

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7643466号
(P7643466)

(45)発行日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(24)登録日 令和7年3月3日(2025.3.3)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C S P

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 0 1

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

請求項の数 3 (全216頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-567355(P2022-567355)

(86)(22)出願日 令和3年5月6日(2021.5.6)

(65)公表番号 特表2023-524547(P2023-524547
A)

(43)公表日 令和5年6月12日(2023.6.12)

(86)国際出願番号 PCT/CN2021/091843

(87)国際公開番号 WO2021/223699

(87)国際公開日 令和3年11月11日(2021.11.11)

審査請求日 令和6年4月5日(2024.4.5)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2020/088925

(32)優先日 令和2年5月7日(2020.5.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

早期審査対象出願

(73)特許権者 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5
号

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 角内 章人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 KDM5阻害作用を有する3-アザビシクロ(3.1.0)ヘキサシクロ誘導体およびその医薬用途

(57)【特許請求の範囲】

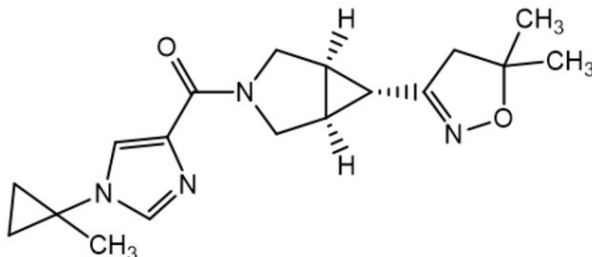
【請求項1】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサー-3-イル] [1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン、またはその塩。

【請求項2】

以下の構造式で表される化合物。

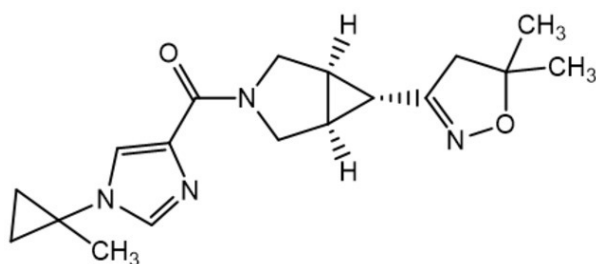
【化1】



【請求項3】

以下の構造式で表される化合物の塩。

【化 2】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、KDM5阻害作用を有する以下に記載する一般式（I）で表される化合物またはその塩およびその医薬用途に関するものである。

【背景技術】

【0002】

真核生物のDNAは、ヒストンタンパク質との複合体であるクロマチン構造の状態で細胞核の中にある。ヒストンタンパク質は、様々な酵素により、メチル化、アセチル化、リン酸化といった修飾を受け、この修飾による変化は、クロマチン再構成および転写変化を誘発することが知られている。ヒストンメチル化を含む後成的修飾は、核酸配列を変化させずに可逆的に遺伝子発現を制御し、生理的プロセスにおいて、重要な役割を果たす。

【0003】

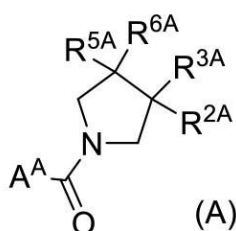
KDM5タンパク質は、JARIDヒストン脱メチル化酵素タンパク質群に属し、ヒストンH3タンパク質における4番目のリジン残基のトリメチル化（H3K4me3）を脱メチル化する。ヒトを含む哺乳類には、KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5Dの4つのサブファミリーが存在し、それらは5つの保存ドメイン、すなわちJmjN、ARID、JmjC、PHDs、そしてC5HC2ジンクフィンガーを持つ。KDM5ファミリーは、生体内の血液細胞や様々な器官で広範囲に分布しており、特にがん組織に高発現することが知られている。がん細胞の後成的異常はがん細胞の増殖と転移に関与することが知られており、KDM5阻害物質は、がん細胞に対して有効であることが報告されている。ヒストン修飾を含む後成的な異常の関与は、精神神経疾患や代謝性疾患等の他の病理学分野でも報告されている。そのため、KDM5阻害活性を有する化合物は、後成的な病的異常を改善し、これらの疾病の予防および治療に有用である。

【0004】

本発明の関連技術として、国際公開第2016057924号は、式（A）の化合物が、KDM5のような1個以上の脱メチル化酵素の阻害剤として有用であることを報告している。

式（A）：

【化 1】



（式中、A^Aは、以下から選択される：

10

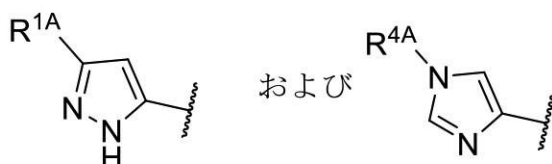
20

30

40

50

【化 2】



R^{1A} は、アルキル、環状基等である；

R^{2A} は置換されていてもよい環状基、 $-OR^{aA}$ 、 $-C(O)N(R^{aA})_2$ または $NR^{aA}R^{bA}$ である；

R^{aA} とおよび R^{bA} は、それぞれ独立して、H、置換基を有していてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状基等である；

R^{3A} は H、もしくはアルキルである；

R^{4A} は H、アルキル、もしくは環状基である；および

R^{5A} は H、ハロゲン、もしくはアルキルである、および

R^{6A} は H、アルキル、もしくは環状基である；

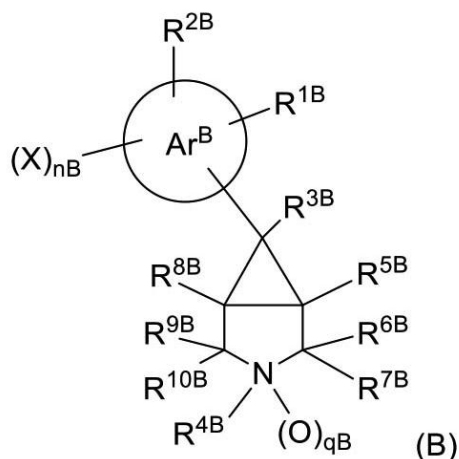
または、 R^{5A} と R^{6A} は、一体となって環状基を形成する（基の定義を抜粋）。）、またはその塩。

【0005】

さらに、国際公開第 2000039089 号では、以下の式 (B) で表される化合物が、オピエート受容体リガンドとして有用であると報告されている。

式 (B)

【化 3】



（式中、 Ar^B 環は、ベンゾ縮合されてもよいフェニル環または 5-6 員ヘテロアリール環を表す；

R^{1B} は、様々な置換基から選択される；

R^{2B} は、H、またはハロゲンである；

R^{3B} は、H、ハロゲン、アルキル基、環状基等であり、

R^{4B} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

R^{5B} および R^{8B} は、それぞれ独立して H または C_{1-6} アルキルであり、

R^{6B} 、 R^{7B} 、 R^9 および R^{10B} は単独の場合、それぞれ H であり、

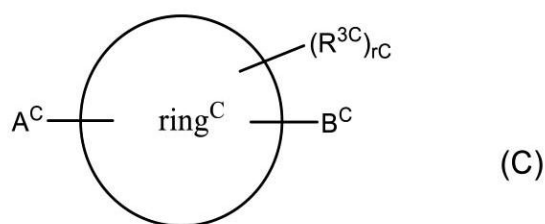
X は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ等（基の定義を抜粋））またはその薬学的、獣医学的に許容されるその誘導体もしくはプロドラッグ。

【0006】

さらに、国際公開第 2021010492 号では、式 (C) の化合物が、KDM5 阻害剤として有用であることが報告されている。

式 (C) :

【化 4】



(式中、 ring^C は、1から4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含み、1から3個の置換基で置換されていてもよい3-10員の単環、または二環式の複素環である；

A^C は、 $R^{1-1C}-L^{1C}-$ 等である；

B^C は、 $R^{2-1C}-L^{2C}-$ 等である；

R^{1-1C} は、1から4個の置換基で置換されていてもよいC3-8シクロアルキル等である；

L^{1C} は、結合手またはカルボニル ($-C(=O)-$) である；

L^{2C} は、結合手、カルボニル ($-C(=O)-$) 等である；

R^{2-1C} は、1～4個の置換基で置換されていてもよい5-6員単環式複素環等である；

R^{3C} は、水素原子等である；

rC は、0から1の整数である)

またはその塩。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【文献】国際公開第2016/057924号

【文献】国際公開第2000/039089号

【文献】国際公開第2021/010492号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

例えば、がん、ハンチントン病、アルツハイマー病等の疾患の治療または予防のためのKDM5阻害活性を有する化合物が望まれる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の発明者は、上記の課題を解決するために鋭意検討を行った結果、以下の一般式(I)で表される化合物またはその塩によって上記の目的を達成することができることを見出した。発明者は、さらなる研究を行い、本発明を完成させた。

【0010】

すなわち本発明は以下に関連する：

【1】一般式(I)：

10

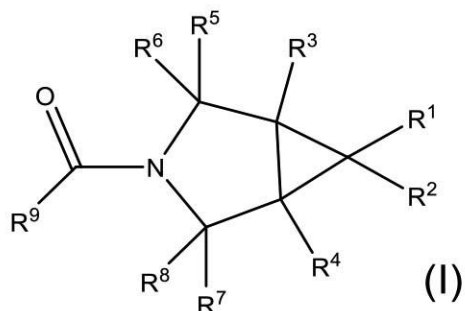
20

30

40

50

【化 5】



10

(式中、 R^{11} は、 $Cyc1$ 、 $-CO-Cyc2$ または $-CONR^{10}R^{11}$ を表し；
 $Cyc1$ は、それぞれが1から5個の R^{12} で置換されていてもよい、5-9員の芳香族複素環、または、5員の非芳香族複素環を表し；
 R^{12} は、(1) C1-4アルキル、(2) C3-7シクロアルキル、(3) C1-4ハロアルキル、(4) C1-4アルコキシ、(5) 1から3個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(6) フェニルで置換されたC1-4アルキル、(7) ジメチルアミノ、(8) ピリジル、または(9) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表し；

複数の R^{12} は同じでも異なってもよく；

20

2個の R^{12} は、これら R^{12} が結合する原子とともに、C3-5シクロアルカンを形成していてもよく、該C3-5シクロアルカンの炭素原子は、1から2個のN、O、Sから選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよく；

R^{17} は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシまたはハロゲンを表し；

複数の R^{17} は、同じでも異なってもよく；

$Cyc2$ は、それぞれ1から5個の R^{13} で置換されていてもよい、C3-12単環もしくは二環式炭素環、または、5-9員の単環もしくは二環式複素環を表し；

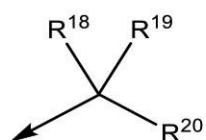
R^{13} は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシまたはハロゲンを表し；

複数の R^{13} は同じでも異なってもよく；

R^{10} は、

30

【化 6】



(式中、 R^{18} および R^{19} は独立してC1-4アルキルを表す)を表し；

R^{18} および R^{19} は、 R^{18} と R^{19} が結合する炭素原子とともに、C3-5シクロアルカンを形成してもよく；

40

R^{20} は、水素原子、C1-4アルキル、C1-4ハロアルキルまたはニトリルを表し；
 基の中で、矢印は $-CON<$ の窒素原子への結合を示し；

R^{11} は、水素原子、C1-4アルキルまたは1から9個の重水素化C1-4アルキルを表し；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して水素原子、C1-4アルキル、ハロゲンまたはC1-4アルコキシを表し；

R^9 は、1から3個の R^{14} で置換されていてもよいイミダゾールまたは1から3個の R^{15} で置換されていてもよいピラゾールを表し；

R^{14} は、(1) C1-8アルキル、(2) C1-4アルキルで置換されていてもよいC3-7シクロアルキル、(3) C1-8ハロアルキル、(4) 1から3個の R^{16} で置換

50

されていてもよい $Cyc3$ で置換された $C1-8$ アルキル、または (5) フェノキシで置換された $C1-8$ アルキルを表し；

$Cyc3$ は、フェニル、 $C3-7$ シクロアルキル、ピリジル、チアゾリルまたはテトラヒドロピラニルを表し；

R^{16} は、 $C1-4$ アルキル、ハロゲン、 $C1-4$ アルコキシまたはシアノを表し；

複数の R^{14} は、同じでも異なってもよく；

複数の R^{16} は、同じでも異なってもよく；

R^{15} は、(1) $C1-8$ アルキル、(2) $C1-4$ アルキルで置換されていてもよい $C3-7$ シクロアルキル、(3) $C1-8$ ハロアルキル、(4) 1 から 3 個の R^{21} で置換されていてもよい $Cyc4$ で置換された $C1-8$ アルキル、または (5) フェノキシで置換された $C1-8$ アルキルを表し；

$Cyc4$ はフェニル、 $C3-7$ シクロアルキル、ピリジル、チアゾリルまたはテトラヒドロピラニルを表し；

R^{21} は、 $C1-4$ アルキル、ハロゲン、 $C1-4$ アルコキシまたはシアノを表し；

複数の R^{15} は同じでも異なってもよく；

複数の R^{21} は同じでも異なってもよく；

それぞれの水素分子は重水素原子またはトリチウム原子でもよい；

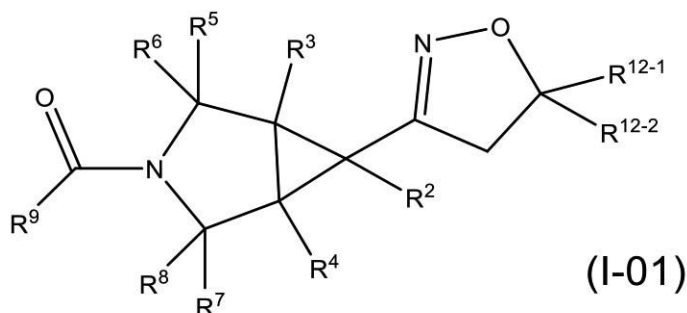
ただし、((1R, 5S, 6r) - 6 - (シクロプロパンカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メタノン、(5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - [(1R, 5S) - 6 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル] メタノン、(5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - [(1S, 5R) - 6 - [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル] メタノン、[(1S, 5R) - 6 - (2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル] - (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン、および (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - [(1S, 5R) - 6 - (5 - メチル - 4 - フェニル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル] メタノンは除く) で表される化合物またはその塩；

[2] R^1 が $Cyc1$ を表し、 $Cyc1$ が 1 から 5 個の R^{12} で置換されていてもよい 5 員の非芳香族複素環を表す、前記 [1] 記載の化合物またはその塩；

[3] 5 員の非芳香族複素環が、4, 5 - ジヒドロイソオキサゾールまたは 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾールを表す、前記 [2] 記載の化合物またはその塩；

[3-1] 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I-01)

【化 7】



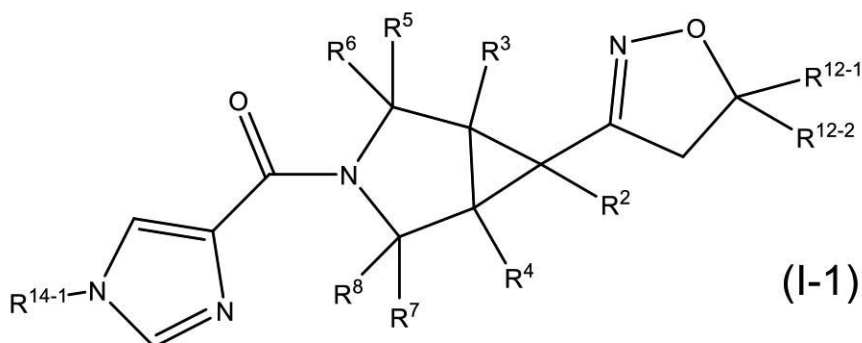
(式中、 R^{12-1} および R^{12-2} は、独立して $C1-4$ アルキルを表し、 R^{12-1} と R^{12-2} は、 R^{12-1} と R^{12-2} が結合する原子とともに、 $C3-5$ シクロアルカンを形成してもよく、その他の記号は、前記 [1] と同じ意味を表す) で表される、前記 [3] 記載の化合物またはその塩；

[4] R^9 が、1 から 3 個の R^{14} で置換されていてもよいイミダゾールを表す、前記 [1

】から【3】および【3-1】のいずれかに記載の化合物またはその塩；

【5】一般式（I）で表される化合物が、一般式（I-1）

【化8】



（式中、 R^{12-1} および R^{12-2} は、独立してC1-4アルキルを表し、 R^{12-1} と R^{12-2} は、 R^{12-1} と R^{12-2} が結合する原子とともに、C3-5シクロアルカンを形成してもよく、 R^{14-1} は、C1-4アルキル、または、C1-4アルキルで置換されていてもよいC3-5シクロアルキルを表し、その他の記号は、【1】記載と同じ意味を表す）；で表される、前記【1】から【4】および【3-1】のいずれかに記載の化合物またはその塩；

【6】化合物が、

（1）【（1R, 5S, 6r）-6-（5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル）-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル）メタノン；

（2）【（1R, 5S, 6r）-6-（5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル）-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】【1-（1-メチルシクロプロピル）-1H-イミダゾール-4-イル】メタノン；

（3）（1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル）【（1R, 5S, 6r）-6-（5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル）-6-メチル-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】メタノン；

（4）（1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル）【（1R, 5S, 6r）-6-メチル-6-（4-オキサ-5-アザスピロ【2.4】ヘプタ-5-エン-6-イル）-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】メタノン；

（5）{1-【（2S）-ブタン-2-イル】-1H-イミダゾール-4-イル}【（1R, 5S, 6S）-6-（5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル）-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】メタノン；

（6）【（1R, 5S, 6r）-6-（5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル）-6-メチル-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル）メタノン；

（7）（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル）【（1R, 5S, 6r）-6-メチル-6-（4-オキサ-5-アザスピロ【2.4】ヘプタ-5-エン-6-イル）-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】メタノン；

（8）（1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル）【（1R, 5S, 6r）-6-（4-オキサ-5-アザスピロ【2.4】ヘプタ-5-エン-6-イル）-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】メタノン、または

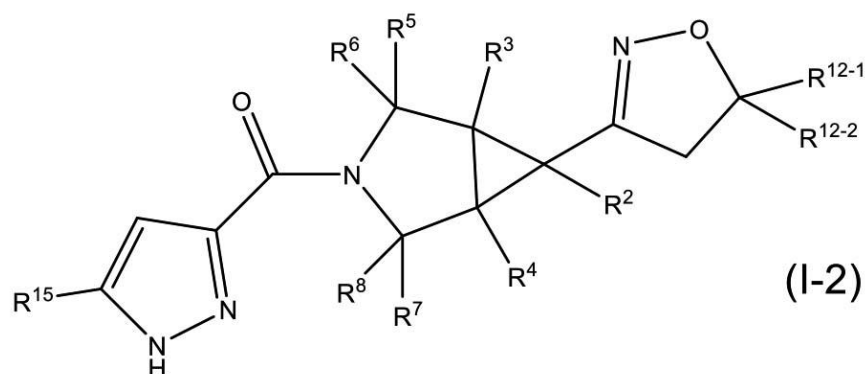
（9）【1-（1-メチルシクロプロピル）-1H-イミダゾール-4-イル】【（1R, 5S, 6r）-6-（4-オキサ-5-アザスピロ【2.4】ヘプタ-5-エン-6-イル）-3-アザビシクロ【3.1.0】ヘキサ-3-イル】メタノンである、前項【1】から【5】および【3-1】のいずれかに記載の化合物またはその塩；

【7】 R^9 が、1から3個の R^{15} で置換されていてもよいピラゾールを表す、前記【1】

から [3] および [3-1] のいずれかに記載の化合物またはその塩；

[8] 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I-2)：

[化9]



10

(式中、すべての記号は、前記 [1] または [5] と同じ意味を表す) で表される、前記 [1] から [3]、[3-1] および [7] のいずれかに記載の化合物またはその塩；

[9] 化合物が、

(1) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン；

20

(2) (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (2-オキサ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-エン-4-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン；

(3) [5 - (1-シクロプロピルエチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン；

(4) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン、または

(5) (5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6-メチル-6 - (4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノンである、前記 [1] から [3]、[3-1]、[7] および [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩；

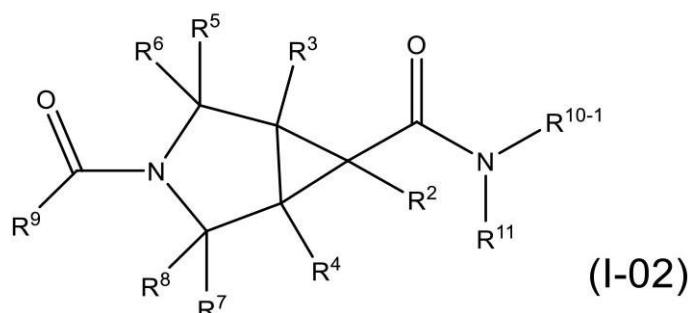
30

[10] R¹ が -CONR¹⁰R¹¹ を表す、前記 [1] に記載の化合物またはその塩；

[11] R¹⁰ がイソプロピル、tert-ブチル、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メチルシクロプロピル、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピルまたは1-シアノシクロプロピルを表す、前項 [1] または [10] に記載の化合物またはその塩；

[11-1] 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I-02)

[化10]



40

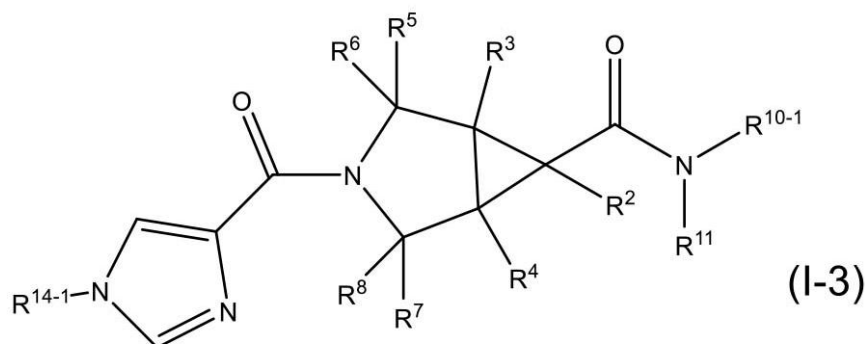
50

(式中、 R^{10-1} は、イソプロピル、tert-ブチル、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メチルシクロプロピル、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル、または1-シアノシクロプロピルを表し、その他の記号は、前記[1]と同じ意味を表す)で表される、前記[11]記載の化合物またはその塩；

[12] R^9 が、1から3個の R^{14} で置換されていてもよいイミダゾールを表す、前記[10]、[11]または[11-1]に記載の化合物またはその塩；

[13] 一般式(I)で表される化合物が、一般式(I-3)

[化11]



(式中、 R^{10-1} は、イソプロピル、tert-ブチル、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メチルシクロプロピル、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル、または1-シアノシクロプロピルを表し、その他の記号は、前記[1]または[5]と同じ意味を表す)で表される、前記[1]、[10]から[12]および[11-1]のいずれかに記載の化合物またはその塩；

[14] 化合物が、

(1) (1R, 5S, 6r) - N-tert-ブチル-6-メチル-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；

(2) (1R, 5S, 6r) - N-tert-ブチル-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；

(3) (1R, 5S, 6r) - N-(プロパン-2-イル)-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド、または

(4) (1R, 5S, 6r) - N-(1-シアノシクロプロピル)-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミドである、前記[1]、[10]から[13]および[11-1]のいずれかに記載の化合物またはその塩；

[15] R^9 が、1から3個の R^{15} で置換されていてもよいピラゾールを表す、前記[10]、[11]および[11-1]に記載の化合物またはその塩；

[16] 一般式(I)で表される化合物が、一般式(I-4)

10

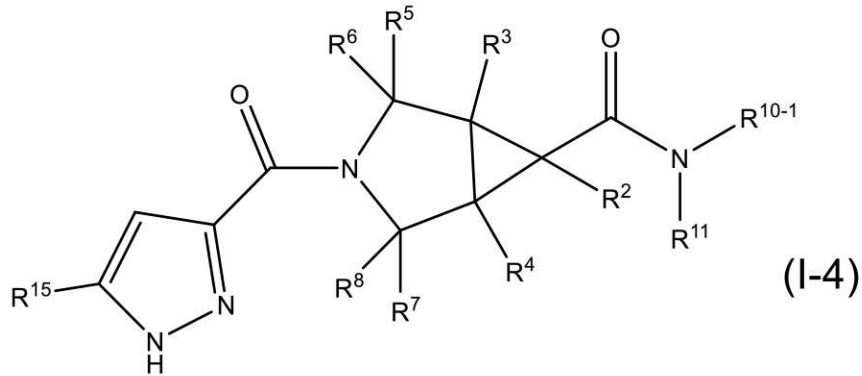
20

30

40

50

【化 1 2】



10

(式中、全ての記号は前記【1】または【13】と同じ意味を表す)で表される、前記【1】、【10】、【11】、【11-1】および【15】のいずれかに記載の化合物またはその塩；

【17】化合物が、

(1) (1R, 5S, 6r) - N - (プロパン-2-イル) - 3 - [5 - (プロパン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；

(2) (1R, 5S, 6r) - N - tert-ブチル-6-メチル-3 - [5 - (プロパン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；

20

(3) (1R, 5S, 6r) - N - tert-ブチル-N-メチル-3 - [5 - (プロパン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド、または

(4) (1R, 5S, 6r) - N-メチル-N-(1-メチルシクロプロピル) - 3 - [5 - (プロパン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミドである、前記【1】、【10】、【11】、【11-1】、【15】および【16】のいずれかに記載の化合物またはその塩；

【18】前項【1】に記載の一般式(I)で表される化合物またはその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物；

30

【19】KDM5阻害剤である前項【18】記載の医薬組成物；

【20】KDM5関連疾患の予防および／または治療剤である、前項【18】または【19】記載の医薬組成物；

【21-1】KDM5関連疾患が、過増殖症、がん、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心血管疾患、多発性硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再狭窄、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー疾患、炎症、神経障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に伴う症状、免疫不全疾患、破壊性骨障害、増殖性疾患、感染症疾患、細胞死に伴う症状、トロンビン誘発血小板凝集、肝疾患、T細胞活性を伴う病的免疫状態、中枢神経系障害、骨髄増殖性疾患、パーキンソン病、レビー小体病、前頭側頭葉変性症、軽度認知機能障害、認知症、脳血管疾患、統合失調症、うつ病、不安障害、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥／多動性障害、学習障害、運動障害、強迫性障害、人格障害、睡眠障害、せん妄、筋委縮性側索硬化症、発達障害、知的障害、心的外傷後ストレス障害、または肝炎である、前記【20】記載の医薬組成物；

40

【21-2】KDM5関連疾患が、がんまたはアルツハイマー病である前記【20】記載の医薬組成物；

【22】前記【1】記載の一般式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含むKDM5関連疾患の予防および／または治療剤であって、該予防および／または治療剤はドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、フペルジンA、イデベノン、レバセ

50

カルニン塩酸塩、メマンチン塩酸塩、メマンチン塩酸塩／ドネペジル塩酸塩、ブタ脳タンパク由来タンパク分解ペプチド画分、リバステグミン酒石酸塩、タクリン塩酸塩およびアデュカヌマブからなる群から選択される少なくとも1剤と併用投与される、KDM5関連疾患の予防および／または治療剤；

〔23〕前記〔1〕記載の一般式（I）で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物（好ましくは、治療を要する患者）に投与することを含む、KDM5関連疾患の予防および／または治療方法；

〔24〕KDM5関連疾患の予防および／または治療に使用される、前記〔1〕記載の一般式（I）で表される化合物またはその塩；および

〔25〕KDM5関連疾患の予防および／または治療剤の製造のための、前記〔1〕記載の一般式（I）で表される化合物またはその塩の使用。

10

【発明の効果】

【0011】

本明細書中に記載の一般式（I）で表される化合物、またはその塩（以下、本化合物と総称）は、KDM5阻害活性作用を有する。従って、本化合物は、過増殖症、がん、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心血管疾患、多発性硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再狭窄、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー性疾患、炎症、神経障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に伴う症状、免疫不全疾患、破壊性骨障害、増殖性疾患、感染症疾患、細胞死に伴う症状、トロンビン誘発血小板凝集、肝疾患、T細胞活性に伴う病的免疫状態、中枢神経系障害、骨髄増殖性疾患、パーキンソン病、レビー小体病、前頭側頭葉変性症、軽度認知機能障害、認知症、脳血管疾患、統合失調症、うつ病、不安障害、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥／多動性障害、学習障害、運動障害、強迫性障害、人格障害、睡眠障害、せん妄、筋委縮性側索硬化症、発達障害、知的障害、心的外傷後ストレス障害、肝炎などの病気の予防および／または治療薬として使用されうる。

20

【発明を実施するための形態】

【0012】

本明細書中で、ハロゲンの例は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を含む。

【0013】

本明細書中で、C1-4アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチルおよびイソブチル基を含む。

30

【0014】

本明細書中で、「1-9個の重水素化C1-4アルキル」とは、CH₂D-、CHD₂-、CD₃-、CD₃CD₂-、CD₃CD₂CD₂-、(CD₃)₂CD-、CD₃CD₂CD₂CD₂-、CD₃CD₂CD(CD₃)-、(CD₃)₃C-、(CD₃)₂CD₂CD₂-等を含む（Dは重水素を意味する）。

【0015】

本明細書中で、“C1-8アルキル”とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1,3-ジメチルブチル、ヘプチル、およびオクチル基を含む。

40

【0016】

本明細書中で、“C1-4アルコキシ”とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、およびイソブトキシ基を含む。

【0017】

本明細書中で、“C1-4ハロアルキル”とは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペルフルオロエチル、ペルフルオロプロピル、ペルフルオロ（イソプロピル）、ペルフルオロブチル、ペルフルオロ（sec-ブチル）、ペルフルオロ（te

50

r t-ブチル)、およびペルフルオロ(イソブチル)基等である。

【0018】

本明細書中で、“C1-8ハロアルキル”とは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペルフルオロエチル、ペルフルオロプロピル、ペルフルオロ(イソプロピル)、ペルフルオロブチル、ペルフルオロ(sec-ブチル)、ペルフルオロ(tert-ブチル)、ペルフルオロ(イソブチル)、ペルフルオロペンチル、ペルフルオロヘキシル、ペルフルオロヘプチル、およびペルフルオロオクチル基等を含む。

【0019】

本明細書中で、“C3-5シクロアルキル”とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル基を含む。

10

【0020】

本明細書中で、“C3-5シクロアルカン”とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、およびシクロペンタン環を含む。

【0021】

本明細書中で、“C3-5シクロアルカンの炭素原子が1から2個のN、O、Sから選択されるヘテロ原子で置き換えられていてもよいC3-5シクロアルカン”としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、および1, 3-ジオキサラン環等を含む。

20

【0022】

本明細書中で、“C3-7シクロアルキル”としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[1. 1. 0]ブチル、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル、ビスクロ[1. 1. 1]ペンチル、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシル、ビスクロ[2. 2. 0]ヘキシル、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシル、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチル、ビスクロ[3. 2. 0]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、およびビスクロ[3. 1. 1]ヘプチル基等を含む。

【0023】

本明細書中で、“5~9員の芳香族複素環”の例は、“1から4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~9員の芳香族複素環”等を含む。“1から4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~9員の芳香族複素環”の例は、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、イソチアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、ベンゾ[d]イソチアゾール、イソオキサゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ベンゾ[d]イソオキサゾール、[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン、または、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン環等を含む。

30

【0024】

本明細書中で、“5員非芳香族複素環”の例は、“1から4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5員非芳香族複素環”等を含む。“1から4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5員非芳香族複素環”の例は、2, 3-ジヒドロ-1, 2, 3-オキサジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1, 2, 3-チアジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1, 2, 5-オキサジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1, 2, 5-チアジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール、2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール、2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロール、2, 3-

40

50

ジヒドロ-1H-テトラゾール、2,3-ジヒドロフラン、2,3-ジヒドロイソチアゾール、2,3-ジヒドロイソオキサゾール、2,3-ジヒドロオキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、2,3-ジヒドロチオフエン、4,5-ジヒドロ-1,2,3-オキサジアゾール、4,5-ジヒドロ-1,2,3-チアジアゾール、4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール、4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール、4,5-ジヒドロイソチアゾール、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール環、および4,5-ジヒドロチアゾール環等を含む。

【0025】

本明細書中で、“C3-12単環または二環式炭素環”の例は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、インデン、ジヒドロインデン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、および、テトラヒドロナフタレン環等を含む。

【0026】

本明細書で、“5～9員の単環または二環式複素環”の例は、“1から4個の窒素原子、1から2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～9員の単環または二環式複素環”を含む。“1から4個の窒素原子、1から2個の酸素原子、および／または、1個の硫黄原子を含む5～9員の単環または二環式複素環”の例は、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキソール、インドール、ベンズイミダゾール、ベンズトリアゾール、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、インドリン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズトリアゾール、ジヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、およびジヒドロベンゾオキサゾール環等を含む。

【0027】

本発明では、特に言及がなければ、下記の記号：

【化13】



10

20

30

40

50

は、紙面より手前側に出ている結合を表す（すなわち、 β -配置）、そして記号：

【化 1 4】



は、紙面の裏側に向かっている結合を表す（すなわち、 α -配置）、そして記号：

【化 1 5】



は、当業者には明確であるように、結合が、 α -配置、 β -配置、または、これらの任意の割合の混合物であることを表す。

【0 0 2 8】

本発明において、 R^1 は、好ましくは、例えば、 $Cyc1$ 、または、 $-CONR^{10}R^1$ であり、より好ましくは、例えば、 $Cyc1$ であり、特に好ましくは、例えば、5員非芳香族複素環である。

【0 0 2 9】

本発明では、 $Cyc1$ は、好ましくは、例えば、1から5個の R^{12} で置換されていてもよい5員非芳香族複素環であり、より好ましくは、例えば、それぞれ1から5個の R^{12} で置換されていてもよい、2,3-ジヒドロ-1,2,5-オキサジアゾール、2,3-ジヒドロ-1,2,5-チアジアゾール、4,5-ジヒドロ-1,2,3-オキサジアゾール、4,5-ジヒドロ-1,2,3-チアジアゾール、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール、4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール、4,5-ジヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール、4,5-ジヒドロイソチアジアゾール、または、4,5-ジヒドロイソオキサゾールであり、特に好ましくは、例えば、それぞれ1から5個の R^{12} で置換されていてもよい、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾールまたは4,5-ジヒドロイソオキサゾールであり、特別に好ましくは、1から5個の R^{12} で置換されていてもよい4,5-ジヒドロイソオキサゾールである。

【0 0 3 0】

本発明において、 $Cyc1$ として同様に好ましくは、例えば、1から5個の R^{12} で置換されていてもよい5-9員の芳香族複素環であり、より好ましくは、例えば、それぞれ1から5個の R^{12} で置換されていてもよい、1,2,5-オキサジアゾール、1,2,5-チアジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、イソチアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ベンゾ[d]イソチアジアゾール、イソオキサゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ベンゾ[d]イソオキサゾール、[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン、または、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンであり、特に好ましくは、例えば、それぞれ1から5個の R^{12} で置換されていてもよい、イソオキサゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ベンゾ[d]イソオキサゾール、[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン、または、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンである。

【0 0 3 1】

本発明において、 R^{12} は、好ましくは、例えば、(1) C1-4アルキル、(2) C3-7シクロアルキル、(3) C1-4ハロアルキル、(4) C1-4アルコキシ、(5) 1から3個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(6) フェニルで置換されていてもよいC1-4アルキル、(7) ジメチルアミノ、(8) ピリジル、または、(9) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イル、または、(10) 2個の R^{12} が、これら R^{12} が結合する原子とともにC3-5シクロアルカンを形成していてもよい基で

10

20

30

40

50

あり、さらに好ましくは、例えば、(1) C 1 - 4 アルキル、(2) C 3 - 7 シクロアルキル、(3) 1 から 3 個の R^{1 7} で置換されていてもよいフェニル、または、(4) 2 個の R^{1 2} が、これら R^{1 2} が結合する原子とともに、C 3 - 5 シクロアルカンを形成していてもよい基であり、特に好ましくは、例えば、C 1 - 4 アルキル、または、2 個の R^{1 2} が、これら R^{1 2} が結合する原子とともに、C 3 - 5 シクロアルカンを形成していてもよい基である。

【0032】

本発明において、R^{1 7} は、好ましくは、例えば、C 1 - 4 アルキル、または、C 1 - 4 アルコキシである。

本発明において、C y c 2 は、好ましくは、例えば、それぞれ 1 から 5 個の R^{1 3} で置換されていてもよい、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラサン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、インドール、ベンズイミダゾール、ベンズトリアゾール、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、インドリン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズトリアゾール、ジヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、または、ジヒドロベンゾオキサゾールであり、より好ましくは、例えば、それぞれ 1 から 5 個の R^{1 3} で置換されていてもよい、シクロプロパン、ベンゼン、ピリジン、チオフエン、チアゾール、またはインドリンである。

【0033】

本発明において、R^{1 0} は、好ましくは、例えば、イソプロピル、tert-ブチル、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メチルシクロプロピル、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル、または、1-シアノシクロプロピルである。

【0034】

本発明において、R^{1 3} は、好ましくは、例えば、C 1 - 4 アルキル、または、C 1 - 4 アルコキシである。

本発明において、R^{1 1} は、好ましくは、例えば、水素原子、または、C 1 - 4 アルキルである。

本発明において、R² は、好ましくは、例えば、水素原子、または、C 1 - 4 アルキルである。

本発明において、R³ は、好ましくは、例えば、水素原子、または、C 1 - 4 アルキルである。

本発明において、R⁴ は、好ましくは、例えば、水素原子、または、C 1 - 4 アルキルである。

本発明において、R⁵ は、好ましくは、例えば、水素原子、または、C 1 - 4 アルキルである。

本発明において、R⁶ は、好ましくは、例えば、水素原子、または、C 1 - 4 アルキルである。

本発明において、R⁷ は、好ましくは、例えば、水素原子、または、C 1 - 4 アルキルである。

本発明において、R⁸ は、好ましくは、例えば、水素原子、または、C 1 - 4 アルキルである。

本発明において、R⁹ は、好ましくは、例えば、1 から 3 個の R^{1 4} で置換されていてもよいイミダゾールである。

本発明において、R⁹ として同様に好ましくは、例えば、1 から 3 個の R^{1 5} で置換されていてもよいピラゾールである。

【0035】

本発明において、 R^{14} は、好ましくは、例えば、(1) C1-8アルキル、(2) C1-4アルキルで置換されていてもよいC3-7シクロアルキル、(3) 1から3個の R^{16} で置換されていてもよいCyc3で置換されたC1-8アルキル、または、(4) フェノキシで置換されたC1-8アルキルであり、より好ましくは、例えば、(1) C1-8アルキル、または、(2) C1-4アルキルで置換されていてもよいC3-7シクロアルキルである。

【0036】

本発明において、Cyc3は、好ましくは、例えば、フェニル、または、C3-7シクロアルキルである。

本発明において、 R^{16} は、好ましくは、例えば、C1-4アルキル、または、シアノである。

【0037】

本発明において、 R^{15} は、好ましくは、例えば、(1) C1-8アルキル、(2) C1-4アルキルで置換されていてもよいC3-7シクロアルキル、(3) 1から3個の R^{21} で置換されていてもよいCyc3で置換されたC1-8アルキル、そして、より好ましくは、例えば、(1) C1-8アルキル、または、(2) C1-4アルキルで置換されていてもよいC3-7シクロアルキルである。

【0038】

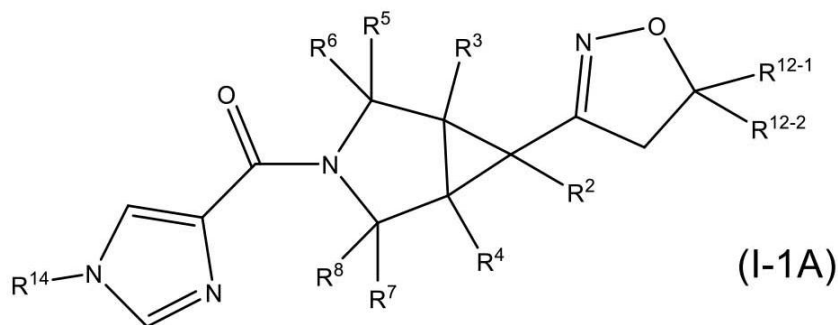
本発明において、Cyc4は好ましくは、例えば、フェニル、または、C3-7シクロアルキルである。

本発明において、 R^{21} は、好ましくは、例えば、C1-4アルキル、または、シアノである。

【0039】

本発明において、一般式(I)の例は、好ましくは、一般式(I-1A)：

【化16】

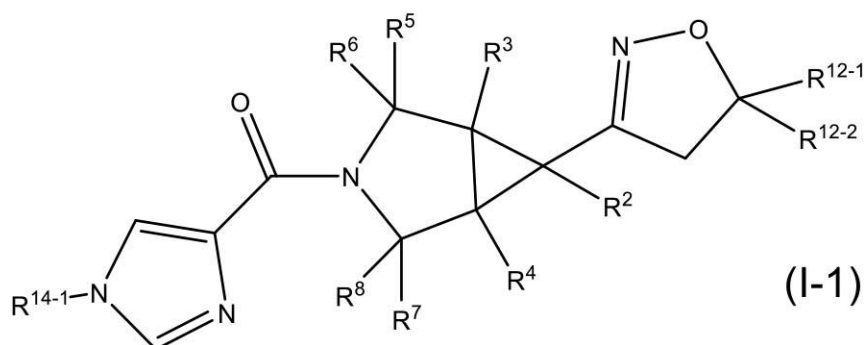


(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)を含む。

【0040】

本発明において、一般式(I)の例は、好ましくは、一般式(I-1)：

【化17】



10

20

30

40

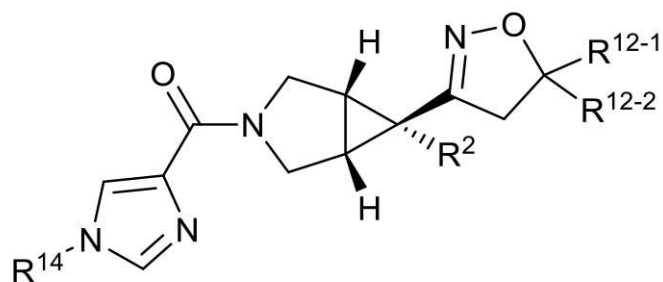
50

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0041】

一般式 (I-1A-1) :

【化18】



10

(I-1A-1)

(式中、 R^2 は、水素原子、または、C1-4アルキルを表し；

R^{14} は、(1) C1-8アルキル、(2) C1-4アルキルで置換されていてもよいC3-7シクロアルキル、または、(5) フェノキシで置換されているC1-8アルキルを表し；

R^{12-1} と R^{12-2} は、それぞれC1-4アルキルを表し；および、

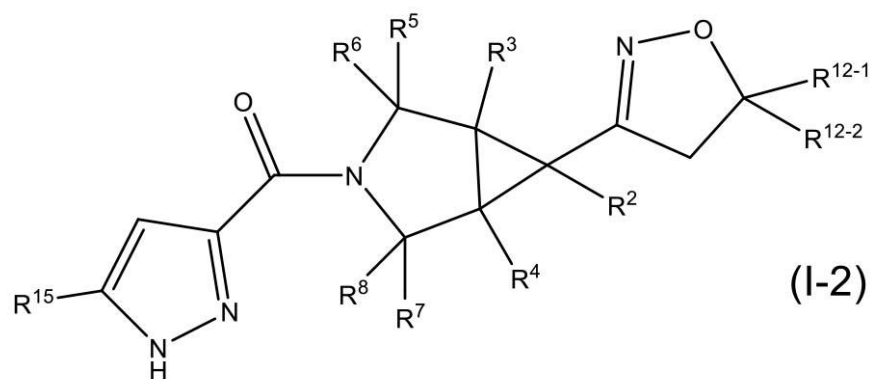
R^{12-1} と R^{12-2} は、 R^{12-1} と R^{12-2} が結合する原子とともに、C3-5シクロアルカンを形成してもよい)、

20

【0042】

一般式 (I-2) :

【化19】



30

(I-2)

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

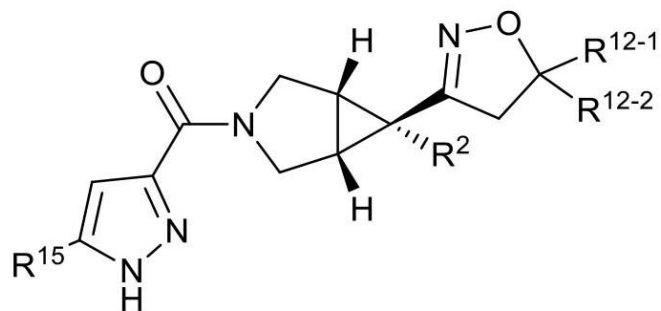
【0043】

一般式 (I-2-1) :

40

50

【化 20】



(I-2-1)

10

(式中、 R^2 は、水素原子、C 1 - 4 アルキル、ハロゲン、または、C 1 - 4 アルコキシを表し；

R^{15} は、(1) C 1 - 8 アルキル、または、(3) C 1 - 8 ハロアルキルを表し；

R^{12-1} と R^{12-2} は、独立して C 1 - 4 アルキルを表し；および、

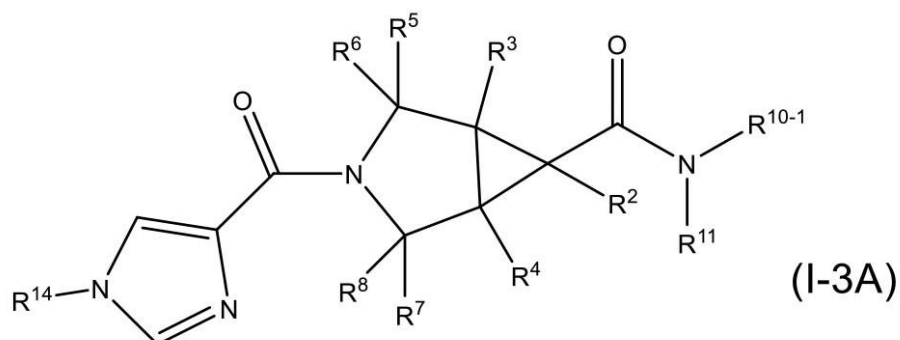
R^{12-1} と R^{12-2} は、 R^{12-1} と R^{12-2} が結合する原子とともに、C 3 - 5 シクロアルカンを形成してもよい)；

【0044】

20

一般式 (I - 3 A)：

【化 21】



(I-3A)

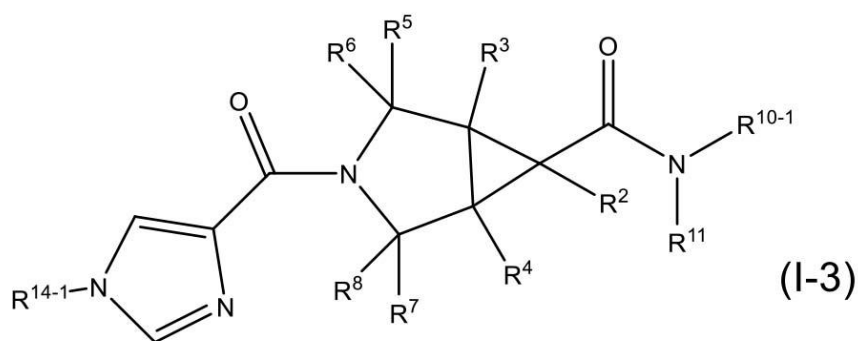
30

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0045】

一般式 (I - 3)：

【化 22】



(I-3)

40

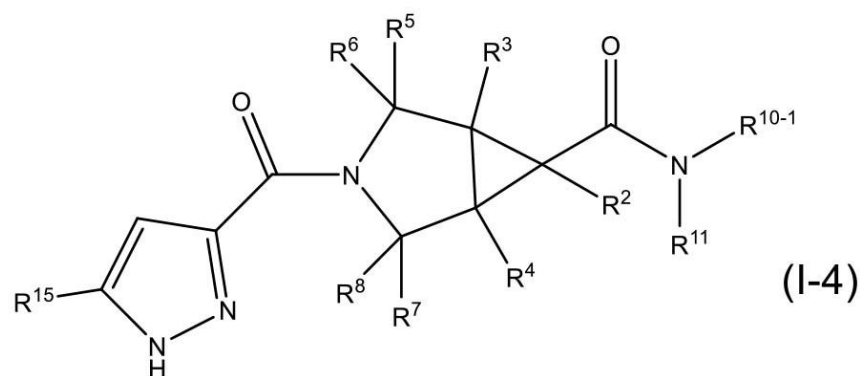
(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0046】

一般式 (I - 4)：

50

【化 2 3】



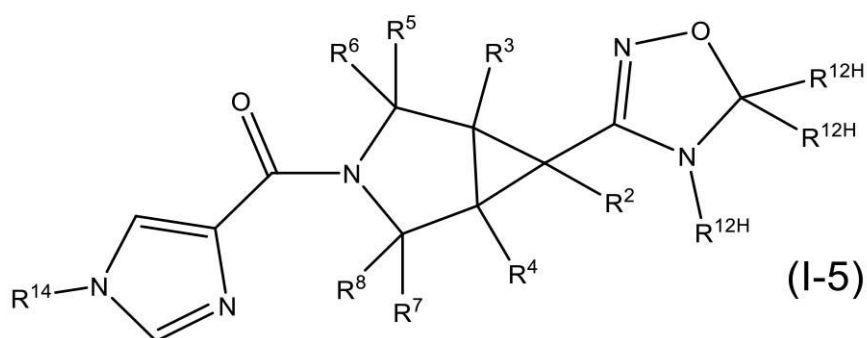
10

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0047】

一般式 (I-5) :

【化 2 4】



20

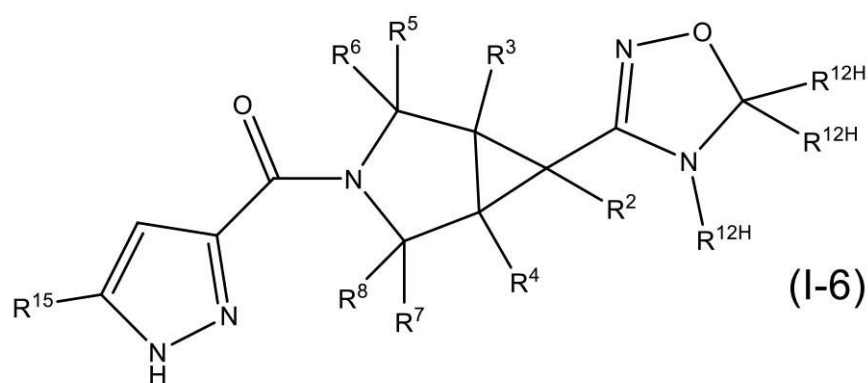
(式中、 R^{12H} は、(1)水素原子、(2) C 1-4 アルキル、(3) C 3-7 シクロアルキル、(4) C 1-4 ハロアルキル、(5) C 1-4 アルコキシ、(6) 1 から 3 個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1-4 アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表し、その他の記号は、上記と同じ意味を表す)、

30

【0048】

一般式 (I-6) :

【化 2 5】



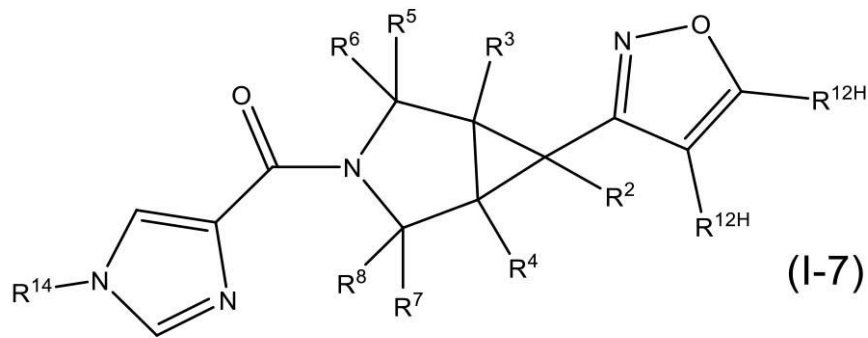
40

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0049】

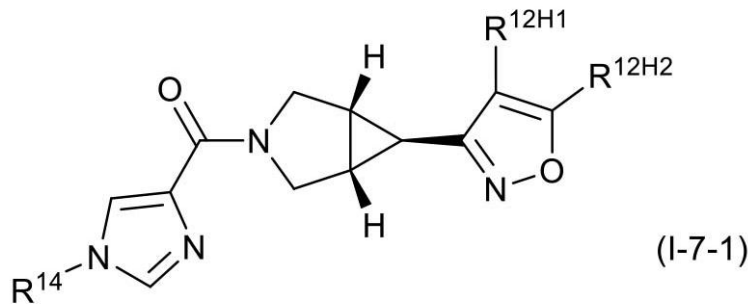
50

一般式 (I-7) :
【化 2 6】



10

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、
【0 0 5 0】
一般式 (I-7-1) :
【化 2 7】



20

(式中、 R^{14} は、(1) C 1 - 8 アルキル、または、(3) C 1 - 8 ハロアルキルを表し；
 R^{12H1} は、(2) C 1 - 4 アルキル、(3) C 3 - 7 シクロアルキル、(4) C 1 - 4 ハロアルキル、(5) C 1 - 4 アルコキシ、(6) 1 から 3 個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1 - 4 アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1 - (シクロプロピルメチル) ピラゾール - 3 - イルを表す (好ましくは、 R^{12H1} は、(2) C 1 - 4 アルキル、(3) C 3 - 7 シクロアルキル、(4) C 1 - 4 ハロアルキル、(6) 1 から 3 個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1 - 4 アルキル、(9) ピリジル、または、(10) 1 - (シクロプロピルメチル) ピラゾール - 3 - イルを表す)；
 R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C 1 - 4 アルキル、(3) C 3 - 7 シクロアルキル、(4) C 1 - 4 ハロアルキル、(5) C 1 - 4 アルコキシ、(6) 1 から 3 個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1 - 4 アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1 - (シクロプロピルメチル) ピラゾール - 3 - イルを表す (好ましくは、 R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C 1 - 4 アルキル、(4) C 1 - 4 ハロアルキル、(7) フェニルで置換されている C 1 - 4 アルキル、(8) ジメチルアミノを表し；および、
 R^{17} は、C 1 - 4 アルキル、C 1 - 4 アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、
 【0 0 5 1】

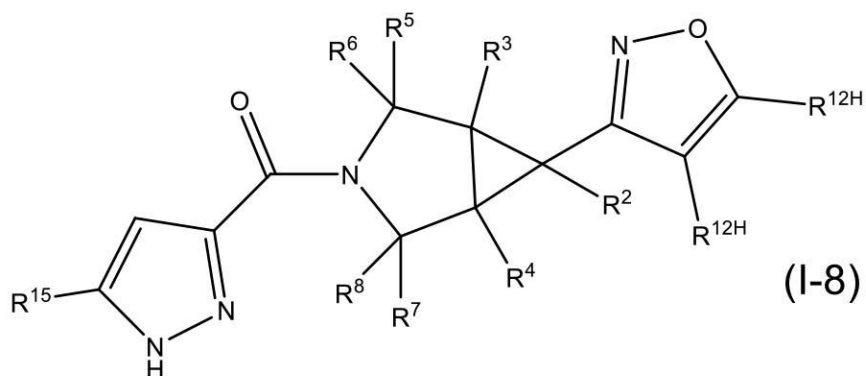
30

40

一般式 (I-8) :

50

【化 2 8】



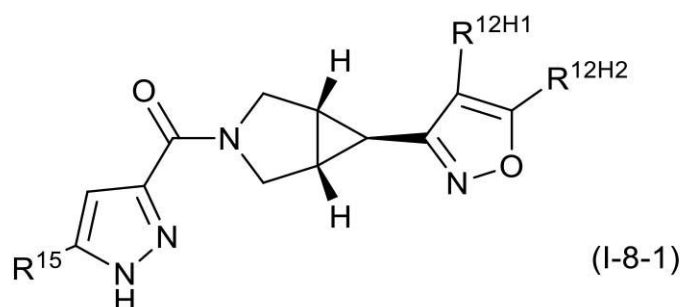
10

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0052】

一般式 (I-8-1) :

【化 2 9】



20

(式中、R¹⁵は、(1) C1-8アルキル、または、(3) C1-8ハロアルキルを表し；

R^{12H1}は、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シクロアルキル、(4) C1-4ハロアルキル、(5) C1-4アルコキシ、(6) 1から3個のR¹⁷で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表す(好ましくは、R^{12H1}は、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シクロアルキル、(4) C1-4ハロアルキル、(6) 1から3個のR¹⁷で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(9) ピリジル、または、(10) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表す)；

R^{12H2}は、(1) 水素原子、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シクロアルキル、(4) C1-4ハロアルキル、(5) C1-4アルコキシ、(6) 1から3個のR¹⁷で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表す(好ましくは、R^{12H2}は、(1) 水素原子、(2) C1-4アルキル、(4) C1-4ハロアルキル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(8) ジメチルアミノを表す)；およびR¹⁷は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

【0053】

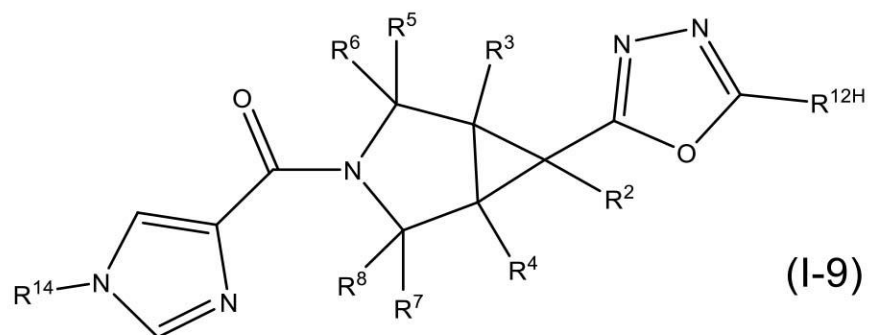
一般式 (I-9) :

30

40

50

【化 3 0】



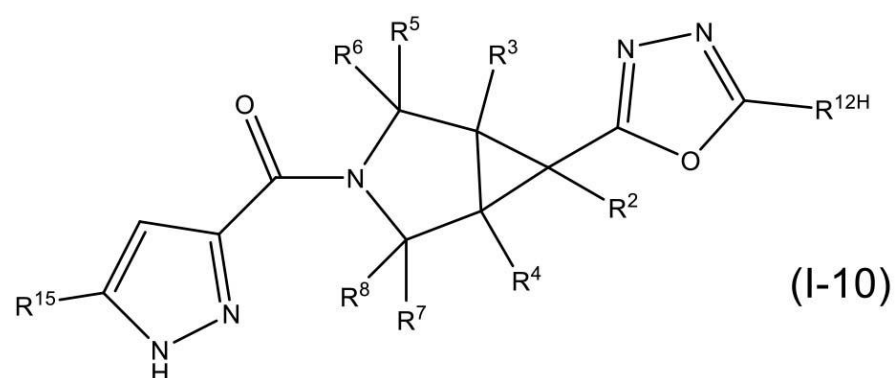
10

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【 0 0 5 4】

一般式 (I-10) :

【化 3 1】



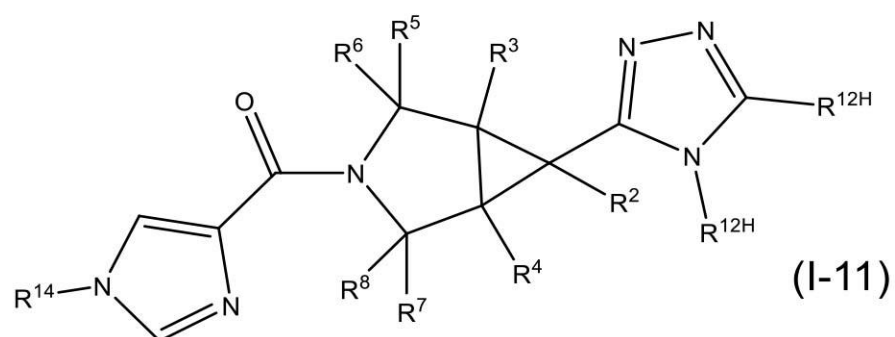
20

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【 0 0 5 5】

一般式 (I-11) :

【化 3 2】



40

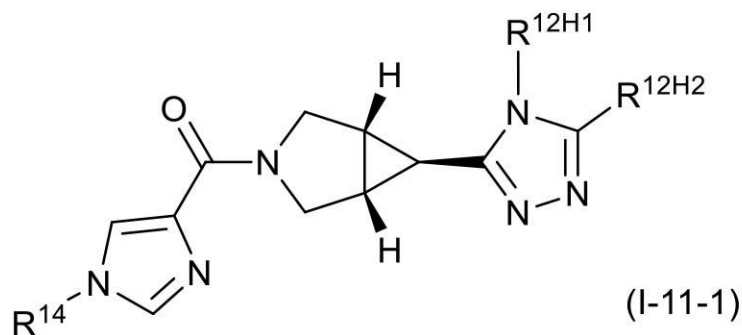
(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【 0 0 5 6】

一般式 (I-11-1) :

50

【化 3 3】



10

(式中、 R^{14} は、(1) C 1－8アルキル、または(3) C 1－8ハロアルキルを表し； R^{12H1} は、(2) C 1－4アルキル、(3) C 3－7シクロアルキル、(4) C 1－4ハロアルキル、(5) C 1－4アルコキシ、(6) 1から3個の R^{17} で置換されているもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC 1－4アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1－(シクロプロピルメチル)ピラゾール－3－イルを表す(好ましくは、 R^{12H1} は、(2) C 1－4アルキル、(3) C 3－7シクロアルキル、(4) C 1－4ハロアルキル、(6) 1から3個の R^{17} で置換されているもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC 1－4アルキル、(9) ピリジル、または、(10) 1－(シクロプロピルメチル)ピラゾール－3－イルを表す)； R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C 1－4アルキル、(3) C 3－7シクロアルキル、(4) C 1－4ハロアルキル、(5) C 1－4アルコキシ、(6) 1から3個の R^{17} で置換されているもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているもよいC 1－4アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1－(シクロプロピルメチル)ピラゾール－3－イルを表す(好ましくは、 R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C 1－4アルキル、(4) C 1－4ハロアルキル、(7) フェニルで置換されているC 1－4アルキル、(8) ジメチルアミノを表す)；および R^{17} は、C 1－4アルキル、C 1－4アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

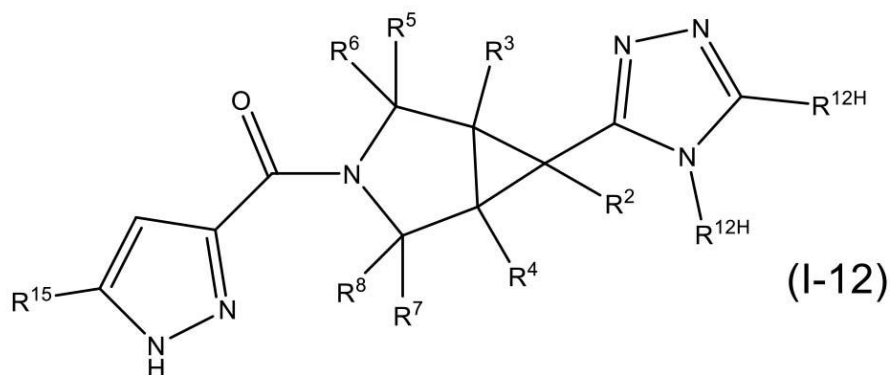
20

【0 0 5 7】

30

一般式 (I-12)：

【化 3 4】

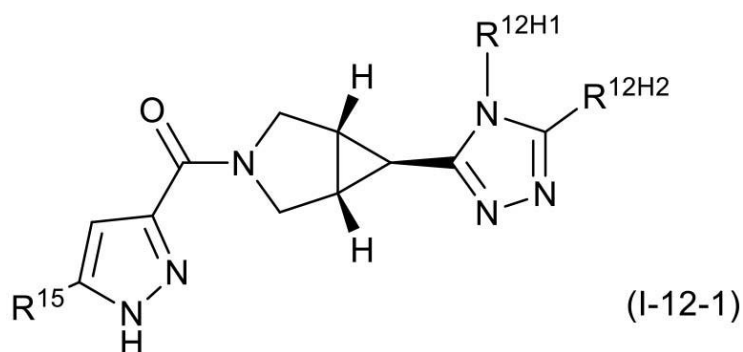


40

(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、
一般式 (I-12-1)：

50

【化 3 5】



10

(式中、 R^{15} は、(1) C 1－8 アルキル、または (3) C 1－8 ハロアルキルを表し；
 R^{12H1} は、(2) C 1－4 アルキル、(3) C 3－7 シクロアルキル、(4) C 1－4
 ハロアルキル、(5) C 1－4 アルコキシ、(6) 1 から 3 個の R^{17} で置換されてい
 もよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1－4 アルキル、(8) ジメチルア
 ミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1－(シクロプロピルメチル) ピラゾール－3
 ーイルを表す(好ましくは、 R^{12H1} は、(2) C 1－4 アルキル、(3) C 3－7 シク
 ロアルキル、(4) C 1－4 ハロアルキル、(6) 1 から 3 個の R^{17} で置換されてい
 もよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1－4 アルキル、(9) ピリジル、
 または、(10) 1－(シクロプロピルメチル) ピラゾール－3 ーイルを表す)；
 R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C 1－4 アルキル、(3) C 3－7 シクロアルキル
 、(4) C 1－4 ハロアルキル、(5) C 1－4 アルコキシ、(6) 1 から 3 個の R^{17}
 で置換されていもよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1－4 アルキル、
 (8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1－(シクロプロピルメチル
) ピラゾール－3 ーイルを表す(好ましくは、 R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C 1
 －4 アルキル、(4) C 1－4 ハロアルキル、(7) フェニルで置換されている C 1－4
 アルキル、(8) ジメチルアミノを表す)；
 および、 R^{17} は、C 1－4 アルキル、C 1－4 アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

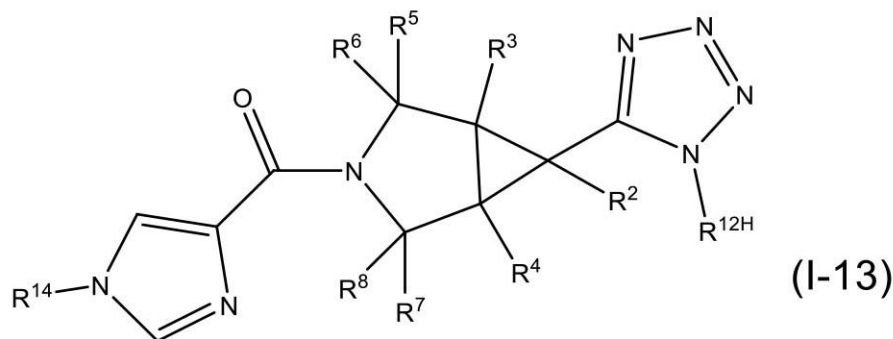
20

30

【0058】

一般式 (I-13)：

【化 3 6】



40

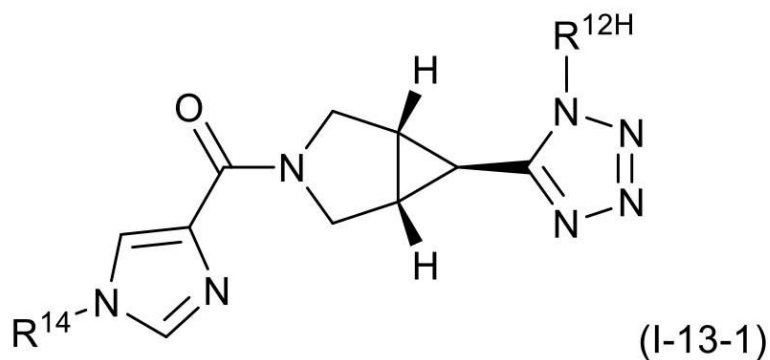
(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0059】

一般式 (I-13-1)：

50

【化 3 7】



10

(式中、 R^{14} は、(1) C 1－8 アルキル、または、(3) C 1－8 ハロアルキルを表し；

R^{12H} は、(1) 水素原子、(2) C 1－4 アルキル、(3) C 3－7 シクロアルキル、(4) C 1－4 ハロアルキル、(5) C 1－4 アルコキシ、(6) 1 から 3 個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1－4 アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または(10) 1－(シクロプロピルメチル)ピラゾール－3－イルを表す(好ましくは、 R^{12H} は、(1) 水素原子、(2) C 1－4 アルキル、(4) C 1－4 ハロアルキルを表す)；

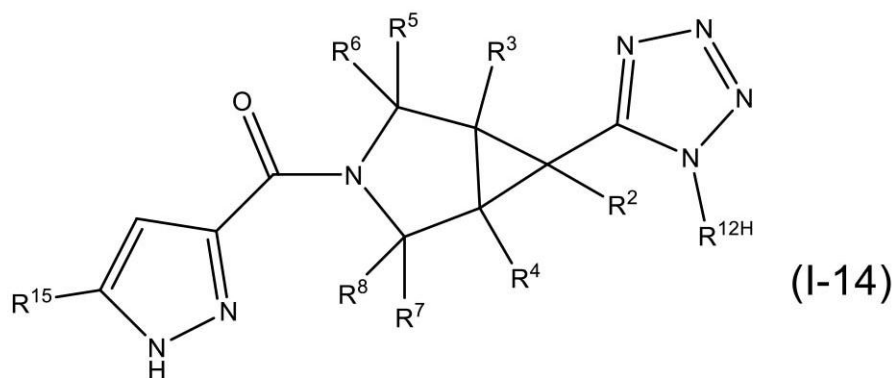
20

および、 R^{17} は、C 1－4 アルキル、C 1－4 アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

【0060】

一般式 (I-14)：

【化 3 8】



30

(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

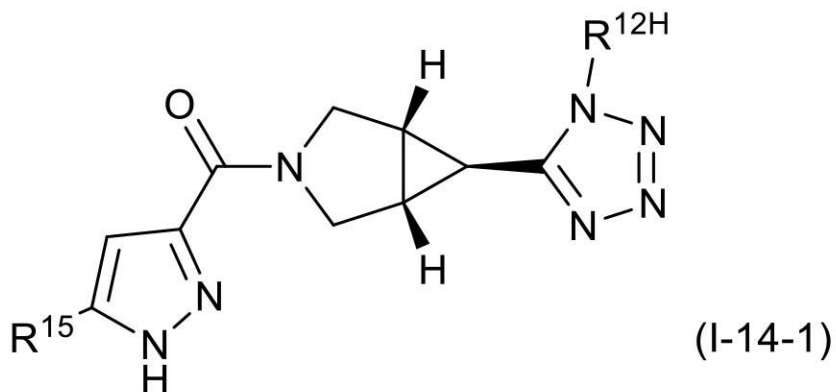
【0061】

一般式 (I-14-1)：

40

50

【化 3 9】



10

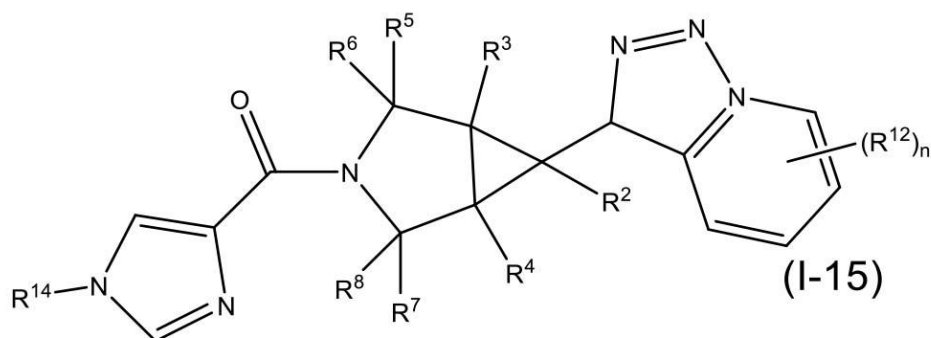
式中、 R^{15} は、(1) C 1－8 アルキル、または、(3) C 1－8 ハロアルキルを表し；
 R^{12H} は、(1) 水素原子、(2) C 1－4 アルキル、(3) C 3－7 シクロアルキル、
 (4) C 1－4 ハロアルキル、(5) C 1－4 アルコキシ、(6) 1 から 3 個の R^{17} で
 置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されている C 1－4 アルキル、(8)
 ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1－(シクロプロピルメチル)
 ピラゾール－3－イルを表す（好ましくは、 R^{12H} は、(1) 水素原子、(2) C 1－4
 アルキル、(4) C 1－4 ハロアルキルを表す）；

20

および R^{17} は、C 1－4 アルキル、C 1－4 アルコキシ、または、ハロゲンを表す）、
 【0062】

一般式 (I-15)：

【化 4 0】



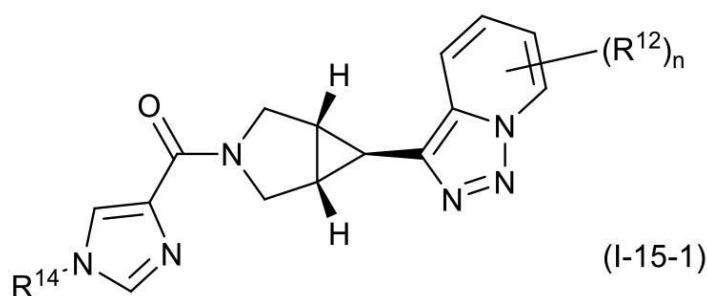
30

(式中、 n は、0から4の整数を表し、他の記号は上記と同じ意味を表す)、

【0063】

一般式 (I-15-1)：

【化 4 1】



40

(式中、 R^{14} は、(1) C 1－8 アルキル、または、(3) C 1－8 ハロアルキルを表
 し；

50

R^{12} は、(1) C1-4アルキル、(2) C3-7シクロアルキル、(3) C1-4ハロアルキル、(4) C1-4アルコキシ、(5) 1から3個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(6) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(7) ジメチルアミノ、(8) ピリジル、または、(9) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表し；

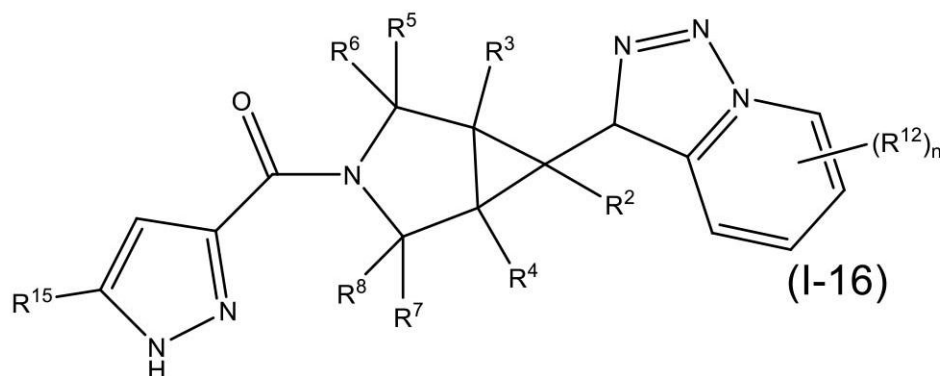
n は0から4の整数を表し、好ましくは、 n は0である；

および R^{17} は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

【0064】

一般式(I-16)：

【化42】

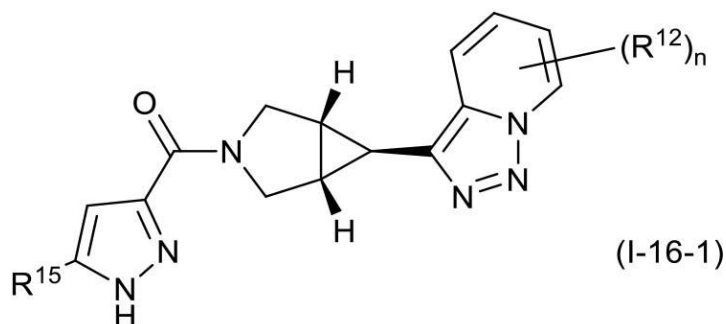


(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0065】

一般式(I-16-1)：

【化43】



(式中、 R^{15} は、(1) C1-8アルキル、または、(3) C1-8ハロアルキルを表し；

R^{12} は、(1) C1-4アルキル、(2) C3-7シクロアルキル、(3) C1-4ハロアルキル、(4) C1-4アルコキシ、(5) 1から3個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(6) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(7) ジメチルアミノ、(8) ピリジル、または、(9) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表し；

n は、0から4の整数を表し、好ましくは、 n は0である；

および R^{17} は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

【0066】

一般式(I-17)：

10

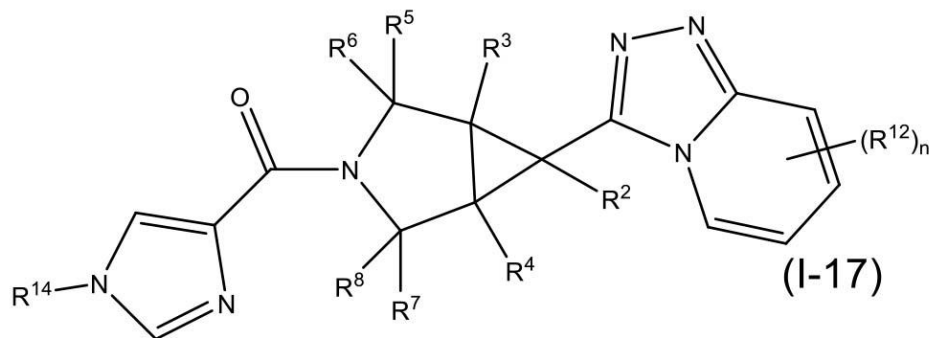
20

30

40

50

【化 4 4】

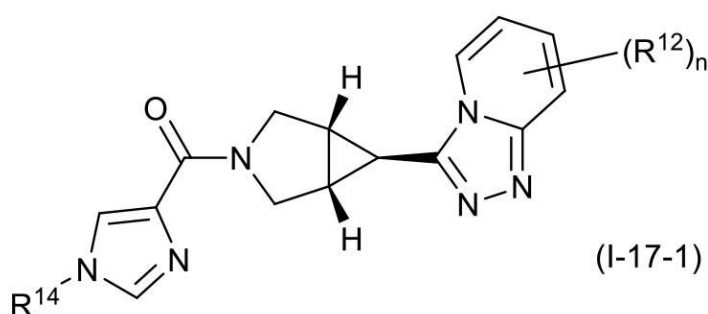


10

(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

一般式 (I-17-1) :

【化 4 5】



20

(式中、 R^{14} は、(1) C 1-8 アルキル、または、(3) C 1-8 ハロアルキルを表し；

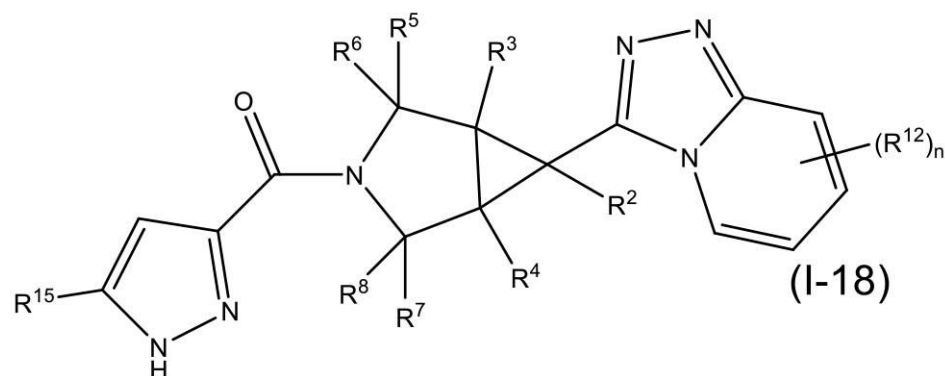
R^{12} は、(1) C 1-4 アルキル、(2) C 3-7 シクロアルキル、(3) C 1-4 ハロアルキル、(4) C 1-4 アルコキシ、(5) 1 から 3 個の R^{17} で置換されていてもよいフェニル、(6) フェニルで置換されている C 1-4 アルキル、(7) ジメチルアミノ、(8) ピリジル、または、(9) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表し；

 n は、0 から 4 の整数を表し、好ましくは n は 0 である；および R^{17} は、C 1-4 アルキル、C 1-4 アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

【0067】

一般式 (I-18) :

【化 4 6】



40

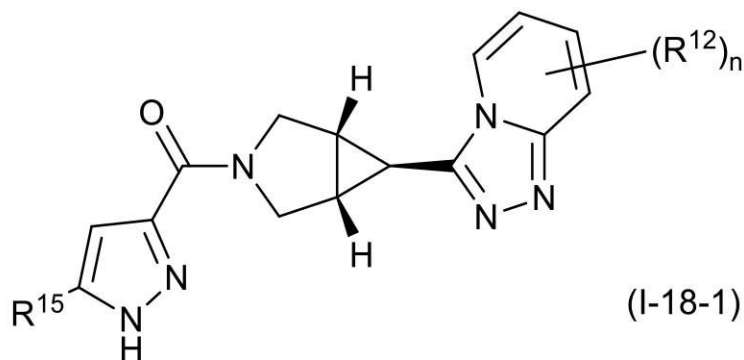
(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0068】

一般式 (I-18-1) :

50

【化 4 7】



10

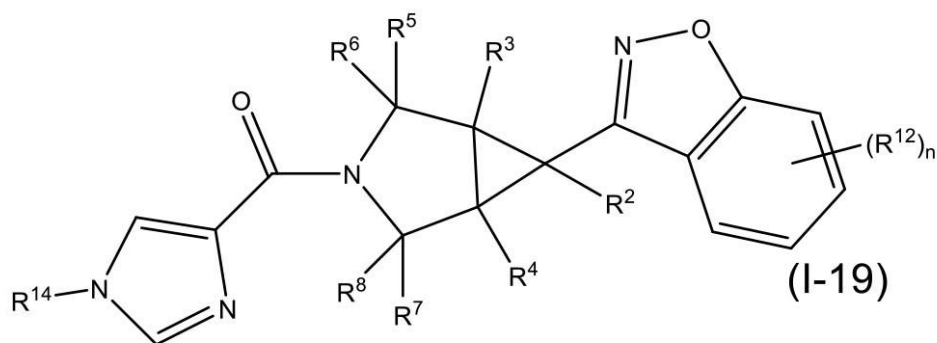
(式中、 R^{15} は、(1) C1-8アルキル、または、(3) C1-8ハロアルキル；
 R^{12} は、(1) C1-4アルキル、(2) C3-7シクロアルキル、(3) C1-4ハ
 ロアルキル、(4) C1-4アルコキシ、(5) 1から3個の R^{17} で置換されていても
 よいフェニル、(6) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(7) ジメチルアミ
 ノ、(8) ピリジル、または、(9) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イ
 ルを表す(好ましくは、 R^{12} は、(1) C1-4アルキル、(2) C3-7シクロアル
 キル、(3) C1-4ハロアルキル、(4) C1-4アルコキシを表し；
 n は、0から4の整数を表し、好ましくは、 n は1である；
 および R^{17} は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

20

【0069】

一般式 (I-19) :

【化 4 8】



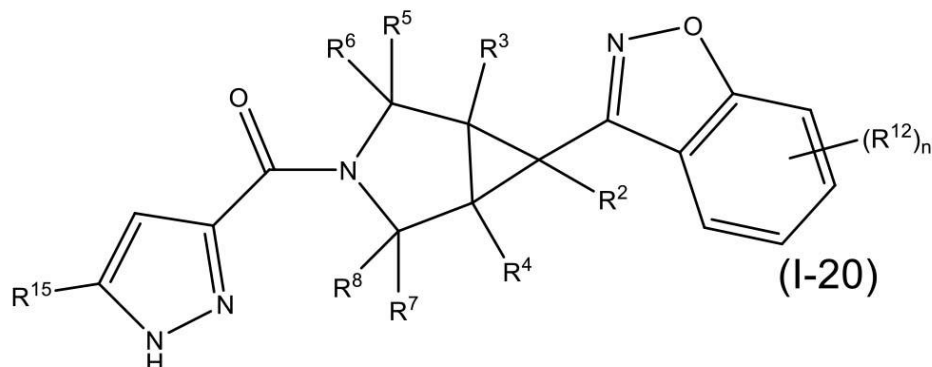
30

(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0070】

一般式 (I-20) :

【化 4 9】



40

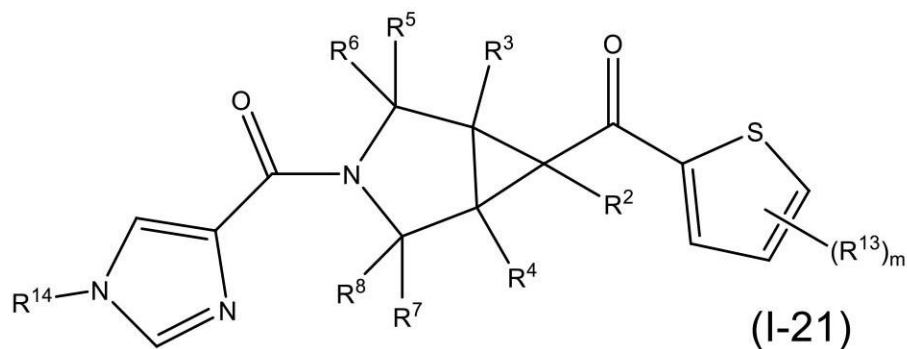
50

(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0071】

一般式 (I-21) :

【化50】

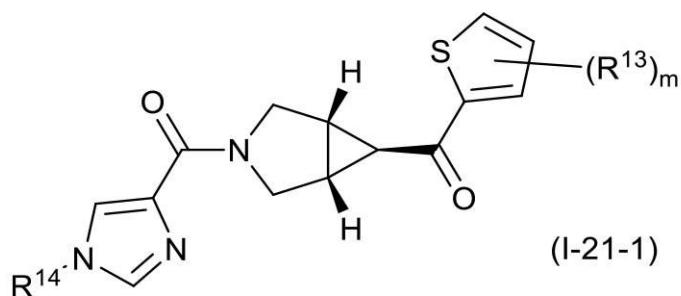


(式中、mは、0から2の整数を表し、他の記号は上記と同じ意味を表す)、

【0072】

一般式 (I-21-1) :

【化51】

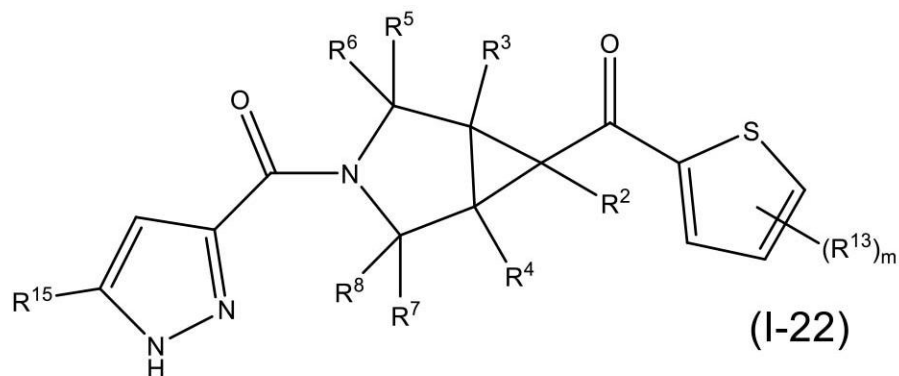


(式中、R¹⁴は、(1) C1-8アルキル、または、(3) C1-8ハロアルキル；
R¹³は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシ、または、ハロゲンを表し；およびm
は、0から2の整数を表す)、

【0073】

一般式 (I-22) :

【化52】

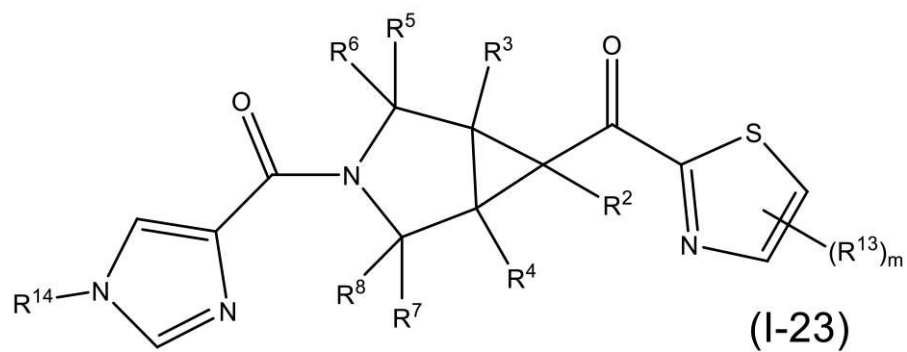


(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0074】

一般式 (I-23) :

【化 5 3】



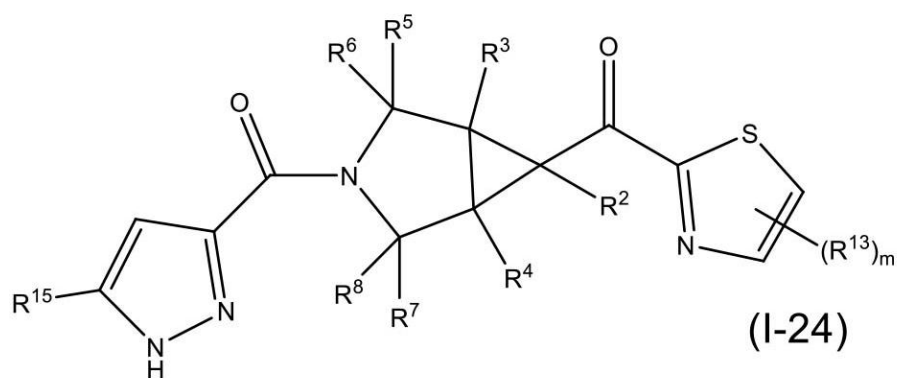
10

(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0075】

一般式 (I-24) :

【化 5 4】



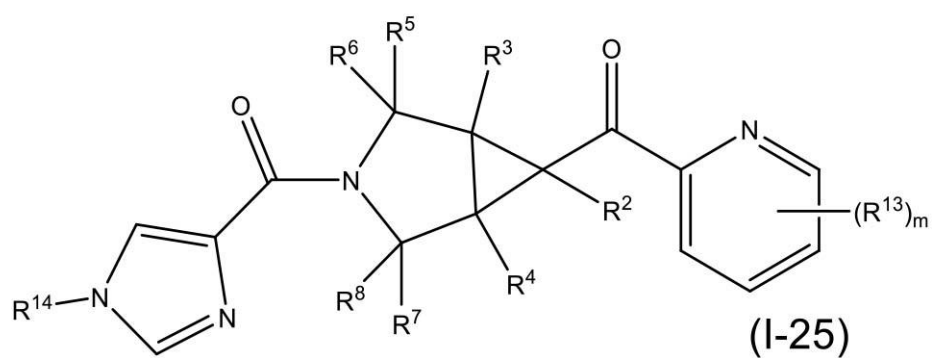
20

(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0076】

一般式 (I-25) :

【化 5 5】



40

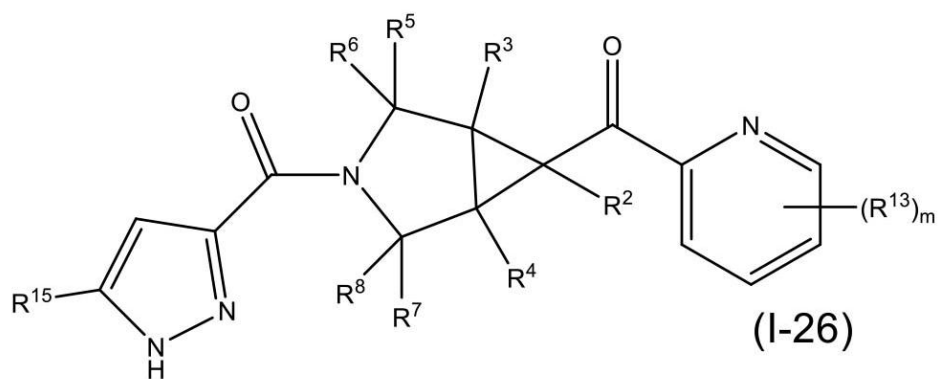
(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0077】

一般式 (I-26) :

50

【化 5 6】



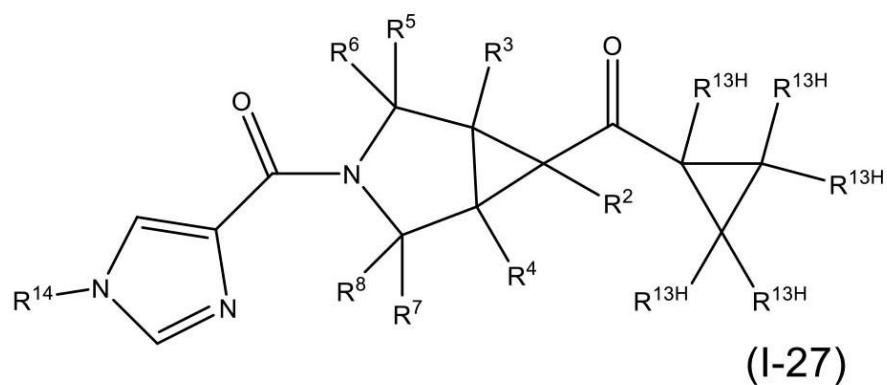
10

(式中、すべての記号は、上記と同じ意味を表す)、

【0078】

一般式 (I-27) :

【化 5 7】



20

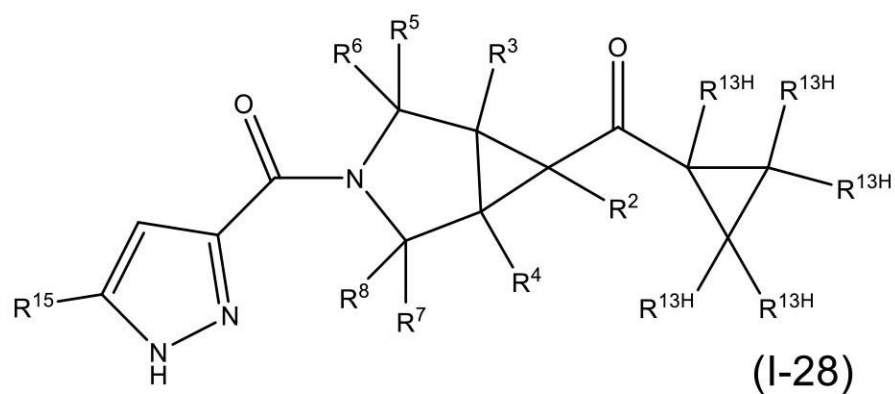
(式中、 R^{13H} は、水素原子、C1-4アルキル、C1-4アルコキシ、または、ハロゲンを表し、他の記号は上記と同じ意味を表す)、

30

【0079】

一般式 (I-28) :

【化 5 8】



40

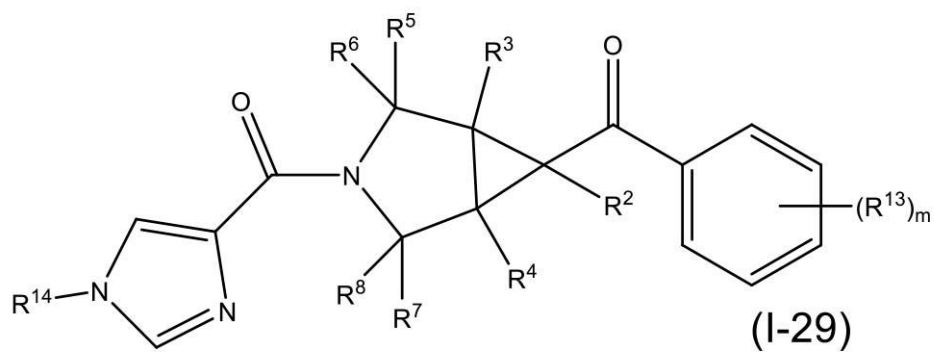
(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0080】

一般式 (I-29) :

50

【化 5 9】



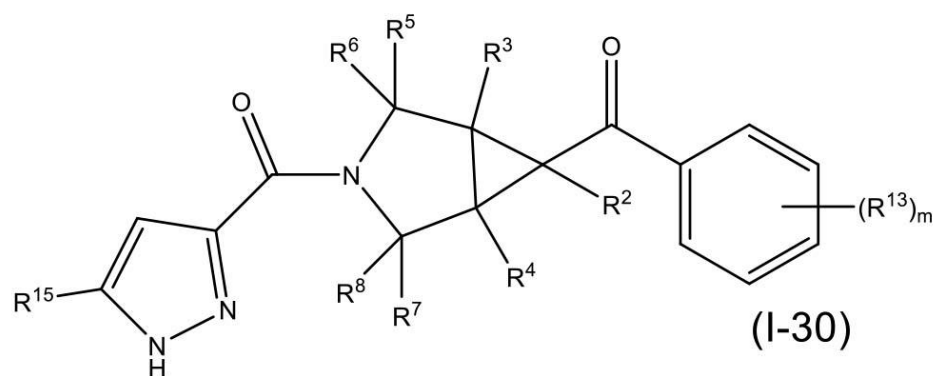
10

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0081】

一般式 (I-30) :

【化 6 0】



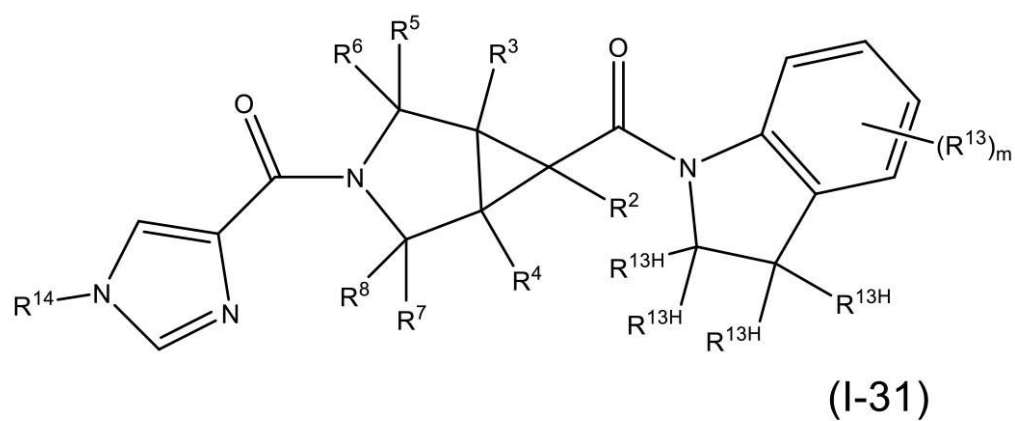
20

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0082】

一般式 (I-31) :

【化 6 1】



40

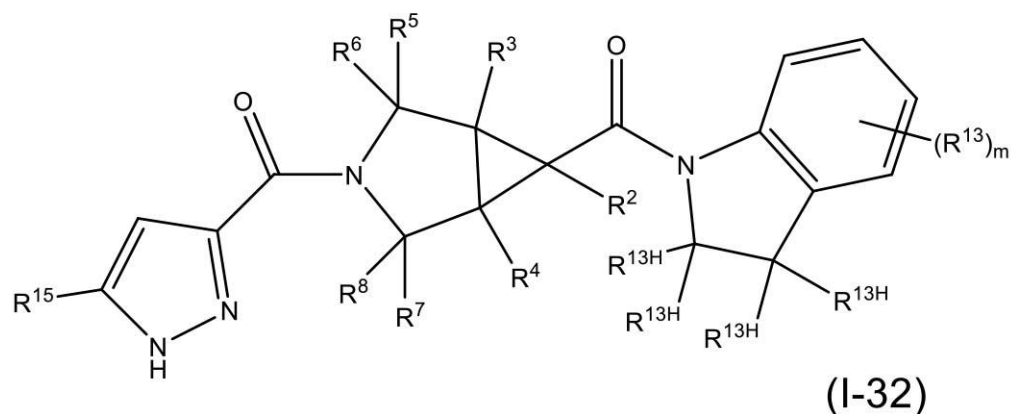
(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0083】

一般式 (I-32) :

50

【化 6 2】

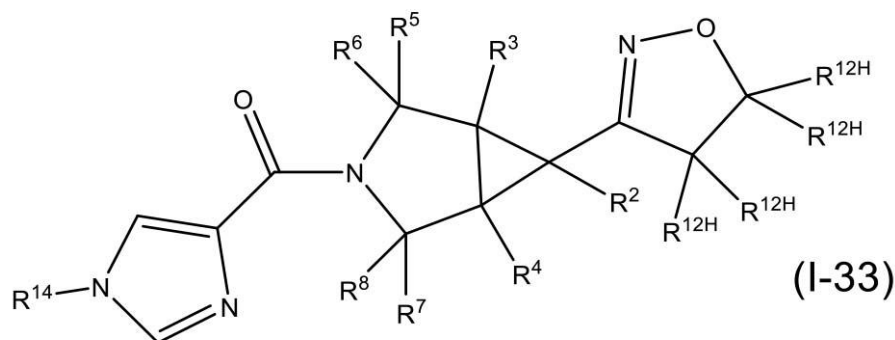


(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0084】

一般式 (I-33) :

【化 6 3】

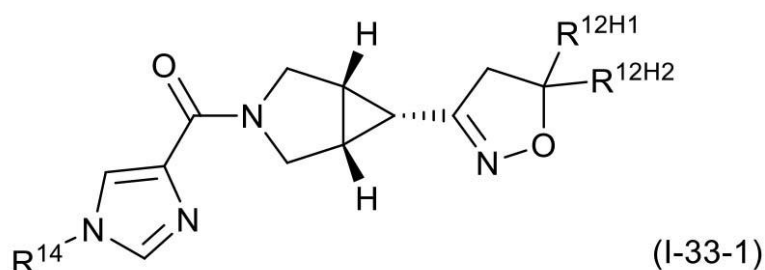


(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0085】

一般式 (I-33-1) :

【化 6 4】



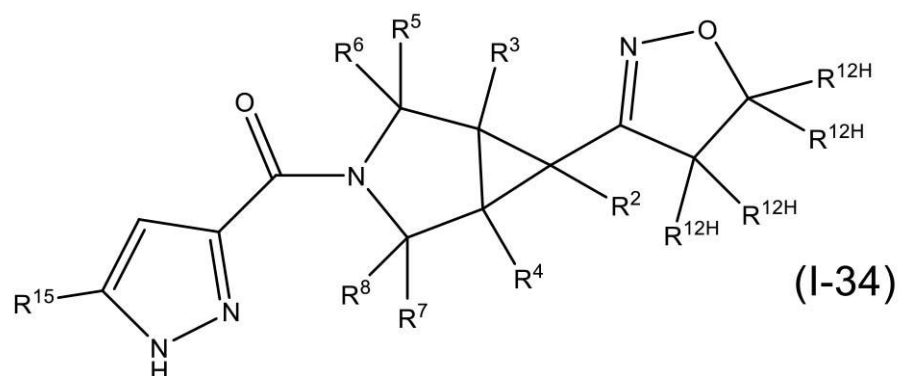
(式中、 R^{14} は、(1) C1-8アルキル、または、(3) C1-8ハロアルキル；
 R^{12H1} は、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シクロアルキル、(4) C1-4
 ハロアルキル、(5) C1-4アルコキシ、(6) 1から3個の R^{17} で置換されてい
 もよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(8) ジメチルア
 ミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3
 -イルを表す(好ましくは、 R^{12H1} は、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シク
 ロアルキル、(4) C1-4ハロアルキル、(6) 1から3個の R^{17} で置換されてい
 もよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(9) ピリジル、

50

または、(10) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表す) ;
 R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シクロアルキル、
 (4) C1-4ハロアルキル、(5) C1-4アルコキシ、(6) 1から3個の R^{17}
 で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、
 (8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1-(シクロプロピルメチル)
)ピラゾール-3-イルを表す(好ましくは、 R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C1
 -4アルキル、(4) C1-4ハロアルキル、(7) フェニルで置換されているC1-4
 アルキル、(8) ジメチルアミノを表す) ;
 および R^{17} は、C1-4アルキル、C1-4アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、
 【0086】

一般式(I-34) :

【化65】

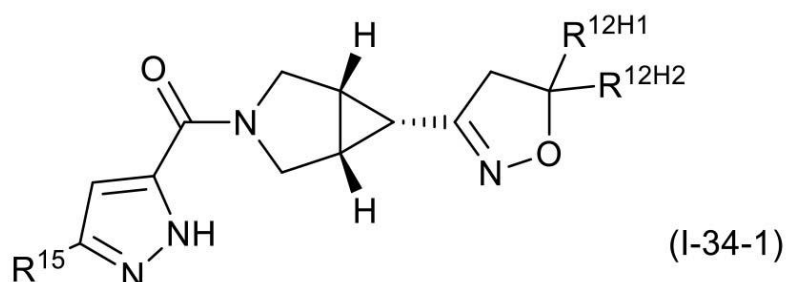


(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0087】

一般式(I-34-1) :

【化66】



(式中、 R^{15} は、(1) C1-8アルキル、または、(3) C1-8ハロアルキルを表
 し ;

R^{12H1} は、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シクロアルキル、(4) C1-4
 ハロアルキル、(5) C1-4アルコキシ、(6) 1から3個の R^{17} で置換されてい
 てもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(8) ジメチルア
 ミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3
 -イル(好ましくは、 R^{12H1} は、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シクロアル
 キル、(4) C1-4ハロアルキル、(6) 1から3個の R^{17} で置換されていてもよい
 フェニル、(7) フェニルで置換されているC1-4アルキル、(9) ピリジル、または
 、(10) 1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-3-イルを表し ;

R^{12H2} は、(1) 水素原子、(2) C1-4アルキル、(3) C3-7シクロアルキル
 、(4) C1-4ハロアルキル、(5) C1-4アルコキシ、(6) 1から3個の R^{17}

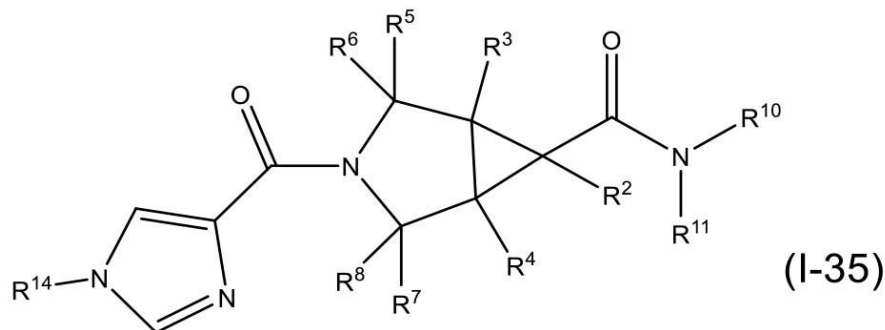
で置換されていてもよいフェニル、(7) フェニルで置換されているC 1－4 アルキル、(8) ジメチルアミノ、(9) ピリジル、または、(10) 1－(シクロプロピルメチル)ピラゾール－3－イルを表す(好ましくは、 $R^{12}H^2$ は、(1) 水素原子、(2) C 1－4 アルキル、(4) C 1－4 ハロアルキル、(7) フェニルで置換されているC 1－4 アルキル、(8) ジメチルアミノを表す)；

および R^{17} は、C 1－4 アルキル、C 1－4 アルコキシ、または、ハロゲンを表す)、

【0088】

一般式 (I－35)：

【化67】



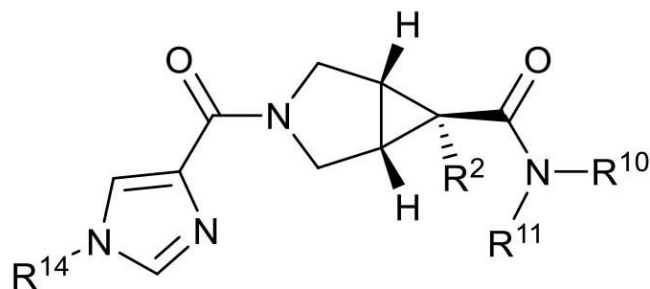
10

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0089】

一般式 (I－35－1)：

【化68】



(I-35-1)

30

(式中、 R^2 は、水素原子、C 1－4 アルキル、ハロゲン、または、C 1－4 アルコキシを表し；

R^{14} は、(1) C 1－8 アルキル、または、(3) C 1－8 ハロアルキルを表し；

R^{10} は、C 1－8 アルキル、または、C 1－8 ハロアルキルを表す(好ましくは、 R^{10} は、イソプロピル、tert-ブチル、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イルを表す)；および、 R^{11} は、水素原子、または、C 1－4 アルキルを表す)、

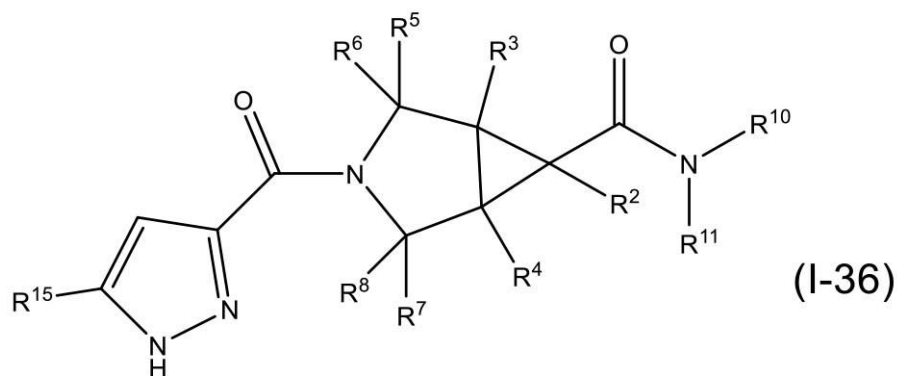
【0090】

一般式 (I－36)：

40

50

【化 6 9】



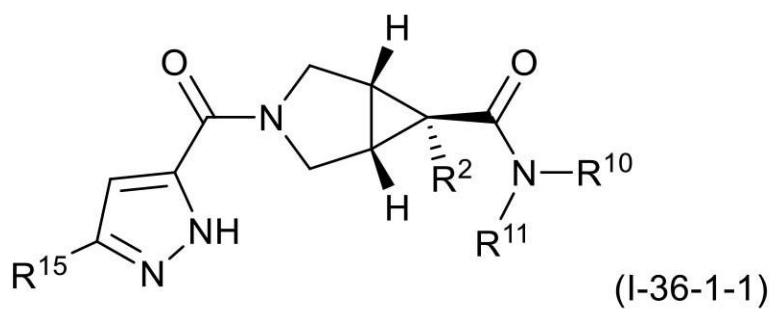
10

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)、

【0091】

および一般式 (I-36-1-1) :

【化 7 0】



20

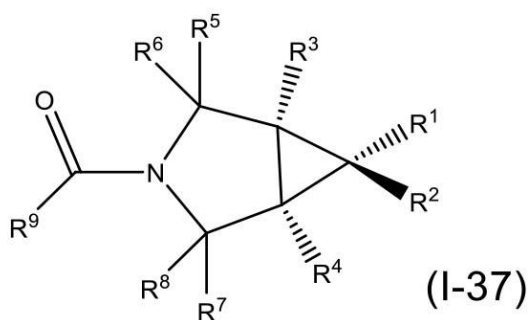
(式中、 R^2 は、水素原子、C 1-4 アルキル、ハロゲン、または、C 1-4 アルコキシを表し； R^{15} は、(1) C 1-8 アルキル、または、(3) C 1-8 ハロアルキルを表し； R^{10} は、C 1-8 アルキル、または、C 1-8 ハロアルキルを表す (好ましくは、 R^{10} は、イソプロピル、tert-ブチル、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イルを表す)；および、 R^{11} は、水素原子、または、C 1-4 アルキルを表す)を含む。

30

【0092】

本発明において、一般式 (I) の例は、好ましくは一般式 (I-37) :

【化 7 1】



40

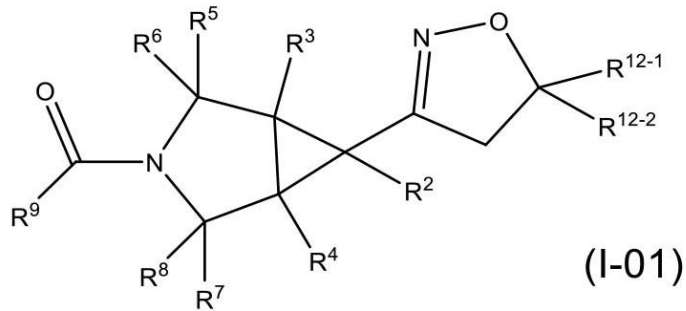
(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す)を含む。

【0093】

本発明において、一般式 (I) の例は、好ましくは一般式 (I-01) :

50

【化 7 2】



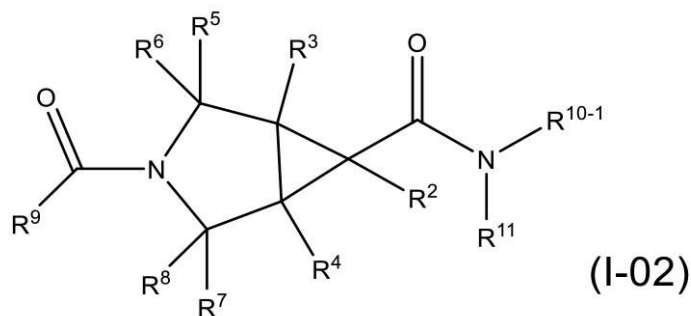
10

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す) を含む。

【0094】

本発明において、一般式 (I) の例は、好ましくは一般式 (I-02) :

【化 7 3】



20

(式中、すべての記号は上記と同じ意味を表す) を含む

【0095】

本発明において、一般式 (I-1) から (I-36) の 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン環上の R¹、R³ および R⁴ で表される置換基に対応する置換基の立体配置は、好ましくは一般式 (I-37) と同様に、同一方向である。

30

【0096】

本発明において、または一般式 (I) または (I-1) において、化合物として好ましくは、例えば、

(1) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン;

(2) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] [1-(1-メチルシクロプロピル) - 1H-イミダゾール-4-イル] メタノン;

(3) (1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン;

40

(4) (1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン;

(5) {1-[(2S) -ブタン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-イル} [(1R, 5S, 6S) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン;

(6) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-

50

イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン;

(7) (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン;

(8) (1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン、もしくは

(9) [1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル] [(1R, 5S, 6r) - 6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン、またはそれらの塩である。

【0097】

本発明において、または一般式(I)または(I-2)において、化合物として好ましくは、例えば、

(1) [(1R, 5S, 6r) - 6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン;

(2) (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6-(2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン;

(3) [5-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] [(1R, 5S, 6r) - 6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン;

(4) [(1R, 5S, 6r) - 6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル) - 6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン、もしくは

(5) (5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン、またはそれらの塩である。

【0098】

本発明において、または一般式(I)または(I-3)において、化合物として好ましくは、例えば、

(1) (1R, 5S, 6r) - N-tert-ブチル-6-メチル-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド;

(2) (1R, 5S, 6r) - N-tert-ブチル-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド;

(3) (1R, 5S, 6r) - N-(プロパン-2-イル) - 3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド、もしくは

(4) (1R, 5S, 6r) - N-(1-シアノシクロプロピル) - 3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド、またはそれらの塩である。

【0099】

本発明において、または一般式(I)または(I-4)において、化合物として好ましくは、例えば、

(1) (1R, 5S, 6r) - N-(プロパン-2-イル) - 3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキ

10

20

30

40

50

サン-6-カルボキサミド；

(2) (1R, 5S, 6r) - N-tert-ブチル-6-メチル-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド；

(3) (1R, 5S, 6r) - N-tert-ブチル-N-メチル-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド、もしくは

(4) (1R, 5S, 6r) - N-メチル-N-(1-メチルシクロプロピル)-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド、またはそれらの塩である。

[異性体]

[0100]

本発明は、特に明記しない限り、すべての異性体を含む。例えば、アルキル基、アルコキシ基等は、直鎖状および分枝鎖状基を含む。さらに、本発明は、二重結合、環および縮合環の異性体（E型、Z型、シス型、トランス型）、不斉炭素原子の異性体（RおよびS体、αおよびβ配置、エナンチオマーおよびジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性物質（D、L、dおよびl型）、クロマトグラフィーにより分離される極性物質（高極性物質および低極性物質）、平衡化合物、回轉異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物を包む。本発明は、同様に互変異性体も包む。

[塩および溶媒和物]

[0101]

本明細書中に記載の一般式(I)で表される化合物の塩は、すべての薬理学的に許容される塩を包む。すべての薬理学的に許容される塩は、好ましくは、低毒性の水溶性塩である。適切な塩の例は酸付加塩（例えば、無機酸塩[例:塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩など]、有機酸塩[例:酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩など]、酸性の天然アミノ酸との塩[例:アスパラギン酸、グルタミン酸等]など）等を含む。

[0102]

塩は、第四級アンモニウム塩も含む。第四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、R⁰基によって四級化されたものを表す。本明細書中に記載のR⁰基は、例えば、フェニル基で置換されてもよいC1-8アルキル基を表す。

[0103]

一般式(I)で表される化合物は、公知の方法により、塩、N-オキシドおよび溶媒和物に変換することができる。

[0104]

一般式(I)で表される化合物のN-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が酸化されたものを表す。N-オキシド体は、上記記載の酸付加塩のような塩を形成してもよい。

[0105]

一般式(I)で表される化合物、その塩、または、N-オキシドは、例えば、水やアルコール溶媒（エタノール等）等と溶媒和物を形成してもよい。溶媒和物は、好ましくは、低毒性且つ水溶性である。

[0106]

一般式(I)で表される化合物およびその塩は、溶媒和していない形態で存在してもよいし、または、水およびエタノールのような薬学的に許容される溶媒との溶媒和した形態であってもよい。溶媒和物として好ましくは、水和物である。一般式(I)で表される化合物またはその塩は公知の方法によって溶媒和物に変換することができる。

[0107]

一般式 (I) で表される化合物およびその塩は、適切な共結晶形成体との共結晶を形成していてもよい。共結晶は、薬学上許容される共結晶形成体で形成される、薬学的に許容されるものであることが好ましい。共結晶は、通常、イオン結合ではない分子間相互作用によって、2つ以上の分子で形成される結晶と定義される。共結晶は中性分子と塩の錯体であってもよい。共結晶は、熔融結晶化、溶媒からの再結晶または構成成分の物理的粉碎などの公知の方法に従って調製することができる。適切な共結晶形成体は、国際公開第2006/007448号で開示されているものを含む。

【0108】

本発明において、本化合物に関するすべての記載は、一般式 (I) で表される化合物、その塩、その溶媒和物（例えば、水和物）、その N-オキシドもしくはその共結晶、または、一般式 (I) で表される化合物の塩の溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシドもしくは共結晶を含む。

10

【0109】

すなわち、本発明において、一般式 (I) で表される化合物またはその塩は、一般式 (I) で表される化合物の溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシドもしくは共結晶または一般式 (I) で表される化合物の塩の溶媒和物（例えば、水和物）、N-オキシドもしくは共結晶を含む。

【0110】

[プロドラッグ]

一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、生体内での酵素や胃酸等との反応によって、一般式 (I) で表される化合物に変化する化合物を意味する。一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグとしては、一般式 (I) で表される化合物が、アミノ基を有するとき、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、式中のアミノ基が、エイコサノイル、アラニル、ペンチルアミノカルボニル、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジルメチル、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、tert-ブチル等に変換された一般式 (I) で表される化合物）を挙げることができる；一般式 (I) で表される化合物が、水酸基を有するとき、アシル化、アルキル化、リン酸化、または、ホウ酸塩に変換された化合物（例えば、式中の水酸基が、アセチル、パルミトイル、プロパノイル、ピバロイル、スクシニル、フマリル、アラニル、ジメチルアミノメチルカルボニル等に変換された一般式 (I) で表される化合物等）等である。一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグとしては、「医薬品の開発」第7巻「分子設計」、1990年、株式会社廣川書店、163-198ページに開示されている生理的条件のもとで、一般式 (I) で表される化合物に変換されるものを挙げることができる。一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、それ自体公知の方法で製造可能である。一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、一般式 (I) で表される化合物と同様に、例えば、酸付加塩などの塩を形成してもよく、または、水もしくは、アルコール性溶媒（エタノール等）との溶媒和物を形成してもよい。

20

30

[標識化合物]

【0111】

本発明において、一般式 (I) で表される化合物、または、その塩は、化合物を構成する一部または全ての原子がその同位体で置換されている、いわゆる標識化合物を含む。標識化合物は、それ自体公知の方法によって製造することができる。標識に使用することができる同位体としては、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{77}Br 、 ^{125}I 等が含まれるが、これらに限定されない。

40

[製造方法]

[本発明化合物の製造方法]

【0112】

一般式 (I) で表される化合物、またはその塩は、公知の方法、例えば、スキームIからXIIで示される以下に記載の方法、それらと同等の方法、実施例に記載の方法、実施例に記

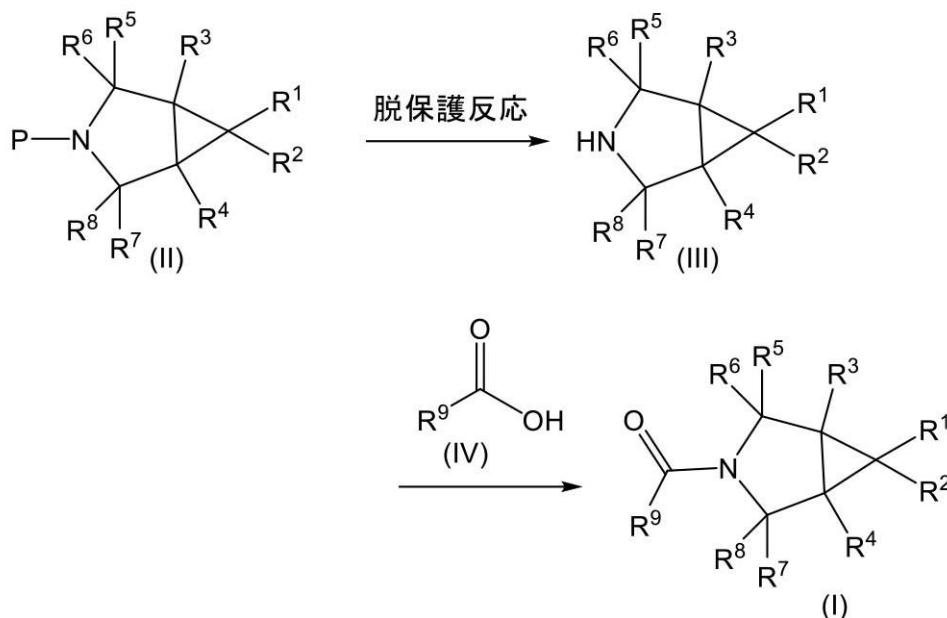
50

載の方法と同等の方法、またはComprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)に記載の方法、それらを応用した方法、または、それらを組み合わせた方法によって製造可能である。以下に記載する製法において、原料化合物は、塩でもよい。塩としては、例えば、一般式(I)で表される化合物の塩として上記に記載されたものを含む。

【0113】

【化74】

Scheme I



式中、一般式(I)で表される化合物は、一般式(III)で表される化合物と一般式(IV)で表される化合物を、アミド化反応させることで、製造可能である。

【0114】

アミド化は公知である。例えば、下記の方法を含む。

- (1) ハロゲン化アシルを介する方法
- (2) 混合酸無水物を介する方法
- (3) 縮合剤の使用

【0115】

これらの方法について以下に説明する。

(1) ハロゲン化アシルを介する方法としては、例えば、カルボン酸とハロゲン化アシル(例えば、塩化オキサリル、または塩化チオニル)とを、有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)中、または無溶媒下、約-20℃から還流温度で反応させることにより行うことができる。次に、得られたハロゲン化アシル誘導体とアミンとを、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)中、約0℃から40℃で反応させることができる。あるいは、得られたハロゲン化アシル誘導体とアミンとを、有機溶媒(例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン)中、アルカリ水溶液(例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム)を用い、約-78℃から40℃で反応させてもよい。

【0116】

(2) 混合酸無水物を介する方法は、例えば、カルボン酸とハロゲン化アシル(例えば、

ピバロイルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライドまたはメタンスルホニルクロライド)、または、酸誘導体(例えば、クロロギ酸エチルまたはクロロギ酸イソブチル)とを、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)中、または無溶媒下、約0℃から40℃で反応させることにより実施することができる。得られた混合酸無水物誘導体を、有機溶媒(例えば、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、または、テトラヒドロフラン)中、約0℃から40℃でアミンと反応させることができる。

【0117】

(3) 縮合剤を用いる方法としては、例えば、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリンまたはジメチルアミノピリジン)の存在下または非存在下において、カルボン酸とアミンとを有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)中、または無溶媒下において、縮合剤(例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード、または、1-プロパンホスホン酸環状無水物(PPA))を用いて、1-ヒドロキシベンゾチアゾール(HOBt)の存在下、または非存在下において、約0℃から40℃で反応させることにより行うことができる。

【0118】

(1)、(2)および(3)に記載の反応は、好ましい結果を得るために、無水下、不活性ガス(例えば、アルゴン、窒素)下で行うことができる。

【0119】

一般式(III)で表される化合物は、一般式(II)で表される化合物を、アミノ基の保護基の脱保護反応に付すことで製造することができる。

一般式(II)中のPは、アミノ基の保護基を表す。

Pは、ベンジルオキシカルボニル(Z)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)、トリフルオロアセチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル、ベンジルオキシメチル(BOM)、または、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)等を含む。

【0120】

アミノ基の保護基の脱保護反応は、各保護基の適切な条件により実施できる。

例えば、tert-ブトキシカルボニル(Boc)基の脱保護は、0℃から40℃の溶媒(例えば、ジオキサン、または、ジクロロメタン)中、酸性試薬(例えば、塩化水素/ジオキサン、TFA、または、MsOH)を用いて行うことができる。

例えば、ベンジルオキシカルボニル(Z)基の脱保護は、溶媒(例えば、メタノール(MeOH)、または、エタノール(EtOH)等)中、20℃から60℃で、水素および触媒Pd-Cのような水素化条件によって行うことができる。

【0121】

アミノ基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、T.W.Greene, Protective Group in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に詳しく記載されている。

【0122】

10

20

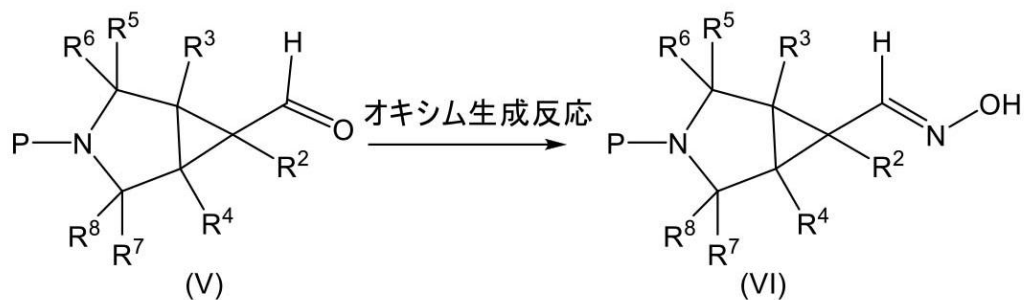
30

40

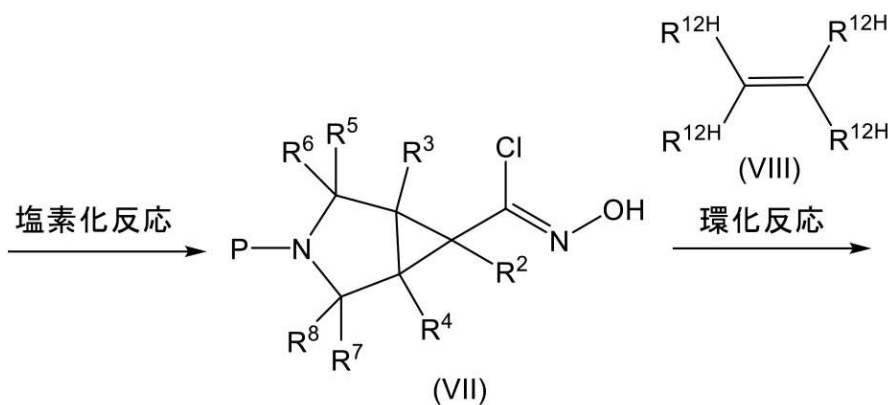
50

【化 7 5】

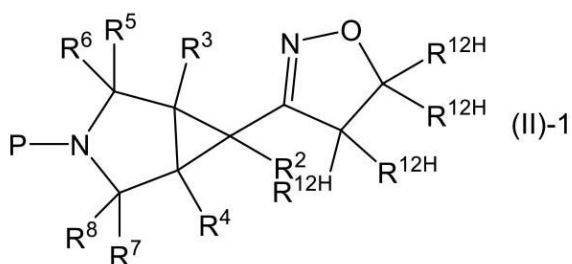
Scheme II



10

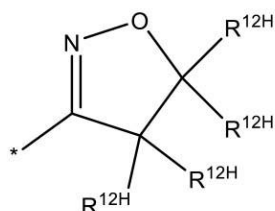


20



30

スキーム I の一般式 (II) 中の R^1 は、
【化 7 6】



40

を表し、一般式 (II) は、スキーム II 中の一般式 (II) - 1 として表される。

【0123】

一般式 (II) - 1 で表される化合物は、一般式 (VII) で表される化合物と一般式 (VIII) で表される化合物をイソオキサゾリン環化反応させることで製造可能である。

【0124】

イソオキサゾリン環化反応は、0℃から80℃で塩基（例えば、トリメチルアミン、またはDIEA）および溶媒（例えば、DMF等）を用いて実施可能である。

一般式 (VII) で表される化合物は、一般式 (VI) で表される化合物を塩素化反応

50

させることで製造可能である。

【0125】

塩素化反応は、溶媒（例えば、DMF等）中、約0℃から40℃で塩素化試薬（例えば、N-クロロスクシンイミド）を用いて行うことができる。

一般式（VI）で表される化合物は、一般式（V）で表される化合物をオキシム生成反応させることで製造可能である。

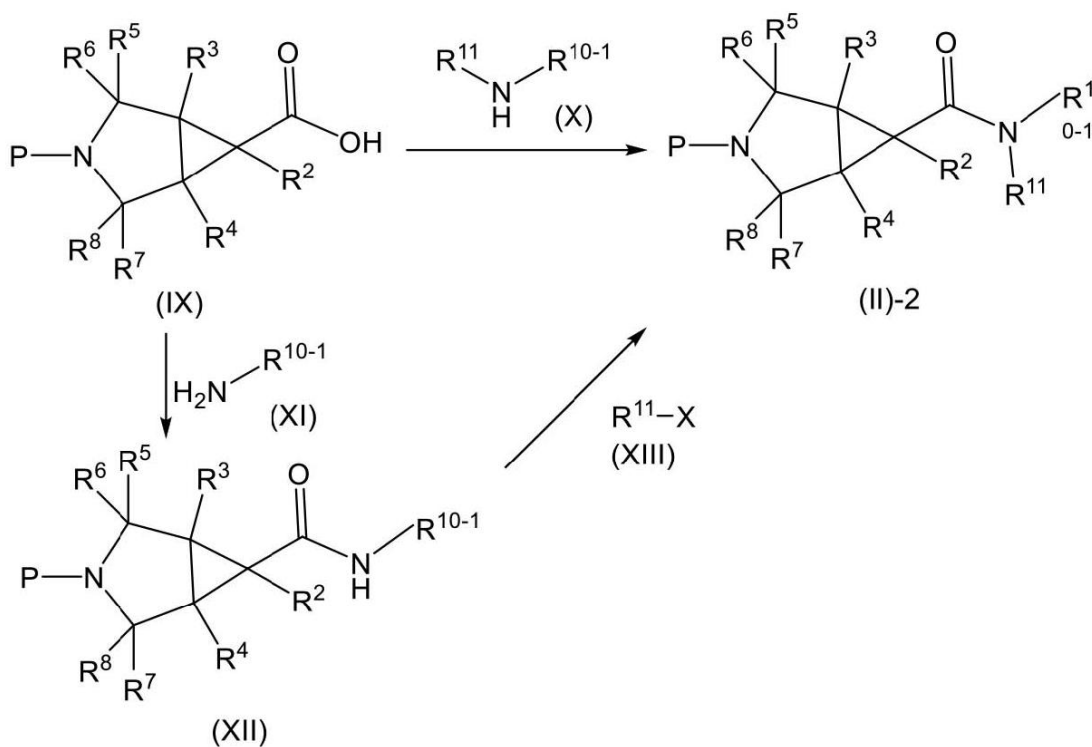
【0126】

オキシム生成反応は、溶媒（例えば、EtOH等）中、約20℃から40℃で、ヒドロキシルアミン塩酸塩、酢酸カリウムおよび酢酸を用いて行うことができる。

【0127】

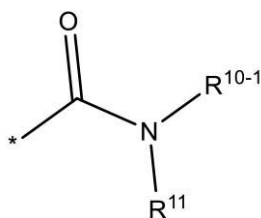
【化77】

Scheme III



スキーム I の一般式（II）中の R^1 は、

【化78】



を表し、一般式（II）は、スキーム III において一般式（II）-2として表される。

【0128】

一般式（II）-2で表される化合物は、一般式（IX）で表される化合物と一般式（X）で表される化合物をアミド化反応させることで製造可能である。

【0129】

アミド化は、上記記載のスキーム I における一般式（I）の調製と同じ方法で行うこと

ができる。

一般式 (I I) - 2 で表される化合物は、一般式 (X I I) で表される化合物と一般式 (X I I I) で表される化合物をアルキル化反応させることで製造可能である。

【0130】

アルキル化反応は、溶媒（例えば、THF、DMF、DMA、ジエチルエーテル等）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ブチルリチウム、LDA、LHMDS、NaHMDs、KHMDs等）を用い、 -78°C から 40°C で行うことができる。

【0131】

一般式 (X I I) で表される化合物は、一般式 (I X) で表される化合物と一般式 (X I) で表される化合物とをアミド化反応させることにより製造できる。

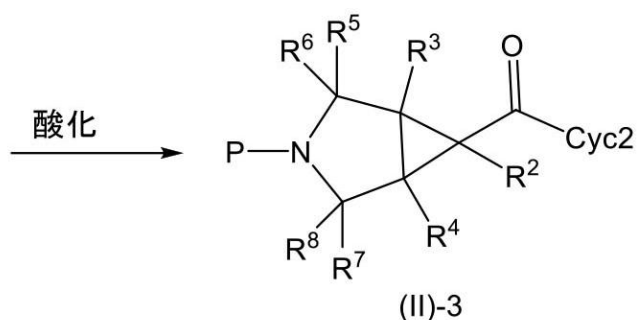
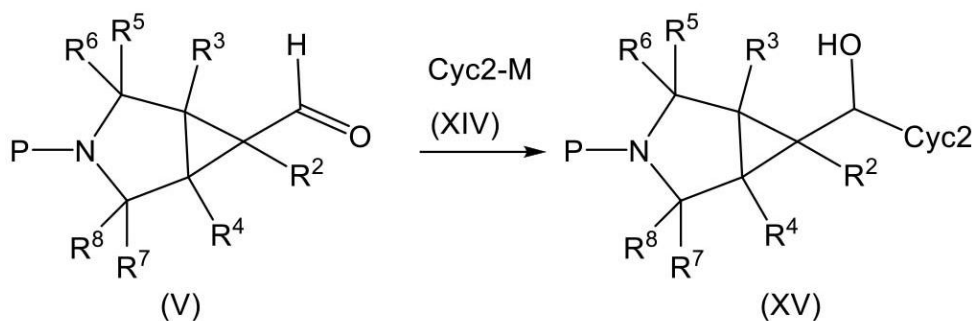
【0132】

アミド化は、上記記載のスキーム I の一般式 (I) の調製と同様の方法で行うことができる。

【0133】

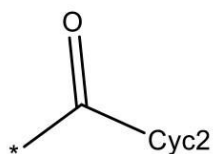
【化79】

Scheme IV



スキーム I における一般式 (I I) 中の R^1 は、

【化80】



を表し、一般式 (I I) はスキーム I V において一般式 (I I) - 3 として表すことができる。

【0134】

一般式 (I I) - 3 で表される化合物は、一般式 (X V) で表される化合物を、水酸基

の酸化反応させることにより製造可能である。

【0135】

水酸基の酸化は公知である。例えば、下記の方法を含む。

(1) デス・マーチン酸化

(2) DMSO酸化

(3) クロム試薬酸化

【0136】

これらの方法について以下に説明する。

(1) デス・マーチン酸化は、溶媒（例えば、塩化メチレン）中、デス・マーチンペルヨージナンを用いて0℃から40℃で行うことができる。

(2) DMSO酸化は、ジメチルスルホキシドおよびその活性剤（例えば、塩化オキサリル、塩化チオニル、又は三酸化硫黄ピリジニウム錯体等）並びに塩基（例えば、トリメチルアミンまたはDIEA等）を用いて、-78℃から40℃で行うことができる。

(3) クロム試薬酸化は、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、クロム酸化剤（例えば、PCC、PDC）を用いて-20℃から40℃で行う。

【0137】

一般式(XV)で表される化合物は、一般式(V)で表される化合物と一般式(XIV)で表される化合物とを付加反応させることにより製造可能である。一般式(XIV)中のMは、金属（例えば、Li、NaまたはK）または、金属ハロゲン化物（MgCl、MgBr、MgI、ZnCl、ZnBr又はZnI）を表す。

【0138】

付加反応は、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、不活性雰囲気下（例えば、乾燥窒素、またはアルゴン）、-78℃から0℃で行うことができる。

【0139】

10

20

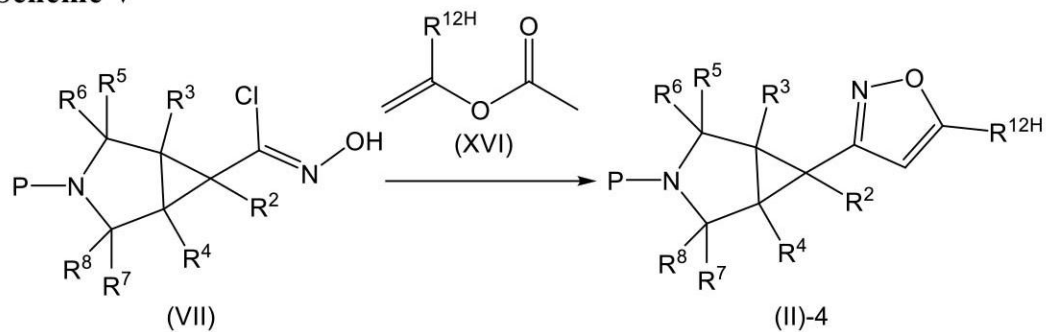
30

40

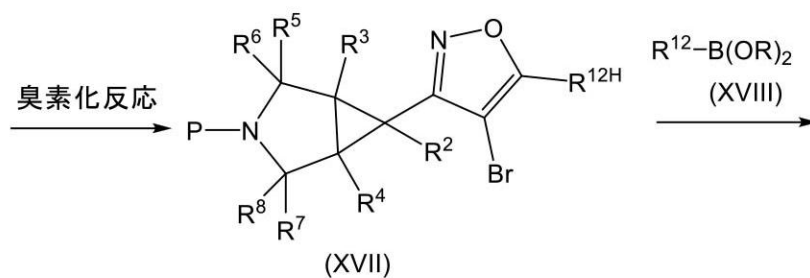
50

【化 8 1】

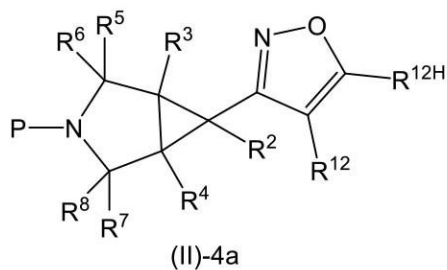
Scheme V



10

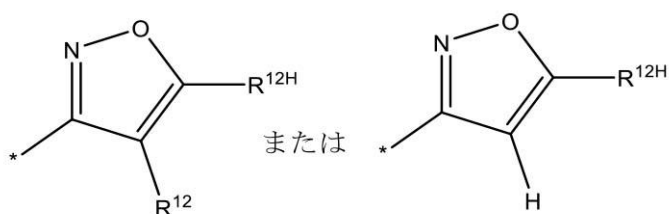


20



スキーム I における一般式 (II) 中の R^{12} は、
【化 8 2】

30



を表し、一般式 (II) は、スキーム V において、一般式 (II) - 4 および (II) - 4 a として記載することができる。

40

【0140】

一般式 (II) - 4 で表される化合物は、一般式 (VII) で表される化合物と一般式 (XVI) で表される化合物とをイソオキサゾール環化反応させることにより製造可能である。

【0141】

イソオキサゾール環化反応は、溶媒（例えば、ジクロロメタン等）中、塩基（例えば、トリメチルアミン等）を用い、 -20°C から 40°C で行うことができる。

【0142】

一般式 (II) - 4 a で表される化合物は、一般式 (VII) で表される化合物と一般式 (XVII) で表される化合物とをカップリング反応させることにより製造可能で

50

ある。

【0143】

カップリング反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトン、または、これらの混合溶媒）中、触媒（例えば、ビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）（（A-taPhos）₂PdCl₂）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Pd（PPh₃）₄）、ビス（トリフェニルホスフィン）二塩化パラジウム（PdCl₂（PPh₃）₂）、酢酸パラジウム（Pd（OAc）₂）、パラジウムブラック、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（PdCl₂（dppf）₂）、ジアリルパラジウムジクロリド（PdCl₂（ALLYL）₂）、ヨードフェニルビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（PhPdI（PPh₃）₂）等）存在下、室温から150℃で、塩基（例：ナトリウムエチレート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム等）もしくはその水溶液、または、これらの混合物を用いて反応させることにより実施することができる。

10

【0144】

一般式（XVII）で表される化合物は、一般式（II）-4で表される化合物を臭素化反応させることにより製造可能である。

20

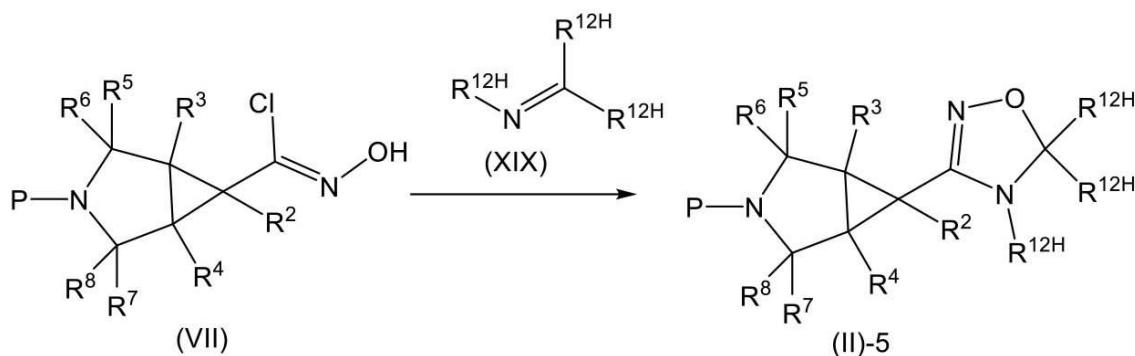
【0145】

臭素化反応は、溶媒（例えば、DMF等）中、臭素化試薬（例えば、NBSや臭素など）を用いて、-20℃から40℃で行うことができる。

【0146】

【化83】

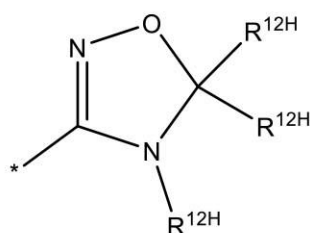
Scheme VI



30

スキーム I における一般式（II）中の R¹ は、

【化84】



40

を表し、一般式（II）は、スキーム VI における一般式（II）-5として表すことができる。

50

【0147】

一般式 (I I) - 5 で表される化合物は、一般式 (V I I) で表される化合物と一般式 (X I X) で表される化合物とを 1, 2, 4-オキサジアゾリン環化反応させることにより製造可能である。

【0148】

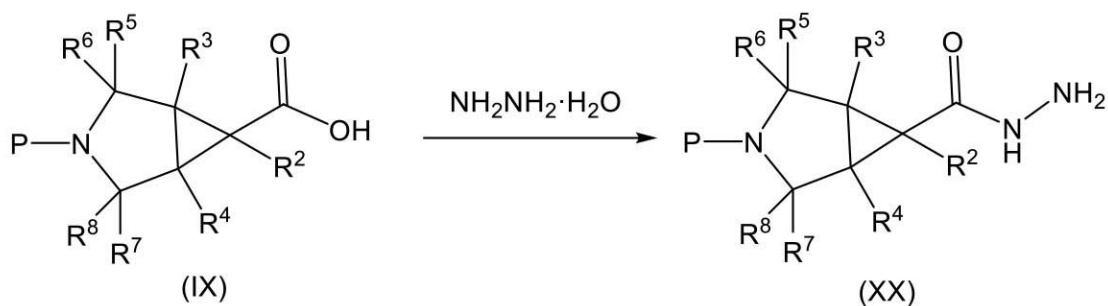
1, 2, 4-オキサジアゾリン環化反応は、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、トルエンまたは DMF 等）中、塩基（例えば、トリメチルアミン等）を用いて、0 °C から 40 °C で行うことができる。

【0149】

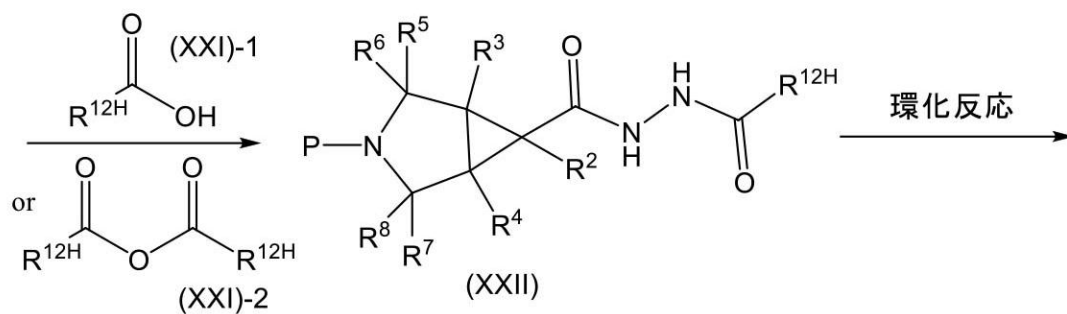
【化 8 5】

10

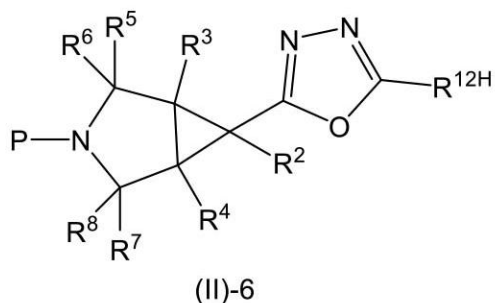
Scheme VII



20

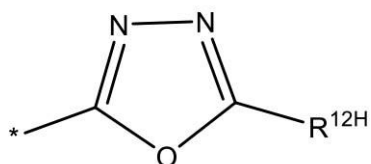


30



40

スキーム I 中の一般式 (I I) における R^1 は、
【化 8 6】



50

を表し、一般式 (II) は、スキーム VII において、一般式 (II) - 6 として記載することができる。

【0150】

一般式 (II) - 6 で表される化合物は、一般式 (XXII) で表される化合物を 1, 3, 4-オキサジアゾール環化反応させることにより製造可能である。

【0151】

1, 3, 4-オキサジアゾール環化反応は、脱水剤 (例えば、 POCl_3 等) を用いて 80°C から 120°C で実施することができる。

一般式 (XXII) で表される化合物は、一般式 (XX) で表される化合物と、一般式 (XXI) - 1 または (XXI) - 2 で表される化合物とをアミド化反応させることにより製造可能である。

【0152】

アミド化は、上記記載のスキーム I の一般式 (I) の調製と同様の方法で行うことができる。

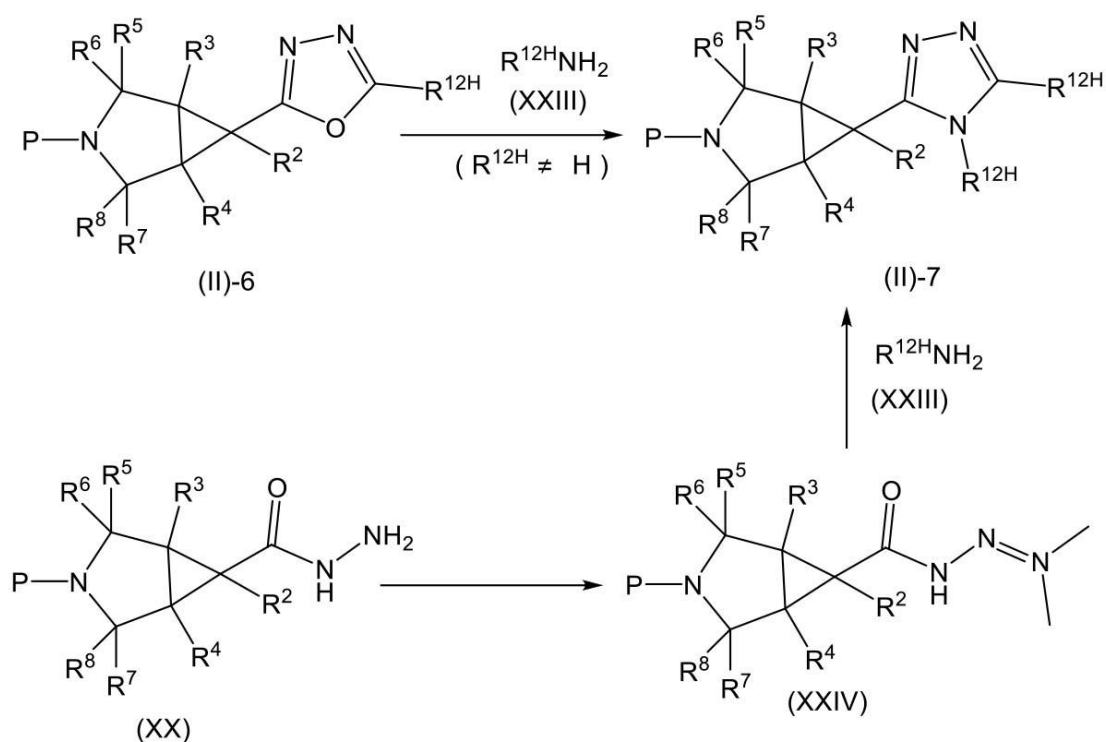
一般式 (XX) で表される化合物は、一般式 (IX) で表される化合物をアミド化反応させることにより製造可能である。

アミド化は、上記記載のスキーム I の一般式 (I) の調製と同様の方法で行うことができる。

【0153】

【化 87】

Scheme VIII



スキーム I における一般式 (II) 中の R^1 は、

10

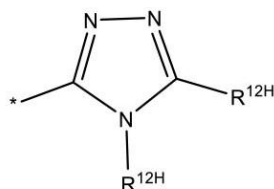
20

30

40

50

【化 8 8】



であり、一般式 (I I) は、スキーム V I I I 中、一般式 (I I) - 7 として記載することができる。

10

【0154】

一般式 (I I) - 7 で表される化合物は、一般式 (I I) - 6 で表される化合物と一般式 (X X I I I) で表される化合物とを置換反応させることにより製造可能である。

【0155】

置換反応は、溶媒（例えば、キシレン等）中、酸性触媒（例えば、T s O H 等）を用いて 1 2 0 °C から 1 5 0 °C で行うことができる。

一般式 (I I) - 7 で表される化合物は、一般式 (X X I V) で表される化合物と一般式 (X X I I I) で表される化合物とを 1, 3, 4 - トリアゾール環化反応させることにより製造することができる。

1, 3, 4 - トリアゾール環化反応は、酢酸を用いて 0 °C から 1 0 0 °C で行うことができる。

20

一般式 (X X I V) で表される化合物は、一般式 (X X) で表される化合物をヒドラゾノホルムアミド形成反応させることにより製造可能である。

【0156】

ヒドラゾノホルムアミド生成反応は、溶媒（例：アセトニトリル、D M F 等）中、1, 1 - ジメトキシ - N, N - ジメチルメタンアミンを用いて 1 0 0 °C から 1 2 0 °C で行うことができる。

【0157】

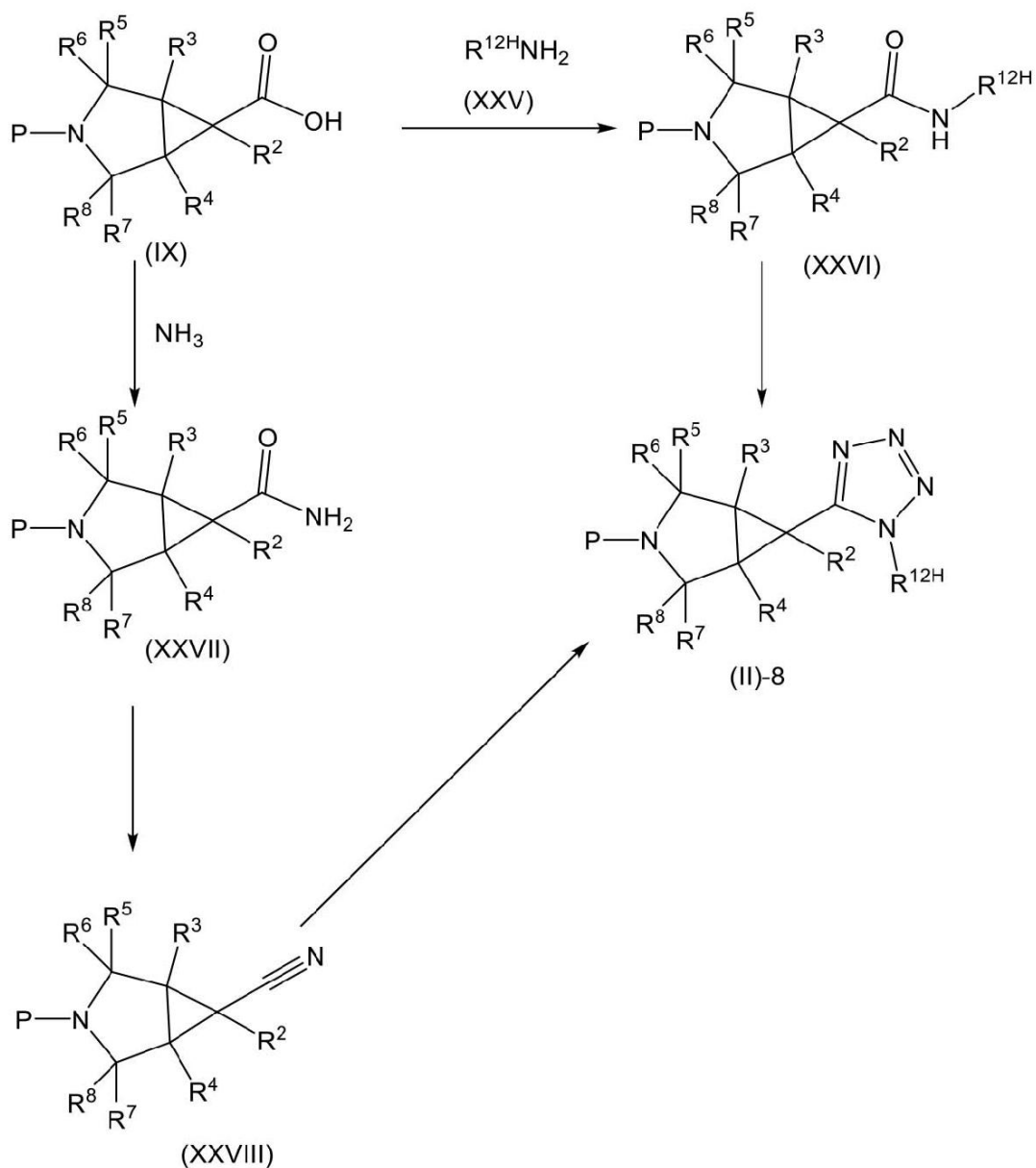
30

40

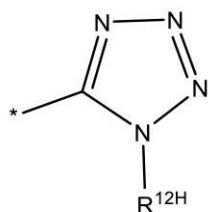
50

【化 8 9】

Scheme IX



スキーム I における一般式 (I I) 中の R^1 は、
【化 9 0】



を表し、一般式 (I I) は、スキーム I X 中、一般式 (I I) - 8 として記載することができる。

【0158】

一般式 (I I) - 8 で表される化合物は、一般式 (X X V I) で表される化合物を脱水のテトラゾール環化反応させることにより製造可能である。

脱水的テトラゾール環化反応は、溶媒（例えば、ジクロロメタン等）中、 TF_2O と TMSN_3 を用いて 0°C から 30°C で行うことができる。

【0159】

一般式（XXVI）で表される化合物は、一般式（IX）で表される化合物と一般式（XXV）で表される化合物とをアミド化反応させることにより製造可能である。

アミド化は、上記記載のスキームIの一般式（I）の調製と同様の方法で行うことができる。

式中 R^{12} は、水素原子（H）を表し、一般式（II）-8で表される化合物は、一般式（XXVII）で表される化合物をテトラゾール環化反応させることにより製造可能である。

テトラゾール環化反応は、溶媒（例えば、DMF等）中、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムを用いて 100°C から 140°C で行うことができる。

【0160】

一般式（XXVII）で表される化合物は、一般式（XXVI）で表される化合物をニトリル生成反応させることにより製造可能である。

ニトリル生成反応は、溶媒（例えば、DMF、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等）中で脱水剤（例えば、塩化シアヌル、塩化チオニルまたは五酸化ニリン等）を用いて 100°C から 140°C で行うことができる。

【0161】

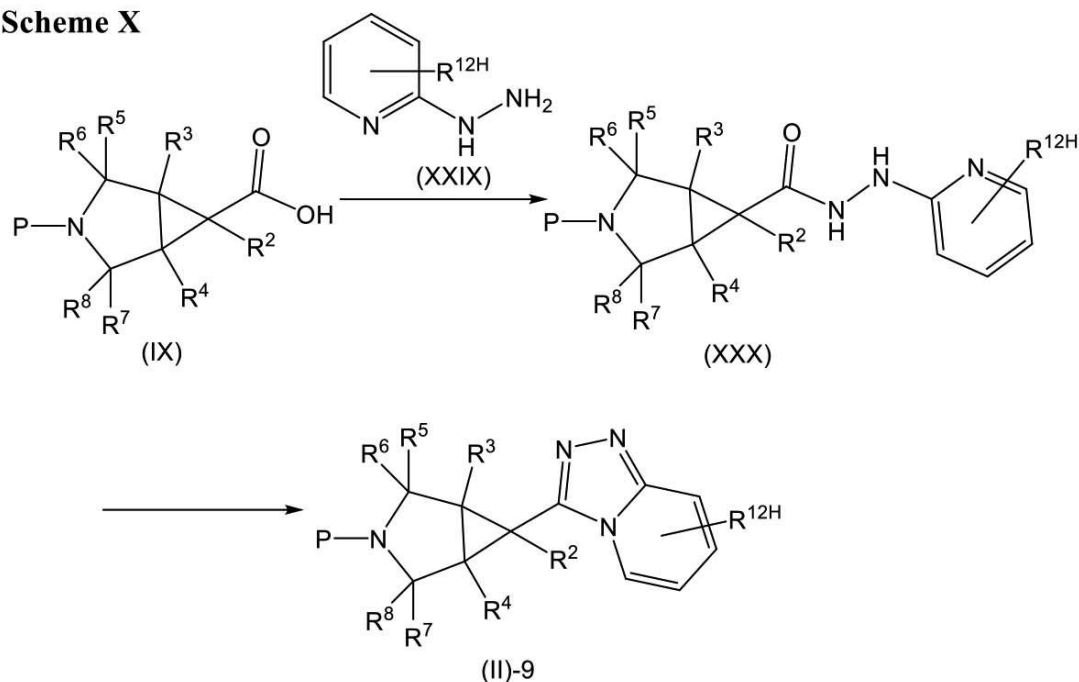
一般式（XXVII）で表される化合物は、一般式（IX）で表される化合物とアンモニアとをアミド化反応させることにより製造可能である。

アミド化は、上記記載のスキームIの一般式（I）の調製と同様の方法で行うことができる。

【0162】

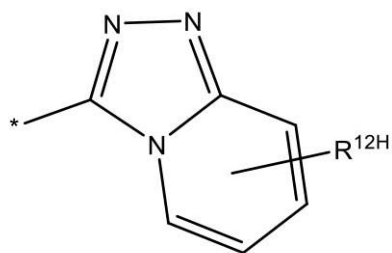
【化91】

Scheme X



スキームIにおける一般式（II）中の R^1 は、

【化 9 2】



を表し、一般式 (I I) は、スキーム X 中、一般式 (I I) - 9 と記載することができる。

【0163】

一般式 (I I) - 9 で表される化合物は、一般式 (X X X) で表される化合物を [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン環化反応させることにより製造可能である。

[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン環化反応は、溶媒 (例: アセトニトリル等) 中、バージェス試薬を用い、100℃から140℃で行うことができる。

【0164】

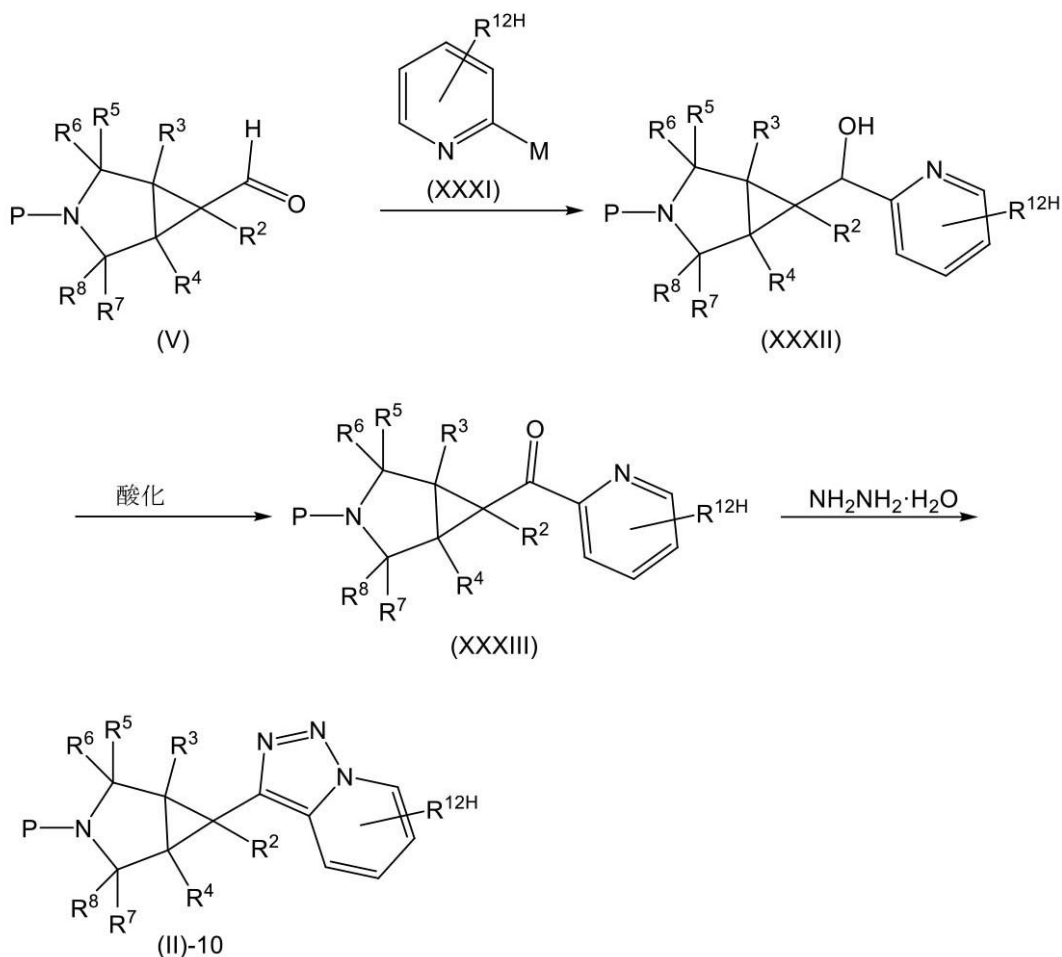
一般式 (X X X) で表される化合物は、一般式 (I X) で表される化合物と一般式 (X X I X) で表される化合物とをアミド化反応させることにより製造可能である。

アミド化は、上記スキーム I の一般式 (I) の調製と同様の方法で行うことができる。

【0165】

【化 9 3】

Scheme XI



10

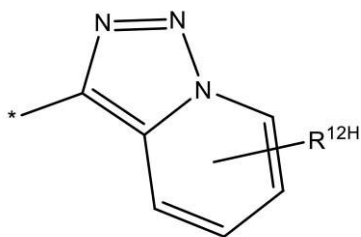
20

30

40

50

スキーム I における一般式 (I I) 中の R^1 は、
【化 9 4】



10

を表し、一般式 (I I) は、スキーム X I 中、一般式 (I I) - 1 0 と記載できる。

【0 1 6 6】

一般式 (I I) - 1 0 で表される化合物は、一般式 (X X X I I I) で表される化合物を [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン環化反応させることにより製造可能である。

[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン環化反応は、ヒドラジン水和物を用いて 5 0 °C から 7 0 °C で行い、続いて溶媒 (例えば、酢酸エチル等) 中、酢酸銅を 2 0 °C から 4 0 °C で処理することで行うことができる。

【0 1 6 7】

一般式 (X X X I I I) で表される化合物は、一般式 (X X X I I) で表される化合物を水酸基の酸化反応させることにより製造可能である。

20

水酸基の酸化反応は、上記スキーム I V の一般式 (I I) - 3 の調製と同様の方法で行うことができる。

【0 1 6 8】

一般式 (X X X I I) で表される化合物は、一般式 (V) で表される化合物と一般式 (X X X I) で表される化合物とを付加反応させることにより製造可能である。

付加反応は、上記スキーム I V の一般式 (X V) の調製と同様の方法で行うことができる。

【0 1 6 9】

式中、一般式 (I V)、(V I I I)、(X)、(X I)、(X I I I)、(X I V)、(X V I)、(X V I I I)、(X I X)、(X X I) - 1、(X X I) - 2、(X X I I I)、(X X V)、(X X V I I)、(X X I X) および (X X X I) で表される化合物は、市販品として入手することができるほか、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版 (Richard C. Larock, John Wiley & Sons 社、1999 年) 等に記載されている公知の方法により市販品から容易に調製することができる。

30

【0 1 7 0】

式中、一般式 (V) で表される化合物は、市販品として入手することができるほか、スキーム X I I に記載の方法により調製可能である。

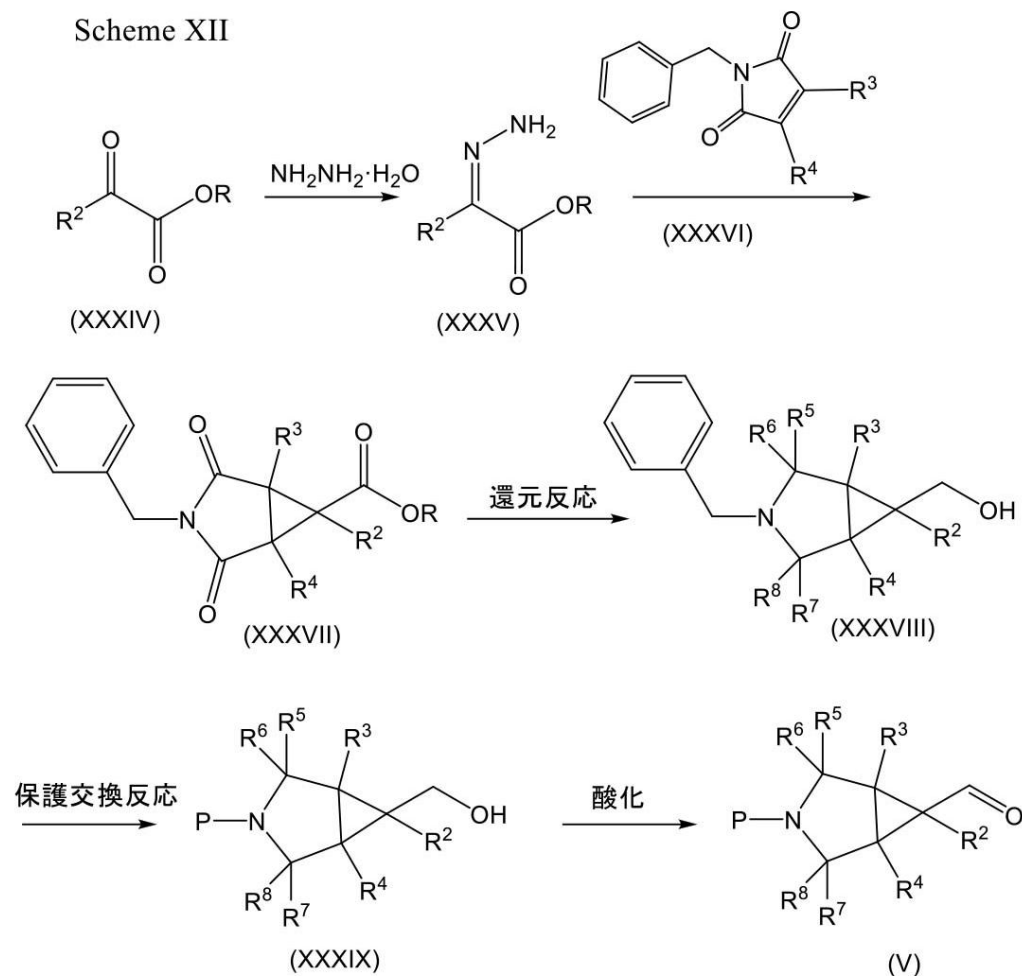
【0 1 7 1】

40

50

【化 9 5】

Scheme XII



式中、一般式 (V) で表される化合物は、一般式 (XXXIX) で表される化合物を水酸基の酸化反応させることにより製造可能である。

【0172】

水酸基の酸化反応は、上記スキームIVの一般式 (II) - 3 の調製と同様の方法で行うことができる。

【0173】

一般式 (XXXIX) で表される化合物は、一般式 (XXXVII) で表される化合物を保護交換反応させることにより製造可能である。

保護交換反応は、溶媒 (例えば、メタノール、EtOH または THF 等) 中、水素ガス、Pd 触媒 (例えば、Pd-C または $Pd(OH)_2-C$ 等) および $(Boc)_2O$ を用い、 $20^{\circ}C$ から $40^{\circ}C$ で実施可能である。

【0174】

一般式 (XXXVII) で表される化合物は、一般式 (XXXV) で表される化合物をエステル還元反応させることにより製造可能である。

エステルの還元反応は、溶媒 (例えば、THF、ジエチルエーテルまたは DME 等) 中、還元剤 (例えば、 $LiAlH_4$ 、DIBAL-H、Red-Al 等) を用いて $-20^{\circ}C$ から $20^{\circ}C$ で行うことができる。

【0175】

一般式 (XXXV) で表される化合物は、一般式 (XXXV) で表される化合物をイミド還元反応させることにより製造可能である。

イミド還元反応は、溶媒 (例えば、THF、ジエチルエーテルまたは DME 等) 中、ボラン還元剤 (例えば、 BH_3THF 錯体、 BH_3Me_2S 錯体または B_2H_6 等) を用いて

、20℃から80℃で行うことができる。

【0176】

一般式(XXXVII)で表される化合物は、一般式(XXXV)で表される化合物と一般式(XXXVI)で表される化合物とをシクロプロパン化反応させることにより製造可能である。

シクロプロパン化反応は、溶媒(例えば、ジオキサン等)中、二酸化マンガンを用いて20℃から100℃で行うことができる。

【0177】

一般式(XXXV)で表される化合物は、一般式(XXXIV)で表される化合物をヒドラゾン生成反応させることにより製造可能である。

ヒドラゾン生成反応は、0℃から40℃の水中でヒドラジン水和物と酢酸を用いて行うことができる。

【0178】

一般式(XXXIV)および(XXXVI)で表される化合物は、市販品として入手することができるほか例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版(Richard C. Larock, John Wiley & Sons社、1999年)等に記載されている公知の方法により、市販品から容易に調製可能である。

【0179】

ここで例示する反応では、水浴、油浴、砂浴、マイクロ波等の加熱手段が使用されてもよい。

【0180】

ここで例示する反応において、必要に応じて、重合体(ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレンおよびポリエチレングリコール等)に担持された固相支持試薬が使用されていてもよい。

【0181】

ここで例示する反応により得られた生成物は、通常の前製法、例えば、常圧もしくは減圧蒸留、シリカゲル、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂もしくはケイ酸マグネシウムを用いたクロマトグラフィー(高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーもしくはカラムクロマトグラフィー等)、または洗浄もしくは再結晶により精製することができる。精製は各反応工程の後、または一連の反応の後に行うことができる。

[毒性]

【0182】

本化合物は毒性が低く、したがって医薬品として安全に使用可能である。

[医薬品への適用]

【0183】

本化合物はKDM5阻害活性を有することから、哺乳動物、特にヒトにおけるKDM5関連疾患の予防および/または治療薬として使用可能である。

【0184】

このような疾患の例として、過増殖症、がん、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心血管疾患、多発性硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再狭窄、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー疾患、炎症、神経障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に伴う症状、免疫不全疾患、破壊性骨障害、増殖性疾患、感染症疾患、細胞死に伴う症状、トロンビン誘発血小板凝集、肝疾患、T細胞活性を伴う病的免疫状態、中枢神経系障害、骨髄増殖性疾患、パーキンソン病、レビー小体病、前頭側頭葉変性症、軽度認知機能障害、認知症、脳血管疾患、統合失調症、うつ病、不安障害、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥/多動性障害、学習障害、運動障害、強迫性障害、人格障害、睡眠障害、せん妄、筋萎縮性側索硬化症、発達障害、知的障害、心的外傷後ストレス障害、肝炎等を含む。

【0185】

特に、本化合物は、がん、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビ

10

20

30

40

50

一小体病、前頭側頭葉変性症、軽度認知障害、認知症、脳血管疾患、統合失調症、うつ病、不安障害、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥/多動性障害、学習障害、運動障害、強迫性障害、人格障害、睡眠障害、せん妄、筋萎縮性側索硬化症、発達障害、知的障害、心的外傷後ストレス障害または肝炎の予防および/または治療に有用である。本化合物は、がんおよびアルツハイマー病の予防および/または治療に特に適している。

【0186】

強いKDM5阻害活性を有することに加えて、本化合物は代謝安定性に優れており、脳内に高濃度で存在しうる。

【0187】

本化合物の薬理活性を評価するための試験方法の例としては、マウスの認知機能障害の改善の評価システムを含む。例えば、本化合物による認知障害の改善は、以下の方法を用いて評価することができる。

【0188】

マウス（16から23ヵ月齢の雄C57BL/6マウス（日本チャールス・リバー（株）））を用いる。被験物質およびその溶媒は1日1回2週間経口投与される。その後、実験装置としてビデオカメラがついているプラスチックケージ（ECONケージ、CLEO107、345mm×403mm×177mm、CLEAジャパン（株））を用いて、新規物体認識（NOR）試験により認知機能を評価する。評価は暗室で行い、光強度は実験装置近くで約20ルクスに調整する。動物を評価環境に馴化させるため、試験開始1時間以上前にマウスを評価室に移動させる。本試験は3日間にわたって実施される。1日目の実験装置への馴化のため、マウスをケージに入れ、10分間自由に行動させる。2日目の獲得試行では、ケージ上に2つの同一の物体（既知の物体）を置き、同じ方法で10分間行う。二つの物体をケージの長辺に平行な線上に離して置く。物体と二つの隣接面の内壁との距離は10cmである。3日目のテストトライアルでは、獲得試行で使用した物体の一つを異なる色と形状の新しい物体に置き換え、動物を10分間同じように行動させる。テストトライアルは、獲得試行の24時間後（許容範囲:23から25時間）に開始する。テストトライアルで記録したビデオ画像から、各対象物の探索時間を測定する。既知及び新規物体の探索時間から、総探索時間と新規物体認識率は、次式により算出される。

【0189】

総探索時間（秒）=既知物体の探索時間+新規物体の探索時間

認識指数（%）=100×（新規物体探索時間/全探索時間）

【0190】

本化合物の薬理活性を評価するための試験方法の例としては、癌細胞におけるクローン原性試験および細胞毒性試験が挙げられる。例えば、本化合物の癌細胞における有効性は、以下の方法により評価することができる。

【0191】

MCF-7、T47DおよびMBA-MB231ヒト乳癌細胞は、認証を受けた上でATCCから購入する。細胞は最大で10～12継代培養され、その後、購入以降液体窒素中で保存された初期継代の細胞と交換される。細胞は、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、2mM L-グルタミン、10%不活化ウシ胎児血清を含む高グルコースダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）内で接着させて増殖させる。細胞はインキュベーター内で37℃、5%CO₂で維持され、DMEMを取り除き、PBSで洗浄し、適量のトリプシン/EDTAで細胞を剥離して定期的に継代する。

【0192】

クローン原性試験では、本化合物の処置1時間後に、1cGy/sの等価吸収線量を得るために、200Vおよび6mAに設定したMLG300/6-D装置（Gillardoni）を用いて細胞をX線に暴露する。その後、細胞を回収して計数し、本化合物を含む増殖培地で希釈する。細胞株の倍加時間および照射線量に応じて適切な細胞数を4連で播種する。この播種から24時間後、本化合物を添加した培地を新鮮なDMEMと交換し、細胞を14日間培養する（少なくとも6回の細胞分裂を行うのに十分な時間）。この増殖

10

20

30

40

50

期間の後、細胞をPBSで2回洗浄し、その後固定し、0.3%メチレンブルーおよび80%エタノールからなる適量の溶液で室温にて30分間染色する。細胞をdd水で2回洗浄した後、ChemIDoc XRS+イメージングシステム (Bio-Rad) を用いて比色法でプレート进行を撮像する。DMSOおよび化合物試料のX線に対する放射線量応答曲線を生存率を用いて計算する。コロニー形成率と生存率は以下のように計算される。

コロニー形成率 = 計数コロニー数 / 播種細胞数

生存率 = コロニー形成率 / 擬似サンプルのコロニー形成率

【0193】

細胞毒性試験では、製造業者の説明書に従ってCell Counting Kit-8 (#CK04、DOJINDO) を使用する。MCF-7 T47DまたはMDA-MB 231細胞懸濁液 (5000 cells / 100 μL / well) を96ウェルプレートに分注する。24時間後、化合物またはDMSOを増殖培地に添加し、細胞に放射線を照射する。照射48時間後、プレートの各ウェルにCKK-8溶液10 μLを添加し、再び1時間培養する。450 nmの吸光度をVICTOR 2 1420リーダー (Perkin Elmer) を用いて測定する。

【0194】

本化合物の薬理活性を評価するための試験方法の例は、B型肝炎ウイルス抗原 (HBsAg) の阻害に関する初代培養ヒト肝細胞 (PHH) を用いた試験を含む。例えば、PHHアッセイにおける本化合物の有効性は、以下の方法を用いて評価することができる。

【0195】

初代培養ヒト肝細胞 (PHH) (バイオレクラメーションIVT) を、1%ペニシリン / ストレプトマイシン、4 pg / mLヒト組換えインスリン、2 mM GlutaMAX、15 mM HEPES、1 μMデキサメタゾン、5%ウシ胎児血清および0.2%抗生物質混合物を添加したウィリアム培地Eを含むプレート培地 (Life Technologies) を用いて、コラーゲンでコーティングしたフラスコに播種する。37°Cで4時間培養した後、細胞を、0.5%ペニシリン / ストレプトマイシン、6.25 pg / mLヒト組換えインスリン、6.25 pg / mLヒトトランスフェリン、6.25 ng / mL亜セレン酸、1.25 mg / mLウシ血清アルブミン、5.35 pg / mLリノール酸、2 mM GlutaMAX、15 mM HEPES、0.1 μMデキサメタゾン、2%ウシ胎児血清、2% DMSO、および0.2%抗生物質混合物を添加したウィリアム培地Eを含む維持培地 (Life Technologies) に切り替える。翌日、4%PEG 8000 (Promega) を添加した維持培地で、ジェノタイプD (AD38由来) HBVを1細胞当たり500ゲノム相当量PHHに感染させる。24時間培養後、細胞をウィリアム培地Eで3回洗浄し、新鮮な維持培地を添加する。感染後3日目に、感染PHH細胞を、最段階希釈された化合物またはDMSO (最終濃度1%) を含有する終容量125 μLの維持培地 (Life Technologies) でコラーゲンでプレコートした96ウェルプレートに、65000個 / ウェルの濃度で播種する。化合物を含む培地は2から3日ごとに補充する。12日間の培養後、HBsAg特異的な捕捉抗体と検出抗体ペアを用いたマルチプレックス化学発光 (Mesoscale discovery、MSD) アッセイで、上清に分泌されたHBsAgを測定する。EC50値は、用量反応曲線を4パラメータ方程式に当てはめ算出する。

【0196】

本化合物の薬理活性を評価するための試験方法の例は、社会的敗北ストレスモデルにおける抑うつ症状の改善の評価系が挙げられる。例えば、社会的敗北モデルにおける本化合物の有効性は、以下の方法を用いて評価することができる。

【0197】

実験には8週齢の雄DBA / 2マウスを用いる。社会的敗北ストレスをマウスに与える。試験マウスを非常に攻撃的なCD-1マウスケージに5分間入れる。この時、CD-1マウスは試験マウスを一方向的に攻撃する (身体的ストレス)。5分後、CD-1マウスと試験マウスを透明アクリル板で分離し、24時間維持する (心理的ストレス負荷)。この

10

20

30

40

50

プロセスは5日間続けて行う。化合物または溶媒は、毎日、社会的敗北ストレスの2時間前に経口投与する。その後、社会的相互作用試験とスクロース嗜好性試験を行う。

【0198】

社会的相互作用試験では、新規マウスとしてCD-1マウスを42cm四方の箱（ターゲットエリア）に入れる。試験マウス（DBA/2マウス）を箱に入れ、ターゲットエリアでの3分間の滞在時間をビデオトラッキングシステム（Any-Mazeソフトウェア）で測定する。うつ病動物では新規マウスとの接触時間が減少する。

【0199】

スクロース嗜好性試験では、1%スクロース溶液および常水を入れたボトルを同時に与える。4時間にわたって消費されるスクロース溶液および常水の量を測定し、スクロース水の消費割合（スクロース嗜好性）を快感消失の指標として用いる。動物は通常甘いスクロースを好むが、うつ病の状態である快感消失状態の動物ではスクロース嗜好性が減退する。

【0200】

本化合物を医薬用途に使用する場合、本化合物は、単剤で可以使用ことはもとより、例えば、（1）症状の予防、治療および/または改善のために本化合物の効果を補助および/または増強すること、（2）薬物動態および吸収を改善すること、本化合物の投与量を減量すること、および/または（3）本化合物の副作用を軽減することを目的として、以下に列挙するような有効成分を追加した配合剤としても使用することができる。

【0201】

本化合物をアルツハイマー病の予防および/または治療に用いる場合、本化合物と併用することができる薬剤としては、例えば、対症療法剤、例えば、M1およびM3ムスカリン受容体作動薬、またはアロステリック調整薬のようなコリン作動性伝達を修飾することが知られている薬剤、M2ムスカリン拮抗薬、M4作動薬または陽性アロステリック調整薬（PAMs）、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例：テトラヒドロアミノアクリジン、ドネペジル塩酸塩、リバスタグミン）、ニコチン受容体作動薬、またはアロステリック調整薬（例：α7作動薬、またはアロステリック調整薬、またはα4β2作動薬、またはアロステリック調整薬）、PPAR作動薬（例：PPARγ作動薬）、5-HT4受容体作動薬または部分作動薬、ヒスタミンH3拮抗薬、5-HT6受容体拮抗薬、または5-HT1A受容体リガンド、およびNMDA受容体拮抗薬または調整薬、5-HT2A拮抗薬、5-HT7拮抗薬、D1作動薬またはPAMs、D4作動薬またはPAMs、D5作動薬またはPAMs、GABA-Aα5逆作動薬または負のアロステリック調節薬（NAMs）、GABA-Aα2/3作動薬またはPAMs、mGluR2調節薬（PAMsまたはNAMs）、mGluR3PAMs、mGluR5 PAMs、PDE1阻害薬、PDE2阻害薬、PDE4阻害薬、PDE5阻害薬、PDE9阻害薬、PDE10阻害薬、GlyTL阻害薬、DAAO阻害薬、ASCI阻害薬、AMPA調節薬、SIRT1活性化薬または阻害薬、AT4拮抗薬、GalRL拮抗薬、GalR3リガンド、アデノシンA1拮抗薬、アデノシンA2a拮抗薬、a2A拮抗薬または作動薬、選択的および非選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRIs）、またはガンマーセクレターゼ阻害薬または調整薬のような潜在的疾患の修飾薬、アルファーセクレターゼ活性化薬または調整薬、アミロイド凝集阻害薬、アミロイド抗体、タウ凝集阻害薬、またはタウリン酸化/キナーゼ阻害薬、タウ脱リン酸化/ホスファターゼ活性化薬、ミトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ4（MKK4/MEK4/MAP2K4）阻害薬、c-Jun N末端キナーゼ（JNK）阻害薬、カゼインキナーゼ阻害薬、MK2（ミトジェン活性化プロテインキナーゼ2）阻害薬、MARK（微小管親和性調節キナーゼ）阻害薬、CDK5（サイクリン依存性キナーゼ5）阻害薬、GSK-3（グリコーゲンシンターゼキナーゼ3）阻害薬およびタウチューブリンキナーゼ1（TTBK1）阻害薬が挙げられる。併用薬の更なる例としては、カルシウムチャネル遮断薬、HMG-CoA（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA）還元酵素阻害薬（スタチン）および脂質低下薬、NGF（神経成長因子）模倣薬、抗酸化薬、GPR3リガンド、プラスミン活性化薬、ネ

10

20

30

40

50

プリライシン（NEP）活性化薬、IDE（インスリン分解酵素）活性化薬、メラトニンMT1および／またはMT2作動薬、TLX／NR2E1（テールレスX受容体）リガンド、GluRIリガンド、RAGE（終末糖化産物受容体）拮抗薬、EGFR（上皮成長因子受容体）阻害薬、FRL-1（ホルミルペプチド様受容体-1）リガンド、GABA拮抗薬、およびMICAL（casLと相互作用する分子）阻害薬、例えば酸化還元酵素阻害薬、CB1拮抗薬／逆作動薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、抗炎症薬（例えば、神経炎症の増強又は軽減により神経炎症の治療に使用できる薬剤）、アミロイド前駆体蛋白（APP）リガンド、抗アミロイドワクチンおよび／または抗体、アミロイドの排出および／または除去を促進または増強する薬剤、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害薬、EP2拮抗薬、11βHSD1（ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ）阻害薬、肝X受容体（LXR）作動薬またはPAM、リポ蛋白受容体関連蛋白（LRP）模倣薬、リガンド、増強薬および／または阻害薬、ブチリルコリンエステラーゼ阻害薬、キヌリン酸拮抗薬および／またはキヌレニンアミノトランスフェラーゼ（KAT）阻害薬、オーファニンFQ／ノシセプテン（NOP）／オピオイド様受容体1（ORL1）拮抗薬、興奮性アミノ酸輸送体（EAAT）リガンド（活性化薬または阻害薬）、プラスミノゲンアクティベーターインヒビター-1（PAI-1）阻害薬、コレステロール低下薬および／またはHMGCoA還元酵素阻害剤（スタチン）との併用で用いられるナイアシンおよび／またはGPR109作動薬もしくはPAM、ジメボリンまたは類似薬、抗ヒスタミン薬、金属結合／キレート薬、抗生物質、成長ホルモン分泌促進薬、コレステロール低下薬、ビタミンE、コレステロール吸収阻害薬、コレステロール排出促進薬および／または活性化薬、ならびにインスリン増加薬等が挙げられる。

10

20

【0202】

あるいは、例えばドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、フペルジンA、イデベノン、レバセカルニン塩酸塩、メマンチン塩酸塩、メマンチン塩酸塩／ドネペジル塩酸塩、ブタ脳蛋白由来蛋白質分解ペプチド画分、リバステグミン酒石酸塩、タクリン塩酸塩、アデュカヌマブ（遺伝子組換え）等との併用で使用することができる。

【0203】

本化合物と他の薬剤との併用剤は、両成分を一剤に含有する配合薬として投与してもよいし、別々の製剤を同一または異なる投与経路で投与してもよい。別々の製剤を同時に投与する必要はなく、時間差をもって順次投与してもよい。順次投与する場合には、投与順序または投与方法は特に限定されず、期待する有効性が得られるように適宜調整することができる。

30

【0204】

本化合物と併用される追加薬剤の用量は、その臨床用量または類似薬剤に応じて適宜増減することができる。なお、本化合物と追加薬剤との比率は、被験者の年齢、体重、投与方法、投与時間、対象疾患、病態等を考慮して適宜調整することができる。通常、1重量部の本化合物に対して他の薬剤を0.01から100重量部のまでの範囲で組み合わせることができる。他の薬剤は複数使用されてもよい。他の薬剤は、上記薬剤に加えて、上記薬剤と同様の作用機序を有するものでもよい。当該他の薬剤は、既知のものだけでなく、将来発見されるものも含む。

40

【0205】

本化合物の用量は、年齢、体重、病態、治療効果、投与方法、投与期間等によって異なる。本化合物は、成人に1回0.1mg～300mgの範囲で1日1回から数回経口投与してもよいし、成人に1回0.1mg～150mgの範囲で1日1回から数回非経口投与または1日1時間から24時間かけて静脈内に持続投与してもよい。

【0206】

上記のように、諸条件により用量が異なることから、上記用量未満で十分足りる場合もあれば、上記用量を超える量が必要な場合もある。

【0207】

本化合物を上記疾患の予防および／または治療のために単剤または他の薬剤との併用薬と

50

して使用する場合、有効成分である本化合物は、通常、種々の添加剤または溶剤等の医薬上許容される担体を用いて製剤化され、得られた製剤は、全身または局所、経口または非経口投与される。ここで、医薬上許容される担体とは、医薬製剤に一般的に使用される有効成分以外の物質を意味している。医薬上許容される担体は、好ましくは製剤の用量において薬理活性を示さず、無害であり、有効成分の治療効果を妨げない。医薬上許容される担体は、有効成分および製剤の有用性を高めたり、製剤化を容易にしたり、品質を安定化したり、使用性を向上させたりするために使用されてもよい。具体的には、”医薬品添加物辞典”2000年、薬事日報社（IPEC JAPAN版）に記載されている物質を必要に応じて適宜選択することができる。

【0208】

剤形としては、例えば、経口投与剤（例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤等）、口腔用剤（例えば、口腔用錠剤、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、口腔用含嗽剤等）、注射用製剤（例えば、注射剤等）、透析用製剤（例えば、透析用剤等）、吸入用剤（例えば、吸入剤等）、眼科用剤（例えば、点眼剤、眼軟膏剤等）、耳鼻科用剤（例えば、点耳剤等）、鼻科用剤（例えば、点鼻剤等）、直腸用剤（例えば、坐剤、直腸投与用半固形剤、浣腸剤等）、腔用剤（例えば、腔錠、腔坐剤等）、皮膚用剤（例えば、固形外用剤、液状外用剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤等）等を挙げることができる。

【経口投与剤】

【0209】

経口投与製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤等を挙げることができる。経口投与製剤は、製剤からの有効成分の放出が特に制御されない速崩壊性製剤と、腸溶性製剤や徐放性製剤等、製剤設計や製造方法を調整することで目的に応じて放出が制御される放出制御製剤に分類される。腸溶性製剤とは、有効成分の胃内での分解を抑制したり、有効成分による胃への刺激を軽減したりする目的で、胃内ではなく主に小腸で有効成分を放出するように設計された製剤をいう。腸溶性製剤は、一般的に、酸不溶性の腸溶性基剤をコーティングして製造される。徐放性製剤とは、投与頻度の低減または副作用の軽減を目的として、有効成分の放出速度、放出時間および放出部位を調節した製剤をいう。徐放性製剤は、通常、適切な徐放剤を用いて製造される。経口投与製剤のうち、カプセル剤、顆粒剤、錠剤には、服用を容易にしたり、有効成分の分解を防止する目的で糖類、糖アルコール、高分子化合物等の適切なコーティング膜が施されていてもよい。

（1）錠剤

【0210】

錠剤は、一定の形状をした経口投与の固形製剤である。錠剤の例としては、素錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠、多層錠、ドライコーティング錠等、一般に錠剤と呼ばれるものの他、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、可溶性錠等を挙げることができる。素錠は、通常、次の（a）、（b）または（c）の操作法によって製造することができる。

（a）有効成分に、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の添加剤を加え、水または結合剤を含む溶液を用いて適切な方法で造粒し、滑沢剤等と混合して圧縮成型した均質混合物とする。

（b）有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤等の添加剤を加えて混和して均質とした後、直接圧縮成型するか、または添加剤を加えた顆粒に有効成分、滑沢剤等を加えて混和して均質とした後、圧縮成型する。

（c）有効成分を賦形剤、結合剤等の添加剤と混和して均質混合物にした後、溶媒で湿潤混練し、一定の型に成型し、適切な方法で乾燥する。フィルムコーティング錠は、通常、素錠に高分子化合物等の適切な薄膜を施して製造することができる。糖衣錠は、通常、素錠に糖類または糖アルコールを含むコーティング膜を施して製造することができる。多層錠は、組成の異なる粉体顆粒を層状に積み重ね、適切な方法で圧縮成型して製造することができる。ドライコーティング錠は、内核錠を組成の異なる外層でコーティングして製造

10

20

30

40

50

することができる。錠剤は、適切な公知の方法で腸溶錠または徐放錠とすることができる。口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、および溶解錠は、添加剤を適切に選択することにより独自の機能を付与された錠剤であり、錠剤の上記製造方法に従って製造することができる。口腔内崩壊錠とは、口腔内で速やかに溶解または崩壊して服用する錠剤をいう。チュアブル錠とは、噛んで服用する錠剤のことである。発泡錠とは、速やかに発砲しながら水に溶解または分散する錠剤をいう。分散錠とは、水に分散して服用する錠剤をいう。また、溶解錠とは、水に溶かして服用する錠剤をいう。発泡錠は、適切な酸性物質、炭酸塩、炭酸水素塩等の添加剤を用いて製造することができる。

(2) カプセル剤

【0211】

カプセル剤は、有効成分を充填したカプセル剤皮または有効成分をカプセル基剤でコーティングした製剤である。カプセル剤の例としては、硬カプセル剤、軟カプセル剤等を挙げることができる。硬カプセル剤は、有効成分に賦形剤等の添加剤を加えて混和して均質としたり、または適切な方法で顆粒もしくは成型物を得た後、直接もしくは適切に成型した後にカプセル剤皮に添加することで製造することができる。軟カプセル剤は、有効成分と添加剤との混合物を、グリセリンやD-ソルビトール等を添加して可塑性を高めたゼラチン等の適切なカプセル基剤でカプセル化して一定の形状に成型することにより製造することができる。カプセルは、適切な公知の方法で、腸溶性カプセル剤または徐放性カプセル剤とすることができる。カプセル基剤には、着色剤、保存剤等が添加されてもよい。

(3) 顆粒剤

【0212】

顆粒剤は粒状の製剤である。顆粒剤の例として、一般に顆粒と呼ばれるものや発泡顆粒剤が挙げられる。顆粒は、通常、次の(a)、(b)または(c)の方法によって製造することができる。

(a) 有効成分を賦形剤、結合剤、崩壊剤等の添加剤と混和して均質混合物にした後、適切な方法で造粒する；

(b) 均質混合物を得るために、造粒した有効成分は、賦形剤等の添加剤と混合される；

(c) 造粒した有効成分を賦形剤などの添加剤と混和して均質混合物にした後、適切な方法で造粒する。顆粒には、必要に応じてフィルムを付けてもよいし、適切な公知の方法により腸溶性顆粒または徐放性顆粒としてもよい。発泡顆粒は、適切な酸性物質、炭酸塩、炭酸水素塩等の添加剤を用いて製造することができる。発泡顆粒とは、速やかに発砲しながら水に溶解または分散する顆粒である。また、粒子径を調整することにより、細粒化することもできる。

(4) 散剤

【0213】

散剤は、粉末状の製剤であり、通常、有効成分に賦形剤等の添加剤を混和して均質混合物とすることで製造できる。

(5) 経口服液剤

【0214】

経口服液剤は、液剤または流動性のある粘性ゲル剤である。傾向液剤の例として、一般に経口服液剤と呼ばれるものの他、エリキシル剤、懸濁剤、乳濁剤、リモナーデ剤等が挙げられる。経口服液剤は、一般的に有効成分に添加剤および精製水を加えて混和し、有効成分を均質に溶解、乳化または懸濁させ、必要に応じて製剤をろ過することにより製造される。エリキシル剤は、エタノールを含む澄明な経口服液剤で、味は甘く、芳香がある。エリキシル剤は、通常、固形の有効成分またはその浸出液を、エタノール、精製水、香料、白糖、糖類または甘味剤などに溶かし、ろ過やその他の方法で澄明な液体を得ることで製造することができる。懸濁剤とは、有効成分を微細かつ均質に懸濁した経口服液剤をいう。懸濁剤は、通常、固形の有効成分を懸濁化剤または添加剤と精製水もしくは油に懸濁し、適切な方法で全体を均質化することで製造することができる。乳濁剤とは、有効成分を微細かつ均質に乳化した経口服液剤をいう。乳濁液は、通常、液状の有効成分に乳化剤および精製水

10

20

30

40

50

を加え、適切な方法で全体を乳化し均質化することで製造することができる。リモナーデ剤とは、甘味および酸味を有する透明な経口液剤である。

(6) シロップ剤

【0215】

製剤としては、例えばシロップ剤が含まれる。シロップ剤は、糖類または甘味剤を含む粘性の液体または固体製剤である。その例は、シロップ用剤を含む。シロップ剤は、通常、有効成分を白糖、その他の糖類もしくは甘味剤の溶液、またはシロップ剤単剤を溶解、混和、懸濁もしくは乳化し、必要に応じて煮沸した後、加熱しながらろ過する。シロップ用剤とは、顆粒状または粉末状の剤形に水を加えてシロップとしたものであり、ドライシロップ剤と呼ばれることもある。シロップ用剤は、通常、添加物として糖類または甘味剤を使用し、顆粒剤または散剤の上記製法に準じて製造することができる。

10

(7) 経口ゼリー製剤

【0216】

経口ゼリー製剤は流動性のない成形ゲル製剤である。経口ゼリー製剤は、通常、有効成分に添加剤および高分子ゲル基剤を加えて混合することによりゲルを形成させ、適切な方法で一定の形状に成形することにより製造することができる。

【口腔用製剤】

(1) 口腔用錠剤

【0217】

口腔用錠剤は、口腔内に投与される一定の形状を有する製剤である。口腔用錠剤としては、例えば、トローチ剤、舌下錠、バッカル錠、付着錠、ガム錠等が挙げられる。口腔用錠剤は、通常、錠剤の製法に準じて製造することができる。トローチ剤とは、口腔内で徐々に溶解または崩壊し、口腔内または咽頭に局所塗布する口腔用錠剤をいう。舌下錠とは、舌下で速やかに溶解し、口腔粘膜から有効成分を吸収させるための口腔用錠剤をいう。バッカル錠とは、口腔粘膜から有効成分を吸収させるために、大臼歯と頬の間に徐々に溶ける口腔用錠剤をいう。付着錠とは、口腔粘膜に付着する口腔用錠剤をいう。また、ガム錠とは、噛んで有効成分を放出するための口腔用錠剤をいう。

20

(2) 口腔用スプレー剤

【0218】

口腔用スプレー剤は、有効成分を霧状、粉末状、泡状またはペースト状にスプレーする製剤である。口腔用スプレー剤は、通常、有効成分と添加剤とを溶媒等に溶解または懸濁し、必要に応じてろ過して液化ガスまたは圧縮ガスとともに容器に充填するか、有効成分と添加剤とを含む溶液または懸濁液を調製し、スプレーポンプを装着した容器に充填することで製造することができる。

30

(3) 口腔用半固形製剤

【0219】

口腔用半固形製剤は、口腔粘膜に用いる製剤である。口腔用半固形製剤としては、例えば、クリーム、ゲル、軟膏等を挙げることができる。口腔用半固形製剤は、通常、有効成分を添加剤と共に精製水やワセリンなどの油性成分中で乳化するか、また有効成分と添加剤を高分子ゲルや油脂等の基剤と混合して均質混合物とすることにより製造される。クリーム剤は、水中油型又は油中水型乳剤の半固形製剤を指し、油中水型乳剤の親油性製剤は、油性クリーム剤とも呼ばれる。クリーム剤は、通常、ワセリンもしくは高級アルコールまたはこれらと乳化剤等の添加剤との混合物から油相を調製し、精製水またはこれらと乳化剤等の添加剤との混合物から水相を調製し、油相または水相に有効成分を加え、両相を加熱し、油相と水相を均質になるまで混和して乳剤を得ることで製造できる。ゲルとは、ゲル製剤をいい、例えば、水性ゲル、油性ゲル等が挙げられる。水性ゲルは、高分子化合物と精製水等の添加剤に有効成分を溶解または懸濁し、加熱および冷却により架橋させるか、またはゲル形成剤を添加することで製造することができる。油性ゲルは、有効成分に、グリコールまたは高級アルコール等の液状の油基剤および添加剤を混合することにより製造することができる。軟膏剤とは、有効成分を基剤に溶解または分散させた半固形の製

40

50

剤をいう。軟膏剤としては、例えば、油脂性軟膏剤、水溶性軟膏剤等を含む。油脂性軟膏剤は、通常、油脂、ワックス、パラフィンを含む炭化水素等の油脂性基剤を溶かし、その中の有効成分を加熱、溶解または分散し、均質混合物とするために混合練合することで製造することができる。水溶性軟膏剤は、通常、マクロゴールのような水溶性基剤を溶かし、その中の有効成分を加熱、混合練合して均質混合物とすることで製造することができる。

(4) 含嗽剤

【0220】

経口含嗽剤は、口腔または咽頭に局所使用する液状製剤であり、使用時に溶解する固形製剤を含んでもよい。経口含嗽剤は、通常、有効成分を溶媒および添加剤に均質に溶解し、必要に応じてろ過することで製造することができる。使用時に溶解する固形製剤は、通常、錠剤および顆粒剤の上記製法に準じて製造することができる。

10

[注射用製剤]

(1) 注射剤

【0221】

注射剤は、溶液、懸濁液もしくは乳剤または用時溶解もしくは懸濁して用いる固形の無菌製剤であり、皮下、筋肉内または血管等の身体の組織および臓器に直接投与される。その例としては、一般に注射剤と呼ばれるもののほか、凍結乾燥注射剤、粉末注射剤、プレフィルドシリンジ、カートリッジ、輸液、埋め込み型注射剤、徐放性注射剤等が挙げられる。注射剤は、通例、次の(a)または(b)の方法によって製造することができる。

20

(a) 有効成分または有効成分と添加剤との混合物を、注射用水またはその他の水性溶媒もしくは非水性溶媒に溶解、懸濁または乳化し、注射剤容器に充てんした後、滅菌する；

(b) 有効成分または有効成分と添加剤との混合物を注射用水または他の水性溶媒もしくは非水性溶媒に溶解、懸濁または乳化し、無菌ろ過するか、無菌的に均質に調製し、注射剤用容器に充填して密封する。凍結乾燥注射剤を製造するには、通常、有効成分または有効成分を溶媒等の添加剤とともに注射用水で溶解し、無菌ろ過した後、注射剤容器に注射液を充填して凍結乾燥するか、または凍結乾燥専用容器で凍結乾燥して注射剤容器に充填する。粉末注射剤は、通常、粉末を得るため無菌ろ過法および晶析を用い、粉末を直接、または粉末と滅菌添加剤との混合物を注射剤用容器に充填することにより製造することができる。プレフィルドシリンジは、通常、有効成分または有効成分と添加剤の溶液、懸濁液もしくは乳剤をシリンジに充填することによって製造することができる。カートリッジとは、専用シリンジに充填される薬液を含むカートリッジ型の注射剤を指す。薬液を含むカートリッジは、通常、有効成分または有効成分の溶液、懸濁液もしくは乳剤と添加剤とをカートリッジに充填することにより製造可能である。輸液とは、静脈投与される通常100mL以上の注射剤をいう。埋め込み型注射剤とは、固形またはゲル状の注射剤であり、有効成分を長時間にわたって放出させるために、埋め込み型の器具を用いるか皮下または筋肉内の手術により用いられるものをいう。埋め込み型注射剤は、通常、生分解性高分子化合物を用いて、ペレット、マイクロスフェアまたはゲルを形成させることにより製造することができる。徐放性注射剤とは、有効成分を長時間にわたって放出させるために筋肉内に投与する注射剤であり、一般的には、有効成分を植物油に溶解もしくは懸濁させるか、または生分解性高分子化合物を用いてマイクロスフェア懸濁液を得ることにより製造することができる。

30

40

[透析用製剤]

(1) 透析用剤

【0222】

透析用剤は、腹膜透析または血液透析に使用される、使用時に溶解する液剤または固形製剤である。例えば、腹膜透析用剤、血液透析用剤等が挙げられる。腹膜透析用剤とは、腹膜透析に用いられる透析用無菌剤をいい、通常、有効成分と添加剤とを一定量の溶媒に溶解した溶液、または有効成分と添加剤との混合物を容器に充填し、密閉して、必要に応じて滅菌することにより製造することができる。用時溶解する固形製剤は、通常、上記記載の錠剤および顆粒の製法に準じて製造することができる。血液透析用剤とは、血液透析

50

に用いる透析用剤をいい、通常、有効成分および添加剤を一定量の溶媒に溶かした溶液、または有効成分および添加剤の混合物を容器に充填することにより製造することができる。用時溶解する固形製剤は、通常、上記記載の錠剤および顆粒の製法に準じて製造することができる。

〔吸入用製剤〕

(1) 吸入剤

【0223】

吸入剤は、有効成分のエアロゾルを吸入することによって気管支または肺に投与される製剤である。例えば、吸入用粉末剤、吸入用液状剤、吸入用エアロゾル等が挙げられる。吸入用粉末剤とは、固体粒子をエアロゾル状に所定量吸入させる製剤であり、通常、有効成分の微粒子を調製し、必要に応じて乳糖等の添加剤と混合して均質とすることにより製造することができる。吸入用液状剤とは、噴霧器等により投与される吸入用液状剤をいい、通常、有効成分を溶媒、適切な張化剤、pH調節剤等に均質に溶解または懸濁し、必要に応じてろ過することにより製造することができる。吸入用エアロゾル剤とは、容器に充填された有効成分の一定量を、噴射剤とともに噴霧する吸入用定量噴霧剤をいう。

10

〔眼用製剤〕

(1) 点眼剤

【0224】

点眼剤は、結膜囊などの眼組織に投与される無菌液剤または使用時に溶解または懸濁して無菌固形製剤である。点眼剤は、通常、有効成分と添加剤を一定量の溶媒等に溶解または懸濁させたもの、または有効成分と添加剤との混合物を容器に充填することにより製造することができる。

20

(2) 眼軟膏剤

【0225】

眼軟膏剤は、結膜囊等の眼組織に投与される半固形の無菌製剤であり、通常、ワセリン等の基剤と有効成分の溶液または微粉末との均質混合物を容器に充填して製造することができる。

〔耳科用製剤〕

(1) 点耳薬

【0226】

点耳剤は、外耳または中耳に投与される、使用時に溶解または懸濁して用いる液剤、半固形製剤または固形製剤である。点耳剤は、通常、有効成分と添加剤を一定量の溶媒等に溶解または懸濁したもの、または、有効成分と添加剤との混合物を容器に充填することにより製造することができる。

30

〔点鼻製剤〕

(1) 点鼻液

【0227】

点鼻剤は、鼻腔または鼻粘膜に投与される製剤であり、例えば、点鼻粉末剤、点鼻液等が挙げられる。点鼻粉末剤とは、鼻腔に投与する点鼻用の微細な粉末状の点鼻剤であり、通常、有効成分を適切な微細粉末として、必要に応じて有効成分と添加剤とを混合して均質混合物とすることにより製造することができる。点鼻液とは、液体または使用時に溶解または懸濁する固形の点鼻剤であり、鼻腔に投与される。点鼻液は、通常、有効成分を溶媒および添加剤に溶解または懸濁し、必要に応じてろ過することにより製造することができる。使用することができる点鼻液用添加剤としては、張化剤、pH調節剤等を挙げることができる。

40

〔直腸用製剤〕

(1) 坐剤

【0228】

坐剤は、直腸に投与し、体温で融解するか、または水に徐々に溶解もしくは分散することにより有効成分を放出する一定の形状の半固形製剤である。坐剤は、通常、有効成分と

50

分散剤および乳化剤等の添加剤との均質混合物を、加熱等により液化した基剤に溶解または均質に分散させ、容器に所定量を充填し、固化／成形して製造することができる。通常使用される坐剤の基剤としては、油脂性基剤や親水性基剤が含まれる。

(2) 直腸投与用半固形製剤

【0229】

直腸投与用の半固形製剤は、肛門周囲または肛門内に投与される製剤であり、例えば、直腸クリーム、直腸ゲル、直腸軟膏等が挙げられる。直腸投与用の半固形製剤は、通常、有効成分を添加剤と共に精製水およびワセリン等の油性成分中で乳化するか、または有効成分と添加剤を高分子ゲルまたは油脂からなる基剤と均質に混合して製造することができる。直腸クリームは、通常、ワセリン、高級アルコールまたはこれらと乳化剤等の添加剤との混合物から油相を調製し、精製水またはこれらと乳化剤等の添加剤との混合物から水相を調製し、油相または水相に有効成分を加え加熱し、油相と水相を混和して均質とし、乳濁液とする。直腸ゲルとは、ゲル製剤であり、例えば、水性ゲル、油性ゲル等が挙げられる。水性ゲルは、高分子化合物、精製水等の添加剤に有効成分を溶解または懸濁し、加熱および冷却に架橋させるか、またはゲル形成剤を添加することにより製造することができる。油性ゲルは、有効成分と、グリコール類または高級アルコールのような液状の油基剤および添加剤を混合することにより製造することができる。直腸軟膏は、有効成分を基剤に溶解または懸濁した半固形の製剤であり、例えば、油脂性軟膏剤、水溶性軟膏剤等が挙げられる。油脂性軟膏剤は、通常、油脂、ワックス、パラフィンを含む炭化水素等の油脂性基剤を、有効成分を加熱、溶解または懸濁し、混合、混練して均質混合物にして製造することができる。水溶性軟膏剤は、一般に、マクロゴールのような水溶性基剤を加熱により融解し、有効成分を混合混練して均質混合物とすることにより製造することができる。

(3) 浣腸剤

【0230】

浣腸剤は、肛門から投与する液体または粘性のゲル剤である。浣腸剤は、通常、精製水または適切な水性溶媒を用いて、有効成分を一定量の溶媒等に溶解または懸濁し、容器に充填することにより製造することができる。注腸剤に使用できる添加剤としては、分散剤、安定化剤、pH調整剤等を挙げることができる。

〔腔用製剤〕

(1) 腔錠

【0231】

腔錠は、一定の形状をした固形の製剤で、腔内に投与され、水に徐々に溶解または分散させることにより有効成分を放出する。

腔錠は、通常、上記の錠剤の製法に準じて製造することができる。

【0232】

腔坐剤は、一定の形状を有する半固形製剤であり、腔内に投与され、体温で融解または徐々に水に溶解または分散することにより有効成分を放出する。腔坐剤は、通常、上記の直腸坐剤等の製法に準じて製造することができる。

〔皮膚製剤〕

(1) 外用固形製剤

外用固形製剤は、頭皮または爪を含む皮膚に投与または塗布する固形製剤であり、例えば外用粉末散剤挙げられる。外用散剤とは、外用固形粉末製剤を指し、通常、有効成分と基剤等の添加剤とを混合して均質混合物とした後、粉末とすることにより製造することができる。

(2) 外用液剤

【0233】

外用液剤は、頭皮または爪を含む皮膚に投与する液状の製剤であり、例えば塗布剤、ローション剤等が挙げられる。外用液剤は、通常、有効成分を溶媒、添加剤等に溶解、乳化または懸濁し、必要に応じてろ過することにより製造することができる。塗布剤とは、皮膚にすりこむ液状または泥状の外用液剤を指す。ローション剤とは、有効成分を水性の液

中に溶解、乳化または微細に分散させた外用液剤を指す。ローション剤は、通常、有効成分、添加剤および精製水の溶液、懸濁液または乳濁液を調製して均質な製剤とすることで製造することができる。

(3) スプレー剤

【0234】

スプレー剤は、有効成分を霧状、粉末状、泡沫状またはペースト状に皮膚に噴霧する製剤であり、例えば、外用エアロゾル剤、ポンプスプレー剤等が挙げられる。スプレー剤は、通常、有効成分の溶液または懸濁液を調製し、必要に応じてろ過し、容器に充填することにより製造することができる。外用エアロゾル剤とは、容器に充填された液化ガスまたは圧縮ガスとともに有効成分を噴霧するスプレー剤を指す。外用エアロゾルは、通常、有効成分の溶液または懸濁液を調製し、液体噴射剤とともに連続噴射弁を取り付けた耐圧性容器に充填することによって製造することができる。外用エアロゾルには、分散剤や安定化剤などの添加剤を任意に添加してもよい。ポンプスプレー剤とは、容器内の有効成分をポンプにより噴霧するスプレー剤を指す。ポンプスプレー剤は、通常、有効成分と添加剤を溶解または懸濁し、ポンプを取り付けた容器に充填することにより製造することができる。

10

(4) 軟膏剤

【0235】

軟膏剤は、有効成分を基剤に溶解または分散させて皮膚に塗布する半固形製剤である。例えば、油脂性軟膏、水溶性軟膏等が挙げられる。油脂性軟膏は、通常、油脂、ワックス、パラフィンを含む炭化水素等の油脂性基剤を、有効成分を加熱、溶解または懸濁することにより融解し、混合、混練して均質混合物にすることで製造することができる。水溶性軟膏は、通常、マクロゴールのような水溶性基剤を加熱により融解し、有効成分を混合混練して均質混合物にすることにより製造することができる。

20

(5) クリーム剤

【0236】

クリーム剤は、水中油型または油中水型の乳剤の形をした半固形製剤であり、皮膚に塗布され、油中水型乳剤の脂溶性製剤は、油性クリームとも呼ばれる。クリーム剤は、通常、ワセリン、高級アルコールまたはこれらと乳化剤等の添加剤との混合物から油相を調製し、精製水またはこれらと乳化剤等の添加剤との混合物から水相を調製し、油相または水相に有効成分を加え、両相を加熱し、油相と水相を均質となるまで混和して乳化剤とすることで製造することができる。

30

(6) ゲル剤

【0237】

ゲル剤は、皮膚に塗布するゲル剤であり、例えば、水性ゲル剤、油性ゲル剤等が挙げられる。水性ゲル剤は、通常、高分子化合物および精製水等の添加剤に有効成分を溶解または懸濁させ、加熱および冷却により架橋させるか、またはゲル化剤を添加することにより製造することができる。油性ゲルは、有効成分と、グリコールまたは高級アルコールのような液状の油基剤および添加剤を混合することにより製造することができる。

(7) 貼付剤

【0238】

貼付剤は、皮膚に貼付する製剤であり、例えば、テープ、パップ剤等が挙げられる。貼付剤は、通常、有効成分と、高分子化合物またはその混合物である基剤とを均質に混合し、支持体またはライナー（離型材料）に広げて成形することにより製造することができる。貼付剤は、放出制御フィルムを用いて経皮吸収製剤とすることができる。貼付剤には、粘着剤または吸収促進剤等の添加剤を使用してもよい。テープ剤とは、少量の水を含有する基剤を含む貼付剤をいい、例えば、絆創膏等が挙げられる。テープ剤は、通常、樹脂、プラスチック、ゴム等の水に不溶な天然または合成の高分子化合物を基剤とし、有効成分または有効成分と添加剤との均質混合物を布上に展延またはプラスチックフィルム上に展延もしくは封入させ成形したものをを用いて製造することができる。テープ剤は、有効成分

40

50

と基剤または他の添加剤との混合物を、放出制御フィルム、支持体およびライナー（離型材料）からなる放出材料に組み入れ成形することによっても製造することができる。パップ剤とは、水を含有する基剤を含む貼付剤であって、通常、有効成分に、精製水、グリセリン等の液状の物質を混和して均質とするか、または、水溶性高分子、吸水性高分子等の天然または合成の高分子化合物に、有効成分に加えて精製水を混練して均質とし、布等に展延して成形することによって製造することができる。

【0239】

他に定義されない限り、ここで使用される全ての技術的、科学的用語および略語は、本発明の属する当業者が一般に理解しているものと同じ意味を有する。

【0240】

本明細書で明示的に引用された全ての特許文献及び非特許文献または参考文献の内容は、本明細書の一部として組み込むことができる。

【実施例】

【0241】

以下、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本発明の化合物名および実施例に示す化合物は、IUPAC命名法によって命名される。IUPAC命名法による命名は、例えば、ACD/Name（バージョン2019.2.0, Advanced Chemistry Development Inc.）、ACD/Name Batch（バージョン12.02.45356, Advanced Chemistry Development Inc.）またはChemDraw Professional（バージョン17.1.0.105または18.0.0.231, PerkinElmer Inc. から入手可能）を用いて行うことができる。以下の各実施例において、実施例の目的化合物名は実施例番号の後に記載し、当該化合物は「標記化合物」と呼ばれることもある。

分析法

【0242】

^1H NMRスペクトルはBruker DRX-400機器で記録され、残留する重水素化されていない溶媒（ ^1H NMRではそれぞれ7.26、2.50、3.31 ppmの CHCl_3 、DMSO、メタノール）を使用して校正した。化学シフト（ δ ）は百万分率（ppm）で示され、該当するNMR溶媒ピークを基準として、s（シングレット）、d（ダブルレット）、t（トリプレット）、q（カルテット）、それらの組み合わせ（つまり、tdはダブルレットのトリプレットを表わす）またはm（マルチプレット）およびbr s（ブロードシングレット）として、番号付きの図表に示される。

【0243】

使用した液体クロマトグラフィーMS分析法（LCMS）は以下のとおりである。；
一般的LCMS手順

方法1（Method 1）

Simadzu LC20-MS2010、50℃のAgilent Pursuit 5 C₁₈ 20×2.0mmを備える。移動相（A）：1.5mLのTFA-4Lの水；移動相（B）：0.75mLのTFA-アセトニトリル溶液。グラディエント：

グラディエントー時間	流速 mL/min	%A	%B
0.00	1.5	95	5
0.70	1.5	5	95
1.10	1.5	5	95
1.11	1.5	95	5
1.50	1.5	95	5

検出：MS、UV220、254nm。MSイオン化法：エレクトロスプレー(正イオン)。

方法2（Method 2）

Simadzu LC20-MS2010、50℃のXbridge Shield RP-18、5um、2.1×50mmを備える。移動相（A）：0.8mLのNH₃-水-

4 Lの水；移動相（B）：アセトニトリル。グラディエント：

グラディエントー時間	流速 mL/min	%A	%B
0.00	1.0	50	50
2.00	1.0	0	100
2.48	1.0	0	100
2.49	1.0	5	50
3.00	1.0	50	50

検出：MS、UV220、254nm。MSイオン化法：エレクトロスプレー(正イオン)。

カラム：X B r i d g e C₁₈ 3.5 μm、2.1 x 50 mm；

【0244】

10

使用した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）は以下のとおりである。

一般的HPLC手順

方法1（Method 1）

SHIMADZU 20A、40℃のUltimate C₁₈ 3.0 x 50 mm、3 μmを備える。移動相（A）：2.75 mLのTFA－4 Lの水；移動相（B）：2.5 mLのTFA－アセトニトリル。グラディエント：

グラディエントー時間	流速 mL/min	%A	%B
0.00	1.2	70	30
6.00	1.2	10	90
8.00	1.2	10	90
8.01	1.2	70	30
10.00	1.2	70	30

20

検出：MS、UV220、254nm。MSイオン化法：エレクトロスプレー(正イオン)。

方法2（Method 2）

SHIMADZU 20A、40℃のUltimate C₁₈ 3.0 x 50 mm、3 μmを備える。移動相（A）：2.75 mLのTFA－4 Lの水；移動相（B）：2.5 mLのTFA－アセトニトリル。グラディエント：

グラディエントー時間	流速 mL/min	%A	%B
0.00	1.2	90	10
6.00	1.2	20	80
8.00	1.2	20	80
8.01	1.2	90	10
10.00	1.2	90	10

30

検出：MS、UV220、254nm。MSイオン化法：エレクトロスプレー(正イオン)。

方法3（Method 3）

SHIMADZU LC20-MS2020, Xbridge Shield RP-18, 5 μm, 2.1 x 50 mm at 50 °C. Elution with A: 0.8 mL of NH₃・水 in 4 L water; B: アセトニトリル。グラディエント：

SHIMADZU LC20-MS2020、50℃のXbridge Shield RP-18 2.1 x 50 mm、5 μmを備える。0.8 mLのNH₃－水－4 Lの水；移動相（B）：アセトニトリル。グラディエント：

40

グラディエントー時間	流速 mL/min	%A	%B
0.00	0.8	90	10
6.00	0.8	20	80
6.50	0.8	20	80
6.51	0.8	90	10
7.00	0.8	90	10

検出：MS、UV220、254nm。MSイオン化法：エレクトロスプレー(正イオン)。

【0245】

50

使用したキラル超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）は以下のとおりである。；

キラルSFC手順

方法1（Method 1）

カラム：Chiral Pak AD-3 150×4.6mm I.D.、3 μm

移動相：A：CO₂、B：IPA（0.05% DEA）

アイソクラティック：40% B

流量：2.5 mL/min、カラム温度：40 °C

バックプレッシャー：100 バール

方法2（Method 2）

カラム：Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.、3 μm

移動相：A：CO₂、B：EtOH（0.05% DEA）

グラディエント：5%から40%のBで5分、40%から5%のBで0.5分、5%のBで1.5分ホールド

流量：2.5 mL/min

カラム温度：35 °C

ABPR：1500 psi

方法3（Method 3）

カラム：Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.、3 μm

移動相：A：CO₂、B：EtOH（0.05% DEA）

グラディエント：5%から40%のBで5分、40%から5%のBで0.5分、5%のBで1.5分ホールド

流量：2.5 mL/min

カラム温度：35 °C

ABPR：1500 psi

【0246】

略語

2-MeTHF＝2-メチルテトラヒドロフラン；

4A MS＝モレキュラーシーブス、4A；

DAST＝N，N-ジエチルアミノ硫黄三フッ化物；

DCM＝ジクロロメタン；

DE＝ジエチルエーテル；

DEA＝ジエチルアミン；

DIPEA＝ジイソプロピルエチルアミン；

DMF＝N，N-ジメチルホルムアミド；

DMP＝デス-マーティンペルヨージナン；

DMSO＝ジメチルスルホキシド；

dppf＝1，1'-フェロセンビス（ジフェニルホスフィン）；

EA＝酢酸エチル；

EDCI＝1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド；

HATU＝1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1，2，3-トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェイト；

MTBE＝メチル tert-ブチルエーテル；

NBS＝N-ブロモスクシンイミド；

NCS＝N-クロロスクシンイミド；

PE＝石油エーテル；

TBHP＝tert-ブチルヒドロパーオキシド；

TEA＝トリエチルアミン；

TFA＝トリフルオロ酢酸；

THF＝テトラヒドロフラン；

TLC＝薄層クロマトグラフィー

10

20

30

40

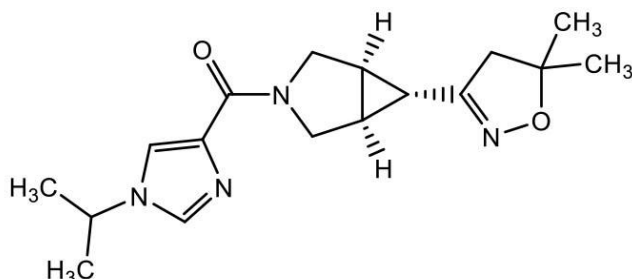
50

X-Phos = 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル。

【0247】

実施例1 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

【化96】



10

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(E) - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - ホルミル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (Pharmablock Inc., catalog No. PBG0012) (2 g, 9.47 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に、酢酸 (0.54 mL, 9.47 mmol, 1.0 eq)、酢酸カリウム (0.93 g, 9.47 mmol, 1.0 eq) を加えた。その後、混合物に塩化アンモニウム (0.47 mL, 11.36 mmol) を加えた。25℃にて2時間攪拌し、白色懸濁液を得た。反応混合物を水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (40 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (60 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧下で濃縮し、標記化合物を白色固体として得た。

20

TLC: R_f = 0.4、PE: 酢酸エチル = 3:1;

LC-MS Method1 0.694 分, MS (m/z) 170.8 (M - tBu, + H⁺);

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 0.5 H), 6.13 (d, J = 8.8 Hz, 0.5 H), 3.75-3.55 (m, 2 H), 3.50-3.35 (m, 2 H), 2.23-2.15 (m, 0.5 H), 2.10 (s, 1.5 H), 1.80 (brs, 1 H), 1.44 (s, 9 H)。

30

【0248】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - クロロ - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(E) - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (2.2 g, 9.72 mmol) のDMF (18.4 mL) 溶液に、N-クロロスクシンイミド (1363 mg, 10.21 mmol) を加え、混合液を20℃にて2時間攪拌した。当該混合液を水 (90 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、標記化合物を白色固体として得た。

40

LC-MS Method1 0.780 分, MS (m/z) 245.9 (M + H⁺)

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.42 (s, 1 H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.38 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 2.06 (s, 2 H), 1.76 (t, J = 3.2 Hz, 1 H), 1.45 (s, 9 H)。

【0249】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (100 m

50

g、0.38 mmol)、およびトリエチルアミン (0.19 mL、1.15 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液に、2-メチルプロプ-1-エン (0.72 mL、1.15 mmol) (15 % イソプロピルエーテル溶液) を加え、当該混合液を 20℃ にて 16 時間攪拌した。当該反応混合液を水 (20 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。有機層を食塩水 (20 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、標記化合物 (100 mg、0.356 mmol、収率 92.9%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.852 分, MS (m/z): 281 (M + H⁺)

¹H NMR (400 MHz, DIMETHYL SULFOXIDE-d₆) δ ppm 3.50 (d, J=11.1 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.91 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 1.40-1.38 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.23 (s, 6H)。

【0250】

(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩

tert-ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (100 mg、0.36 mmol) の塩酸/ジオキサン (2.0 mL、8.0 mmol、4.0 M) 混合液に、20℃ で 0.5 時間攪拌した。当該混合液を、濃縮し、標記化合物 (100 mg、0.46 mmol、収率 129%、クルード) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.232 分, MS (m/z): 181 (M - HCl + H⁺).

¹H NMR (400 MHz, DIMETHYL SULFOXIDE-d₆) δ ppm 9.53 (brs, 1H), 9.06 (brs, 1H), 3.40-3.26 (m, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.12 (brs, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.23 (s, 6H)。

【0251】

[(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩 (100 mg、0.46 mmol)、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (92 mg、0.6 mmol)、DIPEA (0.38 mL、2.31 mmol) の DMF (3.0 mL) 溶液に、HATU (194 mg、0.51 mmol) を加え、20℃ にて 16 時間攪拌した。当該混合液を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣を Prep-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (4 mg、0.012 mmol、収率 2.7%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) : δ ppm 1.38 (s, 6 H) 1.46 (t, J=3.5 Hz, 1 H) 1.51 (d, J=6.8 Hz, 6 H) 1.98 (br d, J=3.5 Hz, 1 H) 2.08 (br d, J=3.0 Hz, 1 H) 2.64 (s, 2 H) 3.62 (dd, J=12.5, 4.5 Hz, 1 H) 3.95 (dd, J=11.9, 3.6 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=12.5 Hz, 1 H) 4.36 (dt, J=13.5, 6.7 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=12.0 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1 H)

LCMS Method 1 0.65 分, MS (m/z) 317.0 [M+H⁺].

【0252】

実施例 2 [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

[(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (52.47 mg、0.42 mmol)、EDCI (79.76 mg、0.42 mmol) のピリジン (1.0 mL) 混合液に、(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩 (91 mg、0.42 mmol) を加えた。当

10

20

30

40

50

該懸濁液を20℃にて8時間攪拌した。当該反応混合液を減圧濃縮した。残渣をPrep-HPLC (NH₃) にて精製し、凍結乾燥して標記化合物 (17.45 mg、収率21.8%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 0.691 分, MS (m/z): 289.2 (M + H⁺).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.56 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 4.70 (d, J=12.05 Hz, 1 H), 4.19 (d, J=12.30 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J=12.05, 4.02 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.61 (dd, J=12.55, 4.27 Hz, 1 H), 2.64 (s, 2 H), 2.05 - 2.11 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H), 1.46 (t, J=3.39 Hz, 1 H), 1.38 (s, 6 H)。

【0253】

実施例3 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

エチル 1-エチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2-イソシアノアクリレート、およびエチルアミン (1608.2 mg, 35.67 mmol, 1.60 mL, 20 eq) の混合液を、40℃で16時間攪拌した。その後、当該溶液を減圧濃縮した。残渣をprep-TLC (PE:酢酸エチル=0:1、Rf=0.2) により精製し、標記化合物 (126 mg、クルード) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1: 0.259 分, MS (m/z): 168.8 (M + H⁺).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0254】

1-エチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-エチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートの水 (0.5 mL)、およびTHF (1.5 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (47.16 mg, 1.12 mmol, 1.5 eq) を加えた。当該懸濁液を40℃にて6時間攪拌した。当該残渣を水 (1 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mLx 4) で抽出した。得られた水層を塩酸水溶液 (1 N) でpH = 5まで酸性化した。合わせた有機層を濃縮し、次いで凍結乾燥して、標記化合物 (70 mg、クルード) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0255】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

1-エチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸のピリジン (1 mL) 混合液に、EDCI (95.54 mg, 0.50 mmol)、(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (72 mg, 0.33 mmol) を加えた。当該懸濁液を20℃にて16時間攪拌した。Prep-HPLC (NH₃) で溶液を精製し、凍結乾燥して、標記化合物 (23.69 mg、収率23.58%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 2.045分, MS (m/z): 303.2 (M + H⁺).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.54 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 3.94 (q, J=7.28 Hz, 2 H) 3.87 (dd, J=12.05, 4.02 Hz, 1 H) 3.54 (dd, J=12.55, 4.27 Hz, 1 H) 2.57 (s, 2 H) 2.00 (dt, J=7.47, 3.92 Hz, 1 H) 1.91 (br d, J=3.76 Hz, 1 H) 1.37 - 1.44 (m, 4 H) 1.30 (s, 7 H)。

【0256】

実施例4 (1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S,

6 r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン
メチル 1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

2, 2'-ビピリジン (618.79 mg、3.96 mmol)、酢酸銅 (720.01 mg、3.96 mmol)、および炭酸ナトリウム (840.54 mg、7.93 mmol) の DCE (30 mL) 懸濁液に、メチル 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (500 mg、3.96 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (681.15 mg、7.93 mmol) を加えた。当該混合液を 70℃ にて、酸素雰囲気下で 16 時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=1:4) は反応完了を示した。反応混合物を 23℃ に冷却した。固形物をろ過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。当該残渣をフラッシュカラム (PE → PE 中 20% 酢酸エチル) にて精製した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、標記化合物 (140 mg、0.8425 mmol、収率 21.249%) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 4H)。

【0257】

1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

メチル 1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (140 mg、0.84 mmol) の THF (3 mL)、および水 (1 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.06 mL、1.1 mmol) を加えた。得られた混合物を 20-25℃ にて 2 時間攪拌し、白色懸濁液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:4) は反応の完了を示した (Rf=0)。反応液を直接濃縮した。残渣を塩酸水溶液 (1 M) で酸性化し、その後、得られた有機層を凍結乾燥し、標記化合物 (120 mg、0.7887 mmol、収率 93.618%) を白色固体として得た。

【0258】

(1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (120 mg、0.79 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に HATU (361.82 mg、0.95 mmol)、トリエチルアミン (0.51 mL、3.94 mmol)、および (1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (142.16 mg、0.79 mmol) を加えた。得られた混合物を 20-25℃ にて 14 時間攪拌した。残渣を Prep-HPLC (塩酸) にて精製した。合わせた有機層を濃縮し、次いで凍結乾燥して、淡黄色ガムとして標記化合物 (4.8 mg、0.0137 mmol、収率 1.7347%) を得た。

LC-MS Method1: 315.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.68 - 8.33 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 4.10 - 3.84 (m, 3H), 3.60 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.16 - 1.99 (m, 2H), 1.44 (br s, 1H), 1.24 (s, 7H), 1.07 (d, J=6.5 Hz, 4H)。

【0259】

実施例 5 (1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

エチル 1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2-イソシアノアクリレート (400 mg、2.38 mmol) およびシクロブタンアミン (1.02 mL、11.89 mmol) の混合液を、16 時間、50℃ で加熱した。当該混合液を減圧下で濃縮後、残渣をフラッシュカラム (PE 中 0-100% 酢酸エチル, 0.5% アンモニア水溶液) で精製し、標記化合物 (420 mg、2.1624 mmol、収率 90.923%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.568 分, MS (M/Z) 194.9 (M + H⁺)。

【0260】

10

20

30

40

50

1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (100 mg、0.5100 mmol) の THF (0.8578 mL)、および水 (1.0722 mL) 混合液に、水酸化リチウム-水和物 (0.09 mL、1.54 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 20℃ で 3.5 時間撹拌した。TLC (100% 酢酸エチル) は新しいスポット ($R_f=0$) を示し、反応物は完全に消費された。水層を DCM (3 mL×2) で洗浄し、塩酸水溶液 (1 N) で、pH = 2 に酸性化した。残留水溶液を凍結乾燥し、標記化合物 (160 mg、0.9628 mmol、収率 187.01%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.77 (s, 1 H)、8.03 (s, 1 H)、4.85-4.75 (m, 1 H)、2.50-2.40 (m, 2 H)、2.40-2.30 (m, 2 H)、1.90-1.75 (m, 2 H)。
【0261】

(1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

エチル 1-シクロブチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (110 mg、0.5400 mmol) の DMF (0.9736 mL 混合液に、HATU (247.8 mg、0.6500 mmol)、DIPEA (0.45 mL、2.7 mmol)、(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (97.36 mg、0.5400 mmol) を加えた。得られた混合液を 20℃ にて 4 時間撹拌した。当該反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×2) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物を Prep-TLC (酢酸エチル/メタノール=10/1)、次いで Prep-HPLC (NH_3) で精製し、凍結乾燥して、標記化合物 (12.15 mg、0.0370 mmol、収率 6.8494%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1:328.9

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.03 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.75 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.12 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.99 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.66 (br s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.57 (t, $J=8.7$ Hz, 4H), 2.25 (br d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.44 (s, 6H)。

【0262】

実施例 6 [1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-1H-イミダゾール-4-イル] [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

エチル 1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (100 mg、0.5900 mmol) の 1-ブタノール (0.40 mL) 溶液にビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-アミン (284.42 mg、2.38 mmol)、トリエチルアミン (0.58 mL、4.46 mmol) を加えた。得られた混合液を 76℃ で 16 時間加熱した。当該反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (100 mg、粗生成物) を黄色油状物として得た。

【0263】

1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (100 mg、0.4800 mmol) の水 (1 mL)、およびメタノール (0.80 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.06 mL、0.9700 mmol) を加えた。当該反応液を 25℃ で 16 時間撹拌した。水層を DCM (3 mL×2) で洗浄し、HCl (1 N) で pH = 2 に酸性化した。水溶液を凍結乾燥し、標記化合物 (50 mg、0.2806 mmol、

粗生成物)を淡黄色固体として得た。

【0264】

[1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]
[(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン
 1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (59.54 mg、0.2800 mmol) の DMF (1.1.1 0.50 mL) 溶液に HATU (137.86 mg、0.3600 mmol)、DIPEA (0.18 mL、1.11 mmol)、(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (50 mg、0.2800 mmol) を加えた。
 得られた混合液を 20℃ にて 4 時間攪拌した。当該反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×2) で抽出した。有機層を分取し、食塩水 (8 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物を prep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (2.4 mg、0.0071 mmol、収率 2.5416%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.76 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.53 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 3.93 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.81 (br dd, J=3.6, 11.9 Hz, 1H), 3.47 (br dd, J=3.6, 11.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.40 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.26 - 1.25 (m, 1H), 1.25 (s, 5H)。

【0265】

実施例 7 (1-シクロペンチル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

エチル 1-シクロペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (200 mg、1.19 mmol) およびシクロペンチルアミン (0.58 mL、5.95 mmol) の混合液を 50℃ で 16 時間加熱した。当該混合液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0-100% 酢酸エチル, 0.5% アンモニア水溶液) で精製し、標記化合物 (240 mg、1.1524 mmol、収率 96.912%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.668 分, MS (M/Z) 209.1 (M+H⁺)。

【0266】

1-シクロペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-シクロペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (100 mg、0.4800 mmol) の THF (0.80 mL)、および水 (1 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (0.08 mL、1.44 mmol) を加えた。25℃ にて 3.5 時間攪拌した。水層を DCM (3 mL×2) で洗浄し、塩酸水溶液 (1 N) で pH = 2 に酸性化した。残留水溶液を凍結乾燥し、標記化合物 (150 mg、粗生成物) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H)。

【0267】

(1-シクロペンチル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

1-シクロペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (60.38 mg、0.2800 mmol) の DMF (0.50 mL) 溶液に HATU (137.86 mg、0.3600 mmol)、DIPEA (0.18 mL、1.11 mmol)、および (1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (50 mg、0.2800 mmol) を加えた。20℃ にて 4 時間攪拌した。反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×2) で抽出した。有機層を分取し、食塩水 (8 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。

。クルードの油状物を *pre-p-TLC* (酢酸エチル/メタノール=10/1)、次に *Prep-HPLC* (NH_3) で精製し、標記化合物(11mg, 0.0321mmol, 収率4.6614%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.78 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.66-4.51 (m, 2H), 3.93 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.81 (br d, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.47 (br d, $J=11.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.19-2.03 (m, 3H), 1.99 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.79 (br s, 4H), 1.64 (br s, 152H), 1.25 (s, 7H)。

【0268】

実施例8 (1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン

10

エチル 1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (200 mg, 1.19 mmol) およびシクロヘキシルアミン (0.68 mL, 5.95 mmol) の混合液を 50 °C で 16 時間加熱した。当該混合液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE 中 0-100% 酢酸エチル, 0.5% アンモニア水溶液) で精製し、標記化合物 (280 mg, 1.2597 mmol, 収率 105.93%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.719 分, MS (m/z) 223.1 ($M + H^+$).

【0269】

1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

20

エチル 1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (110 mg, 0.4900 mmol) の THF (0.80 mL)、および水 (1mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (0.09 mL, 1.48 mmol) を加え、25°C にて 5 時間攪拌した。TLC (100% 酢酸エチル) は新しいスポット ($R_f=0$) を示し、反応液は完全に消費された。水層を DCM (3mL×2) で洗浄し、塩酸水溶液 (1N) で pH = 2 に酸性化した。残留水溶液を凍結乾燥し、標記化合物 (190 mg, 粗生成物) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol-d_4) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 1H)。

【0270】

30

(1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン

1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (64.27 mg 0.2800 mmol) の DMF (0.50 mL) 溶液に HATU (106.05 mg, 0.2800 mmol)、DIPEA (0.18 mL, 1.11 mmol)、および (1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (50 mg, 0.2800 mmol) を加えた。20°C にて 4 時間攪拌した。当該反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×2) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。当該クルードの油状物を *pre-p-TLC* (酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製し、次に凍結乾燥し、標記化合物 (9.5 mg, 0.0267 mmol, 収率 9.6077%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.77 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.58 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.93 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.80 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.05 (br s, 1H), 1.95 (br d, $J=12.3$ Hz, 3H), 1.80 (br d, $J=13.3$ Hz, 2H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.25 (s, 7H)。

【0271】

実施例9 [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]

50

[1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

エチル 1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

1,1,1-トリフルオロ-2-プロパンアミン (403.4 mg、3.57 mmol) の 2-MeTHF (3 mL、1.19 mmol) 溶液に -78℃ で n-ブチルリチウム (1.43 mL、3.57 mmol) を加えた。 -78℃ にて 15 分間攪拌後、エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (200 mg、1.19 mmol) を加えた。 25℃ で 0.5 時間加温し、黒色溶液を得た。 当該反応液をエタノール (5 mL) に注ぎ、濃縮した。 粗生成物をフラッシュカラム (PE → PE 中 100% 酢酸エチル) で精製した。 得られた残渣を prep-TLC (酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (50 mg、0.2117 mmol、収率 17.802%) を褐色油状物として得た。

【0272】

1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (50 mg、0.2100 mmol) の THF (1.5 mL)、および水 (0.3 mL、16.67 mmol) 溶液に水酸化リチウム-水和物 (26.65 mg、0.6400 mmol) を加えた。 20℃ にて 3 時間攪拌し、黒色溶液を得た。 LCMS の結果、出発物質 (50 mg、0.2100 mmol) は残存していた。 当該混合液を 40℃ にて 12 時間攪拌し、黒色溶液を得た。 反応液を直接濃縮した。 得られた水層を 1N HCl 水溶液で pH = 5-6 に酸性化した。 凍結乾燥して標記化合物 (30 mg、0.1441 mmol、収率 68.086%) を褐色固体として得た。

【0273】

[(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル][1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (30 mg、0.1400 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に HATU (66.12 mg、0.1700 mmol)、および DIPEA (0.12 mL、0.7200 mmol) を加えた。 当該混合液を 30 分間攪拌した。 その後、(1R,5S,6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (36.48 mg、0.1400 mmol) を加えた。 当該混合液を 25℃ にて 3 時間攪拌し、褐色溶液を得た。 反応液を直接濃縮した。 残渣を Prep-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (16.87 mg、0.0455 mmol、収率 17.802%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 371.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.72 (1 H, s) 7.53 (1 H, s) 4.59 - 4.78 (2 H, m) 4.19 (1 H, dd, J=12.80, 5.77 Hz) 3.95 (1 H, dd, J=12.05, 7.91, 4.14 Hz) 3.63 (1 H, br d, J=12.30 Hz) 2.65 (2 H, s) 2.09 (1 H, m d, J=3.76 Hz) 2.01 (1 H, m d, J=6.53 Hz) 1.76 (3 H, d, J=7.28 Hz) 1.44 - 1.50 (1 H, m) 1.38 (6 H, s)。

【0274】

実施例 10 [(1R,5S,6S)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル][1-[(2S)-3-メチルブタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

(R)-2-メチル-N-[(1E)-2-メチルプロピリデン]-2-プロパンスルフィナミド

(R)-t-BuS(O)NH₂ (8403.83 mg、69.34 mmol) の THF (36.369

mL) 溶液に20℃にて2-メチルプロパナール (6.3 mL、69.34 mmol) およびチタン (IV) エトキシド (21.57 mL、104.01 mmol) を加えた。得られた混合液を60℃にて0.5時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (3 mL) を滴下し、20℃で5分間攪拌した後、セライトでろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (8330 mg、47.521 mmol、収率68.53%) を白色固体として得た。そのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1 0.825 分, MS (m/z) 176.2 (M + H⁺)。

【0275】

(R) - 2 - メチル - N - [(2S) - 3 - メチル - 2 - ブタニル] - 2 - プロパンスルフィナミド

(R) - 2 - メチル - N - [(1E) - 2 - メチルプロピリデン] - 2 - プロパンスルフィナミド (2500 mg、14.26 mmol) の-40℃に冷却したTHF (30 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロマイド (5.7 mL、17.11 mmol) を滴下した。反応液を-40℃で3時間攪拌した後、13時間かけて20℃まで徐々に昇温した。TLC (DCM/酢酸エチル=6/1、RF=0.3) は2つの新しいスポットを示した。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mLx2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.35-3.10 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.886 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.871 (d, J = 6.8 Hz, H)。

【0276】

(2S) - 3 - メチル - 2 - ブタンアミン

(R) - 2 - メチル - N - [(2S) - 3 - メチル - 2 - ブタニル] - 2 - プロパンスルフィナミド (2200 mg、11.5 mmol) の塩酸/メタノール溶液 (10 mL、40 mmol) を20℃で4時間攪拌し、無色の溶液を得た。当該反応混合物を減圧蒸留させ、白色固体を得た。。トルエン/PE=1/6でトリチュレートし、標記化合物 (1350 mg、10.921 mmol) を白色固体として得た。

【0277】

エチル 1 - [(2S) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート

5 mLのマイクロウェーブバイアルに、(2S) - 3 - メチル - 2 - ブタンアミン (500 mg、4.04 mmol)、エチル (2Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリレート (680.27 mg、4.04 mmol)、1-ブタノール (3 mL)、およびトリエチルアミン (0.84 mL、6.07 mmol) を加えた。当該反応混合液にマイクロウェーブを130℃で1時間照射し、褐色溶液を得た。水(30 mL)を加え、酢酸エチル(30 mLx2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィーで (PE/酢酸エチル=10/1→3/2) で精製し、標記化合物 (161 mg、0.7657 mmol、収率18.931%) を褐色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.691分, MS (m/z) 211.2 (M+H⁺) 。

【0278】

1 - [(2S) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

エチル 1 - [(2S) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート (150.0 mg、0.7600 mmol) の1, 4 - ジオキサン (3 mL) 攪拌溶液に水酸化リチウム-水和物 (48.11 mg、1.15 mmol) 溶液を加えた。20℃にて4時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mLx2) で抽出した。凍結乾燥し、標記化合物 (110 mg、0.6037 mmol、収率78.98%) を褐色固体として得た。

LC-MS Method1 0.306 分, MS (m/z) 183.0 (M+H⁺) 。

【0279】

[((1R, 5S, 6S) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ - 3 - イル) {1 - [(

2 S) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル} メタノン

1 - [(2 S) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 mg、0.5500 mmol)、および H A T U (251.76 mg、0.6600 mmol) の D M F (3 mL) 攪拌溶液に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.47 mg、2.74 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン 塩酸塩 (138.94 mg、0.5500 mmol) を加え、20 °C で 16 時間攪拌し、黄色溶液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。当該粗生成物を P r e p - H P L C (N H ₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (108.71 mg、0.3156 mmol、収率 57.509%) を白色固体として得た。

10

LC-MS Method1: 345.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.61 (d, J=1.00 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.25 Hz, 1H), 4.76 (br d, J=12.05 Hz, 1H), 4.18 (d, J=12.55 Hz, 1H), 3.94 (br d, J=4.02, 11.80 Hz, 1H), 3.84 (quin, J=7.09 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=4.27, 12.55 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.07 (br dd, J=3.51, 7.28 Hz, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.47 (d, J=6.78 Hz, 4H), 1.36 (s, 6H), 0.96 (d, J=6.78 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.53 Hz, 3H)。

[0 2 8 0]

実施例 11 { 1 - [(2 R) - ブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル}

20

[((1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

エチル 1 - [(2 R) - ブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート

エチル (2 Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリレート (300 mg、1.78 mmol) と (2 R) - 2 - ブタンアミン (0.54 mL、5.35 mmol) の混合物を 50 °C で 16 時間攪拌し、褐色混合物を得た。T L C (P E : 酢酸エチル = 1 : 1) は、新しいスポット (R_f = 0.2) を検出した。濃縮し残渣を得た。当該残渣をフラッシュカラム (P E : 酢酸エチル = 1 : 0 → 1 : 4) で精製し、標記化合物 (240 mg、1.2229 mmol、収率 68.562%) を褐色固体として得た。

30

LC-MS Method1 0.586 分, MS (m/z) 196.9 (M + H⁺)。

[0 2 8 1]

1 - [(2 R) - ブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

エチル 1 - [(2 R) - ブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート (240 mg、1.22 mmol) の T H F (3 mL)、および水 (1.5 mL) 混合物に、水酸化リチウム - 水和物 (0.11 mL、1.83 mmol) を加えた。当該反応液を 25 °C にて 16 時間攪拌し、黄色の混合液を得た。T L C (P E : 酢酸エチル = 1 : 1) から出発物質の大部分が消費されることが示された。当該反応液を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (8 mL x 5) で抽出した。当該水層を塩酸水溶液 (1 N) で p H = 4 に酸性化した。得られた水層を減圧乾燥し、標記化合物 (200 mg、1.1891 mmol、収率 97.236%) (クロード) を黄色油状物として得た。

40

[0 2 8 2]

{ 1 - [(2 R) - ブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル} [((1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン 塩酸塩 (70 mg、0.3900 mmol) の D M F (1 mL) 溶液に、1 - [(2 R) - ブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (65.32 mg、0.3900 mmol)、D I P E A (0.26 mL、1.55 mmol)、および H A T U (178.16 mg、0.4700 mmol) を加えた。当該反応混合

50

液を25℃にて16時間攪拌し、褐色混合液を得た。当該反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をPrep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を合わせて、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥し、凍結乾燥して標記化合物 (4.09 mg、0.0108 mmol、収率2.7864%) を黄色固体として得た。

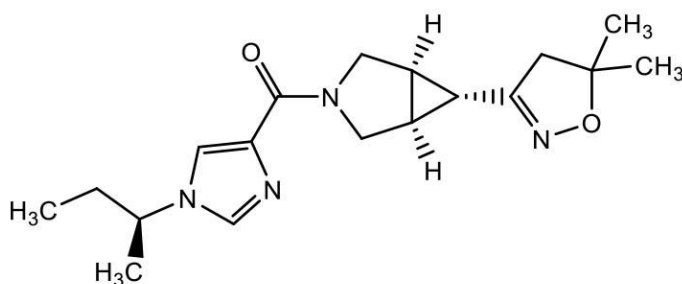
LC-MS Method1: 331.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.91 (br s, 1 H), 8.19 (br s, 1 H), 4.31 - 4.44 (m, 1 H), 4.15 (br d, J=11.3 Hz, 1 H), 3.96 (br d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.90 (br d, J=9.0 Hz, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 1 H), 2.65 (s, 2 H), 2.16 (br d, J=3.3 Hz, 1 H), 2.07 (br d, J=3.5 Hz, 1 H), 1.82 (quin, J=7.2 Hz, 2 H), 1.55 (t, J=3.4 Hz, 1 H), 1.48 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.26 (s, 6 H), 0.76 (t, J=7.4 Hz, 3 H)。

10

【0283】

実施例12 {1-[(2S)-ブタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル} [(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン
【化97】



20

エチル 1-[(2S)-ブタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (300 mg、1.78 mmol) と (S)-ブタン-2-アミン (0.54 mL、5.35 mmol) の混合液を50℃にて12時間攪拌し、褐色混合液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は、新しいスポット (R_f=0.2) を検出した。当該混合液を濃縮し残渣を得た。残渣をフラッシュカラム (PE:酢酸エチル=1:0→1:4) で精製し、標記化合物 (160 mg、0.8153 mmol、収率45.708%) を黄色固体として得た。

30

LC-MS Method1 0.580 分, MS (m/z) 196.1 (M + H⁺)。

【0284】

1-[(2S)-ブタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(2S)-ブタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (160 mg、0.8200 mmol) のTHF (4 mL)、および水 (2 mL) の混合液に水酸化リチウム-水和物 (0.07 mL、1.22 mmol) を加えた。当該反応液を20℃にて16時間攪拌し、黄色の混合液を得た。当該反応混合液を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (8 mL×5) で抽出した。水層を塩酸水溶液 (1 N) でpH=4に酸性化した。得られた水層を減圧乾燥し、標記化合物 (150 mg、0.8918 mmol、収率109.39%) (クルード) を黄色固体として得た。

40

【0285】

{1-[(2S)-ブタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル} [(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (70 mg、0.3900 mmol) のDMF (1.5 mL) 混合液に、1-[(2S)-ブタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (65.32 mg、0.3900 mmol)、DIPEA (0.26 m

50

L、1.55 mmol)、およびHATU (178.16 mg、0.4700 mmol)を加えた。当該反応混合液を25℃で16時間攪拌し、褐色混合液を得た。LCMSは出発物質が消費されたことを示した。当該反応混合液をろ過した。ろ液をPrep-HPLC (NH₃)で精製した。得られた分画を組み合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥して標記化合物 (34.59 mg、0.1002 mmol、収率25.797%)を白色固体として得た。

LC-MS Method2 1.516 分, MS (m/z) 331.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.64 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.76 (br d, J=12.0 Hz, 1 H), 4.19 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.02 – 4.10 (m, 1 H), 3.95 (br d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.58 – 3.65 (m, 1 H), 2.64 (s, 2 H), 2.08 (br s, 1 H), 1.93 – 2.01 (m, 1 H), 1.93 – 2.01 (m, 1 H), 1.74 – 1.84 (m, 2 H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.47 (br s, 1 H), 1.37 (s, 6 H), 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3 H)。

【0286】

実施例13 [(1R, 5S, 6S) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] {1 – [(2S) – 4-メチルペンタン-2-イル] – 1H-イミダゾール-4-イル} メタノン

(R) – 2-メチル-N – [(2E) – 1, 3-ジメチルブタニリデン] – 2-プロパンスルフィナミド

4-メチル-2-ペンタノン (1.25 mL、9.98 mmol)のTHF (10 mL) 混合液に、(R) – 2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (1210.06 mg、9.98 mmol)とチタン (IV) エトキシド (3414.54 mg、14.98 mmol)を加えた。当該反応混合液を60℃にて2時間攪拌し、無色混合液を得た。当該反応混合液を酢酸エチル (30 mL)で希釈した。当該混合液を、水 (10 mL)に加えて1分間攪拌し、黄色の懸濁液を得た。当該懸濁液をろ過した。ろ液を水 (20 mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮して標記化合物 (900 mg、4.4261 mmol、収率44.332%)を無色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.778 分, MS (m/z) 204.0 (M + H⁺)。

【0287】

(R) – 2-メチル-N – [(2S) – 4-メチルペンタン-2-イル] – 2-プロパンスルフィナミド

(R) – 2-メチル-N – [(2E) – 1, 3-ジメチルブタニリデン] – 2-プロパンスルフィナミド (900 mg、4.43 mmol)のTHF (9 mL) 混合液に、0℃にてL-セレクトライド (13.28 mL、13.28 mmol)を加えた。当該反応液を25℃にて2時間攪拌し、無色混合液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=2:1)では、1つの新規スポット (R_f=0.2)が検出された。反応は水 (3 mL)によりクエンチされた。当該反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。当該残渣をフラッシュカラム (PE→PE中30%酢酸エチル)で精製し、標記化合物 (260 mg、1.026 mmol、収率45.252%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.50-3.30 (m, 1H), 2.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.60-1.30 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0288】

(2S) – 4-メチル-2-ペンタンアミン 塩酸塩

(R) – 2-メチル-N – [(2S) – 4-メチルペンタン-2-イル] – 2-プロパンスルフィナミド (610 mg、2.97 mmol)のメタノール/塩酸 (10 mL、2.97 mmol)を25℃で2時間攪拌し、無色混合物を得た。当該反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。当該残渣をPE (20 mL)でトリチュレートし、減圧乾燥させ、標記化合物 (240 mg、1.7436 mmol、収率58.698%)を白色固体として得た。

【0289】

エチル 1 – [(2S) – 4-メチルペンタン-2-イル] – 1H-イミダゾール-4-

カルボキシレート

(2S)-4-メチル-2-ペンタンアミン 塩酸塩 (240 mg、1.74 mmol) の1-ブタノール (2.5 mL) 混合液に、エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (293.25 mg、1.74 mmol)、およびトリエチルアミン (0.34 mL、2.62 mmol) を加えた。当該反応混合液をマイクロウェーブで130℃、1時間攪拌し、褐色混合液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) では、1つの新規スポット (R_f=0.2) が検出された。当該反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC (PE:酢酸エチル=1:1) により精製し、標記化合物 (60 mg、0.2675 mmol、収率15.342%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.681 分, MS (m/z) 225.0 (M + H⁺)。 10

【0290】

1-[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (60 mg、0.2700 mmol) のTHF (1.5 mL)、および水 (0.50 mL) の混合液に、水酸化リチウム水和物 (0.02 mL、0.4000 mmol) を加えた。当該反応液を40℃にて16時間攪拌し、黄色の混合物を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は、出発物質が完全に消費されることを示した。反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 mL×2) で抽出した。水層を塩酸水溶液 (1 N) でpH=5に酸性化し、凍結乾燥して標記化合物 (50 mg、0.2548 mmol、収率95.244%) を黄色固体として得た。

【0291】 20

[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン

1-[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (50 mg、0.2500 mmol) のピリジン (2.5 mL) 混合液に、EDCI (58.61 mg、0.3100 mmol) を加えた。当該混合液を、25℃にて10分間攪拌後、(1R, 5S, 6R)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (55.21 mg、0.2500 mmol) を加えた。当該混合液を25℃にて16時間攪拌し、黄色混合液を得た。LCMSは出発物質が完全に消費されたことを示した。反応液を減圧濃縮し、残渣を得た。当該残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥して標記化合物 (16.26 mg、0.0449 mmol、収率17.643%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 359.2 [M+H⁺] 30

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.64 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 4.76 (br d, J=12.0 Hz, 1 H), 4.13 - 4.33 (m, 2 H), 3.95 (dd, J=12.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.62 (dd, J=12.3, 4.0 Hz, 1 H), 2.64 (s, 2 H), 2.08 (br d, J=3.5 Hz, 1 H), 1.98 (br d, J=3.5 Hz, 1 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H), 1.50 - 1.57 (m, 2 H), 1.47 (d, J=6.8 Hz, 4 H), 1.38 (s, 6 H), 0.92 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 0.87 (d, J=6.8 Hz, 3 H)。

【0292】 40

実施例14 (1-((S)-1-シクロプロピルエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)((1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メタノンエチル 1-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

丸底フラスコに、(S)-1-シクロプロピルエタンアミン 塩酸塩 (903.81 mg、7.43 mmol)、トリエチルアミン (1.57 mL、11.15 mmol)、エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (250 mg、1.49 mmol) および1-ブタノール (0.50 mL) を加えた。得られた混合液を70℃にて36時間攪拌し、黄色溶液を得た。当該反応混合液を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合 50

わせた有機層を飽和食塩水 (30 mL×2) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮して黄色油状物を得た。粗生成物をフラッシュカラム (P E→P E 中100%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (100 mg、0.4802 mmol、収率32.304%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.652 分, MS (m/z) 209.2 (M + H⁺)。

【0293】

1-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
エチル 1-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (150 mg, 0.7200mmol) の水 (0.50 mL)、THF (0.50 mL)、メタノール (0.50 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (60.44 mg、1.44 mmol) を加えた。得られた混合物は、20-25℃で14時間攪拌し、白色懸濁液を得た。当該反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (20 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (20 mL×2) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (150 mg、粗生成物) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.227 分, MS (m/z) 180.9 (M + H⁺)。

【0294】

(1-((S)-1-シクロプロピルエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)((1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メタノン

1-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (70 mg、0.3900 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (193.06 mg、0.5000 mmol) と N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.33 mL、1.94 mmol) を 20℃で30分間加えた。(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩 (98.35 mg、0.3900 mmol) を加えた。得られた混合液を 20-25℃で14時間攪拌し、黄色溶液を得た。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を prep-HPLC (FA) にて精製し、標記化合物 (10.65 mg、0.0311 mmol、収率8.0061%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1: 343.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.63 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 4.19 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 3.95 (br dd, J=3.4, 11.2 Hz, 1H), 3.63 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.08 (br s, 2H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.47 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H), 1.19 - 1.13 (m, 1H), 0.75 - 0.61 (m, 2H), 0.36 (q, J=4.9 Hz, 2H)。

【0295】

実施例15 {1-[(1R)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-イル} [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

エチル 1-[(1R)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (500 mg、2.97 mmol) の 1-ブタノール (1 mL) 溶液に、(1R)-1-シクロプロピルエタンアミン (253.14 mg、2.97 mmol) を 20℃で加えた。反応混合物にマイクロウェーブを 130℃で40分間照射し、黄色溶液を得た。当該反応混合液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (50 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカカラム (P E→P E:酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (190 mg、0.

9123 mmol、収率30.689%)を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.608 分, MS (m/z) 209.0 (M + H⁺)。

【0296】

1-[(1R)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1R)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (190 mg、0.9100 mmol) の水 (1.9 mL)、THF (1.9 mL)、およびメタノール (1.9 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (76.56 mg、1.82 mmol) を20℃で加えた。得られた混合物を20-25℃にて2時間攪拌し、白色懸濁液を得た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (20 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (20 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (180 mg、0.9989 mmol、収率109.49%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.214 分, MS (m/z) 180.0 (M + H⁺)。

【0297】

{1-[(1R)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-イル} [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

1-[(1R)-1-シクロプロピルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (70 mg、0.3900 mmol) DMF (2 mL) 溶液に、HATU (193.06 mg、0.5000 mmol) とN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.33 mL、1.94 mmol) を20℃で加えた。当該反応混合液を30分間攪拌した。(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (98.35 mg、0.3900 mmol) を加えた。得られた混合液を20-25℃で14時間攪拌し、黄色溶液を得た。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に注入し、酢酸エチル (50 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を飽和水溶液 (50 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA) にて精製し、標記化合物 (14.08 mg、0.0411 mmol、収率10.585%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1: 343.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.70 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.65 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 4.19 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.94 (br dd, J=3.8, 11.8 Hz, 1H), 3.62 (br dd, J=4.1, 12.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, J=6.8, 8.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.46 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H), 1.19 - 1.13 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 1H), 0.65 - 0.60 (m, 1H), 0.36 (q, J=5.4 Hz, 2H)。

【0298】

実施例16 (1-(S)-1-シクロブチルエチル)-1H-イミダゾール-4-イル ((1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) メタノン
(R)-N-[(E)-シクロブチルメチレン]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド

シクロブタンアルデヒド (1.07 mL、11.89 mmol) のTHF (15 mL) 混合液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (1.44 g、11.89 mmol) とチタン (IV) エトキシド (4065.62 mg、17.83 mmol) を加えた。当該反応混合液を60℃にて2時間攪拌し、黄色混合液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=10:1) の結果、出発物質は完全に消費され、1つの新しいスポット (Rf=0.2) が検出された。当該反応液を酢酸エチル (40 mL) で希釈した。この混合物を水 (10 mL) に加えて1分間攪拌し、白色懸濁液を得た。この懸濁液をろ過した。当該ろ液を水 (20 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮して標記化合物 (1.77 g、9.4501 mmol、収率79.494%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.45-3.30

(m, 1H), 2.35-2.10 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).
【0299】

(R)-N-[(1S)-1-シクロブチルエチル]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド

(R)-N-[(E)-クロロブチルメチレン]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド (0.5 g, 2.67 mmol) の THF (6 mL) に、-40℃にてクロロ(メチル)マグネシウム (2.67 mL, 8.01 mmol) を加えた。当該反応混合液を -40℃にて2時間攪拌し、黄色混合液を得た。TLC (DCM:酢酸エチル=1:1) から出発物質は完全に消費され、1つの新しいスポット (Rf=0.3) が検出された。反応液を塩化アンモニウム (eq., 25 mL) でクエンチ後、酢酸エチル (15 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、減圧濃縮し、残渣を得た。当該残渣をフラッシュカラム (DCM→DCM中20%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (360 mg、1.7704 mmol、収率66.32%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.35-3.15 (m, 1H), 2.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.20 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0300】

(1S)-1-シクロブチルエタンアミン 塩酸塩

(R)-N-[(1S)-1-シクロブチルエチル]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド (360 mg、1.77 mmol) のメタノール/塩酸 (0.44 mL、1.77 mmol) 溶液を 25℃で2時間攪拌し、無色混合液を得た。TLC (DCM:酢酸エチル=1:1) により、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合液を減圧濃縮し、標記化合物 (330 mg、2.4329 mmol、収率137.42%) を黄色固体として得た。

【0301】

エチル 1-[(1S)-1-シクロブチルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

(1S)-1-シクロブチルエタンアミン 塩酸塩 (240 mg、1.77 mmol) の1-ブタノール (2 mL) 溶液に、エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (297.59 mg、1.77 mmol) とトリエチルアミン (0.37 mL、2.65 mmol) を加えた。当該反応混合液を、マイクロウェーブを用いて130℃にて1時間攪拌し、褐色混合液を得た。LCMSにより、出発物質が完全に消費されたことを示した。TLC (PE:酢酸エチル=2:1) では1つの新規スポット (Rf=0.2) が検出された。当該反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。当該残渣を prep-TLC (100% 酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (36 mg、0.1620 mmol、収率9.1533%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.37 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.15-4.00 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 5H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0302】

1-[(1S)-1-シクロブチルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1S)-1-シクロブチルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (36 mg、0.1600 mmol) の THF (1.5 mL) と水 (0.50 mL) の混合液に、水酸化リチウム-水和物 (0.01 mL、0.2400 mmol) を加えた。当該反応混合液を 25℃にて16時間攪拌し、褐色混合液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は出発物質が完全に消費されることを示した。当該反応液を水 (4 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 mL×2) で抽出した。水層を塩酸水溶液 (1N) で酸性化し、凍結乾燥し、標記化合物 (31 mg、0.1596 mmol、収率98.547%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.95-1.60 (m, 5H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0303】

10

20

30

40

50

（１－（（Ｓ）－１－シクロブチルエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（５，５－ジメチル－４，５－ジヒドロイソオキサゾール－３－イル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサ－３－イル）メタノン

１－〔（１Ｓ）－１－シクロブチルエチル〕－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（３０ mg、０.１５００ mmol）のDMF（１.５ mL）溶液に、HATU（７０.８６ mg、０.１９００ mmol）、DIPEA（９９.８１ mg、０.７７００ mmol）を加えた。当該混合液を１０分間攪拌後、（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（５，５－ジメチル－４，５－ジヒドロ－１，２－オキサゾール－３－イル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン塩酸塩（３９.１ mg、０.１５００ mmol）を加えた。当該混合液を２５℃にて１２時間攪拌し、褐色溶液を得た。反応液を直接濃縮した。当該残渣をprep-HPLC（NH₃）にて精製し、標記化合物（２５.５ 2 mg、０.０７１６ mmol、収率４６.３５２％）を褐色固体として得た。

LC-MS Method1: 357.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.61 (1 H, d, J=1.25 Hz), 7.42 (1 H, d, J=1.25 Hz), 4.76 (1 H, d, J=12.05 Hz), 4.19 (1 H, d, J=12.55 Hz), 3.99 – 4.08 (1 H, m), 3.94 (1 H, dd, J=12.17, 4.14 Hz), 3.61 (1 H, dd, J=12.55, 4.27 Hz), 2.64 (2 H, s), 2.53 – 2.63 (1 H, m), 2.05 – 2.18 (2 H, m), 1.94 – 2.01 (1 H, m), 1.85 – 1.94 (2 H, m), 1.67 – 1.84 (3 H, m), 1.46 (1 H, br s), 1.36 – 1.41 (9 H, m)。

【０３０４】

実施例 17 { 1 – [(1 R) – 1 – シクロブチルエチル] – 1 H – イミダゾール – 4 – イル } [(1 R , 5 S , 6 r) – 6 – (5 , 5 – ジメチル – 4 , 5 – ジヒドロ – 1 , 2 – オキサゾール – 3 – イル) – 3 – アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ – 3 – イル] メタノン
エチル 1 – [(1 R) – 1 – シクロブチルエチル] – 1 H – イミダゾール – 4 – カルボキシレート

エチル (2 Z) – 3 – (ジメチルアミノ) – 2 – イソシアノアクリレート (100 mg 、 0.5900 mmol) のトリエチルアミン (0.58 mL 、 4.46 mmol) 溶液に、(1 R) – 1 – シクロブチルエタンアミン塩酸塩 (241.94 mg 、 1.78 mmol) の１－ブタノール (0.30 mL) 混合液を加えた。得られた混合液を、７０℃にて１６時間攪拌し、黄色混合液を得た。TLC (PE : 酢酸エチル = 1 : 1) では１つの新規スポット (R_f = 0.3) が検出された。当該反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC (PE : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、標記化合物 (25 mg 、 0.1125 mmol 、 収率 18.916 %) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.667 分, MS (m/z) 222.9 (M + H⁺)。

【０３０５】

１－〔（１Ｒ）－１－シクロブチルエチル〕－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸

エチル 1 – [(1 R) – 1 – シクロブチルエチル] – 1 H – イミダゾール – 4 – カルボキシレート (25 mg 、 0.1100 mmol) のTHF (0.75 mL) と水 (0.25 mL) の混合液に、水酸化リチウム－水和物 (0.01 mL 、 0.1700 mmol) を加えた。当該反応混合液を４０℃にて１６時間攪拌し、黄色の混合物を得た。TLC (PE : 酢酸エチル = 1 : 1) により、出発物質が完全に消費されたことを示した。当該反応混合液を水 (6 mL) で希釈し、濃縮してTHFの大部分を除去した。水層を塩酸水溶液 (1 N) でpH = 5 まで酸性化し、凍結乾燥し、標記化合物 (21 mg 、 0.1081 mmol 、 収率 96.131 %) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.414 分, MS (m/z) 194.9 (M + H⁺)。

【０３０６】

{ 1 – [(1 R) – 1 – シクロブチルエチル] – 1 H – イミダゾール – 4 – イル } [(1 R , 5 S , 6 r) – 6 – (5 , 5 – ジメチル – 4 , 5 – ジヒドロ – 1 , 2 – オキサゾール – 3 – イル) – 3 – アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ – 3 – イル] メタノン

１－〔（１Ｒ）－１－シクロブチルエチル〕－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（２１ mg、０.１１００ mmol）のDMF（０.５０ mL）混合液に、HATU（４９.６ mg、０.１３００ mmol）、DIPEA（０.０９ mL、０.５４００ mmol）を加えた。当該混合液を５０℃にて３０

分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩 (29.23 mg、0.1600 mmol) を加えた。当該混合液を25℃にて16時間攪拌し、黄色混合液を得た。反応液を *prep*-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥し、標記化合物 (1.64 mg、0.0046 mmol、収率4.2553%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 357.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 4.42 (br d, J=11.3 Hz, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 1 H), 4.11 (br d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.94 (br dd, J=12.2, 3.9 Hz, 1 H), 3.60 (br dd, J=12.4, 3.6 Hz, 1 H), 2.73 (s, 2 H), 2.62 - 2.71 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.03 - 2.10 (m, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 4 H), 1.72 (br t, J=8.5 Hz, 1 H), 1.49 (t, J=3.4 Hz, 1 H), 1.40 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.34 (s, 6 H), 0.89 (br d, J=9.8 Hz, 1 H)。

【0307】

実施例18 (1 - ((S) - 1 - シクロペンチルエチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) ((1R, 5S, 6S) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル) メタノン

1 - [(1S) - 1 - シクロペンチルエチル] - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (50 mg、0.2400 mmol、(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミドの代わりに、(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミドを用いて、実施例19と同じプロトコルで製造) のDMF (5 mL) 溶液に、HATU (137.68 mg、0.3600 mmol) とトリエチルアミン (0.12 mL、0.9600 mmol) を加えた。当該混合液を25℃にて30分間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩 (43.28 mg、0.2400 mmol) を加えた。得られた混合液を25℃にて3時間攪拌し、褐色溶液を得た。当該反応混合液を減圧濃縮してDMFの大部分を除去した。粗生成物を *Prep*-HPLC (NH₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (70 mg、0.1889 mmol、収率78.697%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 371.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.65 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.76 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 4.19 (br d, J=12.6 Hz, 1H), 3.95 (br d, J=3.9, 11.9 Hz, 1H), 3.87 (qd, J=6.8, 9.5 Hz, 1H), 3.62 (br dd, J=4.1, 12.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.88 (dtd, J=3.9, 7.6, 11.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 3H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.23 (qd, J=8.8, 12.6 Hz, 1H), 1.14 - 1.01 (m, 1H)。

【0308】

実施例19 {1 - [(1R) - 1 - シクロペンチルエチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

(S) - N - [(E) - シクロペンチルメチレン] - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィナミド

シクロペンチルアルデヒドのTHF (20 mL) 混合液に、(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミド (2.47 g、20.38 mmol) チタン (IV) エトキシド (6.97 g、30.57 mmol) を加えた。当該懸濁液を20℃にて16時間攪拌した。当該反応混合液を酢酸エチル (60 mL) で希釈した。これを水 (10 mL) に加えて1分間攪拌し、白色懸濁液を得た。当該懸濁液をろ過した。ろ液を水 (30 mL x 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮し、標記化合物 (3.6 g、クルード) を黄色液体として得た。

LC-MS Method1: 0.833 分, MS (m/z): 201.9 (M + H⁺).

^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 7.92 (t, $d = 4.8$ Hz, 1H), 2.90–2.80 (m, 1H), 1.90–1.75 (m, 3H), 1.75–1.50 (m, 5H), 1.15 (s, 9H)。

【0309】

(S)–N–[(1R)–1–シクロペンチルエチル]–2–メチル–2–プロパンスルフィナミド

(S)–N–[(E)–シクロペンチルメチレン]–2–メチル–2–プロパンスルフィナミド (742.96 mg、9.93 mmol、3.31 mL) の THF (20 mL) 混合液に、窒素雰囲気下、 -40°C で10分にわたってクロロ (メチル) マグネシウムを滴下した。当該懸濁液を 20°C にて16時間攪拌した。残渣を塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL $\times$ 4) で抽出し、飽和食塩水 (30 mL $\times$ 2) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して減圧濃縮した。フラッシュカラム (PE $\rightarrow$ PE 中30%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (595 mg、クルード) を黄色液体として得た。

LC–MS Method1: 0.827 分, MS (m/z): 218 ($M + H^+$)。

^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 3.20–3.05 (m, 1H), 2.82 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.90–1.40 (m, 8H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14 (s, 9H)。

【0310】

(1R)–1–シクロペンチルエタンアミン 塩酸塩

(S)–N–[(1R)–1–シクロペンチルエチル]–2–メチル–2–プロパンスルフィナミドの混合物にメタノール/塩酸 (5 mL) を加えた。当該懸濁液を 25°C にて1時間攪拌した。残渣を減圧濃縮し、標記化合物 (257 mg、クルード) を黄色固体として得た。

【0311】

エチル 1–[(1R)–1–シクロペンチルエチル]–1H–イミダゾール–4–カルボキシレート

(1R)–1–シクロペンチルエタンアミン 塩酸塩 (52.0 mg、0.35 mmol) の混合物に1–ブタノール (0.5 mL) を加えた。その後、エチル (2Z)–3–(ジメチルアミノ)–2–イソシアノアクリレート (58.44 mg、0.35 mmol)、トリエチルアミン (52.64 mg、0.52 mmol、0.07 mL) を溶液に添加した。当該懸濁液をマイクロウェーブリアクターで反応させた (時間: 1時間, 反応温度: 130°C) 当該残渣を減圧濃縮し、標記化合物 (77 mg、クルード) を黄色油状物として得た。

LC–MS Method1: 0.690 分, MS (m/z): 237.0 ($M + H^+$)。

^1H NMR (400 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80–3.70 (m, 1H), (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.70–1.40 (m, 8H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0312】

1–[(1R)–1–シクロペンチルエチル]–1H–イミダゾール–4–カルボン酸

エチル 1–[(1R)–1–シクロペンチルエチル]–1H–イミダゾール–4–カルボキシレートの水 (0.5 mL) と THF (1.5 mL) の混合液に、水酸化リチウム–水和物 (20.5 mg, 0.49 mmol, 1.5 eq) を加えた。当該混濁液を 20°C にて2時間攪拌した。当該残渣を水 (1 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL $\times$ 4) で抽出した。得られた水層を塩酸水溶液 (1 N) で pH = 5 まで酸性化した。合わせた有機層を濃縮し、次いで凍結乾燥し、標記化合物 (39 mg、クルード) を黄色固体として得た。

LC–MS Method1: 0.571 分, MS (m/z): 209 ($M + H^+$)。

【0313】

{1–[(1R)–1–シクロペンチルエチル]–1H–イミダゾール–4–イル} [(1R, 5S, 6r)–6–(5, 5–ジメチル–4, 5–ジヒドロ–1, 2–オキサゾール–3–イル)–3–アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ–3–イル] メタノン

1–[(1R)–1–シクロペンチルエチル]–1H–イミダゾール–4–カルボン酸 (30.0 mg、0.14 mmol) のピリジン (0.5 mL) 混合液に、EDCI (27.6 mg、0.14 mmol)、(1R, 5S, 6r)–6–(5, 5–ジメチル–4, 5–ジヒドロ–1, 2–

10

20

30

40

50

オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (26.0 mg、0.14 mmol) を加えた。当該懸濁液を 20℃ にて 16 時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて反応をクエンチした。当該残渣を酢酸エチル (20 mL x 3) で希釈し、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。当該溶液を *prep*-HPLC (NH₃) で精製し、凍結乾燥して標記化合物 (1.88 mg、収率 3.5%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 3.486 分, MS (m/z): 371.3 (M + H⁺).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.58 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.70 (br d, J=12.30 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=12.30 Hz, 1 H), 3.87 (br d, J=12.30 Hz, 1 H), 3.79 (dd, J=9.41, 6.65 Hz, 1 H), 3.54 (br d, J=8.53 Hz, 1 H), 2.57 (s, 2 H), 1.80 - 2.10 (m, 4 H), 1.51 - 1.60 (m, 2 H), 1.41 (br d, J=6.78 Hz, 9 H), 1.30 (s, 7 H), 1.18 (s, 7 H)。

【0314】

実施例 20 [(1R, 5S, 6S)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン

(R)-2-メチル-N-[(E)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチレン]-2-プロパンスルフィナミド

100 mL の丸底フラスコにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒド (5000 mg、43.81 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (5309.27 mg、43.81 mmol)、チタン(IV)エトキシド (13.5 mL、65.71 mmol) および THF (25 mL) を加えた。当該反応液を、窒素雰囲気下、60℃ で 30 分間加熱して黄色溶液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=3/1、R_f=0.4) にて新たなスポットが検出された。水 (3 mL) を滴下し、20℃ で 5 分間攪拌した後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (8700 mg、40.031 mmol、収率 91.383%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.745 分, MS (m/z) 218.1 (M + H⁺).

【0315】

(R)-2-メチル-N-[(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-2-プロパンスルフィナミド

(R)-2-メチル-N-[(E)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチレン]-2-プロパンスルフィナミド (3000 mg、13.8 mmol) と THF (30 mL) を入れた丸底フラスコを -48℃ に冷却し、メチルマグネシウムブロマイド (5.06 mL、15.18 mmol) を、当該混合液に滴下した。反応液を同温度で 2 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クロードをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル=3/1→1/1) で精製し、標記化合物 (1700 mg、7.2846 mmol、収率 52.772%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 4.05-3.95 (m, 2H), 3.40 (dt, J=4.0, 1.6 Hz, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.90 (d, J=7.6 Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 4H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)。

【0316】

(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタンアミン 塩酸塩

100 mL の丸底フラスコに (R)-2-メチル-N-[(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-2-プロパンスルフィナミド (1700 mg、7.28 mmol) および塩酸/メタノール (10 mL、7.28 mmol) を入れた。当該反応混合液を 25℃ にて 3 時間攪拌し、無色油状物を得た。減圧下で溶媒を除去し、標記化合物 (1250 mg、7.5456 mmol、収率 103.58%) を無色油状物として得た。

【0317】

エチル 1-[(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1

H-イミダゾール-4-カルボキシレート

マイクロウェーブ管に、エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (400.29 mg、2.38 mmol)、(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタンアミン 塩酸塩 (394.27 mg 2.38 mmol)、トリエチルアミン (0.5 mL、3.57 mmol)、および1-ブタノール (0.6004 mL)を加えた。130 °Cで1時間マイクロウェーブを照射して褐色溶液を得た。水 (15 mL)を加え、酢酸エチル (15 mLx 2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル=1/1→0/1)で精製し、標記化合物 (135 mg、0.5351 mmol、収率22.481%)を黄色油状物として得た。

10

LC-MS Method1 0.638, MS (m/z) 253.2 (M + H⁺)。

【0318】

1-[(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

100 mLの丸底フラスコに、エチル 1-[(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (130 mg、0.5200 mmol)、水酸化リチウム水和物 (43.24 mg、1.03 mmol)、およびTHF (3mL)を加えた。20°Cにて3時間攪拌し、黄色溶液を得た。水 (15 mL)を加え、酢酸エチル (15 mLx 2)で抽出した。水層を凍結乾燥し、標記化合物 (110 mg、0.4905 mmol、収率95.199%)を黄色固体として得た。次のステップでそのまま使用した。

20

【0319】

[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン

1-[(1S)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (110 mg、0.4900 mmol)とHATU (243.77 mg、0.6400 mmol)のDMF (5mL)混合液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.59 mL、3.43 mmol)を加えた。30分間攪拌後、(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (384.3 mg、0.7400 mmol)を加えた。さらに16時間攪拌し、黄色溶液を得た。水 (30mL)を加え、酢酸エチル (30 mLx 2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをPrep-HPLC (NH₃)で精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (9.57 mg、0.0248 mmol、収率5.0482%)を白色固体として得た。

30

LC-MS Method1: 387.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.12 - 1.17 (m, 1 H) 1.23 (dd, J=12.30, 4.02 Hz, 1 H) 1.37 (s, 6 H) 1.46 (br d, J=3.01 Hz, 1 H) 1.50 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.68 (br d, J=13.05 Hz, 1 H) 1.78 (br d, J=8.78 Hz, 1 H) 1.94 - 1.99 (m, 1 H) 2.04 - 2.11 (m, 1 H) 2.63 (s, 2 H) 3.25 (td, J=11.80, 2.26 Hz, 1 H) 3.36 (td, J=11.92, 2.01 Hz, 1 H) 3.61 (dd, J=12.42, 3.89 Hz, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 1 H) 3.92 (br t, J=11.80 Hz, 2 H) 4.02 (br dd, J=11.54, 3.76 Hz, 1 H) 4.18 (br d, J=13.05 Hz, 1 H) 4.75 (dd, J=12.05, 4.27 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H)。

40

【0320】

実施例21 [(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン
エチル 1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシ

50

レポート

エチル イソシアノアセテート (1.0 g, 8.84 mmol) と 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (1.53 mL, 11.49 mmol) の混合液を 0℃ で 3 時間 攪拌 した。T L C (P E:酢酸エチル=3:1) の結果、エチル 2-イソシアノアセテート (1.g, 8.84 mmol) (R_f=0.6) は完全に消費され、新しいスポット (R_f=0.4) が検出された。(S)-1-フェニルエタンアミン (4.5 mL, 35.36 mmol) を加えた。得られた混合液を 50℃ で 16 時間 攪拌 し、褐色混合液を得た。T L C (P E:酢酸エチル=1:1) にて新規スポット (R_f=0.1) が検出された。当該混合液を濃縮し、残渣を得た。当該残渣をフラッシュカラム (P E:酢酸エチル=1:0→0:1) で精製し、標記化合物 (0.9300 g, 3.807 mmol、収率 43.06%) (P E:酢酸エチル=1:1、R_f=0.1) を褐色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.685 分, MS (m/z) 244.9 (M + H⁺)。

10

【0321】1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (930 mg, 3.81 mmol) の T H F (6 mL) と水 (3 mL) の混合液に、水酸化リチウム-水和物 (0.33 mL, 5.71 mmol) を加えた。当該反応混合液を 20℃ にて 16 時間 攪拌 し、黄色混合液を得た。T L C (P E:酢酸エチル=1:1) は出発物質が完全に消費されることを示した。当該反応混合液を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (8 mL×5) で抽出した。水層を塩酸水溶液 (1 N) で p H = 4 まで酸性化した。得られた水層を減圧乾燥し、標記化合物 (900 mg, 4.162 mmol、収率 109.33%) (クルード) を褐色固体として得た。

20

LC-MS Method1 0.539 分, MS (m/z) 216.9 (M + H⁺)。

【0322】
[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] {1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1H-イミダゾール-4-イル} メタノン

(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩 (100 mg, 0.5500 mmol) の D M F (2 mL) 混合液に、1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (143.96 mg, 0.6700 mmol)、D I P E A (0.37 mL、2.22 mmol)、および H A T U (254.51 mg, 0.6700 mmol) を加えた。当該反応混合液を 25℃ にて 16 時間 攪拌 し、褐色混合液を得た。T L C (D C M:メタノール=40:1 に 1 滴のトリエチルアミンを添加) では 1 つの新規スポット (R_f=0.5) が検出された。反応液を水 (10 mL) で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (5 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。当該残渣を p r e p - T L C (D C M:メタノール=40:1、前記溶媒中 1% のトリエチルアミンを添加) にて精製し、粗生成物を得た。粗生成物を p r e p - H P L C (N H₃) で精製した。得られた分画を合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥し、標記化合物 (3.85 mg, 0.0102 mmol、収率 1.8336%) を白色固体として得た。

30

LC-MS Method1: 379.1 [M+H⁺]

40

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.67 (br s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 3 H), 7.18 (br d, J=6.5 Hz, 2 H), 5.35 (q, J=6.9 Hz, 1 H), 4.75 (br d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.18 (br d, J=12.3 Hz, 1 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 3.61 (br d, J=8.8 Hz, 1 H), 2.64 (s, 2 H), 2.07 (br s, 1 H), 1.98 (br s, 1 H), 1.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.46 (br s, 1 H), 1.38 (s, 6 H), 1.26 (s, 1 H)。

【0323】

実施例 22 2-[(1S)-1-(4-{ [(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] カルボニル}-1H-イミダゾール-1-イル) エチル] ベンゾニトリル

50

(R) - N - [(E) - (2-ブロモフェニル) メチレン] - 2-メチル-2-プロパンスルフィナミド

100 mLの丸底フラスコに2-ブロモベンズアルデヒド (2000 mg、10.81 mmol)、(R) - 2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (1310.13 mg、10.81 mmol)、チタン (IV) エトキシド (3.33 mL、16.21 mmol) およびTHF (9.2536 mL) を加えた。当該反応液を、窒素雰囲気下、60 °Cで30分間加熱し、黄色溶液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=3/1、Rf=0.4) にて新たなスポットが検出された。水 (3mL) を滴下し、20°Cで5分間攪拌した後、セライトパッドを通してろ過し、その後減圧濃縮し、標記化合物 (3050 mg、10.583 mmol、収率97.903%) を白色固体として得た。

【0324】

(R) - N - [(1S) - 1 - (2-ブロモフェニル) エチル] - 2-メチル-2-プロパンスルフィナミド

(R) - N - [(E) - (2-ブロモフェニル) メチレン] - 2-メチル-2-プロパンスルフィナミド (3000 mg、10.41 mmol) 及びTHF (25 mL) を入れた丸底フラスコを-48°Cに冷却し、クロロ (メチル) マグネシウム (4.16 mL、12.49 mmol) を滴下した。この温度で2時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mLx 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル=10/1→3/1) で精製し、標記化合物 (960 mg、3.1553 mmol、収率30.312%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 3.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H)。

【0325】

(1S) - 1 - (2-ブロモフェニル) エタンアミン 塩酸塩

(R) - N - [(1S) - 1 - (2-ブロモフェニル) エチル] - 2-メチル-2-プロパンスルフィナミド (900 mg、2.96 mmol) の塩酸/メタノール (105.31 mg、2.96 mmol) 溶液を30°Cで16時間攪拌し、無色の溶液を得た。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (700 mg、2.95 mmol、収率100.04%) を黄色油状物として得た。次工程でそのまま使用した。

LC-MS Method1 0.592 分, MS (m/z) 202.1 (M + H⁺)。

【0326】

エチル 1 - [(1S) - 1 - (2-ブロモフェニル) エチル] - 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

8 mLのマイクロウィーブバイアルに、(1S) - 1 - (2-ブロモフェニル) エタンアミン 塩酸塩 (780 mg、3.3 mmol)、エチル (2Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2-イソシアノアクリレート (554.61 mg、3.3 mmol)、トリエチルアミン (0.69 mL、4.95 mmol)、および1-ブタノール (3 mL) を加えた。反応液にマイクロウェーブを130 °Cで1時間照射し、褐色赤色溶液を得た。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mLx 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル=10/1→6/1) で精製し、標記化合物 (230 mg、0.7117 mmol、収率21.581%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.726 分, MS (m/z) 324.9 (M + H⁺)。

【0327】

エチル 1 - [(1S) - 1 - (2-シアノフェニル) エチル] - 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

50 mLの丸底フラスコに、エチル 1 - [(1S) - 1 - (2-ブロモフェニル) エチル] - 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (180 mg、0.5600 mmol)、シアン化亜鉛 (130.78 mg、1.11 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0

10

20

30

40

50

) (25.5 mg 0.0300 mmol)、トリ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート (32.32 mg、0.1100 mmol)、亜鉛 (14.57 mg、0.2200 mmol)、および DMF (2 mL) を加えた。当該反応液を 120℃ にて 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (15 mL) を加え、酢酸エチル (20 mLx 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (60 mg、0.2228 mmol、収率 40.004%) を黄色油状物として得た。それをそのまま次工程で使用した。

【0328】

1-[(1S) -1-(2-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1S) -1-(2-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (150 mg、0.5600 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) 混合液に、水酸化リチウム-水和物 (46.74 mg、1.11 mmol) の水 (1.5 mL、0.5600 mmol) 溶液を加えた。当該混合液を 20℃ で 16 時間反応させ、黄色溶液を得た。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (160 mg、0.6632 mmol、収率 119.07%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.688 分, MS (m/z) 242.2 (M + H⁺)。

【0329】

2-[(1S) -1-(4-{ [(1R, 5S, 6S) -6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} カルボニル}-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ベンゾニトリル

1-[(1S) -1-(2-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (50 mg、0.2100 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、20℃ にて N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.18 mL、1.04 mmol) と HATU (118.85 mg、0.3100 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) -6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (52.47 mg、0.21 mmol) を 16 時間攪拌し、黒色の懸濁液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mLx 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クロードを Prep-HPLC (NH₃) で精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (37.35 mg、0.0926 mmol) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 404.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.70 (dd, J=1.00, 7.53 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.51 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.03 Hz, 1H), 5.78 (q, J=7.03 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=2.89, 12.17 Hz, 1H), 4.16 (d, J=12.55 Hz, 1H), 3.93 (br d, J=10.29 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=4.14, 12.42 Hz, 1H), 2.63 (d, J=2.26 Hz, 2H), 2.07 (br d, J=3.51 Hz, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 1.94 (d, J=7.03 Hz, 3H), 1.45 (br d, J=3.26 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H)。

【0330】

実施例 23 3-[(1S) -1-(4-{ [(1R, 5S, 6S) -6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} カルボニル}-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ベンゾニトリル

(R) -N-[(E) - (3-シアノフェニル)メチレン]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド

(R) -2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (4621.37 mg、38.13 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、3-ホルミルベンゾニトリル (5000 mg、38.13 mmol) およびチタン (IV) エトキシド (11.86 mL、57.2 mmol) を 60℃ で加えた。得られた混合液を 60℃ にて 0.5 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (3 mL) を滴下し、5 分間攪拌した。その後、固体をセライトのパッドでろ過し、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (76

10

20

30

40

50

30 mg、32.562 mmol、収率85.398%)を白色固体として得た。さらに精製することなくそのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1 0.858 分, MS (m/z) 235.2 (M + H⁺)。

【0331】

(R)-N-[(1S)-1-(3-シアノフェニル)エチル]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド

(R)-N-[(E)-(3-シアノフェニル)メチレン]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド (3000 mg、12.8 mmol) のTHF (32.054 mL) 溶液に、クロロ(メチル)マグネシウム (4.69 mL、14.08 mmol) を-48℃で加えた。得られた混合物を-40℃にて14時間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) に加え、酢酸エチル (30 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (30 mL×2) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (960 mg、3.8345 mmol、収率29.95%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.845 分, MS (m/z) 251.2 (M + H⁺)。

【0332】

3-[(1S)-1-アミノエチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

(R)-N-[(1S)-1-(3-シアノフェニル)エチル]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド (960 mg、3.83 mmol) に、塩酸/メタノール (10 mL、3.83 mmol) を20℃で加えた。得られた混合物を20-25℃で0.5時間攪拌し、黄色の溶液を得た。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (643 mg、粗生成物) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.258 分, MS (m/z) 147. (M - HCl + H⁺)。

【0333】

エチル 1-[(1S)-1-(3-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

3-[(1S)-1-アミノエチル]ベンゾニトリル 塩酸塩 (250 mg、1.49 mmol) の1-ブタノール (2.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.31 mL、2.23 mmol) とエチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (271.49 mg、1.49 mmol) を加えた。当該反応混合液にマイクロウェーブを130℃で60分間照射し、黄色溶液を得た。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL×2) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過および減圧下で濃縮し、標記化合物 (90 mg、0.3342 mmol、収率22.484%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.732 分, MS (m/z) 270.2 (M + H⁺)。

【0334】

1-[(1S)-1-(3-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1S)-1-(3-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (90 mg、0.3300 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (28.05 mg、0.6700 mmol) のTHF (0.90 mL)、水 (0.90 mL) およびメタノール (0.90 mL) 溶液を20℃で加えた。得られた混合物を20-25℃で14時間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (20 mL×4) で抽出した。水層を濃縮し、凍結乾燥して標記化合物 (132 mg、粗生成物) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.468 分, MS (m/z) 241.9 (M + H⁺)。

【0335】

3-[(1S)-1-(4-{[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル}カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ベンゾニトリル

1-[(1S)-1-(3-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (60 mg、0.2500 mmol) のDMF (1.8 mL) 溶液を、HATU (123.6 mg、0.

10

20

30

40

50

3200 mmol) と N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.3 mL、1.74 mmol) を 20℃ で加えた。当該反応混合液を 20℃ にて 30 時間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (62.96 mg、0.2500 mmol) を加えた。得られた混合液を 20℃ から 25℃ で 14 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 mL) に注入し、酢酸エチル (50 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水で (50 mL x 2) 洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を prep-HPLC (FA) により精製し、標記化合物 (10 mg、0.0248 mmol、収率 9.9654%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 404.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.63 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 5.40 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.73 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.08 (br s, 1H), 1.98 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 1.90 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.46 (t, J=3.3 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H)。

【0336】

実施例 24 4-[(1S)-1-(4-{[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル]カルボニル}-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ベンゾニトリル

(R)-N-[(E)-(4-シアノフェニル)メチレン]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド

(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (4621.37 mg 38.13 mmol) の THF (20 mL) 溶液を、4-ホルミルベンゾニトリル (5000 mg 38.13 mmol)、チタン (IV) エトキシド (13.05 g, 57.2 mmol) を 60℃ にて加えた。得られた混合物を、60℃ にて 0.5 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (3 mL) を滴下し、5 分攪拌した。その後、セライトのパッドを用いたろ過により固体を除去し、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (8340 mg、35.592 mmol、収率 93.345%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.858 分, MS (m/z) 234.8 (M + H⁺)。

【0337】

(R)-N-[(1S)-1-(4-シアノフェニル)エチル]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド

(R)-N-[(E)-(4-シアノフェニル)メチレン]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド (2340 mg、9.99 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、-48℃ にてクロロ (メチル) マグネシウム (4.99 mL、14.98 mmol) を加えた。得られた混合物を -40℃ にて 14 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。混合物を塩化アンモニウム水溶液で冷却し、水層を酢酸エチル (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカカラム (PE→PE:酢酸エチル=1:1) で精製した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン (20 mL/10 mL) でトリチュレートし、風乾し、標記化合物 (1310 mg、5.2325 mmol、収率 52.396%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.732 分, MS (m/z) 250.9 (M + H⁺)。

【0338】

4-[(1S)-1-アミノエチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

(R)-N-[(1S)-1-(4-シアノフェニル)エチル]-2-メチル-2-プロパンスルフィナミド (1310 mg、5.23 mmol) に 20℃ にて塩酸/メタノール (10 mL、5.23 mmol) を加えた。得られた混合液を 20–25℃ で 0.5 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (1 g、粗生成物) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.302 分, MS (m/z) 146.8 (M + H⁺)。

【0339】

エチル 1-[(1S)-1-(4-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (300 mg、1.78 mmol) の1-ブタノール (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.38 mL、2.68 mmol) と、4-[(1S)-1-アミノエチル] ベンゾニトリル 塩酸塩 (300 mg、1.78 mmol) を加えた。当該反応混合物にマイクロウェーブを130℃で60分間照射し、黄色溶液を得た。当該反応液を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) に注入し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (30 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (110 mg、0.4085 mmol、収率22.9%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.732 分, MS (m/z) 270.2 (M + H⁺)。

【0340】

1-[(1S)-1-(4-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1S)-1-(4-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (110 mg、0.4100 mmol) のTHF (1.1 mL)、水 (1.1 mL)、およびメタノール (1.1 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (34.28 mg、0.8200 mmol) を20℃にて加えた。得られた混合物を20-25℃で14時間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (20 mL×4) で抽出した。水層を濃縮した後、凍結乾燥し、標記化合物 (130 mg、粗生成物) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.443 分, MS (m/z) 241.9 (M + H⁺)。

【0341】

4-[(1S)-1-(4-{[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル}カルボニル]-1H-イミダゾール-1-イル)エチル]ベンゾニトリル

1-[(1S)-1-(4-シアノフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (100mg、0.4100mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、HATU (206.01 mg、0.5400 mmol) とN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.5 mL、2.9 mmol) を20℃で加えた。その反応混合物を30分間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6R)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (104.94 mg、0.4100 mmol) を添加した。得られた混合液を20℃から25℃で14時間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) に注入し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。粗生成物をPrep-HPLC (FA) で精製し、標記化合物 (2mg、0.0050 mmol、収率1.1958%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 404.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.66 (br d, J=8.0 Hz, 3H), 7.51 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.23 (br s, 2H), 5.42 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.17 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.93 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.61 (br d, J=14.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.08 (br s, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.90 (br d, J=7.0 Hz, 3H), 1.47 (br s, 1H), 1.37 (s, 6H)。

【0342】

実施例25 [(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(1S)-1-(2-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン

エチル 1-[(1S)-1-(2-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

(1S)-1-(2-ピリジニル)エタンアミン (500 mg、4.09 mmol) とエチル

(2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (137.67 mg、0.820 mmol) の混合液を50℃で16時間撹拌した。反応液を直接濃縮した。残渣を *prep-TLC* (PE:酢酸エチル=0:1) にて精製し、標記化合物を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 2H), 7.30–7.20 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50–5.35 (m, 1H), 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0343】

1-[(1S)-1-(2-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル 1-[(1S)-1-(2-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (160 mg、0.6500 mmol) の THF (5 mL)、および水 (1 mL、55.56 mmol) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.11 mL、1.96 mmol) を加えた。20℃にて12時間撹拌し、褐色懸濁液を得た。LCMSは出発物質を消費しきったことを示した。反応液を濃縮した。得られた水層を塩酸水溶液 (1 N) で pH = 5–7 まで酸性化した後、凍結乾燥させ、標記化合物 (130 mg、0.5985 mmol、収率91.746%) を白色固体として得た。

【0344】

[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(1S)-1-(2-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン

1-[(1S)-1-(2-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (130 mg、0.6000 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (274.55 mg、0.7200 mmol)、DIPEA (0.49 mL、2.99 mmol)、(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (108 mg、0.6000 mmol) を加えた。当該混合液を30℃にて3時間撹拌し、褐色溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣を *prep-HPLC* (NH₃) で精製し、得られた分画を合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥して、標記化合物 (48.15 mg、0.1269 mmol、収率21.202%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 380.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.60 (1 H, d, J=4.63 Hz), 7.74 (1 H, br d, J=2.38 Hz), 7.67 (1 H, td, J=7.75, 1.50 Hz), 7.60 (1 H, s), 7.24 (1 H, dd, J=7.44, 4.82 Hz), 7.03 (1 H, d, J=7.88 Hz), 5.43 (1 H, q, J=7.00 Hz), 4.74 (1 H, dd, J=12.07, 3.69 Hz), 4.18 (1 H, d, J=12.51 Hz), 3.90–4.01 (1 H, m), 3.61 (1 H, dd, J=12.51, 4.13 Hz), 2.64 (2 H, s), 2.07 (1 H, br d, J=3.38 Hz), 1.97 (1 H, br dd, J=7.13, 3.50 Hz), 1.92 (3 H, d, J=7.00 Hz), 1.45 (1 H, t, J=3.31 Hz), 1.31–1.43 (6 H, m)。

【0345】

実施例26 [(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(1S)-1-(4-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン

(1R)-1-(4-ピリジニル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート

(1R)-1-(4-ピリジニル)エタノールの THF (5 mL) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム (148.11 mg、6.17 mmol) を加えた。当該混合液を0℃にて0.5時間撹拌した。4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.29 mL、1.95 mmol) を加え、20℃から25℃で16時間撹拌した。当該反応混合液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE → PE 中30%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (330 mg、1.1899 mmol、収率73.267%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.54 – 8.48 (m, 2H), 7.69 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 5.54 (q, J =6.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (d, J =6.8 Hz, 3H)。

【0346】

エチル 1-[(1S)-1-(4-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

(1R)-1-(4-ピリジニル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (280 mg、1.01 mmol) のDMF (11.2 mL) 溶液に、メチル 1H-イミダゾール5-カルボキシレート (127.32 mg、1.01 mmol) と炭酸セシウム (164.47 mg、0.50 mmol) を加えた。当該混合液を40℃にて16時間撹拌した。当該反応混合液を水 (10mL) に注ぎ、酢酸エチル (15 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をprep-TLC (DCM:メタノール=10:1) により精製し、目的化合物 (28 mg、0.1211 mmol、収率11.993%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1: 232.1 [M+H] $^+$

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.64 – 8.60 (m, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.05 – 7.01 (m, 2H), 5.39 (q, J =7.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 3H), 1.91 (d, J =7.3 Hz, 3H)。

【0347】

1-[(1S)-1-(4-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1S)-1-(4-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (50 mg、0.22 mmol) のTHF (2 mL)、および水(1 mL)溶液に、水酸化リチウム一水和物 (13.61 mg、0.32 mmol) を加えた。当該混合液を20–25℃にて2時間撹拌した。反応液を直接濃縮した。反応液を塩酸水溶液 (1N) で、pH=6まで酸性化した後、凍結乾燥して標記化合物 (40 mg、0.1841 mmol、収率85.167%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.59-8.50 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25 (d, J =6.3 Hz, 2H), 5.66 (q, J =7.1 Hz, 1H), 1.81 (d, J =7.3 Hz, 3H)。

【0348】

[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(1S)-1-(4-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン

1-[(1S)-1-(4-ピリジニル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (20 mg、0.09 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に、EDCI (26.48 mg、0.14 mmol) と (1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (19.95 mg 0.0900 mmol) を加えた。得られた混合液を20–25℃にて16時間撹拌した。得られた混合物を20–25℃にて16時間撹拌した。残渣をprep-HPLC (NH $_3$) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥し、標記化合物 (24.99 mg、0.0659 mmol、収率71.527%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 380.1 [M+H] $^+$

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.61 (d, J =5.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, J =5.8 Hz, 2H), 5.36 (q, J =6.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J =2.9, 12.2 Hz, 1H), 4.19 (br d, J =12.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 1H), 3.62 (dd, J =4.1, 12.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.90 (d, J =7.3 Hz, 3H), 1.48 (t, J =3.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 6H)。

【0349】

実施例27 [(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]

{1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル]-1H-イミダゾール-4-イル} メタノン

エチル 1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル) エタンアミン (131.19 mg、0.7800 mmol) の1-ブタノール (1.4 mL) 溶液に、25℃にてエチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (100 mg、0.7800 mmol) とトリエチルアミン (0.16 mL、1.17 mmol) を加えた。得られた混合物をマイクロウェーブリアクター (時間:1時間、温度:130℃) で反応させた。当該反応混合液を水 (5 mL) に注ぎ、酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を *Prep-TLC* (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (50 mg、0.1990 mmol、収率25.507%) を黄色油状物として得た。

【0350】

1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (50 mg、0.2000 mmol) の THF (3 mL)、および水 (1 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (41.75 mg、0.9900 mmol) を加えた。反応液を25℃にて16時間攪拌し、黄色の混合液を得た。反応混合液を真空中で濃縮し、THFの大部分を除去した。残渣を水 (5 mL) で希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) で pH=6 まで酸性化した。その後、溶液を凍結乾燥し、標記化合物を黄色固体として得た。

【0351】

[(1R,5S,6S)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] {1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル]-1H-イミダゾール-4-イル} メタノン

1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-2-イル) エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (44 mg、0.2000 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に、EDCI (56.67 mg、0.3000 mmol) を加えた。当該混合液を、窒素雰囲気下で25℃にて、10分間攪拌した。その後、(1R,5S,6R)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (42.71 mg、0.2000 mmol) を加えた。得られた混合液を25℃にて2時間攪拌し、黄色の溶液を得た。当該反応混合液を水 (5 mL) に注ぎ、酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。得られた有機層を合わせ、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。粗生成物を *Prep-HPLC* (NH₃) で精製し、標記化合物 (60 mg、0.1557 mmol、収率78.975%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 386.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.79 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=8.8, 11.9 Hz, 1H), 4.18 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.61 (dd, J=4.2, 12.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 2.03 (d, J=7.0 Hz, 3H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.37 (s, 6H)。

【0352】

実施例28 [(1R,5S,6S)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] {1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-5-イル) エチル]-1H-イミダゾール-4-イル} メタノン

(R)-2-メチル-N-[(E)-1,3-チアゾール-5-イルメチレン]-2-ブ

ロパンスルフィナミド

5-ホルミルチアゾール (2.14 mL、17.68 mmol) の THF (20 mL) 混合液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (2142.48 mg、17.68 mmol) とチタン (IV) エトキシド (6045.61 mg、26.52 mmol) を加えた。60℃にて2時間攪拌し、黄色の混合物を得た。TLC (PE:酢酸エチル=2:1) では出発物質は完全に消費され、1つの新しいスポットが (Rf=0.5) 検出された。反応液を酢酸エチル (30 mL) で希釈した。水 (10 mL) を加えて1分間攪拌し、黄色の懸濁液を得た。この懸濁液をろ過した。ろ液を水 (20 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧下で濃縮し、標記化合物 (3.77 g、17.428 mmol、収率98.59%) を黄色固体として得た。

【0353】

(R)-2-メチル-N-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-5-イル)エチル]-2-プロパンスルフィナミド

(R)-2-メチル-N-[(E)-1,3-チアゾール-5-イルメチレン]-2-プロパンスルフィナミド (3.77 g 17.43 mmol) の THF (37 mL) 混合液に-40℃にてクロロ (メチル) マグネシウム (9.88 mL、29.63 mmol) を加えた。25℃にて16時間攪拌し、反応液を黒褐色にした。TLC (100% 酢酸エチル) は出発物質が完全に消費されたことを示し、一つの新しいスポット (Rf=0.3) を検出した。反応液に塩化アンモニウム (60 mL) を加えて反応を停止させた。得られた混合物を酢酸エチル (40 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (80 mL×2) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュカラム (PE中10% 酢酸エチル→100% 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (1.7 g、7.3159 mmol、収率41.978%) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.77 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.00-4.60 (m, 1H), 3.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H)。

【0354】

(1S)-1-(1,3-チアゾール-5-イル)エタンアミン

(R)-2-メチル-N-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-5-イル)エチル]-2-プロパンスルフィナミド (500 mg、2.15 mmol) のメタノール/塩酸 (8 mL、2.15 mmol) 溶液を25℃で2時間攪拌し、褐色混合液を得た。TLC (100% 酢酸エチル) は出発物質が完全に消費されることを示した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をMTBE (20 mL) にてトリチュレートし、減圧乾燥し、標記化合物 (504 mg、3.0609 mmol、収率142.25%) (クルード) を褐色固体として得た。

【0355】

エチル 1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-5-イル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

(1S)-1-(1,3-チアゾール-5-イル)エタンアミン (350 mg、2.13 mmol) の1-ブタノール (3.5 mL) 溶液に、エチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (357.5 mg 2.13 mmol)、トリエチルアミン (0.41 mL、3.19 mmol) を加えた。マイクロウェーブを用いて130℃にて1時間攪拌し、褐色混合物を得た。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC (100% 酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (46 mg、0.1830 mmol、収率8.6116%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 4.37 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0356】

1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-5-イル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(1S)-1-(1,3-チアゾール-5-イル)エチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (46 mg、0.1800 mmol) の THF (1.5 mL)、お

10

20

30

40

50

よび水 (0.50 mL) の混合液に、水酸化リチウム水和物 (0.02 mL、0.2700 mmol) を加えた。当該反応混合液を 25℃ にて 16 時間攪拌し、黄色の混合液を得た。当該反応混合液を水 (4 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 mL×3) で抽出した。水層を塩酸水溶液 (1 N) で、pH = 5 まで酸性化し、凍結乾燥して標記化合物 (40 mg、0.1792 mmol、収率 97.882%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 1.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0357】

[(1R, 5S, 6S) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] {1 - [(1S) - 1 - (1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] - 1H-イミダゾール-4-イル} メタノン

1 - [(1S) - 1 - (1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (40 mg、0.1800 mmol) の DMF (0.8286 mL) 混合液に、HATU (82.2 mg、0.2200 mmol) と DIPEA (0.15 mL、0.9000 mmol) を加えた。当該混合液を 50℃ にて 30 分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (48.44 mg、0.2700 mmol) を加えた。当該混合液を 25℃ にて 16 時間攪拌し、黄色の混合液を得た。当該反応液を prep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥して標記化合物 (14.11 mg、0.0366 mmol、収率 20.34%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 386.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.71 (t, J=11.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=12.6, 1.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 3.60 (dd, J=12.6, 4.2 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.08 (dt, J=7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.98 (d, J=7.0 Hz, 4H), 1.45 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 6H)。

【0358】

実施例 29 [(1R, 5S, 6S) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] {1 - [(2S) - 1-フェニルプロパン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-イル} メタノン

(2R) - 1-フェニル-2-プロパニル 4-メチルベンゼンスルホネート

(2R) - 1-フェニル-2-プロパノール (400 mg、2.94 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.45 mL、3.23 mmol)、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.44 mL、2.94 mmol) を加えた。当該反応液を 20℃ にて 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=10/1、rf=0.3) は新たな主要スポットを示した。水 (30 mL) を加え、DCM (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル=1/0→10/1) で精製し、標記化合物 (680 mg、2.3418 mmol、収率 79.731%) を白色固体として得た。

【0359】

メチル 1 - [(2S) - 1-フェニルプロパン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

メチル 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (300 mg、2.38 mmol) と (2R) - 1-フェニル-2-プロパニル 4-メチルベンゼンスルホネート (690.78 mg、2.38 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を、80℃ で 16 時間攪拌し、黄色溶液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (

D C M / 酢酸エチル = 10/1 → 3/1) で精製し、標記化合物 (120 mg、0.4912 mmol、収率 20.649%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0360】

1-[(2*S*)-1-フェニルプロパン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸

メチル 1-[(2*S*)-1-フェニルプロパン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-カルボキシレート (120 mg、0.4900 mmol) の 1, 4-ジオキサン (3 mL) 攪拌溶液に水酸化リチウム-水和物 (41.22 mg、0.9800 mmol) の水 (1 mL、0.4900 mmol) 溶液を加えた。反応液を 20°C で 16 時間攪拌し、無色の油状物を得た。TLC (PE/酢酸エチル = 1/1、*R_f* = 0) は新しいスポットを示した。反応液を減圧下で溶媒を除去した後、凍結乾燥し、標記化合物 (110 mg、0.4777 mmol、収率 97.252%) を白色固体として得た。

【0361】

[(1*R*, 5*S*, 6*S*)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(2*S*)-1-フェニルプロパン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-イル}メタノン

1-[(2*S*)-1-フェニルプロパン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.4300 mmol) と HATU (199.24 mg、0.5200 mmol) の DMF (3 mL) 攪拌溶液に、*N*-エチル-*N*-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.37 mL、2.17 mmol) を加えた。30 分攪拌後、(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (109.95 mg、0.4300 mmol) を加え、20°C にて 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードを Prep-HPLC (NH₃) で精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (104.7 mg、0.2668 mmol、収率 61.424%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 393.3 [M+H⁺]

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.64 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.17 (br s, 1H), 6.96 (br d, *J* = 7.03 Hz, 2H), 4.69 (br d, *J* = 12.05 Hz, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.18 (br d, *J* = 10.54 Hz, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.60 (br dd, *J* = 3.89, 12.42 Hz, 1H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.06 (br d, *J* = 3.51 Hz, 1H), 1.97 (br d, *J* = 3.51 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.78 Hz, 3H), 1.46 (br d, *J* = 11.29 Hz, 1H), 1.37 (s, 6H)。

【0362】

実施例 30 [(1*R*, 5*S*, 6*S*)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(2*S*)-4-フェニルブタン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-イル}メタノン

(*R*)-2-メチル-*N*-[(1*E*)-1-メチル-3-フェニルプロパニリデン]-2-プロパンスルフィナミド

4-フェニル-2-ブタノン (1.01 mL、6.75 mmol) に、(*R*)-2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (817.81 mg、6.75 mmol) の THF (10 mL) 混合液とチタン (IV) エトキシド (2307.69 mg、10.12 mmol) を加えた。反応液を酢酸エチル (30 mL) で希釈した。水 (10 mL) を加えて 1 分間攪拌し、黄色の懸濁液を得た。この懸濁液をろ過した。ろ液を水 (20 mL × 3) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、減圧濃縮し、残留物を得た。残留物をフラッシュカラム (PE → PE 中 30% 酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル)で精製し、標記化合物 (570 mg、2.2674 mmol、収率33.603%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.823 分, MS (m/z) 252 (M + H⁺)。

【0363】

(R) - 2 - メチル - N - [(2 S) - 4 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - プロパンスルフィナミド

(R) - 2 - メチル - N - [(1 E) - 1 - メチル - 3 - フェニルプロパンイリデン] - 2 - プロパンスルフィナミド (570mg、2.27mmol) の THF (6 mL) 混合液に、0 °CにてL-セレクトライド (6.8 mL、6.8 mmol) を加えた。当該混合物を25°Cにて3時間攪拌し、無色混合液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=2:1) では1つの新規スポット (R_f=0.3) が検出された。反応液を水 (3mL) でクエンチした。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。当該残渣をフラッシュカラム (PE → PE 中30% 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (260 mg、1.026 mmol、収率45.252%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.40-7.25 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 3H), 3.41 (qn, J = 6.8 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.80-2.55 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H)。

【0364】

(2 S) - 4 - フェニル - 2 - ブタンアミン

(R) - 2 - メチル - N - [(2 S) - 4 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - プロパンスルフィナミド (260 mg、1.03 mmol) のメタノール/塩酸 (5 mL、1.03 mmol) 溶液を25 °Cで1時間攪拌し、黄色混合液を得た。当該混合液を減圧下で濃縮し、標記化合物 (190 mg、1.0232 mmol、収率99.724%) (クルード) を黄色固体として得た。

【0365】

エチル 1 - [(2 S) - 4 - フェニルブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート

(2 S) - 4 - フェニル - 2 - ブタンアミン (190 mg、1.02 mmol) の1-ブタノール (2 mL) 混合液に、エチル (2 Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリレート (172.09 mg、1.02 mmol) とトリエチルアミン (0.2 mL、1.53 mmol) を加えた。反応混合液をマイクロウェーブ反応装置で130°Cにて1時間加熱し、褐色混合物を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) では1つの新規スポット (R_f=0.2) が検出された。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC (PE:酢酸エチル=1:1) により精製し、標記化合物 (40 mg、0.1469 mmol、収率14.354%) を褐色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.718 分, MS (m/z) 273 (M + H⁺)。

【0366】

1 - [(2 S) - 4 - フェニルブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

エチル 1 - [(2 S) - 4 - フェニルブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート (40 mg、0.1500 mmol) の THF (1.5 mL) と水 (0.50 mL) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (0.01 mL、0.2200 mmol) を加えた。反応液を40°Cにて16時間攪拌し、黄色の混合液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は出発物質が完全に消費されることを示した。反応液を水 (5mL) で希釈し、酢酸エチル (3mL×2) で抽出した。水層を塩酸水溶液 (1 N) でpH = 5まで酸性化した。凍結乾燥して標記化合物 (30 mg、0.1228 mmol、収率83.612%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.677 分, MS (m/z) 245 (M + H⁺)。

【0367】

[(1 R , 5 S , 6 S) - 6 - (5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] { 1 - [(2 S) - 4 - フェニルブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メタノン

1 - [(2 S) - 4 - フェニルブタン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (30 mg、0.1200 mmol) のピリジン (1.5 mL) 混合液に、EDCI (28.25 mg

0.1500 mmol)を加えた。当該混合液を25℃にて10分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩(26.61 mg、0.1200 mmol)を加えた。25℃にて16時間攪拌し、黄色の混合物を得た。LCMSは出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-HPLC(NH₃)にて精製した。得られた分画を組み合わせて、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥して標記化合物(16.26 mg、0.0449 mmol、収率17.643%)を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 407.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.68 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.78 (dd, J=11.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.21 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 3.97 (br d, J=11.5 Hz, 1 H), 3.63 (dd, J=12.4, 3.9 Hz, 1 H), 2.65 (s, 2 H), 2.39 - 2.60 (m, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 3 H), 1.99 (br d, J=3.5 Hz, 1 H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.46 - 1.49 (m, 1 H), 1.38 (s, 6 H)。

【0368】

実施例31 [(1R, 5S, 6S) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] {1 - [(2S) - 1-フェノキシプロパン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-イル} メタノン

tert-ブチル [(2S) - 1-フェノキシプロパン-2-イル] カルバメート

フェノール(0.51 mL、5.84 mmol)、tert-ブチル [(2S) - 1-ヒドロキシプロパン-2-イル] カルバメート(1024.08 mg、5.84 mmol)、およびトリフェニルホスフィン(2299.32 mg、8.77 mmol)のトルエン(12 mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(1.73 mL、8.77 mmol)を徐々に加えた。反応混合液を20℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC(PE/酢酸エチル=10/1、R_f=0.8)は新しいスポットを示した。水(30 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/酢酸エチル=10/1→3/1)で精製し、標記化合物(600 mg、2.3874 mmol、収率40.85%)を白色固体として得た。

【0369】

(2S) - 1-フェノキシ-2-プロパンアミン 塩酸塩

tert-ブチル [(2S) - 1-フェノキシプロパン-2-イル] カルバメート(1100 mg、4.38 mmol)のメタノール(1 mL)溶液に、塩酸/ジオキサン(5 mL、20 mmol)と反応液を、20℃にて3時間攪拌し、無色の溶液を得た。LCMSは目的のMSに新しいピークを示した。反応混合液を減圧蒸留し、標記化合物(800 mg、4.2628 mmol、収率97.393%)を黄色固体として得た。それをそのまま次の工程で使用した。

LC-MS Method1 0.498 分, MS (m/z) 151.8 (M + H⁺)。

【0370】

エチル 1 - [(2S) - 1-フェノキシプロパン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

5 mLマイクロウェーブバイアルに、(2S) - 1-フェノキシ-2-プロパンアミン 塩酸塩(1100 mg、5.86 mmol)、エチル (2Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2-イソシアノアクリレート(985.82 mg、5.86 mmol)、1-ブタノール(3 mL)およびトリエチルアミン(1.22 mL、8.79 mmol)を加えた。反応液にマイクロウェーブを130℃で1時間照射し、褐色溶液を得た。LCMSは目的のMSに新しいピークを示した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液(20 mL)で希釈した。水(30 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/酢酸エチル=10/1→1/1)で精製し、標記化合物(310 mg、1.1301 mmol、収率19.28%)を白色固体とし

て得た。

LC-MS Method1 0.765 分, MS (m/z) 275.2 (M + H⁺)。

【0371】

1-[(2S)-1-フェノキシプロパン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-[(2S)-1-フェノキシプロパン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (310 mg、1.13 mmol) の 1, 4-ジオキサン (3 mL) 攪拌溶液を、水酸化リチウム-水和物 (61.64 mg、1.47 mmol) の水 (mg、1.13 mmol) 溶液に加えた。20℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMSは目的のMSに新しいピークを示した。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。その後、水層を1M塩酸水溶液で酸性化し、凍結乾燥し、標記化合物 (240 mg、0.9746 mmol、収率86.241%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.645 分, MS (m/z) 247.2 (M + H⁺)。

【0372】

[(1R, 5S, 6S)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]{1-[(2S)-1-フェノキシプロパン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}メタノン

1-[(2S)-1-フェノキシプロパン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (130 mg、0.5300 mmol) と、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.45 mL、2.64 mmol) の DMF (2 mL) 攪拌溶液を、HATU (300.9 mg、0.7900 mmol) に加えた。30分間攪拌後、(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (114.4 mg、0.5300 mmol) を加え、褐色溶液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mLx 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをprep-HPLC (NH₃) により精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (51.22 mg、0.1254 mmol、収率23.752%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 409.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 1.47 (br s, 1 H) 1.64 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 2.00 - 2.15 (m, 2 H) 2.72 (s, 2 H) 3.53 - 3.67 (m, 1 H) 3.92 (br d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.10 (br d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.15 - 4.28 (m, 2 H) 4.37 (br d, J=10.79 Hz, 1 H) 4.75 (br dd, J=11.04, 6.78 Hz, 1 H) 6.88 (br d, J=8.03 Hz, 2 H) 6.92 (br t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.24 (br t, J=7.65 Hz, 2 H) 7.82 (br d, J=6.78 Hz, 2 H)。

【0373】

実施例32 [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル][1-(ペンタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

エチル 1-(ペンタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

ペンタン-3-アミン (1.73 mL、14.86 mmol) とエチル (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリレート (500 mg、2.97 mmol) の混合液を80℃にて16時間攪拌した。粗生成物をフラッシュカラム (PE:酢酸エチル=2:1) で精製し、標記化合物 (500 mg、2.3779 mmol、収率79.988%) を褐色油状物として得た。

【0374】

1-(ペンタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-(ペンタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートと水 (5 mL) の THF (15 mL) 溶液に水酸化リチウム-水和物 (0.41 mL、7.13 mmol) を加えた。40℃にて16時間攪拌し、黄色の混合液を得た。反応混合物を減圧濃縮しTHFの大部分を除去した。残渣を水 (5 mL) で希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) で pH=6 まで酸性化した。その後、溶液を凍結乾燥し、標記化合物を黄色固体として得た。

【0375】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] [1-(ペンタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

1-(ペンタン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (50 mg、0.270 mmol) DMF (5 mL) 溶液に、HATU (157.35 mg、0.4100 mmol) とトリエチルアミン (0.14 mL、1.1 mmol) を加え、25℃にて15分間撹拌した。その後、(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル 塩酸塩 (49.46 mg、0.2700 mmol) を加えた。得られた混合物を25℃にて2時間撹拌して褐色溶液を得た後、減圧濃縮してDMFの大部分を除去し、粗生成物を得た。粗生成物をPrep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物を白色固体として得た。

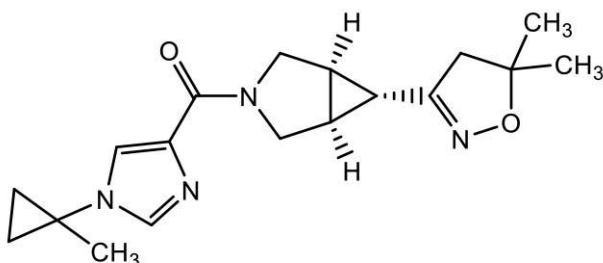
LC-MS Method1: 345.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.61 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=4.0, 11.8 Hz, 1H), 3.74 (tt, J=4.8, 9.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=4.3, 12.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.48 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 6H), 0.82 (t, J=7.3 Hz, 6H)。

【0376】

実施例33 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] [1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

【化98】



エチル 1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z) - 3-(ジメチルアミノ) - 2-イソシアノアクリレート (469.02 mg、2.79 mmol) の1-ブタノール (5.5 mL) 溶液に、1-メチルシクロプロパンアミン (300 mg、2.79 mmol) とトリエチルアミン (0.54 mL、4.18 mmol) を加えた。得られた混合液をマイクロウェーブリアクター (時間:1時間、温度:130℃) で反応させた。TLC (PE:酢酸エチル=0:1) により反応の完了したことを示した (Rf=0.5)。反応液を直接濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE → PE 中40% 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (118 mg、0.6075 mmol、収率21.786%) を褐色油状物として得た。

LC-MS Method1: 0.568 分, MS (m/z) 194.9 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.36 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H)。

【0377】

1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (118 mg、0.61 mmol) のTHF (1.5 mL)、および水 (0.50 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.05 mL、0.79 mmol) を加えた。得られた混合液を20-25℃にて2時間撹拌した。反応液を直接濃縮した。残渣を塩酸水溶液 (1 M) でpH = 6まで

酸性化した。凍結乾燥して目的化合物 (100 mg、0.6018 mmol、収率99.05%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.81 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 1.55-1.47 (m, 3H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.91 – 0.85 (m, 2H)。

【0378】

[(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] [1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

1 – (1-メチルシクロプロピル) – 1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.60 mmol) のDMF (2mL) 溶液に、HATU (276.06 mg、0.72 mmol) とトリエチルアミン (0.39 mL、3.01 mmol) を加えた。当該混合液を20–25℃で0.5時間攪拌し、(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩 (108.47 mg、0.60 mmol) を加えた。反応液を20–25℃で1時間攪拌した。LCMSは目的のMSを示した (メジャーピークとして)。残渣をprep-HPLC (NH_3) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥して標記化合物 (60.45 mg、0.1841 mmol、収率30.589%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ = 7.68 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J=4.0$, 12.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=4.1$, 12.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.07 (br dd, $J=3.5$, 7.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.45 (t, $J=3.4$ Hz, 1H), 1.37 (s, 6H), 1.16 – 1.10 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 2H)

LC-MS Method1 0.606 分, MS (m/z) 329.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0379】

実施例34 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] [1-(1-メチルシクロブチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

エチル 1 – (1-メチルシクロブチル) – 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z) – 3 – (ジメチルアミノ) – 2-イソシアノアクリレート (200 mg、1.19 mmol) の1-ブタノール (0.50mL) 混合液に、1-メチルシクロブタンアミン (583.25 mg、4.76 mmol) とトリエチルアミン (1.15 mL、8.92 mmol) を加えた。得られた混合液を76℃で16時間加熱した。反応液を水 (5mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物をprep-TLC (100%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (50mg、0.2401 mmol、収率20.19%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.665 分, MS (m/z) 209.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0380】

1 – (1-メチルシクロブチル) – 1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1 – (1-メチルシクロブチル) – 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (50 mg、0.2400 mmol) の水 (0.4952 mL) とメタノール (0.3961 mL) 混合液に、水酸化リチウム-水和物 (0.04 mL、0.7200 mmol) を加えた。得られた混合物を25℃にて5時間攪拌した。水層をDCM (3mL×2) で洗浄し、塩酸水溶液 (1N) でpH = 2まで酸性化した。水溶液を凍結乾燥し、標記化合物 (50 mg、0.2775 mmol、収率115.57%) を淡黄色固体として得た。

【0381】

[(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] [1-(1-メチルシクロブチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

1- (1-メチルシクロブチル) -1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (48.08 mg、0.2200 mmol) の DMF (0.40 mL) 混合液に、HATU (137.86 mg、0.3600 mmol)、DIPEA (0.18 mL、1.11 mmol) と (1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (40 mg、0.2200 mmol) を加えた。得られた混合液を 20°C で 4 時間攪拌した。反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL × 2) で抽出した後、食塩水 (8 mL) で洗浄した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物を prep-HPLC (NH₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (3 mg、0.0088 mmol、収率 3.9478%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.41 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 4.09 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.93 (br dd, J=3.8, 11.8 Hz, 1H), 3.59 (br dd, J=3.9, 12.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.30 (tt, J=3.0, 8.9 Hz, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.48 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H)。

【0382】

実施例 35 [(1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-プロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

エチル 1-プロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z) -3- (ジメチルアミノ) -2-イソシアノアクリレート (500 mg、2.97 mmol) の 1-ブタノール (0.5 M、64.98 mmol) 溶液に、プロパン-1-アミン (2.97 mL、1.78 mmol、1.0 eq) とトリエチルアミン (0.25 mL、1.78 mmol、0.6 eq) を加えた。130°C にて 6 時間攪拌後、濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=60/40→0/100、次いでメタノール/酢酸エチル=5/95) で精製し、標記化合物 (214 mg、1.17 mmol、収率 39.5%) を褐色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.662 分, MS (m/z) 183.0 (M + H⁺).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 9.6 Hz, 3H)。

【0383】

1-プロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-プロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (214 mg、1.17 mmol) の THF (1.7 mL、660 mM) 攪拌溶液に、水酸化リチウム (70.3 mg、2.94 mmol、2.5 eq) の水溶液 (0.6 mL) を加えた。反応液を 40°C にて 12 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈し、DCM で抽出した。水層を塩酸水溶液 (1 N) で pH = 5 まで酸性化した。得られた水層を減圧乾燥し、標記化合物 (133 mg、0.86 mmol、収率 73.4%) (クルード) をベージュ色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0384】

[(1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-プロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

1-プロピル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (45.0 mg、0.14 mmol) と HATU (53.2 mg、0.14 mmol、1.0 eq) の THF (0.7 mL、200 mM) 攪拌溶液に DIPEA (0.12 mL、0.7 mmol、5.0 eq) を加えた。50°C にて 30 分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (33.4 mg、0.154

10

20

30

40

50

mmol、1.1 eq)を加え、20℃にて16時間攪拌し、黄色溶液を得た。水を加え、DCMで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/DCM=99/1→70/30）で精製し、標記化合物（23 mg、0.072 mmol、収率51.9%）をベージュ粉末として得た。

LC-MS Method1 0.757 分, MS (m/z) 317.0 (M + H⁺).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.37 (s, 6H), 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0385】

実施例36 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (1-イソブチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

エチル 1-イソブチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

エチル (2Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2-イソシアノアクリレート (1.50 g、8.92 mmol) の1-ブタノール (17.8 mL、0.5 M) 溶液に、2-メチルプロパン-1-アミン (1.0 mL、9.8 mmol、1.1 eq) とトリエチルアミン (0.74 mL、5.35 mmol、0.6 eq) を加えた。混合液を130℃にて6時間攪拌後、濃縮し残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=60/40→0/100、次いでメタノール/酢酸エチル=5/95）で精製し、標記化合物（455 mg、2.3 mmol、収率26.0%）を褐色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.743 分, MS (m/z) 197.0 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0386】

1-イソブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

エチル 1-イソブチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (450 mg、2.3 mmol) のTHF (3.5 mL、660 mM) 攪拌溶液に、水酸化リチウム (137 mg、5.7 mmol、2.5 eq) の水 (1.2 mL) 溶液を加えた。反応混合液を40℃で12時間攪拌後、水で希釈し、DCMで抽出した。水層を塩酸水溶液 (1 N) でpH = 5に酸性化した。得られた水層を減圧乾燥し、標記化合物 (440 mg、2.15 mmol、収率93.8%) (クルード) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.50 brs, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15-1.95 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0387】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (1-イソブチル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

1-イソブチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (65.0 mg、0.15 mmol) と HATU (56.8 mg、0.15 mmol、1.0 eq) のTHF (0.7 mL、200 mM) 攪拌溶液にDIPEA (0.13 mL、0.75 mmol、5.0 eq) を加えた。50℃にて30分間攪拌後、[(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (35.6 mg、0.164 mmol、1.1 eq) を加え、50℃にて1時間攪拌し、黄色溶液を得た。水を加え、DCMで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/DCM=99/1→80/20）で精製し、標記化合物 (36.2 mg、0.11 mmol、収率73.4%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1 0.800 分, MS (m/z) 331.1 (M + H⁺).

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 -d) δ 7.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 6H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

【0388】

実施例37 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

10

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[(Z)-クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (200 mg, 0.77 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、1-ブロペン (4.6 mL, 2.3 mmol) とトリエチルアミン (0.38 mL, 2.3 mmol) を加えた。得られた混合液を 20°C にて 16 時間攪拌し、淡黄色の混合物を得た。反応液を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (130 mg、クルード) を淡黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.825 分, MS (m/z) 267.0 ($M + H^+$)。

20

【0389】

(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (130 mg, 0.49 mmol) に、塩酸/ジオキサン (3 mL, 0.49 mmol) を加えた。当該反応液を 0°C にて 30 分間攪拌し、淡黄色の混合物を得た。反応混合液を直接濃縮乾固し、標記化合物 (90 mg、クルード) を得た。

【0390】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

30

(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩 (50 mg, 0.30 mmol) の DMF (0.50 mL) 混合液に、DIPEA (0.2 mL, 1.2 mmol)、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (46.38 mg, 0.30 mmol) と HATU (148.6 mg, 0.39 mmol) を加えた。得られた混合液を 20°C にて 16 時間攪拌し、褐色混合液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=0/1) は一連の新しいスポットと 1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (46.38 mg, 0.30 mmol) は完全に消費されたことを示した。LCMS は、望ましい MS を検知した。反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL $\times$ 2) で抽出した後、水 (5 mL) と食塩水 (5 mL $\times$ 2) で洗浄した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を prep-HPLC (NH_3) で精製し、標記化合物 (5 mg, 0.0165 mmol、収率 5.4972%) を白色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CH_3OH) δ = 7.69 (br d, $J=14.6$ Hz, 2H), 4.76 - 4.73 (m, 1H), 4.74 - 4.73 (m, 1H), 4.42 (td, $J=6.6, 13.4$ Hz, 1H), 4.26 (br d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.86 (br dd, $J=3.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.54 (br d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.44 (dd, $J=8.1, 16.9$ Hz, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.42 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

【0391】

50

実施例 38 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[(Z)-クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (0.24 mL、24.32 mmol) の THF (15 mL)、トリエチルアミン (0.51 mL、3.65 mmol) の溶液にメチレンシクロプロパン (300 mg、1.22 mmol) を加えた。反応液を 0℃にて 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMS は目的の MS に新しいピークを示した。反応混合液を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、標記化合物 (260 mg、0.9341 mmol、収率 76.80%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.845 分, MS (m/z) 279 (M + H⁺)。

【0392】

6-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (260 mg、0.93 mmol) の DCM (16.25 mL) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.07 mL、0.93 mmol) を加えた。反応液を 10℃にて 3 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMS は目的の MS に新しいピークを示した。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (272 mg、0.9307 mmol、収率 99.64%) を黄色油状物として得た。次工程で使用した。

LC-MS Method1 0.178 分, MS (m/z) 179.1 (M + H⁺)。

【0393】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

100 mL の丸底フラスコに、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (143.49 mg、0.93 mmol)、HATU (426.97 mg、1.12 mmol)、DMF (4.5916 mL) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.48 mL、2.79 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、6-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン トリフルオロ酢酸塩 (272 mg、0.93 mmol) を加えた。当該反応液を 10℃にて 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMS は反応物が完全に消費され、目的の MS であることを示した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。得られたクルードを prep-HPLC (FA) により精製した。得られた分画を真空中で濃縮し、アセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (14.67 mg、0.0467 mmol、収率 5.0137%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 315.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.73 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 4.20 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 3.95 (br dd, J=4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.62 (br dd, J=4.0, 12.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.12 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 2.03 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 0.73 - 0.67 (m, 2H)。

【0394】

実施例 39 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6

r) - 6 - (5-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクト-6-エン-7-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクト-6-エン-7-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(E) - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレートのDMF (1.5 mL) 混合液に、メチレンシクロブタン (78.4 mg、1.15 mmol) を加えた。当該混濁液を20℃にて16時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて反応を停止させた。残留物を酢酸エチル (20mLx 3) で希釈し、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧下で濃縮し、標記化合物 (46mg、クールド) を黄色粉末として得た。

LC-MS Method1: 0.818 分, MS (m/z): 237.0 (M - 56 + H⁺)。

【0395】

7 - [(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] - 5-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクト-6-エン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクト-6-エン-7-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (46.0 mg、0.16 mmol) のDCM (1.5 mL) 混合液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (17.9 mg、0.16 mmol) を加えた。当該懸濁液を20℃にて2時間攪拌した。当該反応混合液を減圧濃縮し、標記化合物を得た。

LC-MS Method1: 0.822 分, MS (m/z): 193.0 (M + H⁺)。

【0396】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクト-6-エン-7-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

7 - [(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] - 5-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクト-6-エン トリフルオロ酢酸塩 (30.0 mg、0.16 mmol) のピリジン (0.5 mL) 混合液に、EDCI (29.9 mg、0.16 mmol) と1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (24.1 mg、0.16 mmol) を加えた。懸濁液を20℃にて16時間攪拌した。反応混合液に水 (10 mL) を加えて反応を停止させた。残留物を酢酸エチル (20mLx 3) で希釈し、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。prep-HPLC (NH₃) で精製し、凍結乾燥して、標記化合物 (6.49 mg、収率12.7%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 2.386 分, MS (m/z): 329.2 (M + H⁺)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.69 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=12.05 Hz, 1 H), 4.37 (dt, J=13.43, 6.84 Hz, 1 H), 4.20 (d, J=12.80 Hz, 1 H), 3.93 - 3.99 (m, 1 H), 3.63 (dd, J=12.92, 3.89 Hz, 1 H), 2.96 (s, 2 H), 2.48 (dt, J=12.55, 9.66 Hz, 2 H), 2.07 - 2.18 (m, 4 H), 2.02 (br d, J=9.03 Hz, 1 H), 1.76 - 1.85 (m, 1 H), 1.52 (d, J=6.78 Hz, 7 H), 1.49 (t, J=3.51 Hz, 1 H)。

【0397】

実施例40 { (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル} (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ジヒドロキシメチル) - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - クロロ (ヒドロキシイミノ)

メチル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (200 mg、0.77 mmol) とメタクリルアルデヒド (0.32 mL、3.84 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.22 mL、1.53 mmol) を加えた。反応液を 20℃ にて 12 時間攪拌し、淡黄色の溶液を得た。反応液を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて 5 分間攪拌した。水層を酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた DCM 層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、標記化合物 (240 mg、0.7683 mmol、クルード) を淡褐色油状物として得た。

【0398】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ジヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (240 mg、0.77 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、-78℃ にて DAST (371.11 mg、2.31 mmol) を加えた。反応液を 20℃ に昇温し、さらに 12 時間攪拌して淡褐色溶液を得た。反応液を 0℃ に冷却後、DCM (20 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (8 mL) で反応を停止させた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られたクルードの油状物を prep-HPLC (塩酸) で精製した。得られた溶離液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) で洗浄し、アセトニトリルを除去するために濃縮した。残渣を酢酸エチル (10 mL × 2) にて抽出した。合わせた酢酸エチル層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して標記化合物 (55 mg、0.1739 mmol、収率 22.628%) を淡褐色ガムとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.58 (t, J=56 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 17.2, 6.0 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.37 (s, 9H). 1.37 (s, 3H)。

【0399】

{ (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル } (1-イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (55 mg、0.17 mmol) の DCM (2 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (33.38 mg、0.35 mmol) を加えた。反応液を 20℃ にて 1 時間攪拌し、淡黄色溶液を得た。DMF (1 mL) を添加後、1-イソプロピルイミダゾール - 4 - カルボン酸 (32.17 mg、0.21 mmol)、HATU (66.47 mg、0.17 mmol)、トリエチルアミン (0.12 mL、0.87 mmol) を加えた。得られた混合物を 20℃ にて 12 時間攪拌し、黄色の混合物を得た。反応液を濃縮し、prep-HPLC (NH₃) で精製した。得られた溶離液を濃縮、凍結乾燥し、標記化合物 (7.01 mg、0.0199 mmol、収率 11.442%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 353.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.4 Hz, 1H), 5.78 - 5.37 (m, 1H), 4.70 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.28 (quin, J=6.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.87 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J=3.9, 12.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.61 (br dd, J=7.8, 17.6 Hz, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.38 (m, 3H)。

【0400】

実施例 41 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-エチル - 5-メチル - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2-オキサゾール - 3-イル) - 3-アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3-イル] (1-イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4-イル) メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) -クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレートのDMF (1.5 mL) 溶液に2-メチルブタ-1-エン (403.48 mg、5.75 mmol)、トリエチルアミン (116.4 mg、1.15 mmol、0.16 mL) を加えた20℃にて16時間撹拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて反応を停止させた。残渣を酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (5 mL) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をprep-TLC (PE:酢酸エチル=2:1、Rf=0.5) にて精製し、標記化合物 (76 mg、クルード) を黄色粉末として得た。

LC-MS Method1: 0.833 分, MS (m/z): 239.0 (M-56 + H⁺)。

【0401】

(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (76.0 mg、0.26 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (29.4 mg、0.16 mmol) のDCM (1 mL) 混合液を20℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標記化合物を褐色油状物として得た。

LC-MS Method1: 0.357分, MS (m/z): 195.0 (M + H⁺)。

【0402】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (50.0 mg、0.26 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液にEDCI (49.3 mg、0.26 mmol)、および1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (39.7 mg、0.26 mmol) を加えた。懸濁液を20℃にて16時間撹拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加えて反応を停止させた。残渣を酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。残渣をprep-HP LC (NH₃) にて精製し、凍結乾燥して標記化合物 (5.77 mg、収率6.8%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 2.693 分, MS (m/z): 331.2 (M + H⁺)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.59 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.12 (br d, J=12.63 Hz, 1 H), 3.86 (br d, J=12.38 Hz, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 2.59 - 2.65 (m, 1 H), 2.44 - 2.51 (m, 1 H), 2.00 (br s, 1 H), 1.90 (br s, 1 H), 1.54 - 1.61 (m, 3 H), 1.46 - 1.50 (m, 7 H), 1.43 (d, J=6.63 Hz, 7 H), 1.38 (t, J=3.25 Hz, 1 H), 1.25 (s, 4 H), 1.18 (s, 3 H), 0.85 (t, J=7.44 Hz, 4 H)。

【0403】

実施例42 { (1R, 5S, 6r) - 6 - [(5R) - 5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル } (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

実施例43 { (1R, 5S, 6r) - 6 - [(5S) - 5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル } (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

実施例42および実施例43は、それぞれ実施例41の製造過程で得られた。実施例41の最終工程からSFC精製により単離した、{ (1R, 5S, 6r) - 6 - [(5R) - 5-

10

20

30

40

50

エチル-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル} (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノン (63.41 mg、0.19 mmol、収率9.3%) および {(1R, 5S, 6r)-6-[(5S)-5-エチル-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル} (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノン (69.78 mg、0.21 mmol、収率10.2%) は白色固体であった。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.74 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 4.36 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=4.1, 12.4 Hz, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.45 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0404】

実施例44 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

エチル (1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボキシレート 塩酸塩

6-エチル 3-(tert-ブチル) (1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,6-ジカルボキシレート (3.5 g、13.71 mmol) に塩酸/ジオキサン (50 mL、3 mmol) を加えた。混合物を30℃にて2時間攪拌し、褐色溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=5:1) は新しいスポットを示した。反応混合物を直接濃縮し、標記化合物 (2.5 g、13.044 mmol、収率95.15%) を黒色固体として得た。

6-エチル 3-[2-(トリメチルシリル)エチル] (1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,6-ジカルボキシレート

エチル (1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボキシレート 塩酸塩 (2.5 g、13.04 mmol) のDCM (20.27 mL) 溶液に0℃に、DIPEA (10.78 mL、65.22 mmol) を加えた。その後、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル (2-(トリメチルシリル)エチル) 炭酸エステル (4.06 g、15.65 mmol) のDCM (20.27 mL) を加え、30℃にて12時間攪拌し、褐色懸濁液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=3:1) は新しいスポットを示した。反応液を直接濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→PE中20%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (3.5 g、11.688 mmol、収率89.609%) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.20–4.10 (m, 4H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00–0.90 (, 2H), 0.03 (s, 9H)。

【0405】

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-カルボキシレート

6-エチル 3-[2-(トリメチルシリル)エチル] (1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,6-ジカルボキシレート (3.5 g、11.69 mmol) のTHF (40 mL) 溶液に、0℃にて水素化アルミニウムリチウム (0.67 g、17.53 mmol) を加えた。当該混合液を0℃にて20分間攪拌し、白色懸濁液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は反応が完了したことを示した。反応混合液を水 (0.6 mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL)、水 (1.8 mL) に注ぎ、ろ過した。ろ液を濃縮し、黄色油状物を得た。粗生成物をフラッシュカラム (PE→40%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (1.2 g、4.662 mmol、収率39.885%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.15 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.60–3.45 (m, 2H), 3.41 (dt, J

10

20

30

40

50

= 8.0, 4.0 Hz, 2H), 1.50–1.40 (m, 3H), 1.00–0.85 (m, 3H), 0.03 (s, 9H)。

【0406】

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-ホルミル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (1.2 g、4.66 mmol) のDCM (15 mL) 溶液に、0℃にてDMP (2.97 g、6.99 mmol)、炭酸水素ナトリウム (979.14 mg、11.66 mmol) を加え、30℃にて2時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は反応が完了したことを示した。反応液を水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および亜硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→PE中30%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (0.8200 g、3.2108 mmol、収率68.871%) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.83 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 2H), 0.03 (s, 9H)。

【0407】

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-[(E)-(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-ホルミル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (820 mg、3.21 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、酢酸カリウム (315.11 mg、3.21 mmol)、酢酸 (0.18 mL、3.21 mmol)、および塩酸ヒドロキシルアミン (0.17 mL、4.17 mmol) を加えた。当該混合液を25℃にて3時間攪拌し、白色懸濁液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=2:1) は反応が完了したことを示した。減圧下で反応混合物を除去した残渣に水 (40 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL×2) および飽和食塩水 (40 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 (850 mg、3.1435 mmol、収率97.904%) を褐色油状物として得た。

【0408】

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-[(Z)-クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-[(E)-(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (850 mg、3.14 mmol) のDMF (9 mL) 溶液に、N-クロロスクシンイミド (503.7 mg、3.77 mmol) を加えた。混合液を25℃にて3時間攪拌し、褐色溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=2:1) は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (30 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (50 mL×2) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→PE中30%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (750 mg、2.4602 mmol、収率78.264%) を無色油状物として得た。

【0409】

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-[5-(クロロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-[(Z)-クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシ

レート (400 mg、1.31 mmol) の DMF (5.3333 mL) 溶液に、3-クロロプロプ-1-エン (0.54 mL、6.56 mmol) およびトリエチルアミン (0.51 mL、3.94 mmol) を加えた。当該混合液を25℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=3:1) は反応が完了したことを示した。混合液に水 (40 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (40 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→PE 中20% 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (160 mg、0.4639 mmol、収率35.354%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.85-4.75 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 52.00 (brs, 2H), 1.50 (brs, 1H), 1.00 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H)。

【0410】

4-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-[5-(クロロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (20 mg、0.06 mmol) の DMSO (1 mL) 溶液に、t-ブトキシカリウム (13.01 mg、0.12 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて30分間攪拌し、褐色溶液を得た。反応混合物を直接凍結乾燥し、標記化合物 (8 mg、0.0487 mmol、収率84.022%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.90-4.80 (m, 1H), 4.04 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 1H)。

【0411】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

4-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン (30 mg、0.18 mmol)、および1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (27.75 mg、0.18 mmol) のピリジン (2.9557 mL) 溶液に、EDCI (44.86 mg、0.23 mmol) を加えた。当該混合液を25℃にて3時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMSはメジャーピークとして目的のMSを示した。反応液を直接濃縮した。残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (7.58 mg、0.0252 mmol、収率14.02%) を黄色固体として得た。LC-MS Method1: 301.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.68 (1H, d, J=1.51 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.25 Hz), 4.85 (1H, td, J=5.33, 2.13 Hz), 4.78 (1H, br d, J=10.79 Hz), 4.36 (1H, m, J=13.49, 6.68 Hz), 4.23 (1H, br d, J=11.80 Hz), 3.98 (1H, br dd, J=12.05, 4.52 Hz), 3.60-3.70 (1H, m), 2.36 (1H, dt, J=8.85, 4.49 Hz), 1.98-2.15 (2H, m), 1.66 (1H, br d, J=3.51 Hz), 1.51 (6H, d, J=6.78 Hz), 0.85-0.89 (1H, m), 0.31 (1H, br s)。

【0412】

実施例45 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(1-メチル-2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-[5-(クロロメチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

2-(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r)-6-[(Z)-クロロ(ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシイミノ)メチル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (150 mg、0.49 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、3 - クロロ - 2 - メチルプロプ - 1 - エン (0.24 mL、2.46 mmol)、トリエチルアミン (0.19 mL、1.48 mmol) を加えた。当該混合液を 25°C にて 12 時間攪拌した。褐色混合液を得た。当該反応混合液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (15 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (150 mg、0.4179 mmol、収率 84.931%) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.25-4.10 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H), 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H)。

【0413】

4 - [(1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル] - 1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - エン

(トリメチルシリル)エチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (クロロメチル) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (130 mg、0.36 mmol) の DMSO (4 mL) 溶液に、t-ブトキシカリウム (81.28 mg、0.72 mmol) を加えた。20°C にて 30 分間攪拌し、褐色溶液を得た。反応混合液を直接凍結乾燥させ、標記化合物 (60 mg、0.3366 mmol、収率 92.95%) を褐色固体として得た。

【0414】

(1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - エン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

4 - [(1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル] - 1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - エン (60 mg、0.34 mmol) および、1 - イソプロピルイミダゾール - 4 - カルボン酸 (51.9 mg、0.34 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に EDCI (129.07 mg、0.67 mmol) を加えた。25°C にて 3 時間攪拌し、黄色の溶液を得た混合物は直接濃縮した。残渣を prep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた固体を prep-TLC (DCM:メタノール=15:1) により精製し、標記化合物 (11.96 mg、0.0380 mmol、収率 11.301%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 315.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.67 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 4.75 (1 H, br d, J=12.05 Hz), 4.36 (1 H, m, J=13.43, 6.84 Hz), 4.22 (1 H, br d, J=12.30 Hz), 3.97 (1 H, br d, J=12.05 Hz), 3.64 (1 H, br d, J=12.30 Hz), 2.08 (2 H, br d, J=3.76 Hz), 2.01 (1 H, br s), 1.67 (3 H, s), 1.51 (6 H, d, J=6.78 Hz), 0.90 (1 H, dd, J=9.41, 5.14 Hz), 0.33 - 0.43 (1 H, m)。

【0415】

実施例 46 (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

トリエチルアミン (0.36 mL、2.18 mmol) と、2 - メチルブタ - 2 - エン (1.16 mL、10.92 mmol) の THF 溶液に、tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - クロロ (ヒドロキシイミノ)メチル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (200 mg、0.73 mmol) を加えた。当該混合液を 20°C にて 16 時間攪拌した。水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (15 mL×3) で抽出した。有機層を

10

20

30

40

50

飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュカラム (P E:酢酸エチル=1:0→0:1) で精製し、標記化合物 (100 mg、0.3397 mmol、収率46.663%) を黄色油状物として得た。

【0416】

(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 tert - ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (160 mg、0.54 mmol) のトリフルオロ酢酸 (0.5 mL、0.54 mmol)、および DCM (2 mL) の混合液を 20℃ で 40 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、凍結乾燥し、標記化合物 (100 mg、粗生成物) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d) δ = 3.60 - 3.40 (m, 4H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.00 - 1.70 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0417】

(1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

1 - イソプロピルイミダゾール - 4 - カルボン酸 (39.68 mg、0.26 mmol) の DMF (1 mL) 混合液に、HATU (127.91 mg、0.33 mmol)、DIPEA (0.21 mL、1.29 mmol) を加えた。50℃ で 30 分間加熱し、(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (50 mg、0.26 mmol) を加えた。得られた混合液を 20℃ で 4 時間攪拌した。反応液を水 (10 mL) で希釈後、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出操作を行い、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物を prep - HPLC (NH₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (6 mg、0.0182 mmol、収率7.0554%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 7.98 (d, J=2.8 Hz, 2H), 4.79 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J=6.8, 13.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.01 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.02 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 2.30 - 2.07 (m, 2H), 1.60 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.47 (br s, 1H), 1.48 - 1.45 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (d, J=7.5 Hz, 3H)。

【0418】

実施例 47 (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(4 S) - 4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル} メタノン

実施例 48 (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(4 R) - 4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル} メタノン

1 - イソプロピルイミダゾール - 4 - カルボン酸 (476.15 mg、3.09 mmol) のピリジン (8 mL) 溶液に、EDCI (592.06 mg、3.09 mmol)、(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (400 mg、2.06 mmol) を加えた。得られた混合液を 20℃ から 25℃ にて 2 時間攪拌した。LCMS は目的の MS を示した (メジャーピークとして)。当該反応混合液をそのまま濃縮した。残渣を prep - HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥した。生成物を SFC でキラル分離し、凍結乾燥して両方とも黄色ガムとして (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(4 S) - 4, 5, 5 - トリメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル} メタノン (48.84 m

g、0.15 mmol、収率7.2%)と(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4R) - 4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル } メタノン (52.66 mg、0.1594 mmol、収率7.7403%) を得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.85 - 4.64 (m, 1H), 4.48 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 1H), 2.78 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 2.30 - 1.95 (m, 2H), 1.65 (br s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.31 (d, J=2.8 Hz, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 4H), 1.10 (br d, J=7.3 Hz, 3H)。

【0419】

実施例49 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン
tert-ブチル (1R, 5S, 6S) - 6-エチニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-ホルミル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (2000 mg、9.47 mmol) のメタノール (8 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2616.87 mg、18.93 mmol) と、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリル-プロパン-2-オン (1818.71 mg、9.47 mmol) を加えた。当該反応液を20℃にて16時間攪拌し、淡黄色の混合液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=3:1) は新しいスポットを示した。反応液を水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL×2) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣を得た。残留物をシリカカラム (PE/酢酸エチル=3:1) で精製し、標記化合物 (1800 mg、8.6843 mmol、収率91.733%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.12-1.09 (m, 1H)。

【0420】

tert-ブチル (1R, 5S, 6S) - 6- (3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6S) - 6-エチニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (1800 mg、8.68 mmol) のTHF (90 mL) 溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム (0.2 mL、9.55 mmol) を加えた。-78℃にて30分間攪拌後、反応液にアセトン (1109.65 mg 19.11 mmol) を加えた。その後、反応混合物を25℃にて16時間攪拌し、黄色の混合物を得た。水 (100 mL) を加えて冷却し、酢酸エチル (100 mL×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣を得た。残渣をシリカカラム (PE/酢酸エチル=3:1) にて精製し、標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.10-1.09 (m, 1H)。

【0421】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6- (5, 5-ジメチル-2-オキシド-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6S) - 6- (3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (900 mg、3.39 mmol) のアセトニトリル (36 mL) 溶液に、亜硝酸tert-ブチル (699.11 mg、6.78 mmol)、酢酸パラジウム(II) (152.3 mg、0.68 mmol) を加えた。反応液を25℃にて16時間攪拌し、黄色混合液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=3:1) は

10

20

30

40

50

新しいスポットを示した。反応液を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄、ろ過した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣を得た。残渣をシリカカラム (P E / 酢酸エチル=3:1) で精製し、標記化合物 (600 mg、1.9333 mmol、収率57%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 3.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.44 (s, 9H)。

【0422】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-2-オキシド-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

10

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-2-オキシド-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (650 mg、2.09 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (87.15 mg、2.3 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液を加えた。反応液に0℃にて2時間攪拌し、白色混合液を得た。反応混合液に水 (100 mL) を加え冷却し、酢酸エチル (100 mL×2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、標記化合物 (570 mg、1.8248 mmol、収率87.128%) を無色油状物として得た

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 4.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

20

【0423】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-2-オキシド-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-2-オキシド-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (400 mg、1.28 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム (36.88 mg、1.54 mmol) を加え、0℃にて0.5時間攪拌し、黄色混合物を得た。反応混合物にヨウ化メチル (0.11 mL、1.79 mmol) を添加した。当該反応混合液を20℃にて16時間攪拌し、淡黄色の混合物を得た。TLC (P E / 酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応混合物に水 (100 mL) を加え冷却し、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。有機層を濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカカラム (P E / 酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (380 mg、1.1643 mmol、収率90.916%) を無色油状物として得た。

30

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 4.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。

40

【0424】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-2-オキシド-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (380 mg、1.16 mmol) の亜リン酸トリメチル (1 mL、1.16 mmol) 溶液を110℃で16時間攪拌し、黄色混合物を得た。TLC (P E / 酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (100 mL×3) で洗浄した。有機層を濃縮し残渣を得た。残留物をシリ

50

カラム（PE/酢酸エチル=1:1）で精製し、標記化合物（320 mg、1.031 mmol、収率88.551%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 4.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.80–3.60 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.46–3.30 (m, 2H), 2.20–2.00 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。

【0425】

(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (200 mg、0.64 mmol) のDCM (4 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.8 mL、0.64 mmol) を加えた。反応液を25℃にて1時間攪拌し、無色混合物を得た。反応混合物を除去し、残渣を得た。残渣をそのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1 0.323 分, MS (*m/z*) 211.0 (*M* + *H*⁺)。

【0426】

(1-イソプロピル-1*H*-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (49.12 mg、0.32 mmol)、HATU (91.62 mg、0.48 mmol) のDMF (2.393 mL) 溶液に、DIPEA (0.16 mL、0.96 mmol) を加えた。当該反応液を15℃にて30分間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (67 mg、0.32 mmol) を反応物に添加した。15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。反応混合物をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (65.26 mg、0.1884 mmol、収率59.122%) を白色粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.75 (dd, *J*=12.0, 16.8 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.47 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (d, *J*=4.4 Hz, 3H)。

【0427】

実施例 50 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-イソブチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1*H*-イミダゾール-4-イル) メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – (4-イソブチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [(*Z*)-クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (200 mg、0.77 mmol) とトリエチルアミン (0.3 mL、2.3 mmol) のDMF (2.8571 mL) 溶液に、-2, 5-ジメチルヘキサ-2-エン (258.23 mg、2.3 mmol) を加えた。25℃にて12時間攪拌した。LCMSにより、目的の質量を検出した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (40 mL×3) で抽出した。有機層を水 (30 mL×3) および食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、標記化合物 (150 mg、収率58.1%) を無色油状物として得た。

【0428】

(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-イソブチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン トリフ

ルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-イソブチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (150 mg, 0.45 mmol) の塩酸/ジオキサン (10. mL, 0.45 mmol) 溶液を15℃で1時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=3:1) は出発物質 (Rf=0.3) が完全に消費され、新しいスポット (Rf=0) が見出されたことを示した。LCMSは目的のMSを示した。反応混合物を減圧濃縮し、標記化合物 (105 mg, 0.3110 mmol、収率69.757%、クルード) を白色固体として得た。粗生成物をそのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1 0.725, MS (m/z) 237.1 (M + H⁺)。 10

【0429】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-イソブチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-イソブチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (105 mg, 0.44 mmol)、DIPEA (0.22 mL, 1.33 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、HATU (202.58 mg, 0.53 mmol)、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (68.49 mg, 0.44 mmol) を加えた。20℃にて12時間攪拌した。LCMSにより、目的の質量を検出した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して残渣を得た。残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (4.86 mg, 0.0130 mmol、収率2.9368%) を灰白色固体として得た。 20

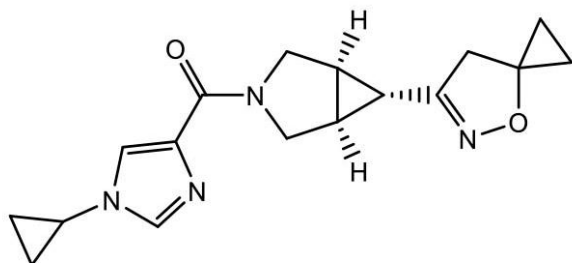
LC-MS Method1: 372.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.11 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 3H), 3.72 (br dd, J=4.4, 12.4 Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.63 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.36 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (br d, J=6.5 Hz, 6H), 0.90 - 0.87 (m, 3H)。

【0430】 30

実施例51 (1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-オキサ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

【化99】



40

(1-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-オキサ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

6 - [(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] - 4-オキサ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-5-エン 塩酸塩 (49.0 mg, 0.27 mmol) のピリジン (1.5 mL) 混合液にEDCI (52.7 mg, 0.27 mmol)、1-シクロプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (41.83 mg, 0.27 mmol) を加えた。当該懸濁液 50

を20℃にて16時間攪拌した。p r e p - H P L C (N H ₃) で精製し、凍結乾燥して、標記化合物 (6.79 mg、収率7.9%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 2.058 分, MS (m/z): 313.2 (M + H⁺).

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.56 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.87 (d, J=11.82, 3.94 Hz, 1 H) 3.55 (dd, J=12.88, 4.38 Hz, 1 H) 3.26 - 3.33 (m, 1 H) 2.89 (s, 2 H) 2.05 (br d, J=3.50 Hz, 1 H) 1.93 - 1.99 (m, 1 H) 1.45 (br d, J=3.63 Hz, 1 H) 1.18 (s, 3 H) 1.02 - 1.07 (m, 2 H) 0.95 - 0.99 (m, 3 H) 0.90 - 0.94 (m, 2 H) 0.61 - 0.66 (m, 2 H)。

【 0 4 3 1 】

実施例 5 2 [1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4 - オキサ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタ - 5 - エン - 6 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

[1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4 - オキサ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタ - 5 - エン - 6 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

1 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (37.3 mg、0.22 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に H A T U (110.87 mg、0.29 mmol)、トリエチルアミン (0.09 mL、0.67 mmol) を加えた。当該混合液を20℃から25℃にて0.

5時間攪拌した。当該混合液に6 - [(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 6 - イル] - 4 - オキサ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタ - 5 - エン塩酸塩 (40 mg、0.22 mmol) を加えた。得られた混合液を2時間攪拌した。残渣を p r e p - H P L C (N H ₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、アセトニトリルの大部分を除去するために濃縮し、凍結乾燥し、標記化合物 (11.21 mg、0.0343 mmol、収率15.303%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 327.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.69 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 4.73 (br d, J=12.0 Hz, 1 H), 4.21 (br d, J=12.3 Hz, 1 H), 3.95 (br d, J=4.0, 12.0 Hz, 1 H), 3.62 (br dd, J=4.0, 12.5 Hz, 1 H), 2.97 (s, 2 H), 2.13 (br d, J=3.5 Hz, 1 H), 2.07 - 2.01 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.53 (t, J=3.4 Hz, 1 H), 1.18 - 1.08 (m, 4 H), 0.98 - 0.89 (m, 2 H), 0.75 - 0.68 (m, 2 H)。

【 0 4 3 2 】

実施例 5 3 (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(1 S, 5 S) - 1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - エン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル } メタノン

実施例 5 4 (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(1 R, 5 R) - 1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - エン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル } メタノン

実施例 4 5 において製造された化合物を S F C キラル分離に適用し、(1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(1 S, 5 S) - 1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - エン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル } メタノン (22.30 mg)、および (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(1 R, 5 R) - 1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - エン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル } メタノン (21.47 mg) を白色固体として得た。

【 0 4 3 3 】

(1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [

(1S, 5S) - 1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - エン - 4 - イル } - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル } メタノン

LC-MS Method1: 315.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.67 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 4.75 (1 H, br d, J=12.05 Hz), 4.36 (1 H, m, J=13.43, 6.84 Hz), 4.22 (1 H, br d, J=12.30 Hz), 3.97 (1 H, br d, J=12.05 Hz), 3.64 (1 H, br d, J=12.30 Hz), 2.08 (2 H, br d, J=3.76 Hz), 2.01 (1 H, br s), 1.67 (3 H, s), 1.51 (6 H, d, J=6.78 Hz), 0.90 (1 H, dd, J=9.41, 5.14 Hz), 0.33 - 0.43 (1 H, m)。

【0434】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [(1R, 5R) - 1 - メチル - 2 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - エン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル } メタノン

LS-MS method1: 315.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.67 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 4.75 (1 H, br d, J=12.05 Hz), 4.36 (1 H, m, J=13.43, 6.84 Hz), 4.22 (1 H, br d, J=12.30 Hz), 3.97 (1 H, br d, J=12.05 Hz), 3.64 (1 H, br d, J=12.30 Hz), 2.08 (2 H, br d, J=3.76 Hz), 2.01 (1 H, br s), 1.67 (3 H, s), 1.51 (6 H, d, J=6.78 Hz), 0.90 (1 H, dd, J=9.41, 5.14 Hz), 0.33 - 0.43 (1 H, m)。

【0435】

実施例 55 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-4-フェニル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ブromo-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート (実施例56から2.46 g、9.31 mmol) のDMF (25 mL) 溶液に、0-5℃にてN-ブromosuccinimide (1.66 g、9.31 mmol) を加えた。15℃にて5時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMSは反応の完了を示した。反応物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、塩化アンモニウム水溶液 (40 mL x 2) で洗浄した。炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) および飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した後、ろ過し、標記化合物 (2.9 g、収率90.786%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.75-3.60 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0436】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-4-フェニル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ブromo-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.29 mmol)、フェニルボロン酸 (42.63 mg、0.35 mmol)、および炭酸水素ナトリウム (73.43 mg、0.87 mmol) のDMF (1.5 mL) および水 (0.2 mL) 混合液を窒素でパージした。その後、Pd(dppf)Cl₂ (21.32 mg、0.03 mmol) を加え、窒素でパージし、窒素雰囲気下で、90℃にて12時間加熱し、黒色混合液を得た。当該混合液を、酢酸エチル (20 mL)、水 (10 mL) で希釈した。固体をろ過して取り除いた。有機層を水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して褐色油状物を得た。褐色油状物をprep-TLC (PE/酢酸エチル=6/1) で精製し、標記化合物 (50 mg、0.1469 mmol、収率50.41%) を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

LC-MS Method1 0.943 分, MS (m/z) 340.9 (M + H⁺).

【0437】

(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-4-フェニル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-4-フェニル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (50 mg、0.15 mmol) の4M塩酸/ジオキサン (5 mL、0.15 mmol) 混合液を0℃で50分間攪拌し、無色溶液を得た。当該反応液を減圧下で濃縮し、標記化合物 (50 mg、0.1807 mmol、収率123%) を淡黄色ガムとして得て、これを次工程にそのまま使用した。

10

【0438】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-4-フェニル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (36.21 mg、0.23 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、HATU (82.88 mg、0.22 mmol)、トリエチルアミン (0.06 mL、0.45 mmol)、および (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-4-フェニル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン 塩酸塩 (50 mg、0.18 mmol) を20℃にて加えた。20℃にて4時間攪拌し、淡褐色溶液を得た。反応物を減圧濃縮して淡褐色のガムを得て、これをprep-HPLC (NH₃) で精製した。分画を濃縮し凍結乾燥し、標記化合物 (32.53 mg、0.0864 mmol、収率47.831%) を淡黄色固体として得た。

20

LC-MS Method1: 377.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.57 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 4.59 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.26 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=4.4, 11.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=4.2, 12.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.53 - 1.53 (m, 1H), 1.41 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0439】

実施例56 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

30

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z)-クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (0.5 g, 1.92 mmol)、およびプロピ-1-エン-2-イル アセテート (1.04 mL、9.59 mmol) のDCM (6 mL) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.8 mL、5.75 mmol) を滴下した。その後、反応物を20℃で12時間攪拌し、淡黄色溶液を得た。LCMSは、目的のMSを示した。当該溶液をDCM (30 mL) で希釈し、水 (15 mL×2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) および飽和食塩水 (15 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (460 mg、1.7403 mmol、収率90.747%) を淡黄色油状物として得て、そのまま次工程に使用した。

40

【0440】

(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (235 mg、0.89 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1 mL、13.06 mmol) を加えた。当該反応混合液を20℃にて3時間攪拌し、黄色の溶液を得た。

50

減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (260 mg、0.9345 mmol、収率105.11%) を黄色油状物として得た。次のステップでそのまま使用した。

【0441】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

100 mLの丸底フラスコに、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (70 mg、0.45 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.24 mL、1.41 mmol)、HATU (190.94 mg、0.50 mmol) およびDMF (3 mL) を仕込んだ。30分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (126.33 mg、0.45 mmol) を加えた。反応混合物を20℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをprep-HPLC (NH₃) により精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥し、標記化合物 (13.06 mg、0.0383 mmol、収率8.4313%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 301.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.66 (td, J=6.64, 13.35 Hz, 1H), 4.11 (br d, J=10.76 Hz, 1H), 4.02 (br d, J=12.63 Hz, 1H), 3.98 (br dd, J=4.06, 10.82 Hz, 1H), 3.63 (br dd, J=4.19, 12.57 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.84 (t, J=3.38 Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.63 Hz, 6H)。

【0442】

実施例57 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン

N-フェノキシアセトアミド

(アミノオキシ) ベンゼン (200 mg、1.37 mmol) のTHF (3 mL) 溶液に、0℃にて無水酢酸 (280.49 mg、2.75 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて3時間攪拌し、褐色懸濁液を得た。反応液を直接濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→PE中20%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (170 mg、1.1246 mmol、収率81.868%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.67 (brs, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 3H), 1.92 (s, 3H)。

【0443】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート

N-フェノキシアセトアミド (50 mg、0.33 mmol) のtert-アミルアルコール (1.5 mL、0.33 mmol) 溶液に、トリフルオロ酢酸パラジウム (II) (9.92 mg、0.03 mmol)、tert-ブチル 6-ホルミル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート (139.76 mg、0.66 mmol)、TBHP (0.17 mL、0.83 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、60℃で12時間攪拌し、褐色溶液を得た。当該反応混合液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) に注入し、酢酸エチル (20 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をprep-TLC (PE:酢酸エチル=6:1) にて精製し、標記化合物 (20 mg、0.0666 mmol、収率20.131%) を白色ガムとして得た。

【0444】

3-[(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル] - 1, 2-ベンゾオキサゾール 塩酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (1, 2-ベンゾオキサゾール-3-

イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (20 mg、0.07 mmol) の溶液に、塩酸/ジオキサン (2.0 mL、8 mmol) を加えた。当該混合液を、20℃にて1時間攪拌し、無色の溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=5:1) は反応が完了したことを示した。当該反応混合液を直接濃縮し、標記化合物 (15 mg、0.0634 mmol、収率95.168%) を褐色ガムとして得た。

【0445】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (1, 2 - ベンゾオキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メタノン

1 - イソプロピルイミダゾール - 4 - カルボン酸 (22.08 mg、0.14 mmol) のDMF (1.5 mL) 溶液に、HATU (43.79 mg、0.11 mmol)、IEA (0.06 mL、0.38 mmol)、および3 - [(1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル] - 1, 2 - ベンゾオキサゾール 塩酸塩 (30 mg、0.10 mmol) を加えた。20℃にて1時間攪拌し、褐色溶液を得た。LCMSは目的のMSを示し、3 - [(1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル] - 1, 2 - ベンゾオキサゾール 塩酸塩の一部が残存していた。当該混合液を20℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。LCMSはメジャーピークとして目的のMSを示した。混合物を水 (15 mL) に注ぎ、酢酸エチル (15 mL×5) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (50 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥状態になるまで濃縮した。残渣をprep-TLC (メタノール:酢酸エチル=1:11) にて精製し、得られた固体をMTBE (2 mL) にてトリチュレートし、風乾後、褐色固体を得た。残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮してアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥し、標記化合物 (10 mg、0.0297 mmol、収率31.14%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 336.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.73 (1 H, d, J=1.25 Hz), 7.68 (1 H, d, J=8.03 Hz), 7.47 - 7.57 (3 H, m), 7.31 (1 H, dd, J=7.91, 3.89 Hz), 4.91 (1 H, br d, J=12.05 Hz), 4.34 - 4.40 (2 H, m), 4.08 (1 H, br dd, J=12.05, 3.76 Hz), 3.74 (1 H, br dd, J=12.55, 4.02 Hz), 2.45 - 2.53 (1 H, m), 2.31 - 2.41 (1 H, m), 2.07 (1 H, t, J=3.26 Hz), 1.53 (6 H, d, J=6.53 Hz)。

【0446】

実施例58 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4 - シクロプロピル - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メタノン

N - シクロプロピル - 2 - プロパンイミン

シクロプロピルアミン (0.24 mL、3.5 mmol)、およびアセトン (1017.34 mg、17.52 mmol) のDMF (2.5 mL) 溶液に、モレキュラーシーブス 4A (2000 mg、3.5 mmol) を加えた。モニターなしで110℃にて4時間攪拌した。当該混合液をろ過し、標記化合物 (2000 mg、2.0585 mmol、収率58.759%) を得た。粗生成物をそのまま次工程に使用した。

【0447】

tert - ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4 - シクロプロピル - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

トリエチルアミン (0.36 mL、2.18 mmol)、N - シクロプロピル - 2 - プロパンイミン (5000 mg、5.15 mmol) の溶液に、tert - ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (200 mg、0.73 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて16時間攪拌した。LCMSは目的のMSを示した。当該混合液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、

硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュカラム(PE:酢酸エチル=1:0→0:1)にて精製し、標記化合物(80 mg、0.2489 mmol、収率34.192%)を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.67 (brs, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 3H), 1.92 (s, 3H)。

【0448】

(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-シクロプロピル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-シクロプロピル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(80 mg、0.25 mmol)のDCM(4.444 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(0.44 mL、5.98 mmol)を加えた。当該混合液を20℃にて4時間攪拌した。TLC(PE:酢酸エチル=1:1)にて新しいスポット(R_f =0)を検出した。当該混合液を濃縮し、標記化合物(55 mg、0.2485 mmol、収率99.851%)を黄色油状物として得た。クルードをそのまま次工程に使用した。

【0449】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-シクロプロピル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノン

(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-シクロプロピル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩(55 mg、0.25 mmol)、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸(42.15 mg、0.27 mmol)、およびDIPEA(0.14 mL、0.87 mmol)のDMF(2.4444 mL)溶液に、HATU(142.52 mg、0.37 mmol)を加えた。20℃にて1時間攪拌し、褐色の混合液を得た。LCMSは出発物質の消失と目的のピークの検出を示した。当該反応混合液を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(25mL×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50 mL×3)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣をPrep-HPLC(NH_3)にて精製し、標記化合物(7.32 mg、0.0205 mmol、収率8.2398%)を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 358.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.68 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J =1.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J =12.0 Hz, 1H), 4.35 (spt, J =6.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J =12.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J =4.3, 11.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J =4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.23 (td, J =3.8, 7.3 Hz, 1H), 2.03 (td, J =3.8, 7.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J =6.8 Hz, 6H), 1.46 (d, J =6.0 Hz, 6H), 1.43 (t, J =3.6 Hz, 1H), 0.75 - 0.68 (m, 4H)。

【0450】

実施例59 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

N-メチル-2-プロパンイミン

メチルアミン(1.3 mL、32.2 mmol)、アセトン(9349.65 mg、160.98 mmol)のDMF(22.976 mL)溶液に、モレキュラーシーブス 4A(3000 mg、32.2 mmol)を加えた。110℃にて4時間攪拌した。当該混合液をろ過し、標記化合物(2000 mg、2.8121 mmol、収率8.7345%)を得た。粗生成物をそのまま次工程に使用した。

【0451】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

10

20

30

40

50

トリエチルアミン (0.36 mL、2.18 mmol)、N-メチル-2-プロパンイミン (25.886 mg、3.64 mmol) の溶液に、tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[(Z)-クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (200 mg、0.73 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて16時間攪拌した。LCMSは目的のMSを示した。当該混合液を水 (50mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュカラム (PE:酢酸エチル=1:0-0:1) で精製し、標記化合物 (140 mg、0.4740 mmol、収率65.109%) (PE:酢酸エチル=1:1、Rf=0.3) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (s, 6H), 1.16-1.14 (m, 1H)。

【0452】

(1R, 5S, 6r)-6-(4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (140 mg、0.47 mmol) のDCM (2.8 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.56 mL、7.54 mmol) を加えた。当該反応液を15℃にて16時間攪拌し、褐色混合物を得た。LCMSは出発物質の消失を示した。当該反応混合液を濃縮し、標記化合物を褐色油状物として得た。残渣をそのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1 0.214 分, MS (m/z) 195.9 (M + H⁺)。

【0453】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (72.64 mg、0.47 mmol) のDMF (3.5385 mL) 溶液に、HATU (135.48 mg、0.71 mmol) と、DIPEA (182.7 mg、1.41 mmol) を加えた。当該反応液を15℃にて30分間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r)-6-(4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (92 mg、0.47 mmol) を反応物に加えた。15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合液を得た。LCMSは目的のMSを示した。反応混合物をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (18.72 mg、0.0565 mmol、収率11.989%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 331.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.35 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=4.3, 12.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (td, J=3.7, 7.3 Hz, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.40 (d, J=4.0 Hz, 6H), 1.15 (t, J=3.4 Hz, 1H)。

【0454】

実施例60 [(1R, 5S, 6r)-6-(4-エチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン
tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4-エチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

トリエチルアミン (0.36 mL、2.18 mmol)、N-エチルプロパン-2-イミン (30

10

20

30

40

50

9.93 mg、3.64 mmol) の溶液に、*tert*-ブチル (1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-[(Z)-クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (200 mg、0.73 mmol) を加えた。当該混合液を 20℃ にて 16 時間攪拌した。LCMS は目的の MS を示した。当該混合液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュカラム (PE:酢酸エチル=1:0-0:1) で精製し、標記化合物 (140 mg、0.4525 mmol、収率 62.158%) (PE:酢酸エチル=1:1、*R*_f=0.3) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 3.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14-1.13 (m, 1H)。

【0455】

(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(4-エチル-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサントリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(4-エチル-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (140 mg、0.45 mmol) の DCM (2.6731 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.53 mL、7.2 mmol) を加えた。当該反応液を 15℃ にて 16 時間攪拌し、褐色混合物を得た。LCMS は出発物質が消費されたことを示した。反応混合物を濃縮し、標記化合物を褐色油状物として得た。残渣をそのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1 0.785 分, MS (*m/z*) 309.9 (*M* + *H*⁺)。

【0456】

[(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(4-エチル-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピルイミダゾール-4-イル) メタノン

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (69.24 mg、0.45 mmol) の DMF (3.373 mL) 溶液に、HATU (129.15 mg、0.67 mmol) と、DIPEA (0.22 mL、1.35 mmol) を加えた。反応液を 15℃ にて 30 分間攪拌した。その後、(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(4-エチル-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサントリフルオロ酢酸塩 (94 mg、0.45 mmol) を反応物に加えた。当該反応混合液を 15℃ にて 0.5 時間攪拌し、黄色の混合物を得た。LCMS は目的の MS を示した。当該反応混合物を *prep*-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (9.9 mg、0.0287 mmol、収率 6.3809%) をオフホワイトの固体として得た。

LC-MS Method1: 346.0 [*M*+*H*⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.67 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.17 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=4.0, 12.6 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.42 (d, *J*=5.6 Hz, 6H), 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.14 (t, *J*=3.4 Hz, 1H)。

【0457】

実施例 61 (1-イソプロピル-1*H*-イミダゾール-4-イル) [(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-([1,2,4]トリアゾロ [4,3-*a*]ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

tert-ブチル (1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-{[2-(2-ピリジニル)ヒドラジノ]カルボニル}-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-{[(*tert*-ブチル)オキシ]カルボニル}-3-ア

10

20

30

40

50

ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (300 mg、1.32 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、2-ヒドラジニルピリジン (144.06 mg、1.32 mmol)、トリエチルアミン (0.2 mL、1.45 mmol)、および HATU (555.13 mg、1.45 mmol) を加えた。15℃にて16時間攪拌し、褐色混合物を得た。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカカラム (SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=6:1→0:1) で精製し、標記化合物 (418 mg、1.3129 mmol、収率99.459%) を黄色ガムとして得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.55 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.47-1.46 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。

【0458】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-{[2-(2-ピリジニル)ヒドラジノ]カルボニル}-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (200 mg、0.63 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、バージェス試薬 (149.7 mg、0.63 mmol) を加えた。当該反応混合液を90℃にて12時間攪拌し、黄色混合液を得た。TLC (DCM/メタノール=10/1) は出発物質が完全に消費され、新しいスポットが検出されることを示した。当該反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を prep-TLC (DCM/メタノール=10/1) にて精製し、標記化合物 (64 mg、0.2131 mmol、収率33.919%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.668, MS (m/z) 300.9 (M + H⁺)。

【0459】

3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (66.2 mg、0.22 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL、2.61 mmol) を加えた。当該反応液を25℃にて2時間攪拌し、黄色混合液を得た。当該反応混合液を減圧下で濃縮し、標記化合物を得た。粗生成物は次工程でそのまま使用した。

【0460】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン トリフルオロ酢酸塩 (40 mg、0.20 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (30.8 mg、0.20 mmol)、トリエチルアミン (0.11 mL、0.80 mmol)、および HATU (14.55 mg、0.30 mmol) を加えた。当該反応混合液を25℃にて12時間攪拌し、黄色混合液を得た。クルードを prep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (8.6 mg、収率12.8%) を黄色ガムとして得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.97 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.79 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 2H), 4.00 (dd, J=4.1, 12.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=4.1, 12.5 Hz, 1H), 2.50 (td, J=3.7, 7.3 Hz, 1H), 2.31 (td, J=3.7, 7.2 Hz, 1H), 1.88 (t, J=3.3 Hz, 1H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0461】

実施例 62 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6

10

20

30

40

50

r) - 6 - ([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 3-アザ
 ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-[ヒドロキシ(2-ピリジニル)メチル]
- 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-ホルミル-3-アザビシクロ [3. 1.
 . 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (0.61 mL、1.42 mmol) の THF (6 mL) 溶
 液に、15℃にてブromo (2-ピリジニル) マグネシウム (3.2 mL、2.13 mmol) を加えた
 。当該反応混合液を0℃にて4時間攪拌し、褐色混合液を得た。LCMSは目的のMSを示
 した。TLC (PE/酢酸エチル=1:2) で新しいスポットが示した。反応混合液に水 (30
 mL) で冷却し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL×2
) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカ
 ゲルカラム (PE/酢酸エチル=1:2) で精製し、標記化合物 (200 mg、0.6888 mmol、
 収率48.505%) を淡黄色ガムとして得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.65
 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 4.60-4.25 (m, 2H), 3.60-3.
 45 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.00-0.90
 (m, 1H)。

【0462】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-(2-ピリジニルカルボニル) - 3-ア
ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-[ヒドロキシ(2-ピリジニル)メチル]-
 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (200 mg、0.69 mm
 ol) のDCM (4.1931 mL) 溶液に、15℃にてDMP (292.15 mg、0.69 mmol) を
 加えた。当該反応混合液を15℃にて20分間攪拌し、白色混合物を得た。TLC (PE/酢
 酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。当該反応混合液を炭酸水素ナトリウム水溶液
 (30 mL) でクエンチし、DCM (30 mL×2) で抽出した。当該有機層を飽和食塩水 (30
 mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧蒸留をし、残渣を得
 た。当該残渣をシリカゲルカラム (PE/酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (200
 mg、0.6936 mmol、収率100.7%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.10-7.90
 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.50-3.40
 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.41 (s, 3H)。

【0463】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-
a] ピリジン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシ
レート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-(2-ピリジニルカルボニル) - 3-
 アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (100 mg、0.35 mmol)
 のエタノール (2.0973 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (26.04 mg、0.52 mmol)
 を加えた。反応混合液を60℃にて6時間攪拌し、無色混合物を得た。その後、酢酸銅 (3.
 45 mg、0.02 mmol)、酢酸エチル (10 mL) を反応混合液に加えた。その後、20℃に
 て1時間攪拌し、無色混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。当該反応混合物を
 濃縮し残渣を得た。残渣をPERP-TLC (PE/酢酸エチル=1:1) にて精製し、標記化
 合物 (20 mg、0.0666 mmol、収率19.2%) を無色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.832 分, MS (m/z) 301.2 (M + H⁺).

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J =
 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84
 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.35-2.25
 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0464】

3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-([1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (30 mg、0.10 mmol) のDCM (3.14 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.01 mL、0.10 mmol) を加えた。20℃にて16時間攪拌し、無色混合液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応混合物を除去し、標記化合物を得た。残渣をそのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1 0.289 分, MS (m/z) 200.9 (M + H⁺).

【0465】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-([1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (23.1 mg、0.15 mmol) のDMF (1.1251 mL) 溶液に、HATU (43.08 mg、0.22 mmol) と、DIPEA (0.07 mL、0.45 mmol) を加えた。当該反応混合液を15℃にて30分間攪拌した。その後、3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル][1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン トリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.15 mmol) を加えた。当該反応混合液を15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。当該反応混合液をprep-HPLC (FA) で精製し、標記化合物 (14.4 mg、0.0428 mmol、収率28.573%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 337.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.94 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.12 – 7.73 (m, 3 H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.77 – 4.41 (m, 2H), 4.22 – 3.85 (m, 2H), 3.60 (br s, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.44 (br d, J = 5.6 Hz, 6H)。

【0466】

実施例63 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r)-3-{[(tert-ブチル) オキシ] カルボニル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 (1000 mg、4.4 mmol)、1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-1-オール (713.47 mg、5.28 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.91 mL、5.28 mmol)、およびEDCI (1012.23 mg、5.28 mmol) のDCM (10 mL) 溶液を10℃にて30分間攪拌した。その後、0℃に冷却後、NH₃/エタノール (5 mL、40 mmol) を滴下して加え、16時間攪拌して、白色懸濁液を得た。TLC (DCM/メタノール=10/1 R_f=0.1) にて新規スポットが検出された。水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mLx 2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、標記化合物 (1050 mg、4.6405 mmol、収率105.46%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.59 (brs, 1H), 5.29 (brs, 1H), 3.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.01 (brs, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【0467】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (620 mg、2.74 mmol) のDMF (12.4

10

20

30

40

50

mL) 溶液に、2, 4, 6-トリクロロ-1, 3, 5-トリアジン (0.57 mL、5.48 mmol) を加えた。当該反応液を15℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=3/1 Rf=0.2) にて新規スポットが検出された。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して標記化合物を黄色油状物として得た。クロードをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル=10/1→3/1) で精製し、標記化合物 (380 mg、1.8246 mmol、収率66.591%) を無色油状物として得た。

【0468】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6-(1H-テトラゾール-5-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6-シアノ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (330 mg、1.58 mmol)、アンモニウムクロライド (169.52 mg、3.17 mmol)、アジ化ナトリウム (206.02 mg、3.17 mmol) のDMF (7.3333 mL) 溶液を120℃で24時間攪拌し、黄色溶液を得た。TLC (酢酸エチル, Rf=0.1) にて新規スポットが検出された。水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (380 mg、1.5123 mmol、収率95.437%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.95 (brs, 1H), 3.70-3.40 (m, 4H), 2.15 (brs, 2H), 1.96 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)。

【0469】

(1R, 5S, 6r) -6-(1H-テトラゾール-5-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6-(1H-テトラゾール-5-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (120 mg、0.4800 mmol) を塩酸/ジオキサン (2 mL、0.4800 mmol) に溶解し、15℃で2時間攪拌し、無色の溶液を得た。減圧下で反応物を除去し、標記化合物を無色油状物として得た。次のステップでそのまま使用した。

【0470】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) -6-(1H-テトラゾール-5-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

100 mLの丸底フラスコに、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (60 mg、0.39 mmol)、HATU (163.66 mg、0.43 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.27 mL、1.56 mmol) およびDMF (3 mL) を加えた。30分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) -6-(1H-テトラゾール-5-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサントリフルオロ酢酸塩 (103.21 mg、0.39 mmol) を加えた。20℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL×2) で抽出した。Prep-HPLC (NH₃) によって水層を精製した。得られた分画を真空中で濃縮し、アセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (37.35 mg、0.13 mmol、収率33.402%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 288.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.65 (td, J=6.64, 13.35 Hz, 1H), 4.17 (br d, J=10.88 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 2.42 (br d, J=3.25 Hz, 1H), 2.32 (br d, J=3.75 Hz, 1H), 2.13 (t, J=3.31 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.63 Hz, 6H)。

【0471】

実施例64 (1R, 5S, 6r) -N-(プロパン-2-イル) -3-[1-(プロパン-2-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボニル] -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6-(イソプロピルカルバモイル) -3-ア

10

20

30

40

50

ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) - 3 - { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル} - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (100 mg、0.44 mmol) のDMF (1.5 mL) 溶液に、HATU (201.87 mg、0.5300 mmol)、トリエチルアミン (0.2 mL、1.32 mmol)、プロパン-2-アミン (52.02 mg、0.8800 mmol) を加えた。20℃にて12時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は新規スポット (R_f = 0, 0.7) を示した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (20 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、減圧下で濃縮し、標記化合物 (110 mg 0.4099 mmol、収率93.157%) (クルード) を白色固体として得た。

【0472】

(1R, 5S, 6r) - N-イソプロピル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

(1R, 5S, 6r) - 3 - { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル} - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (110 mg、0.4100 mmol) のDCM (2.8947 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.58 mL、7.79 mmol) を加えた。得られた混合液を20℃-25℃で30分間攪拌し、黄色溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は新規スポット (R_f値=0, 0.4) を示した。反応混合物をろ過した後、減圧濃縮し、標記化合物 (110 mg、0.3897 mmol、収率95.072%) (クルード) を黄色油状物として得た。

【0473】

(1R, 5S, 6r) - N-(プロパン-2-イル) - 3 - [1-(プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (120.16 mg、0.78 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、HATU (193.68 mg、0.51 mmol)、トリエチルアミン (0.19 mL、1.17 mmol)、(1R, 5S, 6r) - N-イソプロピル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (110 mg、0.39 mmol) を加えた。得られた混合物を20℃-25℃にて12時間攪拌し、黄色溶液を得た。反応混合液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ濃縮し、アセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (50.32 mg、0.1653 mmol、収率42.42%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 305.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.65 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.41 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.35 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.90 (dd, J=4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=4.0, 12.5 Hz, 1H), 2.19 (td, J=3.7, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (td, J=3.4, 7.3 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.16 - 1.13 (m, 6H)。

【0474】

実施例65 (1R, 5S, 6r) - N-tert-ブチル-3-[1-(プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミドtert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(tert-ブチル) カルバモイル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) - 3 - { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル} - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (200 mg、0.88 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に、2-メチルプロパン-2-アミン (0.11 mL、1.06 mmol) を加えた。20℃にて0.5時間攪拌し、反応液を得た。その後、反応混合物にEDCI (337.41

10

20

30

40

50

mg, 1.76 mmol) を加えた。反応液を20℃にて2時間攪拌し、褐色混合物を得た。TLC (PE/酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応液を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL×2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮して残渣を得た。残渣をprep-TLC (PE/酢酸エチル=1:1) にて精製し、標記化合物 (200 mg、0.7083 mmol、収率80.48%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.43 (brs, 1H), 3.64 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.10-1.05 (m, 1H)。

【0475】

(1R, 5S, 6r) - N - (tert-ブチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド TFA塩

10

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(tert-ブチル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (100 mg、0.35 mmol) のDCM (1.3333 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.01 mL、0.07 mmol) を加えた。20℃にて16時間攪拌し、無色混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。当該反応混合物を除去し、標記化合物を得た。この化合物を次の工程に直接使用した。LC-MS Method1 0.293 分, MS (m/z) 182.9 (M + H⁺)。

【0476】

(1R, 5S, 6r) - N - tert-ブチル-3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

20

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (54.14 mg、0.35 mmol) のピリジン溶液 (2.6371 mL) に、EDCI (134.63 mg、0.70 mmol) を加えた。当該反応液を15℃にて30分間攪拌した。その後、当該反応液に (1R, 5S, 6r) - N - (tert-ブチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド TFA塩 (64 mg、0.35 mmol) を加えた。15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合液を得た。当該反応混合液に水を加えて反応停止させ、得られた残渣をprep-HPLC (NH₃) により精製し、標記化合物 (37.57 mg、0.1180 mmol、収率33.602%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 319.0 [M+H⁺]

30

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.63 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.72 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.34 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=3.6, 11.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (td, J=3.5, 7.3 Hz, 1H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.10 (t, J=3.1 Hz, 1H)。

【0477】

実施例66 (1R, 5S, 6r) - N - tert-ブチル-N-メチル-3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [メチル (tert-ブチル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

40

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(tert-ブチル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (50 mg、0.18 mmol) のDMF (2.4909 mL) 溶液に、20℃にて水素化ナトリウム (8.5 mg、0.35 mmol) を加えた。その後、20℃にて1時間攪拌した。その後、DMF (2.4909 mL) 下で、ヨードメタン (0.04 mL、0.71 mmol) を加えた。50℃にて2時間攪拌し、淡黄色の混合物を得た。TLC (PE/酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応混合物に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、標記化合物 (52 mg、0.1754 mmol、収率99.077%) を褐色油状物として得た。

50

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 3.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.10–2.00 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.50–1.40 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)

【0478】

(1R, 5S, 6r) – N – メチル – N – (tert – ブチル) – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

tert – ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [メチル(tert – ブチル)カルバモイル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 3 – カルボキシレート (52 mg、0.18 mmol) のDCM (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL、1.35 mmol) を加えた。反応液を20℃にて16時間攪拌し、反応液は褐色の混合液となった。TLC (PE/酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応混合物を減圧濃縮し、標記化合物を得て、次工程でそのまま使用した。

【0479】

(1R, 5S, 6r) – N – tert – ブチル – N – メチル – 3 – [1 – (プロパン – 2 – イル) – 1H – イミダゾール – 4 – カルボニル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド

1 – イソプロピルイミダゾール – 4 – カルボン酸 (78.54 mg、0.51 mmol) のピリジン (3.826 mL) 溶液に、EDCI (195.32 mg、1.02 mmol) を加えた。当該反応液を15℃にて30分間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r) – N – メチル – N – (tert – ブチル) – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (100 mg、0.51 mmol) を反応物に加えた。LCMSは目的のMSを示した。反応混合物をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (16.42 mg、0.0494 mmol、収率9.6952%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 333.0 [M+H⁺]

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.66 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 4.11 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J*=4.3, 12.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J*=4.3, 12.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.20 (td, *J*=3.8, 7.5 Hz, 1H), 2.05 (td, *J*=3.8, 7.4 Hz, 1H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H)。

【0480】

実施例67 (1R, 5S, 6r) – N – メチル – N – (1 – メチルシクロプロピル) – 3 – [1 – (プロパン – 2 – イル) – 1H – イミダゾール – 4 – カルボニル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド

tert – ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [(1 – メチルシクロプロピル) カルバモイル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 3 – カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) – 3 – {[(tert – ブチル) オキシ] カルボニル} – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボン酸 (500 mg、2.2 mmol) のDCM (20 mL) 混合液に、トリエチルアミン (0.73 mL、4.4 mmol)、HATU (1.26 g、3.3 mmol) を加えた。10分後、1 – メチルシクロプロパンアミン 塩酸塩 (236.69 mg、2.2 mmol) を加えた。得られた混合物を20℃にて6時間攪拌し、褐色混合物を得た。LCMSにて目的のピークが検出された。反応液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して褐色油状物を得た。原油をprep-TLC (PE/酢酸エチル=1/1) で精製し、標記化合物 (590 mg、2.1044 mmol、収率95.651%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 227.0 [M+H⁺].

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 6.15 – 5.95 (m, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.45 – 3.25 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 1H), 0.78 – 0.70 (m, 2H), 0.65 – 0.57 (m, 2H)。

【0481】

10

20

30

40

50

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [メチル (1-メチルシクロプロピル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(1-メチルシクロプロピル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (100 mg、0.4000 mmol) の THF (5 mL) 混合液に、水素化ナトリウム (23.78 mg、0.5900 mmol) を加えた。反応液を 0℃ にて 15 時間攪拌後、ヨードメタン (0.03 mL、0.4800 mmol) を加えた。反応液を 15℃ にて 16 時間攪拌した。TLC (PE/酢酸エチル=1/1) は新しいスポット (R_f=0.5) を示し、反応は完了した。当該混合液を水 (20 mL) で希釈後、酢酸エチル (10 mL×2) で抽出し、水 (10 mL)、塩化アンモニウム (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物を prep-TLC (PE/酢酸エチル=1/1) で精製し、標記化合物 (100 mg、0.3755 mmol、収率 94.732%) を灰白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.825 分, MS (m/z) 295 (M + H⁺)。

【0482】

(1R, 5S, 6r) - N-メチル-N-(1-メチルシクロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [メチル (1-メチルシクロプロピル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (100 mg、0.34 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、20℃ にてトリフルオロ酢酸 (0.15 mL、2.04 mmol) を加えた。20℃ にて 2 時間攪拌した。LCMS にて目的のピークを検出された。反応混合物を減圧濃縮し、標記化合物 (100 mg、粗生成物) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1: 195.0 [M+H⁺]。

【0483】

(1R, 5S, 6r) - N-メチル-N-(1-メチルシクロプロピル) - 3 - [1-(プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (75 mg、0.49 mmol) の DCM (5 mL) 混合液に、HATU (278.97 mg、0.73 mmol)、トリエチルアミン (0.16 mL、0.97 mmol) を加えた。20℃ にて、窒素気流下で、10 時間攪拌した。次に (1R, 5S, 6r) - N-メチル-N-(1-メチルシクロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (94.51 mg、0.49 mmol) の DCM (3 mL) 溶液を加えた。20℃ にて 16 時間攪拌し、褐色混合物を得た。LCMS にて目的のピークを検出された。反応液を水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して褐色油状物を得た。褐色の油は、prep-HPLC (FA) により精製した。得られた分画を合わせ、濃縮してアセトニトリルの大部分を除去し、アンモニア水 (0.5 mL) を加え、凍結乾燥して標記化合物 (20 mg、0.0605 mmol、収率 12.442%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 331.1 [M+H⁺]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.80 (br s, 2H), 4.66 - 4.37 (m, 2H), 4.00 - 3.78 (m, 2H), 3.50 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.13 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.09 - 0.54 (m, 4H)。

【0484】

実施例 68 (1R, 5S, 6r) - N-(1-シアノシクロプロピル) - 3 - [1-(プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド

エチル (1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩

6-エチル 3-(tert-ブチル) (1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3, 6-ジカルボキシレート (600 mg、2.35 mmol) の DCM (

10

20

30

40

50

10 mL) 混合液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL、13.46 mmol) を加えた。25℃にて3時間攪拌し、褐色混合物を得た。反応混合物を減圧濃縮し、標記化合物 (300 mg、クルード) を得た。

【0485】

エチル (1R, 5S, 6r) - 3 - [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート

エチル (1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩 (300 mg、1.18 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.81 mL、5.88 mmol)、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (181.16 mg、1.18 mmol)、HATU (583.98 mg、1.53 mmol) を加えた。得られた混合液を20℃にて12時間攪拌し、黄色の混合液を得た。反応混合物を濃縮後、シリカカラムで精製し、標記化合物 (170 mg、クルード) を淡黄色ガムとして得た。

LC-MS Method1 0.598 分, MS (m/z) 291.9 (M + H⁺)。

【0486】

(1R, 5S, 6r) - 3 - [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボン酸

エチル (1R, 5S, 6r) - 3 - [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート (170 mg、0.58 mmol) のTHF/水 (4 mL、3/1) 混合液に、水酸化リチウム一水和物 (31.83 mg、0.76 mmol) を加えた。25℃にて12時間攪拌し、黄色の混合液を得た。TLCは出発物質が消費されたことを示した。当該反応混合液を減圧濃縮し、標記化合物 (153 mg、クルード) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.218 分, MS (m/z) 263.9 (M + H⁺)。

【0487】

(1R, 5S, 6r) - N - (1-シアノシクロプロピル) - 3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

(1R, 5S, 6r) - 3 - [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボン酸 (153 mg、0.58 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、HATU (244.37 mg、0.64 mmol)、トリエチルアミン (0.3 mL、2.32 mmol)、1-アミノシクロプロパンカルボニトリル 塩酸塩 (82.68 mg、0.70 mmol) を加えた。反応液を25℃にて12時間攪拌し、黄色の混合液を得た。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。粗生成物をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (5.98 mg) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 328.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.56 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.63 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 4.02 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=3.9, 11.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=4.1, 12.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.46 (br d, J=2.5 Hz, 2H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.18 (br d, J=4.1 Hz, 2H), 1.13 (t, J=3.1 Hz, 1H)。

【0488】

実施例69 (1R, 5S, 6r) - N - (1-シアノシクロプロピル) - N-メチル-3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

(1R, 5S, 6r) - N - (1-シアノシクロプロピル) - N-メチル-3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

(1R, 5S, 6r) - N - (1-シアノシクロプロピル) - 3 - [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ

ン-6-カルボキサミド (15 mg、0.05 mmol) の DMF (0.50 mL) / THF (0.50 mL) 混合液に氷冷下で水素化ナトリウム (2.75 mg、0.07 mmol) を加えた。反応混合物を0.3時間攪拌した。ヨードメタン (19.51 mg、0.14 mmol) を加えた。30℃にて3時間攪拌した。反応液を直接濃縮した。得られた残渣を *prep-HPLC* (NH₃) にて精製し、標記化合物 (2.8 mg、0.0176 mmol、収率38.356%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 341.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.63 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.66 (br s, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 3H), 2.28 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 7H), 1.18 (s, 4H)。

【0489】

実施例70 (1R, 5S, 6r) - 3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルバモイル} - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) - 3 - { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル} - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボン酸 (200 mg、0.88 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (370.09 mg、0.97 mmol)、トリエチルアミン (0.34 mL、2.64 mmol)、1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパンアミン 塩酸塩 (170.61 mg、1.06 mmol) を加えた。得られた混合液を25℃にて12時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は反応完了を示した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (PE→PE中40%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (328 mg、0.9811 mmol、収率111.48%、粗生成物) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.47 (s, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.41 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 2H), 1.48 – 1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (br s, 2H), 1.19 (t, J=3.1 Hz, 1H), 1.10 (br d, J=5.5 Hz, 2H)。

【0490】

(1R, 5S, 6r) - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルバモイル} - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (50 mg、0.15 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.3 mL、3.92 mmol) を加えた。得られた混合物を20℃-25℃にて2時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は反応完了を示した。当該混合液を窒素のページにより濃縮し、標記化合物 (30 mg、0.1281 mmol、収率85.645%) を白色固体として得た。

【0491】

(1R, 5S, 6r) - 3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (19.75 mg、0.13 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.08 mL、0.64 mmol)、HATU (58.76 mg、0.15 mmol)、(1R, 5S, 6r) - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.13 mmol) を加えた。得られた混合液を20℃-25℃にて16時間攪拌した。混合液をろ過し、ろ液を *prep-HPLC* (NH₃) で精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (3.

10

20

30

40

50

97 mg、0.0107 mmol、収率8.3687%)を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 371.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.77 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.16 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=3.9, 12.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J=3.5, 13.3 Hz, 1H), 2.23 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 2.15 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 1.52 (d, J=6.6 Hz, 7H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.21 (br s, 2H), 1.13 (br d, J=7.6 Hz, 2H)。

【0492】

実施例71 (1R, 5S, 6r) – N – メチル – 3 – [1 – (プロパン – 2 – イル) – 1H – イミダゾール – 4 – カルボニル] – N – [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド

tert – ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – {メチル [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルバモイル} – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 3 – カルボキシレート

tert – ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – { [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルバモイル} – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 3 – カルボキシレート (180 mg、0.54 mmol) のDMF (2.52 mL) 溶液に、0.5時間攪拌後、氷冷下で水素化ナトリウム (19.38 mg、0.81 mmol) を加えた。ヨードメタン (382.1 mg、2.69 mmol) を加えた。30°Cにて3時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=5:1) の結果、反応は完了した (Rf=0.2)。反応混合液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、飽和水溶液 (10 mL×4) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (180 mg、0.5167 mmol、収率95.973%) を黄色油状物として得た。

【0493】

(1R, 5S, 6r) – N – メチル – N – [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

tert – ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – {メチル [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルバモイル} – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 3 – カルボキシレート (220 mg、0.63 mmol) のDCM (3 mL) 溶液に、2, 2, 2 – トリフルオロ酢酸 (0.3 mL、3.92 mmol) を加えた。得られた混合物を20°C – 25°Cにて2時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=5:1) は反応完了を示した。当該混合液を窒素のパージにより濃縮し、標記化合物 (150 mg、0.6043 mmol、収率95.681%) を褐色固体として得た。

【0494】

(1R, 5S, 6r) – N – メチル – 3 – [1 – (プロパン – 2 – イル) – 1H – イミダゾール – 4 – カルボニル] – N – [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド

1 – イソプロピルイミダゾール – 4 – カルボン酸 (93.16 mg、0.60 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、HATU (277.21 mg、0.73 mmol)、トリエチルアミン (0.39 mL、3.02 mmol) を加えた。当該混合液を20°C – 25°Cにて0.5時間攪拌した。(1R, 5S, 6r) – N – メチル – N – [1 – (トリフルオロメチル) シクロプロピル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (150 mg、0.60 mmol) を加え、20 – 25°Cで16時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (36.84 mg、0.0958 mmol、収率15.86%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 385.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.79 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 4.59 – 4.39 (m, 2H), 3.94 – 3.74 (m, 2H), 3.52 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.17 (br s, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.72 – 1

.51 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 7H)。

【0495】

実施例72 (1R, 5S, 6r) - 3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - N - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) - 3 - { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル } - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (100 mg、0.44 mmol)、HATU (126.53 mg、0.66 mmol) のDMF (3.3046 mL) 溶液に、DIPEA (0.22 mL、1.32 mmol) を加えた。反応混合液を15℃にて30分間攪拌後、1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-アミン (55.93 mg、0.44 mmol) を加えた。15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。TLC (PE/酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、濃縮して残渣を得た。残留物をシリカカラム (PE/酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (90 mg、0.2676 mmol、収率60.81%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.75 (s, 1H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.02 (brs, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。

【0496】

(1R, 5S, 6r) - N - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (90 mg、0.27 mmol) のDCM (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (9.53 mg、0.27 mmol) を加えた。25℃にて0.5時間攪拌し、無色混合物を得た。TLC (PE/酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。溶媒をエバポレーションにより除去し、標記化合物を黄色油状物として得た。

【0497】

(1R, 5S, 6r) - 3 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-4-カルボニル] - N - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (41.12 mg、0.27 mmol)、HATU (76.69 mg、0.40 mmol) のDMF (2.0028 mL) 溶液に、DIPEA (0.13 mL、0.80 mmol) を加えた。反応液を15℃にて30分間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r) - N - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (63 mg、0.27 mmol) を反応物に加えた。当該反応混合液を15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。反応混合物をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (37.38 mg、0.1004 mmol、収率37.639%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 373.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.64 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.74 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.14 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=3.9, 11.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=3.9, 12.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.57 (d, J=5.5 Hz, 6H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.20 (t, J=3.0 Hz, 1H)。

【0498】

実施例73 (1R, 5S, 6r) - N - メチル - 3 - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボキサミド
tert - ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [メチル (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert - ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (160 mg、0.48 mmol) の THF (7.4294 mL) 溶液に、0°C にて水素化ナトリウム (13.7 mg、0.57 mmol) を加え、0°C にて0.5時間攪拌し、黄色の混合物を得た。反応混合物にヨードメタン (0.04 mL、0.67 mmol) を加えた。20°C にて16時間攪拌し、淡黄色の混合物を得た。TLC (PE / 酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。LCMSは目的のMSを示した。反応混合液に水 (100 mL) を加えて冷却し、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。有機層を濃縮し残渣を得た。残留物をシリカカラム (PE / 酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (150 mg、0.4281 mmol、収率89.996%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) δ = 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.2Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0499】

(1R, 5S, 6r) - N - メチル - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

tert - ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [メチル (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) カルバモイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.29 mmol) のDCM (2.1332 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (10.16 mg、0.29 mmol) を加えた。反応液を25°C にて0.5時間攪拌し、無色混合物を得た。TLC (PE / 酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応混合物を除去し、標記化合物を得た。そのまま次工程に使用した。

【0500】

(1R, 5S, 6r) - N - メチル - 3 - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボキサミド

1 - イソプロピルイミダゾール - 4 - カルボン酸 (43.74 mg、0.28 mmol)、HATU (81.58 mg、0.43 mmol) のDMF (2.1306 mL) 溶液に、DIPEA (0.14 mL、0.85 mmol) を加えた。15°C にて30分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) - N - メチル - N - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (71 mg、0.28 mmol) を反応物に加えた。反応混合液を15°C にて0.5時間攪拌し、黄色の混合液を得た。LCMSは目的のMSを示した。反応混合物をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (72.14 mg、0.1867 mmol、収率65.805%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 387.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) δ = 7.67 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=4.4, 12.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=4.4, 12.7 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.56 (t, J=3.1 Hz, 1H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0501】

実施例74 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - カルボニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イ

ル] [1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン
2,2-ジメチルインドリン

2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-インドール3-オン (270 mg、1.67 mmol)、およびトリクロロアルマン (223.33 mg、1.67 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、0℃にて、窒素雰囲気下で水素化アルミニウムリチウム (95.47 mg、2.51 mmol) を加えた。反応液を20℃、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=4:1) は反応完了を示した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8に調整した後、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、減圧濃縮して残渣を得た。残渣をprep-TLC (PE:酢酸エチル=4:1) にて精製し、目的化合物 (60 mg、0.4076 mmol、収率24.333%) (クルード) を黄色油状物として得た。

10

【0502】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6- [(2,2-ジメチル-2,3,3a,7a-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル) カルボニル] -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) -3- { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル } -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボン酸 (92.62 mg、0.41 mmol) のDCM (1 mL) 溶液に、HATU (233.71 mg、0.61 mmol)、トリエチルアミン (0.11 mL、0.82 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、20℃で10分間攪拌した。その後、2,2-ジメチルインドリン (60 mg、0.41 mmol) を加えた。得られた混合液を20℃にて16時間攪拌し、褐色混合物を得た。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮して褐色油状物を得た。残渣をprep-TLC (PE:酢酸エチル=4:1) により精製し、標記化合物 (45 mg、0.1262 mmol、収率30.975%) を褐色油状物として得た。

20

【0503】

(1R, 5S, 6r) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル (2,2-ジメチル-2,3,3a,7a-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル) メタノン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6- [(2,2-ジメチル-2,3,3a,7a-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル) カルボニル] -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (45 mg、0.13 mmol) のDCM (4 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL、13.46 mmol) を加えた。得られた混合液を20℃-25℃にて1時間攪拌した。当該反応混合液を、窒素をパージすることで、溶媒を除去して、標記化合物 (32 mg、0.1248 mmol、収率98.884%) を褐色油状物として得た。

30

【0504】

[(1R, 5S, 6r) -6- (2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボニル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル] [1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (25.02 mg、0.16 mmol) のDMF (1.5 mL) 溶液に、HATU (57.27 mg、0.15 mmol)、トリエチルアミン (0.07 mL、0.50 mmol)、(1R, 5S, 6r) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル (2,2-ジメチル-2,3,3a,7a-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル) メタノン トリフルオロ酢酸塩 (32 mg、0.12 mmol) を加えた。得られた混合物を20℃-25℃にて12時間攪拌し、緑色溶液を得た。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (18 mg、0.0459 mmol、収率36.738%) を白色固体として得た。

40

LC-MS Method1: 393.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 - 7

50

.20 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 4.78 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.36 (td, $J=6.8, 13.5$ Hz, 1H), 4.22 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=4.5, 12.3$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=4.2, 13.3$ Hz, 1H), 2.97 (br s, 2H), 2.46 (dd, $J=3.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.30 (br d, $J=3.3$ Hz, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.56 (br s, 2H), 1.56 – 1.52 (m, 4H), 1.50 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

【0505】

実施例75 シクロプロピル { (1R, 5S, 6r) – 3 – [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル } メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

10

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – ホルミル – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (500 mg、2.37 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、0°Cにてブromo (シクロプロピル) マグネシウム (7.1 mL、3.55 mmol) を滴下した。0°Cにて45分間攪拌後、水 (40 mL) にゆっくり注ぎ、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、濃縮し、標記化合物 (600 mg、2.36 mmol) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.75-3.50 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.10-0.90 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 0.60-0.45 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H)。

20

【0506】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – (シクロプロピルカルボニル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (550 mg、2.17 mmol) の DCM (11 mL) 溶液に、0°CにてDMP (1.01 g、2.39 mmol) を加えた。20°Cにて2時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=3:1) の結果、出発物質 ($R_f=0.3$) は完全に消費され、新しいスポット ($R_f=0.6$) が検出された。混合液を水 (30 mL) に徐々に注ぎ込み、DCM (25 mL×3) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL×2) および食塩水 (35 mL×1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残留物を SiO_2 フラッシュカラム (PE:酢酸エチル=10:1→1:1) で精製し、標記化合物 (280 mg、1.11 mmol、収率51.3%) を白色固体として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.70 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H)。

【0507】

(1R, 5S, 6r) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル (シクロプロピル) メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – (シクロプロピルカルボニル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (80 mg、0.32 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL、13.4 mmol) を加えた。25°Cにて2時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=3:1) は新しいスポット ($R_f=0$) を検出した。濃縮し、標記化合物 (80 mg、0.52 mmol) を黄色油状物として得た。クルードを次工程にそのまま使用した。

40

【0508】

シクロプロピル { (1R, 5S, 6r) – 3 – [(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル } メタノン

(1R, 5S, 6r) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル (シクロプロピル) メタノン (75 mg、0.5 mmol)、DIPEA (0.41 mL、2.48 mmol) の D

50

MF (2 mL) 溶液に、HATU (189 mg、0.5 mmol)、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (76.4 mg、0.5 mmol) を加えた。20℃にて16時間攪拌した。混合液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (25 mL×3) で抽出した。有機層を食塩水 (50 mL×3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮して残渣を得た。残渣を Prep-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (7 mg、0.024 mmol、収率4.91%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 288.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.68 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=1.4 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=12.1 Hz, 1 H) 4.36 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 1 H) 4.17 (d, J=12.8 Hz, 1 H) 3.95 (dd, J=12.2, 3.9 Hz, 1 H) 3.63 (dd, J=12.6, 4.1 Hz, 1 H) 2.26 (dt, J=7.1, 3.5 Hz, 1 H) 2.16 (dt, J=7.2, 3.5 Hz, 1 H) 1.98 – 2.06 (m, 1 H) 1.93 (t, J=3.0 Hz, 1 H) 1.51 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 1.02 – 1.08 (m, 2 H) 0.88 – 0.94 (m, 2 H)。

【0509】

実施例76 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(2-チエニルカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(2-チエニルカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

2-ブロモチオフェン (0.28 mL、2.84 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (1.42 mL、3.55 mmol) を-78℃で滴下した。当該反応混合液を-78℃にて1時間攪拌した。次にtert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (500 mg、2.37 mmol) を-78℃で加えた。得られた混合液を25℃にて30分間攪拌した。反応混合液を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物をフラッシュカラム (PE中0→30%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (30 mg、0.1023 mmol、収率4.3205%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.80–3.50 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.23 (brs, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0510】

(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル(2-チエニル)メタノン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(2-チエニルカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (30 mg、0.10 mmol) のDCM (0.50 mL) とトリフルオロ酢酸 (0.1 mL、0.10 mmol) 混合液を25℃で2時間攪拌した。当該反応混合液を濃縮乾固し、標記化合物 (19 mg、0.0983 mmol、収率96.139%) を黄色油状物として得た。

【0511】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(2-チエニルカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル(2-チエニル)メタノン トリフルオロ酢酸塩 (19 mg、0.10 mmol) のピリジン (0.50 mL) 混合液に、EDCI (22.61 mg、0.12 mmol)、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (15.16 mg、0.10 mmol) を加えた。得られた混合液を20℃にて16時間攪拌した。反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮し、残渣を得た。当該残渣を prep-TLC (酢酸エチル/メタノール=20/1, 0.05%アンモニア水溶液) にて精製し、標記化合物 (5 mg、0.0152 mmol、収率15.439%) を白色固体と

して得た。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.02 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.77 (br d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 4.50 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.14 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.71 (br s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.38 (br d, $J=17.8$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.46 (s, 1H), 1.44 – 1.42 (m, 1H)。

【0512】

実施例77 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) {(1R, 5S, 6r) - 6 - [(4-メチル-2-チエニル)カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [ヒドロキシ(4-メチル-2-チエニル)メチル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート (化合物1)、および tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル (4-メチル-2-チエニル) メタノン (化合物2)

3-メチルチオフェン (0.24 mL、2.55 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (2.5 M) の n-ヘキサン (1.02 mL、2.55 mmol) 溶液を -78°C で滴下した。当該混合液を窒素雰囲気下、 -78°C にて0.5時間攪拌した。その後、 -78°C にて tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-ホルミル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート (742.43 mg、3.51 mmol) を加えた。得られた混合液を 25°C に昇温し、1時間攪拌して褐色溶液を得た。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、注意して飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止させた。得られた混合液を水 (10 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE:酢酸エチル=30:1) で精製し、標記化合物1 (660 mg、2.133 mmol、収率83.76%) を黄色油状物として、標記化合物2 (100 mg、0.3253 mmol、収率12.74%) を黄色固体として得た。

【0513】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4-メチル-2-チエニル)カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-[ヒドロキシ(4-メチル-2-チエニル)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート (660 mg、2.13 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、 0°C にて DMP (1357.05 mg、3.2 mmol) を加えた。当該混合液を 25°C にて2時間攪拌し、白色懸濁液を得た。反応混合液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) と亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE:酢酸エチル=30:1) で精製し、標記化合物 (500 mg、1.6265 mmol、収率76.253%) を得た。

【0514】

(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル (4-メチル-2-チエニル) メタノン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4-メチル-2-チエニル)カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート (100 mg、0.33 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.75 mL、9.76 mmol) を加えた。得られた混合物を 25°C にて2時間攪拌し、黄色の溶液を得た。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (60 mg、0.2894 mmol、収率88.98%) を黄色油状物として得た。次工程でそのまま使用した。

【0515】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) {(1R, 5S, 6r) - 6 - [(4-メチル-2-チエニル)カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} メタノン

(1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル (4 - メチル - 2 - チエニル) メタノン トリフルオロ酢酸塩 (130 mg、0.63 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (359.63 mg、0.94 mmol)、トリエチルアミン (0.16 mL、1.25 mmol) を加えた。窒素雰囲気下で、混合物を 25℃ にて 10 時間攪拌した。次に、1 - イソプロピルイミダゾール - 4 - カルボン酸 (193.37 mg、1.25 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を加え、得られた混合物を 25℃ にて 16 時間攪拌し、黄色混合液を得た。当該反応混合液を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC (NH₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (200 mg、0.5823 mmol、収率 92.857%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 344.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.79 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.38 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=4.0, 12.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=3.8, 12.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0516】

実施例 78 (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4 - メトキシ - 2 - チエニル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル } メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [ヒドロキシ (4 - メトキシ - 2 - チエニル) メチル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート

3 - メトキシチオフェン (0.18 mL、2.13 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、-78℃ にて、n-ブチルリチウム (2.5 M) の n-ヘキサン (0.85 mL、2.13 mmol) 溶液を加えた。窒素雰囲気下で、混合液を -78℃ で 0.5 時間攪拌した。tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - ホルミル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート (300 mg、1.42 mmol) を -78℃ で加えた。得られた混合液を 20℃ - 25℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) に注入し、水層を酢酸エチル (10 mL × 4) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE → PE 中 30% 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (380 mg、1.1677 mmol、収率 82.231%) を黄色ガムとして得た。

【0517】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4 - メトキシ - 2 - チエニル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [ヒドロキシ (4 - メトキシ - 2 - チエニル) メチル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート (380 mg、1.17 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、二酸化マンガン (507.61 mg、5.84 mmol) を加えた。当該混合液を 50℃ にて 16 時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=2:1) では新たなスポットが認められ、出発物質は残存していた。混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を prep-TLC (PE:酢酸エチル=2:1) により精製し、標記化合物 (60 mg、0.1855 mmol、収率 15.888%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.43 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J=1.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 3.65 (br d, J=10.9 Hz, 1H), 3.50 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

【0518】

(1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル (4 - メトキシ - 2 - チエニル) メタノン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4 - メトキシ - 2 - チエニル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキシレート (70 mg、0.2

2 mmol) の D C M (3.5 mL) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.35 mL、4.57 mmol) を加えた。得られた混合液を 20℃ から 25℃ にて 1 時間攪拌した。T L C (P E : 酢酸エチル=2:1) は反応の完了を示した (R_f=0)。当該混合液を、窒素のパージにより濃縮し、標記化合物 (48 mg、0.2150 mmol、収率 99.318%) を紫色固体として得た。

【0519】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) {(1R, 5S, 6r)-6-[(4-メトキシ-2-チエニル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサー-3-イル} メタノン

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (33.14 mg、0.21 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に、E D C I (61.81 mg、0.32 mmol)、(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサー-6-イル (4-メトキシ-2-チエニル) メタノン トリフルオロ酢酸塩 (48 mg、0.21 mmol) を 20℃ から 25℃ で 2 時間かけて添加した。当該反応液を直接濃縮した。残渣を p r e p -H P L C (N H₃) にて精製し、粗生成物を得た。粗生成物を p r e p -T L C (D C M : メタノール=10:1) で精製し、標記化合物 (5.73 mg、0.0159 mmol、収率 7.4158%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 360.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.38 (td, J=6.9, 13.3 Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (dd, J=3.8, 12.5 Hz, 1H), 2.46 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 2.35 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.5 Hz, 8H)。

【0520】

実施例 79 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) {(1R, 5S, 6r)-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサー-3-イル} メタノン

t e r t -ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[(ヒドロキシ(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-カルボキシレート

2-ブromo-4-メチル-1, 3-チアゾール (74.48 μL, 0.71 mmol) の T H F (2 mL) 溶液に、-78℃ にて、n-ブチルリチウム (2.5 M) の n-ヘキサン (0.34 mL、0.86 mmol) 溶液を加えた。窒素雰囲気下、-78℃ にて、0.5 時間攪拌した。その後、-78℃ にて、t e r t -ブチル (1R, 5S, 6r)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-カルボキシレート (210.89 mg、1 mmol) を加えた。得られた溶液を 25℃ に昇温し、1 時間攪拌して褐色溶液を得た。L C M S は目的の M S を示した。当該反応液を塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL×4) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (50 mL×2) で洗浄、乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (P E → P E 中 20 % 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (220 mg、0.7087 mmol、収率 99.396%) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 (s, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.06 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.84 (s, 9H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H)。

【0521】

t e r t -ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-カルボキシレート

t e r t -ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[(ヒドロキシ(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-カルボキシレート (220 mg、0.71 mmol) の D C M (4 mL) 溶液に、0℃ にて D M P (450.91 mg、1.06 mmol) を加えた。25℃ にて 3 時間攪拌し、白色懸濁液を得た。反応液をろ過した。当該ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL×2) および亜硫酸ナトリウム

10

20

30

40

50

水溶液 (50 mL×2) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧下で濃縮し、標記化合物 (220 mg、0.7134 mmol、収率100.65%) を褐色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ = 7.27 (s, 1H), 3.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (brs, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0522】

(1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) メタノン トリフルオロ酢酸塩

tert - ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.32 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL、0.32 mmol) を加えた。25℃にて30分間攪拌し、褐色溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=3:1) は反応が完了したことを示した。反応混合物を直接濃縮し、標記化合物 (100 mg、0.3103 mmol、収率95.687%、トリフルオロ酢酸塩) を褐色油状物として得た。

【0523】

(1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル } メタノン

1 - イソプロピルイミダゾール - 4 - カルボン酸 (47.83 mg、0.31 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (142.34 mg、0.37 mmol)、DIPEA (200.5 mg、1.55 mmol) を加えた。25℃にて20分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) メタノン トリフルオロ酢酸塩 (100 mg、0.31 mmol、トリフルオロ酢酸塩) を加えた。25℃にて2時間攪拌し、褐色溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣を prep-HPLC (NH_3) にて精製し、標記化合物 (20.22 mg、0.0587 mmol、収率18.921%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ ppm 7.72 (1 H, d, J =1.51 Hz), 7.48 (1 H, d, J =1.51 Hz), 7.24 (1 H, d, J =0.75 Hz), 4.81 (1 H, d, J =12.30 Hz), 4.33 - 4.43 (1 H, m), 4.28 (1 H, d, J =13.05 Hz), 4.07 (1 H, dd, J =12.30, 4.02 Hz), 3.72 (1 H, dd, J =12.80, 4.02 Hz), 3.12 (1 H, t, J =3.14 Hz), 2.53 (4 H, d, J =0.75 Hz), 2.40 (1 H, dt, J =7.09, 3.61 Hz), 1.52 (6 H, d, J =6.53 Hz)。

【0524】

実施例 80 (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (2 - ピリジニルカルボニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

ブロモ (2 - ピリジニル) マグネシウム

2 - ブロモピリジン (0.61 mL、6.33 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、15℃にてクロロ (イソプロピル) マグネシウム (3.2 mL、6.33 mmol) を加えた。反応液を0℃にて4時間攪拌し、標記化合物を混合物として得た。この反応混合物をさらに精製することなく次工程に使用した。

【0525】

tert - ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [ヒドロキシ (2 - ピリジニル) メチル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert - ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - ホルミル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (0.61 mL、1.42 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、15℃にてブロモ (2 - ピリジニル) マグネシウム (3.2 mL、2.13 mmol) を加えた。反応液を0℃にて4時間攪拌し、褐色混合物を得た。TLC (PE/酢酸エチル=1:2) は新しいスポットを示した。反応混合物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を食塩水 (30 mL×2) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し残渣を得た。残留物をシリカゲルカラム (PE/酢酸エチル=1:2) で

10

20

30

40

50

精製し、標記化合物 (460 mg、1.5842 mmol、収率111.56%) を淡黄色ガムとして得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (dd, $J = 4.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.40–3.20 (m, 4H), 1.62 (brs, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.85–1.75 (m, 1H)。

【0526】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(2-ピリジニル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [ヒドロキシ (2-ピリジニル) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (460 mg、1.58 mmol) のDCM (9.6442 mL) 溶液に、15℃にてDMP (671.94 mg、1.58 mmol) を加えた。反応液を15℃にて20分間攪拌し、白色混合物を得た。TLC (PE/酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを示した。反応液に炭酸水素ナトリウム (30 mL) を加え、DCM (30 mLx 2) で抽出した。有機層を食塩水 (30 mLx 2) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE/酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (340 mg、1.1792 mmol、収率74.431%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (dd, $J = 4.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 1H), 3.57 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.50–3.25 (m, 3H), 3.25–3.20 (m, 1H), 2.22 (brs, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.85–1.75 (m, 1H)。

【0527】

(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル (2-ピリジニル) メタノン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(2-ピリジニル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (58 mg、0.20 mmol) のDCM (1.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.02 mL、0.20 mmol) を加えた。反応液を20℃にて2時間攪拌し、無色混合物を得た。反応混合物を減圧濃縮し、標記化合物を得た。そのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1: 0.268 分, MS (m/z): 189.0 ($M + H^+$)。

【0528】

(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (2-ピリジニルカルボニル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル (2-ピリジニル) メタノン トリフルオロ酢酸塩 (37 mg、0.20 mmol) のピリジン (1.5 mL) 溶液に、1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (45.46 mg、0.29 mmol)、EDCI (56.52 mg、0.29 mmol) を加えた。反応液を20℃にて16時間攪拌した。prep-HPLC (NH_3) で精製し、凍結乾燥して、標記化合物 (7.52 mg、収率11.79%) を黄色固体として得た。

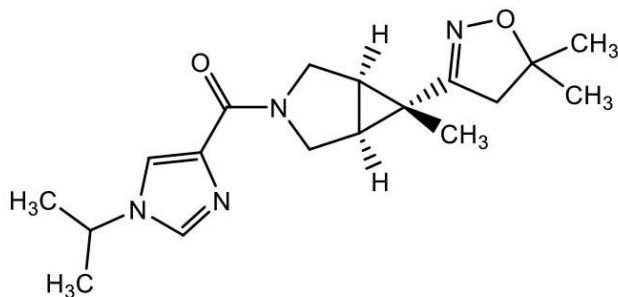
LC-MS Method1: 0.363 分, MS (m/z): 325.2 ($M + H^+$)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM}-d$) δ ppm 8.68 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.81 – 7.86 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 – 7.49 (m, 2H), 4.79 (d, $J=12.30$ Hz, 1H), 4.37 (dt, $J=13.36, 6.74$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=12.80$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=12.17, 3.89$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J=12.80, 4.02$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J=3.01$ Hz, 1H), 2.44 – 2.49 (m, 1H), 2.36 (dt, $J=7.28, 3.64$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J=6.53$ Hz, 6H)。

【0529】

実施例81 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1

， 2-オキサゾール-3-イル) - 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) メタノン
【化100】



10

エチル (2E)-2-ヒドラゾノプロパノエート

0℃にて、ヒドラジン-水和物(0.86g, 17.22mmol)を、氷酢酸(1.4mL, 24.5mmol)と水(1.4mL, 77.78mmol)の混合物にゆっくり加えた。その後、室温にて、エチル 2-オキソプロパノエート (0.95 mL, 8.61 mmol) を加えた。均一な溶液を得るためにメタノール (0.5 mL) を加えた。25℃にて6時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は反応が完了したことを示した。減圧下で反応混合物を除去した。残渣に水 (40 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL×2)、飽和食塩水 (40 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。当該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE→PE中20%酢酸エチル) で精製し標記化合物(930mg, 7.1456mmol, 収率82.975%)を無色油状物として得た。

20

LC-MS Method1 0.348 分, MS (m/z) 130.8 [M+H⁺].

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.93 (brs, 2H), 4.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0530】

エチル 3-ベンジル-6-メチル-2,4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート

エチル (2E)-2-ヒドラゾノプロパノエート (2.5 g 19.21 mmol) の1,4-ジオキサン (30 mL) 溶液に、二酸化マンガン (10.02 g 115.25 mmol) を加えた。20℃にて1.5時間攪拌後、セライトろ過した。濾液に1-ベンジル-1H-ピロール-2,5-ジオン (3.6 g, 19.21 mmol) を加えた。20℃で2時間、100℃で16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=5:1) は反応が完了したことを示した。TLC (PE:酢酸エチル=5:1) は反応が完了したことを示した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→PE中10%酢酸エチル) で精製した。得られた固体を酢酸エチル/PE (2 mL/20 mL) ですりつぶし、風乾し、標記化合物 (1.28 g, 4.4551 mmol、収率23.193%) を無色固体として得た。

30

LC-MS Method1 0.827 分, MS (m/z) 287.9 [M+H⁺].

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.45-7.25 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.15 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H)。

40

【0531】

エチル 3-ベンジル-6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート

エチル 3-ベンジル-6-メチル-2,4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート (2.5 g, 8.7 mmol) (クルード) のTHF (25 mL) 溶液に、25℃にて、ボランジメチルスルフィドコンプレックス (3.48 mL, 34.81 mmol) を加えた。70℃にて2時間攪拌し、無色の懸濁液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=5:1) は反応が完了したことを示した。反応混合物をメタノール/塩酸 (12N) (8:1 = 5 mL) に滴下し、30分間攪拌した。その後、この混合物を直接濃縮した。粗生成物を、

50

フラッシュカラム(P E→P E 中10% 酢酸エチル)を用いて、標記化合物(600 mg、2.3136 mmol、収率26.588%)を無色油状物として精製した。

LC-MS Method1 0.781 分, MS (m/z) 260.1 [M+H⁺].

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.50-7.30 (m, 5H), 4.10 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.36 (dt, J = 12.0, 1.2 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 1H)。

【0532】

[(1R, 5S, 6r) - 3-ベンジル-6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-6-イル] メタノール

エチル 3-ベンジル-6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート(600 mg、2.31 mmol)のTHF(8 mL)溶液に、0℃にて水素化リチウムアルミニウム(131.87 mg、3.47 mmol)を加えた。当該混合液を0℃にて10分間攪拌し、白色懸濁液を得た。TLC(P E:酢酸エチル=5:1)は反応が完了したことを示した。反応混合物に、水(0.15 mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.15 mL)、水(0.5 mL)を続けて加え、ろ過した。当該ろ液を濃縮し、無色油状物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(P E→P E 中30% 酢酸エチル)で精製し、標記化合物(270 mg、1.2425 mmol、収率53.703%)を無色油状物として得た。

LC-MS Method1 1.643 分, MS (m/z) 218.2 [M+H⁺].

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.55-7.50 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)。

相対配置はNOE実験により決定した。

【0533】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-(ヒドロキシメチル) - 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

[(1R, 5S, 6r) - 3-ベンジル-6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-6-イル] メタノール(100 mg、0.4600 mmol)のメタノール(3 mL)溶液に、水酸化パラジウム(30 mg、0.4600 mmol)を加えた。20℃にて、水素雰囲気下(15 psi)で12時間攪拌し、黒色溶液を得た。TLC(P E:酢酸エチル=1:1)は反応が完了したことを示した。反応液をろ過し濃縮した。残渣をDCM(3 mL)にて希釈し、二炭酸ジ-tert-ブチル(150.65 mg、0.6900 mmol)を加えた。0℃にて30分間攪拌し、無色の溶液を得た。反応液を直接濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム(P E→P E 中30% 酢酸エチル)で精製し、標記化合物(35 mg、0.1540 mmol、収率33.462%)を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.710 分, MS (m/z) 171.8 [M-tBu+H⁺].

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.60-3.45 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.04 (s, 3H)。

【0534】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-ホルミル-6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6-(ヒドロキシメチル) - 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(70 mg、0.3100 mmol)のDCM(2 mL)溶液に、0℃にてDMP(143.68 mg、0.3400 mmol)を加えた。当該混合液を20℃にて2時間攪拌し、白色懸濁液を得た。TLC(P E:酢酸エチル=1:1)は反応が完了したことを示した。反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、酢酸エチル(20 mL×4)で抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)、亜硫酸ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物(62 mg、0.2752 mmol、収率89.366%)を黄色ガムとして得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.96 (s, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.

10

20

30

40

50

4.8 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.72 (s, 3H)。

【0535】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(E) - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - ホルミル - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (62 mg、0.2800 mmol) のエタノール (1.5 mL) 溶液に、酢酸 (15.73 μ L、0.2800 mmol)、酢酸カリウム (26.97 mg、0.2800 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.01 mL、0.3300 mmol) を加えた。20°Cにて2時間攪拌し、黄色の懸濁液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=3:1) は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (15 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (50 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (65 mg、0.2705 mmol、収率98.286%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.727 分, MS (m/z) 185.0 [$M-tBu+H^+$].

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.03 (s, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (s, 3H)。

【0536】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(E) - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (65 mg、0.2700 mmol) のDMF溶液に、N-クロロスクシンイミド (39.73 mg、0.3000 mmol) を加えた。20°Cにて14時間攪拌し、褐色溶液を得た。混合物を水 (15 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (15 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層、食塩水 (50 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固し、標記化合物 (70 mg、0.2548 mmol、収率94.193%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.802 分, MS (m/z) 218.9 [$M-tBu+H^+$].

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.55 (s, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (s, 3H)。

【0537】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (70 mg、0.2500 mmol) のDMF (1.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.13 mL、0.7600 mmol)、2-メチルプロプ-1-エン (0.48 mL、0.7600 mmol、2.4 M THF 溶液) を加えた。20°Cにて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。当該混合液を水 (15 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (15 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (50 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮乾固し、標記化合物 (70 mg、0.2378 mmol、収率93.325%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.810 分, MS (m/z) 295.1 [$M+H^+$].

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 3.60-3.55 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 1.16 (s, 3H)。

【0538】

(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾ

ール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (70 mg、0.2400 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL、13.46 mmol) を加えた。20℃にて30分間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応混合液を直接濃縮し、標記化合物 (70 mg クルード) 黄色油状物を得た。LC-MS Method1 0.268 分, MS (*m/z*) 194.9 [*M*+*H*⁺].

¹H NMR (400 MHz, DIMETHYL SULFOXIDE-*d*₆) δ ppm 9.58 (brs, 1H), 8.85 (brs, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.18 (s, 3H).

【0539】

[(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル](1-イソプロピル-1*H*-イミダゾール-4-イル)メタノン

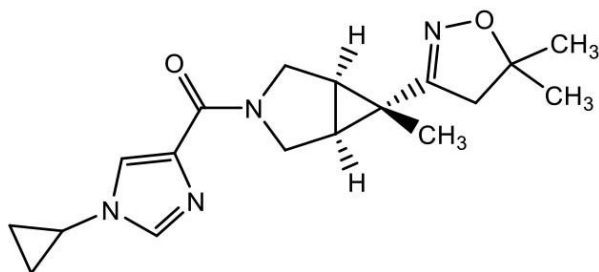
1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (61.11 mg、0.4000 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (179.08 mg 0.4700 mmol)、トリエチルアミン (0.2 mL、1.44 mmol)、(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (70 mg、0.3600 mmol) を加えた。20℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣を *prep*-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を合わせ、濃縮してアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (11.6 mg、0.0351 mmol、収率9.7431%) を褐色固体として得た。LC-MS Method1 0.610 分, MS (*m/z*) 331.1 [*M*+*H*⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.69 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 4.17 - 4.44 (3 H, m), 3.79 - 3.95 (2 H, m), 2.66 (2 H, d, *J*=1.63 Hz), 2.12 - 2.19 (1 H, m), 1.99 - 2.05 (1 H, m), 1.51 (6 H, dd, *J*=6.69, 1.56 Hz), 1.38 (6 H, s), 1.19 (3 H, d, *J*=1.75 Hz).

【0540】

実施例 82 (1-シクロプロピル-1*H*-イミダゾール-4-イル) [(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

【化101】



(1-シクロプロピル-1*H*-イミダゾール-4-イル) [(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

1-シクロプロピル-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸 (14.81 mg、0.10 mmol) のピリジン (0.75 mL) 溶液に、EDCI (27.98 mg、0.15 mmol) を加えた。当該混合液を20分間攪拌した。その後、(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.10 mmol) を追加した。25℃

にて1時間攪拌した。25℃にて1時間攪拌した。残渣を *prep*-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を合わせ、濃縮してアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物(9.93 mg、0.0302 mmol、収率31.073%)を黄色ガムとして得た。

LC-MS Method2 3.650 分, MS (m/z) 329.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.66 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.37 (tt, J=3.8, 7.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.14 (dd, J=4.9, 8.2 Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.38 (s, 7H), 1.18 (s, 3H), 1.09 – 0.96 (m, 4H)。

【0541】

実施例83 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] [1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン
[(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] [1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノン

1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (42.77 mg、0.2600 mmol) のDMF (1.5 mL) 溶液に、HATU (127.14 mg、0.3300 mmol)、DIPEA (0.21 mL、1.29 mmol) を加えた。30分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル トリフルオロ酢酸塩 (50 mg、0.2600 mmol) を加えた。25℃にて3時間攪拌し、褐色溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣を *prep*-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (33.31 mg、0.0973 mmol、収率37.794%) を褐色固体として得た。

LC-MS Method1: 343.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.16 – 1.99 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.33 – 1.31 (m, 2H), 0.94 – 0.91 (m, 2H)。

【0542】

実施例84 (1-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン-6-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン
tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン-6-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6-[(Z)-クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル] – 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート (300 mg、1.09 mmol) をメチレンシクロプロパン (0.24 mL、9.96 mmol) のTHF溶液 (13.469 mL) に徐々に加えた。その後、トリエチルアミン (0.46 mL、3.28 mmol) を加えた。0℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応液を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mLx2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣を得た。残渣をシリカカラム (PE/酢酸エチル=2:1) で精製し、標記化合物 (200 mg、0.6841 mmol、収率62.647%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.65-3.55 (m, 2H), 3.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H)。

【0543】

6-[(1R, 5S, 6r) – 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル] – 4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン トリフルオロ酢酸塩
tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6-メチル-6-4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン-6-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ

10

20

30

40

50

－3－カルボキシレート（200 mg、0.6800 mmol）のDCM（11.901 mL）溶液に、2, 2, 2－トリフルオロ酢酸（0.05 mL、0.6800 mmol）を加えた。当該反応混合液を10℃にて1時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC（PE/酢酸エチル=1:1）は新しいスポットを示した。減圧下で反応混合液の溶媒を除去し、標記化合物（200 mg、0.6530 mmol、収率95.458%）を黄色油状物として得た。

【0544】

（1－イソプロピル－1H－イミダゾール－4－イル）[（1R, 5S, 6r）－6－メチル－6－（4－オキサ－5－アザスピロ[2.4]ヘプタ－5－エン－6－イル）－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－3－イル]メタノン

100 mLの丸底フラスコに1－イソプロピルイミダゾール－4－カルボン酸（50.34 mg、0.3300 mmol）、HATU（149.78 mg、0.3900 mmol）、N－エチル－N－イソプロピルプロパン－2－アミン（0.17 mL、0.9800 mmol）およびDMF（1.6108 mL）を加えた。30分間攪拌後、6－[（1R, 5S, 6r）－6－メチル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル]－4－オキサ－5－アザスピロ[2.4]ヘプタ－5－エン トリフルオロ酢酸塩（100 mg、0.3300 mmol）を加えた。10℃にて1時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMSにより反応物は完全に消失し、目的のMSが確認できた。反応液を水（20mL）で希釈し、酢酸エチル（30 mLx 2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を黄色油状物として得た。クルードをPrep-HPLC（NH₃）で精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物（52.53 mg、0.1600 mmol、収率48.99%）を白色固体として得た。

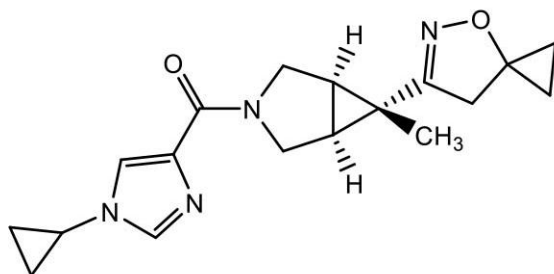
LC-MS Method1: 329.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.69 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.22 (m, 3H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), 0.74 – 0.67 (m, 2H)。

【0545】

実施例85 （1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－イル）[（1R, 5S, 6r）－6－メチル－6－（4－オキサ－5－アザスピロ[2.4]ヘプタ－5－エン－6－イル）－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－3－イル]メタノン

【化102】



（1－シクロプロピル－1H－イミダゾール－4－イル）[（1R, 5S, 6r）－6－メチル－6－（4－オキサ－5－アザスピロ[2.4]ヘプタ－5－エン－6－イル）－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－3－イル]メタノン

1－シクロプロピルイミダゾール－4－カルボン酸（25.12 mg、0.1700 mmol）のDMF（1 mL）溶液に、HATU（71.11 mg、0.1900 mmol）、DIPEA（100.16 mg、0.7800 mmol）を加えた。当該混合液を25℃にて0.5時間攪拌した。その後、6－[（1R, 5S, 6r）－6－メチル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル]－4－オキサ－5－アザスピロ[2.4]ヘプタ－5－エン トリフルオロ酢酸塩（50 mg、0.1600 mmol）を混合物に加えた。25℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。LCMSはメジャーピークとして目的のMSを示した。反応液を直接濃縮した。残渣

を *prep-HPLC* (NH_3) にて精製し、標記化合物 (11.52 mg、0.0353 mmol、収率20%) を褐色固体として得た。

LC-MS Method2 1.763 分, MS (m/z) 327.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.66 (1 H, d, $J=1.25$ Hz), 7.51 (1 H, d, $J=1.25$ Hz), 4.18 – 4.35 (2 H, m), 3.82 – 3.92 (2 H, m), 3.37 (1 H, tt, $J=7.31$, 3.73 Hz), 2.99 (2 H, s), 2.20 (1 H, dd, $J=8.16$, 5.14 Hz), 2.01 – 2.12 (1 H, m), 1.19 – 1.24 (3 H, m), 1.09 – 1.17 (2 H, m), 0.96 – 1.08 (4 H, m), 0.67 – 0.76 (2 H, m)。

【0546】

実施例86 [1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル] [(1R, 5S, 6r)-6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

[1-(1-メチルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル] [(1R, 5S, 6r)-6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

1-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾール-4-カルボン酸 (37.98 mg、0.2300 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (104.22 mg、0.2700 mmol)、DIEA (0.19 mL、1.14 mmol) を加えた。25℃にて30分間攪拌した。その後、6-[(1R, 5S, 6r)-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-4-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-エン トリフルオロ酢酸塩 (70 mg、0.2300 mmol) を混合液に加えた。25℃にて3時間攪拌し、褐色溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣を *prep-HPLC* (NH_3) にて精製し、標記化合物 (15.64 mg、0.0459 mmol、収率20.102%) を褐色固体として得た。

LC-MS Method1: 341.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.65 (2 H, br d, $J=6.25$ Hz) 4.10 – 4.26 (2 H, m) 3.77 – 3.92 (2 H, m) 3.00 (2 H, s) 2.20 – 2.29 (1 H, m) 2.07 – 2.15 (1 H, m) 1.59 (3 H, s) 1.17 – 1.23 (3 H, m) 1.08 – 1.17 (4 H, m) 0.93 – 1.00 (2 H, m) 0.69 – 0.76 (2 H, m)。

【0547】

実施例87 (1R, 5S, 6r)-N-tert-ブチル-6-メチル-3-[1-(プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド

[(1R, 5S, 6r)-6-メチル-3-{[(tert-ブチル)オキシ]カルボニル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-ホルミル-6-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (100 mg、0.44 mmol) の1-ブタノール (1.7 mL、0.44 mmol)、THF (1.7 mL)、および水 (0.60 mL) 溶液に、2-メチルブト-2-エン (0.94 mL、8.88 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (160.58 mg、1.78 mmol)、およびリン酸二水素ナトリウム (490.02 mg、3.55 mmol) を加えた。得られた混合物を20℃-25℃にて16時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=2:1) の結果、反応は完了した ($R_f=0.5$)。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL×4) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮して標記化合物 (167 mg、0.6921 mmol、収率155.93%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.47 – 3.34 (m, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 9H), 1.17 (s, 3H)。

【0548】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-メチル-6-[(tert-ブチル)カルバモイル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r)-6-メチル-3-{[(tert-ブチル)オキシ]カルボニル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 (100 mg、0.41 mmol、収率100%) を白色固体として得た。

ol) のピリジン (1 mL) 溶液に、EDCI (119.18 mg、0.62 mmol) を加えた。当該混合液を 20℃–25℃ にて 0.5 時間攪拌した。その後、2-メチルプロパン-2-アミン (0.04 mL、0.41 mmol) を加えた。得られた混合物を 20℃–25℃ にて 16 時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は反応が完了したことを示した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→PE 中 30% 酢酸エチル) で精製し、目的化合物 (50 mg、0.1687 mmol、収率 40.7%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.36 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.28 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.48 – 1.42 (m, 9H), 1.48 – 1.42 (m, 1H), 1.39 – 1.30 (m, 9H), 1.13 (s, 3H)。

【0549】

(1R, 5S, 6r) – 6-メチル-N-(tert-ブチル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6-メチル-6-[(tert-ブチル)カルバモイル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (50 mg、0.17 mmol) の DCM (1 mL)、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.1 mL、1.31 mmol) 溶液を 20–25℃ で 1 時間攪拌した。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) の結果、反応は完了した (R_f=0.3)。反応混合物を窒素でパージして濃縮し、標記化合物 (30 mg、0.1528 mmol、収率 90.604%) を褐色油状物として得た。

【0550】

(1R, 5S, 6r) – N-tert-ブチル-6-メチル-3-[1-(プロパン-2-イル) – 1H-イミダゾール-4-カルボニル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド

1-イソプロピルイミダゾール-4-カルボン酸 (23.56 mg、0.15 mmol) の DMF (0.50 mL) 溶液に、HATU (75.96 mg、0.20 mmol)、トリエチルアミン (0.06 mL、0.46 mmol) を加えた。混合液を 20℃–25℃ にて 0.5 時間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r) – 6-メチル-N-(tert-ブチル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.15 mmol) を加えた得られた混合物を 20℃–25℃ にて 2 時間攪拌した。LCMS は目的の MS (メジャーピークとして) を示した。残渣を prep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して、標記化合物 (10.28 mg、0.0309 mmol、収率 20.233%) を灰白色固体として得た。

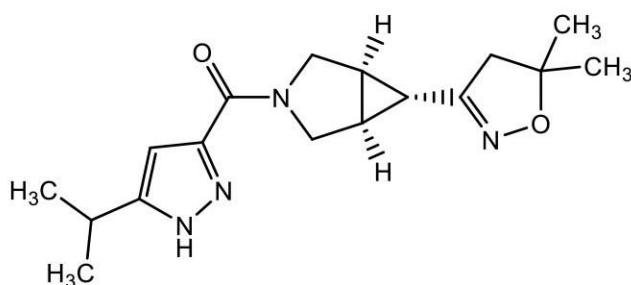
LC-MS Method1: 333.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.69 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.36 (td, J=6.7, 13.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.74 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.12 (dd, J=5.4, 8.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.15 (s, 3H)。

【0551】

実施例 88 [(1R, 5S, 6r) – 6- (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

【化103】



10

20

30

40

50

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (21.34 mg、0.1400 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、HATU (63.13 mg、0.1700 mmol)、DIPEA (0.08 mL、0.4800 mmol)、[(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] 塩酸塩 (30 mg、0.1400 mmol) を加えた。25℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:3) は新しいスポットを示した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (30 mL) で洗淨、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を prep-TLC (PE:酢酸エチル=1:3) にて精製し、凍結乾燥し、標記化合物 (18.42 mg、0.0570 mmol、収率41.171%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1 0.781 分, MS (m/z) 317.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.41 (s, 1 H), 4.13 - 4.28 (m, 2 H), 3.95 (br dd, J=11.17, 4.14 Hz, 1 H), 3.69 (br dd, J=12.92, 4.39 Hz, 1 H), 3.06 (quin, J=6.84 Hz, 1 H), 2.66 (s, 2 H), 2.15 (br dd, J=7.40, 3.39 Hz, 1 H), 2.02 - 2.08 (m, 1 H), 1.47 (t, J=3.26 Hz, 1 H), 1.38 (s, 6 H), 1.27 - 1.31 (m, 6 H)。

【0552】

実施例 89 (5-sec-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

エチル 5-メチル-2, 4-ジオキソヘプタノエート

3-メチルペンタン-2-オン (0.61 mL、4.99 mmol)、シュウ酸ジエチル (0.81 mL、5.99 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム (239.62 mg、5.99 mmol) を加えた。20℃に昇温し、さらに6時間攪拌して淡褐色溶液を得た。反応を0℃に冷却し、水 (30 mL) で処理し、塩酸 (2 M) で pH = 6 に酸性化し、酢酸エチル (20 mL×2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (1000 mg 4.9943 mmol) を淡褐色液体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 14.60 (brs, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.55-2.40 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0553】

エチル 5-sec-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

エチル 5-メチル-2, 4-ジオキソヘプタノエート (1000 mg、4.99 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (275.01 mg、5.49 mmol) を20℃で加えた。その後、20分間攪拌後、60℃で4時間加熱し、黄色の混合液を得た。当該混合液を減圧濃縮し、クルードの油状物を得た。クルードの油状物を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、水 (30 mL×2) および飽和食塩水 (30 mL) で洗淨した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、標記化合物 (950 mg、4.8408 mmol、収率96.927%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.55 (s, 1H), 4.31 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.80-2.35 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 7.4 hz, 3H), 0.82 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0554】

5-sec-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

エチル 5-sec-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (950 mg、4.84 mmol) のメタノール (15 mL)、および水 (5 mL) 溶液に水酸化リチウム-水和物 (0.42 mL、7.26 mmol) を加えた。当該反応液を20℃にて12時間攪拌し、黄色の混合液を得た。当該混合液を濃縮してメタノールを除去した。残留物を水 (5 mL) で希釈し、DC

M (5 mL×2) で洗浄した。水層を0℃に冷却し、塩酸 (2 M) で pH = 6 に酸性化した。析出物を回収し、減圧濃縮し、標記化合物 (420 mg、2.4972 mmol、収率51.586%) を白色固体として得た。

【0555】

(5-sec-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

5-sec-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (50 mg、0.3000 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、HATU (125.02 mg、0.3300 mmol)、(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (70.87 mg、0.3300 mmol)、およびトリエチルアミン (0.1 mL、0.7400 mmol) を加えた。20℃にて12時間攪拌し、淡黄色の混合液を得た。減圧濃縮後、prep-HPLC (塩酸) にて精製した。得られた溶離液を濃縮し、凍結乾燥して標記化合物 (10.38 mg、0.0314 mmol、収率10.567%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 331.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 6.51 – 6.28 (m, 1H), 4.30 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.83 (dd, J=4.2, 11.8 Hz, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.08 (td, J=3.7, 7.4 Hz, 1H), 2.00 (td, J=3.8, 7.3 Hz, 1H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.47 – 1.41 (m, 1H), 1.25 (s, 6H), 1.20 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

【0556】

実施例90 [5-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

メチル 5-アセチル-1- {[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

メチル 5-ブromo-1- {[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (1500 mg, 4.47 mmol, Tetrahedron 2015, 71 (39), 7250)、トリブチル (1-エトキシビニル) スタナン (1938.94 mg、5.37 mmol)、および PdCl₂ (dppf) (163.68 mg、0.2200 mmol) の 1, 4-ジオキサン (25 mL) 溶液を、9℃で16時間加熱し、黄色溶液を得た。塩酸 (1 M) 水溶液 (3 mL) を加えて10分間攪拌した。続いて、反応物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。当該クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル= 10/1→3/1) で精製し、標記化合物 (580 mg、1.9436 mmol、収率43.443%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.972 分, MS (m/z) 299.0 (M + H⁺)。

【0557】

メチル 5- {(1E)-N- [(4-メチルフェニル) スルホニル] エタンヒドラゾノイル} -1- {[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

100 mLの丸底フラスコにメチル 5-アセチル-1- {[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (810 mg、2.71 mmol)、4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド (505.5 mg、2.71 mmol)、4-メチルベンゼンスルホン酸 (0.02 mL、0.1400 mmol) およびメタノール (10 mL) を加えた。当該反応液を40℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。減圧下で反応混合液の溶媒を除去し、標記化合物 (1250 mg、2.6788 mmol、収率98.688%) を黄色油状物として得た。次工程でそのまま使用した。

LC-MS Method1 1.012 分, MS (m/z) 467.1 (M + H⁺)。

【0558】

メチル 5-(1-シクロプロピルエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

丸底フラスコに、5-{(1E)-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]エタンヒドラゾノイル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (500 mg、1.07 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (138.06 mg、1.61 mmol)、炭酸カリウム (222.14 mg、1.61 mmol) および 1, 4-ジオキサン (10 mL) を加えた。反応液を 110°C で 2 時間加熱し、白色懸濁液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=10/1、R_f=0.7) は新しいスポットを示した。反応液をセライトでろ過し、減圧濃縮して無色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル=10/1→3/1) で精製し、標記化合物 (230 mg、0.6904 mmol、収率 64.43%) を無色油状物として得た。

LC-MS Method1 1.105 分, MS (m/z) 325.2 (M + H⁺)。

【0559】

メチル 5-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

丸底フラスコに、メチル 5-(1-シクロプロピルエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (230 mg、0.7100 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.05 mL、0.7100 mmol) および DCM (10 mL) を加えた。当該反応混合物を 20°C にて 2 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。減圧下で反応混合物の溶媒を除去し、標記化合物 (130 mg、0.6693 mmol、収率 94.428%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.785 分, MS (m/z) 195.2 (M + H⁺)。

【0560】

5-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

100 mL の丸底フラスコにメチル 5-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (130 mg、0.6700 mmol)、水酸化リチウム-水和物 (84.25 mg、2.01 mmol)、水 (1.3 mL)、THF (1.3 mL) およびメタノール (1.3 mL) を加えた。当該反応混合液を窒素雰囲気下、3 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30 mL) を加え、塩酸 (1 M) で pH を 3 に調整した。酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (120 mg、0.659 mmol、収率 99.495%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.732 分, MS (m/z) 181.2 (M + H⁺)。

【0561】

[5-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] (1R, 5S, 6r) -6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

5-(1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (80 mg、0.4400 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を、HATU (203.67 mg、0.5300 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.46 mL、2.66 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) -6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (278.26 mg、0.5300 mmol) を加えた。当該反応混合液を 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードを Prep-TLC (DCM/酢酸エチル=3/1) にて精製し、凍結乾燥し、標記化合物 (16.86 mg、0.0459 mmol、収率 10.346%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 343.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.55 (s, 1H), 3.33 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.95

−0.85 (m, 1H), 0.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.30–0.20 (m, 2H)。

【0562】

実施例 91 [5-(1-シクロブチルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] [(1R, 5S, 6r)-6-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン
N'-[(1E)-1-シクロブチルエチリデン]-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド

1-シクロブチルエタノン (350 mg、3.57 mmol)、および p-トルエンスルホニルヒドラジド (664.16 mg、3.57 mmol) のメタノール (7 mL) 溶液を 25℃ で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を (PE:酢酸エチル=10:1、10 mL) でトリチュレートし、標記化合物 (820 mg、3.0785 mmol、収率 86.322%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.10–2.90 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.10–2.00 (m, 6H), 1.68 (s, 3H)。

【0563】

3-(1-シクロブチルビニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

メチル 3-ブromo-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (300 mg、0.89 mmol)、N'-[(1E)-1-シクロブチルエチリデン]-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド (238.34 mg、0.89 mmol)、t-ブトキシリチウム (214.89 mg、2.68 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、25℃ にて X-Phos (42.66 mg、0.09 mmol)、Pd₂(dba)₃ (40.97 mg、0.04 mmol) を加えた。当該混合液を 110℃ にて 12 時間攪拌した。当該混合液を水 (10 mL) に注ぎ、次いで 1 M 塩酸で pH を 4 から 5 に調整し、酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣を (SiO₂ カラムクロマトグラフィー PE:酢酸エチル=1:0–5:1、0.5% FA) にて精製し、標記化合物 (200 mg、0.6202 mmol、収率 69.313%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.70–3.60 (m, 2H), 3.00–2.80 (m, 2H), 2.30–1.90 (m, 6H), 1.00–0.90 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

【0564】

3-(1-シクロブチルエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

3-(1-シクロブチルビニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (200 mg、0.62 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、Pd/C (100 mg) を加えた。当該混合液を 25℃、水素雰囲気下 (15 psi) で、12 時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 (200 mg、0.6164 mmol、収率 99.377%) を無色油状物として得た。クルードをそのまま次工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.77 (s, 2H), 5.80–5.70 (m, 2H), 3.60–3.50 (m, 2H), 2.80–2.70 (m, 1H), 2.45–2.30 (m, 1H), 2.20–2.00 (m, 1H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80–0.70 (m, 2H), 0.06 (s, 9H)。

【0565】

メチル 3-(1-シクロブチルエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

3-(1-シクロブチルエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (100 mg、0.310 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に、25℃ にてトリフルオロ酢酸 (175.69 mg、1.54 mmol) を加えた。当該混合液を 60℃ にて 12 時間攪拌した。70℃ にて 6 時間攪拌した。当該混合液を濃縮し、クルードの標記化合物 (100 mg、0.2881 mmol、収率 93.486%) を黄色油状物として得

10

20

30

40

50

た。クルードをそのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1: 0.818 min, MS (m/z) 209.1 (M + H⁺).

【0566】

3-(1-シクロブチルエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

メチル 3-(1-シクロブチルエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (100 mg、0.480 mmol) の THF (1 mL)、および水 (2 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (80.59 mg、1.92 mmol) を加えた。混合液を 20℃ にて 2 時間攪拌した。水 (10 mL) で希釈し、1 M 塩酸で pH を 4 から 5 に調整し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去し、標記化合物 (80 mg、0.4119 mmol、収率 85.779%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.66 (s, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.00-1.50 (m, 6H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0567】

[5-(1-シクロブチルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル] [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

3-(1-シクロブチルエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (120 mg、0.62 mmol)、および EDCI (130 mg、0.68 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に (1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル トリフルオロ酢酸塩 (120 mg、0.67 mmol) を加えた。当該混合液を 20℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し残渣を得た。残渣を Prep-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (10 mg、0.028 mmol) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 357.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.44 (s, 1H) 4.32 (d, J=11.6 Hz, 1H) 4.20 (d, J=12.6 Hz, 1H) 3.92 (dd, J=11.4, 4.3 Hz, 1H) 3.65 (dd, J=12.6, 4.3 Hz, 1H) 3.60-3.70 (m, 1H) 2.82-2.78 (m, 1H) 2.66 (s, 2H) 2.35-2.46 (m, 1H) 1.73-2.17 (m, 8H) 1.44 (t, J=3.4 Hz, 1H) 1.38 (s, 6H) 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0568】

実施例 92 (5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (23.0 mg、0.151 mmol)、HATU (57.5 mg、0.151 mmol) の THF (0.76 mL) 溶液に、DIPEA (0.13 mL、0.756 mmol) を加えて攪拌した。50℃ にて 30 分間攪拌後、(1R, 5S, 6r)-6-(5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル 塩酸塩 (36.0 mg、0.166 mmol) を加え、反応物を 50℃ にて 1 時間攪拌し、黄色溶液を得た。水を加え、DCM で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/DCM=99/1→80/20) で精製し、標記化合物 (14.7 mg、0.047 mmol、収率 47.5%) をベージュ粉末として得た。

LC-MS Method1: 315.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.30 (s, 1H), 4.23 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J=12.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J=11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=12.9, 4.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.42 (t, J=3.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 6H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H)。

【0569】

10

20

30

40

50

実施例 93 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン 塩酸塩 (50 mg、0.3000 mmol) の DMF (0.50 mL) 混合液に、DIPEA (0.2 mL、1.2 mmol)、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (46.38 mg、0.3000 mmol)、HATU (148.6 mg、0.3900 mmol) を加えた。得られた混合液を 20℃ にて 16 時間攪拌し、褐色混合物を得た。TLC (PE/酢酸エチル=0/1) は新しいスポットを示し、反応物は完全に消費された。反応液を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×2) で抽出を行った後、水 (5 mL) および食塩水 (5 mL×2) で洗浄した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を prep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (2.11 mg、0.0070 mmol、収率 2.3198%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.40 (s, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.23 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J=4.3, 11.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.08 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.28 – 1.20 (m, 12H)。

【0570】

実施例 94 { (1R, 5S, 6r)-6-[5, 5-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[5, 5-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[(Z)-クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル]-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-カルボキシレート (220 mg、0.8400 mmol)、および 1-メチル-3-(2-メチル-1-プロペン-1-イル) ベンゼン (246.78 mg、1.69 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.23 mL、1.69 mmol) を加えた。反応液を 10℃ にて 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=3/1 Rf=0.7) にて新規スポットが検出された。水 (15 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クロードをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル=1/0→3/1) で精製し、標記化合物 (120 mg、0.3239 mmol、収率 38.385%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.40–7.30 (m, 1H), 7.20–7.10 (m, 1H), 6.80–6.70 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.55–3.35 (m, 2H), 3.35–3.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.70–1.60 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.108 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.60–0.50 (m, 2H)。

【0571】

(1R, 5S, 6r)-6-[5, 5-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-カルボキシレート トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[5, 5-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-カルボキシレート (120 mg、0.3200 mmol) の塩酸/ジオキサン (2 mL、0.3200 mmol) 溶液を 10℃ にて 3 時間攪拌し、黄色溶液を得た。減

圧下で溶媒を除去し、標記化合物（110 mg、0.3585 mmol、収率110.69%）を黄色油状物として得た。

【0572】

{(1R, 5S, 6r) - 6 - [5, 5-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（12 mg、0.0800 mmol）、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（0.04 mL、0.2300 mmol）のDMF（1 mL）溶液に、HATU（32.73 mg 0.0900 mmol）を加えた。30分間攪拌後、（1R, 5S, 6r）-6-[5, 5-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル トリフルオロ酢酸塩（20.3 mg 0.0700 mmol）を加えて16時間攪拌し、黄色溶液を得た。水（30mL）を加え、酢酸エチル（30mLx 2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをPrep-HPLC（FA）により精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物（1.25 mg、0.0031 mmol、収率3.9505%）を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 407.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.22 (d, J=7.50 Hz, 1H), 7.11 (br d, J=7.38 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.84 (ddd, J=4.44, 11.29, 19.54 Hz, 1H), 3.70 (d, J=3.00 Hz, 1H), 3.57 (td, J=4.60, 12.57 Hz, 1H), 2.99 (td, J=6.86, 13.91 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (td, J=3.86, 7.41 Hz, 1H), 2.13 (td, J=3.77, 7.35 Hz, 1H), 2.01 (td, J=3.81, 7.13 Hz, 1H), 1.89 (td, J=3.85, 7.32 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (d, J=7.00 Hz, 6H), 0.94 (s, 3H)。

【0573】

実施例95 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン-6-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

100 mLの丸底フラスコに5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（125 mg、0.8100 mmol）、HATU（371.96 mg、0.9700 mmol）、DMF（4 mL）、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（0.42 mL、2.43 mmol）およびDMF（4 mL）を加えた。30分間攪拌後、6-[(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル] - 4-オキサ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタ-5-エン 塩酸塩（236.95 mg、0.8100 mmol）を加えた。反応液を10℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水（20mL）を加え、酢酸エチル（30mLx 2）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをPrep-HPLC（FA）により精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物（36.35 mg、0.1156 mmol、収率14.261%）を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 315.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.48 (s, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.21 (d, J=12.55 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=4.52, 11.54 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=4.39, 12.67 Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.19 (td, J=3.58, 7.40 Hz, 1H), 2.08 (td, J=3.89, 7.28 Hz, 1H), 1.50 (t, J=3.39 Hz, 1H), 1.30 (d, J=7.03 Hz, 6H), 1.09-1.14 (m, 2H), 0.65-0.74 (m, 2H)。

【0574】

10

20

30

40

50

実施例 96 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) {(1R, 5S, 6r)-6-[(1S, 5S)-2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル} メタノン
(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) {(1R, 5S, 6r)-6-[(1S, 5S)-2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル} メタノン

12 mgの(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン (実施例97) を SFC を用いたキラル分離に供し、標記化合物 (4.95 mg) を得た。

LC-MS Method1: 301.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.27 (1 H, br s), 6.41 (1 H, s), 4.79 (1 H, td, J=5.33, 2.13 Hz), 4.27 (1 H, br d, J=11.04 Hz), 4.16 (1 H, dd, J=12.67, 1.38 Hz), 3.82 - 3.93 (1 H, m), 3.60 (1 H, br dd, J=12.55, 5.02 Hz), 2.95 (1 H, spt, J=6.94 Hz), 2.25 - 2.36 (1 H, m), 2.13 - 2.21 (1 H, m), 2.08 (1 H, br s), 1.96 - 2.21 (1 H, m), 1.96 - 2.03 (1 H, m), 1.57 (1 H, t, J=3.39 Hz), 1.23 (6 H, d, J=7.03 Hz), 0.81 (1 H, dt, J=9.29, 5.52 Hz), 0.24 (1 H, br d, J=2.51 Hz)。

【0575】

実施例 97 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン
(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (25.82 mg、0.1700 mmol) の DMF (2.0833 mL) 溶液に、HATU (75.67 mg、0.2000 mmol) および DIEA (0.08 mL、0.4600 mmol) を加えた。25℃にて30分間攪拌後、4-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-2-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン (25 mg、0.1500 mmol) を加えた。当該混合物を25℃にて3時間攪拌し、褐色溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣を prep-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (21.39 mg、0.0712 mmol、収率 46.774%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 301.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.27 (1 H, br s), 6.41 (1 H, s), 4.79 (1 H, td, J=5.33, 2.13 Hz), 4.27 (1 H, br d, J=11.04 Hz), 4.16 (1 H, dd, J=12.67, 1.38 Hz), 3.82 - 3.93 (1 H, m), 3.60 (1 H, br dd, J=12.55, 5.02 Hz), 2.95 (1 H, spt, J=6.94 Hz), 2.25 - 2.36 (1 H, m), 2.13 - 2.21 (1 H, m), 2.08 (1 H, br s), 1.96 - 2.21 (1 H, m), 1.96 - 2.03 (1 H, m), 1.57 (1 H, t, J=3.39 Hz), 1.23 (6 H, d, J=7.03 Hz), 0.81 (1 H, dt, J=9.29, 5.52 Hz), 0.24 (1 H, br d, J=2.51 Hz)。

【0576】

実施例 98 [(1R, 5S, 6r)-6-(4-イソブチル-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン
[(1R, 5S, 6r)-6-(4-イソブチル-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

(1R, 5S, 6r)-6-(4-イソブチル-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル 塩酸

10

20

30

40

50

塩 (300 mg、1.27 mmol)、D I P E A (1.05 mL、6.35 mmol) の D M F (8.5 mL) 溶液に、H A T U (578 mg、1.52 mmol)、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (195 mg、1.27 mmol) を加え、20℃にて12時間攪拌した。L C M S は目的の質量を検出した。反応混合液を水 (30mL) に注ぎ、酢酸エチル (20mL×3) で抽出した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。当該残渣を p r e p-H P L C (N H₃) にて精製し、標記化合物 (12 mg、0.03 mmol、収率2.53%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 373.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 0.93 – 1.01 (m, 6 H) 1.19 (d, J=1.6 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.9 Hz, 9 H) 1.35 (d, J=2.1 Hz, 3 H) 1.41 – 1.49 (m, 2 H) 1.69 – 1.79 (m, 1 H) 1.98 – 2.25 (m, 3 H) 2.95 (br t, J=7.2 Hz, 1 H) 2.99 – 3.08 (m, 1 H) 3.57 – 3.69 (m, 1 H) 3.93 (br d, J=12.0 Hz, 1 H) 4.01 – 4.15 (m, 1 H) 4.37 (br dd, J=11.9, 5.4 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H)。

【0577】

実施例99 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (39.68 mg、0.2600 mmol) の D M F (0.4639 mL) 溶液に、H A T U (127.91 mg、0.3300 mmol)、D I P E A (0.21 mL、1.29 mmol) を加えた。当該混合液を50℃で30分間加熱し、(1R, 5S, 6r) – 6 – (4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル トリフルオロ酢酸塩 (50 mg、0.2600 mmol) を加えた。得られた混合液を20℃で4時間攪拌した。反応液を水 (10mL) で希釈後、酢酸エチル (10mL×2) で抽出を行い、食塩水 (10mL) で洗浄した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、クルードの油状物を得た。当該クルードの油状物を p r e p-H P L C (N H₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (4.91 mg、0.0149 mmol、収率5.7737%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 6.47 (s, 1H), 4.39 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=5.4, 12.7 Hz, 1H), 3.95 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 3.64 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 1H), 2.92 (q, J=7.2 Hz, 1H), 2.25 – 2.00 (m, 2H), 1.37 (br s, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 12H), 1.22 (s, 3H)。

【0578】

実施例100 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

[(1R, 5S, 6r) – 6 – (5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (23.81 mg、0.1500 mmol) の D M F (0.2783 mL) 溶液に、H A T U (76.75 mg、0.2000 mmol)、D I P E A (0.13 mL、0.7700 mmol)、(1R, 5S, 6r) – 6 – (5-エチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル トリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.1500 mmol) を加えた。得られた混合液を20℃で4時間攪拌した。当該反応液を水 (5mL) で希釈し、酢酸エチル (5mL×2) で抽出した後、食塩水 (8mL) で洗浄した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物を p r e p-H P L C (N H₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (1.82 mg、0.0055 mmol、収率3

.5669%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ = 6.47 (br s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.12 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J=3.8, 12.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J=4.4, 12.4$ Hz, 1H), 3.08 – 3.01 (m, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 1H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.52 – 1.48 (m, 1H), 1.32 – 1.30 (m, 9H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0579】

実施例101 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (49.12mg, 0.3200mmol) の DMF (2.393 mL) 溶液に、HATU (91.62mg, 0.4800mmol) および DIPEA (0.16 mL, 0.9600 mmol) を加えた。反応混合物を15℃にて30分間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-メトキシ-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル トリフルオロ酢酸塩 (67 mg, 0.3200 mmol) を当該反応液に加えた。当該反応混合液を15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。当該反応混合液をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (43.85 mg, 0.1266 mmol、収率39.725%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 347.2 [M+H⁺]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.48 (s, 1H), 4.31 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.03 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.47 – 1.42 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (d, $J=7.0$ Hz, 9H)。

【0580】

実施例102 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) {(1R, 5S, 6r) – 6 – [6a-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ [d] [1, 2] オキサゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [6a-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ [d] [1, 2] オキサゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [(Z)-クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-カルボキシレート (100 mg, 0.3800 mmol)、および1-メチルシクロペンタ-1-エン (0.61 mL, 5.75 mmol) のtert-ブチルメチルエーテル (4 mL) 混合液に、トリエチルアミン (0.07 mL, 0.3800 mmol) のtert-ブチルメチルエーテル (1 mL) 溶液を1時間かけて滴下した。当該混合液を20℃にて5時間攪拌した。TLC (PE/酢酸エチル=3/1) は主な新しいスポット ($R_f=0.4$) を示し、反応は完了した。水 (10mL) で洗浄後、酢酸エチル (10mL×2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物をprep-TLC (PE/酢酸エチル=3/1) で精製し、標記化合物 (40 mg, 0.1305 mmol、収率34.037%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1 1.077 分, MS (m/z) 307.1 (M + H⁺)。

【0581】

3 – [(1R, 5S, 6r) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル] – 6a-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ [d] [1, 2] オキサゾール 塩酸塩

10

20

30

40

50

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [6a-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ [d] [1, 2] オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (40mg、0.1300mmol) の塩酸/ジオキサン (5 mL、4 M) 混合液を20℃にて、2時間攪拌した。当該混合液に酢酸エチル (15mL) を用いて直接濃縮乾固し、標記化合物 (26.9 mg、粗生成物) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.535 分, MS (m/z) 207.0 (M + H⁺)。

【0582】

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [6a-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ [d] [1, 2] オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル} メタノン

(3aR, 6aR) - 3 - [(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] - 6a-メチル-4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ [d] [1, 2] オキサゾール 塩酸塩 (26.9 mg、0.1300 mmol) のDMF (1.5 mL) 混合液に、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (20.1 mg、0.1300 mmol)、DIPEA (0.06 mL、0.3900 mmol)、HATU (64.42 mg、0.1700 mmol) を加え、20℃にて16時間攪拌した。TLC (PE/酢酸エチル=0/1) は主な新しいスポット (Rf=0.6) を示し、反応は完了した。当該混合液を水 (10mL)、酢酸エチル (10mL×2) にて希釈した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。当該クルードの油状物をprep-TLC (PE/酢酸エチル=0/1) で精製し、標記化合物 (28 mg、0.0818 mmol、収率62.702%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.05 - 12.79 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.35 (br dd, J=4.0, 12.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.82 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.53 (m, 1H), 3.48 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.12 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 2.97 (td, J=7.1, 13.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.68 - 1.49 (m, 3H), 1.42 - 1.30 (m, 4H), 1.22 (d, J=7.0 Hz, 8H)。

【0583】

実施例103 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

100mLの丸底フラスコに、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (70mg、0.4500mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.24 mL、1.41 mmol)、HATU (190.94 mg、0.5000 mmol) およびDMF (3 mL) を加えた。30分間攪拌後、(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-トリフルオロ酢酸塩 (126.33 mg、0.4500 mmol) を加えた。反応混合物を20℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMSは新しいピークが目的のMSであることを示した。水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mL×2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをPrep-HPLC (FA) により精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (13.52 mg、0.0448 mmol、収率9.8741%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 301.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.48 (br s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 3.96 (br dd, J=3.81, 10.94 Hz, 1H), 3.69 (br dd, J=3.69, 12.44 Hz, 1H), 3.04 (td, J=6.83, 13.73 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (br d, J=3.38 Hz, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 1.75 (t, J=3.06 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.88 Hz, 6H)。

【0584】

実施例104 { (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル } (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [1-ヒドロキシプロピル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - ホルミル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (500 mg、2.37 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、-78℃にてプロモ (エチル) マグネシウム (1.6 mL、4.73 mmol、3 M ジエチルエーテル溶液) を滴下した。反応液を0℃に昇温し、さらに20分間攪拌して淡黄色の混合物を得た。反応を水 (15 mL) で停止し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、塩酸 (2 N) で pH = 5 に酸性化した。水層を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。結合した酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、標記化合物 (590 mg、2.4448 mmol、クルード) を淡黄色油状物として得た。

【0585】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - プロピオニル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [1-ヒドロキシプロピル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (590 mg、2.44 mmol) と炭酸水素ナトリウム (410.77 mg、4.89 mmol) の DCM (25 mL) 混合液に、0℃にて Dess - Martin 試薬 (1555.4 mg、3.67 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて12時間攪拌し、白色混合液を得た。当該混合液を DCM (30 mL) および水 (20 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで pH = 8 に塩基化した。水層を DCM (20 mL) で抽出した。混合した DCM 層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュカラム (PE / 酢酸エチル = 1/0 → 3/1) で精製し、標記化合物 (500 mg、2.0893 mmol、収率85.461%) を淡黄色油状物として得た。

【0586】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-エトキシ-2-メチル-3, 4-ジオキソブタノイル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - プロピオニル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (500 mg、2.09 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、-78℃にて LHMDs (2.5 mL、2.51 mmol、1 M THF 溶液) を加えた。当該反応液を-78℃にて1時間攪拌した。その後、-78℃にてシュウ酸ジエチル (0.34 mL、2.51 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加えた。当該反応液を20℃に昇温し、さらに12時間攪拌し淡黄色の溶液を得た。当該反応液を0℃に冷却、酢酸エチル (30 mL) で希釈、水 (15 mL) で反応を停止させ、塩酸 (2 M) で pH = 6 に酸性化した。水層を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して淡黄色油状物を得た。クルードの油状物をフラッシュカラム (PE / 酢酸エチル = 1/0 → 4/1) で精製し、標記化合物 (300 mg、0.8840 mmol、収率42.308%) を淡黄色油状物として得た。一方で、約160 mgの B76-2a が回収された。

【0587】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(1E) - 4-エトキシ-N-ヒドロキシ-2-メチル-3, 4-ジオキソブタニミドイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

水酸化ナトリウム (42.43 mg、1.06 mmol) の水 (2 mL) 溶液に、0℃で塩酸ヒドロキシルアミン (0.04 mL、1.06 mmol) を加えた。5分間攪拌後、tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-エトキシ-2-メチル-3, 4-ジオキソブタノイル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (300 mg、0.8800 mmol) の THF (2 mL) 溶液に0℃で滴下した。当該反応液を20℃にて12時間攪拌し、淡黄色の懸濁液を得た。当該懸濁液を酢酸エチル (20 mL)、および水 (10 mL) で希

釈し、塩酸（2 M）で pH = 7 に調整した。水層を酢酸エチル（15 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物（300 mg、0.8465 mmol、収率95.762%）を淡黄色油状物として得た。

【0588】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (エトキシカルボニル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(1E) - 4 - エトキシ - N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3, 4 - ジオキソブタニミドイル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (300 mg、0.8500 mmol)、およびトリエチルアミン (0.15 mL、1.1 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、0℃にてメタンスルホニルクロライド (126.06 mg、1.1 mmol) を加えた。当該反応液を 20℃にて4時間攪拌し、淡黄色溶液を得た。反応液を 0℃に冷却し、さらにメシルクロライド (60 μL)、およびトリエチルアミン (0.8 mL) で処理した。当該反応液を 20℃にて、さらに1時間攪拌し、淡黄色溶液を得た。反応物を減圧濃縮した。残渣を prep-TLC (PE/酢酸エチル=3/1) にて精製し、標記化合物 (75 mg、0.2230 mmol、収率26.339%) を淡黄色ガムとして得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.02 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0589】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (エトキシカルボニル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.3000 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (20.33 mg、0.5400 mmol) を加えた。0℃にて20分間攪拌し、白色混合物を得た。水 (3 滴) で反応停止させ、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、硫酸ナトリウム (10g) を加えて10分間攪拌した。固体をろ取した。ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (80 mg、0.2718 mmol、収率91.423%) を淡黄色油状物として得た。

【0590】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5 - ホルミル - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (80 mg、0.2700 mmol) と炭酸水素ナトリウム (57.08 mg、0.6800 mmol) の DCM (4 mL) 混合液に、0℃にてデスマーチン試薬 (172.91 mg、0.4100 mmol) を加えた。当該混合液を 20℃にて12時間攪拌し、白色混合物液を得た。当該混合液を DCM (15 mL) および水 (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで pH = 8 に塩基化した。有機層を回収、濃縮し、prep-TLC (PE/酢酸エチル=3/1、rf=0.5) で精製し、標記化合物 (45 mg、0.1539 mmol、収率56.639%) を無色油状物として得た。

【0591】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5 - ホルミル - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキ

シレート (45 mg、0.1500 mmol) の D C M (3 mL) 溶液に、 -78°C にて D A S T (74.35 mg、0.4600 mmol) を滴下した。当該反応液を 20°C に昇温し、さらに12時間攪拌して淡黄色溶液を得た。当該反応液を D C M (10 mL) で希釈後、 0°C に冷却し、水 (5 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (3 mL) で処理した。水層を酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、標記化合物 (55 mg、0.1750 mmol) を淡黄色油状物として得た。

【0592】

(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert - ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (55 mg、0.1700 mmol) の D C M (2 mL) 溶液をトリフルオロ酢酸 (0.2 mL、0.1700 mmol) で処理し、 20°C で10分間攪拌して淡褐色溶液を得た。当該反応液を減圧下で濃縮し、標記化合物 (60 mg、0.2801 mmol、トリフルオロ酢酸塩) を淡褐色油状物として得た。

【0593】

{ (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル } (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [5 - (ジフルオロメチル) - 4 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (60 mg、0.1800 mmol) および5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (28.2 mg、0.1800 mmol) の D M F (1 mL) 溶液に、H A T U (69.93 mg、0.1800 mmol) およびトリエチルアミン (0.05 mL、0.3700 mmol) を 0°C で加えた。当該反応液を 20°C にて12時間攪拌し、淡黄色の溶液を得た。当該反応液を減圧濃縮して淡黄色油状物を得て、これを p r e p - T L C (P E / 酢酸エチル = 1/2) で2回精製し、目的の生成物を得た。当該生成物を凍結乾燥し、標記化合物 (21.2 mg、0.0605 mmol、収率33.078%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 350.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.05 (s, 1H), 6.78 - 6.48 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.31 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 4.21 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=4.4, 11.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=4.3, 12.8 Hz, 1H), 2.96 (td, J=6.9, 13.8 Hz, 1H), 2.29 (td, J=3.8, 7.4 Hz, 1H), 2.13 (td, J=3.7, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (t, J=2.0 Hz, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 6H)。

【0594】

実施例105 { (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) - 5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル } (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

tert - ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [4 - (エトキシカルボニル) - 5 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート

丸底フラスコに、tert - ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(E) - (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (600 mg、2.3 mmol)、メチル 3 - オキサプロパノエート (0.5 mL、4.6 mmol)、トリエチルアミン (0.96 mL、6.9 mmol)、および D M F (12 mL) を加えた。当該反応混合液を 20°C にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。L C M S により、メジャーピークとして目的の M S を示した。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (950 mg、2.947 mmol、収率128.06%) を黄色油状物として得た。次の工程でそのまま使用した。

。

LC-MS Method1 0.925, MS (m/z) 308.0 (M - CH₂CH₃ + H⁺).

【0595】

5-メチル-3-[(1R, 5S, 6r)-3-{[(tert-ブチル)オキシ]カルボニル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸

100 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル (1R,5S,6r)-6-[4-(エトキシカルボニル)-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (380 mg、1.18 mmol)、水酸化リチウム水和物 (148.39 mg、3.54 mmol) および THF (6 mL) を加えた。当該反応液を20 °Cにて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。当該反応液を水 (15 mL) で希釈した。塩酸水溶液 (1 M) でpHを3に調整し、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (330 mg、1.0703 mmol、収率90.794%) を黄色油状物として得た。

【0596】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

丸底フラスコに、5-メチル-3-[(1R, 5S, 6r)-3-{[(tert-ブチル)オキシ]カルボニル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸 (300 mg、0.9700 mmol)、DPPA (401.65 mg、1.46 mmol)、トリエチルアミン (0.41 mL、2.92 mmol)、およびトルエン (2.7273 mL) を加えた。当該反応液を110°Cにて2時間攪拌後、フェニルメタノール (0.4 mL、3.89 mmol) を加えた。当該反応混合液を110°Cにて10分間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mL×2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル=10/1→3/1) で精製し、標記化合物 (160 mg、0.3870 mmol、収率39.771%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.45-7.20 (m, 5H), 5.12 (brs, 2 H), 3.80-3.25 (m, 4H), 2.25 (brs, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1 H), 1.39 (s, 9H)。

【0597】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4-アミノ-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

丸底フラスコに、tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (1200mg、2.9mmol)、Pd/C (120 mg、2.9 mmol)、およびメタノール (10 mL) を加えた。当該反応混合液を水素雰囲気下(15 psi)で攪拌し、黒色懸濁液を得た。当該懸濁液をセライトのパッドを介してろ過し、ろ液を減圧濃縮して、標記化合物を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.765 分, MS (m/z) 280.1 (M + H⁺).

【0598】

(1R, 5S, 6r)-6-[4-(ジメチルアミノ)-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4-アミノ-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (100mg、0.3600 mmol) のメタノール (2.8571 mL) 溶液に、ホルムアルデヒド (1 mL、2.15 mmol) を加えた。15分間攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (134.98 mg、2.15 mmol) を加え、黄色溶液を得た。水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、

標記化合物 (150 mg、クルード) を黄色油状物として得た。次工程でそのまま使用した。

【0599】

3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-N, N, 5-トリメチル-1, 2-オキサゾール-4-アミン トリフルオロ酢酸塩

丸底フラスコに、tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[4-(ジメチルアミノ)-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (150 mg、0.4900 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.04 mL、0.4900 mmol)、DCM (6 mL)、および2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.04 mL、0.4900 mmol) を加えた。当該反応混合液を窒素雰囲気下で、30℃にて攪拌し、黄色の溶液を得た。当該反応混合液を減圧蒸留し、標記化合物 (220 mg、0.5054 mmol、収率103.56%) を黄色油状物として得た。次工程で直接使用した。LC-MS Method1 0.443 分, MS (m/z) 207.9 (M + H⁺)。 10

【0600】

{(1R, 5S, 6r)-6-[4-(ジメチルアミノ)-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (80 mg、0.5200 mmol)、HATU (238.05 mg、0.6200 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.36 mL、2.08 mmol) を加えた。15分間攪拌後、3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-N, N, 5-トリメチル-1, 2-オキサゾール-4-アミン トリフルオロ酢酸塩 (225.89 mg、0.5200 mmol) を加え、16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30 mLx 2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをPrep-HPLC (NH₃) で精製した。得られた分画を真空中で濃縮し、アセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (38.86 mg、0.1132 mmol、収率21.807%) を白色固体として得た。 20

LC-MS Method1: 344.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.49 (s, 1H), 4.19-4.37 (m, 2H), 3.99 (dd, J=4.39, 11.17 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=4.52, 12.55 Hz, 1H), 3.03 (td, J=7.00, 13.87 Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.32-2.40 (m, 4H), 2.14 (td, J=3.83, 7.40 Hz, 1H), 1.68 (t, J=3.51 Hz, 1H), 1.30 (d, J=7.03 Hz, 6H)。 30

【0601】

実施例106 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) {(1R, 5S, 6r)-6-[5-メチル-4-(2-ピリジニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル} メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-[5-メチル-4-(2-ピリジニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r)-6-(4-ブロモ-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (100mg、0.29mmol) の1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に、窒素雰囲気下でトリブチル (2-ピリジニル) スタナン (214.52 mg、0.58 mmol)、X-Phos (27.78 mg 0.0600 mmol) およびX-Phos-Pd-G2 (22.92 mg、0.0300 mmol) を加えた。得られた混合液を110℃にて16時間攪拌し、黒褐色溶液を得た。LCMSにより反応の完了を示した。当該反応液を酢酸エチル (15mL) で希釈し、セライトでろ過した。当該ろ液を濃縮し、残渣をprep-TLC (酢酸エチル/PE=1/1、Rf=0.5) にて精製し、標記化合物 (71 mg、収率71.379%) を淡黄色固体として得た。 40

【0602】

(1R, 5S, 6r)-6-[5-メチル-4-(2-ピリジニル)-1, 2-オキサゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン 塩酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [5-メチル-4-(2-ピリジニル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (71 mg, 0.2100 mmol) の4M塩酸 / メタノール (1 mL, 0.2100 mmol) 溶液を15℃で10分間攪拌し、淡黄色溶液を得た。TLCは出発物質が消費され、新しいスポットが検出されたことを示した。反応液を濃縮し、標記化合物 (62 mg、収率123.55%) を淡黄色ガムとして得た。

【0603】

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [5-メチル-4-(2-ピリジニル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} メタノン

(1R, 5S, 6r) - 6 - [5-メチル-4-(2-ピリジニル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (62 mg, 0.26 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (39.61 mg, 0.26 mmol)、DIPEA (0.13 mL, 0.77 mmol)、HATU (146.46 mg, 0.39 mmol) を0℃から5℃にて加えた。得られた混合液を15℃にて16時間攪拌し、淡褐色溶液を得た。反応物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、塩化アンモニウム水溶液 (5 mL×2) および食塩水 (5 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮乾固した。残渣をprep-TLC (酢酸エチル/メタノール=12/1、Rf=0.6) にて精製し、凍結乾燥して標記化合物 (34 mg、収率35.057%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 378.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.88 Hz, 6 H) 1.92 (t, J=3.44 Hz, 1 H) 2.18 (dt, J=7.41, 3.86 Hz, 1 H) 2.46 (dt, J=7.44, 3.91 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.97 - 3.08 (m, 1 H) 3.73 (dd, J=12.69, 4.44 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.13, 4.38 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 4.28 (br d, J=11.13 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.23 (dd, J=7.32, 5.19 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=7.88 Hz, 1 H) 7.75 (td, J=7.75, 1.75 Hz, 1 H) 8.66 (d, J=4.63 Hz, 1 H)。

【0604】

実施例107 [(1R, 5S, 6r) - 6 - {4-[1-(シクロプロピルメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル} - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

3-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール

3-ブromoピラゾール (1.6 g, 6.8 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.88 g, 13.61 mmol)、(ブromoメチル) シクロプロパン (0.66 mL, 6.8 mmol) を加えた。当該反応液を15℃にて3時間攪拌し、白色懸濁液を得た。LCMSにより出発物質の約半分が残存していることが示され、反応物を16時間攪拌して白色懸濁液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=5/1、Rf=0.7、ヨウ素) ではほとんどの出発物質が消費され、新しいスポットが検出された。反応物を水 (90 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)、および食塩水 (10 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮して標記化合物とその異性体の混合物を無色油状物 (1.36 g、収率99.413%) として得た。

Isomer a: ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.03 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.40-1.20 (m, 2 H), 0.60-0.50 (m, 1 H), 0.45-0.40 (m, 1 H)。

Isomer b: ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 3.92 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.40-1.20 (m, 2 H), 0.70-0.60 (m, 1 H), 0.40-0.35 (m, 1 H)。

【0605】

1-(シクロプロピルメチル)-3-(トリブチルスタンニル)-1H-ピラゾール

3-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール、およびその異性体 (1.39 g, 6.91 mmol) の混合物の THF (15 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (3.04 mL, 7.6 mmol) を -75°C から -70°C で滴下した。-75°C から -70°C で 1 時間攪拌後、トリブチル (クロロ) スタナン (2.48 g, 7.6 mmol) の THF (5 mL) 溶液を -75°C ~ -70°C で反応物に加えた。得られた混合液を 15°C にて 16 時間攪拌し、淡黄色の溶液を得た。反応物を塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) でクエンチした。当該混合液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (15 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、濃縮乾固した。残留物をフラッシュカラム (PE 中 5% 酢酸エチル, 酢酸エチル/PE = 1/9 で溶出した。) で精製し、標記化合物 (525 mg、Rf 値 0.45) を無色油状物として得た。

LC-MS Method1 1.060 分, MS (m/z) 413.0 (M + H⁺).

【0606】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - {4 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル} - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ブromo-5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (300 mg, 0.87 mmol) の 1, 4-ジオキサン (3 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、1-(シクロプロピルメチル)-3-(トリブチルスタニル)-1H-ピラゾール (431.31 mg, 1.05 mmol)、X-Phos (83.34 mg, 0.17 mmol) および X-Phos-Pd-G2 (68.77 mg, 0.09 mmol) を加えた。得られた混合液を 100°C にて 16 時間攪拌し、黒褐色溶液を得た。当該反応液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を濃縮し、フラッシュカラム (PE 中 8% 酢酸エチル, PE / 酢酸エチル = 3/1, Rf = 0.5) で精製し、標記化合物 (205 mg、収率 16.47%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.55-0.50 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H).

【0607】

(1R, 5S, 6r) - 6 - {4 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル} - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - {4 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル} - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (205 mg, 0.5300 mmol) の 4M 塩酸/メタノール (3 mL, 0.5300 mmol) 溶液を 15°C で 15 分攪拌し、無色溶液を得た。LCMS は出発物質が消費され、望ましい MS の一つの新しいピークが検出されたことを示した。当該反応液を濃縮し、標記化合物 (77.8 mg、収率 51.312%) を灰白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.652 分, MS (m/z) 284.9 (M + H⁺).

【0608】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - {4 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル} - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

(1R, 5S, 6r) - 6 - {4 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル} - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン 塩酸塩 (77.8 mg, 0.27 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (42.18 mg, 0.27 mmol)、DI

10

20

30

40

50

P E A (0.23 mL、1.37 mmol)、H A T U (155.95 mg、0.41 mmol)を加えた。得られた混合液を15℃にて16時間攪拌し、褐色溶液を得た。当該反応液を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、塩化アンモニウム水溶液(8 mL)および食塩水(8mL)で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮乾固した。残渣をp r e p - T L C (酢酸エチル/メタノール=10/1)にて精製し、凍結乾燥して標記化合物(21.33 mg、収率18.54%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.35 (q, J=5.02 Hz, 2 H) 0.57-0.66 (m, 2 H) 1.21-1.27 (m, 1 H) 1.30 (d, J=7.03 Hz, 7 H) 2.00 (t, J=3.51 Hz, 1 H) 2.18 (dt, J=7.40, 3.83 Hz, 1 H) 2.41 (dt, J=7.40, 3.83 Hz, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 3.02 (dt, J=13.74, 6.81 Hz, 1 H) 3.71 (dd, J=12.67, 4.39 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.21-4.34 (m, 2 H) 6.31 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.53 (d, J=2.26 Hz, 1 H)。

【0609】

実施例108 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(10.75 mg 0.0700 mmol)のDMF(1 mL)溶液に、H A T U (33.71 mg、0.0900 mmol)、D I P E A (0.03 mL、0.1900 mmol)、および3-[(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル] - 1, 2-ベンゾオキサゾール(15 mg、0.0600 mmol)を加えた。当該混合液を20℃にて12時間攪拌し、黄色の溶液を得た。L C M Sは目的のM Sを示した。当該反応混合液を水(15 mL)に注ぎ、酢酸エチル(20mL×4)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(50mL)で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をp r e p - T L C (P E:酢酸エチル=1:1)にて精製し、凍結乾燥し、標記化合物(5.1 mg、0.0152 mmol、収率23.924%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.96 (br s, 1 H), 7.99 (br d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.56 - 7.75 (m, 2 H), 7.36 (br t, J=7.78 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 4.50 (br d, J=12.05 Hz, 1 H), 4.10 (br d, J=12.30 Hz, 1 H), 3.96 (br d, J=11.80 Hz, 1 H), 3.61 (br d, J=8.03 Hz, 1 H), 2.93 - 3.04 (m, 1 H), 2.42 (br s, 1 H), 2.22 (br s, 1 H), 1.23 (br d, J=6.53 Hz, 6 H)。

【0610】

実施例109 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(72.64 mg、0.4700 mmol)のDMF(3.5385mL)溶液に、H A T U (135.48 mg、0.7100 mmol)を加えた。当該反応混合液を15℃にて30分間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r) - 6 - (4, 5, 5-トリメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル(92 mg、0.4700 mmol)を加えた。当該反応混合液を15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合液を得た。L C M Sは目的のM Sを示した。当該反応混合液をp r e p - H P L C (N H₃)で精製し、標記化合物(14.45 mg、0.0436 mmol、収率9.254%)を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 332.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.62 (br s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35

(br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.65 (dd, $J=4.0, 12.8$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.41 (d, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.30 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 1.14 (t, $J=3.5$ Hz, 1H)。

【0611】

実施例110 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-エチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン
 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-エチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

10

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (69.24 mg、0.4500 mmol) のDMF (3.373 mL) 溶液に、HATU (129.15 mg、0.6700 mmol)、およびDIPEA (171.4 mg、1.35 mmol) を加えた。当該反応混合液を15℃にて30分間撹拌した。その後、(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-エチル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (94 mg、0.4500 mmol) を加えた。当該反応混合液を15℃にて0.5時間撹拌し、黄色の混合液を得た。LCMSは目的のMSを示した。当該反応混合液をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (41.23 mg、0.1194 mmol、収率26.574%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 346.0 [M+H⁺]

20

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.80 (br s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.21 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J=4.3, 11.6$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=4.4, 12.8$ Hz, 1H), 3.18 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.02 (td, $J=6.9, 13.8$ Hz, 1H), 2.41 (td, $J=3.9, 7.4$ Hz, 1H), 2.05 (td, $J=3.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J=12.8$ Hz, 6H), 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J=3.4$ Hz, 1H)。

【0612】

実施例111 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-シクロプロピル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン
 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-シクロプロピル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

30

(1R, 5S, 6r) – 6 – (4-シクロプロピル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (90 mg、0.41 mmol)、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (68.9 mg、0.45 mmol)、およびDIPEA (0.34 mL、2.03 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (171 mg、0.45 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて16時間撹拌した。当該反応混合液を水 (50mL) で希釈し、酢酸エチル (25mL×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50mL×3) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣をPrep-HPLC (NH₃) にて精製し、標記化合物 (20 mg、0.056 mmol、収率13.7%) を白色固体として得た。

40

LC-MS Method1: 358.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.39 (br s, 1H) 6.51 (s, 1H) 4.14 – 4.39 (m, 2H) 3.96 (dd, $J=11.4, 4.4$ Hz, 1H) 3.69 (dd, $J=12.6, 4.4$ Hz, 1H) 3.03 (spt, $J=6.9$ Hz, 1H) 2.28 – 2.37 (m, 2H) 2.06 (dt, $J=7.2, 3.8$ Hz, 1H) 1.48 (d, $J=8.9$ Hz, 6H) 1.43 (t, $J=3.5$ Hz, 1H) 1.31 (d, $J=6.9$ Hz, 6H) 0.67 – 0.77 (m, 4H)。

【0613】

実施例112 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4-フェニル-4,

50

5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン
N-フェニル-2-プロパンイミン

アニリン (0.2 mL、2.15 mmol) のトルエン (4.6 mL) 溶液に、アセトン (374.19 mg、6.44 mmol) を加え、続いてモレキュラーシーブス、4 A (200 mg) を加えた。その後、110℃にて3時間攪拌した。当該混合液をろ過した後、ろ液を濃縮乾固し、標記化合物 (300 mg、クルード) を黄色油状物として精製せずに次工程に使用した。

【0614】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6- [(Z)-クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル]-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (115.23 mg、クルード) のDMF (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.3 mL、2.34 mmol) を加え、その後、20℃にてN-フェニル-2-プロパンイミン (186.64 mg、クルード) を加え、25℃にて1時間攪拌した。当該混合液を水 (5 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (5 mL×5) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (5 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中0%酢酸エチル→PE 中50%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (140 mg、0.3917 mmol、収率83.849%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.40-7.20 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 3.50-3.25 (m, 4H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.40 (brs, 3H), 1.37 (brs, 3H), 1.30 (s, 9H), 0.89 (s, 1H)。

【0615】

(1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン
トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (70 mg、0.20 mmol) のトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) /DCM (2.5 mL) 溶液を20℃で0.5時間攪拌した。当該反応混合液を濃縮して標記化合物 (73 mg、粗結晶 (トリフルオロ酢酸塩)) を得て、精製せずに次工程で使用した。

【0616】

[(1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (39.4 mg、0.26 mmol)、およびトリエチルアミン (0.17 mL、0.98 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、15℃にてHATU (89.64 mg、0.24 mmol) を加え、その後、15℃にて20分間攪拌した。15℃にて(1R, 5S, 6r) -6- (5, 5-ジメチル-4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (73 mg、クルード (トリフルオロ酢酸塩)) を加え、得られた混合液を15℃にて16時間攪拌した。当該混合液を濃縮して、トリエチルアミンを除去し、残渣をprep-HPLC (NH₃) により精製した後、16時間凍結乾燥し、標記化合物 (40.08 mg、0.1019 mmol、収率51.816%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 394.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.32 (brs, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 7.19 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.30 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.65 (dd, J=4.4, 12.8 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m,

1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 6H), 0.99 (t, J=3.2 Hz, 1H)。

【0617】

実施例113 { (1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4- (3-メチルフェニル) – 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

{ (1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4- (3-メチルフェニル) – 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (57.61 mg、0.3700 mmol) のDMF (2mL) 溶液に、HATU (166.66 mg、0.4400 mmol)、DIPEA (0.18 mL、1.09 mmol)、および (1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4- (3-メチルフェニル) – 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (120 mg、0.3100 mmol、トリフルオロ酢酸塩) を加えた。当該混合液を20℃にて12時間攪拌し、黄色の溶液を得た。当該混合液を水 (15mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (15mL×5) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (50mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。残渣をprep-TLC (酢酸エチル) にて精製し、凍結乾燥し、標記化合物 (65.74 mg、0.1613 mmol、収率51.808%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 408.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.97 – 10.66 (1 H, m), 7.24 – 7.27 (1 H, m), 7.13 (1 H, d, J=7.75 Hz), 6.92 – 7.00 (2 H, m), 6.40 (1 H, s), 4.11 (1 H, br d, J=10.88 Hz), 3.87 – 3.97 (2 H, m), 3.64 (1 H, dd, J=12.69, 4.44 Hz), 2.94 – 3.06 (1 H, m), 2.38 – 2.47 (1 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.18 (1 H, dt, J=7.35, 3.77 Hz), 1.49 (3 H, s), 1.43 (3 H, s), 1.28 (6 H, d, J=6.88 Hz), 0.97 (1 H, t, J=3.50 Hz)。

【0618】

実施例114 { (1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4- (4-メチルフェニル) – 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

N- (4-メチルフェニル) – 2-プロパンイミン

4-アミノトルエン (0.18 mL、1.87 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液に、アセトン (325.23 mg、5.6 mmol) を加え、続いてモレキュラーシーブス、4A (200 mg) を加えた。その後、110℃にて5時間攪拌した。モニタリングなし。混合物をろ過した後、ろ液を濃縮乾固し、標記化合物 (300 mg、クルード) を黄色油状物として精製せずに次工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.53 (brs, 6H), 2.35 (s, 3H)。

【0619】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4- (4-メチルフェニル) – 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [(Z) –クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (115.23 mg、上記反応からのクルード) のDMF (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.3 mL、2.34 mmol) を加え、続いて20℃にてN- (4-メチルフェニル) – 2-プロパンイミン (206.3 mg、クルード) を加え、25℃にて1時間攪拌した。混合液を水 (5 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (5mL×5) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (5 mL) で洗浄

、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラム（P E 中0%酢酸エチル→P E 中50%酢酸エチル）で精製し、標記化合物（150 mg、0.4038 mmol、収率86.448%）を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.50–3.30 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.38 (s, 9H), 0.95–0.90 (m, 1H)。

【0620】

(1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (120 mg、0.3200 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 mL) / DCM (5 mL) 溶液を、20°Cで0.5時間攪拌した。濃縮して標記化合物 (124.49 mg、クルード) を得た。これを精製せずに次工程に使用した。

【0621】

{ (1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル } (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (64.49 mg、0.420 mmol)、トリエチルアミン (0.28 mL、1.61 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、15°CにてHATU (158.95 mg、0.420 mmol) を加え、15°Cにて20分間攪拌した。15°Cにて、(1R, 5S, 6r) – 6 – [5, 5-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (124 mg、0.320 mmol、トリフルオロ酢酸塩) を加え、その後に得られた混合液を15°Cにて2時間攪拌した。当該混合液を濃縮し、トリエチルアミンを除去した（残留DMFは約3mL）。析出固体をろ取、ケーキをアセトニトリル (0.5 mL×2) で洗浄し、標記化合物 (18.1 mg、0.0444 mmol、収率13.804%) を白色固体として得た。ろ液をprep-HPLC (NH₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (34.44 mg、0.0845 mmol、収率26.266%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 408.0 [M+H⁺]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.75 – 9.95 (m, 1H), 7.20 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.62 – 6.17 (m, 1H), 4.40 – 3.55 (m, 4H), 3.11 – 2.93 (m, 1H), 2.49 – 2.05 (m, 5H), 1.45 (d, $J = 27.6$ Hz, 6H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.96 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H)。

【0622】

実施例115 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) { (1R, 5S, 6r) – 6 – [4-(4-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル } メタノン

N-(4-メトキシフェニル) プロパン-2-イミン

4-メトキシアニリン (0.83 mL、8.12 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、アセトン (1.41 g、24.36 mmol) を加え、続いてモレキュラーシーブス、4A (1g、8.12 mmol) を加えた。その後、110°Cにて5時間攪拌し、褐色懸濁液を得た。当該混合液をろ過後、ろ液を濃縮乾固し、標記化合物 (1.5g、9.1901mmol、収率113.18%) を褐色油状物として精製せずに次工程に使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.15 (s, 6H)。

【0623】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) – 6 – [4-(4-メトキシフェニル)-5,

5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレートの DMF (2 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.48 mL, 2.88 mmol)、20℃にてN-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-イミン (375.62 mg, 2.3 mmol) を加え、25℃にて1時間攪拌し、褐色溶液を得た。当該混合液を水 (15 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (15 mL × 5) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (50 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 0% 酢酸エチル → PE 中 50% 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (140 mg、0.3613 mmol、収率 62.802%) を褐色油状物として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.95-0.90 (m, 1H).

[0624]

(1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (140 mg、0.3600 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL、13.46 mmol) を加えた。20℃にて0.5時間攪拌し、黒色溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は反応が完了したことを示した。反応混合物を直接濃縮し、標記化合物 (140 mg、0.3488 mmol、収率 96.534%、トリフルオロ酢酸塩) を褐色ガムとして得た。

20

[0625]

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル} メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (64.53 mg、0.4200 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (186.68 mg、0.4900 mmol)、DIPEA (0.2 mL、1.22 mmol)、(1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (140 mg、トリフルオロ酢酸塩 0.3500 mmol) を加えた。当該混合液を 20℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。混合物を水 (15 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (15 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣を prep-HPLC (FA) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (59.06 mg、0.1395 mmol、収率 39.981%) を褐色固体として得た。

30

LC-MS Method1: 404.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.11 (2 H, d, J=8.76 Hz), 6.91 (2 H, d, J=8.75 Hz), 6.39 (1 H, s), 4.92 (2 H, br s), 3.96 - 4.06 (1 H, m), 3.84 - 3.95 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.62 (1 H, br dd, J=12.63, 4.25 Hz), 3.06 (1 H, dt, J=13.88, 6.94 Hz), 2.35 - 2.45 (1 H, m), 2.12 - 2.23 (1 H, m), 1.44 (6 H, d, J=15.01 Hz), 1.30 (6 H, d, J=6.88 Hz), 0.97 (1 H, t, J=3.13 Hz).

[0626]

実施例 116 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (3-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3

40

50

ーイル} メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) { (1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (3-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル} メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (64.53 mg、0.4200 mmol) のDMF (2mL) 溶液に、HATU (186.68 mg、0.4900 mmol)、DIPEA (0.2 mL、1.22 mmol)、(1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (3-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (140 mg、0.3500 mmol、トリフルオロ酢酸塩) を加えた。当該混合液を20℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。当該混合液を水 (15mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (15mL×5) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (50mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮乾固した。残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮してアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (62.38 mg、0.1473 mmol、収率42.229%) を得て白色固体を得た。

LC-MS Method1: 424.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.34 (1 H, br s), 7.28 - 7.33 (1 H, m), 6.86 (1 H, dd, J=8.41, 1.88 Hz), 6.75 (1 H, dd, J=7.91, 1.13 Hz), 6.70 (1 H, t, J=2.13 Hz), 6.45 - 6.45 (1 H, m), 6.42 (1 H, br s), 4.14 (1 H, br s), 3.88 - 3.99 (2 H, m), 3.82 (3 H, s), 3.65 (1 H, dd, J=12.80, 4.27 Hz), 3.00 (1 H, dt, J=13.80, 6.90 Hz), 2.42 (1 H, dt, J=7.47, 3.92 Hz), 2.14 - 2.21 (1 H, m), 1.42 - 1.53 (6 H, m), 1.28 (6 H, d, J=6.78 Hz), 1.02 (1 H, t, J=3.39 Hz)。

【0627】

実施例117 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ベンジル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン
N-ベンジル-2-プロパンイミン

ベンジルアミン (0.5 mL、4.67 mmol)、アセトン (1mL、14mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、モレキュラーシーブス、4A (3 g) を加え、モニターなしで110℃にて4時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 (330 mg、2.24 mmol) を無色油状物として得た。次工程に使用した。

【0628】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ベンジル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z)-クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (150 mg、0.58mmol)、トリエチルアミン (0.29 mL、1.73 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、N-ベンジル-2-プロパンイミン (330 mg、2.24 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて2時間攪拌した。当該反応液を水 (50mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して残渣を得た。当該残渣をフラッシュカラム (PE:酢酸エチル=1:0 - 1:1) で精製し、標記化合物 (50 mg、0.1346 mmol、収率23.3%) (PE:酢酸エチル=3:1、R_f=0.5) を淡黄色固体として得た。

【0629】

(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ベンジル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン
トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ベンジル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3

10

20

30

40

50

． 1． 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (50 mg、0.13 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.3 mL、4.04 mmol) を加え、20℃にて1時間撹拌した。反応混合液を濃縮し、標記化合物 (50 mg、0.18 mmol) を黄色油状物として得た。

【0630】

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ベンジル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-ベンジル-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサントリフルオロ酢酸塩 (50 mg、0.1800 mmol)、HATU (84.5 mg、0.22 mmol)、DIPEA (0.15 mL、0.92 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (34.0 mg、0.22 mmol) を加え、20℃にて16時間撹拌した。当該混合液を水 (30mL) で希釈し、酢酸エチル (20mL×2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (30mL×3) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣を Prep-HPLC (FA) により精製し、標記化合物 (2.5mg) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 357.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 - 7.32 (m, 5 H) 6.38 (br s, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 3.88 (br d, J=12.8 Hz, 1 H) 3.78 - 3.83 (m, 1 H) 3.69 - 3.76 (m, 1 H) 3.49 (br dd, J=12.6, 4.1 Hz, 1 H) 3.04 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 1 H) 2.10 - 2.16 (m, 1 H) 2.03 (dt, J=7.2, 3.7 Hz, 1 H) 1.44 (d, J=6.3 Hz, 6 H) 1.31 (dd, J=6.8, 2.3 Hz, 6 H) 0.97 (t, J=3.3 Hz, 1 H)。

【0631】

実施例 118 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (7a-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

5-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール

4-クロロブタンニトリル (1.83 mL、19.31 mmol) の 2-メトキシ-2-メチルプロパン (20 mL、23.18 mmol) 溶液に、0℃にて、ブromo (メチル) マグネシウム (2763.65 mg、23.18 mmol) を滴下した。室温に戻した。15分後、THF (10mL) を5分かけて滴下した。水 (30 mL) を加え、MTBE (30mL×2) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (800 mg、9.6235 mmol、収率49.826%) を黄色油状物として得た。次のステップでそのまま使用した。

【0632】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (7a-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

100 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z)-クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (250mg、0.9600mmol)、5-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (500 mg、6.01 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL、2.88 mmol)、およびDMF (12.5 mL) を加えた。20℃にて16時間撹拌し、黄色の溶液を得た。水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (300 mg、0.9760 mmol、収率101.78%) を黄色油状物として得た。次工程でそのまま使用した。

LC-MS Method1 0.810 分, MS (m/z) 307.9 (M + H⁺)。

【0633】

3-[(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] - 7a-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] オキ

サジアゾール トリフルオロ酢酸塩

100 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル-6-(7a-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (250 mg、0.8100 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (1 mL、13.06 mmol)、およびDCM (10 mL)を加えた。当該反応液を20℃にて3時間攪拌し、黄色の溶液を得た。減圧下で反応混合物を除去し、標記化合物 (260 mg、0.8092 mmol、収率99.498%)を赤色油状物として得た。次工程でそのまま使用した。

【0634】

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(7a-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

10

100 mLの丸底フラスコに、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (130 mg、0.8400 mmol)、HATU (354.6 mg、0.9300 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.58 mL、3.37 mmol) およびDMF (6.5 mL)を加えた。30分間攪拌後、3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-7a-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]オキサジアゾールトリフルオロ酢酸塩 (270.93 mg、0.8400 mmol)を加えた。当該反応液を20℃にて16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (30 mL)を加え、酢酸エチル (30 mL×2)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをPrep-HPLC (NH₃)で精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (32.74 mg、0.0950 mmol、収率11.269%)を白色固体として得た。

20

LC-MS Method1: 344.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.36 (br s, 1H), 4.20-4.44 (m, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.45-3.57 (m, 2H), 2.97 (ddd, J=6.32, 9.01, 11.44 Hz, 2H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.88 Hz, 6H)。

【0635】

実施119 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

30

エチル (1R, 5S, 6r)-3-[(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.69 g、10.96 mmol)のDMF (20 mL)溶液に、HATU (5.41 g、14.24 mmol)、DIPEA (5.43 mL、32.87 mmol)、およびエチル (1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート (2.1 g、10.96 mmol)を加えた。当該混合液を15℃にて4時間攪拌し、褐色溶液を得た。当該反応混合液を水 (100 mL)に注ぎ、酢酸エチル (100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (250 mL)で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→PE中40% 酢酸エチル)で精製し、褐色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル/PE (10 mL/20 mL)でトリチュレートし、空気中で乾燥し、標記化合物 (1.45 g、4.9768 mmol、収率45.422%)を白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm = 10.58 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.02 (qn, J = 3.6 Hz, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0636】

50

(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - [(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボヒドラジド

エチル (1 R, 5 S, 6 r) - 3 - [(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボキシレート (450 mg、1.54 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (236.69 mg、4.63 mmol) を加えた。当該混合液を窒素雰囲気下で、80℃で13時間攪拌し、白色懸濁液を得た。LCMSは目的のMSを示し、出発物質は一部残存した。その後、ヒドラジン水和物 (236.69 mg、4.63 mmol) を、当該混合液に加えた。当該混合液を窒素雰囲気下で、80℃で13時間攪拌し、白色懸濁液を得た。LCMSは目的のMSを示し、出発物質は一部残存した。その後、混合物にヒドラジン水和物 (236.69 mg、4.63 mmol) を加えた。窒素雰囲気下にて、80℃で13時間攪拌し、白色懸濁液を得た。LCMSは目的のMSを示し、出発物質は一部残存した。当該反応液を直接濃縮した。得られた固体をPE (15 mL) でトリチュレートし、空気中で乾燥し、標記化合物 (390 mg、1.4063 mmol、収率91.051%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.96 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 4.50-3.80 (m, 6H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.90-0.80 (m, 1H)。

【0637】

(1 R, 5 S, 6 r) - N' - アセチル - 3 - [(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボヒドラジド

(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - [(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボヒドラジド (270 mg、0.9700 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、無水酢酸 (119.27 mg、1.17 mmol)、トリエチルアミン (0.34 mL、1.95 mmol) を加えた。当該反応混合液を15℃にて12時間攪拌し、白色懸濁液を得た。当該懸濁液をろ過した。ろ過ケーキをDCM (5 mL×3) で洗浄し、真空乾燥して、標記化合物 (250 mg、0.7828 mmol、収率80.404%) を白色固体として得た。

【0638】

(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

(1 R, 5 S, 6 r) - N' - アセチル - 3 - [(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボヒドラジド (250 mg、0.7800 mmol) の塩化ホスホリル (5 mL 69.14 mmol) 溶液を、90℃で4時間攪拌し、褐色混合物を得た。TLCにて1個の新規スポット (R_f=0.3) が検出された。当該反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をDCM (15 mL) に溶解した。得られた混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL×2相当) で洗浄した。水層をDCM (10 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮し残渣を得た。残渣をprep-TLC (SiO₂, DCM:メタノール=10:1) にて精製し、凍結乾燥して標記化合物 (120 mg、0.3799 mmol、収率48.535%) を黄色粉末として得た。

LC-MS Method1: 301.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.99 - 10.47 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.45 (br d, J=10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.99 - 3.09 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 - 2.43 (m, 1H), 2.26 - 2.34 (m, 1H), 1.96 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.31 (d, J=6.9 Hz, 6H)。

【0639】

実施例120 (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) [(1 R, 5 S, 6

r) - 6 - (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

N' - ({ (1R, 5S, 6r) - 3 - [(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル } カルボニル) - N, N-ジメチルヒドラゾノホルムアミド

(1R, 5S, 6r) - 3 - [(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-カルボヒドラジド (390 mg、1.41 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (0.2 mL、1.48 mmol) を加えた。当該混合液を100℃で15時間攪拌し、黄色溶液を得た。当該混合液を直接濃縮し、標記化合物 (450 mg、1.3538 mmol、収率96.265 %)

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.94 (brs, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.36 (brs, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.00-3.70 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.21 (d, J= 7.2 Hz, 6H), 1.25-1.20 (m, 1H)。

【0640】

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

N' - ({ (1R, 5S, 6r) - 3 - [(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル } カルボニル) - N, N-ジメチルヒドラゾノホルムアミド (200 mg、0.6000 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に、メタンアミン (0.49 mL、12.03 mmol) を加えた。その後、当該混合液に0℃にて、酢酸 (2mL、0.6000 mmol) を加えた。当該混合液を100℃にて攪拌し、無色の溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣をprep-HPLC (塩酸) にて精製し、標記化合物 (37.05 mg、0.1234 mmol、収率20.501%) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.39 (br s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 4.46 (br d, J=11.88 Hz, 1 H), 4.10 (br d, J=12.51 Hz, 1 H), 3.95 (br dd, J=12.01, 3.88 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.60 (br dd, J=12.44, 4.06 Hz, 1 H), 2.97 (spt, J=6.90 Hz, 1 H), 2.47 (br s, 2 H), 2.16 (t, J=3.25 Hz, 1 H), 1.22 (d, J=6.75 Hz, 6 H)。

30

【0641】

実施例121 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(1R, 5S, 6r) - 3 - [(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-カルボヒドラジドのアセトニトリル (2 mL) 溶液に、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (21.52 mg、0.1800 mmol) を加えた。当該混合液を50℃にて30分間攪拌した。アニリン (0.03 mL、0.3600 mmol)、次いで酢酸 (2mL) を加えた。当該混合液を120℃にて5時間攪拌し、無色の溶液を得た。残渣をprep-HPLC (塩酸) にて精製した。得られた分画を組み合わせて、濃縮してアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (24.12 mg、0.0666 mmol、収率36.912%) を白色固体として得た。

40

LC-MS Method1: 362.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.28 - 9.55 (1 H, m), 7.58 - 7.70 (5 H, m), 6.34 (1 H, s), 4.26 (1 H, br d, J=12.01 Hz), 3.81 - 3.92 (2 H, m), 3.54 (1 H, dd, J=12.44, 4.19 Hz), 2.93 (1 H, dt, J=13.85, 6.89 Hz), 2.54 - 2.58 (1 H, m), 2.39 (1 H, dt, J=7.19, 3.66 Hz), 1.68 (1 H, t, J=3.31 Hz), 1.19 (6 H, d,

50

J=7.00 Hz)。

【0642】

実施例122 { (1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 4H - 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

{ (1R, 5S, 6r) - 6 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 4H - 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

(1R, 5S, 6r) - 3 - [(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル] - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-カルボヒドラジドのアセトニトリル (2 mL) 溶液に、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (47.96 mg、0.3600 mmol) を加えた。当該混合液を80℃にて30分間撹拌した。その後、4-フルオロアニリン (0.07 mL、0.7200 mmol) および酢酸 (216.36 mg、3.61 mmol) を加えた。90℃にて5時間撹拌し、無色の溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣を *prep-HPLC* (塩酸) にて精製し、標記化合物 (5.67 mg、0.0149 mmol、収率4.1333%) を灰色固体として得た。

LC-MS Method1: 381.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.92 (1 H, br s), 8.67 (1 H, s), 7.62 (2 H, br dd, J=8.91, 4.89 Hz), 7.35 - 7.51 (2 H, m), 6.33 (1 H, s), 4.28 (1 H, br d, J=12.05 Hz), 3.80 - 3.94 (2 H, m), 3.52 (1 H, br d, J=8.03 Hz), 2.85 - 3.01 (1 H, m), 2.19 (1 H, br s), 1.92 - 2.04 (1 H, m), 1.51 (1 H, br s), 1.13 - 1.27 (6 H, m)

【0643】

実施例123 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4,5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (4,5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン (30 mg、0.1000 mmol) のキシレン (2 mL、0.1000 mmol) 溶液に、メチルアミン (0.74 mL、1.99 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸 (1.71 mg、0.0100 mmol) を加えた。140℃にて12時間撹拌し、褐色溶液を得た。残渣を *prep-HPLC* (塩酸) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して、標記化合物 (11.82 mg、0.0376 mmol、収率37.765%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 314.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.41 (1 H, s), 4.44 (1 H, br d, J=11.80 Hz), 4.09 (1 H, d, J=12.30 Hz), 3.94 (1 H, br dd, J=11.92, 4.14 Hz), 3.71 (3 H, s), 3.59 (1 H, br dd, J=12.55, 4.27 Hz), 2.96 (1 H, dt, J=13.80, 6.90 Hz), 2.56 (3 H, s), 2.38 (1 H, br d, J=3.76 Hz), 2.29 - 2.35 (1 H, m), 2.28 (1 H, s), 2.14 (1 H, t, J=3.39 Hz), 1.21 (6 H, dd, J=7.03, 1.00 Hz)。

【0644】

実施例124 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-シクロブチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

[(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-シクロブチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

10

20

30

40

50

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン (30 mg、0.1000 mmol) のo-キシレン (1 mL) 混合液に、p-トルエンスルホン酸 (0.17 mg、0 mmol) とシクロブタンアミン (0.02 mL、0.2000 mmol) を混合した。140℃にて16時間攪拌し、褐色混合液を得た。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-HPLC (塩酸) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (10.71 mg、0.0302 mmol、収率30.351%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 355.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.42 (s, 1 H), 4.85 - 4.98 (m, 1 H), 4.45 (br d, J=12.0 Hz, 1 H), 4.05 (d, J=12.3 Hz, 1 H), 3.93 (br dd, J=11.9, 4.1 Hz, 2 H), 3.61 (br s, 1 H), 3.58 (br s, 1 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 2.63 - 2.69 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.42 - 2.45 (m, 1 H), 2.36 (br d, J=3.8 Hz, 1 H), 2.04 (t, J=3.4 Hz, 1 H), 1.84 (td, J=10.2, 5.0 Hz, 2 H), 1.22 (d, J=7.0 Hz, 6 H).
[0645]

実施例125 [(1R, 5S, 6r) - 6 - (4-シクロヘキシル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (シクロヘキシルカルバモイル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) - 3 - { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル } - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (500 mg、2.2 mmol) のDMF (6 mL) 溶液に、HATU (1086.86 mg、2.86 mmol)、シクロヘキサンアミン (0.28 mL、2.42 mmol)、およびトリエチルアミン (0.91 mL、5.5 mmol) を加えた。20℃にて12時間攪拌し、灰色の懸濁液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=1:1) は反応が完了したことを示した。反応液を水 (15 mL) に注ぎ、ろ過した。ろ過ケーキを水 (15 mL×2) で洗浄した後、空气中で乾燥し、標記化合物 (650 mg、2.1075 mmol、収率95.791%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 5.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.67 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.04 (brs, 2H), 1.91 (brd, J = 9.6 Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 4H).

[0646]

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (シクロヘキシルカルバモチオイル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (シクロヘキシルカルバモイル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (600mg、1.95mmol) のTHF (6 mL) 溶液に、2,4-ビス (4-メトキシフェニル) - 1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (802.59 mg、1.98 mmol) を加えた。20℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。TLC (PE:酢酸エチル=5:1) は新しいスポットを示した。反応混合液を水 (20mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL×4) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (50mL×2) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (PE→10%酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (350 mg、1.0786 mmol、収率55.446%) を灰色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.58 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 4H).

[0647]

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(Z) - (シクロヘキシルイミノ) (

メチルチオ)メチル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート
tert - ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (シクロヘキシルカルバモチオイル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (300 mg、0.9200
mmol)、および 1 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (0.12 mL、0.9300
mmol) の DMF (6 mL) 溶液に、カリウム tert - ブトキシド (124.49 mg、1.1
1 mmol) を加えた。20℃にて9時間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応混合物を水 (20m
L) に注ぎ、酢酸エチル (20mL×4) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (50mL×2
) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (300mg、0.
8862 mmol、収率95.855%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.693 分, MS (m/z) 339.0 (M + H⁺).

【0648】

tert - ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 4
H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン
- 3 - カルボキシレート

tert - ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - [(Z) - (シクロヘキシルイミノ)
(メチルチオ)メチル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレ
ート (300 mg、0.8900 mmol)、アセトヒドラジド (98.48 mg、1.33 mmol) の T
H F (5 mL) 溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (0.03 mL、0.4400 mmol) を加
えた。当該混合液を75℃にて16時間攪拌し、無色の溶液を得た。反応混合液を水 (20mL
) に注ぎ、酢酸エチル (20mL×4) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (50mL) で洗
浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム
(酢酸エチル/メタノール=1/0→5/1) で精製し、標記化合物 (280 mg、0.8082 mmol
、収率91.189%) を無色ガムとして得た。

LC-MS Method1 0.718 分, MS (m/z) 347.1 (M + H⁺).

【0649】

(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - ト
リアゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン 塩酸塩

tert - ブチル (1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4 - シクロヘキシル - 5 - メチル -
4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ
ン - 3 - カルボキシレート (130 mg、0.3800 mmol) の塩酸/ジオキサン (0.09 mL、
0.3800 mmol) 溶液を20℃で30分攪拌し、無色の溶液を得た。LCMSは目的のMSを
示し、出発物質は完全に消費された。当該反応混合液を直接濃縮し、標記化合物 (100 m
g、0.3536 mmol、収率94.238%) を黄色ガムとして得た。

【0650】

[(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 -
トリアゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] (5 - イ
ソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (65.42 mg、0.4200 mmol
) の DMF (1.7422 mL) 溶液に、HATU (188.11 mg、0.5000 mmol)、トリエ
チルアミン (0.18 mL、1.06 mmol)、(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (4 - シクロヘキ
シル - 5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [
3 . 1 . 0] ヘキサン 塩酸塩 (100 mg、0.3500 mmol) を加えた。LCMSは目的の
MSを示し、出発物質は完全に消費された。当該反応混合液を水 (20mL) に注ぎ、酢酸
エチル (20mL×4) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (50mL) で洗浄、硫酸ナトリ
ウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (塩酸) にて精製
した。得られた分画を合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して黄
色固体 (クルード) を得た。残渣をprep-TLC (酢酸エチル) にて精製し、凍結乾
燥して標記化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.84 - 11.67 (1 H, m), 6.53 (1 H, s), 4.46 (1 H, br d, J=10.76 Hz), 4.26 (1 H, br d, J=12.76 Hz), 3.96 - 4.12

10

20

30

40

50

(2 H, m), 3.76 (1 H, br dd, $J=12.88$, 4.25 Hz), 3.02 – 3.18 (1 H, m), 2.74 (1 H, br s), 2.51 (3 H, br s), 2.11 (1 H, br s), 1.89 – 2.00 (5 H, m), 1.79 (1 H, br d, $J=13.76$ Hz), 1.67 – 1.75 (2 H, m), 1.38 – 1.50 (2 H, m), 1.33 (6 H, dd, $J=6.88$, 1.63 Hz), 1.25 (1 H, br d, $J=6.38$ Hz)。

【0651】

実施例126 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5-メチル-4-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5-メチル-4-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

10

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン (30 mg、0.1000 mmol) の *o*-キシレン (1 mL) 混合液に、アニリン (0.02 mL、0.2000 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸 (0.17 mg、0 mmol) を加えた。当該反応混合液を140℃にて16時間攪拌し、褐色混合液を得た。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を *prep*-HPLC (塩酸) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (18.55 mg、0.0493 mmol、収率49.496%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 377.0 [M+H⁺]

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.54 – 7.79 (m, 5 H), 6.32 (s, 1 H), 4.17 (br d, $J=12.0$ Hz, 1 H), 3.85 (br dd, $J=11.8$, 4.1 Hz, 2 H), 3.74 (br d, $J=12.4$ Hz, 2 H), 2.93 (dt, $J=13.9$, 7.1 Hz, 1 H), 2.68 (br d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.28 (dt, $J=7.5$, 3.6 Hz, 1 H), 1.45 (t, $J=3.3$ Hz, 1 H), 1.19 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H)。

【0652】

実施例127 { (1R, 5S, 6r) – 6 – [4 – (4-フルオロフェニル) – 5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

{ (1R, 5S, 6r) – 6 – [4 – (4-フルオロフェニル) – 5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン

30

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン (25 mg、0.0800 mmol) の *p*-キシレン (0.50 mL) 溶液に、4-フルオロアニリン (0.02 mL、0.1700 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸 (0.14 mg、0 mmol) を加えた。当該混合液を140℃にて12時間攪拌し、褐色溶液を得た。反応液を直接濃縮した。残渣を *prep*-HPLC (塩酸) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮してアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (13.91 mg、0.0353 mmol、収率42.506%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 395.0 [M+H⁺]

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.76 (1 H, dd, $J=8.69$, 4.82 Hz), 7.73 – 7.80 (1 H, m), 7.55 (2 H, t, $J=8.63$ Hz), 6.30 – 6.37 (1 H, m), 4.18 (1 H, br d, $J=12.01$ Hz), 3.86 (1 H, br dd, $J=11.94$, 4.06 Hz), 3.75 (1 H, br d, $J=12.51$ Hz), 3.51 (1 H, br dd, $J=12.44$, 4.06 Hz), 2.88 – 2.99 (1 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.31 – 2.37 (1 H, m), 1.53 (1 H, t, $J=3.25$ Hz), 1.19 (6 H, d, $J=7.00$ Hz)。

【0653】

実施例128 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) { (1R, 5S, 6r) – 6 – [5-メチル-4 – (4-メチルフェニル) – 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) { (1R, 5S, 6r) – 6 – [5

50

－メチル－４－（４－メチルフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル]
－３－アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ－３－イル} メタノン

(5－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル) [(1 R , 5 S , 6 r)－6－(5－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル)－３－アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ－３－イル] メタノール (20 mg、0.0700 mmol) の *o*－キシレン (1 mL) 溶液に、*p*－トルイジン (0.01 mL、0.1300 mmol)、*p*－トルエンスルホン酸 (0.11 mg) を加えた。140℃にて12時間攪拌し、褐色混合液を得た。当該反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。当該反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を *prep*－HPLC (塩酸) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (11.42 mg、0.0278 mmol、収率41.954%) を黄色固体として得た。

10

LC－MS Method1: 391.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO－d₆) δ ppm 7.49－7.53 (m, 2 H), 7.45－7.49 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 4.20 (br d, J=12.1 Hz, 1 H), 3.86 (br dd, J=12.0, 4.3 Hz, 2 H), 3.75 (br d, J=12.4 Hz, 1 H), 2.93 (dt, J=13.9, 6.9 Hz, 1 H), 2.46 (br d, J=3.1 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.29 (dt, J=7.4, 3.8 Hz, 1 H), 1.46 (t, J=3.4 Hz, 1 H), 1.19 (d, J=6.9 Hz, 6 H)。

[0 6 5 4]

実施例 1 2 9 { (1 R , 5 S , 6 r)－6－[4－(4－エチルフェニル)－5－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル]－３－アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ－３－イル} (5－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)メタノン

20

{ (1 R , 5 S , 6 r)－6－[4－(4－エチルフェニル)－5－メチル－４Ｈ－１，
2，４－トリアゾール－３－イル]－３－アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ－３－イル
} メタノン

(5－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル) [(1 R , 5 S , 6 r)－6－(5－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル)－３－アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ－３－イル] メタノン (20 mg、0.0700 mmol) の *o*－キシレン (0.9535 mL) 溶液に、４－エチルアニリン (0.02 mL、0.1300 mmol) および *p*－トルエンスルホン酸 (0.11 mg) を加えた。当該反応混合液を140℃にて12時間攪拌し、褐色混合液を得た。LCMSは出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を *prep*－HPLC (塩酸) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (9.41 mg、0.0229 mmol、収率34.521%) を白色粉末として得た。

30

LC－MS Method1: 405.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO－d₆) δ ppm 7.47－7.57 (m, 4 H), 6.25－6.40 (m, 1 H), 4.18 (br d, J=11.9 Hz, 1 H), 3.86 (br dd, J=11.9, 4.1 Hz, 2 H), 3.75 (br d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.49 (br s, 2 H), 2.87－2.97 (m, 1 H), 2.66－2.76 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.28－2.33 (m, 2 H), 1.46 (t, J=3.3 Hz, 1 H), 1.16－1.25 (m, 9 H)。

[0 6 5 5]

実施例 1 3 0 (5－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル) [(1 R , 5 S , 6 r)－6－(6－メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3－a] ピリジン－３－イル)－３－アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ－３－イル] メタノン

40

tert－ブチル (1 R , 5 S , 6 r)－6－{ [2－(5－メチル－２－ピリジニル)
ヒドラジノ] カルボニル}－３－アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ－３－カルボキシ
シレート

(1 R , 5 S , 6 r)－3－{ [(*tert*－ブチル) オキシ] カルボニル}－３－アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ－6－カルボン酸 (300 mg、1.32 mmol) の DMF (5 mL) 混合液に、２－ヒドラジノ－５－メチルピリジン (162.58 mg、1.32 mmol)、トリエチルアミン (0.24 mL、1.45 mmol)、および HATU (551.79 mg、1.45

50

mmol)を加えた。反応混合液を15℃にて16時間攪拌し、褐色混合液を得た。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE/酢酸エチル=6/1)により精製し、標記化合物 (330 mg、0.9928 mmol、収率75.206%)を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.639 分, MS (m/z) 332.9 (M + H⁺)。

【0656】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (6-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - { [2 - (5-メチル-2-ピリジニル) ヒドラジノ] カルボニル } - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (270 mg、0.8100 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 混合液に、Burgess試薬 (387.13 mg、1.62 mmol)を加えた。当該反応混合液を90℃にて12時間攪拌した。TLCの結果、出発物質は完全に消費され、1つの新しいスポットが検出された。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をprep-TLC (SiO₂、DCM:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物 (130 mg、0.4135 mmol、収率50.908%)を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.693 分, MS (m/z) 314.9 (M + H⁺)。

【0657】

3 - [(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル] - 6-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (6-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシレート (130 mg、0.4100 mmol) のDCM (4 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL、13.46 mmol)を加えた。反応混合液を15℃にて2時間攪拌し、黄色の混合液を得た。TLC (DCM:メタノール=10:1)は出発物質が完全に消費されることを示した。反応混合液を減圧下で濃縮し、標記化合物 (135 mg、0.4112 mmol、収率99.446%)を黄色油状物として得た。

【0658】

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r) - 6 - (6-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

3 - [(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル] - 6-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン トリフルオロ酢酸塩 (130 mg、0.4000 mmol) のDMF (3.0297 mL) 溶液に、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (61.05mg、0.4000 mmol)、DIPEA (0.2 mL、1.19 mmol)、およびHATU (180.57 mg、0.4800 mmol)を加えた。当該反応混合液を15℃にて12時間攪拌し、褐色混合物を得た。LCMSは出発物質が完全に消費されたことを示した。反応液をprep-HPLC (塩酸)にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (25.34 mg、0.0698 mmol、収率17.624%)を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 350.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (dd, J=6.9, 1.2 Hz, 6 H), 2.37 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.44 (br d, J=1.9 Hz, 1 H), 2.47 (dd, J=3.4, 1.6 Hz, 1 H), 2.93 - 3.03 (m, 1 H), 3.62 (br s, 1 H), 3.66 (br d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.00 (br dd, J=11.9, 4.2 Hz, 1 H), 4.21 (d, J=12.4 Hz, 1 H), 4.53 (br d, J=11.8 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 7.78 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H)。

【0659】

実施例131 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6

10

20

30

40

50

r) - 6 - (6-メトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

2-ヒドラジノ-5-メトキシピリジン

2-クロロ-5-メトキシピリジン (1.5 g, 7.98 mmol) とヒドラジン水和物 (20. g 379.54 mmol) を組み合わせ、ゆっくりと140℃に加熱した。当該反応混合液を140℃にて16時間攪拌した。LCMSで目的のピークが検出された。減圧濃縮し残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (Combi Flash) (メタノール/DCM=1/10) にて精製し、標記化合物 (650 mg、4.6709 mmol、収率58.548%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1 0.192分, MS (m/z) 140.0 (M + H⁺)。 10

【0660】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - { [2 - (5-メトキシ-2-ピリジニル) ヒドラジノ] カルボニル} - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) - 3 - { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル} - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (979.85 mg、4.31 mmol)、HATU (2.46 g、6.47 mmol) のDCM (20 mL) 混合液に、トリエチルアミン (1.43 mL、8.62 mmol) を加え、得られた混合液を20℃にて10分間攪拌した。その後、2-ヒドラジノ-5-メトキシピリジン (600 mg、4.31 mmol) を加えた。得られた混合液を窒素雰囲気下にて、20℃で16時間攪拌し、褐色混合物を得た。当該反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して褐色油状物を得た。原油をprep-TLC (PE/酢酸エチル=1/1) で精製し、標記化合物 (400 mg、1.1481 mmol、収率26.628%) を黄色固体として得た。 20

LC-MS Method1: 349.1 [M+H⁺]。

【0661】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (6-メトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - { [2 - (5-メトキシ-2-ピリジニル) ヒドラジノ] カルボニル} - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (380 mg、1.09 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、Burgess試薬 (649.78 mg、2.73 mmol) を加えた。当該混合液を95℃、窒素雰囲気下で16時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮し残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (Combi Flash) (酢酸エチル/PE=1/1) にて精製し、標記化合物 (120 mg、0.3133 mmol、収率28.723%) を黄色固体として得た。 30

LC-MS Method1: 331.0 [M+H⁺]。

【0662】

3 - [(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] - 6-メトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (6-メトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (100 mg、0.30 mmol) のDCM (3 mL) 溶液に、20℃にてトリフルオロ酢酸 (0.13 mL、1.82 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて16時間攪拌した。当該反応混合液を濃縮し、標記化合物 (100 mg、0.4343 mmol、収率143.48%) を黄色油状物として得た。

LC-MS Method1: 230.95 [M+H⁺]。 40

【0663】

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(6-メトキシ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (65 mg、0.42 mmol) の DCM (3 mL) 混合液に、HATU (241.77 mg、0.6300 mmol)、およびトリエチルアミン (0.14 mL、0.8400 mmol) を加え、窒素雰囲気下にて、20℃で10分間撹拌した。次に、DCM (2 mL) 下で、3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-6-メトキシ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン トリフルオロ酢酸塩 (97.08 mg、0.4200 mmol) を加えた。得られた混合液を 20℃にて16時間撹拌し、褐色混合物を得た。反応液を水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して褐色油状物を得た。褐色油状物を prep-HPLC (FA) によって精製し、得られた分画を凍結乾燥して、標記化合物 (40.47 mg、0.1054 mmol、収率24.997%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 367.0 [M+H⁺].

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (dd, J=2.0, 10.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.55 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=3.8, 11.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.07 (td, J=7.2, 13.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.29 (m, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0664】

実施例132 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (25.64 mg、0.1700 mmol) の DMF (1.2489 mL) 溶液に、HATU (47.82 mg、0.2500 mmol) および DIPEA (64.5 mg、0.50 mmol) を加えた。当該反応混合液を 15℃にて30分間撹拌した。その後、3-[(1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン トリフルオロ酢酸塩 (33.3 mg、0.1700 mmol) を加えた。15℃にて0.5時間撹拌し、黄色の混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。反応混合物を prep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (18.6 mg、0.0553 mmol、収率33.249%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 336.9 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=6.8, 8.3 Hz, 1H), 6.94 (dt, J=1.0, 6.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.42 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=4.4, 11.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=4.4, 12.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.49 (td, J=3.8, 7.4 Hz, 1H), 2.30 (td, J=3.8, 7.4 Hz, 1H), 1.96 (t, J=3.4 Hz, 1H), 1.31 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0665】

実施例133 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-(5-メチル[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル] メタノン

ブromo (4-メチル-2-ピリジニル) マグネシウム

2-ブromo-4-メチルピリジン (0.67 mL、6.33 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、15℃にてクロロ (イソプロピル) マグネシウム (3.2 mL、6.33 mmol) を加えた。当該反応混合液を 0℃にて4時間撹拌し、標記化合物を混合物として得た。この反応混合物

をさらに精製することなく次工程に使用した。

【0666】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [ヒドロキシ(4-メチル-2-ピリジニル)メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - ホルミル - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (300 mg、1.42 mmol) のTHF (3 mL) 溶液に、0℃にてブromo (4-メチル-2-ピリジニル) マグネシウム (418.2 mg、2.13 mmol) を加えた。当該反応混合液を0℃にて2時間攪拌し、淡黄色の混合物を得た。TLC (酢酸エチル) は新しいスポットを検出した。当該反応混合液に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mLx 2) で抽出した。有機層を食塩水 (30 mLx 2) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し残渣を得た。残留物をシリカゲルカラム (PE/酢酸エチル=1:0→1:2) で精製し、標記化合物 (400 mg、1.3141 mmol、収率92.542%) を淡黄色ガムとして得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.85-0.80 (m, 1H)。

【0667】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4-メチル-2-ピリジニル)カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [ヒドロキシ(4-メチル-2-ピリジニル)メチル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (300 mg、0.9900 mmol) のDCM (6 mL) 溶液に、15℃にてDMP (418.04 mg、0.9900 mmol) を加えた。の反応混合液を15℃にて20分間攪拌し、白色混合液を得た。TLC (PE/酢酸エチル=1:1) は新しいスポットを検出した。炭酸水素ナトリウム (30 mL) で反応停止させ、酢酸エチル (30 mLx 2) で抽出した。有機層を食塩水 (30 mLx 2) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮して淡黄色固体の粗生成物を得た。粗生成物をシリカカラム (PE/酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (300 mg、0.9922 mmol、収率100.66%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (brs, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0668】

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (5-メチル [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - [(4-メチル-2-ピリジニル)カルボニル] - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (150 mg、0.5000 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (37.25 mg、0.7400 mmol) を加えた。当該反応混合液を60℃にて6時間攪拌し、無色混合物を得た。その後、酢酸銅 (4.94 mg、0.0200 mmol)、酢酸エチル (14.304 mL) を加えた。その後、20℃にて1時間攪拌し、無色混合物を得た。当該反応混合液を濃縮し残渣を得た。残渣をperp-TLC (PE/酢酸エチル=1:1) により精製し、標記化合物 (50 mg、0.1590 mmol、収率32.06%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35-2.35 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0669】

3 - [(1R, 5S, 6r) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル] - 5-メチル [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル (1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5-メチル[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレートのDCM (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.01 mL、0.1600 mmol) を加えた。当該反応混合液を20℃にて16時間攪拌し、無色混合物を得た。LCMSは目的のMSを示した。当該反応混合液から溶媒を除去し、標記化合物を得た。本品をそのまま次工程に使用した。

LC-MS Method1 0.398 分, MS (*m/z*) 214.9 (*M* + *H*⁺)。

【0670】

(5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-イル) [(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(5-メチル[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

10

5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸 (24.46 mg、0.1600 mmol) のDMF (1.1917 mL) 溶液に、HATU (45.63 mg、0.2400 mmol) を加えた。当該反応混合液を15℃にて30分間攪拌した。その後、3-[(1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル]-5-メチル[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-*a*]ピリジン トリフルオロ酢酸塩 (34 mg、0.1600 mmol)、DIPEA (61.52 mg、0.476 mmol) を加えた。15℃にて0.5時間攪拌し、黄色の混合液を得た。LCMSは目的のMSを示した。当該反応混合液をprep-HPLC (NH₃) で精製し、標記化合物 (22.4 mg、0.0639 mmol、収率40.285%) を白色粉末として得た。

20

LC-MS Method1: 350.9 [*M*+*H*⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 8.52 (d, *J*=7.2 Hz, 1*H*), 7.41 (s, 1*H*), 6.76 (dd, *J*=1.6, 7.2 Hz, 1*H*), 6.51 (s, 1*H*), 4.40 (br d, *J*=10.8 Hz, 1*H*), 4.34 (d, *J*=12.4 Hz, 1*H*), 4.03 (dd, *J*=4.4, 11.2 Hz, 1*H*), 3.76 (dd, *J*=4.4, 12.4 Hz, 1*H*), 3.04 (spt, *J*=6.9 Hz, 1*H*), 2.47 – 2.44 (m, 1*H*), 2.42 (s, 3*H*), 2.26 (td, *J*=3.8, 7.4 Hz, 1*H*), 1.91 (t, *J*=3.4 Hz, 1*H*), 1.31 (d, *J*=7.2 Hz, 6*H*)。

【0671】

実施例134 (5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-イル) [(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(1*H*-テトラゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

30

(5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-イル) [(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(1*H*-テトラゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]メタノン

5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸 (90mg、0.5800 mmol) のDMF (6 mL) 溶液に、*N*-エチル-*N*-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.4 mL、2.34 mmol)、HATU (266.2 mg、0.7000 mmol) を加えた。30分間攪拌後、(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(1*H*-テトラゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (79.42 mg、0.5300 mmol) を加え、15℃にて16時間攪拌し、赤色溶液を得た。水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをprep-HPLC (FA) で精製し、標記化合物 (13.3 mg、0.0463 mmol、収率7.9295%) を白色固体として得た。

40

LC-MS Method1: 288.0 [*M*+*H*⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.41 (s, 1*H*), 4.42 (br d, *J*=12.05 Hz, 1*H*), 4.05 (d, *J*=12.30 Hz, 1*H*), 3.90 (dd, *J*=3.89, 11.92 Hz, 1*H*), 3.57 (br dd, *J*=4.02, 12.30 Hz, 1*H*), 2.96 (td, *J*=6.96, 13.68 Hz, 1*H*), 2.26–2.35 (m, 1*H*), 2.21 (m, 1*H*), 1.97 (t, *J*=3.26 Hz, 1*H*), 1.22 (d, *J*=7.03 Hz, 7*H*)。

【0672】

実施例135 (5-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-イル) [(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(1-フェニル-1*H*-テトラゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.

50

1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (フェニルカルバモイル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6r) - 3 - { [(tert-ブチル) オキシ] カルボニル} - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (500 mg、2.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾチアゾール (356.74 mg、2.64 mmol)、アニリン (0.45 mL、2.64 mmol)、および EDCI (506.12 mg 2.64 mmol) の DCM (5mL) 溶液を 10℃で 30 分間攪拌した。その後、0℃に冷却後、アニリン (0.3 mL、3.3 mmol) を滴下して 16 時間攪拌し、白色懸濁液を得た。TLC (DCM/メタノール = 10/1 Rf = 0.1) により新しいスポットが検出された。水 (10mL) を加え、酢酸エチル (10mLx 2) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、白色固体を得た。クロードをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル = 10/1→3/1) で精製し、標記化合物 (590 mg、1.9513 mmol、収率 88.688%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.858 分, MS (m/z) 303.0 (M + H⁺)。

【0673】

(1R, 5S, 6r) - N-フェニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド 塩酸塩

tert-ブチル (1R, 5S, 6r) - 6 - (フェニルカルバモイル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (640 mg、2.12 mmol) の塩酸/ジオキサン (6 mL、2.12 mmol) 溶液を、10℃で 3 時間攪拌し、黄色溶液を得た。減圧下で反応混合液の溶媒を除去し、標記化合物 (500 mg、2.0946 mmol、収率 98.96%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.285 分, MS (m/z) 203.0 (M + H⁺)。

【0674】

(1R, 5S, 6r) - 3-ベンジル-N-フェニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド

(1R, 5S, 6r) - N-フェニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド塩酸塩 (500 mg、2.09 mmol)、およびベンズアルデヒド (0.25 mL、2.51 mmol) の DCM (15 mL)、およびメタノール (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.29 mL、2.09 mmol) を加えた。5 分間攪拌後、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (887.86 mg、4.19 mmol) を加えた。当該反応混合液を 10℃にて 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。TLC (DCM/メタノール = 10/1 Rf = 0.6) にて新規スポットが検出された。水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mLx 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クロードをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/メタノール = 10/1→3/1) で精製し、標記化合物 (600 mg、2.0522 mmol、収率 97.976%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.692 分, MS (m/z) 293.2 (M + H⁺)。

【0675】

(1R, 5S, 6r) - 3-ベンジル-6 - (1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン

(1R, 5S, 6r) - 3-ベンジル-N-フェニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド (330 mg、1.13 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.39 mL、2.26 mmol) を加えた。5 分間攪拌後、トリメチルシリルアジド (0.59 mL、4.51 mmol) を加え、当該反応液を 16 時間攪拌し、黄色溶液を得た。水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mLx 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (298 mg、0.9389 mmol、収率 83.184%) を黄色固体として得た。

LC-MS Method1 0.712 分, MS (m/z) 318.1 (M + H⁺)。

【0676】

(1R, 5S, 6r) - 6 - (1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル) - 3-ア

ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン

(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - ベンジル - 6 - (1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (500 mg、1.58 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液に、Pd/C (50.0 mg) を加えた。10℃にて、水素雰囲気下で3時間攪拌し、黄色固体を得た。セライトでろ過し、減圧濃縮し、標記化合物 (400 mg、1.76 mmol、収率111.72%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1 0.538 分, MS (m/z) 228.0 (M + H⁺)。

【0677】

(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル] メタノン

5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (50 mg、0.3200 mmol)、および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.17 mL、0.9700 mmol)、HATU (74.61 mg、0.3900 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を10℃で30分間攪拌した。その後、(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (66.34 mg、0.2900 mmol) を加え、当該反応混合液を16時間攪拌し、黄色の溶液を得た。水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル = 3/1 → 1/2) で精製し、標記化合物 (21.25 mg、0.0584 mmol、収率3.5987%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 364.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (br s, 1H), 7.64-7.72 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 4.38 (br d, J=12.30 Hz, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.58 (br dd, J=4.27, 12.55 Hz, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.35 (br dd, J=3.76, 7.78 Hz, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.20 (d, J=6.78 Hz, 6H)。

【0678】

実施例 136 (1 R, 5 S, 6 r) - N - (プロパン - 2 - イル) - 3 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボキサミド

(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - [(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボン酸

エチル (1 R, 5 S, 6 r) - 3 - [(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボキシレート (400 mg、1.37 mmol) の THF (5 mL)、および水 (1 mL、1.37 mmol) 溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (172.82 mg、4.12 mmol) を加えた。当該混合液を25℃にて3時間攪拌し、褐色懸濁液を得た。当該反応液を水 (20 mL) に注ぎ込み、1 N 塩酸で pH = 3 - 4 に酸性化し、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、標記化合物 (310 mg、1.1774 mmol、収率85.76%) を白色固体として得た。

【0679】

(1 R, 5 S, 6 r) - N - (プロパン - 2 - イル) - 3 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボキサミド

(1 R, 5 S, 6 r) - 3 - [(5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボン酸 (50 mg、0.19 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、イソプロピルアミン (16.55 mg、0.1900 mmol)、HATU (86.6 mg、0.2300 mmol)、DIPEA (0.06 mL、0.3800 mmol) を加えた。当該混合液を100℃にて16時間攪拌し、褐色混合液を得た。LCMSは出発物質が完全に消費されたことを示した。反応液をろ過し、ろ液を prep-HPLC (FA) で

精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (6.83 mg、0.0205 mmol、収率10.819%) を白色粉末として得た。
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.45 (s, 1 H), 4.09 – 4.19 (m, 2 H), 3.95 (br dd, J = 11.1, 4.3 Hz, 1 H), 3.69 (br dd, J = 12.5, 4.3 Hz, 2 H), 3.10 (dt, J = 13.9, 7.1 Hz, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.23 – 2.31 (m, 1 H), 2.09 – 2.17 (m, 1 H), 1.60 (br s, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6 H)。

【0680】

実施例137 (1R, 5S, 6r) – N – tert – ブチル – N – メチル – 3 – [5 – (プロパン – 2 – イル) – 1H – ピラゾール – 3 – カルボニル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド

(1R, 5S, 6r) – N – tert – ブチル – N – メチル – 3 – [5 – (プロパン – 2 – イル) – 1H – ピラゾール – 3 – カルボニル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド

(1R, 5S, 6r) – 3 – [(5 – イソプロピル – 1H – ピラゾール – 3 – イル)カルボニル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボン酸 (100 mg、0.3800 mmol) のDMF (2mL) 混合液に、tert – ブチルメチルアミン (22.45 mg、0.3800 mmol)、HATU (173.19 mg、0.4600 mmol)、DIPEA (0.13 mL、0.7600 mmol) を加えた。当該混合液を30℃にて16時間攪拌し、黄色の懸濁液を得た。LCMSは出発物質が完全に消費されたことを示した。この懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル (3 mL) で洗浄した。ろ過ケーキを減圧乾燥し、標記化合物 (72.08 mg、0.2368 mmol、収率62.347%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.07 (s, 1 H), 12.94 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.45 – 6.52 (m, 1 H), 6.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.86 – 3.97 (m, 1 H), 3.72 – 3.84 (m, 2 H), 3.39 – 3.49 (m, 1 H), 2.89 – 3.05 (m, 1 H), 1.90 – 1.96 (m, 1 H), 1.85 (dt, J = 7.4, 3.6 Hz, 1 H), 1.30 (t, J = 3.1 Hz, 1 H), 1.18 – 1.23 (m, 6 H), 1.02 (dd, J = 6.5, 4.6 Hz, 6 H)。

【0681】

実施例138 (1R, 5S, 6r) – N – メチル – N – (1 – メチルシクロプロピル) – 3 – [5 – (プロパン – 2 – イル) – 1H – ピラゾール – 3 – カルボニル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド

(1R, 5S, 6r) – N – メチル – N – (1 – メチルシクロプロピル) – 3 – [5 – (プロパン – 2 – イル) – 1H – ピラゾール – 3 – カルボニル] – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド

(1R, 5S, 6r) – N – メチル – N – (1 – メチルシクロプロピル) – 3 – アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン – 6 – カルボキサミド 塩酸塩 (80 mg、0.4100 mmol) のDMF (3.2 mL) 溶液に、5 – イソプロピル – 1H – ピラゾール – 3 – カルボン酸 (63.49 mg、0.4100 mmol)、HATU (203.43 mg、0.5400 mmol)、トリエチルアミン (0.2 mL、1.24 mmol) を加えた。当該混合液を20℃にて16時間攪拌した。TLC (PE/酢酸エチル=0/1) は新しいスポット (rf=0.5) を示し、反応は完了した。当該混合液を水 (10 mL) で希釈後、酢酸エチル (10mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、水 (5mL) および塩化アンモニウム (5 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮してクルードの油状物を得た。クルードの油状物をprep-TLC (PE/酢酸エチル=0/1) で精製し、粗生成物を得た。粗生成物をprep-HPLC (FA) により精製し、標記化合物 (20.8 mg、0.0630 mmol、収率15.287%) を白色粉末として得た。

LC-MS Method1: 341.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.44 (br s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.04 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=4.0, 11.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=4.1, 12.8 Hz, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.

24 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.21 – 1.14 (m, 1H), 0.98 – 0.66 (m, 3H), 0.58 (br s, 1H).
【0682】

実施例139 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボニル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] [5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]メタノン

[(1R, 5S, 6r) – 6 – (2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボニル) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル] [5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]メタノン

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、およびEDCI (55.95 mg、0.2900 mmol) のピリジン (3mL) 溶液に、(1R, 5S, 6r) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル (2, 2-ジメチル-2, 3, 3a, 7a-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル) メタノン トリフルオロ酢酸塩 (49.88 mg、0.1900 mmol) を加え、20℃で窒素雰囲気下にて16時間撹拌した。LCMSにより目的のピークが検出された。当該反応液を水 (30mL) で希釈し、酢酸エチル (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して褐色油状物を得た。褐色油状物をprep-HPLC (NH₃) で精製し、得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (36.39 mg、0.0927 mmol、収率47.647%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 393.1 [M+H⁺].

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.23 – 6.89 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.34 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 4.05 (dd, J=4.3, 11.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J=4.4, 12.9 Hz, 1H), 3.13 – 2.87 (m, 3H), 2.54 (td, J=3.7, 7.3 Hz, 1H), 2.32 (td, J=3.7, 7.2 Hz, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (br s, 3H), 1.30 (d, J=7.0 Hz, 6H)。

【0683】

実施例140 (5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) {(1R, 5S, 6r) – 6 – [(4-メチル-2-チエニル) カルボニル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} メタノン

(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) {(1R, 5S, 6r) – 6 – [(4-メチル-2-チエニル) カルボニル] – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル} メタノン

(1R, 5S, 6r) – 3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-6-イル (4-メチル-2-チエニル) メタノン トリフルオロ酢酸塩 (60 mg、0.2900 mmol) のDMF (2mL) 溶液に、HATU (165.98 mg、0.4300 mmol)、トリエチルアミン (0.07 mL、0.5800 mmol) を加え、20℃、窒素雰囲気下で10時間撹拌した。その後、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (44.62 mg、0.2900 mmol) のDMF (1 mL) 溶液を加え、得られた混合液を20℃にて16時間撹拌し、黄色の混合物を得た。反応混合物を水 (5mL) に注ぎ、酢酸エチル (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (10 mL) で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をprep-HPLC (NH₃) で精製した後、凍結乾燥し、標記化合物 (90 mg、0.2621 mmol、収率90.535%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 344.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.33 (br s, 1H), 7.60 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.37 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=4.1, 11.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=4.1, 12.9 Hz, 1H), 3.04 (td, J=6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.49 (td, J=3.5, 7.2 Hz, 1H), 2.38 (td, J=3.6, 7.3 Hz, 1H), 2.34 – 2.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0684】

実施例141 [(1R, 5S, 6r) – 6 – (5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 2-オキサゾール-3-イル) – 6-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキ

サー 3 - イル] (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

[(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (38.5 mg、0.2500 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、H A T U (112.84 mg、0.3000 mmol)、D I P E A (0.13 mL、0.7900 mmol)、(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (70 mg、0.2300 mmol) を加えた。当該混合液を 20°C にて 12 時間攪拌し、褐色溶液を得た。当該混合液を水 (15 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (15 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (50 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。当該残渣を p r e p - T L C (P E: 酢酸エチル = 1: 1) にて精製し、白色固体を得た。残渣を p r e p - H P L C (N H₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (3.63 mg、0.0110 mmol、収率 4.8386%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 331.0 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.50 (1 H, s), 4.09 - 4.18 (1 H, m), 4.01 (1 H, br d, J=11.54 Hz), 3.81 - 3.95 (2 H, m), 3.03 (1 H, dt, J=13.93, 7.09 Hz), 2.68 (2 H, s), 2.22 (1 H, dd, J=8.16, 5.40 Hz), 2.06 (1 H, dd, J=7.91, 4.14 Hz), 1.38 (6 H, d, J=2.26 Hz), 1.31 (6 H, d, J=7.03 Hz), 1.17 (3 H, s)。

【0685】

実施例 142 [5 - (1 - シクロプロピルエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン [5 - (1 - シクロプロピルエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン

(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン トリフルオロ酢酸塩 (40 mg、0.2200 mmol)、H A T U (110.32 mg、0.2900 mmol) の DMF (1 mL) 攪拌溶液に、D I P E A (0.23 mL、1.33 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、5 - (1 - シクロプロピルエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (68.44 mg、0.2200 mmol) を加えた。当該反応混合液を 20°C にて 16 時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMS は新しいピークが望ましい MS を与えることを示した。水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。クルードを p r e p - H P L C (N H₃) により精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (16.69 mg、0.0468 mmol、収率 21.093%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 357.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.58 (s, 1H), 4.11 - 4.17 (m, 1H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 3.82 - 3.92 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.21 (dd, J=5.40, 7.91 Hz, 1H), 2.13 (dd, J=7.03, 9.03 Hz, 1H), 2.04 (dd, J=5.02, 7.03 Hz, 1H), 1.36 - 1.40 (m, 9H), 1.17 (d, J=0.75 Hz, 3H), 0.88 - 0.97 (m, 1H), 0.58 (br d, J=7.28 Hz, 2H), 0.20 - 0.31 (m, 2H)。

【0686】

実施例 143 (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - メチル - 6 - (4 - オキサ - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプター - 5 - エン - 6 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] メタノン (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) [(1 R, 5 S, 6 r) - 6 - メチル - 6 - (4 - オキサ - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプター - 5 - エン - 6 - イル) - 3 -

アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

100 mLの丸底フラスコに、5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (5 0.34 mg、0.3300 mmol)、HATU (149.78 mg、0.3900 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.17 mL、0.9800 mmol)、およびDMF (1.6108 mL)を加えた。30分間攪拌後、6-[(1R, 5S, 6r)-6-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル]-4-オキサ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-5-エン トリフルオロ酢酸塩 (100 mg、0.3300 mmol)を加えた。当該反応混合液を10℃にて1時間攪拌し、黄色の溶液を得た。反応液を水 (20 mL)で希釈し、酢酸エチル (30mLx 2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を黄色油状物として得た。クロードをPrep-HPLC (NH₃)で精製した。得られた分画を真空中で濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (48.63 mg、0.1481 mmol、収率45.353%)を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 329.2 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.50 (s, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 4.03 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.15 – 1.10 (m, 2H), 0.74 – 0.69 (m, 2H)。

【0687】

実施例144 (5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) [(1R, 5S, 6r)-6-メチル-6-(4-オキサ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-5-エン-6-イル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] メタノン

5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (21.86 mg、0.1400 mmol)のピリジン (1.5 mL)溶液に、EDCI (62.59 mg、0.3300 mmol)および6-[(1R, 5S, 6r)-6-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル]-4-オキサ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタ-5-エン トリフルオロ酢酸塩 (40 mg、0.1300 mmol)を加えた。当該混合液を25℃にて2時間攪拌し、黄色の溶液を得た。LCMSはメジャーピークとして目的のMSを示した。反応液を直接濃縮した。残渣をprep-HPLC (NH₃)にて精製し、標記化合物 (11.2 mg、0.0343 mmol、収率26.275%)を黄色固体として得た。

LC-MS Method1: 327.1 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.35 (1 H, s), 4.07 – 4.16 (1 H, m), 3.95 – 4.02 (1 H, m), 3.83 – 3.95 (2 H, m), 3.01 (2 H, s), 2.27 (1 H, dd, J=8.16, 5.40 Hz), 2.12 (1 H, dd, J=7.40, 4.64 Hz), 1.88 – 1.95 (1 H, m), 1.18 – 1.22 (3 H, m), 1.11 – 1.17 (2 H, m), 0.95 – 1.02 (2 H, m), 0.71 – 0.79 (4 H, m)。

【0688】

実施例145 (1R, 5S, 6r)-N-tert-ブチル-6-メチル-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド

(1R, 5S, 6r)-N-tert-ブチル-6-メチル-3-[5-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド

5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (15.71 mg、0.10 mmol)のDMF (0.50 mL)溶液に、HATU (50.64 mg、0.13 mmol)、トリエチルアミン (0.04 mL、0.31 mmol)を加えた。当該混合液を20℃から25℃にて0.5時間攪拌した。その後、(1R, 5S, 6r)-6-メチル-N-(tert-ブチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (20 mg、0.10 mmol)を加えた。得られた混合液を20℃-25℃にて2時間攪拌した。LCMSはメジャー

10

20

30

40

50

ピークとして目的のMSを示した。当該残渣をprep-HPLC (NH₃) にて精製した。得られた分画を組み合わせ、濃縮しアセトニトリルの大部分を除去し、凍結乾燥して標記化合物 (6.94 mg、0.0209 mmol、収率20.489%) を白色固体として得た。

LC-MS Method1: 333.3 [M+H⁺]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.49 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.13 (dd, J=5.7, 11.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.03 (td, J=6.9, 13.8 Hz, 1H), 2.33 (dd, J=5.4, 8.1 Hz, 1H), 2.18 (dd, J=5.4, 8.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.31 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.14 (s, 3H)。

【0689】

生物学の実施例 1:

生化学的KDM5A阻害アッセイ

384-well white Greiner 784075 (Greiner社) を用いて、代表的な化合物のKDM5A阻害活性をHTRF (登録商標) technology (Cisbio Bioassays社) により評価した。すなわち、被験化合物、対照化合物およびDMSOコントロール (典型的な化合物濃度範囲1 pM~10 μM、DMSO終濃度 (FAC) 0.5%) を、Echo (登録商標) acoustic dispensing platform (Labcyte社) により、384ウェルプレートに添加した。アッセイバッファー (50mM MES、50mM NaCl、1mM TCEP、0.01% v/v Tween 20、0.03% BSA、pH 6.5) に溶かしたKDM5Aタンパク質 ((Nat Chem Biol 12, 531–538 (2016) に記載の方法で製造) (終濃度5–20 nM) 5 μLをウェルに添加し、プレートを25℃で10分~20分間インキュベートした。その後、アッセイバッファーに溶かした、α-ケトグルタル酸 (終濃度100 μM)、ビオチン標識H3K4-Me3基質 (Anaspec社 Cat #AS-64357-1; 終濃度200 nM)、Fe(II) SO₄ (終濃度100 μM*) およびアスコルビン酸 (終濃度2 mM) 5 μLを添加し、プレートを室温で20分間インキュベートした。HTRF検出バッファー (Cisbio Bioassays社 Cat #62SDBRDF) に溶かした抗H3K4-Me2-Eu (K) (Cisbio Bioassays社、Cat #61KA2KAH; 終濃度0.75 nM**) + ストレプトアビジンXL665 (Cisbio Bioassays社、Cat #610SAXLB; 終濃度25 nM**) 10 μLを添加して反応を停止させた。混合物を室温で30分間インキュベートした後、340 nmで励起し、620 nmおよび665 nmの二点で蛍光を測定した。

*終濃度: 10 μLのアッセイバッファーに基づいて計算された終濃度。

**終濃度: 20 μLの検出バッファーに基づいて計算された終濃度。

個々のアッセイプレートの生データ (各ウェルの665 nmおよび620 nmの読み取り値) を分析した。以下の計算により蛍光比率を算出した。

$$\text{比率} = (665 \text{ nm 蛍光} / 620 \text{ nm 蛍光}) \times 10000。$$

DMSOコントロール (最大反応または0%阻害) および1 μMの対照化合物 (最小反応または100%阻害) を用いて、各ウェルの阻害率を、最小および最大のコントロールのウェルの中央値および以下の計算を用いて算出した。

阻害率 (%) = (検体を入れたウェルの比率 - コントロールの最大の比率) / (コントロールの最小の比率 - コントロールの最大の比率) × 100。

化合物のIC₅₀値は、化合物濃度に対して阻害率 (%) をプロットしたグラフから、4パラメータ法を用いて算出した。

[結果]

本化合物は強いKDM5阻害活性を示した。代表的な本化合物のIC₅₀値 (μM) を下表に示す。比較化合物である (R)-N-(1-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパンカルボキサミド (特許文献1 (WO2016057924号のパンフレット) に記載されている実施例29の化合物) のIC₅₀値 (μM) は、0.02 μMであった。

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例番号	IC ₅₀ 値 (μM)
実施例1	0.02
実施例9	0.4
実施例12	0.06
実施例22	0.4
実施例24	0.2
実施例27	1.0
実施例33	0.03
実施例40	0.2
実施例51	0.02
実施例55	0.02
実施例56	0.2
実施例59	0.02
実施例60	0.2
実施例62	0.01
実施例63	0.01
実施例65	0.02
実施例66	0.03
実施例69	0.2
実施例75	0.4
実施例76	0.06
実施例77	0.02
実施例81	0.06

実施例番号	IC ₅₀ 値 (μM)
実施例82	0.03
実施例84	0.03
実施例85	0.02
実施例87	0.04
実施例88	0.07
実施例90	0.05
実施例93	0.2
実施例96	0.03
実施例103	0.2
実施例104	0.04
実施例106	0.04
実施例110	0.05
実施例119	0.3
実施例121	0.04
実施例124	0.04
実施例131	0.01
実施例132	0.04
実施例134	0.004
実施例136	0.05
実施例138	0.8
実施例144	0.02
実施例145	0.09

10

20

30

【0690】

生物学的実施例 2：

ヒト肝ミクロソーム中での代謝安定性

ヒト肝ミクロソーム (BD Gentest Corporation、Cat No. # 452161) の培養は、96ウェルプレートで2連で実施した。各ウェルは、40 μL の 0.1 M リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4)、4.125 mM MgCl₂、0.625 mg/mL 肝ミクロソームおよび試験化合物 (1.25 μM) を含む。37 °C で 5 分間のプレインキュベーション後、0.1 M リン酸カリウム緩衝液に溶かした 5.0 mM NADPH 10 μL を添加して酵素反応を開始した。最終成分濃度は、0.1 M リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4)、1.0 mM NADPH、3.3 mM MgCl₂、0.5 mg/mL 肝ミクロソーム、および試験化合物 (1.0 μM) である。内部標準を含む 200 μL の氷冷アセトニトリルを添加することにより、0 分および 60 分で反応を停止させた。

40

LC-MS / MS 分析は、以下の条件で実施された。

50

【表 2】

LC	システム	ACQUITY UPLC H-Class PLUS System (Waters 社)
	カラム	ACQUITY UPLC BEH C18 Column 2.1mm ID×50mm (Waters 社)
	溶出条件	カラム温度： 25°C 移動相： A：水（0.1%ギ酸） B：アセトニトリル（0.1%ギ酸） グラディエントプログラム： 時間（分） 0 1.20 1.40 1.41 1.50 移動相B（%） 10 90 90 10 10 流速：0.6mL/min
MS	システム	API 4000 (AB Sciex 社)
	条件	エレクトロスプレーイオン化、陽イオンモード、多重反応モニタリングモード

60分での試験化合物の残存率（%）は、以下の式に従って、反応開始後0分および60分で回収されたサンプルのピーク面積比（試験化合物／内部標準）から算出された。

60分での残存率（%）＝60分で回収されたサンプルのピーク面積比／0分で回収されたサンプルのピーク面積比×100

【0691】

[結果]

本発明化合物は、肝代謝に対して安定であった。代表的な本発明化合物のヒト肝ミクロソームでの代謝安定性を以下の表で示す。

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例番号	ヒト肝ミクロソーム 中での代謝安定性 (60分での残存率 (%))
実施例1	95
実施例9	93
実施例12	100
実施例24	101
実施例27	97
実施例33	103
実施例40	103
実施例51	95
実施例59	100
実施例60	102
実施例62	83
実施例65	93
実施例66	89
実施例69	89
実施例75	102
実施例81	100
実施例82	104
実施例84	92
実施例85	98
実施例87	99
実施例88	95
実施例90	100
実施例93	86
実施例96	83
実施例110	85
実施例119	102
実施例121	114
実施例124	97
実施例131	84
実施例136	97
実施例144	101
実施例145	99

10

20

30

40

【0692】

生物学的実施例 3：

マウスにおける脳内濃度

マウス（C57BL/6）に試験化合物を1または3mg/kgで経口投与した。投与2時間後に脳サンプルを回収し、3倍の蒸留水で3倍にホモジナイズした。

LC-MS/MS分析は、以下の条件で実施された。標準キャリブレーションサンプルを同じマトリックスを使用して調製し、同じ方法で分析した。

50

【表 4】

抽出手順		40 μ Lのサンプルを40 μ Lのアセトニトリルおよび内部標準を含む160 μ Lのアセトニトリル／エタノール（7：3）と混合し、混合物を攪拌する。すべてを吸引ろ過用の除タンパクフィルタープレートに移し、ろ液をLCシステムに注入する。
LC	システム	Prominence UFLC _{XR} (Shimadzu Corporation)
	カラム	Shim-pack XR-ODSII 2.0 mm ID $\times$ 75 mm (Shimadzu Corporation)
	溶出条件	カラム温度： 40 $^{\circ}$ C 移動相： A：0.2%ギ酸5mM酢酸アンモニウム水溶液 B：アセトニトリル グラディエントプログラム： 時間（分） 0 1.5 3.0 3.1 4 移動相B（%） 10 90 90 10 10 流速： 0.5 mL/min
MS	システム	API4000 (AB Sciex)
	条件	エレクトロスプレーイオン化、陽イオンモード、多重反応モニタリングモード

標準キャリブレーションサンプルを分析し、ピーク面積比（試験化合物／内部標準）から回帰式を計算した。測定サンプルのピーク面積比を決定し、回帰式に割り当てて、アッセイ値を計算した。

【0693】

[結果]

本発明化合物の非結合脳内濃度は高かった。代表的な本発明化合物の1mg/kgでの2時間後の非結合脳内濃度を以下の表に示す。＊の付いた値は、3mg/kgのデータから比例計算によって算出した。比較化合物（（R）-N-（1-（3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボニル）ピロリジン-3-イル）シクロプロパンカルボキサミド（特許文献1（WO2016057924号のパフレット）に記載されている実施例29の化合物））の2時間での非結合脳内濃度は2.5ng/gであった。

【表 5】

実施例番号	1 m g / k g での 2 時間後の非結合脳内濃度 (ng/g)
実施例1	93.7*
実施例12	10.8
実施例33	62.1
実施例51	55.3
実施例81	21.9
実施例82	57.4
実施例85	76.7
実施例88	39.5*

10

【0694】

製剤例 1:

〔(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル〕 (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン 5 m g 含有錠

20

以下の成分を標準的な方法に従って混合、圧縮して、一錠中に 5 m g の有効成分を含有する錠剤、1 万錠を得ることができる。

- ・〔(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル〕 (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン: 5 0 g
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤): 2 0 g
- ・ステアリン酸マグネシウム (滑沢剤): 1 0 g
- ・結晶セルロース: 9 2 0 g

30

【0695】

製剤例 2:

〔(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル〕 (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メタノン: 5 m g 含有錠

以下の成分を標準的な方法に従って混合、圧縮して、一錠中に 5 m g の有効成分を含有する錠剤、1 万錠を得ることができる。

- ・〔(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル〕 (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) メタノン: 5 0 g
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤): 2 0 g
- ・ステアリン酸マグネシウム (滑沢剤): 1 0 g
- ・結晶セルロース: 9 2 0 g

40

【0696】

製剤例 3:

〔(1R, 5S, 6r) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル〕 (5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン 2 0 m g 含有注射剤

以下の成分を標準的な方法に従って混和した後、標準的な方法に従って滅菌し、5 m L ずつアンプルに充填し、標準的な方法に従って凍結乾燥し、有効成分 2 0 m g を含むアン

50

プル 1 万本を得ることができる。

・ [(1 R , 5 S , 6 r) - 6 - (5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサー 3 - イル] (5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン : 2 0 0 g

・ マンニトール : 2 0 g

・ 蒸留水 : 5 0 L

【産業上の利用可能性】

【 0 6 9 7 】

本化合物は、KDM5 阻害活性を有し、癌、ハンチントン病、アルツハイマー病等の予防剤および／または治療剤として有用である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4178 (2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/4155 (2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
		C 0 7 D	403/14	

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 梅村 周平

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 浅田 正樹

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 ルビンスキー, アナトリー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 2 0, レキシントン, ファイファー レーン 8 6

(72)発明者 チャン, ヤン

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ウェスト フォーティーフィフス ストリート 1 2 0, セブンティーンズ フロア

(72)発明者 ▲高▼橋 秀典

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 2 5 4 0, ラグランジビル, イーマー ドライブ 6 8

(72)発明者 クリロフ, ゴラン

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 1 1 0 1, ロング アイランド シティ, トゥエンティーエイス ストリート 4 2 - 1 2, アpartment 3 7 i

(72)発明者 猪山 大吾

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 4 5 0, リッジウッド, ウッドサイド アベニュー 2 0 7, アpartment D

(72)発明者 コンゼ, カイル

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 5 3 6, カトナ, レイク ロード 8 2

(72)発明者 スベンソン, マッツ

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0 1, ニューヨーク, ウェスト サーティーファースト ストリート 4 3 5, アpartment 4 6 Q

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 特表2010-540675 (JP, A)

特表2002-533440 (JP, A)

特表2017-530984 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

CAplus/REGISTRY (STN)