交換SCX-IIクロマトグラフィーによって精製することで、プロピル2-[[[(2S)-2-アミノ-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(10mg、61%、0.0212mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 473.2 [M+H]⁺, Rt (Q): 2.57 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.66 (sext, J = 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0533】

例161: (S)-N-(2-アミノ-3-((5-(tert-ブチル)-4-エチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド

【化170】

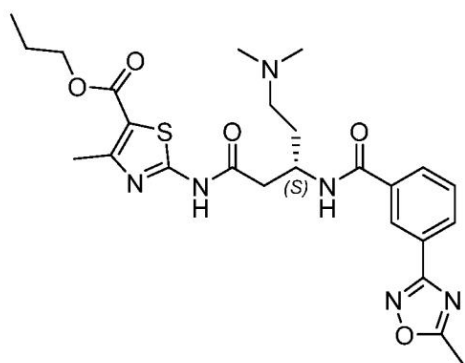


0と類似のやり方で、5-tert-ブチル-4-エチル-1,3-チアゾール-2-アミンを使用して合成した。(S)-N-(2-アミノ-3-((5-(tert-ブチル)-4-エチルチアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド(20 mg、0.0438 mmol)。HPLC/MS m/z : 439.2 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.62 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 13.0, 6.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0534】

例162: プロピル (S)-2-(5-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ペンタンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化171】



【0535】

例162.1: 窒素下の(3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-tert-ブトキシ-5-オキソペンタン酸(348.00 mg、1.0315 mmol)を、THF(1.21 mL)に溶解し、氷塩浴中で冷やした。THF中の1Mボラン(6.19 mL、6.1891 mmol)を20 minにわたり滴加し、反応混合物を-5°Cにて2.5 h攪拌した。MeOH(3 mL)を慎重に加え、揮発性物質をin vacuoで除去した。EtOAc(25 mL)と飽和NaHCO₃溶液(40 mL)との間で分配した。有機の方を保持し、水性の方はさらなるEtOAc(25 mL)で抽出した。有機物を合わせ、ブライン(30 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中5~59% EtOAc)によって精製することで、tert-ブチル(3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシ-ペンタノアート(158 mg、47%、0.4886 mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 346.2 $[M+Na]^+$, R_t (P): 1.44 min.

【0536】

例162.2.: 窒素下rtにて、DCM(1.5 mL)中のtert-ブチル(3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシ-ペンタノアート(155.00 mg、0.4793 mmol)へ、デスマーチン試薬(DCM中0.3 M)(2.08 mL、0.6231 mmol)を滴加した。rtにて2.5 h攪拌後、反応混合物をDCM溶液(20 mL)で希釈し、10%水性チオ硫酸ナトリウム(40 mL)に対して分配した。水性の方を新たなDCM(20 mL)で抽出し、有機物を合わせ、飽和NaHCO₃(20 mL)で洗浄してNa₂SO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮することで、tert-ブチル(3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-オキソテ-ペンタノアートを透明ゴム(208 mg)として与えられたが、これを直ちに次の還元アミノ化ステップに使用した。

【0537】

例162.3.: トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(152.34 mg、0.7188 mmol)を、窒素下、THF(4.79 mL)中のtert-ブチル(3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-オキソ-ンタノアート(154.00 mg、0.4792 mmol)およびジメチルアミン(THF中2 M)(0.36 mL、0.7188 mmol)の溶液へ加えた。酢酸(5滴)を加え、白色懸濁液をrtにて終夜攪

拌した。MeOH/水を加え、揮発性物質をin vacuoで除去した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって、MeOH中の2M NH₃で塩基性構成要素を溶離する前にMeOHで洗浄して精製した。in vacuoで濃縮することで、tert-ブチル(3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-(ジメチルアミノ)ペンタノアート(133mg、79%、0.3795mmol)が透明ゴムとして与えられた。HPLC/MS m/z: 351.2 [M+H]⁺, Rt (P): 1.14 min.

【0538】

例162.4.: tert-ブチル(3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-5-(ジメチルアミノ)ペンタノアート(70.00mg、0.1997mmol)を、EtOH(1.00mL)に溶解し、窒素下で炭素上10%Pd(21.26mg、0.0200mmol)を慎重に加えた。水素雰囲気を導入した。rtにて終夜攪拌した。セライトに通して濾過し、新たなエタノールで徹底的に洗浄した。in vacuoで濃縮することで、tert-ブチル(3S)-3-アミノ-5-(ジメチルアミノ)ペンタノアート(27mg、62%、0.1248mmol)が黄色油として与えられた。HPLC/MS m/z: 217.2 [M+H]⁺, Rt (P): 0.09 min.

10

【0539】

例162.5.: 窒素下のtert-ブチル(3S)-3-アミノ-5-(ジメチルアミノ)ペンタノアート(25.00mg、0.1156mmol)、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(25.96mg、0.1271mmol)、およびHATU(48.34mg、0.1271mmol)へ、乾燥DMF(0.77mL)およびDIPEA(0.04mL、0.2311mmol)を加えた。反応物をrtにて終夜攪拌した。LCMSはさらなる変換を示さなかった。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80%MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、tert-ブチル(3S)-5-(ジメチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ペンタノアート;ギ酸(18mg、35%、0.0401mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 403.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.20 min.

20

【0540】

例162.6.: tert-ブチル(3S)-5-(ジメチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ペンタノアート;ギ酸(17.00mg、0.0422mmol)を、トリフルオロ酢酸(1.00mL、0.0422mmol)中rtにて2h攪拌した。蒸発乾固させた。残存するTFAの共沸のため、トルエン(15mL)を加えてin vacuoで2度蒸発乾固させた。粗産物は次のステップへそのまま進めた。(3S)-5-(ジメチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ペンタン酸(14mg、96%、0.0404mmol)。HPLC/MS m/z: 347.2 [M+H]⁺, Rt (R): 0.70 min.

30

【0541】

例162.7.: (3S)-5-(ジメチルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ペンタン酸(14.00mg、0.0404mmol)および1-[フルオロ(ピロリジン-1-イウム-1-イリデン)メチル]ピロリジンヘキサフルオロホスファート(23.00mg、0.0727mmol)へ、乾燥DCM(0.17mL)およびDIPEA(0.04mL、0.2223mmol)を加えた。反応物を、プロピル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(28.33mg、0.1415mmol)を加える前にrtにて40min攪拌し(赤色に変わった)、反応混合物を安全スクリーンの後ろで60℃にて17h加熱した。学術論文において推奨されているとおり温度を80℃まで上げ(注意)、さらに6h攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって部分的に精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中2~10%MeOH(+1%NH₃))によって精製することで、プロピル(5S)-2-(5-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ペンタンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(1mg、5%、0.0019mmol)が無色ガラスとして供給された。HPLC/MS m/z: 529.2 [M+H]⁺, Rt (S): 2.56 min. ¹H NMR (600 MHz, Methanol-d₄) δ 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.31 (s,

40

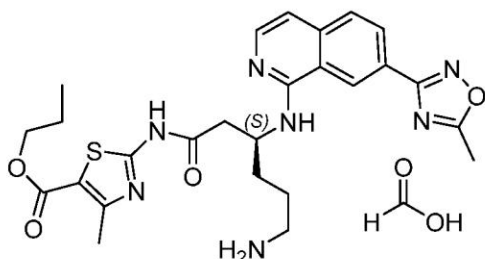
50

6 H), 1.99-1.86 (m, 2 H), 1.79-1.68 (m, 2 H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H).

【0542】

例163: プロピル (S)-2-(6-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ヘキサナムイド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化172】



10

【0543】

例163.1: 窒素雰囲気下のFmoc-L-ベータ-Lys(Boc)-OH(1.00g、2.1343mmol)へ、無水MeOH(21.34mL)を加え、エーテル中の2M TMS-ジアゾメタン(7.5mL)を、溶液が辛うじて黄色を保持しているときまで滴加する前に、溶液を氷浴中で冷やした。反応物を氷浴中で4h撹拌した。揮発性物質を、摺りガラスジョイント(ground glass joint)上のテフロンスリーブを使用してin vacuoで慎重に除去し、(3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ヘキサノアート(946mg、92%、1.9603mmol)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z : 505.2 $[M+Na]^+$, Rt (P): 1.64 min.

20

【0544】

例163.2.: 窒素下のメチル(3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ヘキサノアート(300.00mg、0.6217mmol)へ、乾燥DMF(3.89mL)を、これに続きピペリジン(193.97 μ L、1.9636mmol)を加えた。反応物をrtにて6h撹拌した。揮発性物質をin vacuoで除去し、粗産物を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中で20~40% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製した。イオン交換NH₂カラムによるギ酸の除去により、メチル(3S)-3-アミノ-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサノアート(135mg、83%、0.5186mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 261.2 $[M+H]^+$, Rt (P): 0.85 min.

30

【0545】

例163.3.: 窒素雰囲気下の5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[0](85.00mg、0.3741mmol)へ、乾燥DCM(1.25mL)およびモレキュラーシーブを加えた。10min後にこの溶液を、メチル(3S)-3-アミノ-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサノアート(107.12mg、0.4115mmol)、DIPEA(0.24mL、1.4028mmol)へ、これに続きプロモトリ(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(226.71mg、0.4863mmol)へ加えた。バイアルを密閉し、窒素雰囲気下rtにて終夜撹拌した。揮発性物質をin vacuoで除去し、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって、黄色固体としてのメチル(3S)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ヘキサノアート(62mg、35%、0.1320mmol)まで精製した。HPLC/MS m/z : 470.2 $[M+H]^+$, Rt (R): 1.12 min.

40

【0546】

例163.4.: プロピル(S)-2-(6-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ヘキサナムイド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートギ酸塩を、0と類似の方法によって調製した。分取HPLCによる精製により、プロピル(S)-2-(6-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ヘキサナムイド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートギ酸塩(1.63mg

50

、0.0028mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 538.2 $[M+H]^+$, R_t (S): 2.31 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.38 (broad s, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 2.77 (dt, J = 10.6, 5.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.84-1.50 (m, 6H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H). (注記: 3 x NHは観察されなかった)。

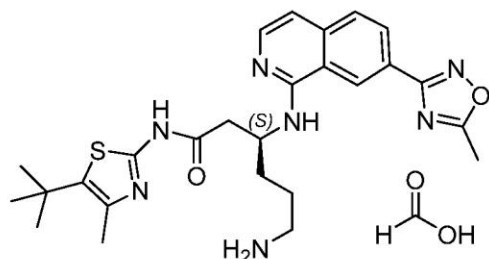
【0547】

以下の例も、類似の手順で調製した:

例164: (S)-6-アミノ-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ヘキサンアミドギ酸塩

10

【化173】



20

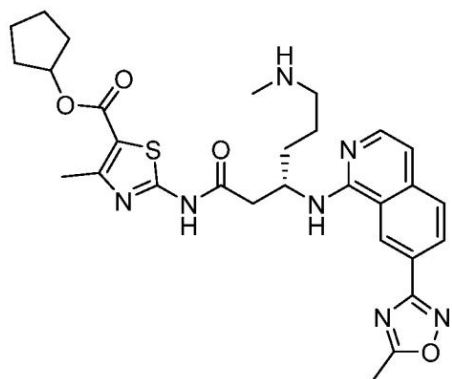
2.1mg、無色固体。HPLC/MS m/z : 508.2 $[M+H]^+$, R_t (P): 1.29 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (broad s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.82 (dd, J = 14.8, 6.8 Hz, 1H), 2.78-2.65 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.80-1.54 (m, 4H), 1.33 (s, 9H). (注記: 3 x NHは観察されなかった)。

【0548】

例165: シクロペンチル (S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

30

【化174】



40

7mg(55%)、無色粉末。HPLC/MS m/z : 578.3, $[M+H]^+$, R_t (T): 1.29 min. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 9.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.27 (td, J = 5.7, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.70

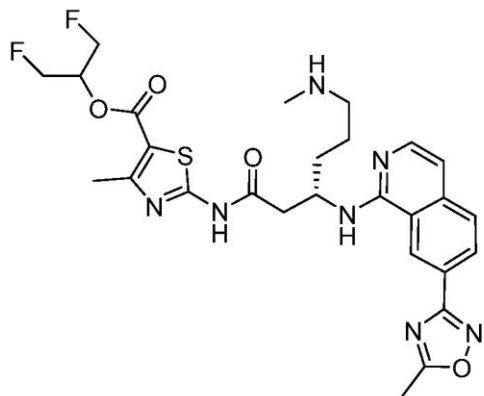
50

(s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 2H).

【0549】

例166: 1,3-ジフルオロプロパン-2-イル (S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

【化175】

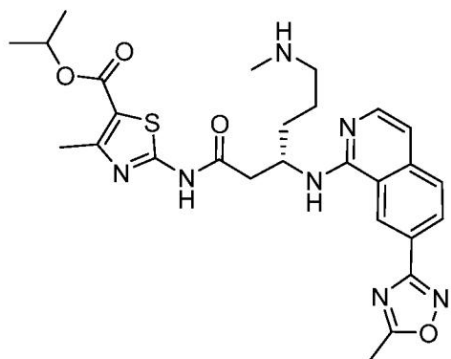


10mg(37%)、無色粉末。HPLC/MS m/z: 588.2, $[M+H]^+$, Rt (T): 1.06 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.46-5.31 (m, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 4.69-4.59 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 14.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.82-1.66 (m, 2H), 1.62-1.46 (m, 2H). (注記: 3 x NHは観察されなかった)。

【0550】

例167: イソプロピル (S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

【化176】

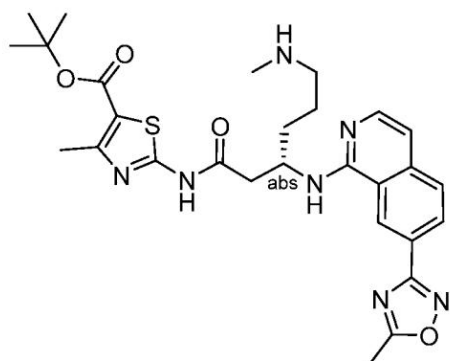


20mg(79%)、無色粉末。HPLC/MS m/z: 552.3, $[M+H]^+$, Rt (T): 1.15 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.02 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 14.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.78-2.67 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (注記: 3 x NHは観察されなかった)。

【0551】

例168: tert-ブチル (S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサナムイド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化177】

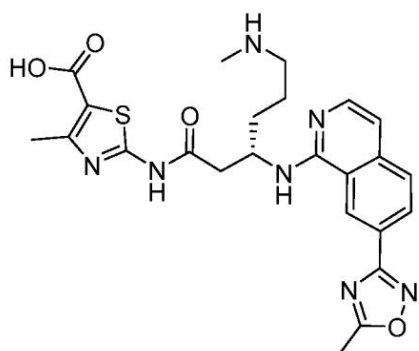


13 mg (38%)、無色粉末。HPLC/MS m/z : 566.3 $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.53 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 14.9, 6.7 Hz, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). (注記: 3 x NHは観察されなかった)。

【0552】

例169: (S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサナムイド)チアゾール-5-カルボン酸

【化178】



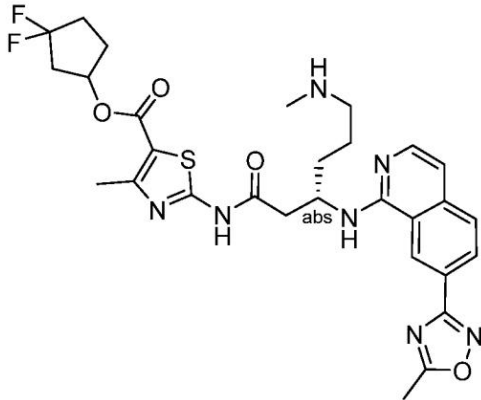
TFAを0において使用する、tert-ブチル 2-[[[(3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートのBoc保護基の除去によってもまた、(S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサナムイド)チアゾール-5-カルボン酸(50 mg、80%、0.0893 mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 510.2, $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.10 min. ^1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 9.18-9.14 (m, 1H), 8.45 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 3.14-3.01 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H).

【0553】

例170: 3,3-ジフルオロシクロペンチル 4-メチル-2-((S)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オ

キサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド
 ド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化179】



10

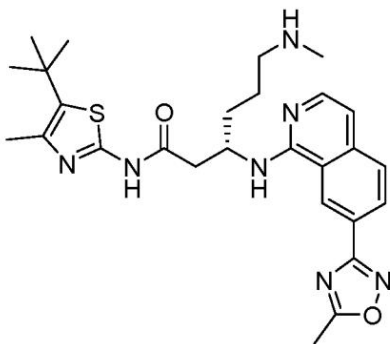
67mg(74%)、クリーム色粉末。HPLC/MS m/z : 614.2, $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.46 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 15.0, 6.4 Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.13 (m, 7H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.83-1.65 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H).

20

【0554】

例171: (S)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサンアミド

【化180】



30

【0555】

例171.1.: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[0](120mg、0.5281mmol)を、乾燥DCM(1.76mL)に溶解/懸濁し、tert-ブチル(3S)-3-アミノ-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]ヘキサノアート(183.83mg、0.5809mmol)を含有するRBFへ、これに続き素早くDIPEA(0.34mL、1.9805mmol)へ加えた。この溶液へPyBroP(320.06mg、0.6866mmol)を加え、混合物をrtにて終夜攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH (+0.1% 酢酸))によって精製することで、tert-ブチル(3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリン]アミノ]ヘキサノアートが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 526.34, $[M+H]^+$, R_t (P): 1.44 min.

40

【0556】

例171.2.: tert-ブチル(3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[7-(5-

50

メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ヘキサノアート(160.00mg、0.3044mmol)および水酸化カリウム(136.63mg、2.4351mmol)を、rtにてTHF(1.79mL)に溶解した。数滴の水(KOHを溶解するのに十分な)を加え、その結果得られた溶液を50℃にて3.5h攪拌した。8eqのKOHを添加した。数滴のMeOHを加え、その結果得られた溶液を50℃にて終夜攪拌した。LCMSは65%の変換を示した。4eqのKOH、これに続く数滴のMeOHおよび水を加え、溶液を60℃にて4h攪拌した。反応混合物の半分を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80%MeOH(両方に、緩衝剤として+0.1%ギ酸))によって精製することで、(3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ヘキサン酸;ギ酸(50mg、32%、0.0970mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 470.26, [M+H]⁺, Rt (P): 1.34 min.

10

【0557】

例171.3.: (3S)-6-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ヘキサン酸(71.46mg、0.1522mmol)、EDC.HCl(58.35mg、0.3044mmol)、HOBt(41.13mg、0.3044mmol)、および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(31.10mg、0.1826mmol)の混合物へ、窒素雰囲気下でDMF(0.76mL)を加えた。その結果得られた溶液を60℃にて24h攪拌した。1eqのEDC.HClおよび1eqのHOBtを加え、その結果得られた溶液を70℃にて36h攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中の0~90%MeOH(+0.1%ギ酸))によって精製することで、tert-ブチルN-[(4S)-6-[(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)アミノ]-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-6-オキソ-ヘキシル]-N-メチルカルバマート;ギ酸(11.5mg、11%、0.0172mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 622.31, [M+H]⁺, Rt (R): 1.55 min.

20

【0558】

例171.4.: ジオキサン(0.10mL)中のtert-ブチルN-[(4S)-6-[(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)アミノ]-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]-6-オキソヘキシル]-N-メチルカルバマートギ酸塩(12.35mg、0.0185mmol)の溶液へ、HCl ジオキサン(4M)(0.02mL、0.0767mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて5.5h攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をセミ分取HPLCによって精製した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄するさらなる精製により、(3S)-N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-6-(メチルアミノ)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ヘキサナムイド(4mg、42%、0.0077mmol)が無色油として供給された。HPLC/MS m/z: 522.26, [M+H]⁺, Rt (Q): 2.46 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.65 (ddd, J = 13.6, 9.7, 5.0 Hz, 1H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). (注記: 2 x NHは観察されなかった)。

30

40

【0559】

以下の例も、類似の手順によって調製した:

例172: プロピル (S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-6-(メチルアミノ)ヘキサナムイド)チアゾール-5-カルボキシラート

2 mg、3.1296 mmol)を、次いで追加のTHF(0.63 mL)を加えた。揮発性物質をin vacuoで除去する前に、rtにて4 h 攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製した。産物をCHCl₃に溶解し、セライトに通して濾過することで無機物を除去した。in vacuoで濃縮することで、(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(100 mg、90%、0.2356 mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 425.1 [M+H]⁺, Rt (T): 1.24 min.

【0563】

例173.3.: 窒素雰囲気下のプロピル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(50.87 mg、0.2540 mmol)、HOBt(62.40 mg、0.4618 mmol)、および3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチル-プロパン-1-アミン塩酸塩(88.53 mg、0.4618 mmol)へ、DMF(1.15 mL)中の(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(98.00 mg、0.2309 mmol)を加え、反応混合物を60℃にて20 h 攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって直接精製することで、プロピル2-[[[(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(42 mg、30%、0.0692 mmol)がオフホワイト色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 607.2 [M+H]⁺, Rt (Q): 3.20 min.

【0564】

例173.4.: AcOH中のHBrの1.9 M 溶液を、AcOH中の33% wt HBr[~5.7 M]の0.33 mLとAcOH(蒸気(fumes))の0.66 mLとを混合することによって作製した。この溶液の0.5 mLを、プロピル2-[[[(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(22.00 mg、0.0363 mmol)へ加え、これをrtにて75 min 攪拌した。エーテル(3 mL)を加え、白色沈殿物を濾過によって除去した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、プロピル(R)-2-(2-アミノ-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートギ酸塩(1.7 mg、9%、0.0033 mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 473.2 [M+H]⁺, Rt (U): 2.44 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.57 (td, J = 6.1, 2.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.66 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).(注記: 3 x NHは観察されなかった)。

【0565】

例174: プロピル (S)-2-(2-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

10

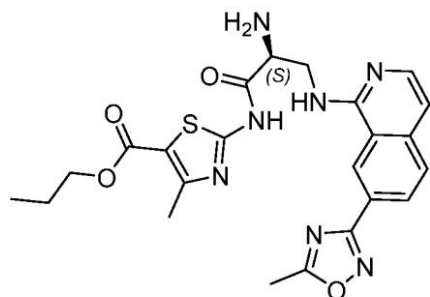
20

30

40

50

【化 1 8 3】



10

【0 5 6 6】

例174.1.: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](253mg、1.1135mmol)を、DCM(3.71mL)に溶解/懸濁し、tert-ブチル(2S)-3-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノアート(362.33mg、1.3918mmol)を、これに続き素早くDIPEA(0.73mL、4.1755mmol)を加えた。この溶液へPyBroP(674.80mg、1.4475mmol)を加え、混合物をrtにて終夜攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中1~10%エタノール)によって精製することで、tert-ブチル(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノアート(230mg、44%、0.4899mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 470.2 [M+H]⁺, Rt (P): 1.41 min.

20

【0 5 6 7】

例174.2.: プロピル(S)-2-(2-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートを、0と類似の方法によって、tert-ブチル(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]プロパノアートから調製した。セミ分取HPLCによる精製により、プロピル(S)-2-(2-アミノ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(5mg、0.0101mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 496.2 [M+H]⁺, Rt (U): 2.78 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.55 (broad s, 2H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 14.0, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.65 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).(注記: 1 x NHは観察されなかった)。

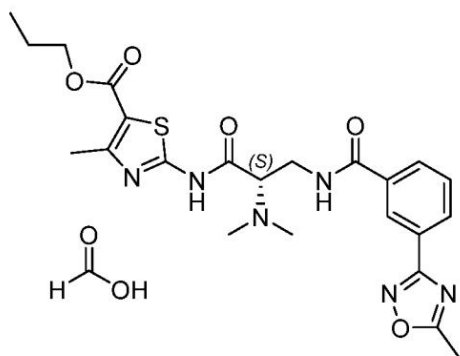
30

【0 5 6 8】

例175: プロピル(S)-2-(2-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートギ酸塩

40

【化 1 8 4】



10

【0 5 6 9】

例175.1: H-Dap(Boc)-OMe HCl(250.00mg、0.9815mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.66mL、9.4731mmol)に懸濁し、ヨードメタン(0.18mL、2.9445mmol)を加えた。混合物をrtにて終夜撹拌した。さらに1.5eqのMeIを加え、rtにて撹拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中5~15% MeOH(両方に、+0.1% 酸改質剤))によって精製することで、メチル(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジメチルアミノ)プロパノアートギ酸塩(115mg、40%、0.3934mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 247.2 [M+H]⁺, Rt (Q): 0.54 min.

20

【0 5 7 0】

例175.2.: メチル(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジメチルアミノ)プロパノアート(110.00mg、0.4466mmol)を乾燥MeOH(0.25mL)に溶解し、ジオキサン中の4M HCl(0.11mL、0.4466mmol)を加えた。揮発性物質を、in vacuoで慎重に除去する前にrtにて5h撹拌することで、メチル(S)-3-アミノ-2-(ジメチルアミノ)プロパノアート塩酸塩が供給されたが、これを精製せずに使用した。HPLC/MS m/z: 147.1 [M+H]⁺, Rt (Q): 0.15 min.

【0 5 7 1】

例175.3.: メチル(S)-3-アミノ-2-(ジメチルアミノ)プロパノアート塩酸塩を、0と類似の合成に利用することで、プロピル(S)-2-(2-(ジメチルアミノ)-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートギ酸塩(17mg、16%、0.0311mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 501.2 [M+H]⁺, Rt (Q): 2.49 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 7.7, 6.3 Hz, 1H), 3.67 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 3.55 (ddd, J = 13.2, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.68 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

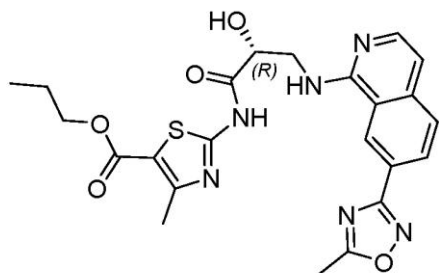
【0 5 7 2】

例176: プロピル (R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

40

50

【化 1 8 5】



10

【0 5 7 3】

例176.1.: (2R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-プロパン酸(182.00mg、0.8869mmol)、プロピル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(195.37mg、0.9756mmol)、HOBt(239.67mg、1.7738mmol)、およびEDC.HCl(340.04mg、1.7738mmol)へ、DMF(4.43mL)を加え、バイアルにキャップを被せ、反応混合物を50℃にて16h加熱した。揮発性物質をin vacuoで除去し、その結果得られたオレンジ色ゴムを逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、プロピル2-[[[(2R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(230mg、67%、0.5936mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 388.2 [M+H]⁺, Rt (V): 1.57 min.

20

【0 5 7 4】

例176.2.: プロピル2-[[[(2R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(220.00mg、0.5678mmol)へ、プロパノール(2.03mL)を、これに続きジオキサン中の4M HCl(0.18mL)を加えた。さらにジオキサン中の4M HCl(1.8mL)を加える前に、rtにて1.5h攪拌した。揮発性物質をin vacuoで除去する前に、rtにて1h 40min攪拌した。イオン交換SCX-Iカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄する精製により、濃縮の際、プロピル2-[[[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(158mg、97%、0.5499mmol)が薄黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 288.1 [M+H]⁺, Rt (U): 1.96 min.

30

【0 5 7 5】

例176.3.: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イルム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[0](65.00mg、0.2861mmol)およびプロピル2-[[[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロパノイル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(82.20mg、0.2861mmol)を、乾燥DCM(2.0mL)に懸濁した。PyBroP(173.37mg、0.3719mmol)およびDIPEA(186.85μL、1.0727mmol)を加え、窒素雰囲気を導入した。rtにて22h攪拌した。DCM/MeOHで希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中5~70% EtOAc)によって精製することで、プロピル(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(14mg、10%、0.0282mmol)がオフホワイト色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 497.2 [M+H]⁺, Rt (Q): 2.65 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.89-3.78 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.67 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

40

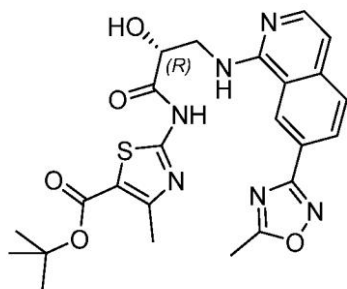
【0 5 7 6】

50

以下の例も、類似の手順によって調製した:

例177: *tert*-ブチル (R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化186】



10

例176と類似の手順において、*tert*-ブチル 2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1]を使用して調製することで、*tert*-ブチル(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(12mg、10%、0.0233mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 511.2 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.78 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 10.28 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 14.8, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 14.8, 6.4, 4.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

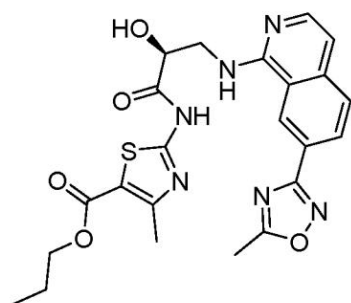
20

【0577】

例178: プロピル (S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

30

【化187】



40

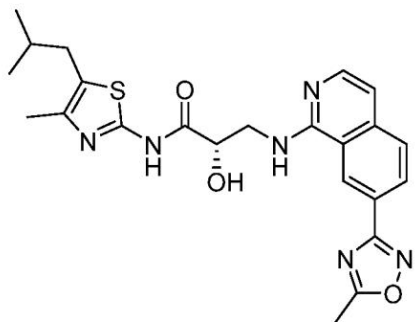
例176と類似の手順において、*N*-*tert*-ブチルオキシカルボニル-(S)-イソセリンを使用して調製することで、プロピル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(26mg、25%、0.0513mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 497.2 $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.62 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.49-12.11 (m, 1H), 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.89-3.78 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.52 (s,

50

3 H), 1.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H).

【0578】

例179: (S)-2-ヒドロキシ-N-(5-イソブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロペンアミド
【化188】

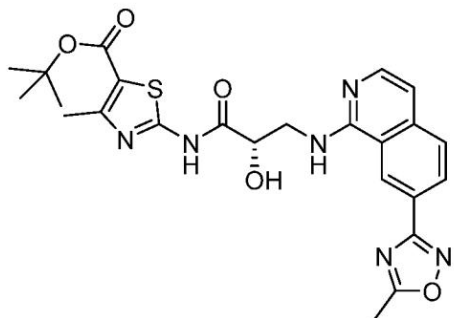


6.8 mg (12%). HPLC/MS m/z : 467.19, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.75 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 10.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 14.8, 4.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J = 14.7, 6.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (dd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 1H), 0.90 (dd, $J = 8.5, 6.6$ Hz, 6H).

【0579】

例180: tert-ブチル (S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

【化189】



10 mg (25%). HPLC/MS m/z : 511.18, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.79 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 10.29 (s, 1H), 9.19-8.95 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.12 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.20 (ddd, $J = 14.7, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J = 14.8, 6.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

【0580】

例181: tert-ブチル (S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

10

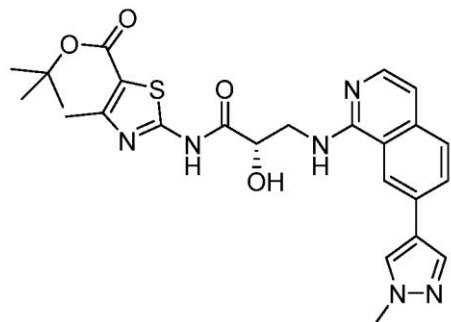
20

30

40

50

【化 190】



10

【0581】

例181.1: 7-ブromo-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム(342.00mg、1.5264mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(412.89mg、1.9844mmol)を、ジオキサン(7.63mL)に溶解し、2M水性Na₂CO₃(3.7mL)を加えた。混合物にArを15min通気し、次いで1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムクロリド(24.87mg、0.0382mmol)を加え、混合物を60°Cにて終夜加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過し、濃縮乾固させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中1~5% MeOH)による精製により、7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム(35mg、10%、0.155mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 226.10, [M+H]⁺, Rt (P): 1.05 min.

20

【0582】

例181.2: 例176からの手順を使用し、7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-オキシド-イソキノリン-2-イウムから調製することで、tert-ブチル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(34mg、43%、0.0669mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 509.20, [M+H]⁺, Rt (U): 2.61 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 10.31 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.03 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 6.6, 4.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 4.1, 2.2 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 14.8, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

30

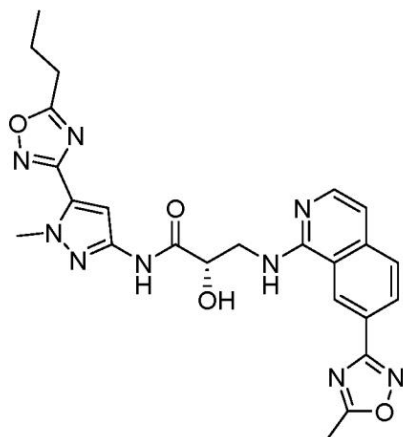
【0583】

例182: (S)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド

40

50

【化 1 9 1】



10

【0 5 8 4】

例182.1: 2-メチル-5-ニトロ-ピラゾール-3-カルボニトリル(310.00mg、2.038mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.57g、8.152mmol)、および炭酸水素ナトリウム(1.37g、16.304mmol)を、乾燥エタノール(10.19mL)中で混合した。MgSO₄を加え、混合物を40℃にて終夜撹拌した。反応混合物をin vacuoで濃縮し、EtOAcと混合して水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させてin vacuoで濃縮することで、N'-ヒドロキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピラゾール-3-カルボキサミジン(380mg、101%、2.0525mmol)が無色粉末として与えられたが、これをさらなる精製はせずに次の反応に使用した。HPLC/MS m/z: 186.07, [M+H]⁺, Rt (P): 0.14 min.

20

【0 5 8 5】

例182.2: N'-ヒドロキシ-2-メチル-5-ニトロ-ピラゾール-3-カルボキサミジン(380.00mg、2.0525mmol)を、乾燥DMF(6.84mL)に溶解した。酪酸無水物(0.34mL、2.0525mmol)を加え、反応混合物をrtにて2.5h撹拌した。酪酸無水物(0.17mL、0.5eq)を加え、反応混合物を40℃にて2h撹拌した。水を加え、産物をEtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: シクロヘキサン中20~50% EtOAc)による精製により、N-[(Z)-N-ヒドロキシ-C-(2-メチル-5-ニトロ-ピラゾール-3-イル)カルボンイミドイル]ブタンアミド(497mg、95%、1.9473mmol)が無色油として与えられた。HPLC/MS m/z: 278.09, [M+Na]⁺, Rt (T): 1.02 min.

30

【0 5 8 6】

例182.3: N-[(Z)-N-ヒドロキシ-C-(2-メチル-5-ニトロ-ピラゾール-3-イル)カルボンイミドイル]ブタンアミド(480.00mg、1.8807mmol)を、MeCN(9.40mL)に溶解した。水酸化カリウム(211.05mg、3.7613mmol)を加え、rtにて0.5h撹拌した。水およびEtOAcを加えた。産物をEtOAcで抽出してMgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮することで、3-(2-メチル-5-ニトロ-ピラゾール-3-イル)-5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール(380mg、85%、1.6019mmol)が無色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 238.10, [M+H]⁺, Rt (P): 1.40 min.

40

【0 5 8 7】

例182.4: 3-(2-メチル-5-ニトロ-ピラゾール-3-イル)-5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール(380.00mg、1.6019mmol)および鉄(447.33mg、8.0094mmol)を、EtOH(8.01mL)に懸濁した。酢酸(0.46mL、8.0094mmol)を加え、反応混合物を50℃にて1.5h撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、濾過した。pHを、NaOHの2M溶液でpH ~ 10まで調整した。産物をEtOAcで抽出してMgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮することで、1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピラゾール-3-アミン(277mg、83%、1.3367mmol)が薄桃色粉末として与えられた。HPLC/MS m/z: 208.14, [M+H]⁺, Rt (T): 1.15 min.

50

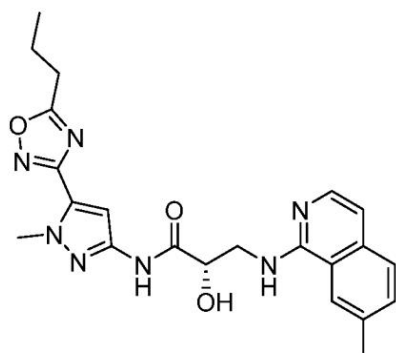
【0588】

例182.5: 1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピラゾール-3-アミンを、例176と同様の手順において使用することで、(S)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド(53mg、57%、0.1053mmol)が淡黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 504.21, $[M+H]^+$, Rt (U): 2.55 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.98-8.90 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

【0589】

例183: (S)-2-ヒドロキシ-N-(1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
【化192】



20

【0590】

例183.1: 乾燥THF(112.59mL)中の1-クロロ-7-メチルイソキノリン(2.00g、10.696mmol)の混合物を、窒素を5min通気させることによって脱気した。次いで[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体(0.44g、0.5348mmol)、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(2.73mL、18.184mmol)、および水素化ホウ素ナトリウム(0.69g、18.184mmol)を加えた。反応物をrtにてアルゴン下3h撹拌した。反応混合物を濾過してin vacuoで濃縮し、飽和NaCl(100mL)と混合してEtOAcで抽出した(3 x 50mL)。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し(3 x 20mL)、無水MgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~20%EtOAc)による精製により、7-メチルイソキノリン(1.1g、72%、7.6821mmol)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 144.08, $[M+H]^+$, Rt (T): 0.6 min.

30

【0591】

例183.2: 7-メチルイソキノリン(1.00g、6.6345mmol)をCHCl₃(11.64mL)に溶解し、氷浴中で冷やした。m-CPBA(1.78g、7.9614mmol)を加えた。反応物を周囲温度まで自然昇温させた。4h後、別の1gのm-CPBAを反応へ加えた。反応物を終夜撹拌し続けた。K₂CO₃(3.67g、26.538mmol)を加え、無水MgSO₄のパッドに通して濾過する前に混合物を1h撹拌した。濾過物をin vacuoで濃縮することで、7-メチル-2-オキシド-イソキノリン-2-イウム(0.91g、86%、5.7168mmol)がアモルファスの淡紫色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 160.08, $[M+H]^+$, Rt (T): 0.86 min.

40

【0592】

例183.3: 1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピラゾール-3-アミン[例182]および7-メチル-2-オキシド-イソキノリン-2-イウムから調製することで、

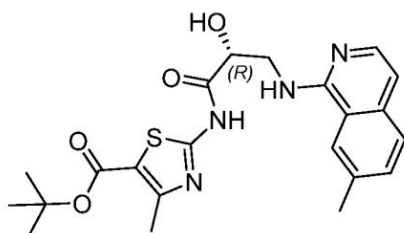
50

(S)-2-ヒドロキシ-N-(1-メチル-5-(5-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド(48 mg、56%、0.1102 mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 436.21, $[M+H]^+$, Rt (U): 2.44 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.81 (sext, J = 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0593】

例184: tert-ブチル (R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化193】



【0594】

例184.1: 無水メタノール(11.32 mL)へ、窒素下-10℃にて、塩化チオニル(1.18 mL、16.153 mmol)を慎重に加えた。5 min 攪拌後、(R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパン酸(0.68 g、6.461 mmol)を3回に分けて加えた。反応混合物を、rtまで自然昇温させて終夜攪拌する前に-10℃にて5 min 攪拌した。すべての揮発性物質の除去を補助するためにトルエンの添加を使用し、溶媒をin vacuoで除去することで、[(2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシ-3-オキソ-プロピル]アンモニウムクロリド(988 mg、98%、6.3504 mmol)がオフホワイト色粉末として供給された。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (s, 3H), 6.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.37 (dt, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 13.0, 8.6 Hz, 1H).

【0595】

例184.2: 7-メチルイソキノリン2-オキシド[例183](200.00 mg、1.2564 mmol)およびメチル(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロパノアート塩酸塩(293.22 mg、1.8847 mmol)を、DCM(4.19 mL)に溶解/懸濁した。DIPEA(1.04 mL、5.9681 mmol)を、これに続きPyBrop(761.44 mg、1.6334 mmol)を加え、56 h 攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~20%(EtOAc/MeOH 3/1))によって精製した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中5~40% MeOH(+0.1%ギ酸))によるさらなる精製により、メチル(R)-2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパノアートギ酸塩(107 mg、28%、0.3493 mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 261.1 $[M+H]^+$, Rt (U): 1.35 min.

【0596】

例184.3: メチル(R)-2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパノアートギ酸塩(105.00 mg、0.3428 mmol)をTHF(1.71 mL)に溶解した。水(1.71 mL)を、これに続きLiOH(43.15 mg、1.0284 mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて3.5 h 攪拌した。追加のLiOH(14 mg、1 eq.)を加え、rtにて終夜攪拌した。追加のLiOH(14 mg、1 eq.)を加え、さらに25 h 終夜攪拌した。揮発性物質を、in vacuoで除去する前にHClでpH=3に酸性化した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中5~70% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、(2R)-2-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ-3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸(73mg、86%、0.2964mmol)が透明固体として供給された。HPLC/MS m/z : 247.1 $[M+H]^+$, R_t (T): 0.75 min. 【0597】

例184.4: (2R)-2-ヒドロキシ-3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸(33.00mg、0.1340mmol)を、マイクロ波バイアル中の乾燥DCM(1.34mL)に懸濁した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(45.27mg、0.3350mmol)を、これに続き3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチル-プロパン-1-アミン塩酸塩(64.22mg、0.3350mmol)を加えた。tert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1](58.00mg、0.2707mmol)の添加の前に、rtにて10min攪拌した。rtにて終夜攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~100%MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))、これに続くアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage KP-NH)(溶離液:1:1 EtOAc/シクロヘキサン)によって精製することで、tert-ブチル(R)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(6mg、10%、0.0136mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 443.2 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.63 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 13.8, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).(注記: 1 x NH、1 x OHは観察されなかった)

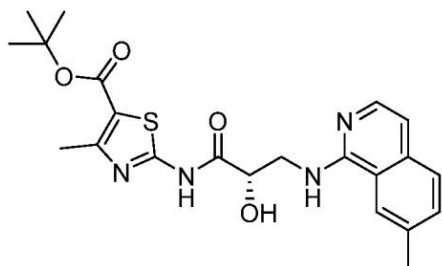
10

20

【0598】

以下の例も、類似の手順によって調製した:

例185: tert-ブチル (S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート
【化194】



30

(S)-メチル-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノアート塩酸塩を使用して調製することで、tert-ブチル(S)-2-(2-ヒドロキシ-3-((7-メチルイソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(6mg、13%、0.0136mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 443.18, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.60 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.85 (dt, J = 13.8, 5.0 Hz, 1H), 3.79 (dt, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.52-2.50 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).(注記: 2 x NH、1 x OHは観察されなかった)。

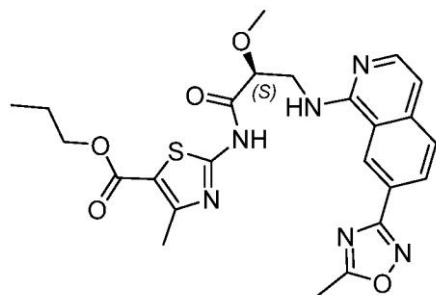
40

【0599】

例186: プロピル (S)-2-(2-メトキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

50

【化 1 9 5】



10

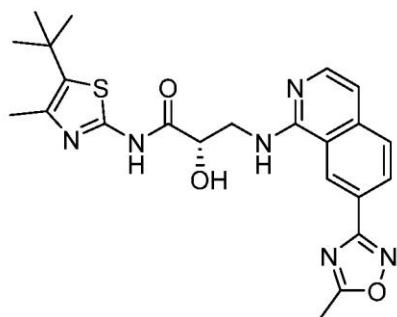
例184と類似の手順において、5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96]およびメチル(2S)-3-アミノ-2-メトキシプロピオナート塩酸塩を使用して調製することで、プロピル(S)-2-(2-メトキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート(5mg、23%、0.0098mmol)がオフホワイト色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 511.2 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.73 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (dt, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 13.5, 5.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.67 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

【0600】

例187: (S)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

【化 1 9 6】



30

5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96]、メチル(2S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロパノアート塩酸塩、および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミンを使用して調製することで、(S)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド(36mg、49%、0.0772mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 467.19, $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.67 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 8.51-8.48 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). (注記: 1 x NH、1 x OHは観察されなかった)。

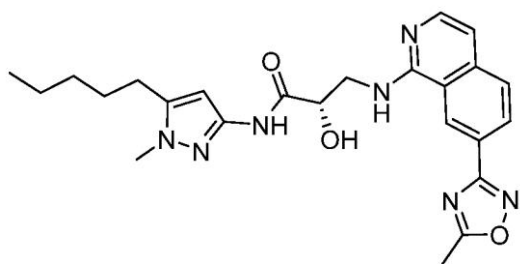
40

【0601】

50

例188: (S)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド

【化197】



10

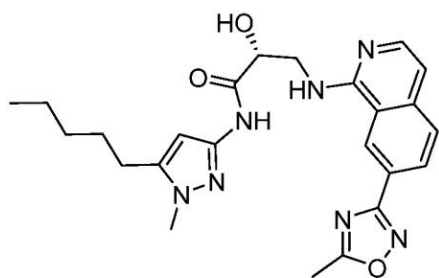
5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96]、メチル(2S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロパノアート塩酸塩、および1-メチル-5-ペンチル-ピラゾール-3-アミンを使用して調製することで、(S)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド(9mg、22%、0.0186mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 464.24, [M+H]⁺, Rt (U): 2.69 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 9.40 (s, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 4.5, 2.3 Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.47 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 4H), 0.94-0.83 (m, 3H). (注記: 1 x OHは観察されなかった)。

20

【0602】

例189: (R)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド

【化198】



30

5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96]および1-メチル-5-ペンチル-ピラゾール-3-アミンを使用して調製することで、(R)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド(5.7mg、20%、0.0123mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 464.24 [M+H]⁺, Rt (U): 2.62 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 9.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 4.5, 2.3 Hz, 1H), 4.14 (dddd, J = 16.3, 14.7, 11.3, 2.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 1.59 (sex

40

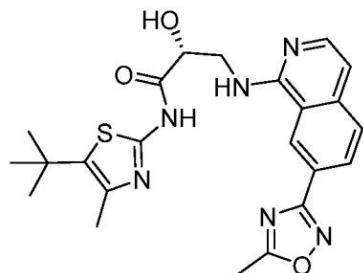
50

t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.32 (dt, $J = 7.3, 3.8$ Hz, 4H), 0.92-0.85 (m, 3H). (注記: 1 x OHは観察されなかった)。

【0603】

例190: (R)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド

【化199】



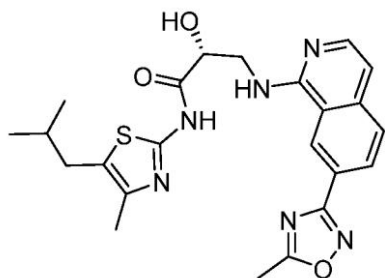
10

5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96]および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミンを使用して調製することで、(R)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド(2.8mg、12%、0.0058mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 467.19, $[M+H]^+$, Rt (U): 2.74 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 8.49-8.47 (m, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.16 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.18 (ddd, $J = 14.8, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J = 14.9, 6.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). (注記: 1 x NH、1 x OHは観察されなかった)。

20

【0604】

例191: (R)-2-ヒドロキシ-N-(5-イソブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド
【化200】



40

5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96]および4-メチル-5-(2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-アミン塩酸塩を使用して調製することで、(R)-2-ヒドロキシ-N-(5-イソブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)プロパンアミド(19mg、43%、0.0407mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 467.18, $[M+H]^+$, Rt (Q): 2.68 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 8.49 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.61 (dd, $J = 4.6,$

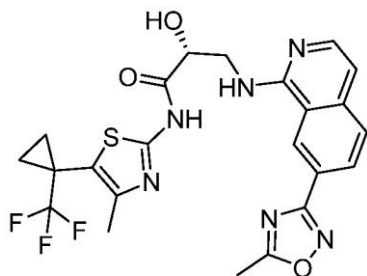
50

2.3 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.90 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 6H). (注記: 1 x NHは観察されなかった)。

【0605】

例192: (R)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(4-メチル-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド

【化201】



10

5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96]および4-メチル-5-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チアゾール-2-アミン[例51.1]を使用して調製することで、(R)-2-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(4-メチル-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド(5mg、10%、0.0096mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 519.14, [M+H]⁺, Rt (U): 2.71 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 10.22-10.08 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 7.92 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.18 (ddd, J = 14.8, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 14.8, 6.4, 4.3 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.05 (s, 2H).

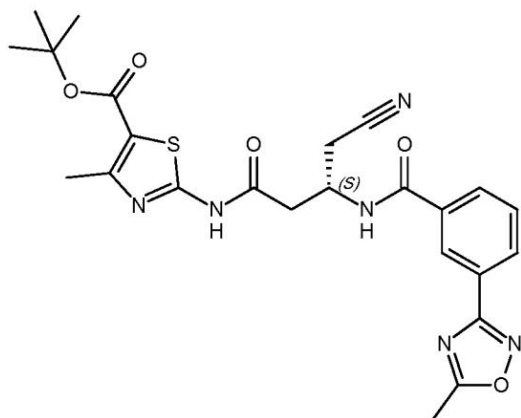
20

30

【0606】

例193: tertブチル 2-[(3S)-4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}-ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

【化202】



40

【0607】

例193.1: DMF(150.0mL)中の3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香

50

酸(15.00g、73.464mmol)および1,5-ジメチル3-アミノペンタンジオアート塩酸塩(15.55g、73.473mmol)の攪拌溶液へ、TCFH(30.92g、110.200mmol)および1-メチル-1H-イミダゾール(18.1g、220.452mmol)を加え、その結果得られた混合物をrtにて16h攪拌した。その結果得られた混合物を水(150mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/石油エーテル - 2:1)によって精製することで、20.00g(75%)の1,5-ジメチル3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ペンタンジオアートが黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 362.20 [M+H]⁺, Rt (I): 0.86 min. 【0608】

10

例193.2: THF(80.0mL)および水(40.0mL)中の1,5-ジメチル3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-ホルムアミド}ペンタンジオアート(10.00g、27.674mmol)の溶液へ、水酸化リチウム(662.8mg、27.674mmol)を加え、その結果得られた混合物をrtにて16h攪拌した。混合物を2N水性HCl溶液でpH5まで酸性化し、その結果得られた混合物をジクロロメタン/メタノール - 10:1で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン/メタノール - 10:1)によって精製することで、4.00g(42%)の5-メトキシ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}-5-オキソペンタン酸が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 348.05 [M+H]⁺, Rt (C): 0.67 min. 【0609】

20

例193.3: 5-メトキシ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}-5-オキソペンタン酸(4.00g、11.517mmol)および塩化アンモニウム(924mg、17.274mmol)をDMF(40.0mL)に溶解した。ジエチルアミン(4.46g、34.520mmol)およびHATU(6.57g、17.279mmol)を加え、その結果得られた混合物をrtにて16h攪拌した。その結果得られた混合物を水(40mL)で希釈し、ジクロロメタン/メタノール - 10:1で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン/メタノール - 10:1)によって精製することで、2.80g(69%)のメチル4-カルバモイル-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタノアートが無色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 347.20 [M+H]⁺, Rt (I): 0.69 min. 【0610】

30

例193.4: EtOH(10.0mL)中のメチル4-カルバモイル-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-ホルムアミド}ブタノアート(800.0mg、2.31mmol)の溶液を、水(4.0mL)中の水酸化リチウム(276.6mg、11.549mmol)の溶液で処置した。その結果得られた混合物をrtにて1h攪拌した。混合物を2N 水性HCl溶液でpH5まで酸性化した。水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層は無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮することで、750mg(98%)の4-カルバモイル-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタン酸が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 333.10 [M+H]⁺, Rt (C): 0.54 min. 【0611】

40

例193.5: DMF(5.0mL)中の4-カルバモイル-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-ホルムアミド}ブタン酸(300.0mg、0.903mmol)の攪拌溶液を、0℃まで冷やした。POCl₃(277.0mg、1.807mmol)を0℃にて滴加した。添加が完了後、反応混合物をrtまで自然昇温させ、4h攪拌した。反応混合物を水(5mL)の添加によってrtにてクエンチした。その結果得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/石油エーテル - 1:1)によって精製することで、240mg(85%)の4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキ

50

サジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタン酸が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 315.05 $[M+H]^+$, Rt (C): 0.62 min.

【0612】

例193.6: DMF(3.0mL)中の4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタン酸(220.0mg、0.700mmol)およびtert-ブチル2-アミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(150.0mg、0.700mmol)の攪拌溶液を、[クロロ(ジメチルアミノ)メチリデン]ジメチルアザニウム;ヘキサフルオロ- λ 5-ホスファヌイド(294.6mg、1.050mmol)および1-メチル-1H-イミダゾール(172.4mg、2.100mmol)で処置し、その結果得られた混合物をrtにて2h攪拌した。その結果得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣をRPフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、150mg(42.0%)のtert-ブチル2-(4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレートが無色固体として与えられたが(HPLC/MS m/z : 511.15 $[M+H]^+$, Rt (C): 0.95 min)、これを分取キラルHPLC(カラム: CHIRALPAK IF-3、4.6x50mm、3 μ m、溶離液: tert-ブチルメチルエーテル(0.1%ジエチルアミン含有)/EtOH - 93:7)によって分離してエナンチオマーにした。収量: 無色固体として32mg(21%)のtert-ブチル2-[(3S)-4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート。HPLC/MS m/z : 511.15 $[M+H]^+$, Rt (E): 0.90 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.54 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.03-2.80 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).キラルHPLC: Rt: 4.25 min.

10

20

【0613】

例194: tert-ブチル2-[(3R)-4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

無色固体として36mg(24%)。HPLC/MS m/z : 511.15 $[M+H]^+$, Rt (E): 0.89 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.54 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.03-2.80 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).キラルHPLC: Rt: 3.20 min.

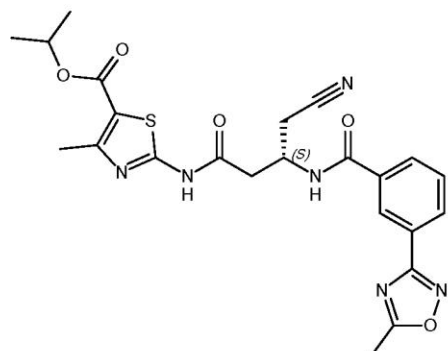
30

【0614】

以下の例も類似して調製した:

例195: プロパン-2-イル 2-[(3S)-4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

【化203】



40

50

無色固体として114mg(8%)。HPLC/MS m/z : 497.15 $[M+H]^+$, R_t (C): 1.01 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.60 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11-4.97 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

例195: HPLC: R_t : 1.61 min.

【0615】

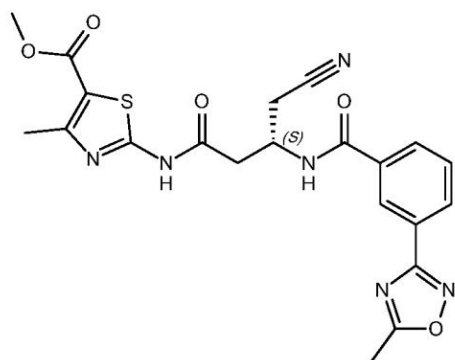
例196: プロパン-2-イル 2-[(3R)-4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

淡黄色固体として120mg(8%)。HPLC/MS m/z : 497.15 $[M+H]^+$, R_t (C): 1.01 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.60 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11-4.97 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 3.05-2.83 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H).キラルHPLC: R_t : 0.98 min.

【0616】

例197: メチル 2-[(3S)-4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

【化204】



無色固体として40.5mg(24%)。HPLC/MS m/z : 469.10 $[M+H]^+$, R_t (J): 1.21 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.56 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.01-2.82 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

【0617】

例198: メチル 2-[(3R)-4-シアノ-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

無色固体として2mg(7%)。HPLC/MS m/z : 469.00 $[M+H]^+$, R_t (K): 1.10 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.46 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.04-2.84 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

【0618】

例199: プロパン-2-イル 2-[(3S)-4-シアノ-N-メチル-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

10

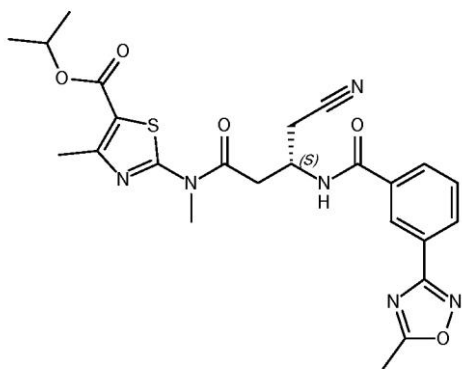
20

30

40

50

【化 2 0 5】



10

無色固体として5.5mg(10%)。HPLC/MS m/z : 511.10 $[M+H]^+$, R_t (C): 0.95 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.03 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.27-2.88 (m, 4H), 2.61 (d, J = 38.0 Hz, 6H), 1.25 (dd, J = 6.3, 1.3 Hz, 6H).

【0 6 1 9】

例200: プロパン-2-イル 2-[(3R)-4-シアノ-N-メチル-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

20

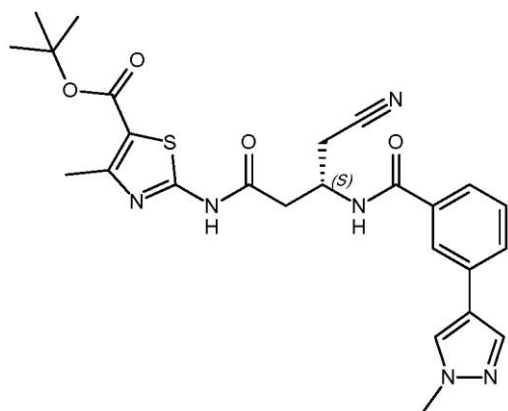
無色固体として3.8mg(6%)。HPLC/MS m/z : 511.10 $[M+H]^+$, R_t (C): 0.96 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.03 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.21-2.89 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 6H).

【0 6 2 0】

例201: tert-ブチル 2-[(3S)-4-シアノ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

30

【化 2 0 6】



40

エナンチオマーの分離は、分取キラルHPLC(カラム:Chiral Cellulose-SB、4.6x100mm、3.0 μ m、溶離液:tert-ブチルメチルエーテル(0.1%ジエチルアミン含有)/i-PrOH - 60:40)によって実施した。

無色固体として20mg(8%)。HPLC/MS m/z : 509.30 $[M+H]^+$, R_t (L): 1.07 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.56 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (dt,

50

$J = 7.7, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.63 (dt, $J = 7.8, 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.47 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.67 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.88 (s, 3H), 3.02-2.84 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). キラルHPLC: Rt: 2.58 min.

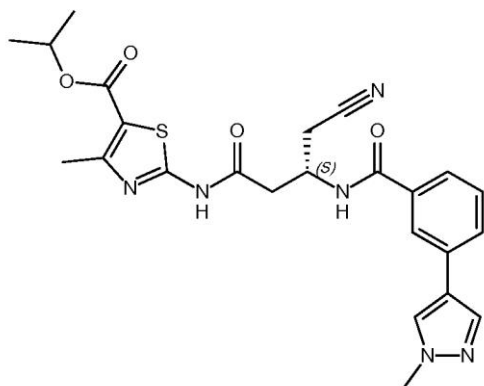
【0621】

例202: tert-ブチル 2-[(3R)-4-シアノ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート 無色固体として19mg(8%)。HPLC/MS m/z : 509.30 $[M+H]^+$, Rt (L): 1.07 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.56 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.18 (s, 1H), 7.96 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.90 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.74 (dt, $J = 7.8, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.63 (dt, $J = 7.8, 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.47 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.67 (q, $J = 6.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.88 (s, 3H), 3.04-2.82 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). キラルHPLC: Rt: 3.15 min.

10

【0622】

例203: プロパン-2-イル 2-[(3S)-4-シアノ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート 【化207】



20

エナンチオマーの分離は、分取キラルHPLC(カラム:CHIRALPAK ID-3、4.6x50m m、3 μ m、溶離液:tert-ブチルメチルエーテル(0.1%ジエチルアミン含有)/i-PrOH - 70:30)によって実施した。

30

無色固体として22mg(9%)。HPLC/MS m/z : 495.30 $[M+H]^+$, Rt (L): 1.06 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.62 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.18 (s, 1H), 7.96 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.89 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.74 (dt, $J = 7.7, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.63 (dt, $J = 7.8, 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.46 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.04 (sept, $J = 6.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.74-4.61 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.03-2.84 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}, 6\text{H}$). キラルHPLC: Rt: 2.07 min.

【0623】

例204: プロパン-2-イル 2-[(3R)-4-シアノ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート 無色固体として20.5mg(9%)。HPLC/MS m/z : 495.30 $[M+H]^+$, Rt (L): 1.05 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.62 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.18 (s, 1H), 7.96 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.89 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.74 (dt, $J = 7.7, 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.63 (dt, $J = 7.8, 1.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.47 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.04 (sept, $J = 6.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.74-4.61 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.04-2.82 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}, 6\text{H}$).キラルHPLC: Rt: 3.07 min.

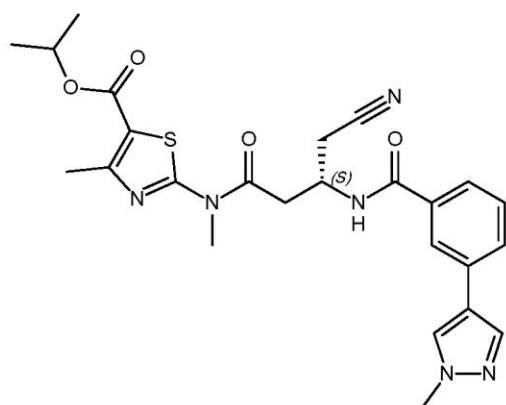
40

【0624】

例205: プロパン-2-イル-2-[(3S)-4-シアノ-N-メチル-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボ

50

キシラート
【化 2 0 8】



10

エナンチオマーの分離は、分取キラルHPLC(カラム:CHIRALPAK ID-3、4.6x50m m、3 μ m、溶離液:tert-ブチルメチルエーテル(0.1%ジエチルアミン含有)/i-PrOH - 70:30)によって実施した。

無色固体として67mg(14%)。HPLC/MS m/z: 509.05 [M+H]⁺, Rt (J): 1.01 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.05 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.32-3.09 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 6H).キラルHPLC: Rt: 1.47 min。

20

【0 6 2 5】

例206: プロパン-2-イル-2-[(3R)-4-シアノ-N-メチル-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

無色固体として56mg(12%)。HPLC/MS m/z: 509.05 [M+H]⁺, Rt (J): 1.01 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.05 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.32-3.05 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 6H).キラルHPLC: Rt: 1.87min。

30

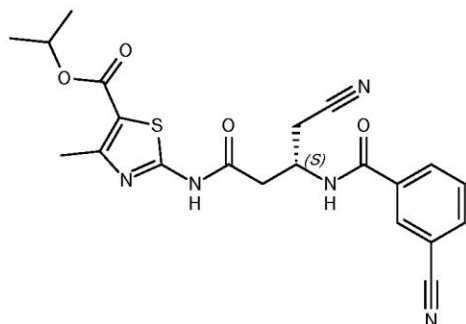
【0 6 2 6】

例207: プロパン-2-イル 2-[(3S)-4-シアノ-3-[(3-シアノフェニル)ホルムアミド]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

40

50

【化 2 0 9】



10

エナンチオマーの分離は、分取キラルHPLC(カラム:CHIRALPAK IF-3、4.6x50 mm、3 μm、溶離液:tert-ブチルメチルエーテル(0.1%ジエチルアミン含有)/EtOH - 90:10)によって実施した。

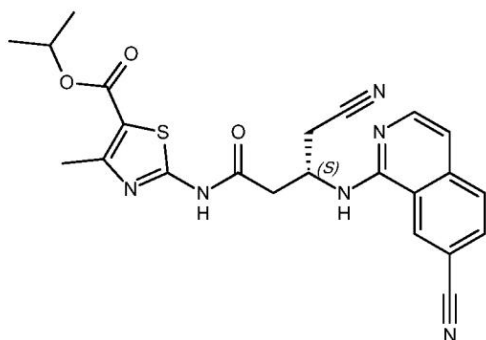
無色固体として49mg(11%)。HPLC/MS m/z: 440.10 [M+H]⁺, Rt (E): 0.82 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.61 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12-4.98 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 6.2, 1.1 Hz, 6H).キラルHPLC: Rt: 1.89 min。

20

【0 6 2 7】

例208: プロパン-2-イル 2-[(3S)-4-シアノ-3-[(7-シアノイソキノリン-1-イル)アミノ]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

【化 2 1 0】



30

エナンチオマーの分離は、分取キラルHPLC(カラム:CHIRALPAK IA-3、4.6x50 mm、3 μm、溶離液:ヘキサン(0.1%ジエチルアミン含有)/EtOH - 50:50)によって実施した。

無色固体として34mg(27%)。HPLC/MS m/z: 463.10 [M+H]⁺, Rt (C): 0.90 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.61 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.09-5.00 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.26 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 6H).キラルHPLC: Rt: 2.83 min。

40

【0 6 2 8】

例209: プロパン-2-イル 2-[(3R)-4-シアノ-3-[(7-シアノイソキノリン-1-イル)アミノ]ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

無色固体として38mg(29%)。HPLC/MS m/z: 463.10 [M+H]⁺, Rt (C): 0.90 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.61 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.4 Hz, 1

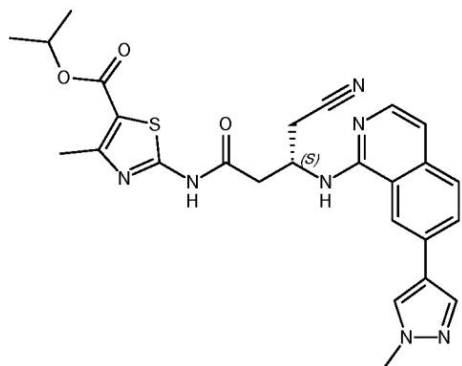
50

H), 8.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.26 (dd, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 6H).キラルHPLC: Rt: 1.25 min。

【0629】

例210: プロパン-2-イル 2-[(3S)-4-シアノ-3-{[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

【化211】



10

20

エナンチオマーの分離は、分取キラルHPLC(カラム:(R,R) WHELK-O1、4.6x50 mm、3.5 μ m、溶離液:ヘキサン(0.1%ジエチルアミン含有)/EtOH - 50:50)によって実施した。

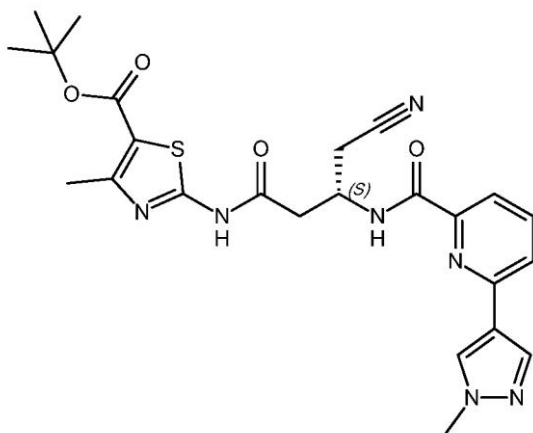
無色固体として15mg(9%)。HPLC/MS m/z : 518.15 $[M+H]^+$, Rt (D): 1.52 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.66 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.11-4.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.19-3.07 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.26 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 6H).キラルHPLC: Rt: 2.51 min。

30

【0630】

例211: tert-ブチル 2-[(3S)-4-シアノ-3-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

【化212】



40

エナンチオマーの分離は、分取キラルHPLC(カラム:CHIRALPAK ID-3、4.6x50 mm

50

m、3 μ m、溶離液:(ヘキサン/ジクロロメタン - 3:1、0.1%ジエチルアミン含有)/i-PrOH - 50:50)によって実施した。

無色固体として6mg(10%)。HPLC/MS m/z: 510.15 [M+H]⁺, Rt (L): 1.05 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.61 (s, 1H), 9.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 17.3, 7.8, 1.1 Hz, 2H), 4.76 (q, J = 7.4, 6.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.10-2.89 (m, 4H), 2.53-2.51 (m, 3H), 1.50 (s, 9H).キラルHPLC: Rt: 1.42 min。

【0631】

例212: tert-ブチル 2-[(3R)-4-シアノ-3-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

10

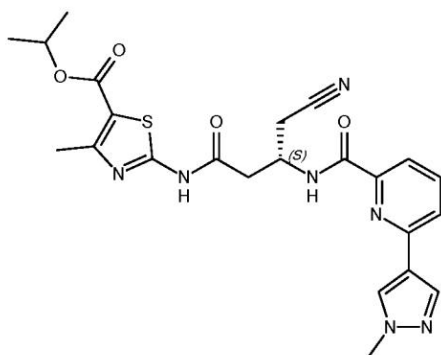
無色固体として7mg(10%)。HPLC/MS m/z: 510.20 [M+H]⁺, Rt (L): 1.05 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.61 (s, 1H), 9.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 17.2, 7.8, 1.1 Hz, 2H), 4.82-4.69 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.10-2.89 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 3H), 1.50 (s, 9H).キラルHPLC: Rt: 2.82 min。

【0632】

例213: プロパン-2-イル 2-[(3S)-4-シアノ-3-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

20

【化213】



30

エナンチオマーの分離は、分取キラルHPLC(カラム:CHIRALPAK IA-3、4.6x50m m、3 μ m、溶離液:ヘキサン(0.1%ジエチルアミン含有)/EtOH - 60:40)によって実施した。

無色固体として24mg(22%)。HPLC/MS m/z: 496.10 [M+H]⁺, Rt (C): 0.83 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.66 (s, 1H), 9.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.10-2.88 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 3H), 1.27 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 6H).キラルHPLC: Rt: 2.00 min。

40

【0633】

例214: プロパン-2-イル 2-[(3R)-4-シアノ-3-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

無色固体として25mg(22%)。HPLC/MS m/z: 496.10 [M+H]⁺, Rt (C): 0.83 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.66 (s, 1H), 9.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 5.12-4.98 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.10-2.88 (m, 4H), 2.56-2.52 (m, 3H), 1.27 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz, 6H).キラルHPLC: Rt: 3.5

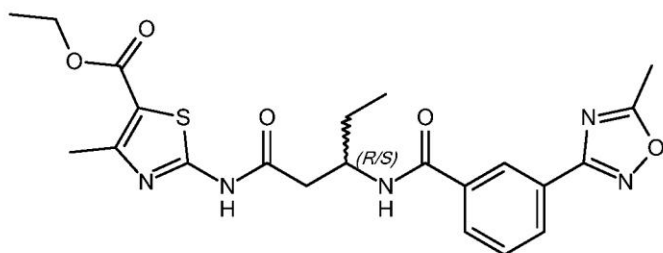
50

7 min.

【0634】

例215: エチル 4-メチル-2-(3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ペンタンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

【化214】



10

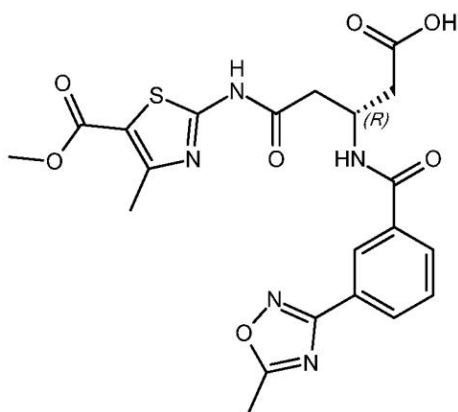
無色固体として30mg(12%)。HPLC/MS m/z : 472.20 $[M+H]^+$, R_t (N): 1.47 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.51 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.82-2.61 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

20

【0635】

例216: (3R)-4-{[5-(メトキシカルボニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]カルバモイル}-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタン酸

【化215】



30

無色固体として15mg(19%)。HPLC/MS m/z : 487.95 $[M+H]^+$, R_t (O): 1.02 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.5 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20-8.06 (m, 1H), 7.97 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H).

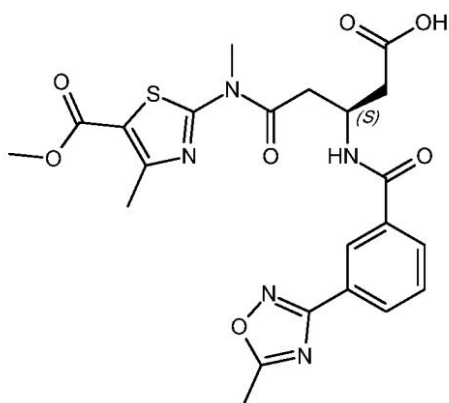
40

【0636】

例217: (3S)-4-{[5-(メトキシカルボニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル](メチル)カルバモイル}-3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}ブタン酸

50

【化 2 1 6】



10

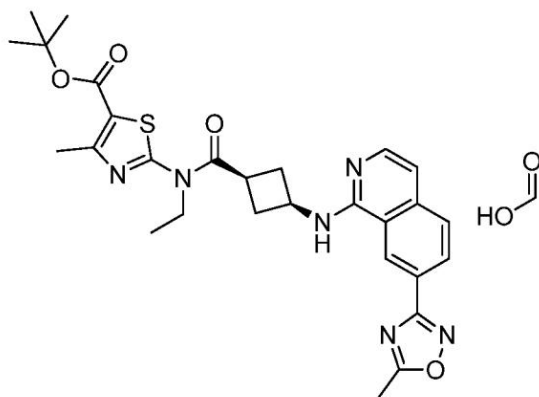
無色固体として33mg(16%)。HPLC/MS m/z : 502.15 $[M+H]^+$, R_t (N): 0.83 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

20

【0 6 3 7】

例218: tert-ブチル 2-((1s,3s)-N-エチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタンカルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートギ酸塩

【化 2 1 7】



30

【0 6 3 8】

例218.1: 70℃にて維持された H_2O (24.00mL)中のtert-ブチルアセトアセタート(0.80mL、4.7998mmol)の溶液へ、1,3,5-トリブromo-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン(702.24mg、1.9199mmol)を少量ずつ(in small portions)加え、混合物を70℃にて1h攪拌した。次いでMeCN(24.00mL)、エチルチオ尿素(500.00mg、4.7998mmol)、およびDABCO(538.41mg、4.7998mmol)を連続して加え、混合物を70℃にて3h追加して攪拌した。反応の完了後、混合物を氷上へ注ぎ、沈殿した固体を濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し、粗混合物をカラムクロマトグラフィー(10~80%EtOAc:シクロヘキサン)へ供した。画分を収集し、減圧下で濃縮することで、tert-ブチル2-(エチルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(104.2mg、9%、0.4300mmol)が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z 187.0539 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.36 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 3.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49

40

50

(s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0639】

例218.2: 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸[例96](40.00mg、0.1233mmol)およびtert-ブチル2-(エチルアミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(32.88mg、0.1357mmol)を使用する、例48について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。化合物を通常のカラムクロマトグラフィー(0~20% MeOH:DCM)へ供した。化合物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5~80% MeOH[0.1%FA])によって再度精製した。産物を含む画分を乾燥させることで、tert-ブチル2-((1s,3s)-N-エチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタンカルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレートギ酸塩が供給された。収量:22mg(33%) 無色アモルファス固体。HPLC/MS m/z 549.2270 [M+H]⁺, Rt (S): 3.07 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54-3.45 (m, 1H), 2.71 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (dt, J = 11.7, 9.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

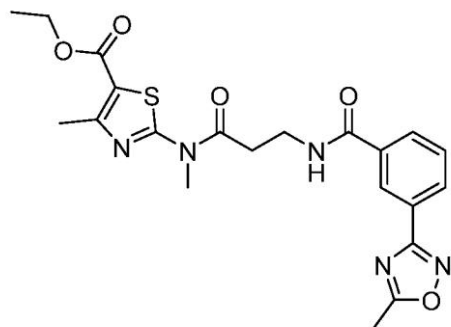
10

【0640】

例219: エチル 4-メチル-2-(N-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

20

【化218】



30

【0641】

例219.1: 乾燥DMF(11.36mL)中の3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(430.00mg、2.2726mmol)およびHOBt(614.15mg、4.5452mmol)の攪拌溶液へ、窒素雰囲気下rtにて、EDC(705.60mg、4.5452mmol)およびエチル4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボキシレート(540.00mg、2.6965mmol)を連続して加えた。混合物を60℃にて18h攪拌した。反応混合物を水(50mL)とEtOAc(40mL)との間で分配した。有機層を水(40mL)、水性飽和重炭酸塩(20mL)、およびブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、in vacuoで濃縮することで、エチル2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノイル-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(798mg、95%、2.1483mmol)が黄色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 394.1 [M+Na]⁺, Rt (R): 1.54 min.

40

【0642】

例219.2: ジオキサン(5.38mL)中のエチル2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノイル-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(400.00mg、1.0769mmol)へ、rtにて攪拌しながらジオキサン中の4M HCl(5.38mL、21.537mmol)を滴加した。2h後、揮発性物質を真空下で除去することで、エチル2-[3-アミノプロパノイル(メチル)アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレートが供給された。分解(

50

decomposition)を回避するために次のステップへそのまま進めた。HPLC/MS m/z : 272.1 $[M+H]^+$, R_t (P): 0.94 min.

【0643】

例219.3: DMF(10.76mL)中のエチル2-[3-アミノプロパノイル(メチル)アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(292.00mg、1.0761mmol)、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(219.73mg、1.0761mmol)へ、DIPEA(751.80uL、4.3046mmol)を、これに続きHATU(379.77mg、1.6142mmol)を加えた。反応物をrtにて終夜撹拌した。混合物をEtOAcで希釈して、水、水性飽和重炭酸塩、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、*in vacuo*で濃縮することで、黄色粗産物(469mg)が供給された。90mgを逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸改質剤))によって精製することで、エチル4-メチル-2-(N-メチル-3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシレート(40mg、8%、0.0874mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z : 458.1 $[M+H]^+$, R_t (S): 3.23 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.48 (td, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 8.05 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69-3.59 (m, 5H), 3.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

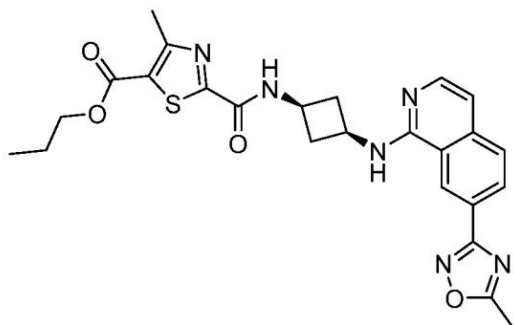
10

【0644】

例220: プロピル 4-メチル-2-(((1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシレート

20

【化219】



30

【0645】

例220.1: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](375mg、1.65mmol)、tert-ブチル(シス-3-アミノシクロブチル)カルバマート(384mg、2.06mmol)、およびDIPEA(1.08mL、6.19mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水DCM(6.6mL)中で混合した。PyBroP(1.00g、2.15mmol)を懸濁液へ加え、混合物をrtにて終夜撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中20~90% EtOAc)によって精製することで、431mg(66%)のtert-ブチルN-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブチル]カルバマートが無色アモルファス固体として生産された。HPLC/MS m/z : 396.2035 $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.43 min.

40

【0646】

例220.2: tert-ブチルN-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブチル]カルバマート(431mg、1.09mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水DCM(2.2mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(0.83mL、10.9mmol)を加え、反応混合物を3h撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗材料をMeOHに溶解し、2g SCX-2カートリッジに通して濾過した。化合物をMeOH中7Mアンモニアで放

50

出させた。揮発性物質を減圧下で除去することで、315mg(98%)のN1-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]シクロブタン-1,3-ジアミンがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 296.1513 $[M+H]^+$, Rt (S): 1.09 min.

【0647】

例220.3: 2-ブromo-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸(0.90g、4.05mmol)およびDMAP(0.05g、0.405mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水DMF(8.1mL)に懸濁した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.93g、4.86mmol)およびプロパン-1-オール(6.1mL、81.06mmol)を連続して加え、反応混合物を60℃にて4h攪拌した。反応混合物をrtまで冷やし、水(50mL)と混合した。混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出した。合わせた有機層を1M HCl(20mL)および飽和NaCl(2 x 20mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0~30%EtOAc)によって精製することで、570mg(53%)のプロピル2-ブromo-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが無色結晶固体として生産された。HPLC/MS m/z : 263.9699 $[M+H]^+$, Rt (S): 3.19 min.

10

【0648】

例220.4: N1-[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]シクロブタン-1,3-ジアミン(30mg、0.102mmol)、プロピル2-ブromo-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(28mg、0.107mmol)、XantPhos-Pd G4プレ触媒(4.9mg、0.005mmol)、および無水1,4-ジオキサン(0.51mL)を、マイクロ波バイアル中で混合した。バイアルに蓋を被せて排気し、アルゴンで再充填させた(back filled)。次いでバイアルを再び排気し、一酸化炭素で充填されたバルーンを付けた。DIPEA(0.07mL、0.406mmol)を加え、反応混合物を80℃にて3h加熱した。反応混合物をrtまで冷やし、揮発性物質を減圧下で除去した。粗材料を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中20~80% MeOH[0.1%FA])によって精製した。産物を含む画分を1g SCX-2カートリッジに通して濾過した。化合物をMeOH中7Mアンモニアで放出させた。溶媒を減圧下で除去することで、22mg(41%)のプロピル4-メチル-2-(((1s,3s)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブチル)カルバモイル)チアゾール-5-カルボキシラートがオフホワイト色アモルファス固体として生産された。HPLC/MS m/z : 507.1814 $[M+H]^+$, Rt (Q): 2.72 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.23 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 6H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

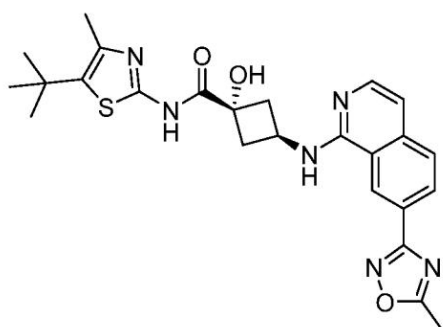
30

【0649】

例221: (1r,3r)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド

【化220】

40



50

【0650】

例221.1: *tert*-ブチル3-オキソシクロブチルカルバマート(500mg、2.70mmol)およびヨウ化亜鉛(43mg、0.14mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて混合した。無水THF(13.50mL)を加えた。トリメチルシリルシアニド(0.41mL、3.24mmol)を加え、反応混合物をrtにて60h攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してEtOAc(50mL)と混合し、飽和NaHCO₃(20mL)および飽和NaCl(2 x 20mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮することで、554mg(97%)の粗*tert*-ブチルN-(3-シアノ-3-ヒドロキシ-シクロブチル)カルバマートが生産されたが、これをさらなる精製はせずに次の反応に使用した。注記: ¹H NMRは、両方の立体異性体の~2:3混合物を示した。

【0651】

例221.2: *tert*-ブチルN-(3-シアノ-3-ヒドロキシ-シクロブチル)カルバマート(554mg、2.61mmol)を、濃HCl/AcOH(20mL)の1:1混合物中で2h還流加熱した。反応混合物をrtまで冷やし、減圧下で濃縮することで、420mg(96%)の(3-カルボキシ-3-ヒドロキシ-シクロブチル)アンモニウムクロリドがオフホワイト色固体として生産されたが、これをさらなる精製はせずに次の反応に使用した。HPLC/MS *m/z*: 132.0661 [M+H]⁺, Rt (S): 0.31 min. 注記: ¹H NMRは、両方の立体異性体の~1:4混合物を示した。

【0652】

例221.3: 3-アミノ-1-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボン酸塩酸塩(360mg、2.15mmol)、炭酸ナトリウム(759mg、7.16mmol)、および3-(1-クロロ-7-イソキノリル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール[例45](352mg、1.43mmol)を、アルゴン雰囲気下無水NMP(2.9mL)中で混合した。反応混合物を130℃にて48h加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷やし、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中5~40% MeOH[0.1%FA])によって精製することで、89mg(18%)の1-ヒドロキシ-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸がオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS *m/z*: 341.1242 [M+H]⁺, Rt (S): 1.74 min. 注記: ¹H NMRは、両方の立体異性体の~1:3混合物を示した。

【0653】

例221.4: 5-*tert*-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イルアミン(76mg、0.45mmol)および1-ヒドロキシ-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸(78mg、0.22mmol)を、アルゴン雰囲気下0℃にて無水DMF(0.46mL)中で混合した。PyBOP(140mg、0.27mmol)およびDIPEA(0.12mL、0.67mmol)を加え、攪拌された反応混合物をゆっくりと周囲温度まで自然昇温させた。反応物を終夜攪拌し続けた。反応混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中10~80% MeOH[0.1%FA])によって直接精製することで、2つの立体異性体が分離された。トランス-異性体を1g SCX-2カートリッジに通して濾過した。化合物をMeOH中7Mアンモニアで放出させた。揮発性物質を減圧下で除去することで、33mg(30%)の(1*s*,3*s*)-N-(5-(*tert*-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミドが無色固体として生産された。HPLC/MS *m/z*: 493.2007 [M+H]⁺, Rt (S): 2.83 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). シス-異性体をさらに、分取HPLC、これに続きSCX-2濾過によって精製することで、7.4mg(8%)の(1*r*,3*r*)-N-(5-(*tert*-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-ヒドロキシ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミドが無色固体として生産された。HPLC/MS *m/z*: 493.2014 [M+H]⁺, Rt (S): 2.98 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5,

10

20

30

40

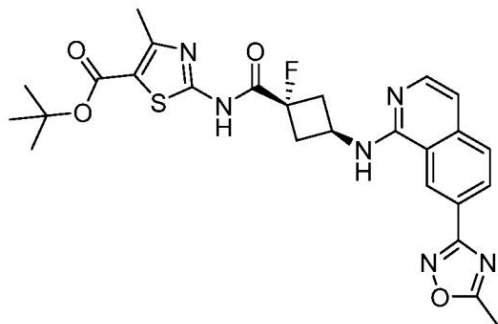
50

1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.01-4.91 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 5H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

【0654】

例222: tert-ブチル 2-((1*s*,3*s*)-1-フルオロ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化221】



10

【0655】

例222.1: 塩化アセチル(0.12 mL、1.62 mmol)を、アルゴン雰囲気下0℃にて無水MeOH(3.0 mL)と混合し、10 min 攪拌した。3-アミノ-1-フルオロシクロブタン-1-カルボン酸塩酸塩(250 mg、1.47 mmol)を加え、反応混合物を周囲温度まで自然昇温させ、終夜攪拌し続けた。反応混合物を減圧下で濃縮することで、261 mg(96%)のメチル3-アミノ-1-フルオロ-シクロブタンカルボキシラート塩酸塩が無色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 148.0769 $[M+H]^+$, R_t (U): 0.48 min. 注記: ^1H NMRは、両方の立体異性体の ~1:3.5 混合物を示した。

20

【0656】

例222.2: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](130 mg、0.572 mmol)およびメチル3-アミノ-1-フルオロ-シクロブタンカルボキシラート塩酸塩(131 mg、0.715 mmol)を使用する、中間体の例98.1について記載されるとおりの調製。フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量: 139 mg(68%) オフホワイト色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 357.1353 $[M+H]^+$, R_t (U): 1.96 and 2.02 min. 注記: ^1H NMRは、両方の立体異性体の ~1:3.5 混合物を示した。

30

【0657】

例222.3: メチル1-フルオロ-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボキシラート(131 mg、0.368 mmol)を使用する、中間体の例98.2について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量: 100 mg(79%) オフホワイト色固体、 ^1H NMRによると両方の立体異性体の ~1:3.5 混合物。夫々、HPLC/MS m/z : 343.1194および343.1190 $[M+H]^+$, R_t (U): 1.81および1.88 min。

40

【0658】

例222.4: 1-フルオロ-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]シクロブタンカルボン酸(90 mg、0.263 mmol)およびtert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1](113 mg、0.526 mmol)を使用する、例48について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる両方の立体異性体の分離。収量: 52 mg(36%) オフホワイト色結晶固体の、tert-ブチル 2-((1*r*,3*r*)-1-フルオロ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート。HPLC/MS m/z : 539.1866 $[M+H]^+$, R_t (U): 3.13 min. ^1H NM

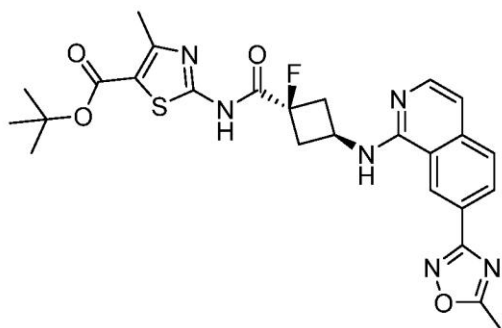
50

R (600 MHz, Chloroform-d) δ 9.97 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)

【0659】

例223: tert-ブチル 2-((1s,3s)-1-フルオロ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラートを類似して調製した。

【化222】



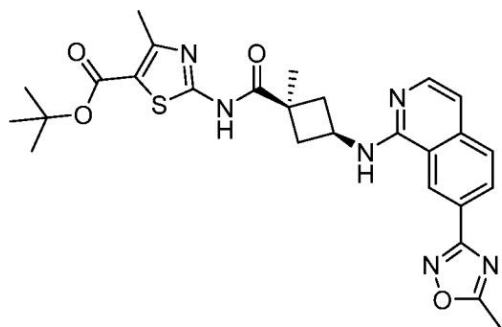
【0660】

例223.1: 例224.4の反応混合物から単離した。収量: 4.5 mg (3%) オフホワイト色アモルファス固体のtert-ブチル 2-((1s,3s)-1-フルオロ-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート。HPLC/MS m/z: 539.1882 [M+H]⁺, Rt (U): 3.08 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.55-8.51 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.69 (br s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 8H), 1.57 (s, 9H).

【0661】

例224: tert-ブチル 4-メチル-2-((1s,3s)-1-メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化223】



【0662】

例224.1: 塩化アセチル(0.12 mL、1.66 mmol)を、アルゴン雰囲気下0℃にて無水MeOH(3.0 mL)と混合し、10 min 攪拌した。(1s,3s)-3-アミノ-1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸塩酸塩(250 mg、1.51 mmol)を加え、反応混合物を周囲温度まで自然昇温させ、終夜攪拌し続けた。反応混合物を減圧下で濃縮することで、271 mg (100%)のメチ

ル(1*s*,3*s*)-3-アミノ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキシラート塩酸塩が無色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 144.1029 $[M+H]^+$, R_t (U): 0.56 min.

【0663】

例224.2: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](130mg、0.572mmol)およびメチル(1*s*,3*s*)-3-アミノ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキシラート塩酸塩(128mg、0.715mmol)を使用する、例98.1の中間体について記載されるとおりの調製。フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製。収量:104mg(52%) オフホワイト色アモルファス固体。HPLC/MS m/z : 353.1612 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.23 min.

【0664】

例224.3: メチル(1*s*,3*s*)-1-メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボキシラート(100mg、0.284mmol)を使用する、例98.2の中間体について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量:84mg(87%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z : 339.1448 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.03 min.

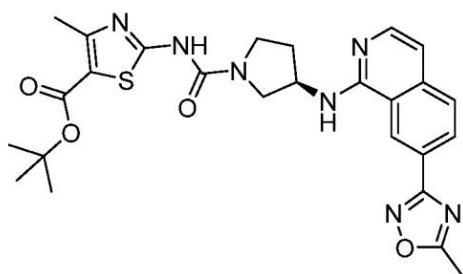
【0665】

例224.4: (1*s*,3*s*)-1-メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボン酸(30mg、0.089mmol)およびtert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1](38mg、0.177mmol)を使用する、例48について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィーによる精製。収量:34mg(71%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z : 535.2120 $[M+H]^+$, R_t (U): 3.02 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.94-8.91 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

【0666】

例225: tert-ブチル 4-メチル-2-[[[3*R*]-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

【化224】



【0667】

例225.1: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](187mg、0.823mmol)および(R)-(+)-1-Boc-3-アミノピロリジン(0.17mL、1.029mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水DCM(4.11mL)中で混合した。DIPEA(0.54mL、3.086mmol)およびPyBroP(499mg、1.070mmol)を加え、反応混合物をrtにて5h撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中10~50%EtOAc)によって精製することで、179mg(55%)のtert-ブチル(3*R*)-3-[[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートが黄色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 396.2035 $[M+H]^+$, R_t (U): 2.39 min.

【0668】

例225.2: 無水DCM(1.3mL)中のtert-ブチル(3R)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート(104mg、0.263mmol)の溶液へ、アルゴン雰囲気下rtにてトリフルオロ酢酸(0.20mL、2.6299mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗材料をMeOHに溶解し、2g SCX-2カートリッジに通して濾過した。産物をMeOH中の2Mアンモニアで放出させることで、76mg(98%)の7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミンがアモルファスのオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 296.1508 [M+H]⁺, Rt (X): 1.22 min.

10

【0669】

例225.3: tert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1](51mg、0.237mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(42mg、0.261mmol)を、アルゴン雰囲気下の無水DCM(1.80mL)と無水DMF(0.30mL)との混合物に溶解し、氷浴中で冷やした。攪拌された反応混合物を次いで、40℃にて2h加熱した。反応物をrtまで冷やし、7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミン(70mg、0.237mmol)を一度に(in one portion)加えた。反応混合物を再度40℃にて10min加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中20~80% MeOH[0.1%FA])によって精製した。産物を含有する画分を合せ、1g SCX-2カートリッジに通して濾過した。産物をMeOH中の2Mアンモニアで放出させることで、90mg(70%)のtert-ブチル4-メチル-2-[[[(3R)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラートがアモルファスのオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 536.2083 [M+H]⁺, Rt (X): 2.65 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89-4.63 (m, 1H), 3.98-3.75 (m, 1H), 3.75-3.46 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32-2.09 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

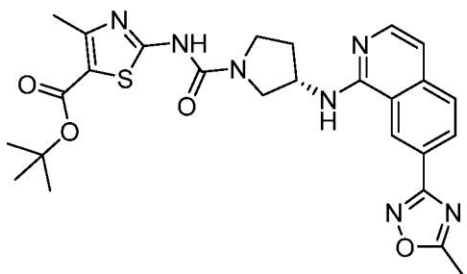
20

【0670】

例226: tert-ブチル 4-メチル-2-[[[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

30

【化225】



40

【0671】

例226.1: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](187mg、0.823mmol)および(S)-(+)-1-Boc-3-アミノピロリジン(0.17mL、1.029mmol)を使用する、例224.1の中間体について記載されるとおりの調製。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、tert-ブチル(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートが供給された。収量:180mg(55%) 黄色固体。HPLC/MS m/z: 396.2039 [M+

50

H]⁺, Rt (X): 2.37 min.

【0672】

例226.2: tert-ブチル(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート(106mg、0.268mmol)を使用する、例224.2の中間体について記載されるとおりの調製。SCX-2濾過による精製により、7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミンが供給された。収量:78mg(99%) アモルファスのオフホワイト色固体。HPLC/MS m/z: 296.1511 [M+H]⁺, Rt (X): 1.19 min.

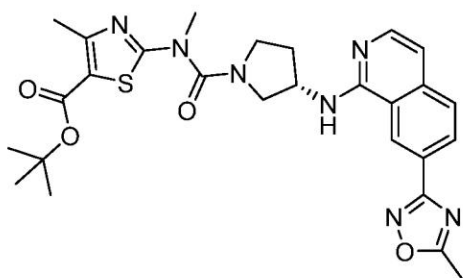
【0673】

例226.3: tert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1](51mg、0.237mmol)および7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミン(70mg、0.237mmol)を使用する、例224.3について記載されるとおりの調製。逆相フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製により、tert-ブチル4-メチル-2-[[[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラートが供給された。収量:93mg(73%) アモルファスのオフホワイト色固体。HPLC/MS m/z: 536.2085 [M+H]⁺, Rt (X): 2.65 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.86-4.65 (m, 1H), 3.96-3.74 (m, 1H), 3.74-3.47 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

【0674】

例227: tert-ブチル 4-メチル-2-[メチル-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

【化226】

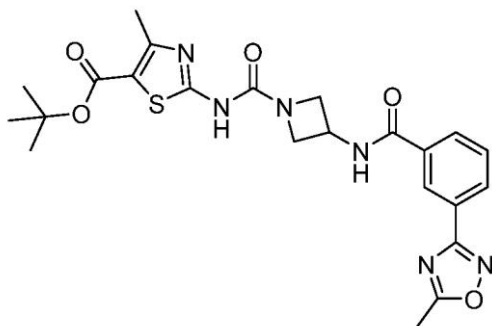


tert-ブチル4-メチル-2-[[[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(50mg、0.093mmol)を、アルゴン雰囲気下無水DMF(0.37mL)に溶解し、氷浴中で冷やした。ヨードメタン(6.4μL、0.103mmol)および水素化ナトリウム(3.9mg、0.098mmol)を連続して加えた。反応混合物を周囲温度まで自然昇温させ、30min攪拌した。反応混合物を直接、フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中20~60% EtOAc)、これに続き逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中40~100% MeOH[0.1% FA])によって精製することで、31mg(60%)のtert-ブチル 4-メチル-2-[メチル-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラートがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 550.2230 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.76 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 4.80-4.70* (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H)*, 3.81-3.75* (m, 2H), 3.66-3.59* (m, 2H), 3.58-3.50* (m, 4H), 3.49-3.42* (m, 2H), 2.70 (s, 3

H), 2.58* (s, 3H), 2.55* (s, 3H), 2.30-2.23* (m, 1H), 2.14-2.06* (m, 1H), 1.49* (s, 9H), 1.49* (s, 9H). 注記: 回転異性体の形成に起因して信号分割が観察された。回転異性体の信号は*でマークされ、積分値はそれら夫々の全信号として与えられる。

【0675】

例228: tert-ブチル 4-メチル-2-[[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート
【化227】



10

【0676】

例228.1: tert-ブチル 2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1](500mg、2.33mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(416mg、2.57mmol)を、アルゴン雰囲気下周囲温度にて無水DCMと無水DMFとの混合物(6:1、20mL)に溶解した。攪拌された反応混合物を次いで、40℃にて3h加熱した。反応物をrtまで冷やし、3-(Boc-アミノ)アゼチジン(402mg、2.33mmol)を一度に加えた。反応混合物を再度40℃にて20min加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、順相フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0~40%EtOAc)によって精製することで、829mg(86%)のtert-ブチル 2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として与えられた。HPLC/MS (ESI): m/z: 413.1854 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.88 min.

20

30

【0677】

例228.2: tert-ブチル 2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(100mg、0.24mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水1,4-ジオキサン(1.00mL)に溶解した。無水tert-ブタノール(0.93mL、9.70mmol)を加えることで、tert-ブチルエステルの切断を最小限にし、1,4-ジオキサン中の4M HCl(1.82mL、7.27mmol)の滴加をそれに続けた。反応混合物を1h攪拌し続けた。揮発性物質を減圧下で除去することで、85mg(100%)のtert-ブチル 2-[[3-アミノアゼチジン-1-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート塩酸塩が生産されたが、これをさらなる精製はせずに次の反応に使用した。HPLC/MS m/z: 313.1328 [M+H]⁺, Rt (Z): 1.92 min.

40

【0678】

例228.3: tert-ブチル 2-[[3-アミノアゼチジン-1-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート塩酸塩(45mg、0.129mmol)、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(40mg、0.194mmol)、およびDIPEA(67μL、0.387mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにて無水DMF(0.64mL)中で混合した。DMF中の50%T₃P(0.11mL、0.194mmol)を加え、反応混合物をrtにて1h攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(2 x 30mL)および飽和NaCl(30mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。粗材料を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中20~80%MeOH、0.1%ギ酸)によって精製することで、33mg(51%)のtert-ブチル 4-メチル-2-[[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]ア

50

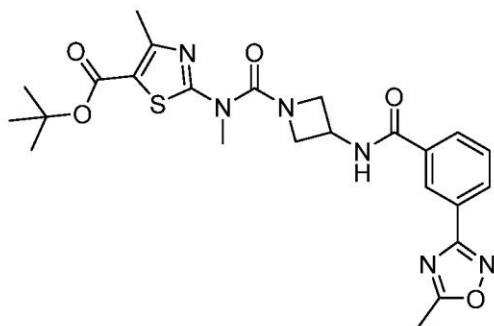
ミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラートが無色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 499.1762 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.78 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44 (br s, 1H), 9.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.08 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【0679】

例229: tert-ブチル 4-メチル-2-[メチル-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

10

【化228】



20

【0680】

例229.1: tert-ブチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(200mg、0.48mmol)および無水 Cs_2CO_3 (158mg、0.48mmol)を、アルゴン雰囲気下 r_t にて無水DMSO(1.00mL)中で混合した。反応混合物を80℃にて加熱した。ヨードメタン(33 μ L、0.53mmol)を10minにわたり滴加した。反応混合物を1h攪拌し続けた。反応混合物を周囲温度まで冷やし、順相フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中10~40%EtOAc)によって直接精製することで、49mg(24%)のtert-ブチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル]-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが無色アモルファス固体として生産された。HPLC/MS m/z : 427.1993 $[M+H]^+$, R_t (Z): 3.15 min.

30

【0681】

例229.2: tert-ブチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル]-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(24mg、0.056mmol)を使用する、例227について記載されるとおりの調製。SCX-2濾過による精製により、tert-ブチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル]-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが供給された。収量 18mg(100%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 327.1482 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.03 min.

40

【0682】

例229.3: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(32mg、0.156mmol)、tert-ブチル2-[[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル]-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(34mg、0.104mmol)およびDIPEA(0.05mL、0.313mmol)を、アルゴン雰囲気下 r_t にて無水DMF(0.52mL)中で混合した。DMF中の50%T₃P(0.09mL、0.156mmol)を加え、反応混合物を r_t にて1h攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、飽和NaCl(3 x 30mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。粗材料を逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中40~80%MeOH、0.1%ギ酸)によって精製することで、41mg(75%)のtert-ブチル4-メチル-2-[メチル-[3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]アゼチジン-

50

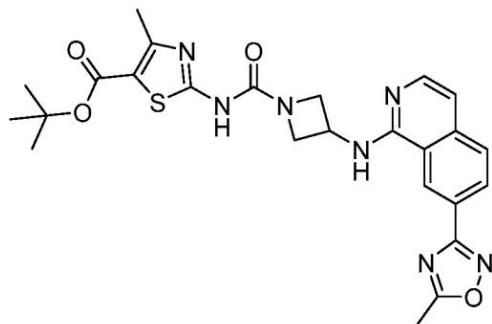
1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシが無色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 513.1915 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.91 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【0683】

例230: tert-ブチル 4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

10

【化229】



20

【0684】

例230.1: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](1.08g、4.75mmol)およびtert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシラート(1.02g、5.94mmol)を使用する、例98に記載のと通りの調製。フラッシュクロマトグラフィー、これに続くSCX-2濾過による精製により、tert-ブチル3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラートが供給された。収量:1.51g(83%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z : 382.1877 $[M+H]^+$, R_t (X): 2.55 min.

30

【0685】

例230.2: tert-ブチル3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート(210mg、0.55mmol)を、アルゴン雰囲気下rtにてマイクロ波バイアル中の無水DCM(17.5mL)に溶解した。2-クロロピリジン(0.16mL、1.65mmol)およびDCM中の1Mトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.83mL、0.83mmol)を、連続して加え、反応混合物をrtにて1h攪拌した[注記: 反応中間体の形成およびその後の消費を、HPLC/MSによって監視した。分析前に反応混合物の試料をMeOHでクエンチすると、カルバミン酸メチル(m/z =340)が形成される]。次いで、DIPEA(0.58mL、3.30mmol)およびtert-ブチル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート[例110.1](354mg、1.65mmol)を反応混合物へ加え、これをrtにて終夜攪拌し続けた。揮発性物質を減圧下で除去し、粗材料を順相フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0~60%EtOAc)によって精製した。純粋な画分を2g SCX-2カートリッジに通して濾過した。産物をMeOH中2Mアンモニアで放出させた。揮発性物質を蒸発させることで、68mg(23%)のtert-ブチル4-メチル-2-[[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラートが黄色固体として生産された。HPLC/MS m/z : 522.1920 $[M+H]^+$, R_t (X): 2.82 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 9.01-8.99 (m, 1H), 8.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 2.71 (s, 3

40

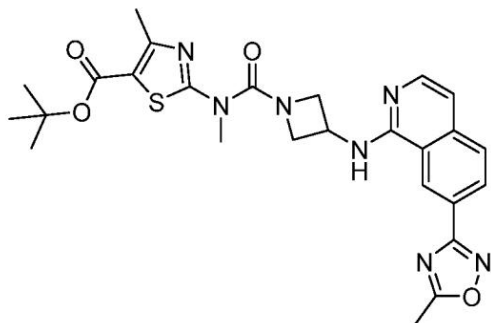
50

H), 2.48 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【0686】

例231: tert-ブチル 4-メチル-2-[メチル-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

【化230】



10

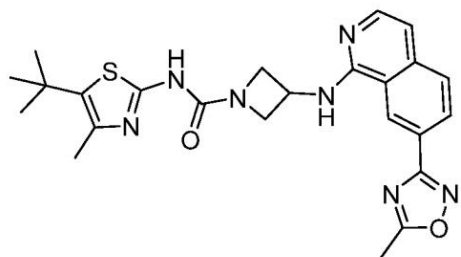
tert-ブチル 4-メチル-2-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(30mg、0.057mmol)を、アルゴン雰囲気下無水DMF(0.28mL)に溶解し、氷浴中で冷やした。鉱油中の水素化ナトリウム60%分散液(2.4mg、0.060mmol)を加え、混合物を0℃にて10min攪拌した。ヨードメタン(4.3uL、0.068mmol)を加えた。反応混合物をrtまで自然昇温させ、2h攪拌した。反応混合物を直接、順相フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中の0~80%EtOAc)、これに続き逆相フラッシュクロマトグラフィー(水中40~100%MeOH、0.1%ギ酸)によって精製することで、5.3mg(17%)のtert-ブチル 4-メチル-2-[メチル-[3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラートがオフホワイト色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 536.2076 [M+H]⁺, Rt (X): 2.94 min.

20

【0687】

例232: N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化231】



40

【0688】

例232.1: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](111mg、0.4885mmol)を、DCM(2.04mL)に溶解/懸濁し、tert-ブチル 3-アミノアゼチジン-1-カルボキシラート(105.16mg、0.6106mmol)を、これに続き素早くDIPEA(0.26mL、1.4655mmol)を加えた。この溶液へPyBroP(296.06mg、0.6351mmol)を加え、フラスコをrtにて終夜攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中20~80%EtOAc)による精製により、tert-ブチル 3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート(131mg、70%、0.343mmol)が供給された。HPLC/MS m/z

50

: 382.20, $[M+H]^+$, Rt (P): 1.35 min.

【0689】

例232.2: tert-ブチル(3S)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート(116.07mg、0.3043mmol)を乾燥DCM(1.52mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.16mL、2.1301mmol)を加え、溶液をrtにて終夜攪拌した。反応物を濃縮し、イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによってMeOH中の2M NH_3 で溶離する前にMeOHで洗浄して精製することで、N-(アゼチジン-3-イル)-7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-アミン(85mg、99%、0.3022mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 282.14, $[M+H]^+$, Rt (U): 0.85 min.

10

【0690】

例232.3: N-(アゼチジン-3-イル)-7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-アミン(38.00mg、0.1351mmol)をDMF(0.38mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.02mL、0.1513mmol)およびN-(5-tert-ブチル-4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-1-カルボキサミド(20.00mg、0.0757mmol)を加え、混合物をrtにて2h攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH_3 で溶離する前にMeOHで洗浄する精製により、N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド(23mg、64%、0.0482mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 478.20, $[M+H]^+$, Rt (Q): 2.69 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

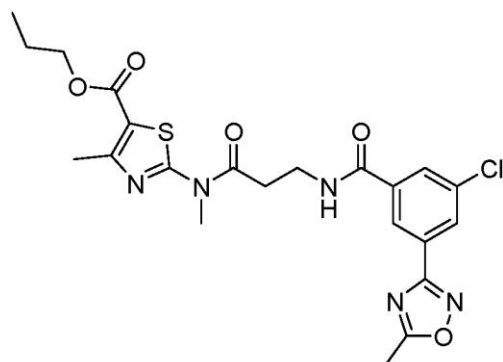
20

【0691】

例233: プロピル 2-(3-(3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)-N-メチルプロパンアミド)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシラート

【化232】

30



40

【0692】

例233.1: エチル 4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボキシラート(500.00mg、2.4968mmol)を、rtにてTHF(6.24mL)および水(6.24mL)に溶解し、 $LiOH \cdot H_2O$ (419.06mg、9.987mmol)を加えた。溶液を70℃にて7h攪拌した。溶液をrtまで冷却し、THFを減圧下で除去した。残渣をクエン酸溶液(1M)でpH=3まで酸性化し、濾過することで、4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボン酸(350mg、81%、2.0325mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 173.04, $[M+H]^+$, Rt (P): 0.11 min.

50

【0693】

例233.2: 4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボン酸(345.00mg、2.0035mmol)およびDMAP(24.48mg、0.2003mmol)をDMF(15.00mL)に懸濁した。1M DCC(2.40mL、2.4042mmol)およびプロパン-1-オール(4.52mL、60.105mmol)を加え、溶液を50℃にて3.5h攪拌した。溶液をrtまで冷却し、EtOAc(50mL)で希釈した。残渣を水(2 x 30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中0~15%のEtOAc)による精製により、プロピル4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボキシレート(300mg、70%、1.4mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 215.09, $[M+H]^+$, Rt (R): 1.28 min.

10

【0694】

例233.3: 3-[[3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパン酸(60.00mg、0.1937mmol)、プロピル4-メチル-2-(メチルアミノ)チアゾール-5-カルボキシレート(49.81mg、0.2325mmol)、EDC.HCl(74.28mg、0.3875mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(52.35mg、0.3875mmol)の混合物へ、窒素雰囲気下でDMF(0.97mL)を加えた。溶液を60℃にて終夜攪拌した。溶液をrtまで冷却してEtOAc(20mL)で希釈し、水(20mL)、飽和水性重炭酸塩(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてin vacuoで濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~100% MeOH)によって精製することで、プロピル2-[3-[[3-クロロ-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]プロパノイル-メチル-アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(35mg、36%、0.0692mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 506.13, $[M+H]^+$, Rt (S): 3.35 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (td, J = 6.8, 5.3 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.68 (dtd, J = 13.7, 7.3, 6.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

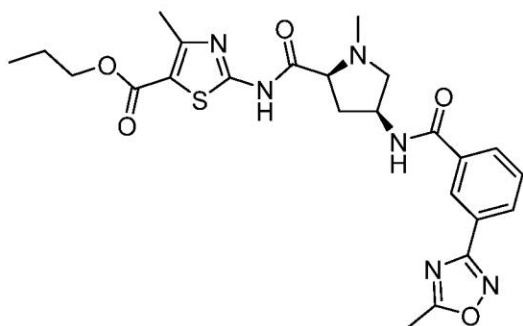
20

【0695】

例234: プロピル 4-メチル-2-((2S,4S)-1-メチル-4-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシレート。

30

【化233】



40

【0696】

例234.1: (2S,4S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-メチルピロリジン-2-カルボン酸(50.00mg、0.2047mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(55.31mg、0.4093mmol)、EDC.HCl(78.47mg、0.4093mmol)、およびプロピル2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシレート(61.48mg、0.3070mmol)の混合物へ、窒素雰囲気下でDMF(1.28mL)を加えた。その結果得られた溶液を45℃にて16h攪拌した。EtOAcおよび水を加え、混合物をEtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、in vacuoで濃

50

縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中の10~100% EtOAc)による精製により、プロピル2-[[[(2S,4S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(47mg、54%、0.1102mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 427.25, [M+H]⁺, Rt (P): 1.36 min.

【0697】

例234.2: tert-ブチル(3S)-3-[[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート(65.00mg、0.1524mmol)を、乾燥DCM(0.76mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.08mL、1.0667mmol)を加え、溶液をrtにて終夜攪拌した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄する精製により、プロピル2-[[[(4S)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(29mg、58%、0.0888mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 327.17, [M+H]⁺, Rt (P): 1.12 min.

10

【0698】

例234.3: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(18.14mg、0.0888mmol)、プロピル2-[[[(2S,4S)-4-アミノ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(29.00mg、0.0888mmol)、DMF(0.44mL)、HATU(31.35mg、0.1333mmol)、およびDIPEA(0.05mL、0.2665mmol)を合わせ、rtにて終夜攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製することで、プロピル4-メチル-2-[[[(2S,4S)-1-メチル-4-[[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(30mg、66%、0.0585mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 513.19, [M+H]⁺, Rt (Q): 2.61 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.41-8.38 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.87 (ddd, J = 14.6, 10.4, 7.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 10.3, 5.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).(注記: 1 x NHは観察されなかった)。

20

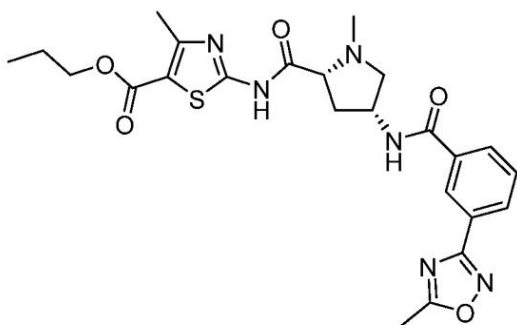
30

【0699】

以下の例も、類似の手順によって調製した:

例235: プロピル 4-メチル-2-((2R,4R)-1-メチル-4-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート。

【化234】



40

5mg(21%)。HPLC/MS m/z: 513.19, [M+H]⁺, Rt (U): 2.65 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.38-8.37 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1

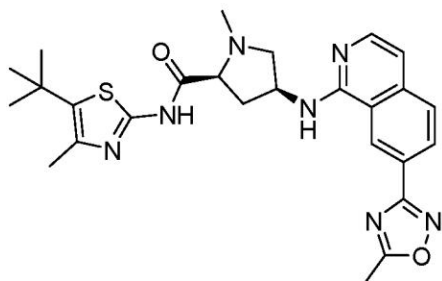
50

H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.24 (dd, $J = 10.4, 5.8$ Hz, 2H), 2.87 (ddd, $J = 14.5, 10.4, 7.4$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). (注記: 1 x NHは観察されなかった)。

【0700】

例236: (2S,4S)-N-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-1-メチル-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキサミド

【化235】



10

【0701】

例236.1: メチル(4S)-4-アミノ-1-メチル-L-プロリナート二塩酸塩(127.15mg、0.5501mmol)をDCM(1.83mL)およびDIPEA(0.38mL、2.2005mmol)に溶解し、5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](100mg、0.4401mmol)を加えた。この懸濁液へPyBroP(266.72mg、0.5721mmol)を加え、反応物をrtにて終夜撹拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: シクロヘキサン中10~50% EtOAc)による精製により、メチル(2S,4S)-1-メチル-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-2-カルボキシレート(135mg、54%、0.2388mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 368.17, $[M+H]^+$, Rt (P): 1.10 min.

20

【0702】

例236.2: メチル(2S,4S)-1-メチル-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-2-カルボキシレート(97.00mg、0.2640mmol)を、MeOHとTHFとの1:1混合物に溶解した。水中の水酸化ナトリウム(21.65mg、0.5280mmol)(0.278mL、1.9M)を加えた。溶液を1h撹拌した。混合物を水(2mL)で希釈し、1M HClで酸性化した(pH=2)。沈殿物を濾過し、水(2mL)で洗浄して乾燥させることで、(2S,4S)-1-メチル-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-2-カルボン酸(37mg、40%、0.104mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 354.17, $[M+H]^+$, Rt (P): 0.78 min.

30

【0703】

例236.3: (2S,4S)-1-メチル-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-2-カルボン酸(24.90mg、0.0705mmol)へ、DMF(0.37mL)中のHOBt(15.87mg、0.1175mmol)、EDC.HCl(22.52mg、0.1175mmol)、および5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イルアミン(10.00mg、0.0587mmol)を窒素雰囲気下に加えた。その結果得られた溶液を45℃にて終夜撹拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液: 水中30~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製することで、(2S,4S)-N-(5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-1-メチル-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-2-カルボキサミド(1mg、3%、0.0020mmol)が供給された。HPLC/MS m/z : 506.23, $[M+H]^+$, Rt (Q): 2.70 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.52 (q, $J = 21.0, 17.9$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H

40

50

), 8.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 10.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.93 (ddd, $J = 14.3, 10.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

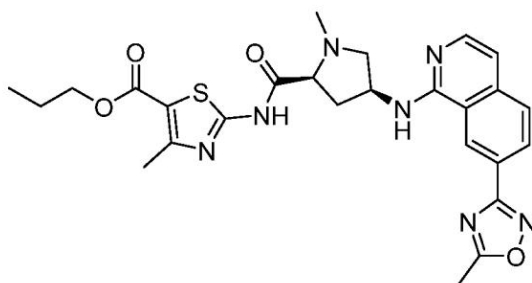
【0704】

以下の例も、類似の手順によって調製した:

例237: プロピル 4-メチル-2-((2S,4S)-1-メチル-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート

10

【化236】



20

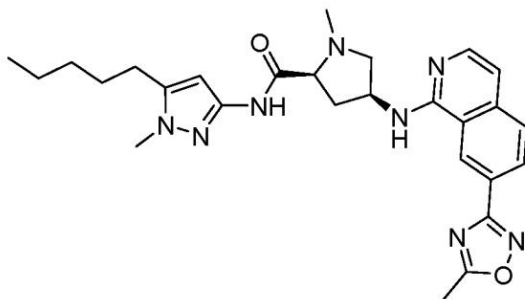
6.5mg(9%). HPLC/MS m/z : 536.21, $[M+H]^+$, R_t (T): 1.33 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 8.44-8.42 (m, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 5.9, 0.9$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0705】

例238: (2S,4S)-1-メチル-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)-N-(1-メチル-5-ペンチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド

30

【化237】



40

12mg(23%). HPLC/MS m/z : 503.29, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.93 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 9.92 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.31 (dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 5H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 4H), 0.92-0.84 (m, 3H). (注記: 1 x NHは観察さ

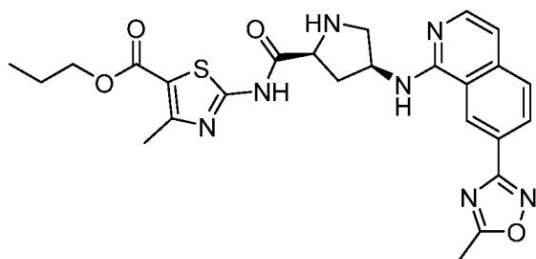
50

れなかった)。

【0706】

例239: プロピル 4-メチル-2-((2*S*,4*S*)-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート

【化238】



10

メチル(2*S*,4*S*)-1-*Boc*-4-アミノピロリジン-2-カルボキシラート塩酸塩を使用することで、例235と類似の手順を使用するプロピル2-[[[(2*S*,4*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートが調製された。DCM(0.18mL)中のプロピル2-[[[(2*S*,4*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラート(22.00mg、0.0354mmol)の混合物へ、トリフルオロ酢酸(0.02mL、0.2477mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて2h撹拌した。in vacuoで濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中2~5% MeOH)、次いで分取TLC(DCM/MeOH:96/4、4回の溶離)によるさらなる精製により、プロピル4-メチル-2-((2*S*,4*S*)-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボキシラート(2mg、10%、0.0035mmol)が供給された。HPLC/MS *m/z*: 522.19 [M+H]⁺, *Rt* (S): 2.63 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.05 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.76 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.19 (td, *J* = 6.6, 2.4 Hz, 2H), 4.15 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 13.6, 9.5, 6.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.30 (dt, *J* = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 1.73 (sext, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).(注記: 1 x NHは観察されなかった)。

20

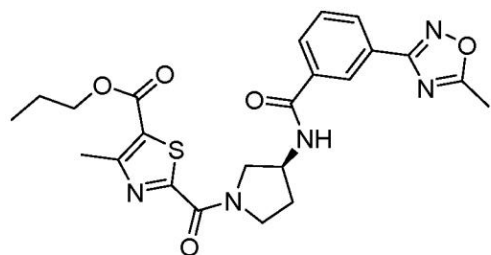
30

【0707】

例240: プロピル (S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート

40

【化 2 3 9】



10

【0708】

例240.1: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(152.92mg、0.7490mmol)、(S)-(-)-1-Boc-3-アミノピロリジン(139.49mg、0.7490mmol)、DMF(3.75mL)、HATU(264.31mg、1.1234mmol)、およびDIPEA(0.39mL、2.2469mmol)を合わせ、rtにて終夜撹拌した。水(150mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出した(3 x 50mL)。有機物を合わせ、飽和NaHCO₃(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中EtOAc 50~100%)による精製により、tert-ブチル(3S)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(189mg、68%、0.5075mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 395.17, [M+Na]⁺, Rt (Q): 1.46 min.

20

【0709】

例240.2: tert-ブチル(3S)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(184.00mg、0.4941mmol)を乾燥DCM(2.54mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.26mL、3.4585mmol)を溶液へ加え、rtにて2h撹拌した。反応物を濃縮し、イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによってMeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄して精製することで、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ベンズアミド(113mg、84%、0.4150mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 273.13, [M+H]⁺, Rt (P): 0.80 min.

30

【0710】

例240.3: DMF(0.59mL)中の4-メチル-5-プロポキシカルボニル-チアゾール-2-カルボン酸[例74.5](34.09mg、0.0595mmol)、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ベンズアミド(27.00mg、0.0992mmol)、およびHATU(56.00mg、0.1473mmol)を含有する撹拌溶液へ、DIPEA(0.03mL、0.1981mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜撹拌した。溶液を水(15mL)へ加え、残渣をEtOAcで抽出した(3x10mL)。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中30~100% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製することで、プロピル(S)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシレート(13mg、45%、0.0269mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 484.16, [M+H]⁺, Rt (Q): 3.02 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.67-4.50 (m, 1H), 4.33-4.03 (m, 4H), 3.88-3.70 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 6H), 2.31-1.97 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 3H).(注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

40

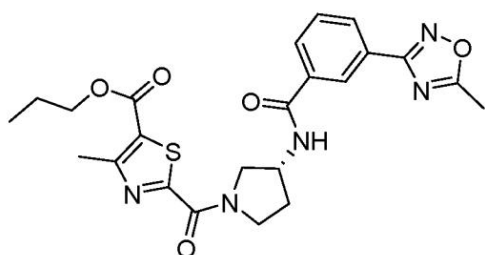
【0711】

以下の例も、類似の手順で調製した:

例241: プロピル (R)-4-メチル-2-(3-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)

50

ベンズアミド)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート
【化240】



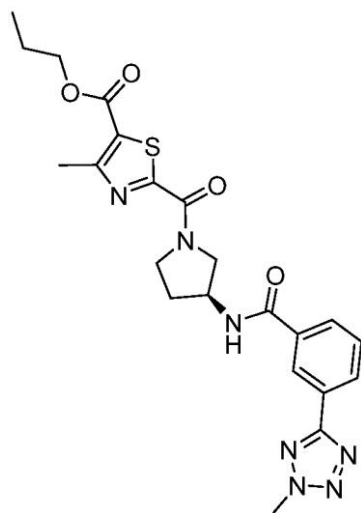
10

無色固体として15mg(52%)。HPLC/MS m/z : 485.17, $[M+H]^+$, R_t (Q): 3.02 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91-8.85 (m, 1H), 8.47 (dt, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 4.67-4.52 (m, 1H), 4.32-4.03 (m, 4H), 3.87-3.61 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 6H), 2.31-1.97 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 3H). (注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

【0712】

例242: プロピル 4-メチル-2-[(3S)-3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]チアゾール-5-カルボキシラート
【化241】

20



30

【0713】

例242.1: 例239からの手順および3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸により、3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ベンズアミドが供給された。HPLC/MS m/z : 273.15, $[M+H]^+$, R_t (T): 0.68 min.

40

【0714】

例242.2: DMF(0.40mL)中の4-メチル-5-プロポキシカルボニル-チアゾール-2-カルボン酸[例74.5](38.27mg、0.0551mmol)、3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ベンズアミド(15.00mg、0.0551mmol)、およびHATU(31.42mg、0.0826mmol)を含有する攪拌溶液へ、DIPEA(0.03mL、0.1653mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて6d攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:30~100% MeOH/ H_2O + 0.1%ギ酸)、これに続くイオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって、MeOH中の2M NH_3 で溶離する前にMeOHで洗浄して精製する

50

ことで、プロピル4-メチル-2-[(3S)-3-[[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]チアゾール-5-カルボキシラート(7.7mg、29%、0.0159mmol)が薄ページ色アモルファス固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 484.18 [M+H]⁺, Rt (T): 1.44 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.54 (dt, J = 9.9, 1.8 Hz, 2H), 8.20 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 8.02 (tt, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.66 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 4.63 (quint, J = 6.5, 6.1 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 5.7, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 6H), 4.29 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 6.5, 3.3 Hz, 4H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 12.4, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 3.74 (dt, J = 12.5, 7.5 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 12.4, 7.1, 5.1 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 2.27 (dtd, J = 13.7, 7.9, 5.9 Hz, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.03 (dq, J = 12.7, 6.0 Hz, 1H), 1.70 (qd, J = 6.8, 3.1 Hz, 4H), 0.95 (td, J = 7.4, 2.9 Hz, 6H). (注記: 回転異性体の存在)。

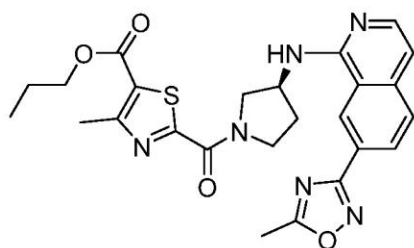
10

【0715】

例243: プロピル (S)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート

【化242】

20



【0716】

例243.1: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例96](50mg、0.2201mmol)をDCM(0.92mL)に溶解し、(S)-(-)-1-Boc-3-アミノピロリジン(51.23mg、0.2751mmol)を、これに続き素早くDIPEA(0.14mL、0.8252mmol)を加えた。PyBroP(133.36mg、0.2861mmol)を加え、混合物をrtにて終夜攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中10~50% EtOAc)による精製により、tert-ブチル(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート(39mg、45%、0.0986mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 396.20, [M+H]⁺, Rt (T): 1.16 min.

30

【0717】

例243.2: tert-ブチル(3S)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート(39.00mg、0.0986mmol)を、乾燥DCM(0.49mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.05mL、0.6904mmol)を加え、溶液をrtにて終夜攪拌した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによって、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄して精製することで、7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミン(25mg、86%、0.0846mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 296.15, [M+H]⁺, Rt (T): 0.67 min.

40

【0718】

例243.3: DMF(0.58mL)中の4-メチル-5-プロボキシカルボニル-チアゾール-2-カルボン酸(23.99mg、0.1047mmol)、7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[

50

(3S)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミン(34.00mg、0.1151mmol)、および HATU(74.41mg、0.1957mmol)を含有する攪拌溶液へ、DIPEA(0.06mL、0.3454 mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中15~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製することで、プロピル4-メチル-2-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]チアゾール-5-カルボキシラート(9mg、15%、0.0178mmol)が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 507.18, [M+H]⁺, Rt (T): 1.38 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.23 (ddd, J = 8.6, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.05-4.87 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 0.6H), 4.41-4.14 (m, 4H), 3.99-3.83 (m, 1.4H), 2.76-2.70 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.53-2.12 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 3H).(注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

10

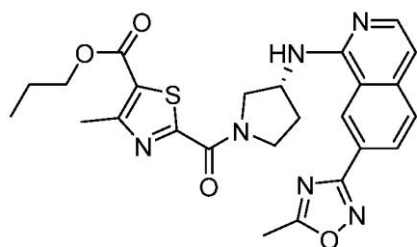
【0719】

以下の例も、類似の手順で調製した:

例244: プロピル (R)-4-メチル-2-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート

【化243】

20



2.3mg(11%)、無色固体。HPLC/MS m/z: 507.18, [M+H]⁺, Rt (T): 1.38 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.10-4.86 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 0.6H), 4.43-4.13 (m, 4H), 4.02-3.72 (m, 1.4H), 2.78-2.72 (m, 3H), 2.71-2.67 (m, 3H), 2.55-2.11 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 3H).(注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

30

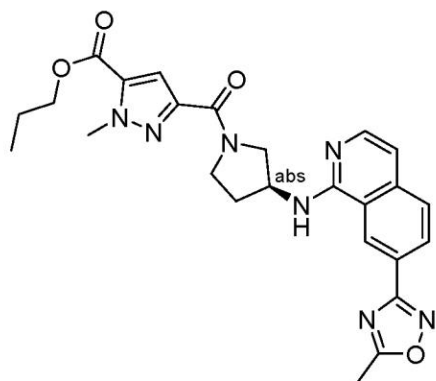
【0720】

例245: プロピル (S)-1-メチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

40

50

【化 2 4 4】



10

【0 7 2 1】

例 245.1: tert-ブチル(3S)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート(42mg、51%、0.0883mmol)を、例 242 に係る手順を使用して調製した。HPLC/MS m/z: 476.20, $[M+H]^+$, Rt (T): 1.06 min.

【0 7 2 2】

例 245.2: tert-ブチル(3S)-3-[[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート(37.00mg、0.0778mmol)を、rtにてTHF(0.41mL)および水(0.41mL)に溶解し、LiOH水和物(13.06mg、0.3113mmol)を加えた。その結果得られた溶液を70℃にて2h加熱した。溶液をrtまで冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。水(2mL)を加え、次いでほぼ1のpHに達するまでHCl 37%を数滴加えることによって溶液を酸性化した。固体が溶液中に析出し、濾別して水(5mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させることで、2-メチル-5-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]ピラゾール-3-カルボン酸(34mg、98%、0.0760mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 448.17, $[M+H]^+$, Rt (T): 0.91 min.

20

【0 7 2 3】

例 245.3: 2-メチル-5-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボニル]ピラゾール-3-カルボン酸(55.00mg、0.1229mmol)および1-プロパノール(0.09mL、1.2292mmol)を、rtにて乾燥DCM(0.41mL)に溶解した。DCC(0.15mL、0.1475mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(3.00mg、0.0246mmol)を連続して加え、反応混合物をrtにて終夜攪拌した。DCMを減圧下で除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~70% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製した。イオン交換SCX-IIカラムクロマトグラフィーによる、MeOH中の2M NH₃で溶離する前にMeOHで洗浄するさらなる精製と、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM/EtOAc - 6/4)による精製とにより、プロピル(S)-1-メチル-3-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート(2.81mg、4%、0.0046mmol)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 490.22, $[M+H]^+$, Rt (T): 1.15 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.53-8.46 (m, 1H), 8.26 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 35.9, 5.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 3H), 4.20-4.15 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.76-3.59 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 3H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.03-0.95 (m, 3H).(注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

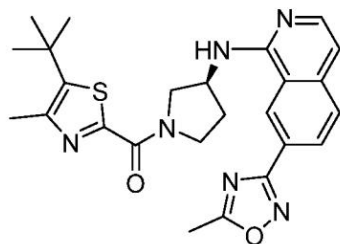
30

40

【0 7 2 4】

50

例246: (S)-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン
【化245】



10

【0725】

例246.1: アセトニトリル(7.1mL)中の臭化銅(I)(365.20mg、2.5458mmol)および亜硝酸イソアミル(0.25mL、1.8669mmol)の溶液へ、5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-アミン(289.00mg、1.6972mmol)を少しずつ(portion wise)加えた。反応混合物をrtにて1h攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中1~10%ジエチルエーテル)による精製により、2-ブロモ-5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール(134mg、34%、0.572mmol)が供給された。

【0726】

例246.2: モレキュラーシーブを含有する乾燥THF(1.94mL)中の2-ブロモ-5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール(59.00mg、0.2520mmol)の溶液へ、-78℃にてnBuLi(0.20mL、0.2772mmol)を加え、混合物を-78℃にて15min攪拌した。ドライアイス(6片)を加え、反応物を-78℃にて5min、続いてrtにて1h攪拌した。EtOAc(6mL)を加え、次いで水で洗浄した(2 x 5mL)。水性溶液をpH=4まで酸性化し(HCl 1M)、次いで真空下で蒸発させた。粗製物を、HCl(1M)pH=1を数滴含むACN/H₂O 50/50の溶液で洗浄することで、5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-カルボン酸(36mg、72%、0.181mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 200.08, [M+H]⁺, Rt (P): 1.22 min.

20

【0727】

例246.3: DMF(0.90mL)中の5-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-2-カルボン酸(36.00mg、0.1807mmol)、7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミン(58.69mg、0.1987mmol)、およびHATU(128.45mg、0.3378mmol)を含有する攪拌溶液へ、DIPEA(0.10mL、0.5962mmol)を加えた。その結果得られた溶液をrtにて終夜攪拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中20~80% MeOH(両方に、+0.1%ギ酸))によって精製することで、(S)-(5-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-2-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン(34mg、39%、0.0713mmol)が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 477.21, [M+H]⁺, Rt (T): 2.88 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (sext, J = 5.9 Hz, 0.5H), 4.72 (sext, J = 5.6 Hz, 0.5H), 4.38 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 0.5H), 4.27 (dt, J = 11.9, 7.3 Hz, 0.5H), 4.13 (ddt, J = 18.8, 13.4, 5.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 12.8, 6.5 Hz, 0.5H), 3.77 (dt, J = 12.3, 7.2 Hz, 0.5H), 3.71 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 0.5H), 3.64 (ddd, J = 13.0, 7.9, 6.1 Hz, 0.5H), 2.70 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.50 (s, 1.5H), 2.46 (s, 1.5H), 2.33 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 0.5H), 2.24 (dq, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.11 (dq, J = 12.9, 6.5 Hz, 0.5H), 1.40 (s, 4.5H), 1.39 (s, 5H), 1.30-1.20 (m, 0.5H).(注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

30

40

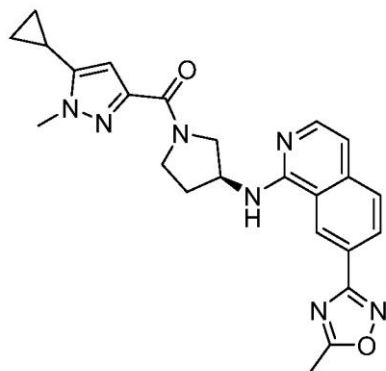
【0728】

50

以下の例も類似して調製した:

例247: (S)-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化246】

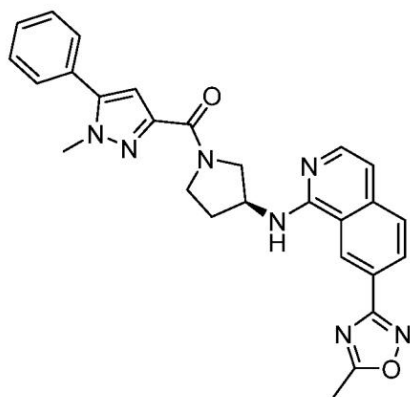


24mg(80%)、無色固体。HPLC/MS m/z: 444.21 [M+H]⁺, Rt (U): 2.20 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06-8.98 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.83-4.66 (m, 1H), 4.29-4.08 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 0.5H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 0.5H), 3.66-3.54 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.34-2.01 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.03-0.87 (m, 2H), 0.72-0.61 (m, 2H). (注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

【0729】

例248: (S)-(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

【化247】



22.6mg(70%)、無色固体。HPLC/MS m/z: 480.22, [M+H]⁺, Rt (U): 2.48 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07-9.00 (m, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.62-7.43 (m, 6H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 4.87-4.71 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 11.7, 6.5 Hz, 0.5H), 4.20 (dt, J = 11.5, 7.1 Hz, 0.5H), 4.05 (ddd, J = 11.5, 7.5, 6.0 Hz, 0.5H), 3.99-3.92 (m, 2.5H), 3.89 (s, 1.5H), 3.81 (ddd, J = 12.1, 7.8, 6.1 Hz, 0.5H), 3.72-3.60 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.38-2.10 (m, 2H). (注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

【0730】

例249: (S)-(5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン

10

20

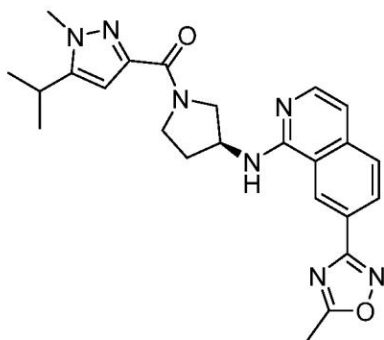
30

40

50

ン

【化 2 4 8】



10

【0 7 3 1】

例 249.1: 5-メチル-3-(2-オキシドイソキノリン-2-イウム-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール[例 96](750.00mg、3.3008mmol)を、DCM(11.00mL)に溶解/懸濁し、(S)-(-)-1-Boc-3-アミノピロリジン(0.72mL、4.126mmol)を、これに続き素早く DIPEA(1.72mL、9.9023mmol)を加えた。この溶液へ PyBroP(1.72g、3.6969mmol)を加え、混合物を 20h 撹拌した。溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン中 15~50% EtOAc)による精製により、tert-ブチル(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(947mg、73%、2.3947mmol)が黄色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 396.2, [M+H]⁺, Rt (P): 1.31 min.

20

【0 7 3 2】

例 249.2: tert-ブチル(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(947.00mg、2.3947mmol)を乾燥 DCM(12.0mL)に溶解した。TFA(1.83mL、23.947mmol)を加え、反応混合物を rt にて 4h 撹拌した。溶媒を in vacuo で除去し、残渣をイオン交換 SCX-II カラムクロマトグラフィーによって、MeOH 中の 2M NH₃ で溶離する前に MeOH で洗浄して精製した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:0~50% MeOH/H₂O + 0.1% ギ酸)によって精製し、イオン交換 SCX-II カラムクロマトグラフィーによる MeOH 中の 2M NH₃ で溶離する前に MeOH で洗浄する精製をそれに続くことで、7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミン(410mg、58%、1.3882mmol)が無色粉末として供給された。HPLC/MS m/z: 296.2, [M+H]⁺, Rt (T): 0.67 min.

30

【0 7 3 3】

例 249.3: 無水 DMF(0.51mL)中の 7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]イソキノリン-1-アミン(15.00mg、0.0508mmol)および 1-メチル-5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(12.81mg、0.0762mmol)へ、1-プロパンホスホン酸無水物(0.12mL、0.1016mmol)およびトリエチルアミン(0.01mL、0.1016mmol)を加えた。バイアルに蓋を被せ、rt にて終夜撹拌した。逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液:水中 10~80% MeOH(両方に、+0.1% ギ酸改質剤))、これに続くイオン交換カラム SCX-II によって精製し、MeOH 中の 2M NH₃ で溶離させることで、(S)-(5-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン(10mg、44%、0.0224mmol)が供給された。HPLC/MS m/z: 446.2 [M+H]⁺, Rt (U): 2.29 min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 0.5H), 9.01 (s, 0.5H), 8.16 (dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.46-6.42 (m, 1H), 4.80 (sext, J = 6.3 Hz, 0.5H), 4.71 (sext, J = 5.8 Hz, 0.5H), 4.28

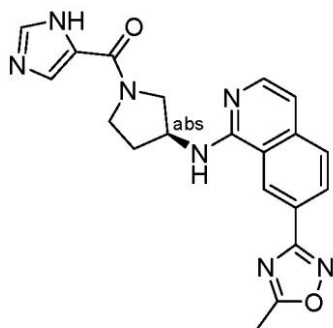
40

50

(dd, $J = 11.8, 6.5$ Hz, 0.5H), 4.15 (dt, $J = 11.6, 7.1$ Hz, 0.5H), 4.02-3.95 (m, 0.5H), 3.89 (ddd, $J = 14.2, 8.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 3.78-3.55 (m, 1.5H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.33-2.05 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 6H). (注記: 回転異性体の形態が存在する)
【0734】

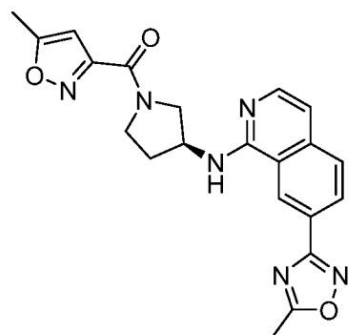
以下の例も、類似の手順によって調製した:

例250: (S)-(1H-イミダゾール-5-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン
【化249】



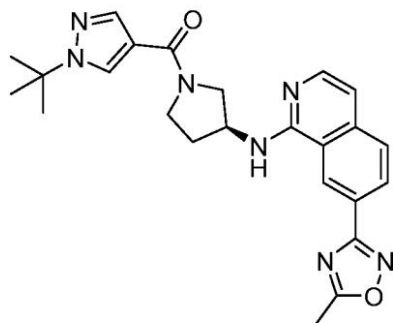
6mg(35%)、無色粉末。HPLC/MS m/z : 390.2, $[M+H]^+$, R_t (T): 0.73 min. ^1H NMR (600 MHz, Methanol- d_4) δ 8.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 16.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.43-4.12 (m, 1H), 4.12-3.85 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.51-2.17 (m, 2H).
【0735】

例251: (5-メチルイソキサゾール-3-イル)-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メタノン
【化250】



7mg(34%)、無色アモルファス粉末。HPLC/MS m/z : 405.17 $[M+H]^+$, R_t (T): 1.03 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.17 (ddd, $J = 8.5, 3.2, 1.5$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J = 19.2, 5.7$ Hz, 2H), 7.92-7.82 (m, 4H), 7.03 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 9.3, 1.1$ Hz, 2H), 4.83-4.70 (m, 2H), 4.12 (dd, $J = 11.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.88-3.74 (m, 3H), 3.73-3.60 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H). (注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)
【0736】

例252: (1-tert-ブチルピラゾール-4-イル)-[(3S)-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-イソキノリル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メタノン
【化251】



10

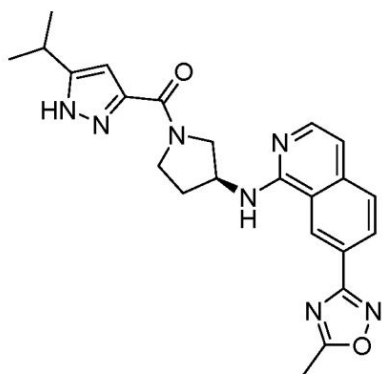
15mg(50%)、無色アモルファス粉末。HPLC/MS m/z : 446.23 $[M+H]^+$, R_t (T): 1.06 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 8.20-8.10 (m, 4H), 8.00 (dd, J = 16.7, 5.7 Hz, 2H), 7.92-7.74 (m, 6H), 7.02 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 2H), 4.81 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.73 (ddd, J = 26.1, 12.0, 6.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 12.5, 7.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.33 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.23 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 2.13 (dq, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.52 (s, 9H). (注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

20

【0737】

例253: (S)-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化252】



30

9mg(28%)、無色粉末。HPLC/MS m/z : 432.2, $[M+H]^+$, R_t (U): 2.19 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 0.5H), 12.87 (s, 0.5H), 9.03 (s, 0.5H), 9.01 (s, 0.5H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.41-6.37 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.30 (m, 0.5H), 4.16-4.08 (m, 0.5H), 4.04-3.96 (m, 0.5H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 0.5H), 3.69-3.55 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.70 (s, 1.5H), 2.70 (s, 1.5H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 6H). (注記: 回転異性体の形態が存在する)

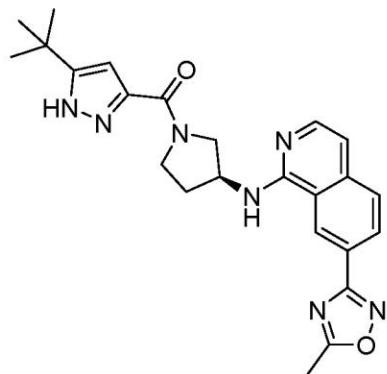
40

【0738】

例254: (S)-(5-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)(3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン

50

【化 2 5 3】



10

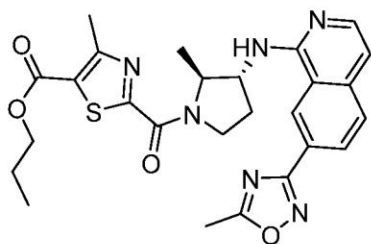
10mg(30%)、無色粉末。HPLC/MS m/z : 446.2, $[M+H]^+$, R_t (T): 2.33 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 0.5H), 12.89 (s, 0.5H), 9.03 (s, 0.5H), 9.01 (s, 0.5H), 8.18-8.14 (m, 1H), 8.02 (d, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 0.5H), 4.19-4.09 (m, 0.5H), 4.04-3.88 (m, 1.5H), 3.81-3.74 (m, 0.5H), 3.70-3.56 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.28 (s, 4.5H), 1.26 (s, 4.5H). (注記: 回転異性体の形態が存在する)

20

【0 7 3 9】

例255: プロピル 4-メチル-2-((2S,3R)-2-メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート

【化 2 5 4】



30

tert-ブチル(2R,3S)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシラートを使用することで、プロピル4-メチル-2-((2S,3R)-2-メチル-3-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チアゾール-5-カルボキシラート(11mg、20%、0.0211mmol)が調製された。HPLC/MS m/z : 521.20, $[M+H]^+$, R_t (Q): 2.86 min. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 8.58 (d, J = 48.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.95 (d, J = 5.8 Hz, 0.5H), 5.90 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 5.29 (q, J = 6.4 Hz, 0.5H), 4.73 (t, J = 5.8 Hz, 0.5H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.43 (ddd, J = 12.2, 8.8, 3.1 Hz, 0.5H), 4.33 (ddd, J = 12.7, 9.8, 7.3 Hz, 0.5H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.99 (ddd, J = 13.4, 10.1, 7.9 Hz, 0.5H), 3.89 (ddd, J = 12.9, 9.6, 2.5 Hz, 0.5H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.58-2.45 (m, 0.5H), 2.32-2.17 (m, 0.5H), 1.74 (ddd, J = 14.0, 6.9, 3.1 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 15.2, 6.5 Hz, 3H), 0.99 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 3H). (注記: 1 x NHは観察されなかった;2つの回転異性体の形態が存在した)。

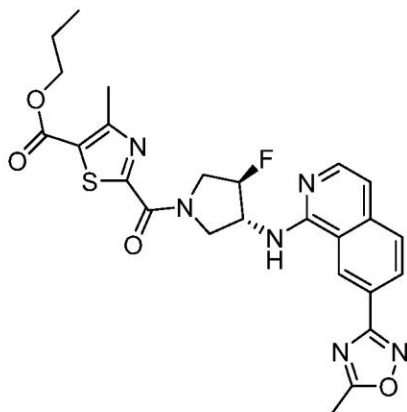
40

50

【0740】

例256: *tert*-ブチル(3*R*,4*R*)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシラートを
 使用することで、プロピル2-((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-4-((7-(5-メチル-1,2,4-オキサジ
 アゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メチルチ
 アゾール-5-カルボキシラートが調製された。

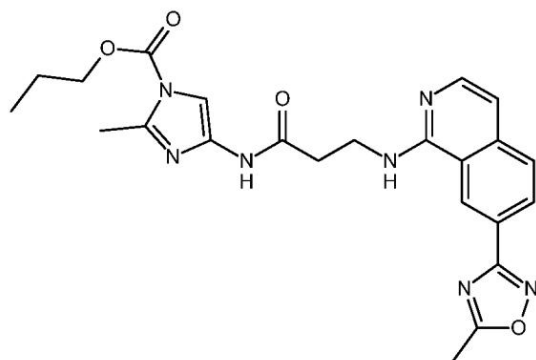
【化255】



14 mg (25%)、黄色固体。HPLC/MS m/z : 525.17, $[M+H]^+$, R_t (Q): 3.15 min. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.69 (s, 0.5H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 0.5H), 8.24 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.8, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.04-5.94 (m, 1H), 5.47 (dddd, J = 76.1, 50.1, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (dt, J = 10.4, 5.6 Hz, 0.5H), 4.99-4.91 (m, 0.5H), 4.76 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 4.64 (dd, J = 25.2, 14.9 Hz, 0.5H), 4.55 (dd, J = 13.5, 5.6 Hz, 0.5H), 4.43 (ddd, J = 40.2, 14.9, 3.5 Hz, 0.5H), 4.27-4.21 (m, 3H), 4.18-3.99 (m, 1H), 2.73 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.59 (s, 1.5H), 2.58 (s, 1.5H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0.99 (dt, J = 8.6, 7.4 Hz, 3H). (注記: 2つの回転異性体の形態が存在する)

【0741】

例257: プロピル 2-メチル-4-(3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イ
 ソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1*H*-イミダゾール-1-カルボキシラート
 【化256】



【0742】

例257.1: THF(13.0 mL)中のベンジル*N*-(3-クロロ-3-オキソプロピル)カルバマート(990.0 mg、4.096 mmol)および2-メチル-1*H*-イミダゾール-4-アミン(950.0 mg、9.782 mmol)の溶液を、*rt*にて2 h 攪拌した。その結果得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル - 1:1)

によって精製することで、ベンジル-N-[2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルバモイル]エチル]カルバマート(962mg、78%)が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 303.1 $[M+H]^+$, Rt (A): 0.54 min.

【0743】

例257.2: MeOH(8.00mL)中のベンジル-N-[2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルバモイル]エチル]カルバマート(866.0mg、2.864mmol)の溶液へ、窒素雰囲気下でPd/C(300mg、0.282mmol)を加え、混合物を水素雰囲気下rtにて2h水素化した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮することで、3-アミノ-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミド(452mg、94%)が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 169.25 $[M+H]^+$, Rt (A): 0.1 min.

10

【0744】

例257.3: DMF(5.0mL)中の3-アミノ-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミド(0.95g、5.648mmol)および7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-2-イウム-2-オラート(1.43g、6.293mmol)の攪拌溶液へ、ジエチルアミン(2.15g、16.675mmol)およびPyBrOP(3.42g、7.336mmol)をrtにて加え、その結果得られた混合物をrtにて2h攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を分取TLC(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル - 1:1)によって精製することで、3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミド(757mg、36%)が黄色固体として供給された。HPLC/MS m/z : 378.10 $[M+H]^+$, Rt (A): 0.47 min.

20

【0745】

例257.4: ジクロロメタン(2.0mL)中の3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ]-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミド(90.0mg、0.238mmol)の攪拌溶液へ、DMAP(9.5mg、0.078mmol)、トリエチルアミン(114mg、1.127mmol)、およびクロロ炭酸プロピルエステル(38.0mg、0.310mmol)を加え、その結果得られた混合物をrtにて1h攪拌した。その結果得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製することで、プロピル2-メチル-4-(3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート(13.8mg、13%)が無色固体として与えられた。HPLC/MS m/z : 464.25 $[M+H]^+$, Rt (B): 1.39 min; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.87-1.66 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

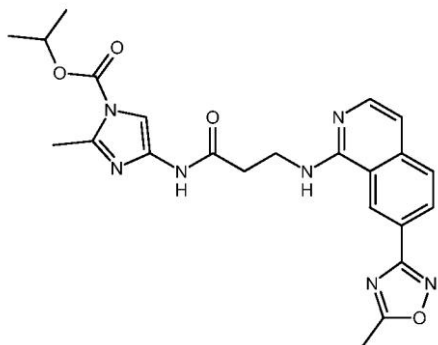
【0746】

以下の例も類似して調製した:

例258: プロパン-2-イル 2-メチル-4-(3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート

40

【化 2 5 7】



10

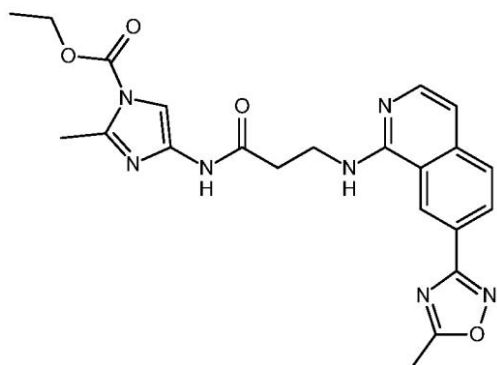
18.5mg(8%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 464.10 $[M+H]^+$, R_t (C): 0.72 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.13-5.01 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

【0 7 4 7】

例259: エチル 2-メチル-4-(3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート

20

【化 2 5 8】



30

21.4mg(9%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 450.10 $[M+H]^+$, R_t (D): 1.33 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.55 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

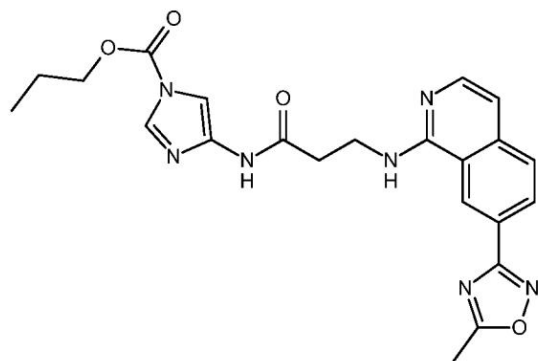
【0 7 4 8】

例260: プロピル 4-(3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート

40

50

【化 2 5 9】



10

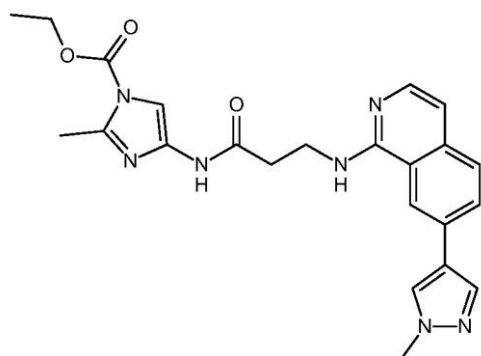
37.7mg(9%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 450.15 $[M+H]^+$, R_t (C): 0.82 min; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.69 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

【0 7 4 9】

例 261: エチル 2-メチル-4-(3-{[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

【化 2 6 0】



30

1.6mg(5%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z : 448.05 $[M+H]^+$, R_t (E): 0.55 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 6.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

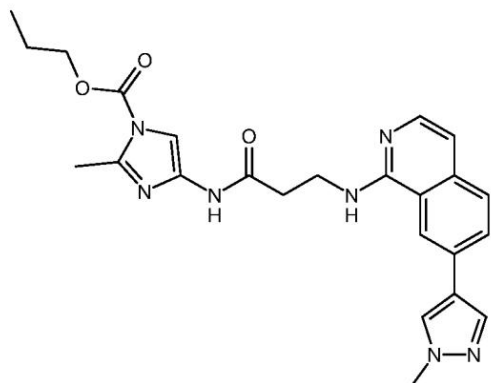
40

【0 7 5 0】

例 262: プロピル 2-メチル-4-(3-{[7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

50

【化 2 6 1】



10

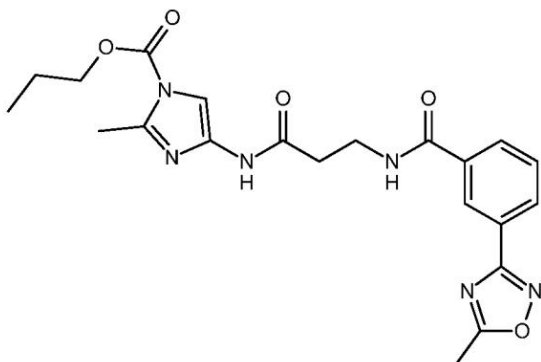
1.1mg(3%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z : 462.15 $[M+H]^+$, R_t (E): 0.59 min; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

20

【0 7 5 1】

例263: プロピル 2-メチル-4-(3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

【化 2 6 2】



30

【0 7 5 2】

例263.1: 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(147.0mg、0.720 mmol)およびメチル3-アミノプロパノアート二塩酸塩(126.7mg、0.720mmol)を、DMF(2.3mL)に溶解した。HATU(260.1mg、0.684mmol)およびN-エチルジイソプロピルアミン(489.7 μ l、2.880mmol)を加え、透明黄色溶液をrtにて1h攪拌した。反応物をin vacuoで濃縮し、残渣をRP-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。画分を合わせ、飽和水性 $NaHCO_3$ 溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、in vacuoで濃縮することで、206mg(99%)のメチル3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパノアートが無色固体として与えられた。HPLC/MS m/z : 289.9 $[M+H]^+$, R_t (F): 0.83 min.

40

【0 7 5 3】

例263.2: メチル3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパノアート(413.0mg、1.428mmol)を、THF(18.0mL)および水(9.0mL

50

)に溶解した。攪拌しながら水酸化リチウム(85.5mg、3.569mmol)を加え、反応混合物をrtにて終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈して0.1N HCl溶液でpH3~4まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、in vacuoで濃縮した。残渣をRP-フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、390mg(99%)の3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパン酸が無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 275.9 [M+H]⁺, Rt (F): 0.77 min.

【0754】

例263.3: ジクロロメタン(4.0mL)中の3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}-プロパン酸(249.0mg、0.904mmol)の攪拌溶液へ、塩化チオニル(161.5mg、1.357mmol)をrtにて加え、その結果得られた混合物をrtにて1h攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させることで、234mg(88%)の3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパノイルクロリドが無色固体として供給されたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。

10

【0755】

例263.4: THF(2.0mL)中の3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパノイルクロリド(90.0mg、0.306mmol)および2-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン(95.0mg、0.977mmol)の攪拌溶液へ、トリエチルアミン(90.0mg、0.889mmol)をrtにて加え、その結果得られた混合物をrtにて2h攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン/メタノール - 9:1)によって精製することで、80mg(74%)の3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミドが黒色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 355.05 [M+H]⁺, Rt (A): 0.43 min.

20

【0756】

例263.5: ジクロロメタン(2.0mL)中の3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミド(50.0mg、0.141mmol)およびクロロ炭酸プロピルエステル(19.0mg、0.155mmol)の攪拌溶液へ、トリエチルアミン(38mg、0.375mmol)およびDMAP(2mg、0.016mmol)をrtにて加え、その結果得られた混合物をrtにて2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、粗産物を分取HPLCによって精製することで、8.7mg(14%)のプロピル2-メチル-4-(3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラートが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 441.25 [M+H]⁺, Rt (G): 1.36 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.85-8.77 (m, 1H), 8.47 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.54-2.52 (s, 3H), 1.83-1.65 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

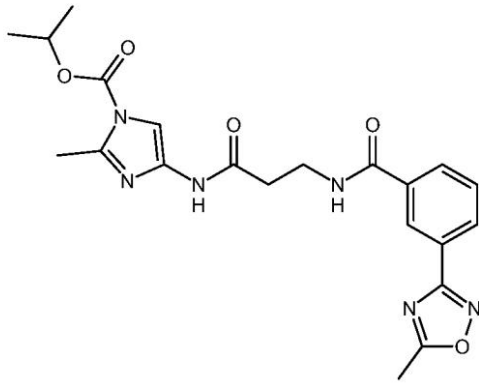
【0757】

以下の例も類似して調製した:

40

例264: プロパン-2-イル 2-メチル-4-(3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパン-アミド)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート

【化 2 6 3】



10

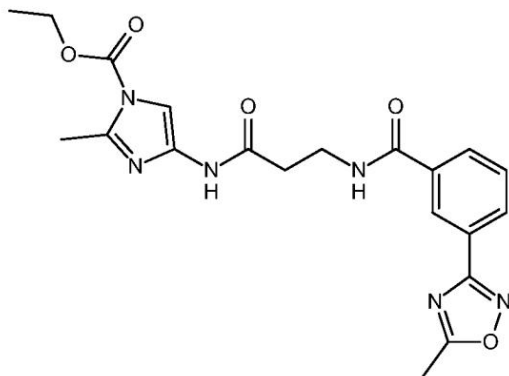
4.6 mg (4%) 淡黄色固体。HPLC/MS m/z : 441.05 $[M+H]^+$, R_t (C): 0.77 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.53 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

【0 7 5 8】

例 265: エチル 2-メチル-4-(3-{{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド}-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

20

【化 2 6 4】



30

16.3 mg (15%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 427.10 $[M+H]^+$, R_t (C): 0.72 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.54 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50-2.47 (m, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

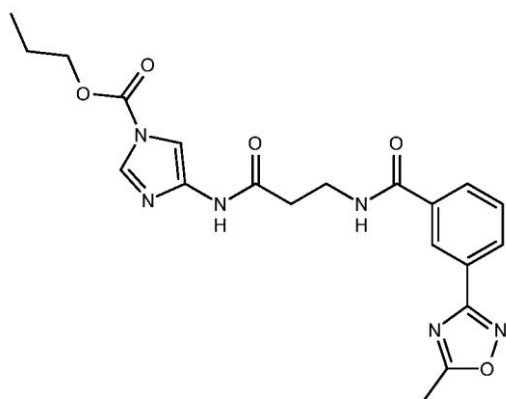
【0 7 5 9】

例 266: プロピル 4-(3-{{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド}-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

40

50

【化 2 6 5】



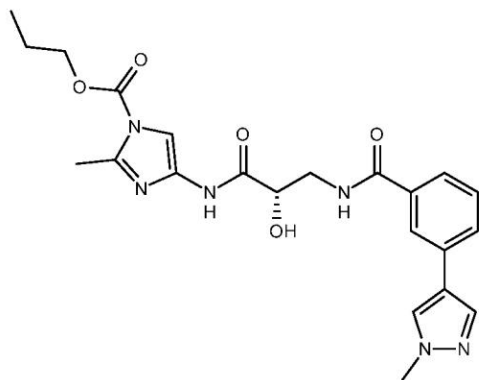
10

13.3 mg (15%) オフホワイト色固体。HPLC/MS m/z : 427.20 $[M+H]^+$, R_t (G): 1.32 min; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.70 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.19-8.08 (m, 2H), 8.04 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 8.5 Hz, 5H), 1.74 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

【0 7 6 0】

例 267: プロピル 4-[(2*S*)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド]-2-メチル-1*H*-イミダゾール-1-カルボキシラート
【化 2 6 6】



30

【0 7 6 1】

例 267.1: DMF (30.0 mL) 中の 2-メチル-4-ニトロ-1*H*-イミダゾール (950.0 mg、7.474 mmol) と水素化ナトリウム (346.0 g、8.650 mmol; 60%) との混合物を、rt にて 30 min 攪拌した。[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (1.39 g、8.313 mmol) を加え、反応混合物を rt にて 1 h 攪拌した。反応を、0°C での MeOH (5 mL) の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮することで、1.64 g (85%) の 2-メチル-4-ニトロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1*H*-イミダゾールがオレンジ色～茶色固体として与えられた。HPLC/MS m/z : 258.15 $[M+H]^+$, R_t (A): 0.78 min.

40

【0 7 6 2】

例 267.2: THF (20.0 mL) 中の 2-メチル-4-ニトロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1*H*-イミダゾール (1.64 g、6.372 mmol) の溶液へ、窒素雰囲気下で Pd/C (10

50

%、0.20g;0.188mmol)を加え、混合物をrtにて16h水素化した。反応混合物を濾過し、固体をTHFで洗浄した。合わせた濾過物を蒸発させ、粗産物(770mg)をさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 228.20 [M+H]⁺, Rt (A): 0.64 min.

【0763】

例267.3: 3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-ヒドロキシプロパン酸(4.00g、16.721mmol)の溶液を、ジクロロメタン(40.0mL)中の塩化チオニル(2.09g、17.712mmol)で処置し、40℃にて2h攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をTHF(10.0mL)中の2-メチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-4-アミン(450.0mg、1.979mmol)およびトリエチルアミン(665.0mg、6.572mmol)の攪拌溶液へrtにて加え、2h攪拌した。反応を、0℃でのメタノール(5.0mL)の添加によってクエンチし、その結果得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:メタノール/ジクロロメタン - 4:96)によって精製することで、704.0mg(79%)のベンジルN-{2-ヒドロキシ-2-[[2-メチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-4-イル)カルバモイル]エチル}カルバマートが茶色油として供給された。HPLC/MS m/z: 449.25 [M+H]⁺, Rt (A): 0.66 min.

10

【0764】

例267.4: 圧力タンク中、THF(8.0mL)中のベンジルN-{2-ヒドロキシ-2-[[2-メチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-4-イル)カルバモイル]エチル}カルバマート(704.0mg、1.569mmol)の溶液へ、Pd/C(80mg)を加えた。混合物を30psiの水素圧下rtにて2h水素化し、セライトパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮することで、469.0mg(95%)の3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-メチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミドが茶色油として与えられた。HPLC/MS m/z: 315.20 [M+H]⁺, Rt (A): 0.53 min.

20

【0765】

例267.5: DMF(10.0mL)中の3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-(2-メチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミド(5.11g、16.250mmol)および3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸(3.29g、16.270mmol)の攪拌溶液へ、1-メチル-1H-イミダゾール(3.33g、40.412mmol)およびTCFH(11.34g、40.416mmol)を加え、反応混合物をrtにて終夜攪拌した。混合物を真空下で濃縮して粗産物を精製し、エナンチオマーをキラルSFC(カラム:CHIRAL ART Cellulose-SB、4.6*100mm、3.0μm;溶離液:CO₂:メタノール(0.1%ジエチルアミン含有) - 90:10)によって分離した。収量: 無色固体として、325.0mg(4.0%) (2S)-2-ヒドロキシ-N-(2-メチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-4-イル)-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド。HPLC/MS m/z: 499.30 [M+H]⁺, Rt (A): 0.74 min. SFC: Rt: 1.62 min. オフホワイト色固体として、363.0mg(4.5%) (2R)-2-ヒドロキシ-N-(2-メチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-4-イル)-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド。HPLC/MS m/z: 499.30 [M+H]⁺, Rt (A): 0.74 min. SFC: Rt: 2.25 min.

30

40

【0766】

例267.6: (2S)-2-ヒドロキシ-N-(2-メチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-4-イル)-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド(325.0mg、0.652mmol)を、1,4-ジオキサン中のHClの溶液(4M、5.0mL)で処置し、40℃にて2h攪拌した。その結果得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を強カチオン交換吸着剤(ISOLUTE(登録商標) SCX-2)を介して精製することで、213.5mg(89%)の(2S)-2-ヒドロキシ-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-[[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミドが茶色油として与えられた。HPLC/MS m/z: 369.20 [M+H]⁺, Rt (A): 0.56 min.

【0767】

50

例267.7: ジクロロメタン(9.0mL)中の(2S)-2-ヒドロキシ-N-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド(51.0mg、0.138mmol)およびトリエチルアミン(45.6mg、0.451mmol)の攪拌溶液へ、クロロ炭酸プロピル(14.2mg、0.116mmol)を0℃にて滴加した。その結果得られた混合物をrtまでゆっくり温め、1h攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗産物を分取HPLCによって精製することで、8.7mg(14%)のプロピル4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラートが無色固体として供給された。HPLC/MS m/z: 455.20 [M+H]⁺, Rt (C): 0.82 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.97 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

【0768】

例268: プロピル 4-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラートそれに応じてR-エナンチオマーを調製した。

HPLC/MS m/z: 455.10 [M+H]⁺, Rt (C): 0.70 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.97 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.02-5.89 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.72 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

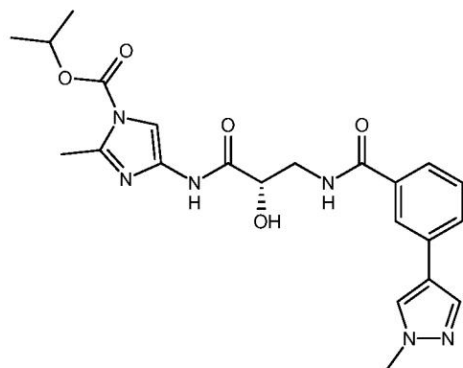
【0769】

以下の例も類似して調製した:

例269: プロパン-2-イル 4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}-プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート

【化267】

30



40

9.5mg(15%) 無色固体。HPLC/MS m/z: 455.20 [M+H]⁺, Rt (C): 0.82 min; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.95 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.15-5.00 (m, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

【0770】

例270: プロパン-2-イル 4-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-

50

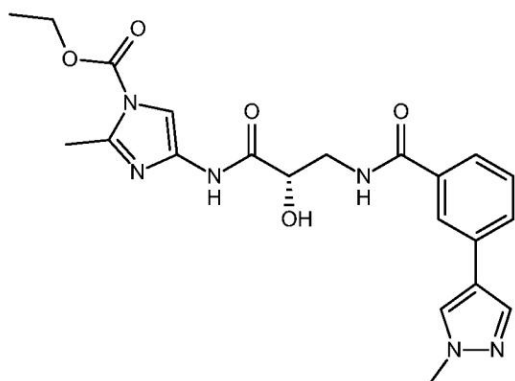
イル)フェニル]ホルムアミド}-プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート

HPLC/MS m/z : 455.10 $[M+H]^+$, R_t (C): 0.70 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.95 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.73-7.51 (m, 2H), 7.52-7.35 (m, 2H), 6.02-5.90 (m, 1H), 5.16-4.98 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

【0771】

例271: エチル 4-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート
【化268】

10



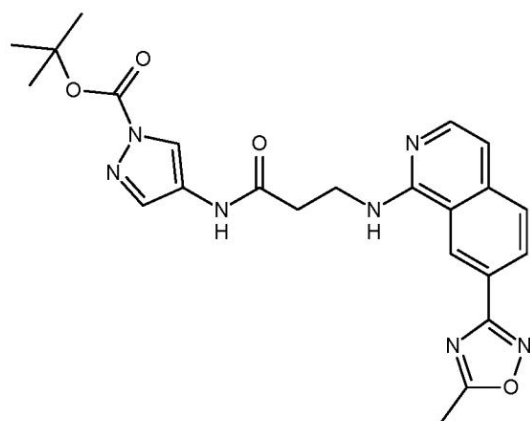
20

HPLC/MS m/z : 441.05 $[M+H]^+$, R_t (C): 0.65 min. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.96 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

【0772】

例272: tert-ブチル 4-(3-{(7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル)アミノ}プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート
【化269】



40

【0773】

例272.1: 1-クロロ-7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン[例45]
](243.0mg、0.989mmol)およびtert-ブチル3-アミノプロパノアート(861.8mg、5.

50

935mmol)を、マイクロ波槽中のNMP(17.0mL)に溶解した。N-エチルジイソプロピルアミン(420.5 μ l、2.473mmol)を加え、混合物を150℃にて20h攪拌した。反応混合物をrtまで冷やし、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、in vacuoで濃縮した。残渣をRP-フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、産物画分を合わせて飽和水性NaHCO₃-溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、in vacuoで濃縮することで、192mg(55%)のtert-ブチル3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパノアートがオレンジ色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 354.9 [M+H]⁺, Rt (F): 0.74 min.

10

【0774】

例272.2: ジクロロメタン(3.0mL)中のtert-ブチル3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパノアート(192.0mg、0.542mmol)の溶液へ、トリフルオロ酢酸(788.5 μ l、10.235mmol)を加え、黄色溶液をrtにて終夜攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣(165mg)をさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z: 289.9 [M+H]⁺, Rt (F): 0.65 min.

【0775】

例272.3: 3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパン酸(162.0mg、0.543mmol)およびtert-ブチル4-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(99.5mg、0.543mmol)を、DMF(2.0mL)に溶解した。[ジメチルアミノ-([1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-メチレン]-ジメチルアンモニウム;ヘキサフルオロリン酸塩(268.1mg、0.705mmol)を、続いてN-エチルジイソプロピルアミン(372.8 μ l、2.170mmol)を加え、混合物をrtにて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和水性NaHCO₃-溶液で抽出した。合わせた水性相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、蒸発乾固させた。産物混合物をRP-フラッシュクロマトグラフィーによって分離し、産物を凍結-乾燥させた。収量: 4.4mg(2%)のtert-ブチル4-(3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート、無色固体。HPLC/MS m/z: 463.8 [M+H]⁺, Rt (F): 0.74 min. ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆): δ 10.29-10.26 (m, 1H), 8.90-8.86 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 3.78 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

20

30

【0776】

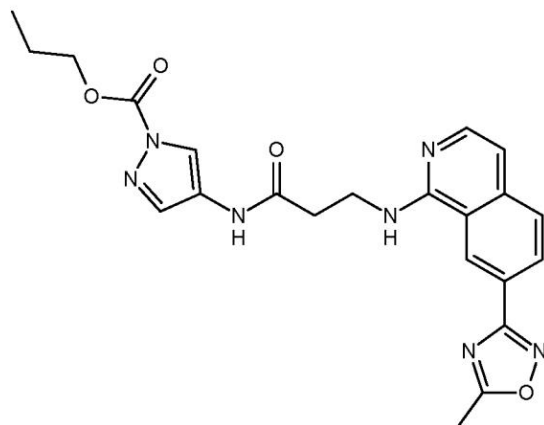
また46mg(23%)の3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}-N-(1H-ピラゾール-4-イル)プロパンアミドも、無色固体として単離された。HPLC/MS m/z: 363.9 [M+H]⁺, Rt (F): 0.65 min.

【0777】

例273: プロピル 4-(3-{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート

40

【化 2 7 0】



10

3-{{[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソキノリン-1-イル]アミノ}-N-(1H-ピラゾール-4-イル)プロパンアミド(46.0mg、0.127mmol)を乾燥ジクロロメタン(0.9mL)に懸濁し、乾燥ピリジン(1.15mL、14.305mmol)で処置した。このほぼ透明な溶液へ、クロロ炭酸プロピル(乾燥THF中1M、126.6 μ l、0.127mmol)およびさらなる乾燥THF(1.16mL)を加え、反応物をrtにて5h撹拌した。さらにクロロ炭酸プロピル(乾燥THF中1M、38.0 μ l、0.038mmol)を加え、反応物をrtにて3h撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、in vacuoで濃縮した。残渣をRP-フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量：無色固体として、16mg(28%)の表題化合物。HPLC/MS m/z: 449.8 [M+H]⁺, Rt (F): 0.72 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.30 (s, 1H), 8.89-8.87 (m, 1H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

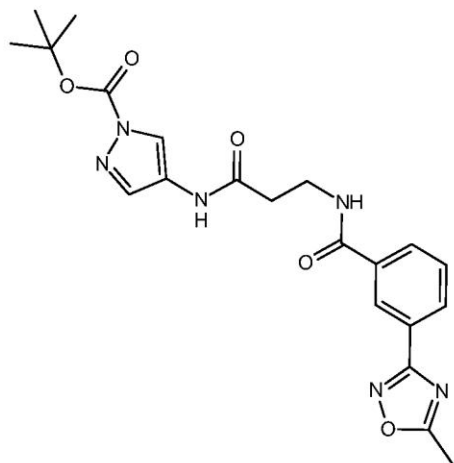
30

【0 7 7 8】

以下の例も同様のやり方で調製した：

例274: tert-ブチル 4-(3-{{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート

【化 2 7 1】



40

3-{{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパン

50

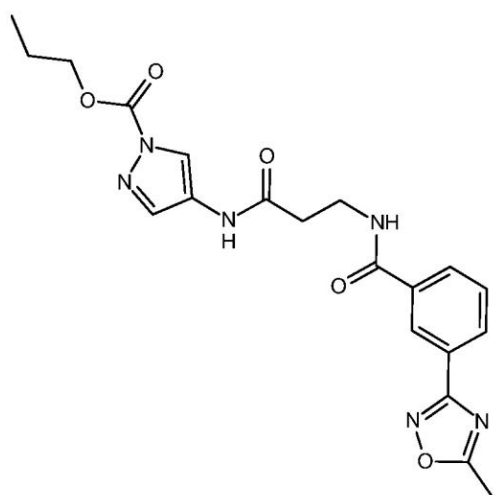
酸(50.0mg、0.182mmol)およびtert-ブチル4-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(33.3mg、0.182mmol)を、DMF(0.6mL)に溶解した。[ジメチルアミノ-([1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-メチレン]-ジメチル-アンモニウム;ヘキサフルオロリン酸塩(69.2mg;0.182mmol)およびN-エチルジイソプロピルアミン(124.8μl、0.727mmol)を加え、反応混合物をrtにて終夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣をRP-フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、59mg(73%)の表題化合物が無色固体として与えられた。HPLC/MS m/z: 340.9 [M+H-Boc]⁺, Rt (F): 0.88 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.76 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H).

10

【0779】

例275: プロピル 4-(3-{[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート

【化272】



20

41mg(45%) 無色固体。HPLC/MS m/z: 426.8 [M+H-Boc]⁺, Rt (F): 0.86 min. ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆): δ 10.40 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.82-7.81 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

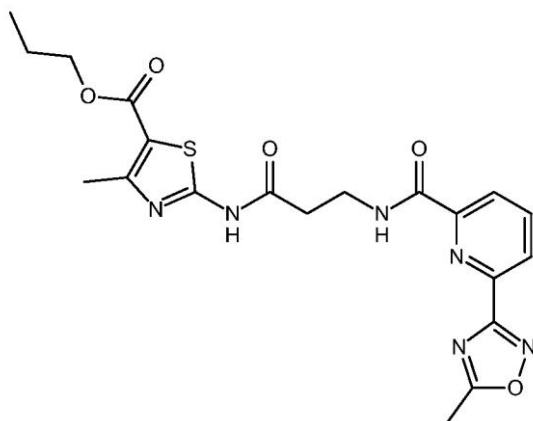
30

【0780】

例276: プロピル 4-メチル-2-(3-{[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

40

【化 2 7 3】



10

【0 7 8 1】

例276.1: 6-シアノピリジン-2-カルボン酸(500.0mg、3.376mmol)、ヒドロキシアンモニウムクロリド(258.0mg、3.713mmol)、炭酸ナトリウム(715.6mg、6.751mmol)、および8-ヒドロキシキノリン(24.5mg、0.169mmol)を、アルゴン雰囲気下エタノール(20.0mL)に懸濁した。混合物を50℃まで加熱し、3h攪拌した。反応混合物をrtまで冷やし、蒸発乾固させた。残渣(1.35g 薄茶色固体;HPLC/MS m/z: 182.1 [M+H]⁺、Rt (M): 0.69 min)を、さらなる精製はせずに次のステップに使用したが、氷酢酸(5.0mL)および無水酢酸(0.75mL、7.935mmol)に懸濁して混合物を3h還流し、その間に茶色懸濁液が形成された。反応物をrtまで冷やし、蒸発乾固させた。固体残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、531mg(77%)の6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボン酸が赤褐色固体として生産された。HPLC/MS m/z: 206.0 [M+H]⁺、Rt (M): 1.10 min.

20

【0 7 8 2】

例276.2: 中間体276.1を使用し例1について記載されるとおりに調製した。収量: 無色固体として67mg(57%)。HPLC/MS m/z: 459.1 [M+H]⁺、Rt (H): 1.51 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.52 (s, 1H), 8.69 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 3H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

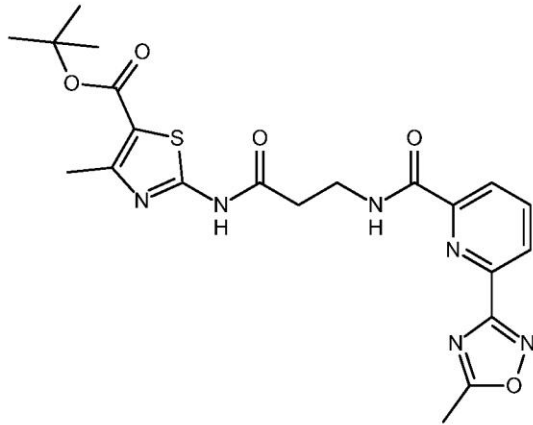
【0 7 8 3】

例277: tert-ブチル 4-メチル-2-(3-{[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシラート

40

50

【化 2 7 4】



10

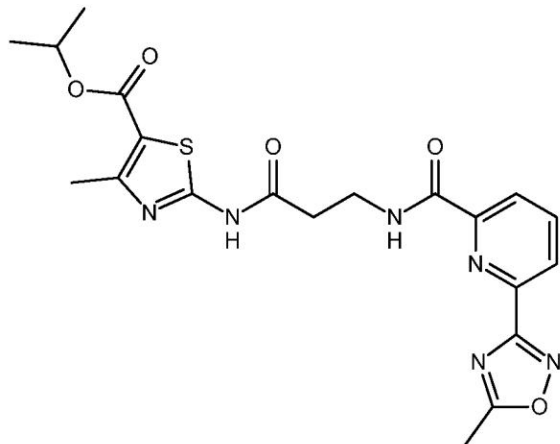
7 mg (33%) 淡茶色固体。HPLC/MS m/z : 473.1 $[M+H]^+$, R_t (H): 1.57 min. ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.47 (s, 1H), 8.69 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 3.67 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

20

【0 7 8 4】

例 278: プロパン-2-イル 4-メチル-2-(3-{[6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

【化 2 7 5】



30

62 mg (58%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 459.1 $[M+H]^+$, R_t (H): 1.50 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.52-12.47 (m, 1H), 8.68 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 3H), 5.11-5.00 (m, 1H), 3.68 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

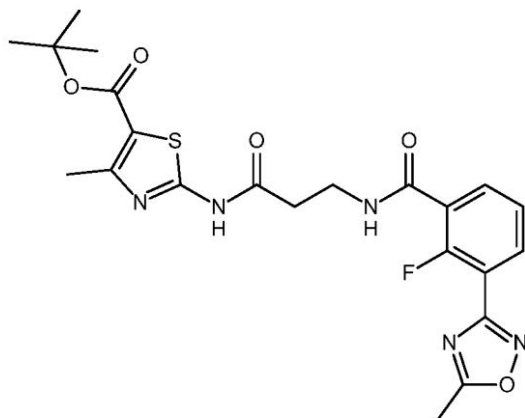
40

【0 7 8 5】

例 279: tert-ブチル 2-(3-{[2-フルオロ-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ホルムアミド}プロパンアミド)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

50

【化 2 7 6】

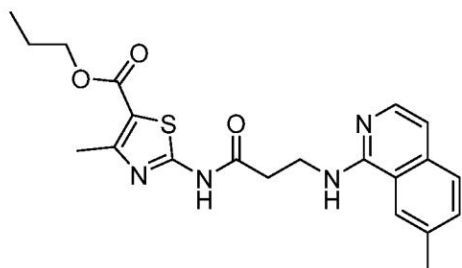


25 mg (19%) 無色固体。HPLC/MS m/z : 489.8 $[M+H]^+$, R_t (H): 1.64 min. ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.45 (s, 1H), 8.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.58 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

【0 7 8 6】

例280: プロピル 4-メチル-2-[3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]プロパノイル-アミノ]チアゾール-5-カルボキシラート

【化 2 7 7】



【0 7 8 7】

例280.1: トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (16.50 mg、0.0180 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル (20.15 mg、0.0360 mmol)、(3-*tert*-ブトキシ-3-オキソ-プロピル)アンモニウムクロリド (122.72 mg、0.6756 mmol)、ナトリウム*tert*-ブトキシド (129.85 mg、1.3511 mmol)、および1-クロロ-7-メチル-イソキノリン (80.00 mg、0.4504 mmol) を、マイクロ波バイアルへ加えた。バイアルを窒素雰囲気下で密閉し、トルエン (2.77 mL) を加えた。窒素を20 min 激しく攪拌しながら溶液に通気し、溶液を150°Cにて20 min 加熱した。溶液をrtまで冷却し、揮発性物質を減圧下で除去することで、294.4 mgの粗産物が供給された。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM 中0~20% EtOAc)と、さらなるシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM 中0~15% MeOH)とによる精製により、3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸 (40.3 mg、39%、0.1750 mmol) が与えられたが、これをさらなる精製はせずに次のステップに使用した。HPLC/MS m/z : 231.11, $[M+H]^+$, R_t (P): 0.84 min.

【0 7 8 8】

例280.2: 3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]プロパン酸およびプロピル 2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボキシラートを、例45.7と類似の手順で使用するこ

ロピル4-メチル-2-[3-[(7-メチル-1-イソキノリル)アミノ]プロパノイルアミノ]チアゾール-5-カルボキシラート(30mg、42%)が無色アモルファス固体として供給された。HPLC/MS m/z : 413.26 $[M+H]^+$, Rt (T): 1.27 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.68 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0789】

例281: HSETに対する阻害活性に係る本発明の化合物の試験 - HSET ADP-GloアッセイS - 3 μ M ATP

10

試薬: (+4°C保管)

- DMSO中のパクリタキセル(Prod.No.TXD.01)2mM(Universal Biologicals Cambridgeから)。

- チューブリンタンパク質(予め形成された微小管):ウシ脳(Bovine Brain)(Prod.No.MT001-XL Lot.025)10mg/mL(Universal Biologicals Cambridgeから)。

【0790】

試薬: (-80°C保管)

- MT001-XL - チューブリンタンパク質(予め形成された微小管):ウシ脳 - 緩衝剤で再構成した - 15mM PIPES(pH7)、1mM $MgCl_2$ 、20 μ Mパクリタキセル(10mg/mLでのアリコート)、Universal Biologicals Cambridgeから。

20

- HSET全長タンパク質 - 現バッチはFL HSET Prep1(SEQ-000096_002-01_01)である

- 緩衝剤は、20mM Hepes(pH7.5)、200mM NaCl、2mM TCEP、5%グリセロール(10.2 μ Mでの5 μ Lアリコート)

【0791】

試薬: (-20°C保管)

- ADP-Glo Kinase Assayキット(Promega Prod.No.V9102)10,000アッセイポイント

- ADP-Glo試薬(50mL)、Kinase Detection Reagent(100mL)、およびUltrapure ATP(10mM)を等分した

30

【0792】

緩衝剤ストック(濾過し、rtにて最長1カ月間保管した)

- HEPES酸、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸MW:238、238.3mg/mL=1M

- 7149mg/30mL=1M(5M NaOHでpHを6.8へ)

- PIPES、1,4-ピペラジンジエタンスルホン酸MW:302.4、30.24mg/mL=100mM; 907.2mg/30mL=100mM(5M NaOHでpHを7へ、pHが変化するまで白く混濁した懸濁液)

- EGTA、エチレングリコール-ビス(2-アミノエチルエーテル)-N,N',N'-テトラ酢酸MW:380.35、38.035mg/mL=100mM

40

- 1901.75mg/50mL=100mM(5M NaOHでpHを~7へ) - 溶液中へ溶けて(get into)pHが安定するまでに長い時間が掛かる

- Triton-X-100、MW:625、62.5mg/mL=100mM(6.25% w/v)(粘性がある、TritonX-100を、切り落としたピペットチップを使用するGilsonで、ピペッティングする(pipette))

【0793】

ECHOプロトコル

- ECHO中間プレートを、ECHO 384PPプレートの列1&2へ24.5 μ L DMSOを、列23&24へ40 μ L DMSOを加えることによって創作する

50

- ECHO用量反応プロトコル(100 nL normal to proxi_8pt_200 uM)を使用して、384ウェルProxi-Plate Plus(白色) - Perkin Elmer Cat# 6008289において1ウェル当たり100nLの化合物/DMSOを加える。

アッセイ緩衝剤(氷上に保つ):HEPES(pH6.8)、MgCl₂、EGTA、Triton X-100、DTT、HPLC H₂O

【0794】

微小管の希釈標準溶液(Working Solution)(3.2):

- 1mL PM緩衝剤:PIPES(pH7.0)、MgCl₂、HPLC H₂O、パクリタキセル、十分に混合しrtにて保管する

- 次いで、26.4 μLの10mg/ml微小管を、724 μLの上のPM緩衝剤へ加えることで、750 μLの微小管の希釈標準溶液@350 μg/mL微小管(rtにて保管)を作製する

【0795】

ストックHSET酵素溶液(3.1) - 氷上に保つ

- 1.33 μL 10.2 μM HSET Prep1(SEQ-000096_002-01_01)を1358 μLアッセイ緩衝剤へ加えることで、5nM最終アッセイ濃度(1/1020希釈)用に10nMストックを作製する。

【0796】

HSET/微小管の希釈標準溶液(3.3)

- 溶液3.1と3.2とを2.5:1の比率で混合し(1214.3 μL 3.1 + 485.7 μL 3.2)、rtにて15min保つ

- 3.2を3.5倍に希釈し、3.1を1.4倍に希釈する

【0797】

BLANK溶液は、357 μL 2XAB + 143 μL微小管の希釈標準溶液3.2である。

(HSET/微小管の希釈標準溶液(3.3)と同じ割合)

【0798】

ATPの希釈標準溶液は、1 μL 10mM UltraPure ATP(Promegaキット) + 999 μL ddH₂Oであって、3 μM最終アッセイ濃度用に10 μM ATPを与え、これを氷上に保管する。

【0799】

PROXIPLATE 384 PLUS WHITE(Perkin Elmer)プレートにおけるアッセイ手順(2.4mL ADP Gloおよび4.5mLキナーゼ検出試薬を冷凍庫から取り出し、rtへ至るまで温める)

- 3.5 μL BLANK溶液をアッセイプレート(列12)へ加える

- 3.5 μL HSET/微小管溶液(3.3)を加える(列1~11&13~24)

- 1000rpmにて1min遠心分離する

- (酵素および化合物を10minプレインキュベートする)

【0800】

反応を開始するために1.5 μLの10 μM ATPを加えることで、5nMの最終[HSET]、3 μMの最終[ATP]、および70 μg/mLの最終[微小管]が与えられ、1000rpmにて1min遠心分離し、rtにて80minインキュベートする。

【0801】

80分のインキュベーション後、すべてのウェルへ5 μL ADP-Glo試薬を加えることによって反応を停止する。1000rpmにて1min遠心分離し、rtにて40min放置する。

暗中/直射日光を避けて10 μL Kinase Detection Reagent(KDR)をすべてのウェルへ加え、Topseal(Perkin Elmer Cat# 6050185)でプレートを密閉し、上のおりに遠心分離し、ホイルで覆ってrtにて40min放置する。

【0802】

New Envision上でプロトコル: US luminescence 384を使用し、発光を読み取る。
結果:

10

20

30

40

50

【表 B - 1】

化合物 例 番号	組み合わせられた HSET ADP GLO IC ₅₀ (μ M)
1	2, 726

【 0 8 0 3】

【表 B - 2】

2	3,967
3	4,567
4	0,063
5	1,661
6	0,614
7	15,568
8	1,214
9	0,397
10	0,036
11	1,827
12	1,096
13	0,009
14	0,325
15	0,009
16	0,301
17	0,869
18	0,014
19	0,017
20	0,737
21	17,140
22	6,347
23	0,146
24	0,055
25	0,013
26	0,013
27	0,116
28	2,236
29	0,077
30	0,186
31	0,191
32	0,011
33	0,161
34	0,101
35	0,031

10

20

30

40

【 0 8 0 4】

50

【表 B - 3】

36	2,097
37	0,260
38	0,027
39	0,008
40	0,010
41	0,184
42	1,789
43	0,044
44	0,281
45	0,005
46	0,037
47	0,147
48	0,068
49	0,059
50	0,199
51	1,600
52	0,152
53	0,240
54	0,003
55	1,131
56	1,260
57	0,166
58	0,014
59	0,278
60	0,054
61	0,819
62	1,206
63	0,011
64	0,348
65	4,102
66	0,040
67	0,419
68	0,033
69	0,050

10

20

30

40

【 0 8 0 5 】

50

【表 B - 4】

70	0,011
71	10,943
72	4,312
73	3,894
74	0,272
75	0,078
76	8,308
77	0,556
78	1,497
79	4,337
80	0,201
81	0,021
82	1,476
83	1,675
84	0,057
85	1,739
86	0,848
87	9,385
88	0,477
89	0,391
90	0,556
91	0,415
92	0,045
93	0,691
94	13,436
95	0,823
96	2,190
97	1,152
98	0,072
99	0,007
100	0,836
101	0,276
102	0,409
103	0,676

10

20

30

40

【 0 8 0 6 】

50

【表 B - 5】

104	0,093
105	1,591
106	0,132
107	0,041
108	1,623
109	1,778
110	0,008
111	0,068
112	0,054
113	1,381
114	0,017
115	0,005
116	0,144
117	9,491
118	8,411
119	0,067
120	0,157
121	0,036
122	0,027
123	0,009
124	0,014
125	5,590
126	0,039
127	0,055
128	14,145
129	1,133
130	15,354
131	0,016
132	0,010
133	0,093
134	1,312
135	0,428
136	0,737
137	0,778

10

20

30

40

【 0 8 0 7 】

50

【表 B - 6】

138	0,011
139	2,160
140	5,045
141	0,405
142	0,288
143	0,061
144	9,203
145	5,479
146	0,260
147	0,291
148	0,133
149	2,795
150	0,057
151	0,013
152	0,019
153	0,285
154	0,006
155	0,011
156	0,053
157	0,373
158	0,011
159	0,021
160	0,054
161	2,145
162	0,558
163	0,013
164	0,116
165	0,023
166	0,011
167	0,010
168	0,003
169	0,265
170	0,004
171	0,149

10

20

30

40

【 0 8 0 8 】

50

【表 B - 7】

172	0,006
173	0,063
174	0,008
175	0,335
176	0,001
177	0,002
178	0,002
179	0,043
180	0,002
181	0,014
182	0,057
183	17,333
184	0,034
185	0,020
186	0,030
187	0,052
188	0,270
189	0,616
190	0,726
191	0,284
192	0,461
193	0,005
194	0,096
195	0,012
196	0,167
197	0,135
198	0,181
199	0,010
200	0,295
201	0,410
202	8,850
203	1,100
204	5,700
205	4,400

10

20

30

40

【 0 8 0 9 】

50

【表 B - 8】

206	9,300
207	0,590
208	0,079
209	4,000
210	0,700
211	1,300
212	3,350
213	1,700
214	2,400
215	0,084
216	1,700
217	7,300
218	0,041
219	0,089
220	0,122
221	0,133
222	0,010
223	0,219
224	0,270
225	1,664
226	0,012
227	0,088
228	0,086
229	0,052
230	0,002
231	0,005
232	0,044
233	0,030
234	2,099
235	6,783
236	2,839
237	0,100
238	6,738
239	0,119

10

20

30

40

【 0 8 1 0 】

【表 B - 9】

240	0,098
241	3,084
242	0,030
243	0,011
244	0,608
245	7,473
246	1,744
247	13,561
248	4,143
249	14,460
250	9,456
251	5,623
252	16,422
253	3,411
254	6,100
255	0,027
256	0,020
257	0,047
258	0,207
259	0,531
260	0,140
261	13,000
262	1,000
263	0,200
264	0,280
265	2,250
266	3,400
267	0,380
268	0,950
269	0,910
270	5,100
271	4,000
272	0,160
273	0,080

10

20

30

40

【 0 8 1 1 】

50

【表 B - 10】

274	6,400
275	11,500
276	0,037
277	0,155
278	0,071
279	0,860
280	0,141

10

【0812】

例282：注射バイアル

3Lの2回蒸留水中の、100gの本発明の化合物および5gのリン酸水素二ナトリウムの溶液を、2N塩酸を使用してpH6.5へ調整し、滅菌条件下で濾過し、注射バイアル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密封する。各注射バイアルは、5mgの本発明の化合物を含有している。

【0813】

20

例283：溶液

940mLの2回蒸留水中の、1gの本発明の化合物、9.38gの $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48gの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、および0.1gの塩化ベンザルコニウムから、溶液を調製する。pHを6.8へ調整し、溶液を最大1Lまでとして、照射によって滅菌する。

【0814】

例284：アンプル

60Lの2回蒸留水中の1kgの本発明の化合物の溶液を、滅菌条件下で濾過してアンプル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密閉する。各アンプルは、10mgの本発明の化合物を含有している。

【0815】

30

参考文献

40

50

【表 C - 1】

Basto, R., Brunk, K., Vinadogrova, T., Peel, N., Franz, A., Khodjakov, A., and Raff, J.W. (2008). Centrosome amplification can initiate tumorigenesis in flies. *Cell* 133, 1032–1042.

Bender, A., Young, D.W., Jenkins, J.L., Serrano, M., Mikhailov, D., Clemons, P.A., and Davies, J.W. (2007). Chemogenomic data analysis: prediction of small-molecule targets and the advent of biological fingerprint. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 10, 719–731.

10

Bickerton, G.R., Paolini, G.V., Besnard, J., Muresan, S., and Hopkins, A.L. (2012). Quantifying the chemical beauty of drugs. *Nat. Chem.* 4, 90–98.

Boveri, T. (2008). Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. Translated and annotated by Henry Harris. *J. Cell Sci.* 121(Suppl 1), 1–84.

Cai, S., Weaver, L.N., Ems-McClung, S.C., and Walczak, C.E. (2010). Proper organization of microtubule minus ends is needed for midzone stability and cytokinesis. *Curr. Biol.* 20, 880–885.

20

Cai, S., Weaver, L.N., Ems-McClung, S.C., Walczak, C.E. (2009) Kinesin-14 family proteins HSET/XCTK2 control spindle length by cross-linking and sliding microtubules. *Molecular Biology of the Cell* 20(5), pp. 1348-1359

Chan, J.Y. (2011). A clinical overview of centrosome amplification in human cancers. *Int. J. Biol. Sci.* 7, 1122–1144.

30

De, S., Cipriano, R., Jackson, M.W., Stark, G.R. (2009) Overexpression of kinesins mediates docetaxel resistance in breast cancer cells. *Cancer Research* 69(20), pp. 8035-8042

Drosopoulos K., Tang C., Chao W. C., Linardopoulos S. (2014) APC/C is an essential regulator of centrosome clustering. *Nat Commun.* 2014, 5: 3686

40

【 0 8 1 6 】

【表 C - 2】

Ganem, N.J., and Compton, D.A. (2004). The Kln1 kinesin Kif2a is required for bipolar spindle assembly through a functional relationship with MCAK. *J. Cell Biol.* 166, 473–478.

Ganem, N.J., Godinho, S.A., and Pellman, D. (2009). A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability. *Nature* 460, 278–282.

Gatlin, J.C., and Bloom, K. (2010). Microtubule motors in eukaryotic spindle assembly and maintenance. *Semin. Cell Dev. Biol.* 21, 248–254.

10

Gaulton, A., Bellis, L.J., Bento, A.P., Chambers, J., Davies, M., Hersey, A., Light, Y., McGlinchey, S., Michalovich, D., Al-Lazikani, B., and Overington, J.P. (2012). ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. *Nucleic Acids Res.* 40(Database issue), D1100–D1107.

Gordon, M.B., Howard, L., and Compton, D.A. (2001). Chromosome movement in mitosis requires microtubule anchorage at spindle poles. *J. Cell Biol.* 152, 425–434.

20

Goshima, G., Nédélec, F., and Vale, R.D. (2005). Mechanisms for focusing mitotic spindle poles by minus end-directed motor proteins. *J. Cell Biol.* 171, 229–240.

Grinberg-Rashi, H., Ofek, E., Perelman, M., Skarda, J., Yaron, P., Hajdúch, M., Jacob-Hirsch, J., Amariglio, N., Krupsky, M., Simansky, D.A., et al. (2009). The expression of three genes in primary non-small cell lung cancer is associated with metastatic spread to the brain. *Clin. Cancer Res.* 15, 1755–1761.

Hall, I.M., Noma, K., and Grewal, S.I. (2003). RNA interference machinery regulates chromosome dynamics during mitosis and meiosis in fission yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 193–198.

30

Holdgate, G.A., and Ward, W.H.J. (2005). Measurements of binding thermodynamics in drug discovery. *Drug Discov. Today* 10, 1543–1550.

Huszar, D., Theoclitou, M.E., Skolnik, J., and Herbst, R. (2009). Kinesin motor proteins as targets for cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 28, 197–208.

40

【 0 8 1 7 】

【表 C - 3】

Jordan, M.A., and Wilson, L. (2004). Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat. Rev. Cancer* 4, 253–265.

Klabunde, T. (2007). Chemogenomic approaches to drug discovery: similar receptors bind similar ligands. *Br. J. Pharmacol.* 152, 5–7.

Kleylein-Sohn, J., Pöllinger, B., Ohmer, M., Hofmann, F., Nigg, E.A., Hemmings, B.A., and Wartmann, M. (2012). Acentrosomal spindle organization renders cancer cells dependent on the kinesin HSET. *J. Cell Sci.* 125, 5391–5402.

10

Kraljevic Pavelic, S., Sedic, M., Bosnjak, H., Spaventi, S., and Pavelic, K. (2011) Metastasis: new perspectives on an old problem. *Mol. Cancer* 10, 22.

Krämer, A., Maier, B., and Bartek, J. (2011). Centrosome clustering and chromosomal (in)stability: a matter of life and death. *Mol. Oncol.* 5, 324–335.

20

Kwon, M., Godinho, S.A., Chandhok, N.S., Ganem, N.J., Azioune, A., Thery, M., and Pellman, D. (2008). Mechanisms to suppress multipolar divisions in cancer cells with extra centrosomes. *Genes Dev.* 22, 2189–2203.

Li, Y., Lu, W., Chen, D., Boohaker, R. J., Zhai, L., Padmalayam, I., Wennerberg, K., Xu, B., Zhang, W. 2015) KIFC1 is a novel potential therapeutic target for breast cancer. *Cancer Biology and Therapy* 16(9), pp. 1316-1322

Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, P.J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 3–26.

30

Luo, L., Carson, J.D., Dhanak, D., Jackson, J.R., Huang, P.S., Lee, Y., Sakowicz, R., and Copeland, R.A. (2004). Mechanism of inhibition of human KSP by monastrol: insights from kinetic analysis and the effect of ionic strength on KSP inhibition. *Biochemistry* 43, 15258–15266.

40

【 0 8 1 8 】

50

【表 C - 4】

Mahoney, N.M., Goshima, G., Douglass, A.D., and Vale, R.D. (2006). Making microtubules and mitotic spindles in cells without functional centrosomes. *Curr. Biol.* 16, 564–569.

Marx, A., Hoenger, A., and Mandelkow, E. (2009). Structures of kinesin motor proteins. *Cell Motil. Cytoskeleton* 66, 958–966.

Mayer, T.U., Kapoor, T.M., Haggarty, S.J., King, R.W., Schreiber, S.L., and Mitchison, T.J. (1999). Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science* 286, 971–974.

10

Meunier, S., and Vernos, I. (2012). Microtubule assembly during mitosis - from distinct origins to distinct functions? *J. Cell Sci.* 125, 2805–2814.

Mountain, V., Simerly, C., Howard, L., Ando, A., Schatten, G., and Compton, D.A. (1999). The kinesin-related protein, HSET, opposes the activity of Eg5 and cross-links microtubules in the mammalian mitotic spindle. *J. Cell Biol.* 147, 351–366.

20

Myers and Collins, 2016: Myers S., Collins I. (2016). Recent findings and future directions for interpolar mitotic kinesin inhibitors in cancer therapy. *Future Med Chem.* 8: 463-89

Neres, J., Wilson, D.J., Celia, L., Beck, B.J., and Aldrich, C.C. (2008). Aryl acid adenylating enzymes involved in siderophore biosynthesis: fluorescence polarization assay, ligand specificity, and discovery of non-nucleoside inhibitors via high-throughput screening. *Biochemistry* 47, 11735–11749.

30

Niesen, F.H., Berglund, H., and Vedadi, M. (2007). The use of differential scanning fluorimetry to detect ligand interactions that promote protein stability. *Nat. Protoc.* 2, 2212–2221.

Nigg, E.A. (2002). Centrosome aberrations: cause or consequence of cancer progression? *Nat. Rev. Cancer* 2, 815–825.

40

【 0 8 1 9 】

【表 C - 5】

Ogden, A., Rida, P.C., and Aneja, R. (2012). Let's huddle to prevent a muddle: centrosome declustering as an attractive anticancer strategy. *Cell Death Differ.* 19, 1255–1267.

Ogden, A., Rida, P.C., and Aneja, R. (2013). Heading off with the herd: how cancer cells might maneuver supernumerary centrosomes for directional migration. *Cancer Metastasis Rev.* 32, 269–287.

10

Rath, O., Kozielski, F. (2012) Kinesins and cancer. *Nature Reviews Cancer* 12(8), pp. 527-539

Pannu, V., Rida, P.C.G., Ogden, A., Turaga, R. C., Donthamsetty, S, Bowen N. J., Rudd K, Gupta M. V., Reid M. D., Cantuaria G., Walczak, C.E., Aneja, R. (2015) HSET overexpression fuels tumor progression via centrosome clustering-independent mechanisms in breast cancer patients. *Oncotarget.* 6: 6076-6091

Patel N. E., Weekes D., Drosopoulos K., Gazinska P., Noel E., Rashid M., Mirza H., Quist J., Braso-Maristany F., Mathew S., Ferro R., Mendes Pereira A., Prince C., Noor F., Francesch-Domenech E., Marlow R., de Rinaldis E., Grigoriadis A., Linardopoulos S., Marra P., Tutt A. N. J. (2018). Integrated genomics and functional validation identifies malignant cell specific dependencies in triple negative breast cancer. *Nat. Commun.* 9: 1044

20

Pawar, S., Donthamsetty, S., Pannu, V., Rida, P., Ogden, A., Bowen, N., Osan, R., Cantuaria, G., Aneja, R. (2014) KIFCI, a novel putative prognostic biomarker for ovarian adenocarcinomas: Delineating protein interaction networks and signaling circuitries. *Journal of Ovarian Research* 7(1),53

30

Sharp, D.J., Rogers, G.C., and Scholey, J.M. (2000). Microtubule motors in mitosis. *Nature* 407, 41–47.

Tillemont, V., Remy, M.H., Raynaud-Messina, B., Mazzolini, L., Haren, L., and Merdes, A. (2009). Spindle assembly defects leading to the formation of a monopolar mitotic apparatus. *Biol. Cell* 101, 1–11.

40

【 0 8 2 0 】

【表 C - 6】

Vichai, V., and Kirtikara, K. (2006). Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nat. Protoc.* 1, 1112–1116.

Walczak, C.E., Verma, S., Mitchison, T.J. (1997) XCTK2: A kinesin-related protein that promotes mitotic spindle assembly in *Xenopus laevis* egg extracts. *Journal of Cell Biology* 136(4), pp. 859-870

10

Watts C. A., Richards F. M., Bender A., Bond P. J., Korb O., Kern O., Riddick M., Owen P., Myers R. M., Raff J., Gergely F., Jodrell D. I. (2013) Design, synthesis, and biological evaluation of an allosteric inhibitor of HSET that targets cancer cells with supernumerary centrosomes. *Chemistry & Biology* 20: 1399-1410

Wu J., Mikule K., Wang W., Su N., Petteruti P., Gharahdaghi F., Code E., Zhu X., Jacques K., Lai Z., Yang B., Lamb M.L. (2013) Discovery and mechanistic study of a small molecule inhibitor for motor protein KIFC1. *ACS Chem Biol.* 8: 2201-2208
 Zhang et al., 2016: Zhang W., Zhai L., Wang Y., Boohaker R. J., Lu W., Gupta V. V., Padmalayam I., Bostwick R. J., White E. L., Ross L. J., Maddry J., Ananthan S. Discovery of a novel inhibitor of kinesin-like protein KIFC1. *Biochem J.* 473: 1027-1035

20

Yang, Z., Loncarek, J., Khodjakov, A., and Rieder, C.L. (2008). Extra centrosomes and/or chromosomes prolong mitosis in human cells. *Nat. Cell Biol.* 10, 748–751.

30

Zyss, D., and Gergely, F. (2009). Centrosome function in cancer: guilty or innocent? *Trends Cell Biol.* 19, 334–346.

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/050255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D277/56	C07D413/12	C07D413/14	C07D417/12	C07D417/14
	A61P35/00	A61K31/4725	A61K31/427	A61K31/4245	A61K31/426
ADD.					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
C07D A61P A61K					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)					
EPO-Internal, EMBASE, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] 6 March 2007 (2007-03-06), Scientific Exchange ET AL: "5-Thiazolecarboxylic acid, 4-methyl-2-[[3-[(3-methylbenzoyl)amino]-1-oxopropyl]amino]-, ethyl ester", XP093023707, Database accession no. 925144-62-3 Compound with Registry Number 925144-62-3 ----- -/--				1-9, 12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.					
☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents :					
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date			"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"&" document member of the same patent family		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
15 February 2023			24/02/2023		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Moriggi, J		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/050255

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] 21 March 2014 (2014-03-21), Fch Group: "2-Thiophenecarboxylic acid, 5-[[[2-(4-quinazolinylamino)ethyl]amino]carbonyl]-", XP093024042, Database accession no. 1571650-06-0 Compounds with the Registry Numbers 1571650-06-0, 1571608-02-0 and 1571295-63-0 -----	1, 5, 6, 9
X	DATABASE REGISTRY [Online] 6 September 2011 (2011-09-06), Ambinter Sarl: "Benzamide, 3,4-difluoro-N-[3-[(5-methyl-3-isoxazolyl) amino]-3-oxopropyl]-", XP093024047, Database accession no. 1329033-15-9 Compounds with the Registry Numbers 1329033-15-9, 1329033-10-4, 1328958-71-9, 1328958-69-5, 1328958-64-0, 1328854-13-2, 1328853-90-2 and 1328853-88-8 -----	1, 2, 7-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] 24 August 2008 (2008-08-24), Ukrorgsynthesis: "5-Thiazolecarboxylic acid, 2-[[3-[(2-methoxybenzoyl)amino]-1- oxopropyl]amino]-, methyl ester", XP093024049, Database accession no. 1043273-03-5 Compound with Registry Numbers 1043273-03-5, 1043272-84-9 and 1043059-31-9 -----	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] 15 December 2021 (2021-12-15), Aurora Fine Chemicals Llc: "Benzamide, 5-chloro-N-[1-[(1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)c arbonyl]-3-azetidiny]-2-fluoro-", XP093024051, Database accession no. 2747888-45-3 Compounds with Registry Numbers 2747888-45-3, 2747803-26-3, 2747641-94-5, 2747564-38-9 and 2747244-61-5 ----- -/--	1-3, 5-7, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/050255

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] 2 September 2009 (2009-09-02), Princeton Biomolecular Research Inc.: "1H-Pyrazole-3-carboxamide, 1,5-dimethyl-N-[2-[(3-methylbenzoyl)amino]ethyl]-", XP093024090, Database accession no. 1179448-60-2 Compounds with Registry Numbers 1179448-60-2 and 1179384-85-0 -----	1-3, 9
X	DATABASE REGISTRY [Online] 31 December 2021 (2021-12-31), Aurora Fine Chemicals Llc: "Benzamide, 3-methoxy-4-methyl-N-[(3S)-1-[(5-methyl-2-thienyl)carbonyl]-3-pyrrolidinyl]-", XP093024091, Database accession no. 2753133-52-5 Compounds with Registry Numbers 2753133-52-5, 2753033-66-6, 2752980-56-4, 2752960-10-2, 2752950-09-5, 2752881-86-8, 2752834-37-8, 2752700-12-0, 2752598-82-4, 2752552-22-8 and 2752521-11-0 -----	1, 5-7, 9
X	WO 2004/108892 A2 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO [US]; QIAO JENNIFER X [US] ET AL.) 16 December 2004 (2004-12-16) page 118; claims 1, 9-11; compound 67 -----	1, 5, 6, 9, 13-17, 21
X	US 2016/052895 A1 (LINDSLEY CRAIG W [US] ET AL) 25 February 2016 (2016-02-25) paragraph [0369]; claims 1, 15, 18-20; table II; compound 1 -----	1, 2, 9, 13-21
X	WO 00/26202 A1 (PHARMACIA & UPJOHN SPA [IT]; PEVARELLO PAOLO [IT] ET AL.) 11 May 2000 (2000-05-11) claims 1, 11, 14 -----	1-21
A	DUMAS MEGAN E. ET AL: "Dual inhibition of Kif15 by oxindole and quinazolinone chemical probes", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 29, no. 2, 1 January 2019 (2019-01-01), pages 148-154, XP093024139, Amsterdam NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.12.008 figure 4; compound KIF15IN1 ----- -/--	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/050255

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIN YANG ET AL: "Discovery of Potent KIFC1 Inhibitors Using a Method of Integrated High-Throughput Synthesis and Screening", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 23, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 9958-9970, XP055490564, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm501179r figure 4; tables 2, 4, 5 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/050255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004108892 A2	16-12-2004	EP 1628668 A2	01-03-2006
		JP 2006526653 A	24-11-2006
		US 2004266761 A1	30-12-2004
		WO 2004108892 A2	16-12-2004

US 2016052895 A1	25-02-2016	NONE	

WO 0026202 A1	11-05-2000	AR 025276 A1	20-11-2002
		AT 294785 T	15-05-2005
		AU 766193 B2	09-10-2003
		AU 2004200096 A1	05-02-2004
		CA 2347188 A1	11-05-2000
		CN 1325389 A	05-12-2001
		CZ 20011414 A3	12-09-2001
		DE 69925145 T2	16-02-2006
		EA 200100487 A1	22-10-2001
		EP 1124810 A1	22-08-2001
		ES 2241338 T3	16-10-2005
		HK 1041261 A1	05-07-2002
		HU 0104200 A2	28-03-2002
		ID 28623 A	21-06-2001
		JP 2002528537 A	03-09-2002
		KR 20010085977 A	07-09-2001
		MX PA01004278 A	21-06-2002
		NZ 510965 A	31-10-2003
		PL 347505 A1	08-04-2002
		PT 1124810 E	30-09-2005
		SK 4732001 A3	03-12-2001
		TW I222447 B	21-10-2004
		US 7037929 B1	02-05-2006
		WO 0026202 A1	11-05-2000
		ZA 200102870 B	10-10-2001

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/427(2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/4245(2006.01)	A 6 1 K	31/4245
A 6 1 K	31/4178(2006.01)	A 6 1 K	31/4178
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14
A 6 1 K	31/426(2006.01)	A 6 1 K	31/426
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

2. TRITON

リサーチ

THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH

グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン エスダブリュー7 3アールピー、
オールド ブロンプトン ロード 123、ロイヤル キャンサー ホスピタル

Royal Cancer Hospital, 123 Old Brompton Road, London SW7 3RP, UNITED KINGDOM

(71)出願人 524259584

キャンサー リサーチ ホライズンズ

CANCER RESEARCH HORIZONS

グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン イー20 1ジェイキュー、レッド
マン プレイス 2

2 Redman Place, London E20 1JQ, UNITED KINGDOM

(74)代理人 110003971

弁理士法人葛和国際特許事務所

(72)発明者 ブッフシュターラー, ハンスーピーター

ドイツ連邦共和国 64293 ダルムシュタット、フランクフルター シュトラッセ 250、シー／オー メルク カーゲーアーアー

(72)発明者 クーン, ダニエル

ドイツ連邦共和国 64293 ダルムシュタット、フランクフルター シュトラッセ 250、シー／オー メルク カーゲーアーアー

(72)発明者 コリンズ, イアン

グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン エスダブリュー7 3アールピー、
オールド ブロンプトン ロード 123、ロイヤル キャンサー センター、シー／オー ザ インス
ティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 マッシューズ, トーマス

グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン エスダブリュー7 3アールピー、
オールド ブロンプトン ロード 123、ロイヤル キャンサー センター、シー／オー ザ インス
ティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 ランズ, ジャン

グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン エスダブリュー7 3アールピー、

オールド ブロンプトン ロード 1 2 3、ロイヤル キャンサー センター、シー／オー ザ インス
ティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 カルドウェル, ジョン

グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン エスダブリュー7 3アールピー、
オールド ブロンプトン ロード 1 2 3、ロイヤル キャンサー センター、シー／オー ザ インス
ティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 コロンバーノ, ジャンピエロ

グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン エスダブリュー7 3アールピー、
オールド ブロンプトン ロード 1 2 3、ロイヤル キャンサー センター、シー／オー ザ インス
ティテュート オブ キャンサー リサーチ

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC71 BC82 GA07 GA09 GA10 MA01
MA04 NA14 ZB26 ZB27