

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7078807号

(P7078807)

(45)発行日 令和4年5月31日(2022.5.31)

(24)登録日 令和4年5月23日(2022.5.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	5/11 (2006.01)	C 0 7 K	5/11
C 0 7 K	7/06 (2006.01)	C 0 7 K	7/06
A 6 1 K	38/07 (2006.01)	A 6 1 K	38/07
A 6 1 K	38/08 (2019.01)	A 6 1 K	38/08
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04

請求項の数 6 (全207頁)

(21)出願番号 特願2021-570324(P2021-570324)

(86)(22)出願日 令和2年5月27日(2020.5.27)

(65)公表番号 特表2022-525693(P2022-525693
A)

(43)公表日 令和4年5月18日(2022.5.18)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/034670

(87)国際公開番号 WO2020/243155

(87)国際公開日 令和2年12月3日(2020.12.3)

審査請求日 令和3年12月28日(2021.12.28)

(31)優先権主張番号 62/853,457

(32)優先日 令和1年5月28日(2019.5.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(73)特許権者 591003013

エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCH
E AKTIENGESELLSCHA
FTスイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

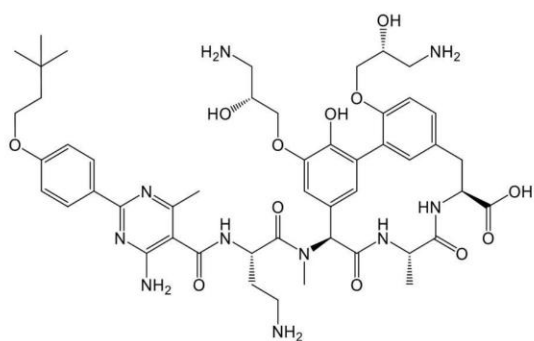
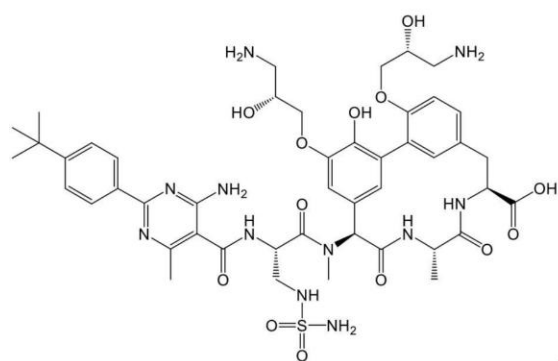
弁理士 落合 康

(72)発明者 キューラー, マイケル フリードリック
トーマスアメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニ
ア州サウス・サンフランシスコ、ディー
最終頁に続く

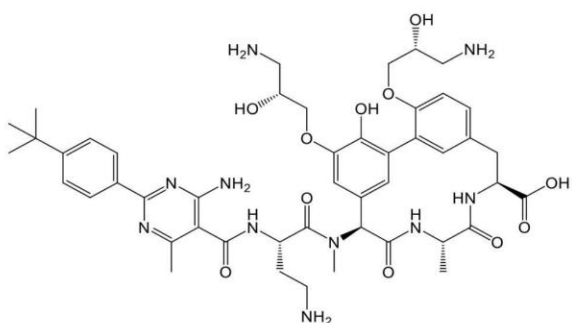
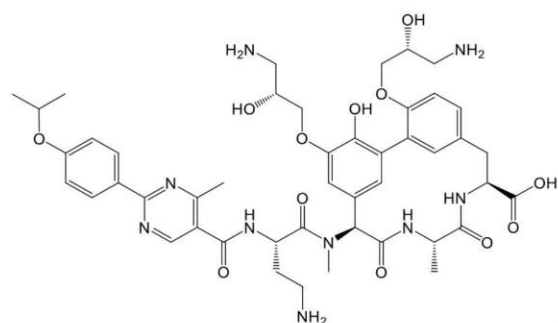
(54)【発明の名称】 大環状広域スペクトル抗生物質

(57)【特許請求の範囲】

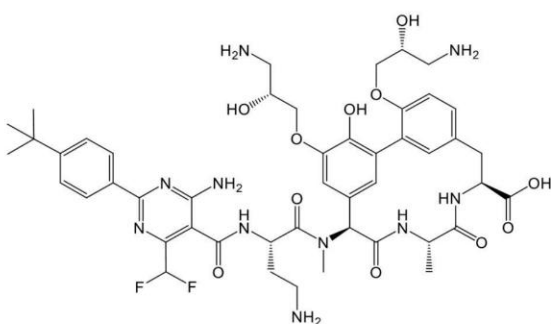
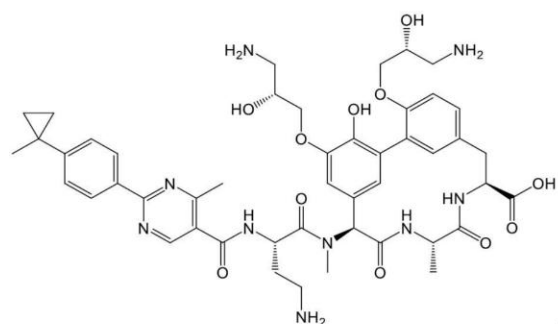
【請求項 1】



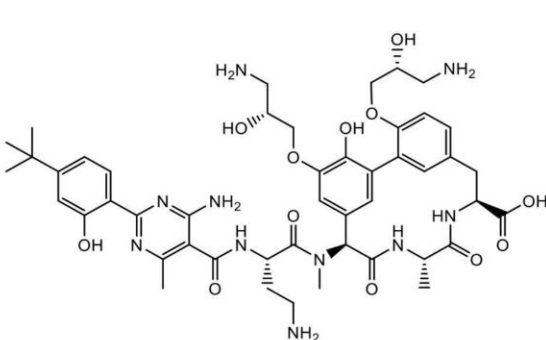
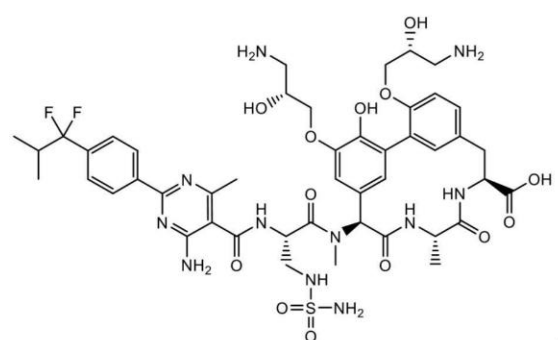
10



20

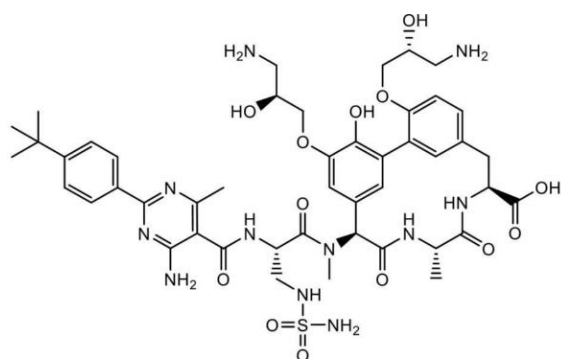
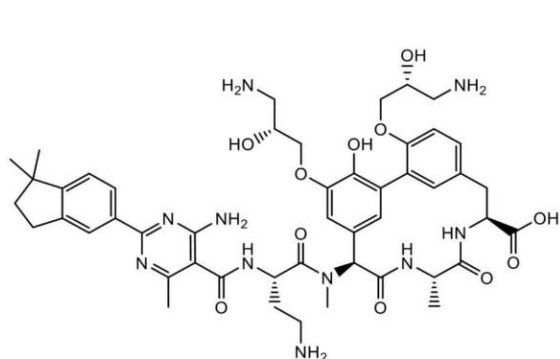


30

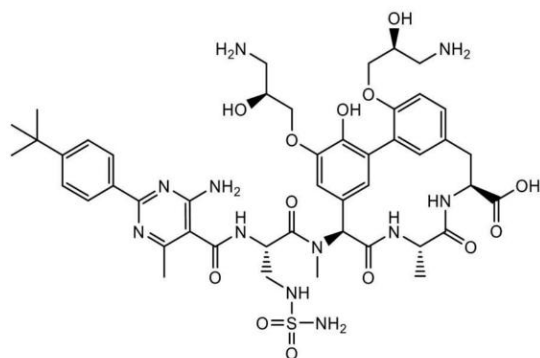
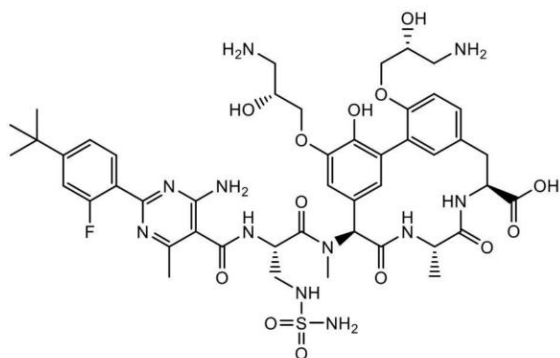


40

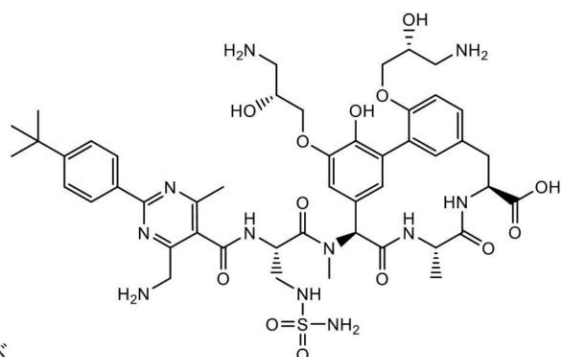
50



10



20



及び

30

からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 2- [[4-アミノ-2- (4-tert-ブチルフェニル) - 6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13.3.1.12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 3】

前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 4-アミノ-2- [[4-アミノ-2- (4-tert-ブチルフェニル) - 6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13.3.1.12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [

50

メチル-〔(2S)-4-アミノ-2-〔〔4-メチル-2-〔4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル〕ピリミジン-5-カルボニル〕アミノ〕ブタノイル〕アミノ〕-10,13-ジオキソ-3,17-ビス〔(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシープロポキシ〕-9,12-ジアザトリシクロ〔13.3.1.12,6〕イコサー-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

前記化合物が、(8S,11S,14S)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-〔メチル-〔(2S)-4-アミノ-2-〔〔2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-アミノ-6-ジフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボニル〕アミノ〕ブタノイル〕アミノ〕-10,13-ジオキソ-3,17-ビス〔(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシープロポキシ〕-9,12-ジアザトリシクロ〔13.3.1.12,6〕イコサー-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年5月28日に出願された米国仮特許出願第62/853,457号の優先権の利益を主張するものであり、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

抗生物質耐性は、現代医学において深刻な増大している現象であり、21世紀の主要な公衆衛生上の懸念として浮上している。例えば、特定の抗菌化合物は、国際特許公開第2018/149419号に記載されており、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。これらの抗菌性化合物のいくつかを表1に示す。

10

20

30

40

50

表 1

化合物番号	構造	名称
254		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサノ-8-カルボキサミド
561-15		rac-(8S, 11S, 14S)-4-(2-アミノエトキシ)-3,18-ジヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18),2,4,6(20),15(19),16-ヘキサノ-8-カルボン酸
563		rac-(8S, 11S, 14S)-4,18-ビス(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18),2,4,6(20),15(19),16-ヘキサノ-8-カルボン酸
582		rac-(8S, 11S, 14S)-N-(シアノメチル)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,17-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサノ-8-カルボキサミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
586		rac-(8S, 11S, 14S)-N-(シアノメチル)-18-メトキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,17-ビス[rac-(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサシ-8-カルボキサミド
633		(8S, 11S, 14S)-14-[[2-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]-メチル-アミノ]-17,18-ビス(2-アミノエトキシ)-N-(シアノメチル)-3-ヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサシ-8-カルボキサミド
638		rac-(8S, 11S, 14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4,6-ジメチル-2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサシ-8-カルボン酸
639		rac-(8S, 11S, 14S)-3,18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(1-エチルシクロプロポキシ)フェニル]-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサシ-8-カルボン酸

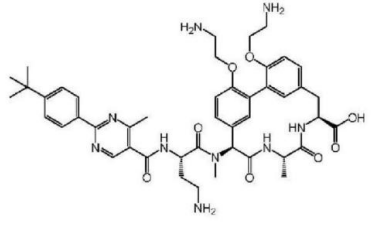
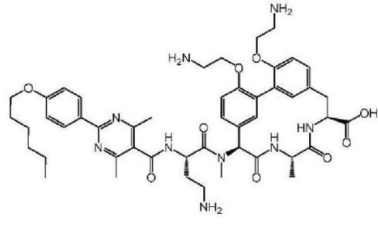
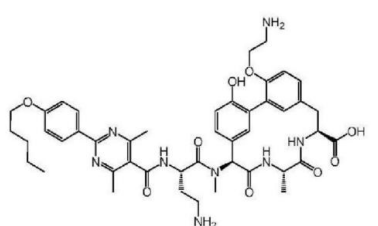
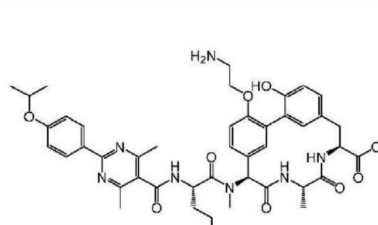
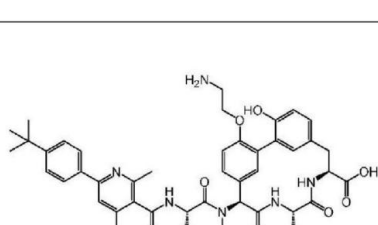
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
6 4 0		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4 1		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-エトキシフェニル)-4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4 2		rac-(8S, 11S, 14S)-3-(2-アミノエトキシ)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4, 6-ジメチル-2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4 3		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-イソプロポキシフェニル)-4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4 4		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[6-(4-tert-ブチルフェニル)-2, 4-ジメチル-ピリミジン-3-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
6 4 5		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12, 6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4 6		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12, 6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4 7		rac-(8S, 11S, 14S)-3, 18-ビス(2-アミノエトキシ)-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[2-(1,1-ジメチルインダノ-5-イル)-4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12, 6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4 8		rac-(8S, 11S, 14S)-18-(2-アミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[rac-(2S)-4-アミノ-2-[[4, 6-ジメチル-2-(4-ペントキシフェニル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12, 6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4 9		rac-(4S, 7S, 10S)-10-(rac-(S)-4-アミノ-2-(2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4, 6-ジメチルピリミジン-5-カルボキサミド)-N-メチルプタニアミド)-26-(2-アミノエトキシ)-7-メチル-12, 6, 9-トリオキソ-12, 13-ジヒドロ-5, 8-ジアザ-1(7, 5)-ベンゾ[d]オキサゾラ-2(1, 3)-ベンゼナシクロデカファン-4-カルボン酸

【0003】

ただし、特定の多剤耐性病原体を処置するには、広域スペクトル抗生物質の更なる新規クラスが依然として必要である。

【発明の概要】

【0004】

細菌感染症の処置等の微生物感染症の処置のための新規な大環状化合物が本明細書に記載されている。様々な実施形態では、本開示は、細菌感染症の処置のためのリボペプチド大環状化合物を提供する。様々な実施形態では、本開示は、細菌感染症の処置のためのアリールマイシンに構造的に関連する化学化合物のクラス及びサブクラスを提供する。様々な

10

20

30

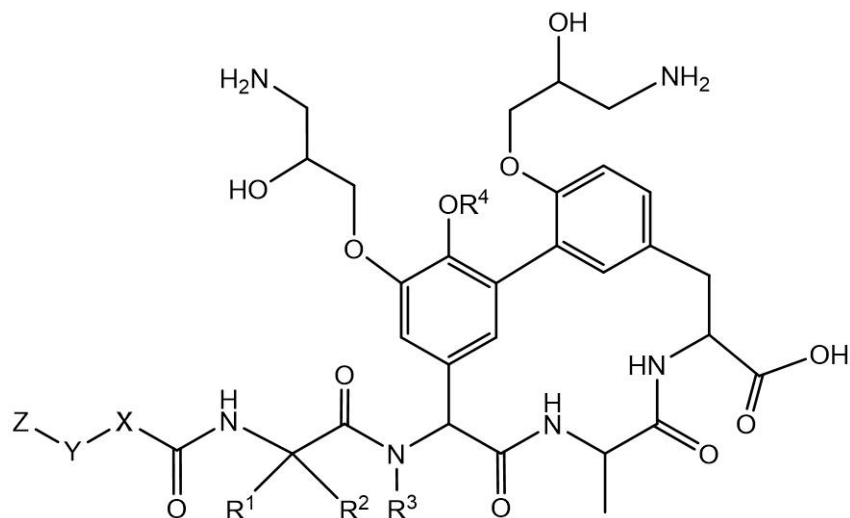
40

50

実施形態では、大環状化合物は、細菌の必須タンパク質である細菌1型シグナルペプチダーゼ（Sp s B）の阻害によって作用する。いくつかの実施形態では、シグナルペプチダーゼは、グラム陰性シグナルペプチダーゼである。いくつかの実施形態では、シグナルペプチダーゼは Lep B である。本発明の化合物は、グラム陰性細菌感染症の処置に有用であり、非発酵性細菌に関連する感染症の処置に特に有用である。

【0005】

本明細書に記載される一態様では、式（I）



式（I）；

（式中、

R^1 は、H、又は1つ、2つ若しくは3つの R^{1a} で置換されていてもよい（ $C_1 - C_6$ ）アルキルであり；

各 R^{1a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-S(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^aOR^a$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$ 、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキレン $-NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(=NR^c)R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリールであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{1a} は一緒になって、オキソを形成しており；

R^2 は、H、 $-NR^cR^d$ 、又は1つ、2つ若しくは3つの R^{2a} で置換されていてもよい（ $C_1 - C_6$ ）アルキルであり；

各 R^{2a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-S(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^aOR^a$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aOR^a$ 、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキレン $-NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(=NR^c)R^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(=NR^a)NR^cR^d$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリールであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{2a} は一緒になって、オキソを形成しており；

R^3 は、H、 $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、又は1つ、2つ若しくは3つの R^{3a} で置換されていてもよい（ $C_1 - C_6$ ）アルキルであり；

各 R^{3a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR$

CR^d 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキレン- NR^cR^d 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^c)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール若しくはヘテロアリーール；又は、同じ炭素上の2つの R^3a は一緒になって、オキソを形成しており；

R^4 は、 H 又は $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルであり；

X は、 (C_1-C_6) アルキレン、 (C_2-C_6) アルケニレン、 (C_2-C_6) アルキニレン、 (C_3-C_7) シクロアルキレン、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンであり；アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン及びヘテロアリーレンは、1つ、2つ、又は3つの R^X で置換されていてもよく；

各 R^X は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ヘテロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アミノアルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキル若しくは $-(\text{C}_2-\text{C}_7)$ ヘテロシクロアルキル；又は、同じ炭素上の2つの R^X は一緒になって、オキソを形成しており；

Y は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 (C_1-C_6) アルキレン、 (C_2-C_6) アルケニレン、 (C_2-C_6) アルキニレン、 (C_3-C_7) シクロアルキレン、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンであり；アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレンは、1つ、2つ、又は3つの R^Y で置換されていてもよく；

各 R^Y は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ヘテロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アミノアルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキル若しくは $-(\text{C}_2-\text{C}_7)$ ヘテロシクロアルキル；又は、同じ炭素上の2つの R^Y は一緒になって、オキソを形成しており；

Z は、 H 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ ヒドロキシアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ アミノアルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ アルキニル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_9)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_7)$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、又はヘテロアリーールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、及びヘテロアリーールは、1つ、2つ、又は3つの R^Z で置換されていてもよく；

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ハロアルキル、 (C_1-C_6) ヘテロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アミノアルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキル若しくは $-(\text{C}_2-\text{C}_7)$ ヘテロシクロアルキルであり；又は同じ炭素上の2つの R^Z は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^{10} は独立して、 H 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ヘテロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アミノアルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリーール、又はヘテロアリーールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシク

10

20

30

40

50

ロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^{10a} で独立して置換されていてもよく；

各 R^{10a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{10a} は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^{11} は独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^{11a} で独立して置換されていてもよく；

各 R^{11a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{11a} は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^{12} 及び R^{13} は独立して、 H 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^{12a} で独立して置換されていてもよく；

又は、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ、2つ、又は3つの R^{12b} で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを形成しており；

各 R^{12a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{12a} は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^{12b} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{12b} は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^a は独立して、 H 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；

各 R^b は独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$

10

20

30

40

50

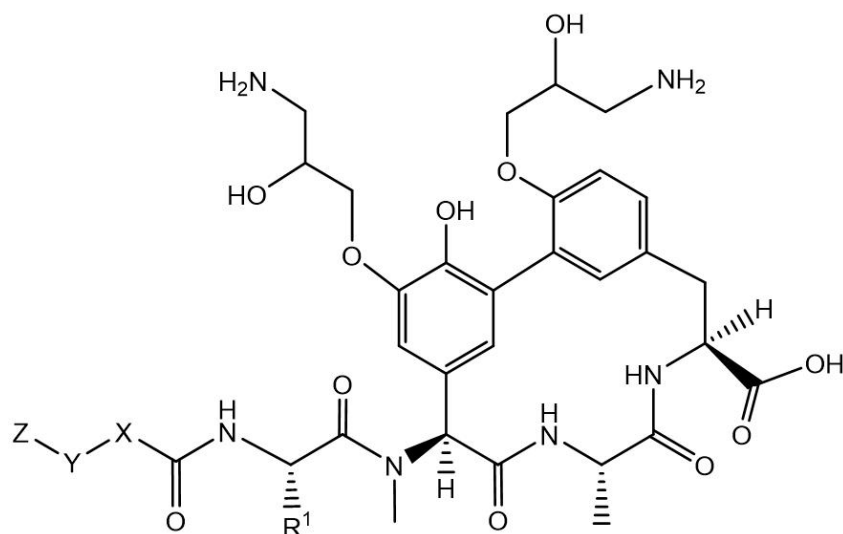
、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；各 R^c 及び R^d は独立して、 H 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；

10

又は、 R^c 及び R^d は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1つ、2つ、又は3つのオキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを形成している）
の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0006】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体のいくつかの実施形態では；化合物は式(Ia)の構造を有する。



20

30

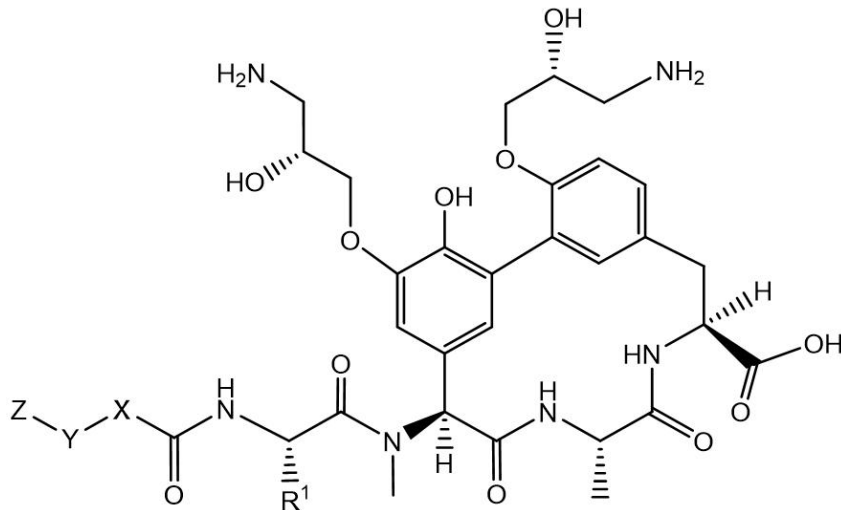
式(Ia)

【0007】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体のいくつかの実施形態では；化合物は式(Ib)の構造を有する。

40

50



式 (I b)

【0008】

本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も本明細書に開示される。

【0009】

哺乳動物に有益な効果を与えるのに十分な頻度及び期間で、有効量の、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中の細菌感染症の処置方法も本明細書に開示されている。

【0010】

哺乳動物に有益な効果を与えるのに十分な頻度及び期間で、有効量の、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における *lepB* 媒介菌感染症の処置方法も本明細書に開示されている。いくつかの実施形態では、細菌感染症は、シュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*)、シュードモナス・アシドボランス (*Pseudomonas acidovorans*)、シュードモナス・アルカリゲネス (*Pseudomonas alcaligenes*)、シュードモナス・プチダ (*Pseudomonas putida*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、エロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophilia*)、大腸菌、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・チフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティデス (*Salmonella enteritidis*)、シゲラ・ディゼンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレキシネリ (*Shigella flexneri*)、シゲラ・ソンネイ (*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、モーガネラ・モーガニイ (*Morganella morganii*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)

、プロビデンシア・アルカリファシエンズ (*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアルティ (*Providencia stuartii*)、
 アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・カルコアセチカス (*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリチカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペスティス (*Yersinia pestis*)、エルシニア・シュードツベルクロシス (*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア (*Yersinia intermedia*)、ボルデテラ・パートシス (*Bordetella pertussis*)、ボルデテラ・パラパートシス (*Bordetella parapertussis*)、ボルデテラ・ブロンキセプトチカ (*Bordetella bronchiseptica*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・パラインフルエンゼ (*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリチカス (*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリチカス (*Haemophilus parahaemolyticus*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、パストツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パストツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ (*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ビブリオ・コレラ (*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリチカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ナイセリア・ゴノレエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンギティジス (*Neisseria meningitidis*)、キングセラ (*Kingella*)、モラクセラ (*Moraxella*)、ガードネセラ・バジナリス (*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス3452Aホモロジー群 (*Bacteroides 3452A homology group*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバラス (*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシイ (*Bacteroides eggerthii*)、バクテロイデス・スプランクニカス (*Bacteroides splanchnicus*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、マイコバクテリウム・ツベルクロシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・レプラエ (*Mycobacterium leprae*)、コリネバクテリウム・ジフテリア (*Corynebacterium diphtheriae*)、コリネバクテリウム・ウルセランス (*Corynebacterium ulcerans*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ストレプトコッ

10

20

30

40

50

カス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・サブロフィティカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・インターメディウス (*Staphylococcus intermedius*)、スタフィロコッカス・ハイカス亜種ハイカス (*Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス (*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス (*Staphylococcus hominis*)、又はスタフィロコッカス・サッカロリチカス (*Staphylococcus saccharolyticus*) が関与する感染症である。治療方法のいくつかの実施形態では、細菌感染症は、アシネトバクター・バウマンニ、クレブシエラ・ニューモニエ、又はシュードモナス・エルギノーザが関与する感染症である。処置方法のいくつかの実施形態では、細菌感染症は、アシネトバクター・バウマンニが関与する感染症である。処置方法のいくつかの実施形態では、細菌感染症は、グラム陰性細菌が関与する感染症である。処置方法のいくつかの実施形態では、該方法は、第2の治療薬を投与することを更に含む。処置方法のいくつかの実施形態では、第2の治療薬は、Sps B又はLep B阻害剤ではない。処置方法のいくつかの実施形態では、第2の治療薬は、アミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン系抗生物質、β-ラクタム系抗生物質、マクロライド系抗生物質、糖ペプチド系抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダプトマイシン又はリネゾリドである。第2の治療薬がβ-ラクタム系抗生物質である、請求項48に記載の方法。β-ラクタム系抗生物質が、ペニシリン、モノバクタム、セファロスポリン、セファマイシン及びカルバペネムから選択される、請求項50に記載の方法。処置方法のいくつかの実施形態では、β-ラクタム系抗生物質は、アズロシリン、アモキシシリン、アンピシリン、ドリペネム、メロペネム、ピアペネム、セファマンドール、イミペネム、メズロシリン、セフメタゾール、セフプロジル、ピペラシリン／タゾバクタム、カルベニシリン、セファクロル、セファロチン、エルタペネム、セファゾリン、セフェピム、セフォニシド、セフォキシチン、セフトジジム、オキサシリン、セフジニル、セフィキシム、セフォタキシム、セフォテタン、セフポドキシム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、ファロペネム、メシリナム、メチシリン、モキサラクタム、チカルシリン、トモペネム、セフトビプロール、セフトロリン、フロモキシセフ、セフピロム (*Cefiprome*) 及びセフォゾプランから選択される。治療方法のいくつかの実施形態では、方法は、β-ラクタマーゼ阻害剤を投与することを更に含む。

【0011】

参照による組み込み

本明細書において言及される全ての刊行物、特許及び特許出願は、各個別の刊行物、特許又は特許出願が、具体的に、及び、個別に、参照により本明細書に組み込まれるものと、あたかも示されたことと同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の詳細な説明】

【0012】

定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるとき、単数形「a (1つの)」、「and (及び)」、及び「the (その)」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「an agent (1つの因子)」への言及は、複数のそのような因子を含み、「the cell (その細胞)」への言及は、当業者に公知の1つ又は複数の細胞 (又は複数の細胞) 及びその均等物等への言及を含む。分子量

10

20

30

40

50

等の物理的特性、又は化学式等の化学的特性のために範囲が本明細書で使用される場合、その中の範囲及び特定の実施形態の全ての組み合わせ及び部分的組み合わせが含まれることが意図される。数又は数値範囲に言及する場合の「約」という用語は、言及される数又は数値範囲が実験の変動性内（又は統計的実験誤差内）にある近似であることを意味し、したがって、数又は数値範囲は、いくつかの例において、記載された数又は数値範囲の1%～15%の間で変化する。「含む（comprising）」という用語（及び「含む（comprise）」又は「含む（comprises）」又は「有する（having）」又は「含む（including）」等の関連する用語）は、他の特定の実施形態、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成、組成物、方法又は過程等の実施形態では、記載された特徴「からなる（consist of）」又は「から本質的になる（consist essentially of）」ことを排除することを意図しない。

10

【0013】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、反対に指定されない限り、以下の用語は以下に示される意味を有する。

【0014】

「アルキル」は、1～約10個の炭素原子、又は1～6個の炭素原子を有する、置換されていてもよい直鎖、又は置換されていてもよい分枝鎖飽和炭化水素モノラジカルを指す。例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル及びヘキシル、並びにより長いアルキル基、例えば、ヘプチル、オクチル等が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れるときは常に、「C₁-C₆アルキル」等の数値範囲は、そのアルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁-C₂₀アルキル、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₉アルキル、C₁-C₈アルキル、C₁-C₇アルキル、C₁-C₆アルキル、C₁-C₅アルキル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₃アルキル、C₁-C₂アルキル又はC₁アルキルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルキル基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、又は-NO₂で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH又は-OMeで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキルはハロゲンで置換されていてもよい。

20

30

40

【0015】

「アルケニル」は、1つ又は複数の炭素-炭素二重結合を有し、2個～約10個の炭素原子、より好ましくは2個～約6個の炭素原子を有する置換されていてもよい直鎖又は置換されていてもよい分岐鎖炭化水素モノラジカルを指す。この基は、二重結合の周りでシス又はトランス立体配置のいずれかであってもよく、両方の異性体を含むと理解されるべきである。例としては、エテニル（-CH=CH₂）、1-プロペニル（-CH₂CH=CH₂）、イソプロペニル [-C(CH₃)=CH₂]、ブテニル、1, 3-ブタジエニル等が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れるときは常に、「C₂-C₆アルケニル」等の数値範囲は、そのアルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本

50

定義は、数値範囲が指定されていない「アルケニル」という用語の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルケニルは、 C_2-C_{20} アルケニル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_9 アルケニル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_7 アルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_5 アルケニル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_3 アルケニル又は C_2 アルケニルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルケニル基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲンで置換されていてもよい。

【0016】

「アルキニル」は、1つ又は複数の炭素-炭素三重結合を有し、2個～約10個の炭素原子、より好ましくは2個～約6個の炭素原子を有する置換されていてもよい直鎖又は置換されていてもよい分岐鎖炭化水素モノラジカルを指す。例としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジイニル等が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れるときは常に、「 C_2-C_6 アルキニル」等の数値範囲は、そのアルキニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルキニルは、 C_2-C_{20} アルキニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_2-C_9 アルキニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_2-C_7 アルキニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_5 アルキニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_2-C_3 アルキニル又は C_2 アルキニルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルキニル基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲンで置換されていてもよい。

【0017】

「アルキレン」は、直鎖又は分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルキレン基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは、ハロゲンで置換されていてもよい。

【0018】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ の基を指し、式中、 R_a は定義されたとおりのアルキル基である。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルコキシ基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、

C F₃、-OH又は-OMeで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルコキシはハロゲンで置換されていてもよい。

【0019】

「アリール」は、水素と、6個〜30個の炭素原子と、少なくとも一つの芳香環とを含む炭化水素環系から誘導される基を指す。アリール基は、単環式、二環式、三環式又は四環式環系であり得、縮合された環系（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合している場合には、アリールは芳香環原子を介して結合されている）又は架橋された環系を含み得る。いくつかの実施形態では、アリールは、6員〜10員のアリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、6員のアリールであるアリール基には、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン及びトリフェニレンの炭化水素環系から誘導されるアリール基が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アリールは、以下に記載されるように、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-C F₃、-OH、-OMe、-NH₂、又は-NO₂で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-C F₃、-OH又は-OMeで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン又はメチルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アリールはハロゲンで置換されていてもよい。

【0020】

「シクロアルキル」は、安定な、部分的に又は完全に飽和した、単環式又は多環式の炭素環式環を指し、縮合された環系（アリール環又はヘテロアリール環と縮合している場合には、シクロアルキルは、非芳香環原子を介して結合されている）又は架橋された環系を含み得る。代表的なシクロアルキルには、3個〜15個の炭素原子（C₃-C₁₅シクロアルキル）、3個〜10個の炭素原子（C₃-C₁₀シクロアルキル）、3個〜8個の炭素原子（C₃-C₈シクロアルキル）、3個〜6個の炭素原子（C₃-C₆シクロアルキル）、3個〜5個の炭素原子（C₃-C₅シクロアルキル）又は3個〜4個の炭素原子（C₃-C₄シクロアルキル）を有するシクロアルキルが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3員〜6員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、5員〜6員のシクロアルキルである。単環式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、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキル又は炭素環としては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン及びビシクロ[3.3.2]デカン、及び7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。部分飽和シクロアルキルとしては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルが挙げられる。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、シクロアルキルは、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-C F₃、-OH、-OMe、-NH₂、又は-NO₂で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-C F₃、-OH又は-OMeで置換されていてもよい。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、シクロアルキルは、ハロゲン又はメチルで置換されていてもよい。
いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、ハロゲンで置換されていてもよい。

【0021】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、ブromo、クロロ、フルオロ又はヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロ又はクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロである。

【0022】

「ハロアルキル」は、上で定義されているとおりの1つ又は複数のハロ基によって置換されている、上で定義されているとおりのアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブromoエチル等を指す。

【0023】

「アミノアルキル」は、1つ以上の-NH₂、例えば、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH(NH₂)CH₃、-CH₂CH(NH₂)CH₃、-CH(NH₂)CH₂CH₃等によって置換されている、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。

【0024】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上の-OH、例えば、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CH(OH)CH₃、-CH(OH)CH₂CH₃等によって置換されている、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。

【0025】

「ヘテロシクロアルキル」は、2個～23個の炭素原子と、窒素、酸素、リン及び硫黄からなる群から選択される1個～8個のヘテロ原子とを含む安定な3員～24員-の部分的に又は完全に飽和した環基を指す。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクロアルキル基は、単環式、二環式、三環式又は四環式の環系であり得、縮合された環系（アリール環又はヘテロアリール環と縮合している場合には、ヘテロシクロアルキルは、非芳香環原子を介して結合されている）又は架橋された環系を含み得、ヘテロシクロアルキル基中の窒素、炭素又は硫黄原子は任意に酸化され得、窒素原子は、任意に四級化され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3員～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、5員～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、5員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、(C₂-C₇)ヘテロシクロアルキルである。このようなヘテロシクロアルキル基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソル-4-イル及び2-オキソ-1, 3-ジオキソル-4-イルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語は、単糖、二糖及びオリゴ糖を含むがこれらに限定されない炭水化物の全ての環形態も含む。特に明記しない限り、ヘテロシクロアルキルは、環中に2個～10個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む）（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことが理解される。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクロアルキルは、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン又はメチルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで置換されていてもよい。

【0026】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ又は複数の骨格原子が炭素以外の原子、例えば酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ ）、硫黄、又はこれらの組み合わせから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに結合している。一態様では、ヘテロアルキルは、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ ）、又は硫黄から選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有する C_1-C_6 ヘテロアルキルである。一態様では、ヘテロアルキルは、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ ）、又は硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子を有する C_1-C_6 ヘテロアルキルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロアルキルは、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ハロゲンで置換されていてもよい。

【0027】

「ヘテロアリール」は、水素原子と、5～13個の炭素原子と、窒素、酸素、リン及び硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香環とを含む5員～14員環系基を指す。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式又は四環式の環系であり得、縮合された環系（シクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環と縮合している場合には、ヘテロアリールは、芳香環原子を介して結合されている）又は架橋された環系を含み得、ヘテロアリール基中の窒素、炭素又は硫黄原子は任意に酸化され得、窒素原子は、任意に四級化され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員～6員ヘテロアリールである。例としては、アゼビニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼビニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキ

シドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロアリアルは、以下に記載されるように、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアル等で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン又はメチルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲンで置換されていてもよい。

【0028】

「オキソ」という用語は $=O$ を意味する。

【0029】

本明細書で使用される「処置する」、「予防する」、「改善する」及び「阻害する」という用語、並びにこれらに由来する単語は、必ずしも100%又は完全な処置、予防、改善又は阻害を意味しない。むしろ、当業者が潜在的な利益又は治療効果を有すると認識する様々な程度の処置、予防、改善及び阻害が存在する。この点において、開示された方法は、哺乳動物における障害の任意のレベルの処置、予防、改善又は阻害の任意の量を提供することができる。例えば、その症候又は症状を含む障害は、例えば、約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、又は約10%減少し得る。さらに、本明細書に開示される方法によって提供される処置、予防、改善又は阻害は、障害、例えば癌又は炎症性疾患の1つ又は複数の症状又は症候の処置、予防、改善又は阻害を含むことができる。また、本明細書において、「処置」、「予防」、「改善」又は「阻害」は、障害、又はその症候若しくは症状の開始を遅延させることを包含する。

【0030】

本明細書で使用される「有効量」又は「治療有効量」という用語は、処置されている疾患又は症状、例えば癌又は炎症性疾患の症候の1つ又は複数がある程度軽減する、投与されている本明細書に開示される化合物の十分な量を指す。いくつかの実施形態では、その結果は、疾患の徴候、症候若しくは原因の減少及び／若しくは軽減、又は生物系の任意のその他の所望される変化である。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患症候の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。いくつかの実施形態では、任意の個々の場合における適切な「有効な」量は、用量漸増研究等の技術を使用して決定される。

【0031】

本明細書で使用される場合、「個体」（処置の対象におけるような）は、哺乳動物と非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物としては、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、例えば類人猿及びサル、非霊長類、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ及びヤギが挙げられる。非哺乳動物としては、例えば、魚及び鳥が挙げられる。

【0032】

「疾患」、「障害」、又は「病状」という用語は互換的に使用され、酵素に作用することによって治療上有益な効果が達成され得るように、疾患又は障害に関与する生化学的機構において細菌のSPアーゼが役割を果たす疾患又は病状を指すために使用される。SPアーゼに「作用する」ことは、SPアーゼへの結合及び／又はSPアーゼの生物活性の阻害を含み得る。

【0033】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、*in vivo*で代謝され得る1つ以上の部分を有する化合物を意味する。例えば、プロドラッグは、エステラーゼ又は他のメカニズムによって*in vivo*で活性薬物に代謝される。プロドラッグ及びその使用の例は、当技術分野において周知である（例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19参照）。プロドラッグは、化合物の最終単離及び精製の際に、又は、精製した化合物をその遊離酸形態又はヒドロキシルで、好適なエステル化剤と個別に反応させることにより、*in situ*で調製することができる。ヒドロキシル基は、カルボン酸との処理を介して、エステルへと変換させることができる。プロドラッグ部分の例としては、置換された及び置換されていない、分岐又は非分岐の低級アルキルエステル部分（例えば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（例えば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール低級アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル）、（例えば、メチル、ハロ又はメトキシ置換基で）置換されたアリール及びアリール低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ低級アルキルアミド及びヒドロキシアミドが挙げられる。

10

【0034】

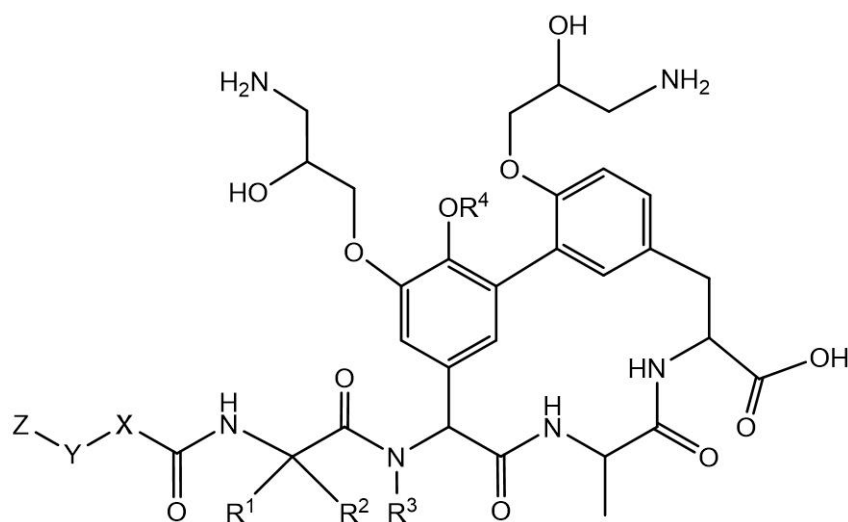
本明細書で使用される「実質的に」という用語は、完全に又はほぼ完全にを意味し、例えば、成分を「実質的に含まない」組成物は、成分を含まないか、又は組成物の任意の関連する機能特性が微量の存在によって影響を受けないほどの微量を含むいずれかであるか、又は化合物が「実質的に純粋」であるとは、無視できるわずかな不純物しか存在しないことである。

20

【0035】

化合物

本明細書に記載される一態様では、式（I）：



30

式（I）；

（式中、

R¹は、H、又は1つ、2つ若しくは3つのR^{1a}で置換されていてもよい（C₁ - C₆）アルキルであり；

各R^{1a}は独立して、ハロゲン、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NO₂、-C(=O)R^b、-NR^aC(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-S(=O)₂R^b、-S(=O)R^b、-S(=O)₂NR^cR^d、-S(=O)NR^cR^d、-NR^aS(=O)₂R^b、-NR^a

50

S (=O)₂NR^cR^d、-NR^aOR^a、-NR^aC (=O)NR^aOR^a、-O (C₁-C₆) アルキレン-NR^cR^d、-NR^aC (=NR^c)R^a、-C (=NR^a)NR^cR^d、-NR^aC (=NR^a)NR^cR^d、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリールであり；又は、同じ炭素上の2つのR^{1a}は一緒になって、オキソを形成しており；

R²は、H、-NR^cR^d、又は1つ、2つ若しくは3つのR^{2a}で置換されていてもよい-(C₁-C₆) アルキルであり；

各R^{2a}は独立して、ハロゲン、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NO₂、-C (=O)R^b、-NR^aC (=O)R^b、-C (=O)OR^a、-C (=O)NR^cR^d、-NR^aC (=O)NR^cR^d、-S (=O)₂R^b、-S (=O)R^b、-S (=O)₂NR^cR^d、-S (=O)NR^cR^d、-NR^aS (=O)₂R^b、-NR^aS (=O)₂NR^cR^d、-NR^aOR^a、-NR^aC (=O)NR^aOR^a、-O (C₁-C₆) アルキレン-NR^cR^d、-NR^aC (=NR^c)R^a、-C (=NR^a)NR^cR^d、-NR^aC (=NR^a)NR^cR^d、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリールであり；又は、同じ炭素上の2つのR^{2a}は一緒になって、オキソを形成しており；

10

R³は、H、-(C₃-C₆) シクロアルキル、又は1つ、2つ若しくは3つのR^{3a}で置換されていてもよい-(C₁-C₆) アルキルであり；

各R^{3a}は独立して、ハロゲン、-CN、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NO₂、-C (=O)R^b、-NR^aC (=O)R^b、-C (=O)OR^a、-C (=O)NR^cR^d、-NR^aC (=O)NR^cR^d、-S (=O)₂R^b、-S (=O)R^b、-S (=O)₂NR^cR^d、-S (=O)NR^cR^d、-NR^aS (=O)₂R^b、-NR^aS (=O)₂NR^cR^d、-NR^aOR^a、-NR^aC (=O)NR^aOR^a、-O (C₁-C₆) アルキレン-NR^cR^d、-NR^aC (=NR^c)R^a、-C (=NR^a)NR^cR^d、-NR^aC (=NR^a)NR^cR^d、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール；又は、同じ炭素上の2つのR^{3a}は一緒になって、オキソを形成しており；

20

R⁴は、H又は-(C₁-C₆) アルキルであり；

Xは、(C₁-C₆) アルキレン、(C₂-C₆) アルケニレン、(C₂-C₆) アルキニレン、(C₃-C₇) シクロアルキレン、(C₂-C₇) ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンであり；アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン及びヘテロアリーレンは、1つ、2つ、又は3つのR^Xで置換されていてもよく；

30

各R^Xは独立して、ハロゲン、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-NO₂、-C (=O)R^b、-C (=O)OR^a、-C (=O)NR^cR^d、-(C₁-C₆) アルキル、-(C₁-C₆) ハロアルキル、-(C₁-C₆) ヘテロアルキル、-(C₁-C₆) ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₆) アミノアルキル、-(C₃-C₇) シクロアルキル若しくは-(C₂-C₇) ヘテロシクロアルキル；又は、同じ炭素上の2つのR^Xは一緒になって、オキソを形成しており；

Yは、結合、-O-、-S-、(C₁-C₆) アルキレン、(C₂-C₆) アルケニレン、(C₂-C₆) アルキニレン、(C₃-C₇) シクロアルキレン、(C₂-C₇) ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンであり；アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレンは、1つ、2つ、又は3つのR^Yで置換されていてもよく；

40

各R^Yは独立して、ハロゲン、-CN、-OR^a、-NR^cR^d、-NO₂、-C (=O)R^b、-C (=O)OR^a、-C (=O)NR^cR^d、-(C₁-C₆) アルキル、-(C₁-C₆) ハロアルキル、-(C₁-C₆) ヘテロアルキル、-(C₁-C₆) ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₆) アミノアルキル、-(C₃-C₇) シクロアルキル若しくは-(C₂-C₇) ヘテロシクロアルキル；又は、同じ炭素上の2つのR^Yは一緒になって、オキソを形成しており；

50

Zは、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_3-C_9)$ シクロアルキル、 $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^Z で置換されていてもよく；

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 (C_1-C_6) ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル若しくは $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキルであり；又は同じ炭素上の2つの R^Z は一緒になって、オキソを形成しており；

10

各 R^{10} は独立して、H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^{10a} で独立して置換されていてもよく；

20

各 R^{10a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{10a} は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^{11} は独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^{11a} で独立して置換されていてもよく；

30

各 R^{11a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{11a} は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^{12} 及び R^{13} は独立して、H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^{12a} で独立して置換されていてもよく；

40

又は、 R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1つ、2つ、又は3つの R^{12b} で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを形成しており；

各 R^{12a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{12a} は一緒になって、オキソを形成しており；

50

各 R^{12b} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{12b} は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^a は独立して、 H 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；

各 R^b は独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；

各 R^c 及び R^d は独立して、 H 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；

又は、 R^c 及び R^d は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1つ、2つ、又は3つのオキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを形成している）

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【0036】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、1つ、2つ又は3つの R^{2a} で置換されていてもよい H 又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 H 又は1つの R^{2a} で置換されていてもよい $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 H 又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は H である。

【0037】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{2a} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(=O)R^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(=O)_2R^b$ 、又は $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{2a} は、独立して、 $-NR^cR^d$ 又は $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である。

【0038】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ、2つ又は3つの R^{3a} で置

換されていてもよいH又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、1つの R^{3a} で置換されていてもよいH又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、H又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はHである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はメチルである。

【0039】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{3a} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(=O)R^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(=O)_2R^b$ 、又は $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{3a} は、独立して、 $-NR^cR^d$ 又は $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である。

10

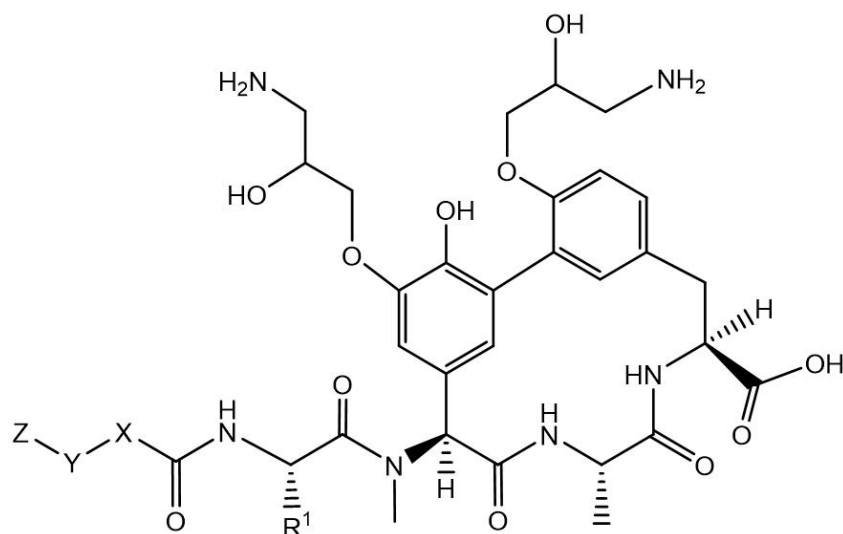
【0040】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はHである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はメチルである。

【0041】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体のいくつかの実施形態では；化合物は式(Ia)の構造を有する。

20



30

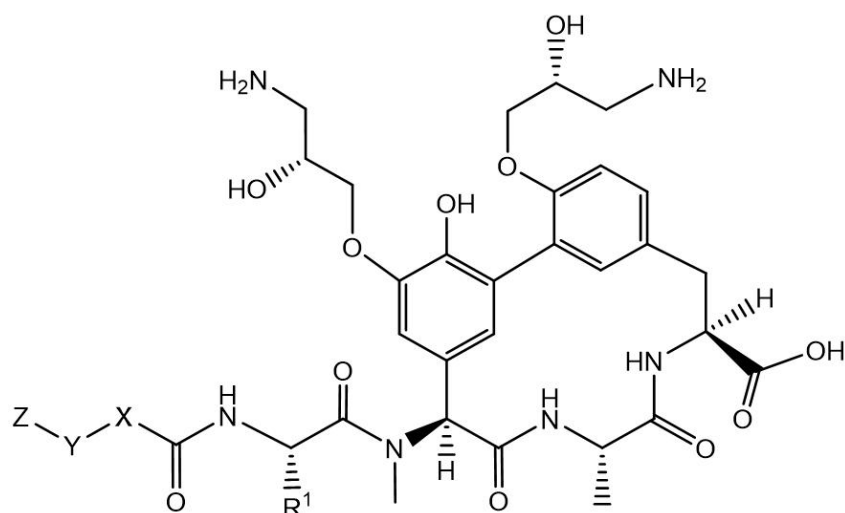
式(Ia)

【0042】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体のいくつかの実施形態では；化合物は式(Ib)の構造を有する。

40

50



式 (I b)

【0043】

式 (I)、(I a) 又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ、2つ又は3つの R^{1a} で置換されていてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルである。式 (I)、(I a) 又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、1つ又は2つの R^{1a} で置換されていてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、1つの R^{1a} で置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH SO_2NH_2$ 又は $-CH_2NH SO_2NH_2$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CH_2CH_2NH_2$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CH_2CH_2NH SO_2NH_2$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CH_2NH SO_2NH_2$ である。

【0044】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{1a} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(=O)R^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(=O)_2R^b$ 、又は $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{1a} は、独立して、 $-NR^cR^d$ 又は $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{1a} は独立して $-NR^cR^d$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{1a} は独立して $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である。

【0045】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つ、2つ、又は3つの R^X で置換されていてもよい $(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレン又はヘテロアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は $(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレン又はヘテロアリーレンであり、1つ又は2つの R^X で置換されていてもよい。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は $(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレン又はヘテロアリーレンであり、1つの R^X で置換されていてもよい。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つ、2つ、又は3つの R^X で置換されていてもよい $(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つ又は2つの R^X で置換されていてもよい $(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b)

の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つの R^X で置換されていてもよい ($C_2 - C_7$) ヘテロシクロアルキレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つ、2つ、又は3つの R^X で置換されていてもよいヘテロアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つ又は2つの R^X で置換されていてもよいヘテロアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つの R^X で置換されていてもよいヘテロアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つ又は2つの R^X で置換されていてもよいピリミジニレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 X は、1つ、2つ、又は3つの R^X で置換されていてもよいピリジニレンである。

10

【0046】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、独立して、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、若しくは $-(C_1 - C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^X が一緒になって、オキソを形成している。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、独立して、 $-NR^cR^d$ 若しくは $-(C_1 - C_6)$ アルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^X が一緒になって、オキソを形成している。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、独立して、 $-NR^cR^d$ 又は $-(C_1 - C_6)$ アルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、独立して、 Cl 、 $-CN$ 、メチル、エチル、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、シクロプロピル、又は3-アミノアゼチジン-1-イルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、独立して、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、メチル、又は $-CH_2NH_2$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、独立して、 $-Cl$ 、メチル、又は $-CH_2NH_2$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、独立して、 $-メチル$ 又は $-CH_2NH_2$ である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、3-アミノアゼチジン-1-イルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^X は、独立して、メチルである。

20

【0047】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y は $-(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレン又はアリーレンであり；それぞれ、1つ、2つ、又は3つの R^Y で置換されていてもよい。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y は $-(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレン又はアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y は $-(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレン又はアリーレンであり；それぞれ、1つ又は2つの R^Y で置換されていてもよい。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y は、1つ、2つ又は3つの R^Y で置換されていてもよいアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y は、1つ又は2つの R^Y で置換されていてもよいアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y は1つの R^Y で置換されていてもよいアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y はアリーレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y は、1つ、2つ又は3つの R^Y で置換されていてもよいフェニレンである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 Y は結合である。

30

40

【0048】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Y は、独立

50

して、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^Y が一緒になって、オキソを形成している。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Y は、独立して、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、又は $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルである。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Y は、独立して、ハロゲン、 $-(C_1-C_6)$ アルキル又は $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルである。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Y は独立してF又は $-OH$ である。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Y はFである。

【0049】

式(I)、(Ia)又は(Ib)のいくつかの実施形態では、ZはH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^2$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^Z で置換されていてもよい。

【0050】

式(I)、(Ia)又は(Ib)のいくつかの実施形態では、Zは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアルキル、 $-(C_3-C_9)$ シクロアルキル、又は $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、1、2、又は3つの R^Z で置換されていてもよい。式(I)、(Ia)又は(Ib)のいくつかの実施形態では、Zは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアルキル、 $-(C_3-C_9)$ シクロアルキル、又は $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよい。式(I)、(Ia)又は(Ib)のいくつかの実施形態では、Zは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアルキル、 $-(C_3-C_9)$ シクロアルキル、又は $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキルである。

【0051】

式(I)、(Ia)又は(Ib)のいくつかの実施形態では、Zは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、又は $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、1、2、又は3つの R^Z で置換されていてもよい。式(I)、(Ia)又は(Ib)のいくつかの実施形態では、Zは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキル

ル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアシル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアシル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアシル、又は $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアシルであり；アシル、シクロアシル及びヘテロアシクロアシルは、1つ又は2つのR^Zで置換されていてもよい。式(I)、(Ia)又は(Ib)のいくつかの実施形態では、Zは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアシル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアシル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアシル、又は $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアシルであり；アシル、シクロアシル及びヘテロアシクロアシルは、1つのR^Zで置換されていてもよい。式(I)、(Ia)又は(Ib)のいくつかの実施形態では、Zは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアシル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアシル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアシル、又は $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアシルである。

【0052】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、又は $-(C_3-C_9)$ シクロアシルであり；アシル及びシクロアシルは、1つ、2つ、又は3つのR^Zで置換されていてもよい。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、又は $-(C_3-C_9)$ シクロアシルであり；アシル及びシクロアシルは、1つ又2つのR^Zで置換されていてもよい。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、又は $-(C_3-C_9)$ シクロアシルであり；アシル及びシクロアシルは、1つのR^Zで置換されていてもよい。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、又は $-(C_3-C_9)$ シクロアシルである。

【0053】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、又は $-(C_3-C_7)$ シクロアシルであり；アシル及びシクロアシルは、1つ、2つ、又は3つのR^Zで置換されていてもよい。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、又は $-(C_3-C_7)$ シクロアシルであり；アシル及びシクロアシルは、1つ又は2つのR^Zで置換されていてもよい。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、又は $-(C_3-C_7)$ シクロアシルであり；アシル及びシクロアシルは、1つのR^Zで置換されていてもよい。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アシル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアシル、又は $-(C_3-C_7)$ シクロアシルである。

【0054】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは $-OR^{10}$ である。

【0055】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、1つ、2つ又は3つのR^Zで置換されていてもよい $-(C_1-C_{12})$ アシルである。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、1つ又は2つのR^Zで置換されていてもよい $-(C_1-C_{12})$ アシルである。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、1つのR^Zで置換されていてもよい $-(C_1-C_{12})$ アシルである。式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物のいくつかの実施形態では、Zは $-(C_1-C_{12})$ アシルである。式(I)、(Ia)、

10

20

30

40

50

又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は 2, 2-ジメチルプロピルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は tert-ブチルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z はイソブチルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^Z で置換された Z は、シクロプロピルメチルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^Z で置換された Z は、シクロブチルメチルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^Z で置換された Z は、1-フルオロ-2-メチルプロピルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、2つの R^Z で置換された Z は、1, 1-ジフルオロ-2-メチルプロピルである。

10

【0056】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つ、2つ又は3つの R^Z で置換されていてもよい (C₁-C₁₂) ハロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよい (C₁-C₁₂) ハロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つの R^Z で置換されていてもよい (C₁-C₁₂) ハロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は (C₁-C₁₂) ハロアルキルである。

【0057】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つ、2つ、又は3つの R^Z で置換されていてもよい (C₃-C₉) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよい (C₃-C₉) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つの R^Z で置換されていてもよい (C₃-C₉) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は (C₃-C₉) シクロアルキルである。

20

【0058】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つ、2つ又は3つの R^Z で置換されていてもよい C₃-C₇ シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよい (C₃-C₇) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、1つの R^Z で置換されていてもよい (C₃-C₇) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は (C₃-C₇) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、Z は、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである。

30

【0059】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Z は、独立して、ハロゲン、-OR¹⁰、-NR¹²R¹³、又は (C₁-C₆) アルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Z は独立して (C₁-C₆) アルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Z は、独立して、メチルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^Z は独立して F である。

40

【0060】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰ は、H、(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) ハロアルキル、又は (C₃-C₇) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰ は、(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) ハロアルキル、又は (C₃-C₇) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰ は、C₁-C₆ アルキル又は C₃-C₇ ハロアルキルである。

50

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰ は、2, 2-ジメチルブチルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰ はイソプロピルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰ はシクロヘキシルである。

【0061】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹¹ は、- (C₁-C₆) アルキル、- (C₁-C₆) ハロアルキル、又は - (C₃-C₇) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹¹ は、- (C₁-C₆) アルキル又は - (C₃-C₇) シクロアルキルである。

【0062】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹² 及び R¹³ は、独立して、H、- (C₁-C₆) アルキル、- (C₁-C₆) ハロアルキル、又は - (C₃-C₇) シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹² 及び R¹³ は、独立して、H、- (C₁-C₆) アルキル又は - (C₃-C₇) シクロアルキルである。

【0063】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、-X-Y-Z は、

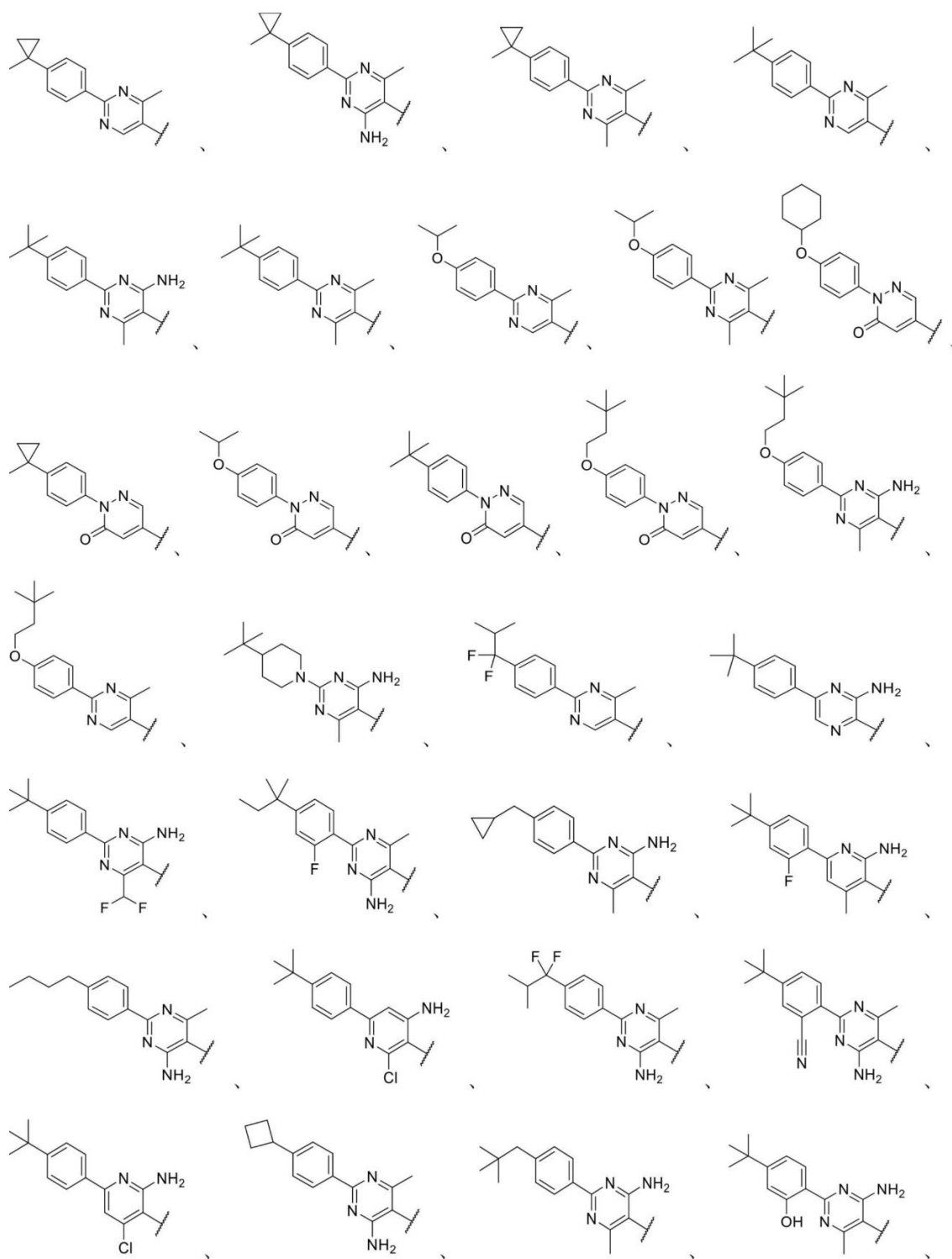
10

20

30

40

50



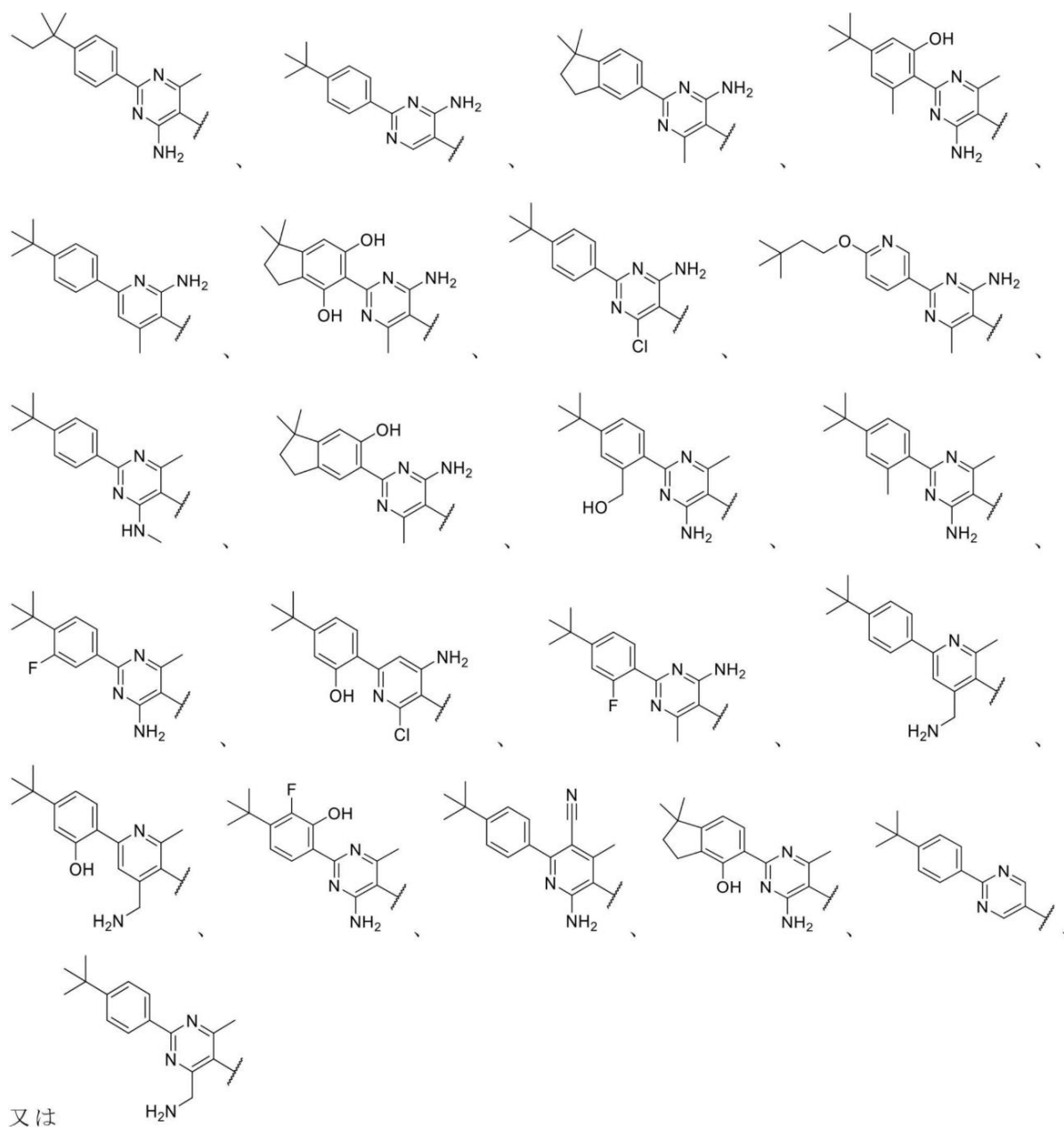
10

20

30

40

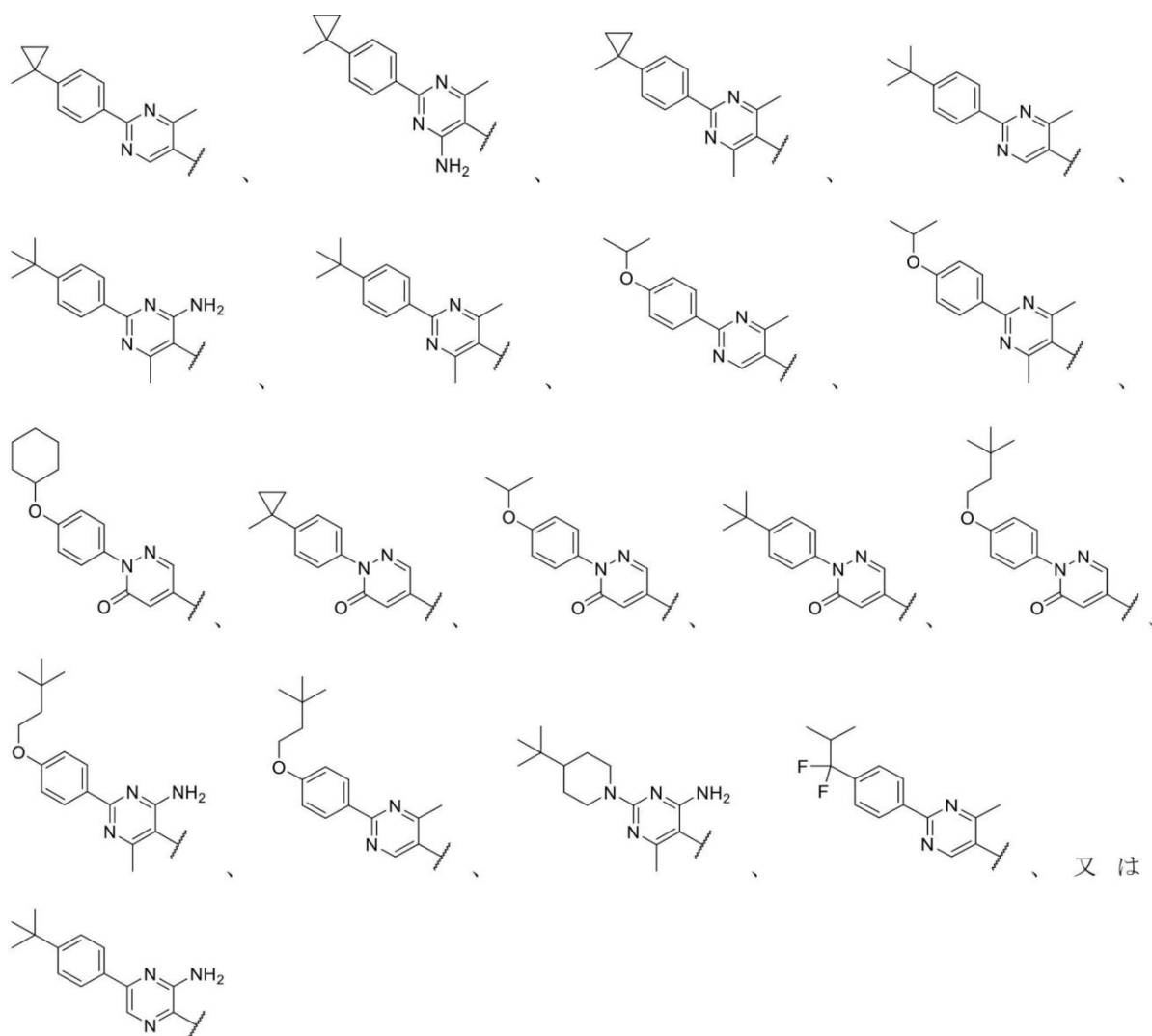
50



である。

【 0 0 6 4 】

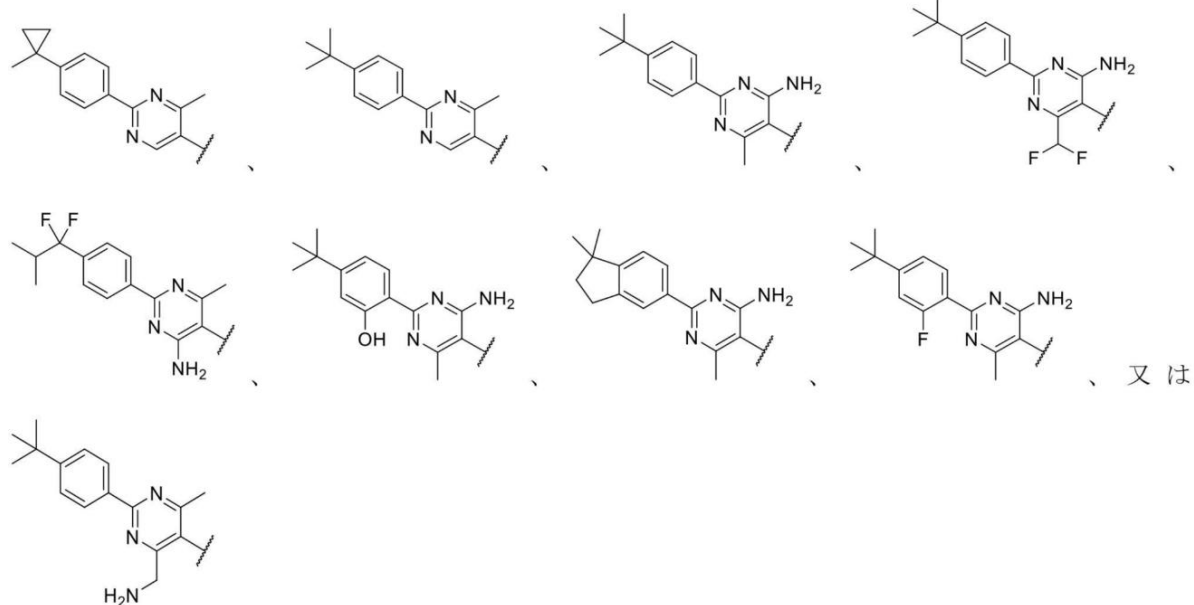
式 (I)、 (I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-Z$ は、



である。

【 0 0 6 5 】

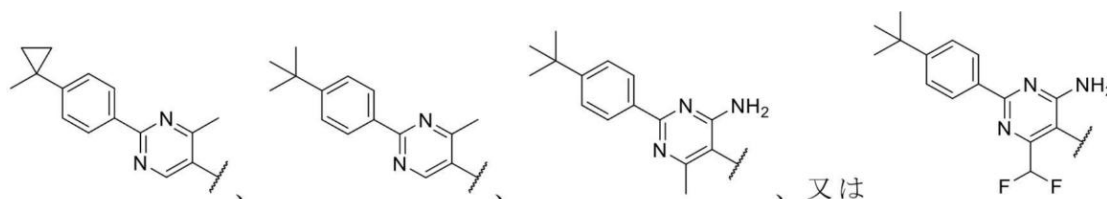
式 (I) 、 (I a) 、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-Z$ は、



である。

【0066】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-Z$ は、

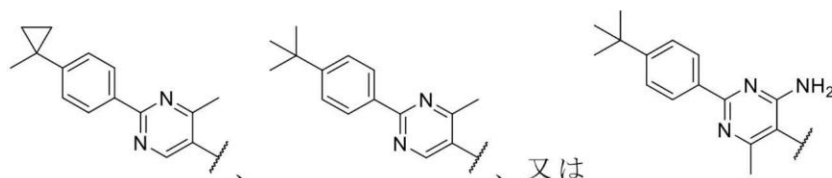


10

である。

【0067】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-Z$ は、



20

である。

【0068】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、又は $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、H 又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は H である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は独立して $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

【0069】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、又は $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は独立して $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

【0070】

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^c 及び R^d は、H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、又は $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^c 及び R^d は、独立して、H 又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^c 及び R^d は H である。式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^c 及び R^d は、独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

40

【0071】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、表 2 の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体から選択される。

50

表 2

実施例番号	構造	名称
1		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2- [[1-(4-tert-ブチルフェニル)-6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル] アミノ] -3-(スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] -10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] -9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
2		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2- [[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] -3-(スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] -10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] -9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
3		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2- [[4-アミノ-2-[4-(3,3-ジメチルブトキシ) フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] -3-(スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] -10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] -9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
4		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2- [[1-[4-(3,3-ジメチルブトキシ) フェニル]-6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル] アミノ] -3-(スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] -10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] -9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸

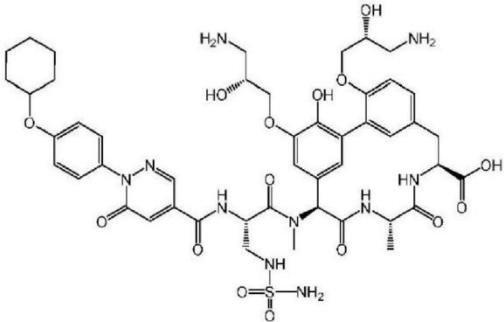
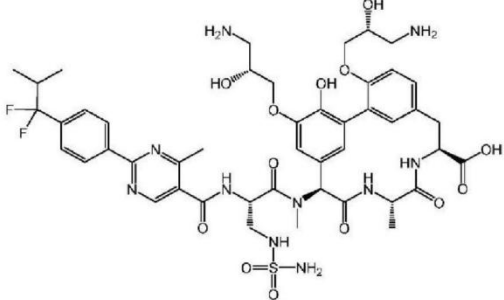
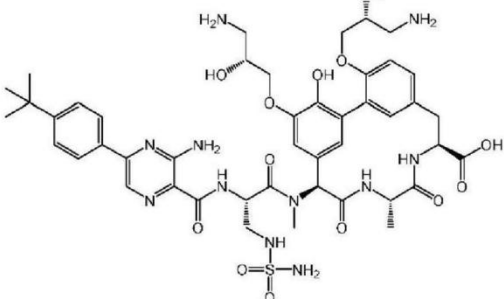
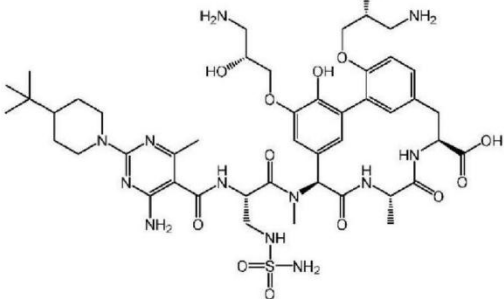
10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
5		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2- [[4-メチル-2- [4-(1-メチルシクロプロピル) フェニル] ピリミジン-5-カルボニル] アミノ]-3-(スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸
6		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2- [[4-アミノ-6-メチル-2- [4-(1-メチルシクロプロピル) フェニル] ピリミジン-5-カルボニル] アミノ]-3-(スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸
7		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2- [[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ]-3-(スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸
8		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2- [[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ]-3-(スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸

実施例番号	構造	名称
9		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2-[[1-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
10		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2-[[2-[4-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
11		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2-[[3-アミノ-5-(4-tert-ブチルフェニル)ピラジン-2-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
12		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S)-2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチル-1-ピペリジル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸

10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
13		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S) - 2- [[2- (4-イソプロポキシフェニル) - 4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
14		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S) - 2- [[2- (4-イソプロポキシフェニル) - 4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
15		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S) - 2- [[2- (4-イソプロポキシフェニル) - 4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
16		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2S) - 2- [[2- (4-イソプロポキシフェニル) - 4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸

10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
17		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 4-アミノ-2- [[1- (4-tert-ブチルフェニル) - 6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸
18		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 4-アミノ-2- [[4-アミノ-2- [4- (3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] - 6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸
19		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 4-アミノ-2- [[2- (4-tert-ブチルフェニル) - 4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸
20		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 4-アミノ-2- [[2- (4-イソプロポキシフェニル) - 4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸

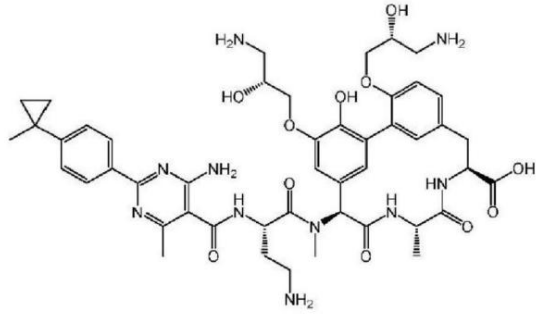
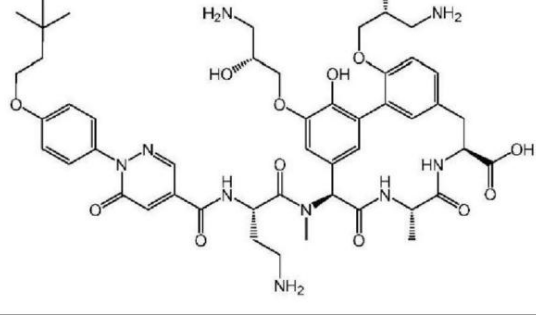
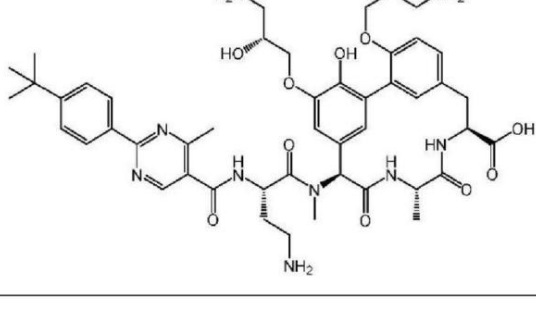
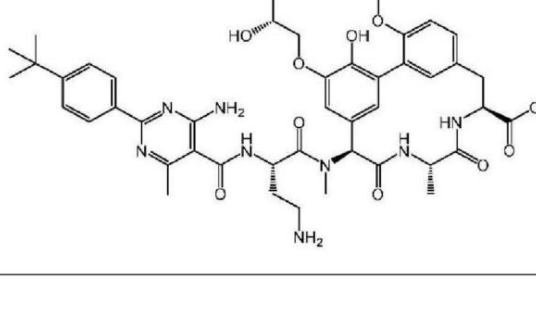
10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
2 1		(8S, 11S, 14S) -18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-6-メチル-2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸
2 2		(8S, 11S, 14S) -18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[1-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル]-6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸
2 3		(8S, 11S, 14S) -18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸
2 4		(8S, 11S, 14S) -18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸

10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
25		(8S, 11S, 14S)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチル-1-ピペリジル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサセン-8-カルボン酸
26		(8S, 11S, 14S)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[1-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサセン-8-カルボン酸
27		(8S, 11S, 14S)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[2-[4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル]-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサセン-8-カルボン酸
28		(8S, 11S, 14S)-18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサ-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサセン-8-カルボン酸

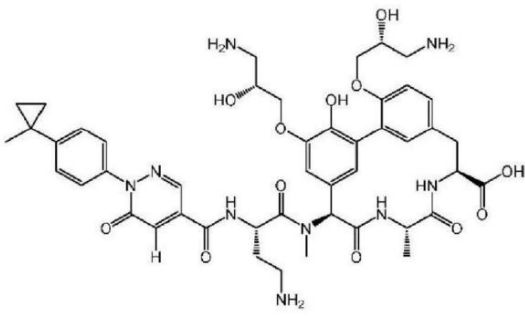
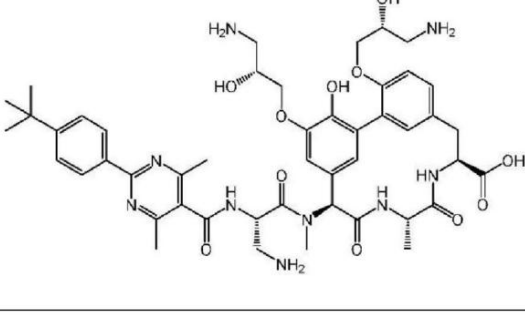
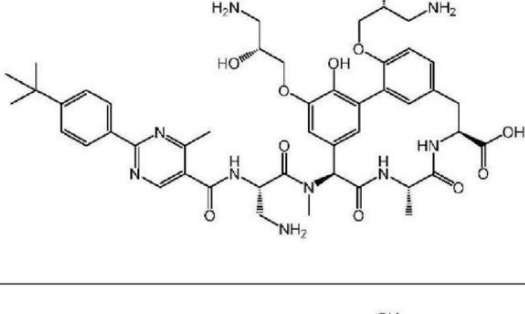
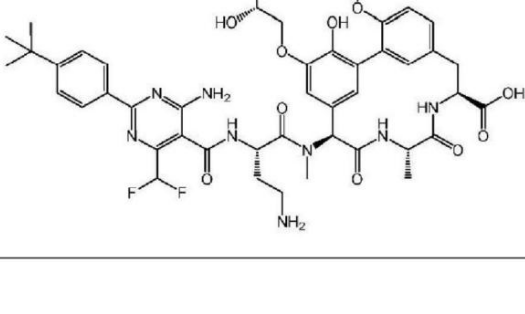
10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
29		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 4-アミノ-2- [[1- [4- (1-メチルシクロプロピル) フェニル] - 6-オキソ-ピリダジン-4-カルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
30		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 3-アミノ-2- [[2- (4-tert-ブチルフェニル) - 4, 6-ジメチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
31		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 3-アミノ-2- [[2- (4-tert-ブチルフェニル) - 4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
32		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 4-アミノ-2- [[2- (4-tert-ブチルフェニル) - 4-アミノ-6-ジフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸

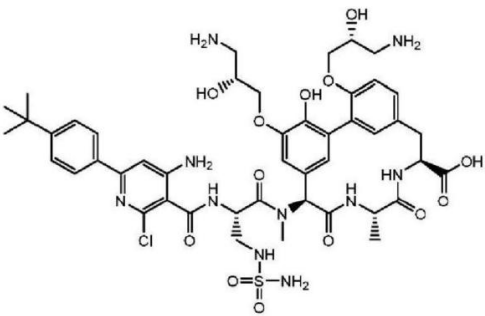
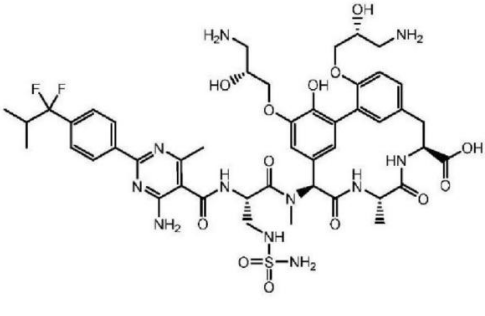
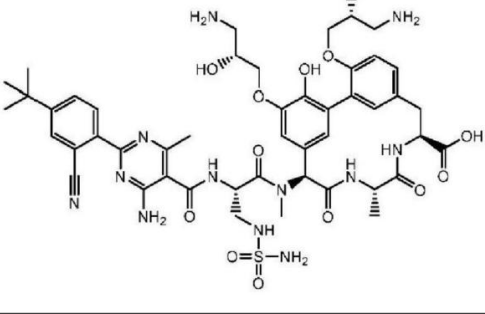
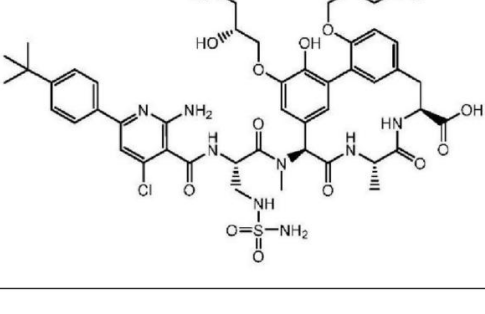
10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
37		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[[4-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-クロロピリジン-3-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチル-アミノ]-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12, 6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
38		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[[4-アミノ-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-6-メチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチル-アミノ]-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12, 6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
39		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチル-2-シアノフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチル-アミノ]-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12, 6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
40		(8S, 11S, 14S)-14-[[[(2S)-2-[[[2-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-クロロピリジン-3-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチル-アミノ]-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12, 6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸

10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
4 1		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2 - [[4 - アミノ - 2 - (4 - シクロブチルフェニル) - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル - アミノ] - 3, 17 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 18 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー - 1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16 - ヘキサン - 8 - カルボン酸
4 2		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2 - [[4 - アミノ - 2 - (4 - (2, 2 - ジメチルプロピル) フェニル) - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル - アミノ] - 3, 17 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 18 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー - 1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16 - ヘキサン - 8 - カルボン酸
4 3		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 4 - アミノ - 2 - [[4 - アミノ - 2 - (4 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル - アミノ] - 3, 17 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 18 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー - 1 (19), 2 (20), 3, 5, 15, 17 - ヘキサン - 8 - カルボン酸
4 4		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2 - [[4 - アミノ - 2 - (4 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル - アミノ] - 3, 17 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 18 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー - 1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16 - ヘキサン - 8 - カルボン酸

10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
49		(8S, 11S, 14S) - 14 - [[(2S) - 2 - [[2-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル) - 4-メチル-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル-アミノ] - 3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸
50		(8S, 11S, 14S) - 14 - [[(2S) - 2 - [[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル) - 6-メチル-ピリジン-5-カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル-アミノ] - 3 - [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 17- [(2S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (19), 2 (20), 3, 5, 15, 17-ヘキサン-8-カルボン酸
51		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14 - [メチル-[(2S) - 2 - [[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル) - 2-クロロ-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸
52		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14 - [メチル-[(2S) - 2 - [[4-アミノ-2-(4,6-ジヒドロキシ-1,1-ジメチル-インダン-5-イル) - 6-メチル-ピリジン-5-カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロボキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサン-8-カルボン酸

10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
5 3		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2 - [[4 - アミノ - 2 - (4 - t e r t - プチルフェニル) - 6 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル - アミノ] - 3, 17 - ビス [[(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 18 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ - 1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16 - ヘキサン - 8 - カルボン酸
5 4		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2 - [[4 - アミノ - 2 - [6 - (3, 3 - ジメチルブトキシ) - 3 - ピリジル] - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル - アミノ] - 3, 17 - ビス [[(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 18 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ - 1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16 - ヘキサン - 8 - カルボン酸
5 5		(8 S, 11 S, 14 S) - 18 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 14 - [メチル - [(2 S) - 4 - アミノ - 2 - [[4 - アミノ - 2 - (4 - t e r t - プチルフェニル) - 6 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] プタノイル] アミノ] - 10, 13 - ジオキソ - 3, 17 - ビス [[(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 9, 12 - ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ - 1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16 - ヘキサン - 8 - カルボン酸
5 6		(8 S, 11 S, 14 S) - 3, 17 - ビス [[(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 14 - [[(2 S) - 2 - [[2 - (4 - t e r t - プチルフェニル) - 4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル - アミノ] - 18 - ヒドロキシ - 11 - メチル - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ - 1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16 - ヘキサン - 8 - カルボン酸

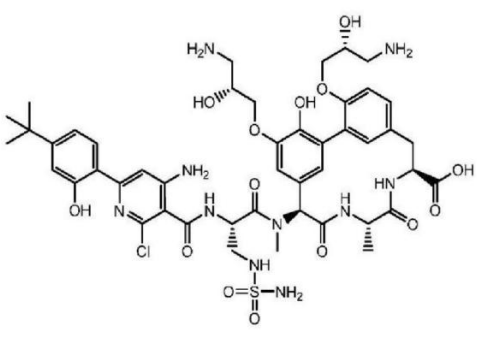
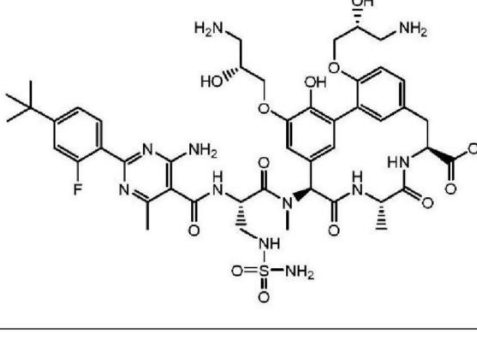
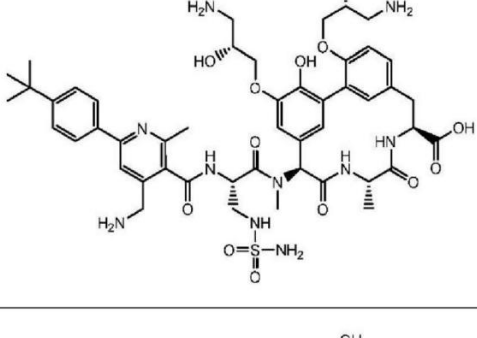
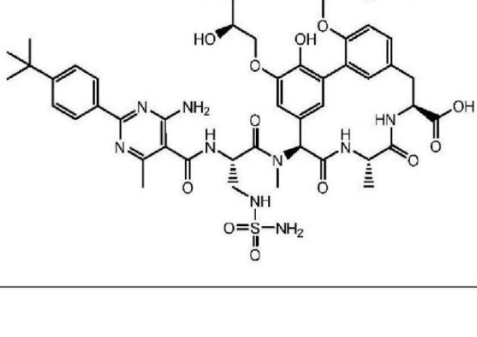
10

20

30

40

実施例番号	構造	名称
57		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-2-[[4-アミノ-2-(6-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-インダール-5-イル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10,13-ジオキソ-3,17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサノ-8-カルボン酸
58		(8S, 11S, 14S) - 14-[[(2S) - 2 - [[4-アミノ-2-[4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル]フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチルアミノ]-3,17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-18-ヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサノ-8-カルボン酸
59		(8S, 11S, 14S) - 14-[[(2S) - 2 - [[4-アミノ-2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチルアミノ]-3,17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-18-ヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサノ-8-カルボン酸
60		(8S, 11S, 14S) - 14-[[(2S) - 2 - [[4-アミノ-2-(4-tert-ブチル-3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチルアミノ]-3,17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-18-ヒドロキシ-11-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18),2(20),3,5,15(19),16-ヘキサノ-8-カルボン酸

実施例番号	構造	名称
6 1		(8 S, 11 S, 14 S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル-[(2 S) - 2- [[4-アミノ-2- (4-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) - 2-クロロピリジン-3-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 2		(8 S, 11 S, 14 S) - 14- [[(2 S) - 2- [[4-アミノ-2- (4-tert-ブチル-2-フルオロフェニル) - 6-メチルピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル-アミノ] - 3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 3		(8 S, 11 S, 14 S) - 3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ] - 14- [[(2 S) - 2- [[4- (アミノメチル) - 6- (4-tert-ブチルフェニル) - 2-メチルピリジン-3-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル-アミノ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
6 4		(8 S, 11 S, 14 S) - 14- [[(2 S) - 2- [[4-アミノ-2- (4-tert-ブチルフェニル) - 6-メチルピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル-アミノ] - 3, 17-ビス [(2 S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸

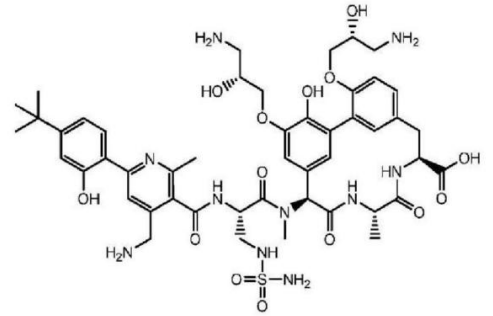
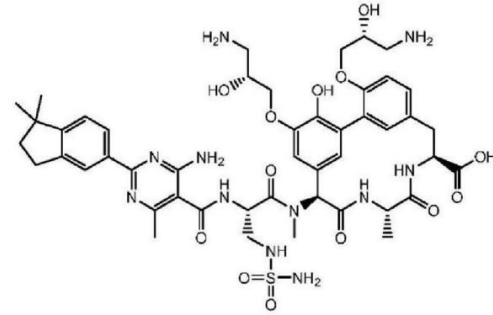
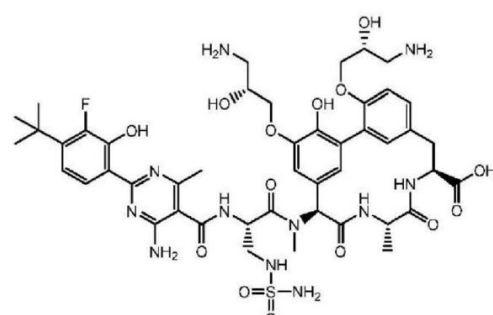
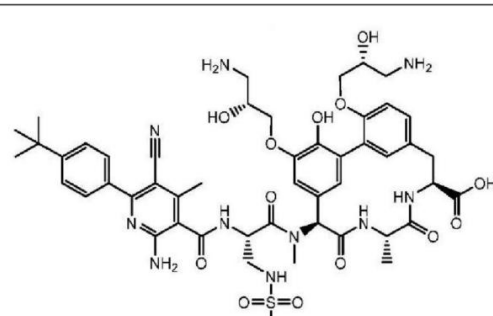
10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
6 5		(8 S, 11 S, 14 S) - 3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 14 - [[(2 S) - 2-[[4- (アミノメチル) - 6- (4-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-フェニル) - 2-メチル-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] -メチル-アミノ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (19), 2 (20), 3, 5, 15, 17-ヘキサ-8-カルボン酸
6 6		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2- [[4-アミノ-2- (1, 1-ジメチルインダン-5-イル) - 6-メチル-ピリジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] -メチル-アミノ] - 3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸
6 7		(8 S, 11 S, 14 S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14 - [メチル-[(2 S) - 2- [[4-アミノ-2- (4-tert-ブチル-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) - 6-メチル-ピリジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸
6 8		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2- [[2-アミノ-6- (4-tert-ブチルフェニル) - 5-シアノ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] -メチル-アミノ] - 3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (19), 2 (20), 3, 5, 15, 17-ヘキサ-8-カルボン酸

10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
69		(8S, 11S, 14S) - 14- [[(2S) - 2- [[4-アミノ-2- (4-tert-ブチルフェニル) - 6- (ジフルオロメチル) ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] -メチル-アミノ] - 3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシー-プロポキシ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
70		(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2S) - 2- [[4-アミノ-2- (4-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-インダノン-5-イル) - 6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシー-プロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
71		(8S, 11S, 14S) - 3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシー-プロポキシ] - 14- [[(2S) - 2- [[2- (4-tert-ブチルフェニル) ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] -メチル-アミノ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸
72		(8S, 11S, 14S) - 3, 17-ビス [(2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシー-プロポキシ] - 14- [[(2S) - 2- [[4- (アミノメチル) - 2- (4-tert-ブチルフェニル) - 6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル] アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] -メチル-アミノ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサ-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサノ-8-カルボン酸

10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称
7 3		(8 S, 11 S, 14 S) - 3, 17-ビス [(2 S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシープロポキシ] - 14 - [[(2 S) - 4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル] - メチル-アミノ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (19), 2 (20), 3, 5, 15, 17-ヘキサ-8-カルボン酸
7 4		(8 S, 11 S, 14 S) - 3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシープロポキシ] - 14 - [[(2 S) - 4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル] - メチル-アミノ] - 18-メトキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸
7 5		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル-アミノ] - 3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシープロポキシ] - 18-メトキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸
7 6		(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [[(2 S) - 2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ] - 4- (スルファモイルアミノ) ブタノイル] - メチル-アミノ] - 3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシープロポキシ] - 18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサ-8-カルボン酸

【0072】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体であり、該化合物は (8 S, 11 S, 14 S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14- [メチル- [(2 S) - 2- [[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ] - 3- (スルファモイルアミノ) プロパノイル]アミノ] - 10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス [(2 R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシープロポキシ] - 9, 12-ジアザトリシクロ [13. 3. 1. 12, 6] イコサー-1 (18), 2 (20), 3, 5, 15 (19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である。

10

20

30

40

50

【0073】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体であり、該化合物は (8 S, 1 1 S, 1 4 S) - 1 8 - ヒドロキシ - 1 1 - メチル - 1 4 - [メチル - [(2 S) - 2 - [[4 - メチル - 2 - [4 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル] ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 1 0, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 7 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシープロポキシ] - 9, 1 2 - ジアザトリシクロ [1 3. 3. 1. 1 2, 6] イコサー 1 (1 8), 2 (2 0), 3, 5, 1 5 (1 9), 1 6 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸である。

【0074】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体であり、該化合物は (8 S, 1 1 S, 1 4 S) - 1 8 - ヒドロキシ - 1 1 - メチル - 1 4 - [メチル - [(2 S) - 4 - アミノ - 2 - [[4 - アミノ - 2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] - 1 0, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 7 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシープロポキシ] - 9, 1 2 - ジアザトリシクロ [1 3. 3. 1. 1 2, 6] イコサー 1 (1 8), 2 (2 0), 3, 5, 1 5 (1 9), 1 6 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸である。

【0075】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体であり、該化合物は (8 S, 1 1 S, 1 4 S) - 1 8 - ヒドロキシ - 1 1 - メチル - 1 4 - [メチル - [(2 S) - 4 - アミノ - 2 - [[4 - メチル - 2 - [4 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル] ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] - 1 0, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 7 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシープロポキシ] - 9, 1 2 - ジアザトリシクロ [1 3. 3. 1. 1 2, 6] イコサー 1 (1 8), 2 (2 0), 3, 5, 1 5 (1 9), 1 6 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸である。

【0076】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体であり、該化合物は (8 S, 1 1 S, 1 4 S) - 1 8 - ヒドロキシ - 1 1 - メチル - 1 4 - [メチル - [(2 S) - 4 - アミノ - 2 - [[2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 4 - アミノ - 6 - ジフルオロメチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] ブタノイル] アミノ] - 1 0, 1 3 - ジオキソ - 3, 1 7 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシープロポキシ] - 9, 1 2 - ジアザトリシクロ [1 3. 3. 1. 1 2, 6] イコサー 1 (1 8), 2 (2 0), 3, 5, 1 5 (1 9), 1 6 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸である。

【0077】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体であり、化合物は (8 S, 1 1 S, 1 4 S) - 1 4 - [[(2 S) - 2 - [[4 - アミノ - 2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボニル] アミノ] - 3 - (スルファモイルアミノ) プロパノイル] - メチル - アミノ] - 3, 1 7 - ビス [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシープロポキシ] - 1 8 - ヒドロキシ - 1 1 - メチル - 1 0, 1 3 - ジオキソ - 9, 1 2 - ジアザトリシクロ [1 3. 3. 1. 1 2, 6] イコサー 1 (1 8), 2 (2 0), 3, 5, 1 5 (1 9), 1 6 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸である。

【0078】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、プロドラッグの形態である。いくつかの実施形態は、in vivoで他のメカニズムを介して活性型に変換される、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物のプロドラッグを含む。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、本発明の化合物類は、本明細書の式のいずれかを有するプロドラッグである。

【0079】

本明細書に開示されている化合物の更なる形態

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載される化合物は、1つ又は複数の二重結合を有する。本明細書に提示される化合物は、全てのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（E）及びツザメン（Z）異性体、並びにこれらの対応する混合物を含む。いくつかの状況において、本明細書中に記載される化合物は、1つ又は複数のキラル中心を有し、各中心は、R配置又はS配置で存在する。本明細書に記載される化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマー及びエピマー形態、並びにこれらの対応する混合物を含む。本明細書で提供される化合物及び方法の更なる実施形態では、単一の調製工程、組み合わせ、又は相互変換から生じるエナンチオマー及び／又はジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて1対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、解離性錯体（*dissociable complex*）が好ましい。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性等）を有し、これらの相違点を利用することによって分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、又は好ましくは、溶解度の違いに基づく分離／分解技術によって分離される。いくつかの実施形態では、光学的に純粋なエナンチオマーは、次いで、分割剤とともに回収する。

【0080】

標識された化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体標識された形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、このような同位体標識された化合物を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、このような同位体標識された化合物を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ又は複数の原子が、通常自然において見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられているという事実を別にすれば、本明細書で引用された化合物と同一である、同位体標識された化合物を含む。本明細書に記載する化合物、又はその溶媒和物若しくは立体異性体中に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 2H 、 3H 、 13C 、 14C 、 15N 、 18O 、 17O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 及び 36Cl が挙げられる。ある種の同位体標識された化合物、例えば 3H 、 14C 等の放射性同位体がその中に組み込まれたものは、薬物及び／又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、 3H 、及び炭素- 14 、すなわち、 14C 同位体は、それらの調製の容易さ及び検出能の点から特に好ましい。さらに、重水素、すなわち、 2H 等の重い同位体による置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えば、インビボ半減期が長くなるか又は必要な投薬量は少なくなり、結果として特定の治療的利点をもたらされる。いくつかの実施形態では、同位体標識された化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体は、任意の適切な方法によって調製される。

【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載される化合物は、発色団又は蛍光部分、生物発光標識又は化学発光標識の使用を含むがこれらに限定されない他の手段によって標識される。

【0082】

薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、それらの薬学的に許容される塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容される塩を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、医薬組成物としてそのような薬学的に許容される塩を投与することによって疾患を処置する方法を含む。

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性又は塩基性基を有し、それ故（therefor）、多数の無機又は有機塩基、並びに無機及び有機酸のいずれとも反応して、薬学的に許容される塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に開示される化合物の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、又はその遊離形態の精製された化合物を適切な酸若しくは塩基と別個に反応させ、このようにして形成された塩を単離することによって調製される。

10

【0083】

薬学的に許容される塩の例としては、本明細書に記載の化合物を鉱物、有機酸、又は無機塩基と反応させることによって調製される塩が挙げられ、そのような塩には、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプロン酸、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸、ジグルコン酸、リン酸二水素、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヘキシン-1, 6-ジオエート、ヒドロキシ安息香酸、 γ -ヒドロキシ酪酸、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、安息香酸メチル、リン酸一水素、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオレート、フタル酸エステル、フェニル酢酸、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸ウンデコネート、及びキシレンスルホン酸塩が含まれる。

20

30

【0084】

さらに、本明細書に記載の化合物は、化合物の遊離塩基形態を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸等の無機酸；並びに酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ- [2. 2. 2] オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、及びムコン酸等の有機酸を含むが、これらに限定されない薬学的に許容される無機酸又は有機酸と反応させることによって形成される薬学的に許容される塩として調製することができる。

40

【0085】

いくつかの実施形態では、遊離酸基を含む本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩等の適切な塩基と、アンモニアと

50

、又は薬学的に許容される有機第一級、第二級、第三級若しくは第四級アミンと反応する。代表的な塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム等のアルカリ塩又はアルカリ土類塩、並びにアルミニウム塩等が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 等が挙げられる。

【0086】

塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等が挙げられる。本明細書に記載の化合物には、本化合物が含有する任意の塩基性含窒素基の四級化も含まれることを理解されたい。いくつかの実施形態では、水溶性若しくは油溶性又は水分散性若しくは油分散性の生成物は、このような四級化によって得られる。

【0087】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は溶媒和物として存在する。本開示は、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を処置する方法を提供する。本開示は更に、医薬組成物としてそのような溶媒和物を投与することによって疾患を処置する方法を提供する。

溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒を含有し、いくつかの実施形態では、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒との結晶化の過程に形成される。溶媒が水である場合には水和物が形成され、又は溶媒がアルコールである場合にはアルコールアトが形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載の過程に都合よく調製又は形成することができる。単なる例として、本明細書に記載される化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はメタノールを含むがこれらに限定されない有機溶媒を使用して、水性／有機溶媒混合物から再結晶することによって都合よく調製することができる。さらに、本明細書で提供される化合物は、非溶媒和形態及び溶媒和物形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物及び方法において、非溶媒和物形態と同等であると考えられる。

【0088】

互変異性体

いくつかの状況において、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式内の全ての可能な互変異性体を含む。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合との交換を伴う水素原子の移動によって相互変換可能な化合物である。互変異性化が可能な結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物の全ての互変異性形態が企図される。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒及びpHを含むいくつかの因子に依存する。

【0089】

別の態様では、前述の化合物のいずれかの水和物又は代謝物である。

別の態様では、前述の化合物のいずれかを薬学的に許容される賦形剤と一緒に、含む医薬組成物である。

【0090】

本明細書に記載の別の態様では、患者において細菌感染症を処置するための薬剤の製造における本明細書に記載の化合物の使用である。

【0091】

別の態様では、哺乳動物に有益な効果を与えるのに十分な頻度及び期間で抗菌有効量の上記化合物のいずれかを該哺乳動物に投与することを含む、そのような処置を必要とする哺乳動物を処置する方法である。一実施形態では、哺乳動物は、アリアルマイシンA2による処置に耐性のある細菌関連感染症を有する。更なる実施形態では、細菌感染症の原因菌種は、シュドモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュドモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*)、シュドモナス・アシドボランス (*Pseudomonas acidovorans*)、

ans)、シュードモナス・アルカリゲネス (*Pseudomonas alcaligenes*)、シュードモナス・プチダ (*Pseudomonas putida*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、エロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophilia*)、大腸菌、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・チフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティデス (*Salmonella enteritidis*)、シゲラ・ディゼンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレキシネリ (*Shigella flexneri*)、シゲラ・ソンネイ (*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、モーガネラ・モーガニイ (*Morganella morganii*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、プロビデンシア・アルカリファシエンス (*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアルティ (*Providencia stuartii*)、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・カルコアセチカス (*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリチカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペステイス (*Yersinia pestis*)、エルシニア・シュードツベルクローシス (*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア (*Yersinia intermedia*)、ボルデテラ・パートゥシス (*Bordetella pertussis*)、ボルデテラ・パラパートゥシス (*Bordetella parapertussis*)、ボルデテラ・ブロンキセプチカ (*Bordetella bronchiseptica*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・パラインフルエンゼ (*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリチカス (*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリチカス (*Haemophilus parahaemolyticus*)、ヘモフィルス・デュクレ (*Haemophilus ducreyi*)、パスツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パスツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ (*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ビブリオ・コレラ (*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリチカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ナイセリア・ゴノレエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンギティジス (*Neisseria meningitidis*)、

10

20

30

40

50

キングセラ (*Kingella*)、モラクセラ (*Moraxella*)、ガードネラ・バジナリス (*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス 3452A ホモロジー群 (*Bacteroides 3452A homology group*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバラス (*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシイ (*Bacteroides eggerthii*)、バクテロイデス・スプランクニカス (*Bacteroides splanchnicus*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、マイコバクテリウム・ツベルクロシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・レプラエ (*Mycobacterium leprae*)、コリネバクテリウム・ジフテリア (*Corynebacterium diphtheriae*)、コリネバクテリウム・ウルセランス (*Corynebacterium ulcerans*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・サブロフィティカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・インターメディウス (*Staphylococcus intermedius*)、スタフィロコッカス・ハイカス亜種ハイカス (*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス (*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス (*Staphylococcus hominis*)、又はスタフィロコッカス・サッカロリチカス (*Staphylococcus saccharolyticus*) が関与する感染症である。

【0092】

別の実施形態では、細菌感染症は、グラム陰性細菌が関与する感染症である。そのような実施形態では、グラム陰性細菌は、例えば、大腸菌、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、シュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*)、ナイセリア・ゴノレエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンギティディス (*Neisseria meningitidis*)、クラミジア・トラコメイティス (*Chlamydia trachomatis*)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、ヘリコプター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、

10

20

30

40

50

ビブリオ・コレレ (*Vibrio cholerae*)、シュードモナス・スタッツェリ (*Pseudomonas stutzeri*)、ラルストニア・ソラナケアルム (*Ralstonia solanacearum*)、又はキシレラ・ファスティディオサ (*Xylella fastidiosa*) であり得る。

【0093】

特定の実施形態では、細菌感染症は、非発酵性細菌が関与する感染症である。このような非発酵性細菌は、例えば、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、アクロモバクター・キシロソキシダンス (*Achromobacter xylosoxidans*)、ボルデテラ・パートシス (*Bordetella pertussis*)、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) (シュードモナス・セパシア (*Pseudomonas cepacia*) としても知られる)、バークホルデリア・シュードマレイ (*Burkholderia pseudomallei*) (シュードモナス・シュードマレイ (*Pseudomonas pseudomallei*) としても知られる)、エリザベトキングシア・メニンゴセプティカ (*Elizabethkingia meningoseptica*) (クリセオバクテリウム・メニンゴセプティカム (*Chryseobacterium meningosepticum*) としても知られる)、モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*) (ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*) としても知られる)、シュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*) 又はステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*) (シュードモナス・マルトフィリア (*Pseudomonas maltophilia*) としても知られる) であり得る。

【0094】

別の実施形態では、細菌感染症は、lep B 媒介感染症である。

【0095】

更なる実施形態では、細菌感染症は、グラム陽性菌が関与する感染症である。

【0096】

更なる実施形態は、前述の処置方法のいずれかに第2の治療薬を哺乳動物に投与することを含む、そのような処置を必要とする哺乳動物を処置する方法である。別の実施形態では、第2の治療薬は、Sps B 又は Lep B 阻害剤ではない。別の実施形態では、第2の治療薬は、アミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン系抗生物質、β-ラクタム系抗生物質、マクロライド系抗生物質、糖ペプチド系抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダブトマイシン又はリネゾリドである。

【0097】

いくつかの実施形態では、患者、好ましくはヒトにおける細菌感染症を処置するための方法であって、処置が、治療有効量の又は薬理学的有効量の、1) β-ラクタム系抗生物質と、2) 本明細書中に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、3) 薬学的に許容される担体との組み合わせを投与することを含む方法である。β-ラクタム系抗生物質が本明細書に開示される化合物と組み合わせて使用される実施形態では、β-ラクタム系抗生物質は、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタム又はペニシリンであり得る。本発明の方法において有用な例示的なカルバペネム抗生物質としては、エルタペネム、イミペネム、ピアペネム、及びメロペネムが挙げられる。本発明の方法において有用な例示的なセファロスポリン抗生物質としては、セフトピブロール、セフトロリン、セフィプロム、セフォゾプラン、セフェピム、セフォタキシム、及びセフトリアキソンが挙げられる。本発明の方法において有用な例示的なペニシリン抗生物質としては、アンピシリン、アモキサシリン、ピペラシリン、オキサシリン、クロキサシリン、メチシリン、及びナフシリンが挙げられる。本発明のいくつかの実施形態では、β-ラクタムは、β-ラクタマーゼ阻害剤と共に投与され得る。本

発明のいくつかの実施形態では、カルバペネムは、DHP阻害剤、例えば、シラスタチンと共に投与され得る。

【0098】

本明細書に開示される化合物及びβ-ラクタム系抗生物質が組み合わせて使用される本発明の様々な実施形態では、本明細書に開示されるβ-ラクタム系抗生物質及び化合物を、連続して又は同時に投与することができる。好ましくは、本明細書に開示されるβ-ラクタム系抗生物質及び化合物は、共に投与される。同時に投与される場合、本明細書に開示されるβ-ラクタム系抗生物質及び化合物は、同じ製剤又は別々の製剤で投与され得る。連続して投与される場合、本明細書に開示されるβ-ラクタム又は化合物のいずれかが最初に投与され得る。第1の化合物の投与後、他の化合物は、例えば1～60分以内、例えば1、2、3、4、5、10、15、30又は60分以内に投与される。本発明の一態様では、β-ラクタマーゼ阻害剤が使用される場合、それは、別個に、又は本明細書に開示される化合物及び／又はβ-ラクタム系抗生物質との製剤で投与され得る。本発明の一態様では、DHP阻害剤がカルバペネムの安定性を改善するために使用される場合には、DHP阻害剤は別個に、又は本明細書に開示される化合物及び／若しくはカルバペネムを含む製剤で投与され得る。

10

【0099】

本明細書中に開示される化合物と、薬学的に許容される担体と、任意にβ-ラクタム系抗生物質とを含む医薬組成物が、本明細書中に更に記載されている。組み合わせが使用される実施形態では、β-ラクタム系抗生物質及び本明細書に開示される化合物は、それらの組み合わせが治療有効量を構成するような量で存在する。本明細書に開示される化合物の増強効果のために、組み合わせで存在するβ-ラクタム系抗生物質の量は、単独で使

20

用されるβ-ラクタム系抗生物質の量より少ないことがあり得る。特定の実施形態では、組成物は、β-ラクタマーゼ抗生物質を更に含む。

【0100】

β-ラクタム系抗生物質がカルバペネムである更なる実施形態では、カルバペネム抗生物質と、DHP阻害剤と、本明細書に開示される化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。β-ラクタム系(β-lactam)抗生物質がカルバペネム(carbapenem)であるいくつかの実施形態では、カルバペネム系抗生物質は、好ましくは、エルタペネム、イミペネム及びメロペネムからなる群から選択される。

30

【0101】

いくつかの実施形態では、細菌感染症の処置において使用するための本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、細菌感染症の処置において使用するための、β-ラクタム系抗生物質を含む1つ又は複数の追加の治療薬と組み合わせた本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、細菌感染症を処置するための医薬として使用するための本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、細菌感染症を処置するための医薬として使用するための、β-ラクタム系抗生物質を含む1つ又は複数の追加の治療薬と組み合わせた本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、細菌感染症を処置するための医薬の調製において使用するための本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、細菌感染症を処置するための医薬の調製において使用するための、β-ラクタム系抗生物質を含む1つ又は複数の追加の治療薬と組み合わせた本明細書に開示される化合物である。

40

【0102】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、MRSA等の薬物耐性株において抗菌剤に対する感受性を誘導することによってβ-ラクタム系抗菌剤の活性を増強することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、薬物感受性株において治療効果のために必要な抗菌剤の投与量を減少させることによって、β-ラクタム抗菌剤の活性を増強することができる。例えば、本明細書に開示される化合物が感受性株における抗菌剤の最小発育阻止濃度(MIC)(MICは成長を完全に阻害する抗菌剤の最小濃度である)を低下させる場合、そのような処置は、投与

50

される抗菌剤の量の減少を可能にする（抗生物質の副作用を減少させることができる）ために、又は投与の頻度を減少させるために有利であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、耐性亜集団を含む不均一な細菌集団における耐性亜集団の出現を防ぐために、カルバペネム等の抗菌剤の活性を増強することができる。

【0103】

増強剤は、耐性菌の有病率の増加によって臨床効果が制限されている抗菌剤の活性を高めるために使用することができる。本明細書中に記載されるいくつかの実施形態では、本明細書中に開示される化合物は、増強剤として使用され、本明細書中に開示される化合物は、耐性細菌が関与する感染症の効果的な処置を可能にするために、又は感染症を処置するために必要な抗菌剤の量を減少させるために、β-ラクタム系抗生物質と一緒に（同時に又は逐次に）投与され得る。

10

【0104】

一実施形態では、一例にすぎないが、メチシリン耐性S. アウレウス（MRSA）、バンコマイシン耐性エンテロコッカス属（VRE）、多剤耐性E. フェシウム、マクロライド耐性S. アウレウス及びS. エピデルミディス、並びにリネゾリド耐性S. アウレウス及びE. フェシウム等の多くの既知の抗生物質に耐性のある種を含む、S. アウレウス、S. ニューモニエ、E. フェカリス、E. フェシウム、B. サブチリス及びE. コリ等の細菌感染症の処置に有用な抗生物質活性を示す、本明細書に記載の化合物である。

【0105】

メチシリン耐性スタフィロコッカス・アウレウス

20

球形の細菌であるスタフィロコッカス・アウレウス（S. アウレウス）は、ブドウ球菌感染症の最も一般的な原因である。S. アウレウスは、面皰、膿疱、せつ（boils）、蜂窩織炎、毛包炎、フルンケル、（furuncles）、癰（carbuncles）、熱傷様皮膚症候群、膿瘍等の軽度の皮膚感染症から、肺炎、髄膜炎、骨髄炎、心内膜炎、毒素性ショック症候群、及び膿瘍等の生命を脅かす疾患まで、さまざまな病気を引き起こすことが知られている。さらに、S. アウレウスは院内感染の最も一般的な原因の1つであり、術後の創傷感染を引き起こすことがよくある。

【0106】

メチシリンは、ペニシリン耐性S. アウレウスによって引き起こされる感染症を処置するために1950年代後半に導入された。S. アウレウス分離株がメチシリン耐性を獲得した（メチシリン耐性S. アウレウス、MRSA）ことが以前に報告されている。メチシリン耐性遺伝子（mecA）は、感受性株には存在しないメチシリン耐性ペニシリン結合タンパク質をコードする。mecAは、可動遺伝因子であるブドウ球菌カセット染色体mec（SCCmec）に搭載されており、サイズと遺伝的組成が異なる4つの形態が報告されている。メチシリン耐性ペニシリン結合タンパク質は、β-ラクタム系抗生物質に対する耐性を可能にし、MRSA感染時の臨床使用を不要にする。

30

【0107】

一態様は、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを含む、耐性細菌を有する対象を処置するための方法である。一実施形態では、細菌はグラム陽性菌である。別の実施形態では、グラム陽性菌はS. アウレウスである。更なる実施形態では、S. アウレウスは、ベータラクタム抗生物質に対して耐性又は不応性である。更に別の実施形態では、ベータラクタム抗生物質はペニシリンのクラスに属する。更なる実施形態では、ベータラクタム抗生物質はメチシリンである。更に別の実施形態では、対象は、メチシリン耐性S. アウレウスを有する。一実施形態では、ベータラクタム抗生物質はフルクロキサシリンである。別の実施形態は、対象に本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を投与することを含む、ジクロキサシリン耐性細菌を有する対象を処置する方法であり、対象はジクロキサシリンに対して不応性である。また、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を投与することを含む、メチシリン耐性細菌を有する対象を処置する方法であり、対象はメチシリン耐性

40

50

細菌を有すると決定されている。一実施形態では、対象は、メチシリン耐性菌についてスクリーニングされる。別の実施形態では、対象のスクリーニングは、鼻の培養物により行われる。更なる実施形態では、メチシリン耐性細菌は、対象の鼻孔（複数可）を拭き取り、細菌を単離することによって検出される。別の実施形態では、リアルタイムPCR及び／又は定量的PCRは、対象がメチシリン耐性菌を有するかどうかを決定するために使用される。

【0108】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を投与することを含む、第1世代セファロスポリン耐性細菌を有する対象を処置する方法であり、対象は第1世代セファロスポリンに対して不応性である。一実施形態では、細菌は、第1世代のセファロスポリンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセファセトリルに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセファドロキシルに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセファレキシンに耐性がある。一実施形態では、細菌はセファログリシンに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセファロニウムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセファロリジンに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセファロチンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセファピリンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセファトリジンに耐性がある。一実施形態では、細菌はセファザフルに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセファゼドンに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセファゾリンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセフラジンを耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフロキサジンを耐性がある。一実施形態では、細菌はセフテゾールに耐性がある。

【0109】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を投与することを含む、第2世代セファロスポリン耐性細菌を有する対象を処置する方法であり、対象は第2世代セファロスポリンに対して不応性である。別の実施形態では、細菌は、第2世代のセファロスポリンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセファクロルに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフォニシドに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフプロジルに耐性がある。一実施形態では、細菌はセフロキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフゾナムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフメタゾールに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフォタンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセフォキシチンに耐性がある。

【0110】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を投与することを含む、第3世代セファロスポリン耐性細菌を有する対象を処置する方法であり、対象は第3世代セファロスポリンに対して不応性である。別の実施形態では、細菌は、第3世代のセファロスポリンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセフカペンに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフダロキシムに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフジニルに耐性がある。一実施形態では、細菌はセフジトレンに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフィキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフメノキシムに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフォジジムに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセフォタキシムに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフピミゾールに耐性がある。一実施形態では、細菌はセフポドキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフテラムに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフチブテンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセフチオフルに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフチオレンに耐性がある。一実施形態では、細菌はセフチゾキシムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフトリアキソンに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフォペラゾンに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフタジジムに耐性がある。

【0111】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物

10

20

30

40

50

若しくは立体異性体を投与することを含む、第4世代セファロスポリン耐性細菌を有する対象を処置する方法であり、対象は第4世代セファロスポリンに対して不応性である。別の実施形態では、細菌は、第4世代のセファロスポリンに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はセフクリジンに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフェピムに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフルプレナムに耐性がある。一実施形態では、細菌はセフォセリスに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフォゾプランに耐性がある。別の実施形態では、細菌はセフピロムに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はセフキノムに対して不応性である。

【0112】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を投与することを含む、カルバペネム耐性細菌を有する対象を処置する方法であり、対象はカルバペネムに対して不応性である。別の実施形態では、細菌はカルバペネムに耐性がある。更なる実施形態では、細菌はイミペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はメロペネムに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はエルタペネムに耐性がある。一実施形態では、細菌はファロペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はドリペネムに耐性がある。別の実施形態では、細菌はパニペネムに耐性がある。更に別の実施形態では、細菌はピアペネムに耐性がある。

【0113】

バンコマイシン中間耐性及びバンコマイシン耐性スタフィロкокカス・アウレウスバンコマイシン中間耐性スタフィロкокカス・アウレウス及びバンコマイシン耐性スタフィロкокカス・アウレウスは、バンコマイシン治療に抵抗性のある特定の種類の抗菌剤耐性ブドウ球菌である。バンコマイシンMICが4~8 µg/mLのS. アウレウス分離株はバンコマイシン中間耐性として分類され、バンコマイシンMICが16 µg/mL以上の分離株はバンコマイシン耐性として分類される (Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006)。

【0114】

本明細書で使用される場合、「最小発育阻止濃度」(MIC)という用語は、in vitroで細菌分離株の増殖を阻害するために必要とされる抗生物質の最低濃度を指す。抗生物質のMICを決定するための一般的な方法は、抗生物質の段階希釈を含むいくつかのチューブを準備し、次に目的の細菌分離株を接種することである。抗生物質のMICは、濁りがない(増殖がない)最小発育阻止濃度のチューブから決定される。

【0115】

一態様では、細菌感染症を有する対象を処置する方法は、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを含む、細菌感染症は、バンコマイシン中間耐性スタフィロкокカス・アウレウスを含む。一実施形態では、バンコマイシン中間耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約4~約8 µg/mLのMICを有する。別の実施形態では、バンコマイシン中間耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約4 µg/mLのMICを有する。更に別の実施形態では、バンコマイシン中間耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約5 µg/mLのMICを有する。更なる実施形態では、バンコマイシン中間耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約6 µg/mLのMICを有する。更なる実施形態では、バンコマイシン中間耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約7 µg/mLのMICを有する。一実施形態では、バンコマイシン中間耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約8 µg/mLのMICを有する。

【0116】

別の態様では、細菌感染症を有する対象を処置する方法は、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを

10

20

30

40

50

含み、細菌感染症は、バンコマイシン耐性スタフィロкокカス・アウレウス含む。一実施形態では、バンコマイシン耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約 $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ の間の MIC を有する。別の実施形態では、バンコマイシン耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約 $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の MIC を有する。更に別の実施形態では、バンコマイシン耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の MIC を有する。更なる実施形態では、バンコマイシン耐性スタフィロкокカス・アウレウス細菌は、約 $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の MIC を有する。

【0117】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物によって処置される状態としては、心内膜炎、骨髓炎、髄膜炎 (meningitis)、皮膚及び皮膚構造感染症、泌尿生殖器感染症、膿瘍、及び壊死性感染症が挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、糖尿病性足感染症、褥瘡性潰瘍、火傷感染症、動物又はヒトの咬傷感染症、相乗的壊死性壊疽、壊死性筋膜炎、腸のバリアの破裂 (breaching) に関連する腹腔内感染症、腸のバリアの破裂に関連する骨盤感染症、誤嚥性肺炎、及び術後の創傷感染症を処置するために使用される。別の実施形態では、本明細書に記載の病状は、VISA 及び／又は VISA の存在によって引き起こされるか、含まれるか、又はその結果となる。

【0118】

バンコマイシン耐性腸球菌

腸球菌は、通常、ヒトの腸及び女性の生殖管に存在し、環境中によく見られる細菌である。これらの細菌は時には感染症を引き起こす。場合によっては、腸球菌はバンコマイシンに耐性を持つようになった (バンコマイシン耐性腸球菌又は VRE としても知られている)。バンコマイシンに対する耐性の一般的な形態は、ペプチドグリカン前駆体に D-Ala-D-Ala の代わりに D-Ala-D-Lac を組み込むように指示するタンパク質をコードする (endoding) 遺伝子のセットの獲得を伴う腸球菌株で発生する。腸球菌によって示されるバンコマイシン耐性の6つの異なるタイプは、Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E、及び Van-F である。Van-A VRE はバンコマイシンとテイコブラニンの両方に耐性がある場合があり、別の場合には Van-B VRE はバンコマイシンに耐性があるがテイコブラニンに感受性があり、更なる場合、Van-C はバンコマイシンに部分的に耐性があり、テイコブラニンに感受性である。

【0119】

一態様では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを含む、バンコマイシン耐性腸球菌を有する対象を処置する方法であり、腸球菌はバンコマイシンに対する耐性を発達させている。一実施形態では、対象は、長期間にわたってバンコマイシンで以前に処置されている。別の実施形態では、対象は入院している。更に別の実施形態では、対象は、集中治療室又は癌又は移植病棟の患者等の免疫系が弱まっている。更なる実施形態では、対象は、例えば、腹部又は胸部外科手術等の外科的処置を受けている。更に別の実施形態では、対象は、VRE によってコロニー形成されている。一実施形態では、対象は、感染症が発症しているような医療機器を有する。別の実施形態では、医療機器は、尿道カテーテル又は中央静脈内 (IV) カテーテルである。

【0120】

別の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを含む、バンコマイシン耐性腸球菌を有する対象を処置する方法であり、腸球菌は Van-A 耐性を有する。

【0121】

別の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを含む、バンコマイシン耐性腸球菌を有する対象を処置する方法であり、腸球菌は Van-B 耐性を有する。

【0122】

別の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを含む、バンコマイシン耐性腸球菌を有する対象を処置する方法であり、腸球菌はVan-C耐性を有する。

【0123】

投与及び医薬組成物

本明細書中に記載される医薬組成物は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体とともに製剤化される治療有効量の本明細書中に記載される化合物（すなわち、本明細書に開示される化合物）を含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、任意の種類の非毒性の不活性固体、半固体又は液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料又は製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体としての役割を果たすことができる材料のいくつかの例には、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプン等のデンプン類；ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体類；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐剤蠟等の賦形剤；ピーナッツオイル、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油等の油類；プロピレングリコール等のグリコール類；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル類；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；並びにリン酸緩衝液、加えて、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム等のその他の無毒な相溶性潤滑剤、加えて、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味・香味及び芳香剤、防腐剤及び酸化防止剤もまた、配合者の判断に従い、組成物中に存在することができる。本明細書に記載の医薬組成物は、経口、直腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏又は滴剤による等）、口腔内、又は経口若しくは鼻腔スプレー、又は吸入用の液体エアロゾル若しくは乾燥粉末製剤として、ヒト及び他の動物に投与することができる。

【0124】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容される、エマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。活性化化合物に加えて、液体剤形は、例えば水、又はエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル等のその他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤並びにこれらの混合物等の、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤を任意に含有する。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味・香味及び芳香剤等の佐剤も含むことができる。

【0125】

注射用調製物、例えば、無菌の注射用水性又は油性懸濁液は、公知の技術によって、適切な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤とを用いて任意に製剤化される。無菌の注射用調製物は、任意に、無毒性の非経口的に許容される希釈剤又は、溶媒中の、無菌の注射用溶液、懸濁液又はエマルション、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液である。任意に使用される許容されるビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液、米国薬局方、及び等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌済みの不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒として従来通り採用される。このために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の不揮発性油を使用することができる。加えて、オレイン酸等の脂肪酸が、注射剤の調製において使用される。

【0126】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、又は滅菌水若しくは他の滅菌注射媒中に使用前に溶解若しくは分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0127】

薬物の効果を長期化するために、皮下注射又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることはしばしば望ましい。これは、水溶性の低い結晶性又は、非晶質物質の液体懸濁液を使用することによって任意に達成される。次いで、薬物の吸収速度は、薬物の溶解速度に依存し、次いで、溶解速度は、結晶の大きさ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、油ビヒクル中に薬物を溶解又は懸濁することによって任意に達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリド等の生分解性重合体中に薬物の微量封入マトリックスを形成することによって作製される。薬物とポリマーとの比及び使用される具体的なポリマーの性質に応じて、薬物放出速度は制御することができる。他の生分解性重合体の例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤は、任意に、身体組織と適合性のリポソーム又はマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによって調製される。

10

【0128】

直腸投与又は腔内投与のための組成物は、好ましくは、本明細書に記載されている化合物（すなわち、本明細書に開示されている化合物）を、ココアバター、ポリエチレングリコール又は坐剤用蠟等の適切な非刺激性賦形剤又は担体であって、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、それゆえ直腸又は腔内で融解し、活性化合物を放出する賦形剤又は担体と混合することによって調製することができる坐剤である。

【0129】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。このような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム等の薬学的に許容される賦形剤若しくは担体、並びに／又は、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸等の充填剤若しくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアラビアゴム等の結合剤、c) グリセロール等の保水剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリカ及び炭酸ナトリウム、e) パラフィン等の溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物等の吸収加速剤、g) 例えば、アセチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等の湿潤剤、(h) カオリン及びベントナイトクレイ等の吸収剤、及び(i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等の潤滑剤、及びこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤及び丸薬の場合には、剤形は任意に緩衝剤を含む。

20

30

【0130】

ラクトース、すなわち乳糖等の賦形剤の他、高分子量ポリエチレングリコール等を使用することで、類似のタイプの固体組成物は、ソフト充填ゼラチンカプセル及びハード充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として任意に使用される。

【0131】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬及び顆粒の固体剤形は、腸溶性コーティング、及び薬学的製剤技術分野において公知の他のコーティング等のコーティング及びシェルを用いて調製することができる。剤形は、乳白剤を任意に含有し、また、有効成分（複数可）のみを、又は優先的には腸管のある特定の部分において、任意に遅延様式で放出する組成物のものでもあることができる。使用可能な埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質及び蠟が挙げられる。

40

【0132】

ラクトース、すなわち乳糖等の賦形剤の他、高分子量ポリエチレングリコール等を使用することで、類似のタイプの固体組成物は、ソフト充填ゼラチンカプセル及びハード充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として任意に使用される。

【0133】

活性化合物はまた、上記のように1つ又は複数の賦形剤とともにマイクロカプセル化された形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬及び顆粒の固体剤形は、腸溶性コーティング、放出制御コーティング及び薬学的製剤技術分野において公知の他のコーティング

50

等のコーティング及びシェルを用いて調製することができる。このような固体剤形では、活性化合物は、スクロース、ラクトース又はデンプン等の少なくとも1つの不活性希釈剤と任意に混合される。このような剤形は、通常の慣行どおり、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば打錠潤滑剤、並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロース等の他の打錠助剤も任意に含む。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、剤形は任意に緩衝剤を含む。剤形は、乳白剤を任意に含有し、また、有効成分（複数可）のみを、又は優先的には腸管のある特定の部分において、任意に遅延様式で放出する組成物のものでもあることができる。使用可能な埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質及び蠟が挙げられる。

【0134】

本明細書に記載されている化合物の局所投与又は経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ジェル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤又はパッチ剤が含まれる。活性成分は、滅菌条件下で薬学的に許容される担体及び任意に必要とされる場合、任意の必要とされる防腐剤又は緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤等も企図される。

【0135】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本明細書に記載されている活性化合物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油類、蠟、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又は、これらの混合物等の賦形剤を含有し得る。

【0136】

本明細書に記載の組成物は、液体エアロゾル又は吸入可能な乾燥粉末として送達するために任意に製剤化される。液体エアロゾル製剤は、任意に、慢性気管支炎及び肺炎等の気管支感染症患者において細菌が存在する終末細気管支及び呼吸細気管支に送達され得る粒径へと主に噴霧される。病原性細菌は、一般に、気管支、細気管支及び肺実質までの気道全体に、特に終末細気管支及び呼吸細気管支中に存在する。感染の増悪の間、細菌は肺胞中にも存在し得る。液体エアロゾル及び吸入可能な乾燥粉末製剤は、好ましくは末梢気管支に至るまで、そして最終的には実質組織に送達される。

【0137】

本明細書に記載されているエアロゾル化された製剤は、任意に、好ましくは主に1～5ミクロンの質量媒体平均直径（mass medium average diameter）を有するエアロゾル粒子の形成を可能にするように選択された、ジェット、振動多孔質板又は超音波ネブライザ等の、エアロゾル形成装置を使用して送達される。さらに、製剤は、好ましくは、バランスのとれた浸透圧イオン強度及び塩化物濃度、並びに本明細書に記載されている化合物（すなわち、本明細書に開示されている化合物）の有効用量を感染部位に送達することができる最小のエアロゾル化可能な体積を有する。さらに、エアロゾル化された製剤は、好ましくは、気道の機能を否定的に損なうことがなく、望ましくない副作用を引き起こすこともない。

【0138】

本明細書に記載されているエアロゾル製剤の投与に適したエアロゾル化装置としては、例えば、製剤を、主に1 μ ～5 μ のサイズ範囲のエアロゾル粒径へと霧状化することが可能な、ジェット、振動多孔質板、超音波ネブライザ及びエネルギーで駆動される（energized）乾燥粉末吸入器が挙げられる。本出願において、「主に」とは、全ての生成されたエアロゾル粒子の少なくとも70%、但し、好ましくは90%超が1 μ ～5 μ の範囲にあることを意味する。ジェットネブライザは、空気圧で液体をエアゾール状の液滴に分解するものである。振動多孔質プレートネブライザーは、急速に振動する多孔質プレートによって生成されたソニック真空を使用して、多孔質プレートを介して溶媒の液滴を押し出すために動作する。超音波ネブライザーは、圧電結晶が液体を小さなエアゾール液滴にせん断することで動作する。例えばAeroNeb（商標）及びAeroDose（商標）振動多孔質板ネブライザ（AeroGen, Inc., Sunnyvale, California）、Sidestream（登録商標）ネブライザ（Medic-Aid

10

20

30

40

50

Ltd., West Sussex, England)、Pari LC (登録商標) 及び Pari LC Star (登録商標) ジェットネブライザ (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia)、並びに Aerosonic (商標) (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) 及び UltraAire (登録商標) (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois) 超音波ネブライザ等の、様々な好適な装置が利用可能である。

【0139】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物（すなわち、本明細書に開示されている化合物）は、本明細書に記載されている化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物等の賦形剤を含有する局所用粉末及びスプレーとして使用するために製剤化される。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素等の、慣用の噴射剤を任意に含有する。

【0140】

経皮吸収型パッチには、体内への化合物の制御された送達を提供するという付加的な利点がある。このような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解又は分注することにより製造することができる。吸収増強剤はまた、皮膚を通過する化合物の流れを上昇させるために使用することもできる。該速度は、速度制御膜を提供することによってか又は重合体マトリックス又はジェル中に該化合物を分散させることによって制御することができる。

【0141】

本明細書に記載されている処置の方法によれば、細菌感染症は、所望の結果を達成するために必要な量及び時間で治療有効量の化合物を患者に投与することによって、ヒト又はより下等な哺乳動物等の患者において処置又は予防される。本明細書に記載されている化合物の「治療有効量」とは、任意の医学的処置に適用可能な合理的な利益／リスク比で、細菌感染症を処置するのに十分な化合物の量を意味する。しかしながら、本明細書に記載されている化合物及び組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者に対する具体的な治療有効用量レベルは、処置されている障害及び障害の重症度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、総体的な健康、性別及び食事；用いられる具体的な化合物の投与時間、投与経路及び排泄速度；処置の期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬剤、並びに医学の分野で公知の同様の因子を含む種々の要因に依存し得る。

【0142】

ヒト又は他の哺乳動物に単回で又は分割投与で投与される本明細書に記載される化合物（すなわち、本明細書に開示される化合物）の総1日用量は、例えば0.01～50 mg/kg 体重又はより通常は0.1～25 mg/kg 体重の量であり得る。単回投与組成物は、1日用量を構成するためにそのような量又はその倍数を含有し得る。一般に、本明細書中に記載される処置レジメンは、そのような処置を必要とする患者に、1日当たり約10 mg～約2000 mgの本明細書中に記載される化合物を単回投与又は複数回投与で投与することを含む。

【0143】

実施例

本明細書に開示される化合物は、以下に示される反応スキームに図示された方法によって作製される。合成有機化学分野の当業者の知識と組み合わせて、本明細書に開示され及び特許請求される化合物の全範囲を調製するためにいくつかの実施形態では使用される手順が本明細書に提供される。

一般手順：

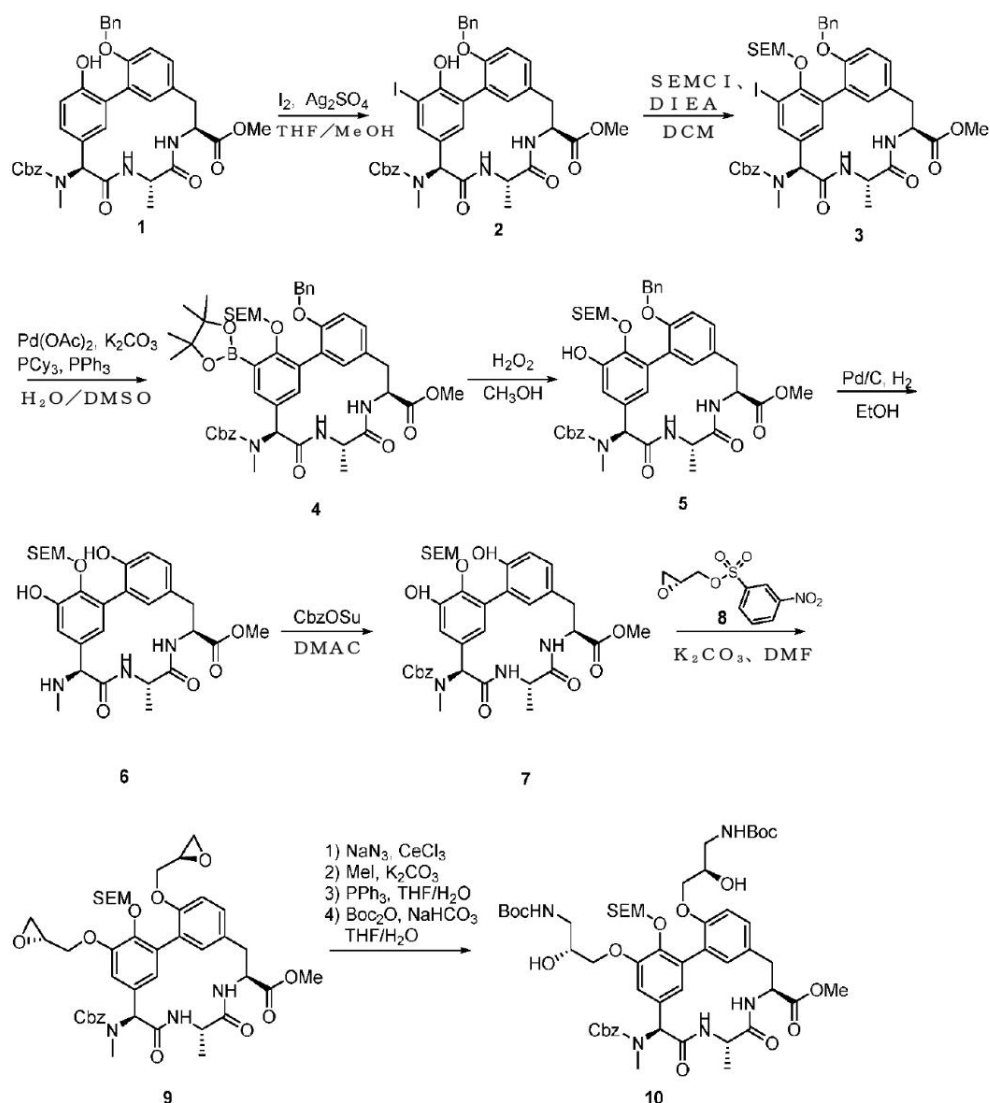
10

20

30

40

50



【0144】

工程1：MeOH（250mL）及びTHF（250mL）中の化合物1（51.0g、78.3mmol）の溶液に、 Ag_2SO_4 （17.1g、54.8mmol）を25℃で I_2 （21.8g、86.1mmol）に加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル（300mL）と飽和 Na_2SO_3 水溶液（300mL）との間で分配した。有機相を分離し、ブライン（2×300mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固して、粗製化合物2（60.0g、収率98.6%）を黄色の固体として得た。

【0145】

工程2： CH_2Cl_2 （600mL）中の化合物2（60.0g、77.2mmol）及びDIEA（38.3mL、231.0mmol）の溶液に、SEMCl（27.1mL、154.0mmol）を加えた。反応物を25℃で2時間攪拌し、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル（500mL）で希釈し、水（2×500mL）及びブライン（2×500mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の10～40%酢酸エチル）によって精製して、化合物3（65.0g、92.8%収率）を黄色の固体として得た。

【0146】

工程3：DMSO（200mL）及び水（20mL）中の化合物3（20.00g、22

、0 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(8.39 g、33.0 mmol)、トリフェニルホスフィン(1.16 g、4.4 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(1.24 g、4.4 mmol)、Pd(OAc)₂(0.49 g、2.2 mmol)及びK₂OAc(8.65 g、88.1 mmol)の混合物を窒素雰囲気下で80℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、フィルタにかけた。濾液を水(2×200 mL)及びブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製化合物4(20.00 g、収率97%)を灰色の固体として得た(この段階で3つの並行バッチを合わせた)。

【0147】

工程4: MeOH(600 mL)中の化合物4(60.0 g、66.0 mmol)の溶液に、H₂O₂(135 mL、1.3 mol)を加えた。混合物を0℃で2時間攪拌し、酢酸エチル(700 mL)で希釈した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(2×200 mL)、飽和Na₂S₂O₃水溶液(500 mL)、ブライン(2×200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中の10~50%酢酸エチル)で精製して粗生成物を得、これを分取HPLC(水(0.04% NH₃ H₂O + 10 mM NH₄ HCO₃) - ACN)で更に精製して、化合物5(37.0 g、収率70.1%)を白色の固体として得た。

【0148】

工程5: エタノール(700 mL)中の化合物5(50.0 g、62.7 mmol)の溶液に、10% Pd/C(14.7 g、13.8 mmol)及び一滴のアンモニアを加えた。混合物を水素(50 psi)下で40℃で5時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を濃縮して、粗製化合物6(35.0 g、収率97.4%)を白色固体として得た。

【0149】

工程6: DMA(400 mL)中の化合物6(35.0 g、61.0 mmol)の溶液に、DMA(20.0 mL)中のCbzOSu(15.2 g、60.9 mmol)を0℃で滴下して加えた。添加後、混合物を15℃で14時間攪拌し、次に酢酸エチル(500 mL)で希釈した。分離した有機相をブライン(3×200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中の55%酢酸エチル)によって精製して、化合物7(21.0 g、収率97.0%)を白色固体として得た。

【0150】

工程7: DMF(84.0 mL)中の化合物7(21.0 g、29.7 mmol)の溶液に、化合物8(23.1 g、89.0 mmol)及びK₂CO₃(24.6 g、178.0 mmol)を加えた。混合物を50℃で16時間攪拌し、別の部分の化合物8(23.1 g、89.0 mmol)及びK₂CO₃(24.6 g、178 mmol)を加えた。反応混合物を50℃で1時間攪拌し、酢酸エチル(500 mL)で希釈し、フィルタにかけた。合わせた有機層をブライン(2×300 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して乾燥させた。粗製物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中の55%酢酸エチル)によって精製して、化合物9(20.0 g、収率83.3%)を白色固体として得た。

【0151】

工程8: MeCN(200 mL)及び水(100 mL)中の化合物9(24.0 g、29.3 mmol)の溶液に、NaN₃(27.3 g、420 mmol)及びCeCl₃(3.6 g、14.6 mmol)を加えた。混合物を75℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(700 mL)で希釈し、フィルタにかけた。合わせた有機層をブライン(2×200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して乾燥させた。残留物をDMF(200 mL)に溶解し、K₂CO₃(16.2 g、117 mmol)及びMeI(12.5 g、87.8 mmol)を加えた。反応物を25℃で1時間攪拌し、酢酸エチル(600 mL)で希釈し、フィルタにかけた。合わせた有機層をブライン(3×300 mL)

10

20

30

40

50

L)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して乾燥させた。

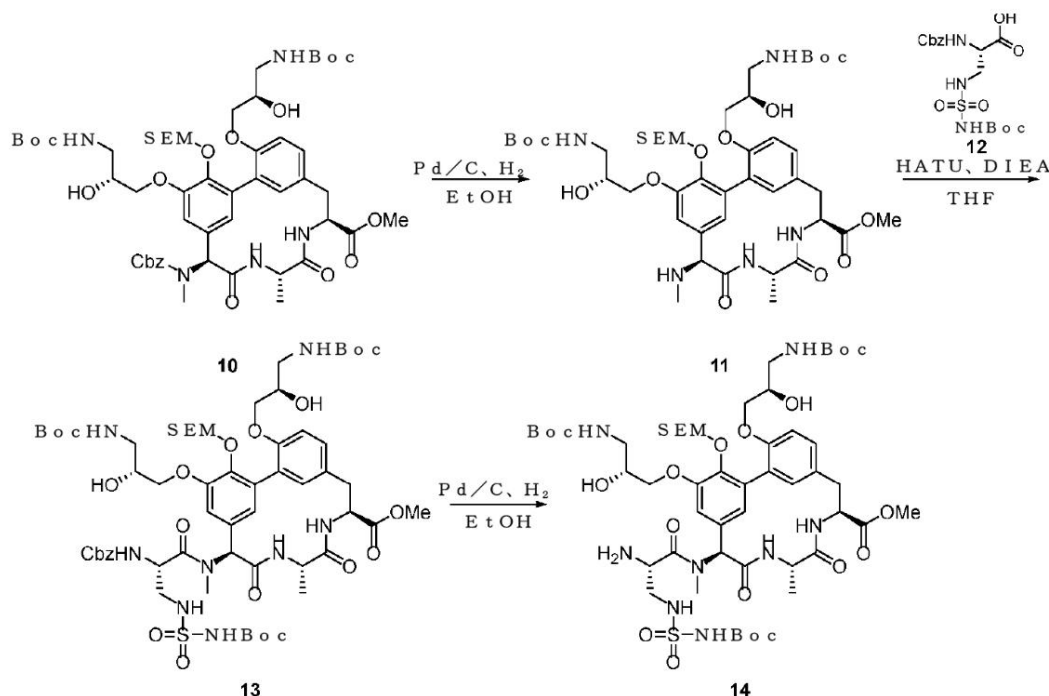
【0152】

残留物をTHF(480mL)に溶解し、 PPh_3 (46.1g、176mmol)及び H_2O (6.33g、351mmol)を加えた。溶液を35℃で16時間攪拌した。

【0153】

上記の反応混合物に Boc_2O (14.7g、67.3mmol)を加えた。反応物を30℃で更に1時間攪拌し、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル(700mL)で希釈し、ブライン(2×300mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中17%アセトン、次に石油エーテル中85%酢酸エチル)によって精製して、化合物10(24.4g、収率79.2%)を白色固体として得た。

一般手順B:



【0154】

工程1:エタノール(100mL)中の化合物10(5.00g、4.74mmol)及び10%パラジウム炭素(1.51g、1.42mmol)の混合物を水素(50psi)下で35℃で2時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を濃縮して、粗製化合物11(4.30g、収率98.5%)を白色固体として得た。

【0155】

工程2:THF(43mL)中の化合物11(4.30g、4.67mmol)及び化合物12(2.54g、6.08mmol)の溶液に、0℃でDIEA及びHATU(2.13g、5.61mmol)を加えた。添加後、反応混合物を25℃で3時間攪拌し、メタノール(1mL)の添加によりクエンチした。反応混合物を濃縮し、次に酢酸エチル(100mL)で希釈した。この溶液を飽和 Na_2CO_3 水溶液(150mL)、ブライン(150mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中の50~70%酢酸エチル)によって精製して、化合物13(6.00g、97.3%収率)を白色固体として得た。

【0156】

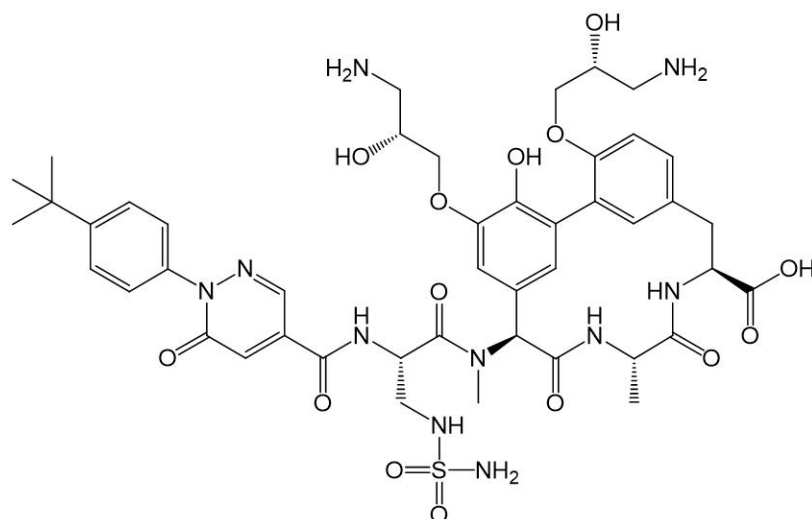
工程3:エタノール(15.0mL)中の化合物13(150mg、0.11mmol)及び1滴の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の溶液に、10%Pd/C(36.3mg、0.03mmol)

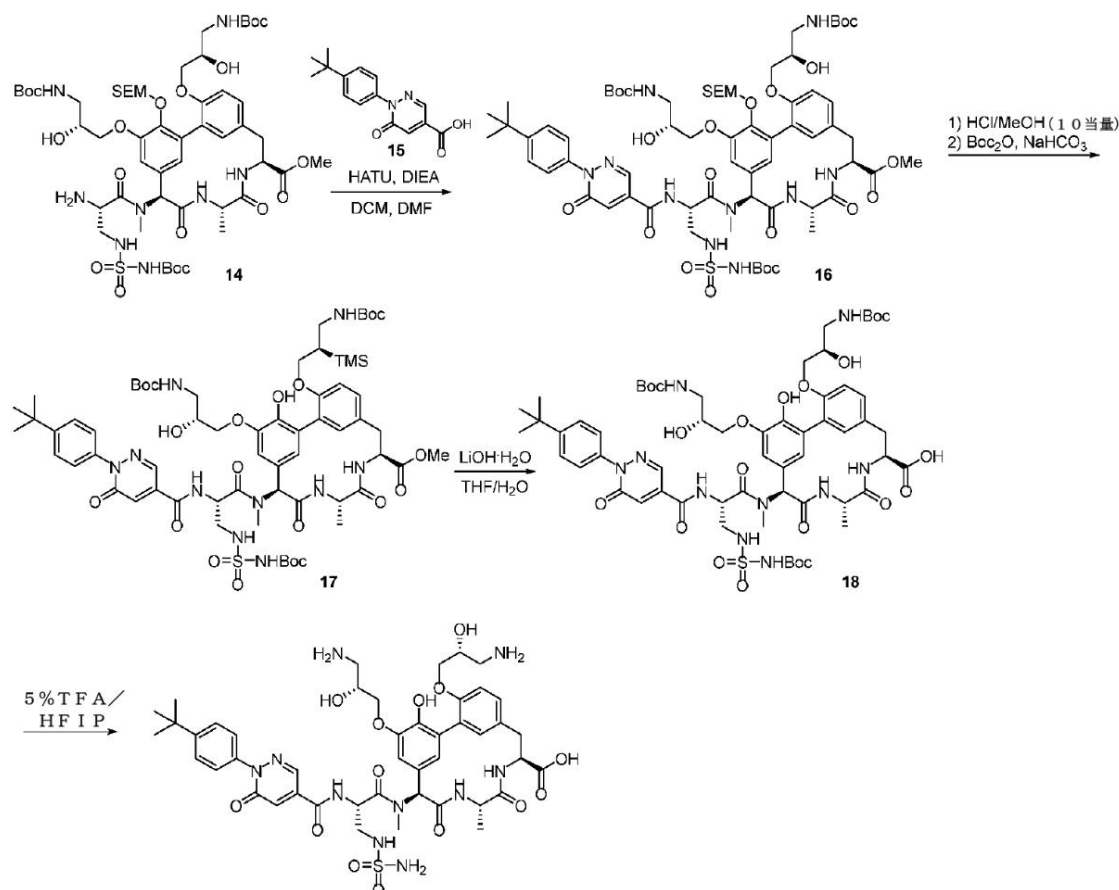
）を加えた。反応物を H_2 雰囲気（15 psi）下で30℃で2時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を濃縮して、化合物14（135 mg、収率63.0%）を白色の固体として得た。

【0157】

LCMS分析の方法は以下の通りである：LCMS（Method 5-95 AB, ESI）：ESI、化合物を、5% AcCN/H₂Oから0.7分かけて95% AcCN/H₂Oまでのグラジエントを使用して溶出した。この濃度を0.4分間保持した。流速1.5 mL/分、Merck RP-18e、2 x 25 mmカラムを使用。TFAは、すべてのクロマトグラフィー溶媒に0.05%存在した；LCMS（Method 5-100 AB, 7 min）：器具：40℃に保持された2.1 x 30 mm CSH 1.8 μ m C18カラム及びESIイオン化を使用するWaters Acquity UPLC。化合物を、溶出液Aの5%Bから5.2分かけて100%Bまでのグラジエントを使用して溶出した。この濃度を1.8分間保持し、合計実行時間は7分であった。流速は0.9 mL/分で、溶出液は次の通りであった：（A）Milli-Q水+10 mMギ酸アンモニウム（pH=3.8）及び（B）MeCN。

実施例1：





【0158】

工程1：DMF（1.00mL）及びジクロロメタン（8.00mL）中の1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸（46.5mg、0.17mmol）（実施例17に提供される合成）の溶液に、0℃でDIEA（159μL、0.91mmol）及びHATU（104mg、0.27mmol）を加えた。5分後、化合物14（135mg、0.11mmol）を添加した。反応物を20℃で2時間攪拌し、メタノール（0.50mL）を加えることによりクエンチした。反応混合物を濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル（30mL）と水（20mL）との間で分配した。水相を酢酸エチル（2×30mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×80mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固させた。粗製物を分取TLC（ジクロロメタン中の10%メタノール）によって精製して、化合物16（80.0mg、48.8%収率）を黄色の固体として得た。

【0159】

工程5：メタノール（1.00mL）中の化合物16（80.0mg、0.06mmol）の溶液に、HCl（メタノール中4N、0.08mL、0.32mmol）を加えた。混合物を30℃で0.5時間攪拌し、NaHCO₃（70.0mg、0.83mmol）を加えることによりクエンチした。混合物を濃縮し、次にTHF（5mL）、水（1mL）及びBoc₂O（0.01mL、0.06mmol）を加えた。混合物を30℃で0.5時間攪拌し、水（10mL）及び酢酸エチル（20mL）で希釈した。分離した水相を酢酸エチル（2×20mL）で洗浄した。合わせた有機層をブライン（60mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取TLC（ジクロロメタン中の10%メタノール）によって精製して、化合物17（50.0mg、収率68.7%）を黄色固体として得た。

【0160】

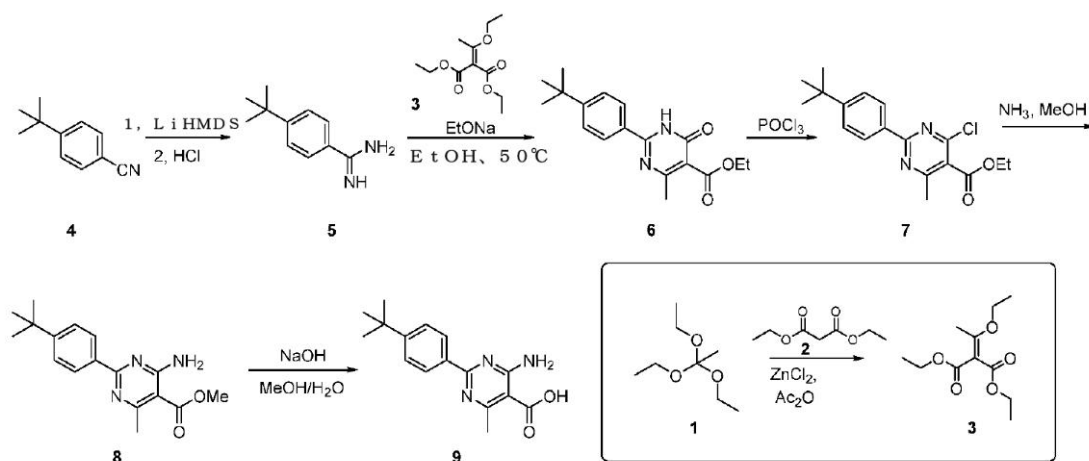
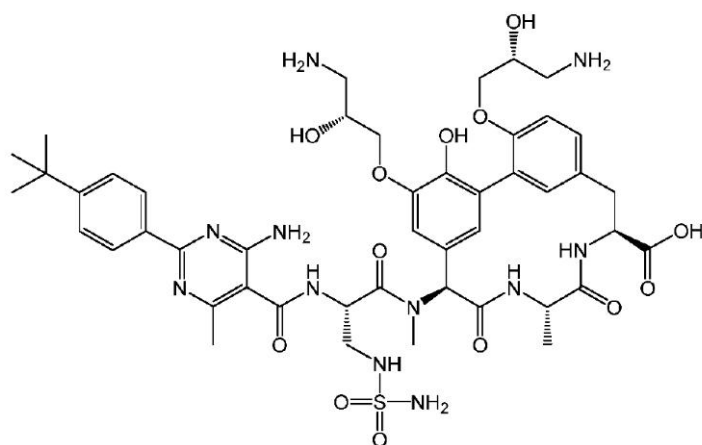
工程6：THF（4.00mL）中の化合物17（50.0mg、0.04mmol）の

溶液に、水（1 mL）中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （4.8 mg、0.11 mmol）の溶液を加えた。反応物を 20℃で1時間攪拌し、濃縮した。残留物を水（20 mL）で希釈し、5% KHSO_4 水溶液を加えることにより $\text{pH} = 4$ に調整した。混合物を酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製化合物 18（49.0 mg、収率 99.1%）を白色固体として得た。

【0161】

工程 7：HFIP（3 mL、2.01 mmol）中の 5% TFA 中の化合物 18（49 mg、0.04 mmol）の混合物を 35℃で3時間攪拌し、濃縮した。残留物をメタノール（5 mL）で希釈し、 NaHCO_3 で中和した。フィルタにかけた後、濾液を分取 HPLC（アセトニトリル 19~29% / 水中 0.2% 酢酸）により精製して、標題化合物（12.6 mg、収率 32.9%）を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ （ppm）9.39（s, 1 H），8.47–8.30（m, 2 H），7.57–7.50（m, 5 H），7.05–6.73（m, 5 H），6.36–6.22（m, 2 H），5.13–5.01（m, 1 H），4.64（s, 1 H），4.22–3.99（m, 10 H），3.25–2.67（m, 12 H），1.32–1.06（m, 12 H）。LCMS（方法 5–95 AB、ESI）： $R_T = 0.789$ min, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 995.8$ 。

実施例 2：



【0162】

工程 1：マロン酸ジエチル（8.00 g、50.00 mmol）、オルト酢酸トリエチル（24.30 g、150.00 mmol）、 ZnCl_2 （2.01 mg、0.01 mmol）及び Ac_2O （1.00 mL、4.32 mmol）の溶液を 135℃で6時間加熱し、その間、追加の Ac_2O （1.00 mL、4.32 mmol）を 30 分ごとに加えた。反応混合物を室温に冷却し、（200 mL）と酢酸エチル（200 mL）との間で分配し

た。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の10～20%酢酸エチル）により精製して、2-（1-エトキシエチリデン）マロネートジエチル（9.00g、収率78.3%）を黄色固体として得た。

【0163】

工程2：LHMDS（THF中1N、50.2mL、50.2mmol）を、0℃でTHF（30mL）中の4-（tert-ブチル）ベンゾニトリル（4.00g、25.1mmol）の溶液に加えた。反応物を20℃で16時間攪拌した。混合物を0℃でHCl水溶液（4M、20mL）を加えることによりクエンチし、次にNaOH水溶液（4M）を加えることによりpH8超に調整した。分離した水層をジクロロメタン（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固させて、粗製4-（tert-ブチル）ベンズイミダミド（3.30g、74.5%収率）を褐色の固体として得た。

10

【0164】

工程3：ナトリウム（470mg、20.4mmol）をエタノール（10mL）に加え、30分間攪拌した。この新たに調製したナトリウムエトキシド溶液を、エタノール（30mL）中の2-（1-エトキシエチリデン）マロネートジエチル（4.23g、18.4mmol）及び4-（tert-ブチル）ベンズイミダミド（1.80g、10.2mmol）の溶液に加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液（30mL）でクエンチした。当該混合物を酢酸エチル（100mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中0～5%酢酸エチル）により精製して、2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.00g、収率31.1%）を白色固体として得た。

20

【0165】

工程4： POCl_3 （5.00mL、50.6mmol）及び2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.00g、3.2mmol）の混合物を110℃で2時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、酢酸エチル（100mL）で希釈した。溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液（50mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油中0～10%酢酸エチル）により精製して、2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（0.90g、収率85.0%）を淡黄色の固体として得た。

30

【0166】

工程5：2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.00g、3.00mmol）とアンモニア（MeOH中4M、25.0mL、100.0mmol）の混合物を70℃で16時間攪拌した。反応物を濃縮乾固し、酢酸エチル（100mL）で希釈した。溶液を水（2×30mL）、ブライン（30mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固させた。粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中0～5%酢酸エチル）により精製して、4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸メチル（900mg、収率95.6%）白色固体として得た。

40

【0167】

工程6：水（5mL）及びMeOH（15mL）中の4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸メチル（900mg、3.0mmol）及びNaOH（601mg、15.0mmol）の混合物を、80℃で3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を1M HClの添加によりpH5未満に酸性化

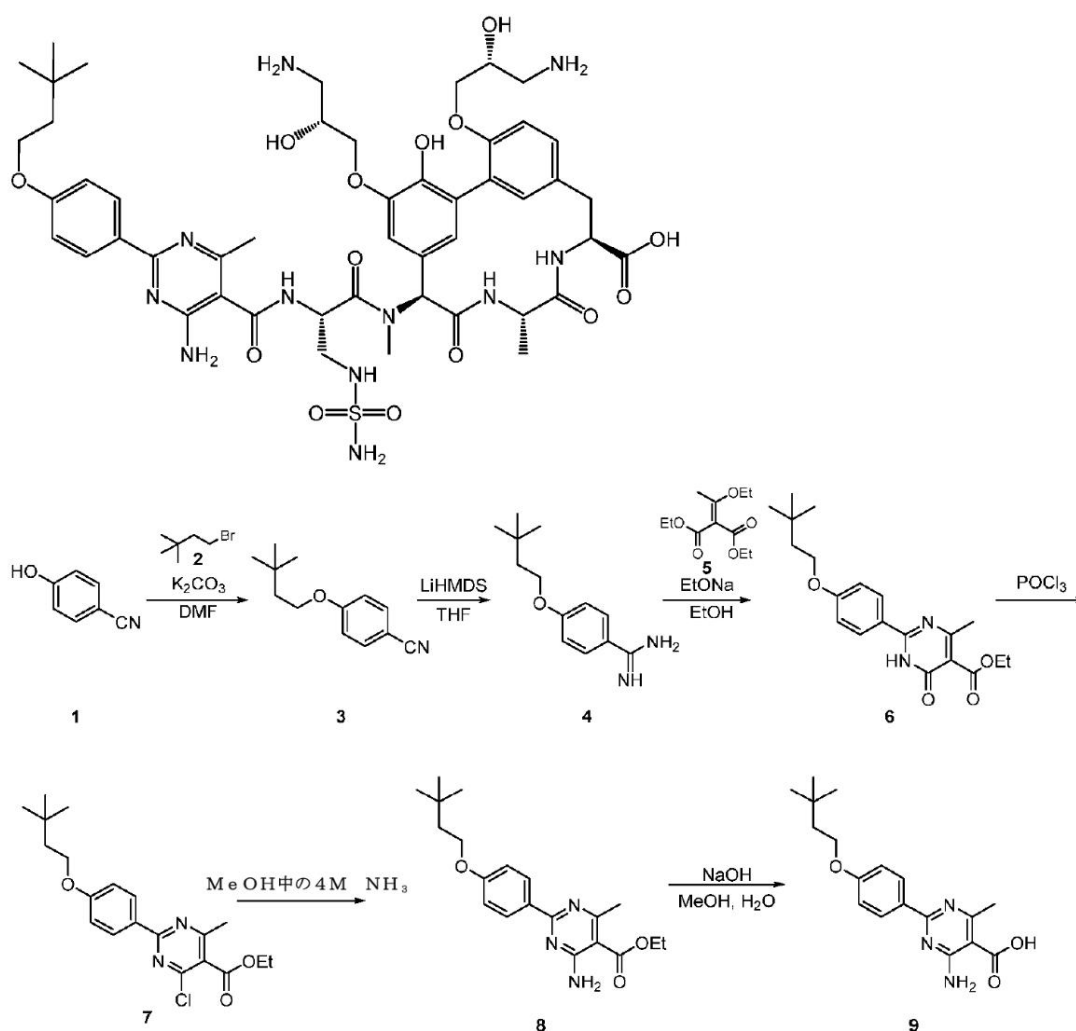
50

し、酢酸エチル（2×80mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗製4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸（850mg、収率99.1%）を白色固体として得た。

【0168】

（ギ酸塩）を、第1工程において1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR（400MHz, MeOH-d₄）δ（ppm）8.36-8.10（m, 3H）, 7.63-7.34（m, 2H）, 7.27-6.28（m, 6H）, 5.28-5.10（m, 1H）, 4.74-4.45（m, 2H）, 4.42-3.90（m, 6H）, 3.87-3.35（m, 3H）, 3.29-2.89（m, 8H）, 2.87-2.37（m, 3H）, 1.49-1.15（m, 12H）。LCMS（Method 5-95 AB, ESI）:R_T=0.610 min, [M+H]⁺=1008.4。

実施例3：



【0169】

工程1：DMF（20mL）中の4-ヒドロキシベンズニトリル（5.0g、42.0mmol）、1-ブromo-3,3-ジメチルブタン（10.4g、63.0mmol）及びK₂CO₃（17.4g、126mmol）の混合物を80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水（500mL）で希釈し、酢酸エチル（3×300mL）で抽出した。合わせた有機層を水（2×300mL）、ブライン（200mL）で洗浄し

、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の10%酢酸エチル）によって精製して、4-（3,3-ジメチルブトキシ）ベンゾニトリル（8.0 g、収率93.8%）を無色の油状物として得た。

【0170】

工程2：LHMDS（THF中1N、30.0 mL、30.0 mmol）を、THF（30 mL）中の4-（3,3-ジメチルブトキシ）ベンゾニトリル（3.0 g、14.8 mmol）に0℃で加えた。反応物を20℃で16時間攪拌し、 $\text{pH}=2$ になるまで4M HClを加えることによりクエンチした。次に、混合物を4M NaOHの添加により $\text{pH}=12$ に調整し、クロロホルム（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮乾固して、粗製4-（3,3-ジメチルブトキシ）ベンズイミダミド（3.0 g、92.3%収率）を黄色の固体として得た。

【0171】

工程3：エタノール（20 mL）中の4-（3,3-ジメチルブトキシ）ベンズイミダミド（4.70 g、20.4 mmol）及びEtONa（1.85 g、27.2 mmol）の溶液に、2-（1-エトキシエチリデン）マロネート（3.00 g、13.6 mmol）を加えた。反応混合物を50℃で3時間攪拌し、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル（100 mL）と水（100 mL）との間で分配した。分離した有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の30%酢酸エチル）によって精製して、2-（4-（3,3-ジメチルブトキシ）フェニル）-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.70 g、収率34.8%）を白色固体として得た。

【0172】

工程4： POCl_3 （30.0 mL、325 mmol）中の2-（4-（3,3-ジメチルブトキシ）フェニル）-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.70 g、4.74 mmol）の混合物を、110℃で3時間攪拌し、濃縮乾固させた。粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の0～10%酢酸エチル）により精製して、4-クロロ-2-（4-（3,3-ジメチルブトキシ）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.40 g、収率78.3%）を白色固体として得た。

【0173】

工程5：4-クロロ-2-（4-（3,3-ジメチルブトキシ）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.20 g、3.18 mmol）とアンモニア（MeOH中4M、30.0 mL、120 mmol）の混合物を70℃で16時間攪拌し、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル（200 mL）と水（100 mL）との間で分配した。分離した有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固させた。粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中0～20%酢酸エチル）により精製して、4-アミノ-2-（4-（3,3-ジメチルブトキシ）フェニル）-6-ピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.00 g、収率87.9%）を白色固体として得た。

【0174】

工程6：MeOH（15 mL）及び水（10 mL）中の4-アミノ-2-（4-（3,3-ジメチルブトキシ）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.00 g、2.80 mmol）及びNaOH（560 mg、14.0 mmol）の混合物を80℃で22時間攪拌し、濃縮した。1M HClを加えることにより、残留物を $\text{pH}=5$ に調整した。固体を濾過により収集し、乾燥させて、4-アミノ-2-（4-（3,3-ジメチルブトキシ）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸（800 mg、収率86.8%）を白色固体として得た。

【0175】

10

20

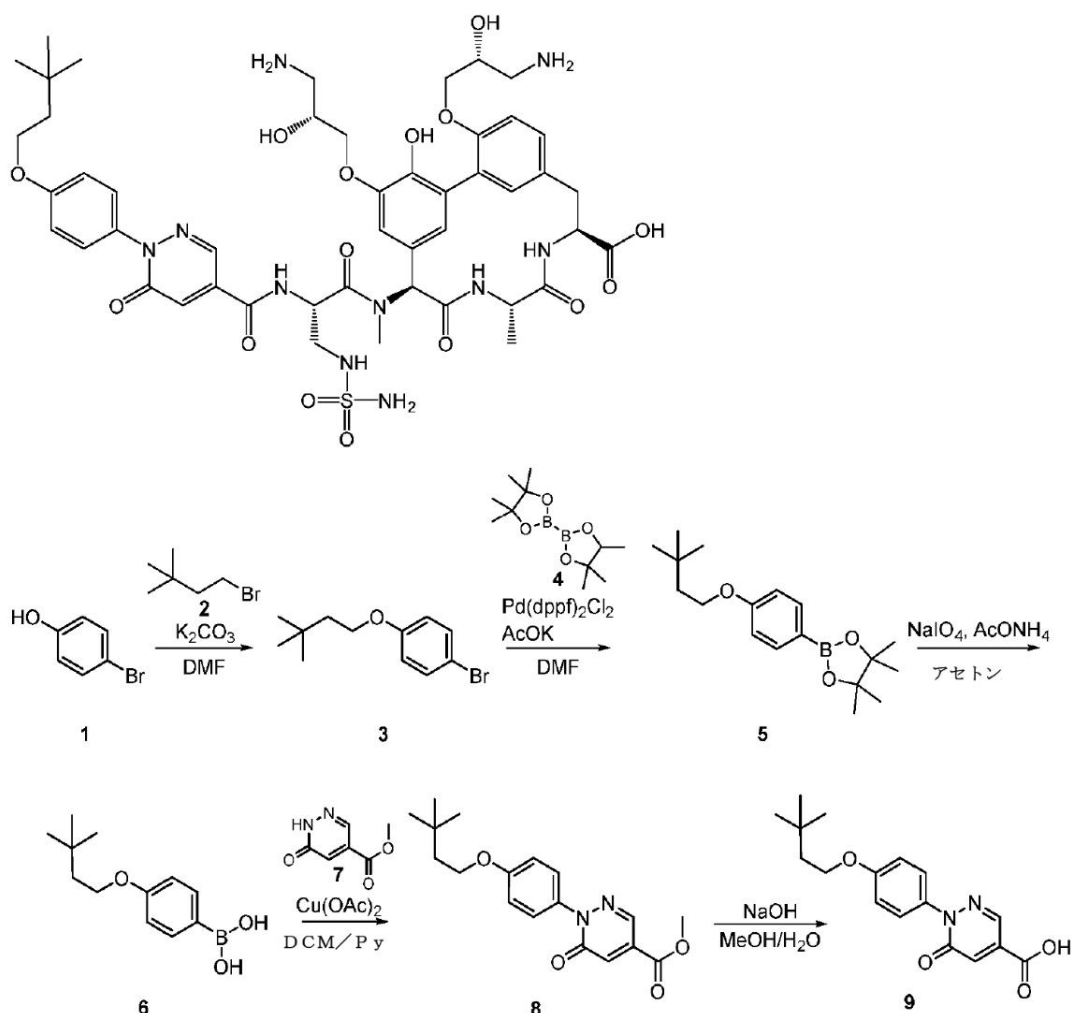
30

40

50

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.18-3.97 (m, 7H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.28-3.13 (m, 3H), 3.12-2.94 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.34 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H); LCMS (Method 5-95 AB): R_T=0.823 min, [M+H]⁺=1052.4

実施例4:



【0176】

工程1: DMF (30.0 mL) 中の4-ブロモフェノール (7.16 g、43.4 mmol) の溶液に、1-ブromo-3,3-ジメチルブタン (5.00 g、28.9 mmol) 及び K₂CO₃ (10.0 g、72.2 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 16 時間攪拌し、室温に冷却した。混合物をフィルタにかけ、濾液を酢酸エチル (80 mL) 及び水 (80 mL) で希釈した。分離した有機層をブライン (3 × 80 mL) で洗浄し

、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ジクロロメタン中5%メタノール）により精製して、1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブトキシ)ベンゼン（6.10 g、収率82.1%）を白色固体として得た。

【0177】

工程2：DMF（60 mL）中の1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブトキシ)ベンゼン（6.10 g、23.7 mmol）、Pd(dppf) Cl_2 （1.74 g、2.37 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（9.04 g、35.6 mmol）及び酢酸カリウム（7.00 g、71.2 mmol）の混合物を、 N_2 雰囲気下で80℃で4時間加熱し、次いでフィルタにかけた。濾液を酢酸エチル（100 mL）と水（100 mL）との間で分配した。分離した有機相をブライン（3×150 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の2%酢酸エチル）により精製して、2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（6.30 g、収率87.3%）を白色固体として得た。

【0178】

工程3：アセトン（60 mL）中の2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（6.30 g、20.7 mmol）の溶液に酢酸アンモニウム（83 mL、82.7 mmol）及び NaIO_4 （13.3 g、62.0 mmol）を加えた。反応物を40℃で16時間攪拌し、濃縮乾固させた。残留物を水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ジクロロメタン中の2%メタノール）により精製して、(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)ボロン酸（4.50 g、20.3 mmol、98.0%収率）を黄色固体として得た。

【0179】

工程4：ジクロロメタン（6 mL）及びピリジン（1 mL）中の(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)ボロン酸（200 mg、0.90 mmol）、二酢酸銅（32.7 mg、0.18 mmol）及び6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル（146 mg、0.95 mmol）の混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（80 mL）で希釈し、フィルタにかけた。濾液をブライン（50 mL）で洗浄し、濃縮乾固させた。残留物を分取TLC（石油エーテル中の33%酢酸エチル、 $R_f=0.3$ ）によって精製して、1-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル（235 mg、収率79.0%）を緑色固体として得た。

【0180】

工程5：MeOH（10 mL）及び水（3 mL）中の1-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル（235 mg、0.71 mmol）とNaOH（71.1 mg、1.78 mmol）の混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物をHCl（水中1 M）でpH=5に調整し、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固して、粗製1-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸（220 mg、収率97.8%）を黄色の固体として得た。

【0181】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を1-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ （ppm）

10

20

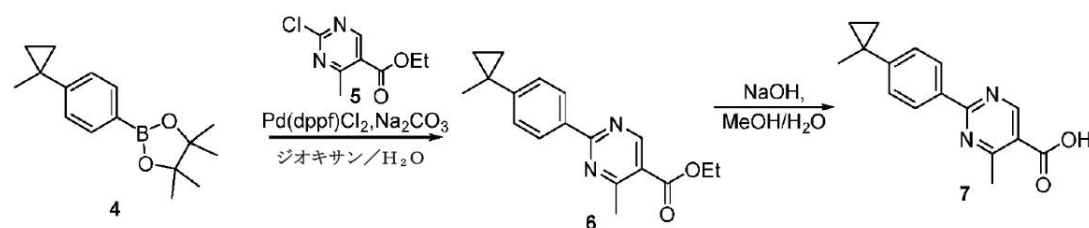
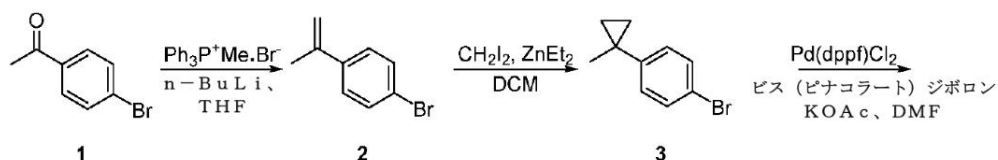
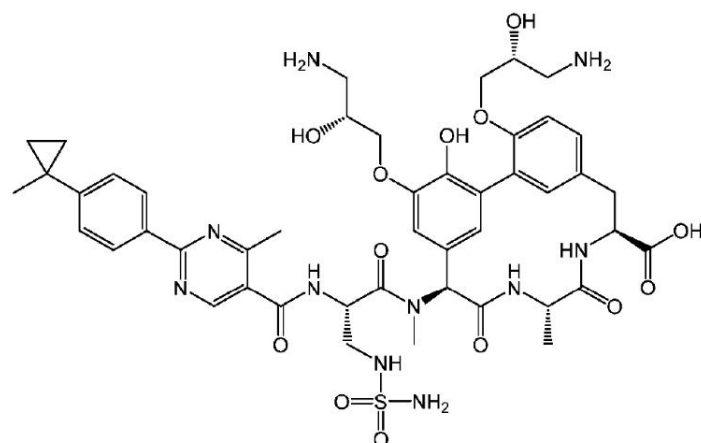
30

40

50

m) 9.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35–8.34 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.07–7.05 (m, 3H), 6.90–6.66 (m, 8H), 6.36 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.05–5.02 (m, 2H), 4.67–4.64 (m, 2H), 4.10–3.92 (m, 8H), 3.25–3.23 (m, 6H), 3.08–3.07 (m, 3H), 2.97–2.95 (m, 3H), 2.85–2.83 (m, 4H), 2.68 (s, 1H), 1.68 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.16 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). LCMS (Method 5-9 5 AB, ESI), $R_T=0.830$ min, $[M+H]^+=1039.3$.

実施例 5 :



【0182】

工程 1: THF (500 mL) 中の $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Me.Br}^-$ (201 g、563 mmol) の溶液に、 0°C で N_2 下で n-BuLi (ヘキサン中 2.5 N、225 mL、563 mmol) を加えた。溶液が透明になるまで混合物を室温で攪拌し、次に THF (200 mL) 中の 1-(4-ブロモフェニル)エタン-1-オン (70 g、352 mmol) の溶液を滴下して加えた。添加後、混合物を 70°C で 20 時間加熱し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1000 mL) を添加することによりクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル (2×1000 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル) により精製して、1-ブロモ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)ベンゼン (50 g、収率 72.1%) を無色の油状物として得た。

【0183】

工程 2: ジクロロメタン (100 mL) 中の 1-ブロモ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)ベンゼン (20.0 g、101 mmol) の溶液に、 0°C 、 N_2 雰囲気下、 ZnEt_2 (トルエン中 1 M、507 mL、507 mmol) 及び CH_2I_2 (81.9 mL、

1010mmol)を加えた。を70°Cに72時間加熱し、濃縮乾固させた。残留物を水(500mL)と石油エーテル(500mL)との間で分配した。有機層をブライン(3×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固させた。次に、残留物を分取HPLC(水中のアセトニトリル55~85%/0.225%FA)によって精製して、1-ブロモ-4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゼン(201g、収率60.7%)を無色の油状物として得た。

【0184】

工程3: DMF(200mL)中の1-ブロモ-4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゼン(28.8g、136mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(36.3g、143mmol)、KOAc(40.1g、408mmol)及びPd(dppf)₂Cl₂(9.97g、13.6mmol)の混合物を、N₂雰囲気下で80°Cで6時間加熱した。反応物を酢酸エチル(600mL)で希釈し、フィルタにかけた。濾液を水(2×200mL)、ブライン(3×200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中0%~10%酢酸エチル)により精製して、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(30g、85.2%)を白色固体として得た。

【0185】

工程4: 1,4-ジオキサン(400mL)及び水(20.0mL)中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(20.0g、77.5mmol)、2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(15.4g、77.5mmol)、Na₂CO₃(24.6g、232mmol)及びPd(dppf)₂Cl₂(5.67g、7.75mmol)の混合を、N₂下、100°Cで16時間加熱し、フィルタにかけた。濾液を濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油中0%~5%酢酸エチル)により精製して、4-メチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル(26.0g、収率56.4%)を白色固体として得た。

【0186】

工程5: 4-メチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル(26.0g、79.0mmol)及びNaOH(9.47g、237mmol)のMeOH(260mL)及び水(26mL)中の混合物26mLを80°Cで16時間攪拌し、濃縮した。残留物を水(100mL)で希釈し、HCl(1M)でpH=4に調整した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮乾固して、粗製4-メチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸(28.0g、収率100%)を白色固体として得た。

【0187】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-メチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) δ(ppm) 8.86(s, 1H), 8.18(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.90-6.87(m, 2H), 6.78(m, 2H), 6.39(s, 2H), 5.29-5.26(m, 1H), 4.80-4.75(m, 1H), 4.60(d, J=9.2 Hz, 1H), 4.36-4.32(m, 1H), 4.27-4.19(m, 2H), 4.11-4.05(m, 3H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.45-3.34(m, 1H), 3.28-3.13(m, 4H), 3.06(s, 3H), 3.00-2.86(m, 1H), 2.77-2.72(m, 10H) 2.65(m, 3H), 1.48(s, 3H), 1.37(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.97-0.95(m, 2H), 0.89-0.88(m, 2H). LCMS(Method 5-95

10

20

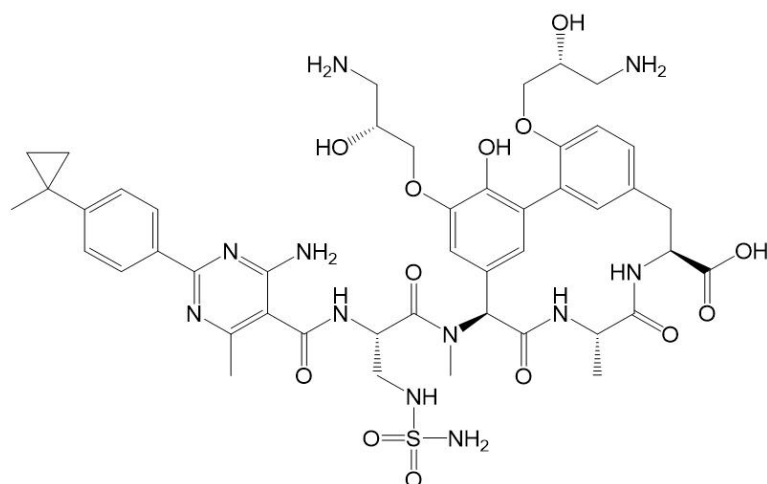
30

40

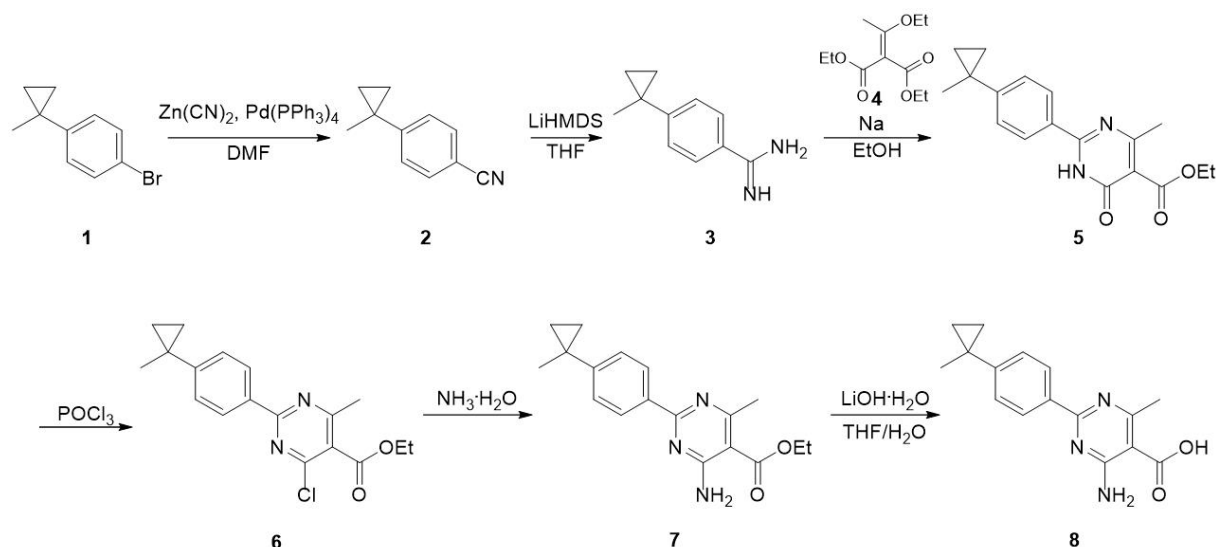
50

AB, ESI), $R_T = 0.802 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 991.2$.

実施例 6:



10



20

30

【0188】

工程 1: DMF 中の 1-ブromo-4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゼン (5.20 g、24.6 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (2.80 g、2.46 mmol) 及び Zn(CN)₂ (6.47 g、55.1 mmol) の混合物 (50 mL) を N₂ 雰囲気下で 120℃ で 16 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、フィルタにかけた。合わせた有機層をブライン (2×200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル中 0~0.5% 酢酸エチル) で精製して、4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾニトリル (14.0 g、収率 92.1%) を淡黄色の油状物として得た。

40

【0189】

工程 2: THF (50 mL) 中の 4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾニトリル (5.00 g、31.8 mmol) 及び LiHMDS (THF 中 1N、63.6 mL、63.6 mmol) の混合物を 30℃ で 16 時間攪拌し、1M HCl (50 mL) を添加することによってクエンチした。分離した水層を 1M NaOH を加えて pH = 8 に調整し、酢酸エチル (5×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥及び濃縮して、粗製の 4-(1-メチルシクロプロピル)ベンズイミダミド (4.80 g、収率 86.6%) を黄

50

色固体として得た。

【0190】

工程3：エタノール（40 mL）中の4-（1-メチルシクロプロピル）ベンズイミダミド（1.80 g、10.3 mmol）、2-（1-エトキシエチリデン）マロネート（12.0 mL、18.6 mmol）及び新たに作製したナトリウムエトキシド（20.7 mmol）の混合物は、50℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をHCl（1 M、100 mL）でクエンチし、酢酸エチル（4×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の30%酢酸エチル）によって精製して、4-メチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル（2.50 g、収率77.5%）を黄色固体として得た。

10

【0191】

工程4：POCl₃（69.3 mL、743 mmol）中の4-メチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル（6.5 g、20.8 mmol）の混合物を110℃で2時間加熱し、濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の5%酢酸エチル）によって精製して、4-クロロ-6-メチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸エチル（6.1 g、収率88.6%）を黄色の油状物として得た。

20

【0192】

工程5：アンモニア（MeOH中の10 N、60 mL、600 mmol）中の4-クロロ-6-メチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸エチル（6.10 g、18.4 mmol）の混合物を50℃で16時間加熱し、濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中の20%酢酸エチル）によって精製して、4-アミノ-6-メチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸エチル（3.00 g、収率52.2%）を白色固体として得た。

【0193】

工程6：MeOH（20 mL）及び水（10 mL）中の4-アミノ-6-メチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸エチル（1.85 g、5.94 mmol）及びNaOH（0.95 g、23.8 mmol）の混合物を80℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をフィルタにかけた。フィルタケーキを乾燥させて、粗製4-アミノ-6-メチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸（1.68 g、収率100%）を白色固体として得た。

30

【0194】

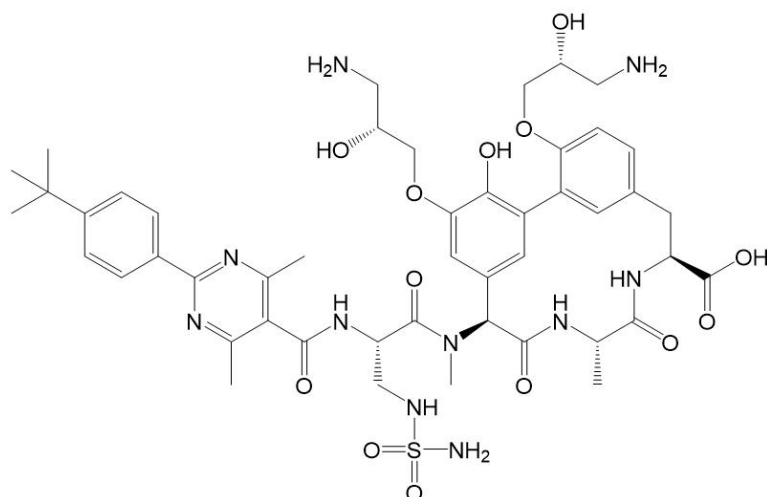
標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-6-メチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz, MeOH-d₄）δ（ppm）8.12（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.47（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.21-7.15（m, 1H）, 7.02（d, J=8.4 Hz, 1H）, 6.93-6.86（m, 1H）, 6.85-6.80（m, 1H）, 6.5（s, 1H）, 6.4（s, 1H）, 5.25-5.17（m, 1H）, 4.85-4.77（m, 2H）, 4.32-4.25（m, 1H）, 4.24-4.14（m, 3H）, 4.12-4.04（m, 2H）, 3.66-3.59（m, 1H）, 3.58-3.43（m, 1H）, 3.41-3.38（m, 1H）, 3.37-3.31（m, 2H）, 3.29-3.28（m, 1H）, 3.28-3.20（m, 1H）, 3.19-3.14（m, 1H）, 3.13-3.07（m, 2H）, 3.1（s, 3H）, 2.75（s, 1H）, 2.7（s,

40

50

1.2 H), 2.63 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.42–1.28 (m, 3 H), 1.03–0.97 (m, 2 H), 0.94–0.90 (m, 2 H). LCMS (Method 10–80 AB, ELSD), $R_T = 1.412$ min, $[M+H]^+ = 1006.7$.

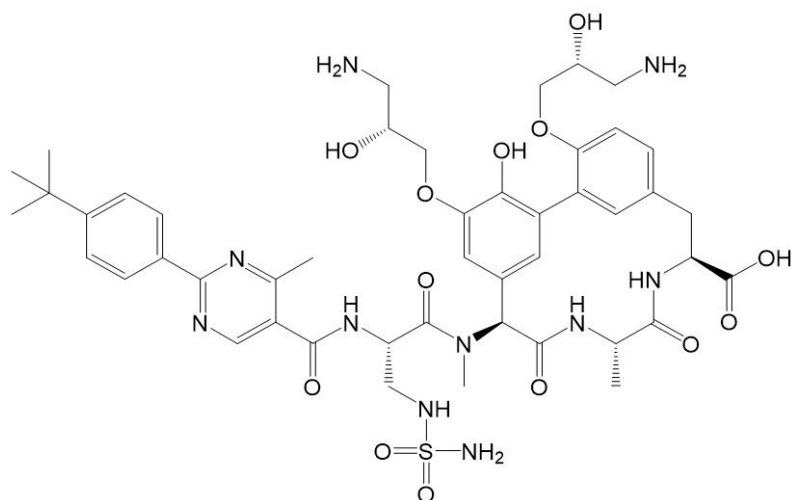
実施例 7 :



【0195】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.05–6.97 (m, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.43–5.39 (m, 1 H), 4.81–4.76 (m, 2 H), 4.27–4.21 (m, 3 H), 4.10–4.05 (m, 3 H), 3.63–3.59 (m, 1 H), 3.37–3.33 (m, 1 H), 3.28–3.20 (m, 2 H), 3.12–3.07 (m, 6 H), 2.97–2.90 (m, 1 H), 2.46 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H), 1.37 (s, 3 H). LCMS (Method 10–80 AB, ELSD), $R_T = 0.652$ min, $[M+H]^+ = 1007.5$.

実施例 8 :



10

20

30

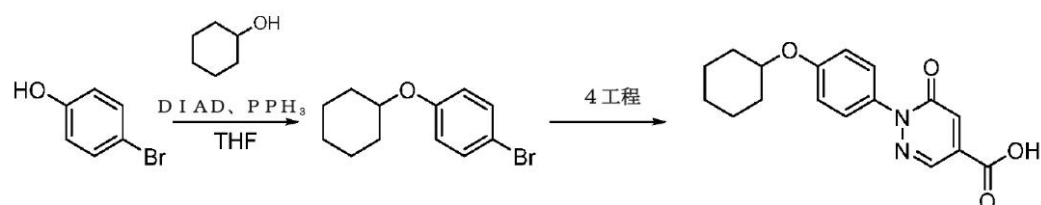
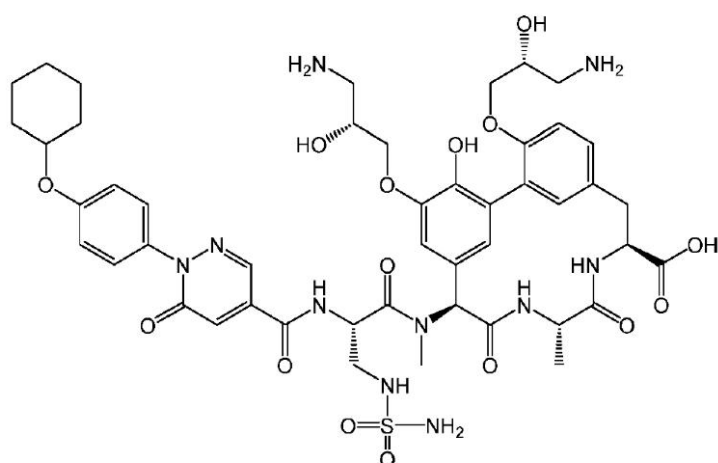
40

50

【0196】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.84 (s, 1H), 8.381 (s, 1H), 8.34-8.25 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.07-6.93 (m, 1H), 6.89-6.74 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.33-5.03 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.37-3.95 (m, 6H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 1H), 3.28-3.07 (m, 4H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.40-1.32 (m, 12H). LCMS (Method 5-95 AB, ELSD), R_T = 0.667 min, [M+H]⁺ = 993.4.

実施例9:



【0197】

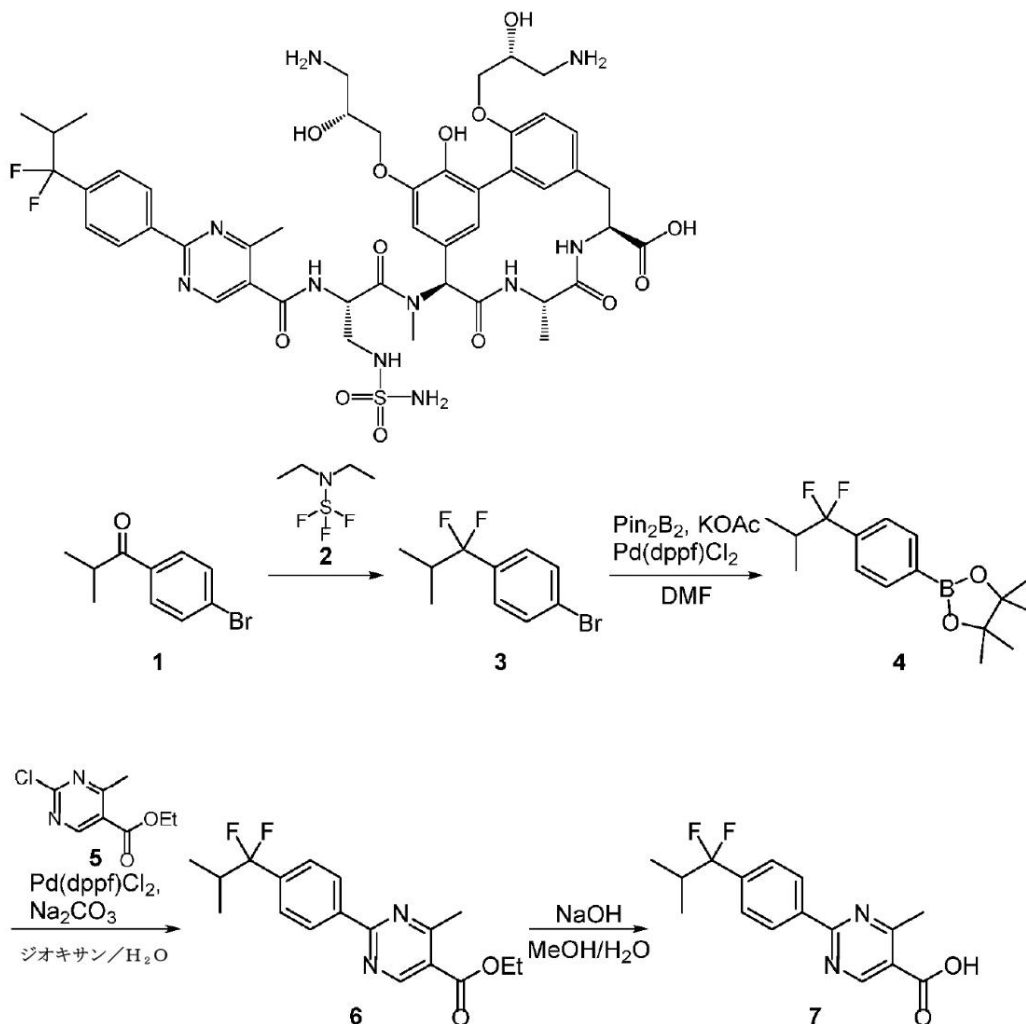
工程1: THF (75.0 mL) 中の4-ブロモフェノール (5.00 g、28.9 mmol)、PPh₃ (22.7 g、86.7 mmol) 及びシクロヘキサノール (8.68 g、86.7 mmol) の溶液に、DIAD (17.2 mL、86.7 mmol) を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を20℃で3時間攪拌し、濃縮した。残留物を水 (70 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、100%石油エーテル) により精製して、1-ブロモ-4-(シクロヘキシルオキシ)ベンゼン (6.24 g、収率85.0%) を白色固体として得た。次に、これを、実施例4で使用した手順と同様の手順を使用して、1-(4-(シクロヘキシル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸に変換した。

【0198】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を1-(4-(シクロヘキシル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載される

ように調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9.33 (s, 1H), 8.44–8.34 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.55 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.06–7.04 (m, 2H), 6.89–6.67 (m, 6H), 6.36 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.05–3.98 (m, 7H), 3.25 (s, 2H), 3.12–2.97 (m, 6H), 2.83 (s, 3H), 1.98–1.93 (m, 2H), 1.73–1.72 (m, 2H), 1.53–1.15 (m, 9H). LCMS (Method 5-95 AB, ELS), $R_T=0.815$ min, $[M+H]^+=1037.5$.

実施例 10:



【0199】

工程 1: 化合物 1 (2.50 g、11.0 mmol) と化合物 2 (4.20 g、26.0 mmol) の混合物を 50℃で 48 時間攪拌した。反応混合物を更に 1 時間 70℃に温めて反応を完了させた。次に、混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル中の 0%~5% 酢酸エチル) によって精製して、化合物 3 (177 mg、収率 5.8%) を黄色の油として得た。

【0200】

工程 2: ビス (ピナコラート) ジボロン (177 mg、0.70 mmol)、酢酸カリウム (125 mg、1.27 mmol) 及び化合物 3 (158 mg、0.63 mmol) の

DMF (3.00 mL) 中の混合物を、N₂ 雰囲気下 80 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、フィルタにかけた。濾液を真空で濃縮して、粗製化合物 4 (138 mg、0.47 mmol) を褐色の油状物として得た。

【0201】

工程 3：水 (0.5 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の化合物 4 (138 mg、0.47 mmol)、化合物 5 (102 mg、0.51 mmol)、炭酸ナトリウム (98.8 mg、0.93 mmol) 及び 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (34.1 mg、0.05 mmol) を、N₂ 下 100 °C で 16 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈した。溶液を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル中の 0~10% 酢酸エチル) によって精製して、化合物 6 (60.0 mg、収率 38.5%) を蒼白色の油状物 (pale oil) として得た。

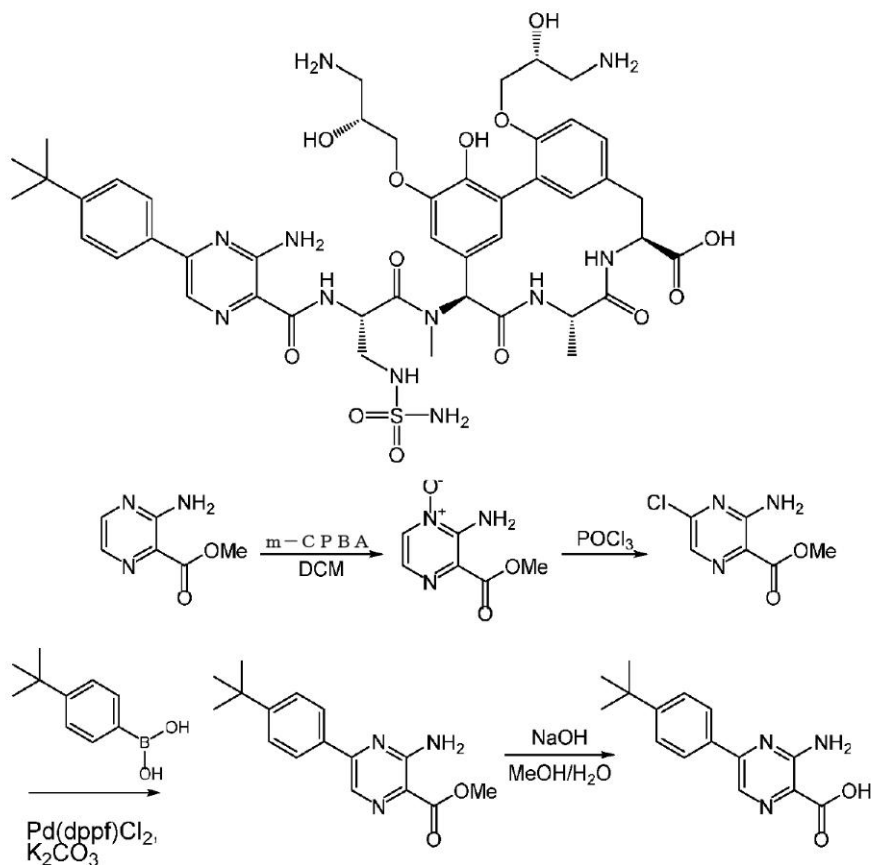
【0202】

工程 4：メタノール (1.5 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の化合物 6 (60.0 mg、0.18 mmol) 及び水酸化ナトリウム (14.4 mg、0.36 mmol) の混合物を 80 °C で 2 時間攪拌し、濃縮した。水性残留物を 5% KHSO₄ で pH = 5 に調整し、酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗製化合物 7 (45.8 mg、収率 83.3%) を白色固体として得た。

【0203】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を化合物 7 に置き換えて、実施例 1 に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.88 (s, 1H), 8.50-8.43 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.89-6.79 (m, 2H), 6.60-6.48 (m, 2H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.28-3.91 (m, 6H), 3.69-3.53 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 4H), 2.49-2.34 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.04-1.00 (m, 6H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI), R_T = 0.771 min, [M+H]⁺ = 1029.7.

実施例 11：



【0204】

工程1：ジクロロメタン（50 mL）中の3-アミノピラジン-2-カルボン酸メチル（5.0 g、32.7 mmol）及びm-CPBA（10.6 g、49.0 mmol）の溶液を60℃で16時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をジクロロメタン（250 mL）で希釈し、フィルタにかけた。濾液を濃縮乾固し、残留物を石油エーテル（200 mL）中の10%酢酸エチルまで取り込んだ。得られた混合物を25℃で1時間撹拌し、フィルタにかけた。固体を収集し、乾燥させて、粗製2-アミノ-3-（メトキシカルボニル）ピラジン1-オキシド（5.5 g、収率99.6%）を黄色固体として得た。

【0205】

工程2：DMF（30 mL）中の2-アミノ-3-（メトキシカルボニル）ピラジン1-オキシド（5.50 g、32.5 mmol）及びPOCl₃（15.2 mL、163 mmol）の混合物を100℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をH₂O（300 mL）で希釈し、固体NaHCO₃でpH=7に調整した。得られた混合物を酢酸エチル（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中10%酢酸エチル）で精製し、3-アミノ-5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル（940 mg、収率15.4%）を得た。

【0206】

工程3：DMF（10.0 mL）中の（4-（tert-ブチル）フェニル）ボロン酸（937 mg、5.26 mmol）、3-アミノ-5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル（940 mg、5.01 mmol）、K₃PO₄（2.08 g、15.0 mmol）及びPd（dppf）Cl₂（367 mg、0.50 mmol）の混合物を、N₂の雰囲気下、90℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、フィルタにかけた。合わせた有機層をブライン（2×100 mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1

00～200メッシュ、石油エーテル中の15%酢酸エチル)によって精製して、粗製物(2つの異性体)を得た。粗生成物を更にSFCにより分離して、3-アミノ-5-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピラジン-2-カルボン酸メチル(120mg、収率8.4%)を黄色固体として得た。

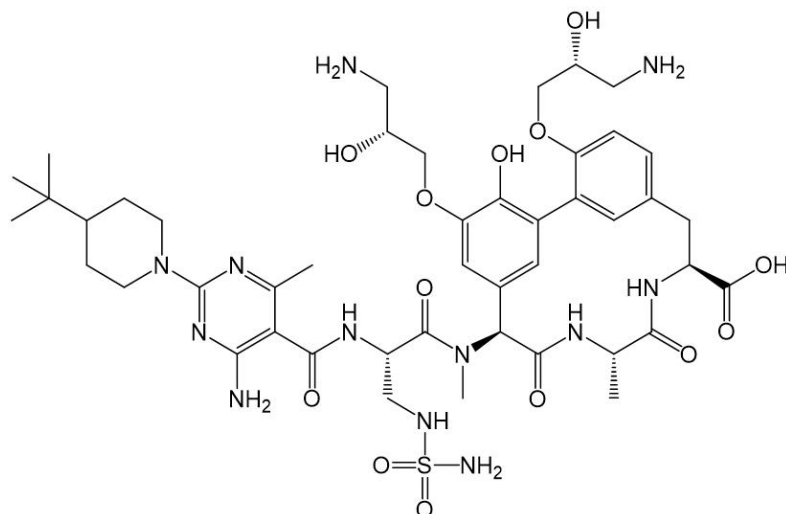
【0207】

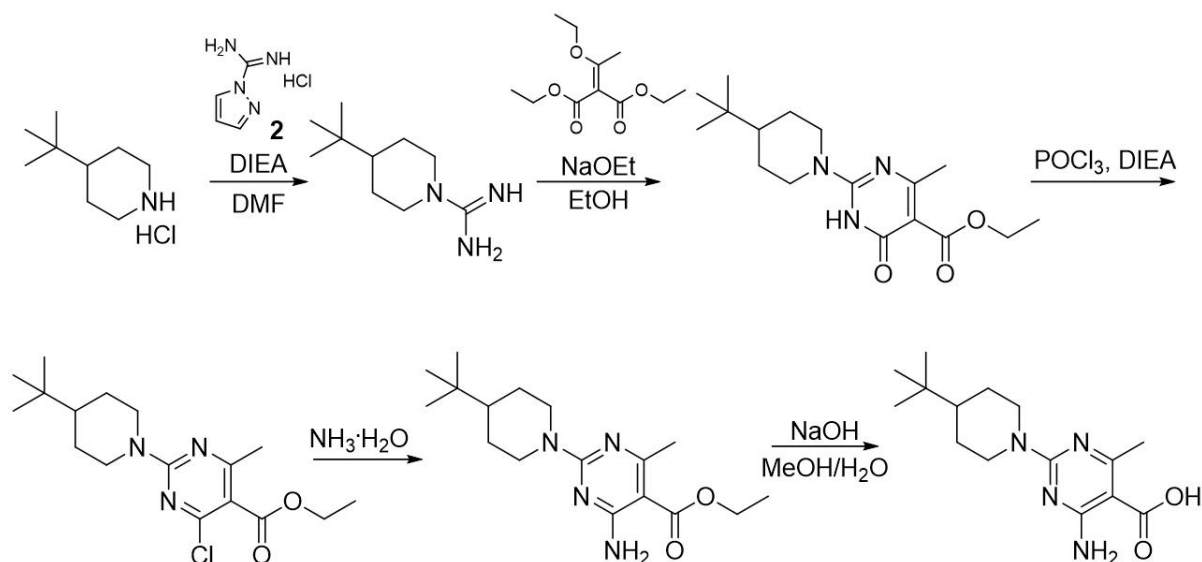
工程4：メタノール(5mL)及び水(5mL)中の3-アミノ-5-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピラジン-2-カルボン酸メチル(120mg、0.42mmol)及びNaOH(42.1mg、1.05mmol)の混合物1mLを80℃で16時間加熱した。混合物を濃縮し、水性残留物を1M HClの添加によりpH=2に調整した。得られた混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥及び濃縮して、粗製3-アミノ-5-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピラジン-2-カルボン酸(110mg、収率96.4%)を黄色固体として得た。

【0208】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を3-アミノ-5-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピラジン-2-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 8.55-8.42(m, 1H), 8.37(br s, 1H), 8.09-7.91(m, 2H), 7.63-7.46(m, 2H), 7.12-6.99(m, 1H), 6.95-6.62(m, 3H), 6.48-5.93(m, 2H), 5.19-4.89(m, 1H), 4.70-4.51(m, 1H), 4.32-3.85(m, 5H), 3.41-3.12(m, 5H), 3.07-2.63(m, 8H), 1.39-1.25(m, 9H), 1.24-1.04(m, 3H). (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.689 min, [M+H]⁺=994.4.

実施例12：





【0209】

工程1：DMF（5.00mL）中の4-（tert-ブチル）ピペリジン塩酸塩（1.00g、5.60mmol）、1H-ピラゾール-1-カルボキシミダミド塩酸塩（0.82g、5.63mmol）及びDIEA（1.45g、11.3mmol）の混合物を60℃で16時間攪拌し、MTBE（60mL）で希釈した。得られた懸濁液を10分間攪拌し、フィルタにかけた。固体を収集して、粗製4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-カルボキシミダミド（1.00g、収率97.0%）を白色固体として得た。

【0210】

工程2：エタノール（20.0mL）中の4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-カルボキシミダミド（1.00g、5.46mmol）、NaOEt（742mg、10.9mmol）、及び2-（1-エトキシエチリデン）マロネートジエチル（1.88g、8.18mmol）の混合物を50℃で20時間加熱し、濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル（50mL）で希釈し、ブライン（2×30mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中0～10%酢酸エチル）により精製して、2-（4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-イル）-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル（350mg、収率20.0%）を淡黄色固体として得た。

【0211】

工程3：2-（4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-イル）-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル（350mg、1.09mmol）とPOCl₃（10mL、108mmol）の混合物を90℃で20時間加熱し、濃縮乾固させた。残留物を分取TLC（石油エーテル中20%酢酸エチル、R_f=0.8）によって精製して、2-（4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-イル）-4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（270mg、収率73.0%）を蒼白色の油状物として得た。

【0212】

工程4：MeOH（5mL）中の2-（4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-イル）-4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（170mg、0.50mmol）とNH₃・H₂O（2.00mL、55.1mmol）の混合物を60℃で60時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル（40mL）で希釈し、ブライン（20mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物を分取TLC（石油エーテル中の10%酢酸エチル、R_f=0.4）によって精製して、4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-イル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（130mg、収率81.1%）を淡黄色の固体として得た。

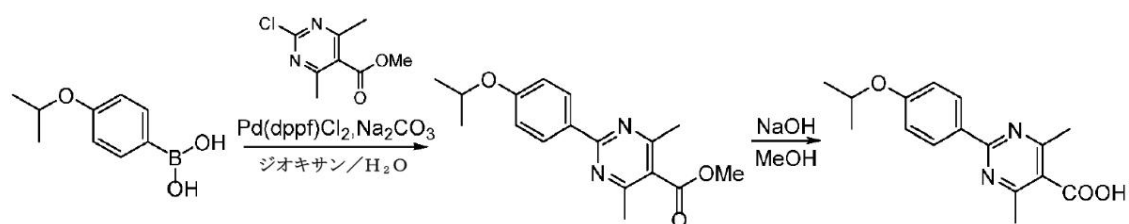
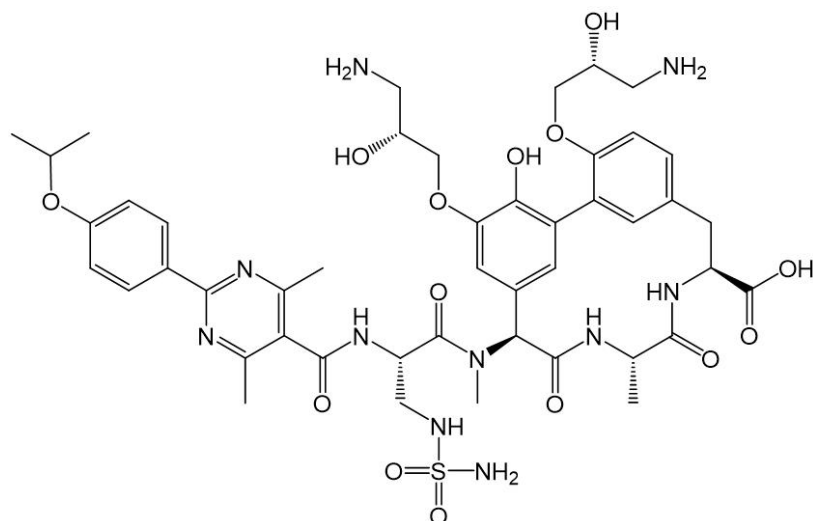
【0213】

工程5：MeOH（5mL）及び水（1mL）中の4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-イル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（130mg、0.41mmol）及びNaOH（40.6mg、1.01mmol）の混合物を80℃で16時間加熱し、濃縮した。水性残留物を1M HClでpH=2に調整し、酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-イル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸（100mg、収率84.3%）を白色固体として得た。

【0214】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）ピペリジン-1-イル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載される手順を使用して白色固体として調製した。¹H NMR（400 MHz, MeOH-d₄）δ（ppm）=8.30（s, 1H）, 7.17-7.14（m, 1H）, 6.95（s, 1H）, 6.89-6.76（m, 2H）, 6.64-6.54（m, 1H）, 6.50（s, 1H）, 5.12-5.22（m, 1H）, 4.75-4.71（m, 2H）, 4.55（s, 1H）, 4.28-4.04（m, 5H）, 3.62-3.57（m, 1H）, 3.41-3.33（m, 2H）, 3.32-3.35（m, 2H）, 3.21-3.10（m, 2H）, 3.10-3.04（m, 3H）, 3.01（s, 1H）, 2.94-2.82（m, 1H）, 2.81-2.74（m, 2H）, 2.74-2.64（m, 1H）, 2.42-2.33（m, 3H）, 1.85-1.73（m, 2H）, 1.40-1.28（m, 4H）, 1.26-1.13（m, 2H）, 0.91（s, 9H）。LCMS（Method 5-95 AB, ESI）：R_T=0.747 min, [M/2+H]⁺=508.5。

実施例13：



【0215】

工程 1：水（15 mL）及び 1，4-ジオキサン（150 mL）中の 4-イソプロポキシフェニルボロン酸（29.6 g、164 mmol）、2-クロロ-4，6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸メチル（30.0 g、150 mmol）、 Na_2CO_3 （31.7 g、299 mmol）及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （10.9 g、15.0 mmol）の混合物を、窒素雰囲気下、100℃で 16 時間加熱し、次いでフィルタにかけた。濾液を濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル（500 mL）と水（500 mL）との間で分配した。水層を酢酸エチル（500 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×500 mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200 メッシュ、石油エーテル中の 0～5% 酢酸エチル）によって精製して、2-（4-イソプロポキシフェニル）-4，6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸メチル（42.0 g、収率 93.5%）を白色固体として得た。

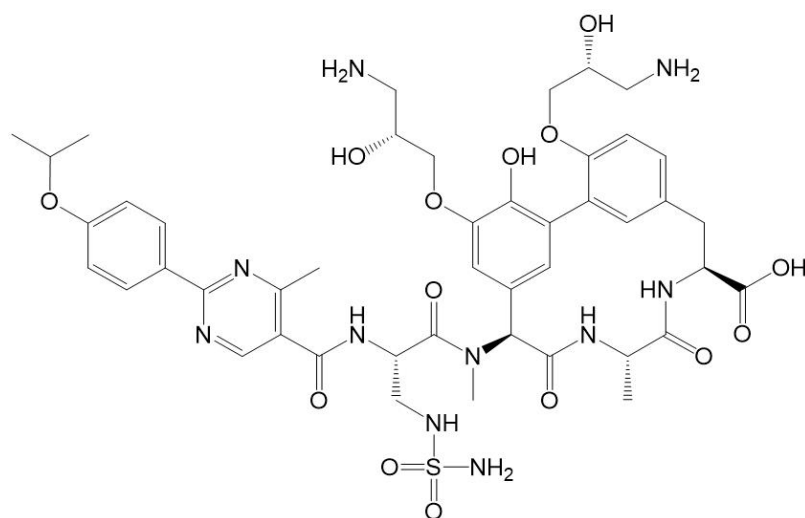
【0216】

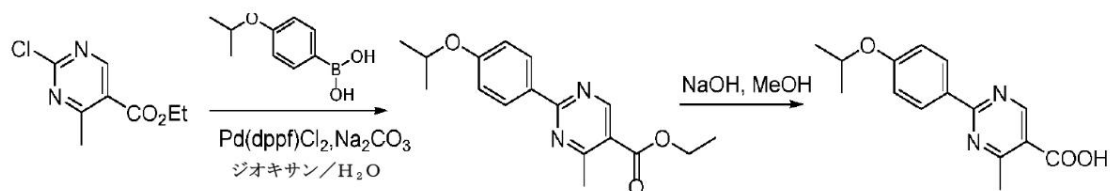
工程 2：MeOH（100 mL）及び水（10 mL）中の 2-（4-イソプロポキシフェニル）-4，6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸メチル（21.0 g、69.9 mmol）及び NaOH（8.39 g、210 mmol）の混合物を、80℃で 22 時間加熱し、濃縮した。水性残留物を、1 M HCl の添加により pH=5 に調整し、フィルタにかけた。集めた固体を乾燥させて、粗製 2-（4-イソプロポキシフェニル）-4，6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸（19.0 g、収率 95.0%）を白色の固体として得た。

【0217】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を 2-（4-イソプロポキシフェニル）-4，6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例 1 に記載される手順を使用して白色固体として調製した。 ^1H NMR（400 MHz，MeOH- d_4 ）： δ （ppm）8.47（s，1H），8.30-8.28（m，2H），7.02-6.94（m，2H），6.82-6.70（m，4H），6.57（s，1H），6.43（s，1H），5.33-5.32（m，1H），4.69-4.66（m，2H），4.35-4.09（m，6H），3.57-3.56（m，1H），3.39-3.37（m，1H），3.25-3.00（m，9H），2.54（s，6H），1.35-1.33（m，9H）。LCMS（Method 5-95 AB，ESI）： $R_T=0.608$ min， $[\text{M}+\text{H}]^+=1009.5$ 。

実施例 14：





【0218】

工程1：水（30 mL）及び1，4-ジオキサソ（300 mL）中の2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（30.0 g、150 mmol）、（4-イソプロポキシフェニル）ボロン酸（28.3 g、157 mmol）、炭酸ナトリウム（31.7 g、299 mmol）及びPd(dppf)Cl₂（10.9 g、15.0 mmol）を窒素雰囲気下で100℃で16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、混合物を酢酸エチル（300 mL）で希釈し、フィルタにかけた。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中2%酢酸エチル）によって精製して、2-（4-イソプロポキシフェニル）-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（32.5 g、収率72.4%）を白色固体として得た。

【0219】

工程2：MeOH（150 mL）及び水（15 mL）中の2-（4-イソプロポキシフェニル）-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（32.5 g、108 mmol）及び水酸化ナトリウム（21.6 g、541 mmol）の混合物を80℃で3時間攪拌し、濃縮した。水性残留物を2 M HClでpH=5に調整し、フィルタにかけた。フィルタケーキを水（3×50 mL）で洗浄し、乾燥して、粗製2-（4-イソプロポキシフェニル）-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸（28.0 g、収率95.0%）を白色固体として得た。

【0220】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-（4-イソプロポキシフェニル）-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz，MeOH-d₄）：δ（ppm）8.82（br s，1H），8.35（d，J=8.8 Hz，2H），7.11（d，J=8.4 Hz，1H），6.99（d，J=8.8 Hz，2H），6.90（d，J=8.0 Hz，1H），6.86-6.76（m，2H），6.59（br s，1H），6.45（s，1H），5.27-5.16（m，1H），4.75-4.66（m，2H），4.65-4.45（m，2H），4.37-4.19（m，1H），4.17-4.00（m，5H），3.71-3.54（m，1H），3.50-3.44（m，1H），3.42-3.35（m，1H），3.29-3.09（m，5H），3.06（s，3H），2.69（s，3H），1.33-1.38（m，9H）。LCMS（Method 5-95 AB，ESI）：R_T=0.609 min，[M+H]⁺=996.7。

実施例15：

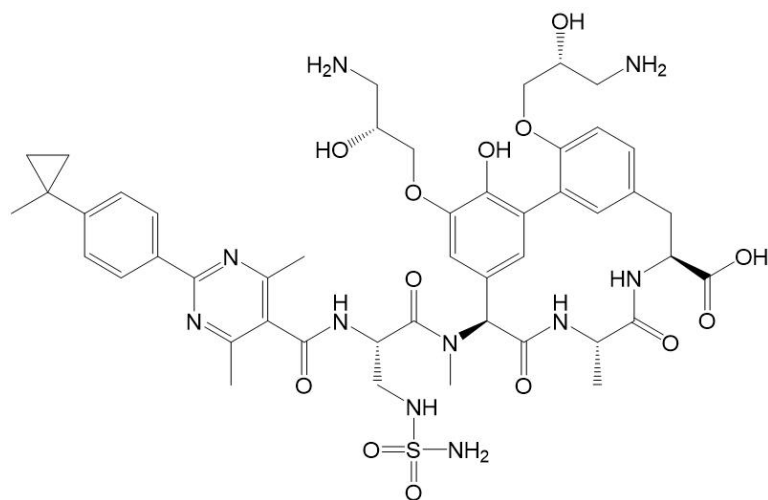
10

20

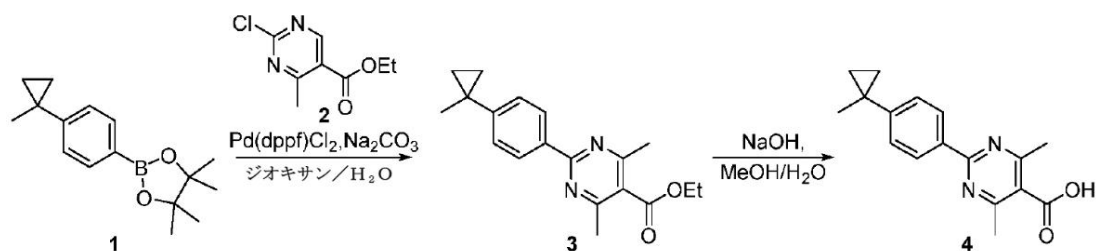
30

40

50



10



20

【0221】

工程1：水（3 mL）及び1，4-ジオキサソール（30 mL）中の4，4，5，5-テトラメチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）-1，3，2-ジオキサボロラン（4.67 g、18.1 mmol）、2-クロロ-4-メチルピリミジンエチルの混合物-5-カルボン酸エチル（3.30 g、16.5 mmol）、炭酸ナトリウム（3.49 g、32.9 mmol）及びPd（dppf）Cl₂（1.20 g、1.64 mmol）の混合物を窒素雰囲気下、100℃で16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、反応混合物を酢酸エチル（300 mL）で希釈し、フィルタにかけた。濾液を水（100 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油エーテル中0～10%酢酸エチル）により精製して、4，6-ジメチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸エチル（2.10 g、収率43.1%）を白色固体として得た。

30

【0222】

工程2：MeOH（30 mL）及び水（3 mL）中の4，6-ジメチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸エチル（2.10 g、7.09 mmol）及び水酸化ナトリウム（567 mg、14.2 mmol）の混合物を80℃で4時間攪拌し、濃縮した。水性残留物を1 M HClでpH=5に調整し、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物を石油エーテル（10 mL）中の10%酢酸エチルで再結晶化して、4，6-ジメチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ピリミジン-5-カルボン酸（1.10 g、55%収率）を白色固体として得た。

40

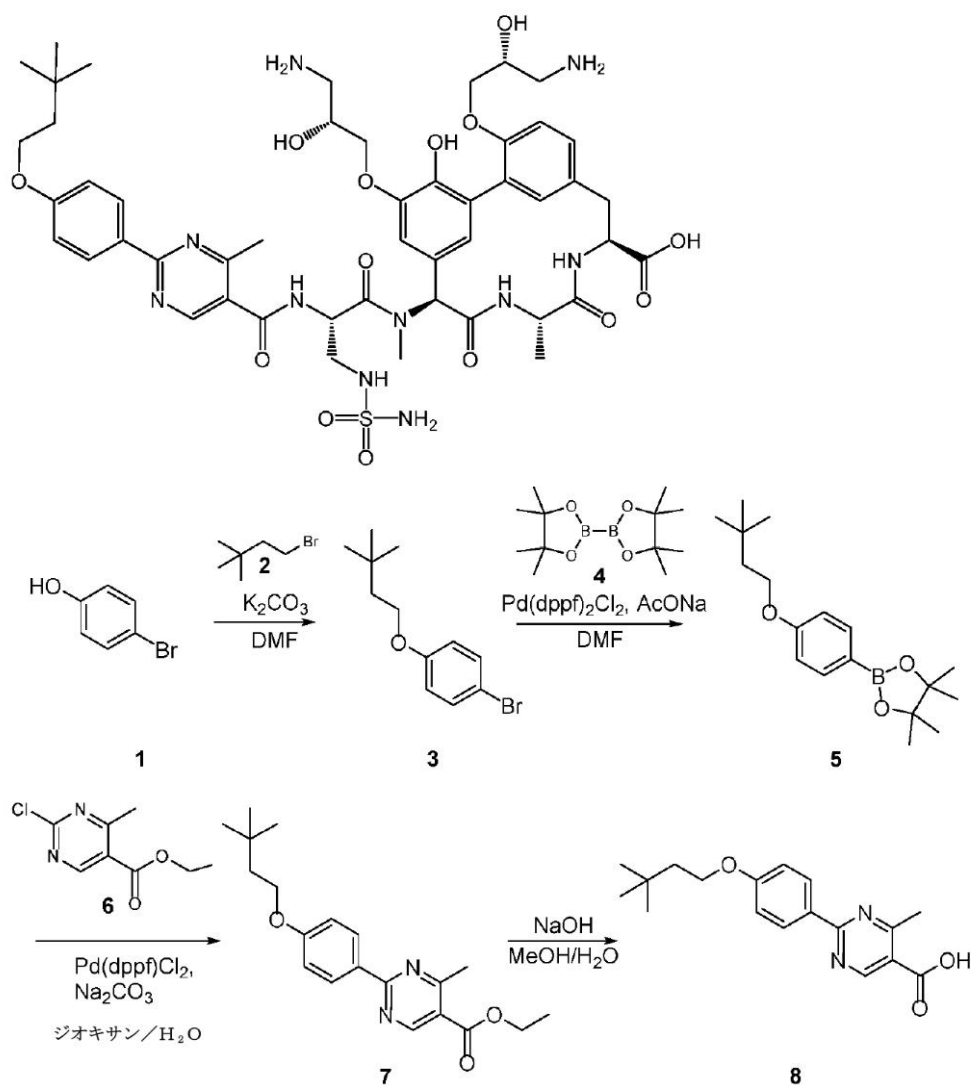
【0223】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4，6-ジメチル-2-（4-（1-メチルシクロプロ

50

ロピル) フェニル) ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.17–7.06 (m, 1H), 7.04–6.90 (m, 1H), 6.87–6.70 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.39–5.05 (m, 1H), 4.75–4.58 (m, 1H), 4.48–4.35 (m, 1H), 4.18–3.90 (m, 6H), 3.31–3.13 (m, 3H), 3.06–2.95 (m, 5H), 2.93–2.64 (m, 3H), 2.44 (s, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.21 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.93–0.86 (m, 2H), 0.85–0.77 (m, 2H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): $R_T=0.631$ min, $[M+H]^+=1006.3$.

実施例16:



【0224】

工程1: DMF (100 mL) 中の4-ブロモフェノール (14.3 g、86.7 mmol) の溶液に、1-ブromo-3,3-ジメチルブタン (10.0 g、57.8 mmol) 及び炭酸カリウム (20.0 g、145 mmol) を加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、混合物を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、フィルタにかけた。合わせた有機層をブライン (400 mL) で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、石

油エーテル中0%~2%酢酸エチル)により精製して、1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブトキシ)ベンゼン(14.5g、収率97.5%)を白い固体として得た。

【0225】

工程2: DMF (100mL) 中の1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブトキシ)ベンゼン(10.0g、38.9mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(10.4g、40.8mmol)、酢酸カリウム(11.5g、116.7mmol)及びPd(dppf)₂Cl₂(2.85g、3.89mmol)を、窒素雰囲気下80℃で16時間加熱し、フィルタにかけた。フィルタにかけたものを水(500mL)で希釈し、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(500mL)で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中2%酢酸エチル)によって精製し、2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(16.0g、52.6mmol)を無色の油状物として得た。

【0226】

工程3: 水(1mL)及び1,4-ジオキサン(10mL)中の2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.00g、3.29mmol)、2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(692mg、3.45mmol)、炭酸ナトリウム(697mg、6.57mmol)及びPd(dppf)Cl₂(240mg、0.33mmol)の混合物を、窒素雰囲気下100℃で16時間加熱し、酢酸エチル(100mL)で希釈した。得られた混合物をフィルタにかけ、濾液を水(2×40mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ、乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中0~2%酢酸エチル)によって精製し、2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(460mg、収率40.9%)を無色の油状物として得た。

【0227】

工程4: MeOH(10mL)及び水(10mL)中の2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(460mg、1.34mmol)及び水酸化ナトリウム(269mg、6.72mmol)の混合物を80℃で16時間攪拌し、濃縮した。水性残留物を1M HClでpH=5に調整し、フィルタにかけた。フィルタケーキを乾燥させて、粗製2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸(400mg、収率94.7%)を白色固体として得た。

【0228】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して調製した。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄): δ(ppm) 8.80(s, 1H), 8.27(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.06-7.05(m, 1H), 6.93(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.85-6.86(m, 1H), 6.69-6.66(m, 2H), 6.49(s, 1H), 6.37(s, 1H), 5.23-5.21(m, 1H), 4.55-4.50(m, 2H), 4.23-4.05(m, 1H), 3.60-3.58(m, 1H), 3.50-3.38(m, 1H), 3.26-3.24(m, 2H), 3.17-3.11(m, 2H), 3.18-2.99(m, 4H), 2.64(s, 3H), 1.76-1.70(m, 2H), 1.35(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.99(s, 9H). LCMS(Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.844 min, [M+H]⁺=1037.4.

実施例17:

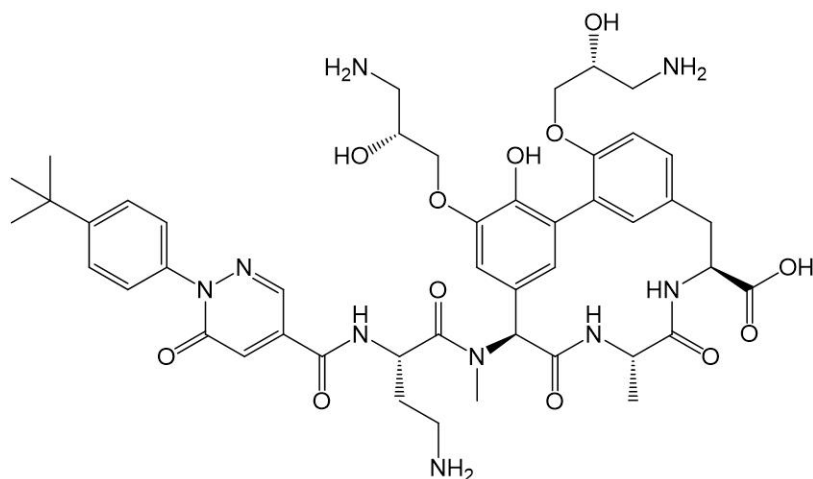
10

20

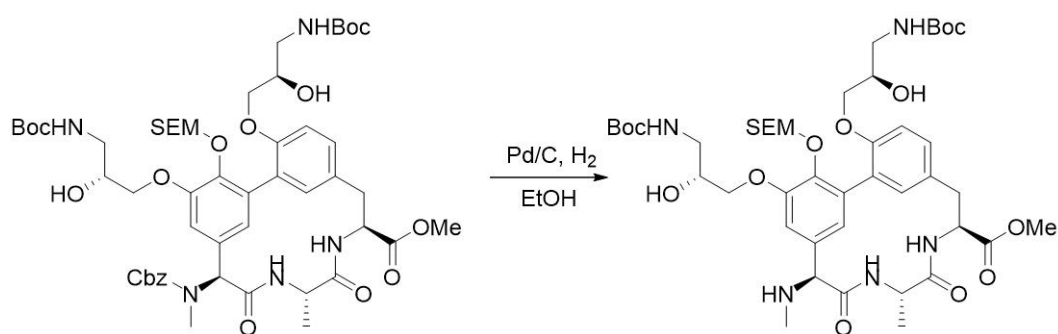
30

40

50



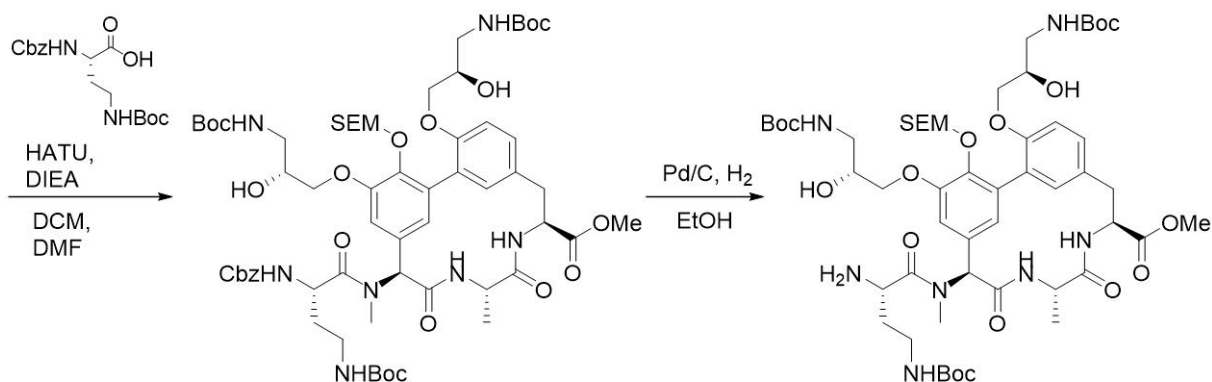
10



20

10

11



30

19

20

【0229】

工程1：エタノール（15 mL）中の化合物10（200 mg、0.19 mmol）及び1滴のNH₃・H₂Oの溶液に、10% Pd/C（60.6 mg、0.06 mmol）を加えた。反応混合物をH₂雰囲気（15 psi）下で30℃で2時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を濃縮して、粗製化合物11（174 mg、収率100%）を白色固体として得た。

【0230】

工程2：ジクロロメタン（10 mL）中の化合物11（174 mg、0.19 mmol）の溶液に、0℃で、DIEA（0.13 mL、0.76 mmol）及び（S）-2-（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-4-（（tert-ブトキシカルボニル）ア

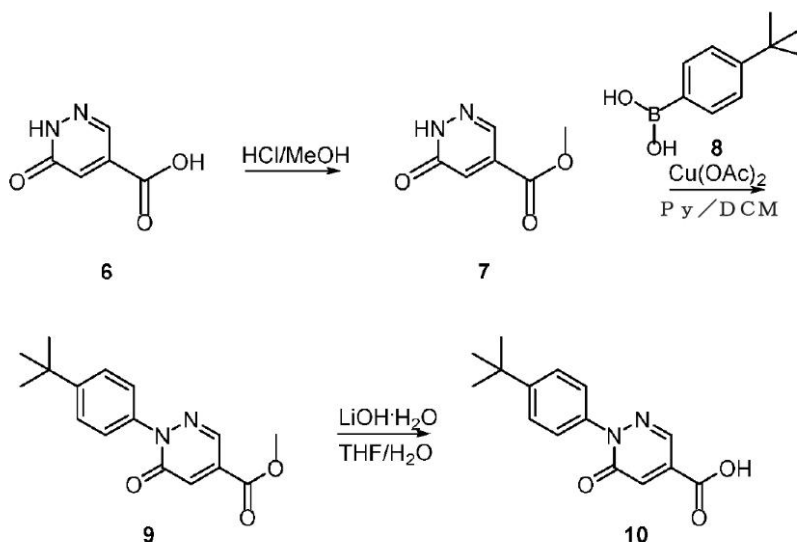
40

50

ミノ)ブタン酸(134mg、0.38mmol)、続いてDMF(1mL)中のHATU(86.8mg、0.23mmol)の溶液を加えた。混合物を20℃で2時間攪拌し、MeOH(0.5mL)でクエンチした。混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×30mL)で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ジクロロメタン中5%MeOH)によって精製して、化合物19(200mg、収率83.8%)を白色固体として得た。

【0231】

工程3：エタノール(15mL)中の化合物19(200mg、0.16mmol)及び1滴の水酸化アンモニウム溶液に、10%Pd/C(76.4mg、0.07mmol)を加えた。反応混合物をH₂雰囲気(15psi)下で40℃で6時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を濃縮して、粗製化合物20(178mg、収率100%)を白色固体として得た。



【0232】

工程1：6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸(2.00g、14.3mmol)とHCl(MeOH中4M、15.0mL、60.0mmol)の混合物を25℃で24時間攪拌し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中の30%~60%酢酸エチル)によって精製して、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル(1.00g、収率45.5%)を白色固体として得た。

【0233】

工程2：ジクロロメタン(10mL)中の(4-(tert-ブチル)フェニル)ボロン酸(118mg、0.65mmol)、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル(500mg、3.24mmol)、酢酸銅(II)(24mg、0.13mmol)及びピリジン(2mL)の混合物を25℃で24時間攪拌し、濃縮した。残留物を酢酸エチル(80mL)で希釈し、ブライン(2×30mL)で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中33%酢酸エチル)により精製して、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル(770mg、収率82.9%)を白色固体として得た。

【0234】

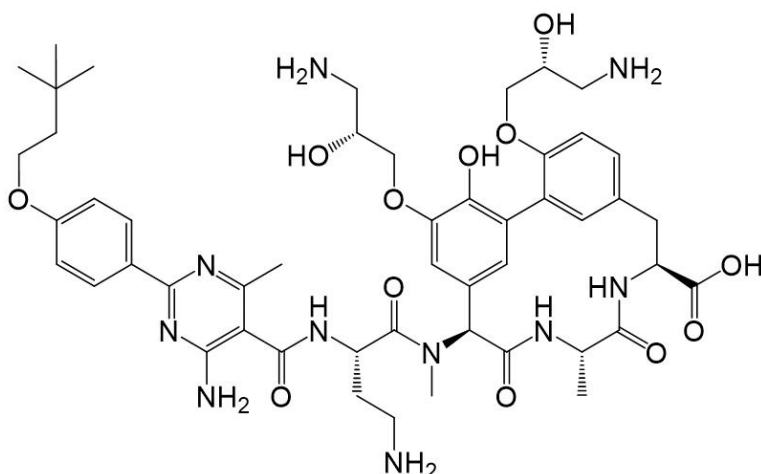
工程3：THF(10mL)及び水(2mL)中の1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル(770mg、2.69mmol)と水酸化リチウム水和物(247mg、10.8mmol)の混合

物を 25℃で2時間攪拌し、濃縮した。残留物を 1 M HCl で pH=3 に調整し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥及び濃縮して、粗製 1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸 (730 mg、収率 99.7%) を白色固体として得た。

【0235】

標題化合物を、化合物 14 を化合物 20 に置き換えて、実施例 1 の手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) 8.43 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 2H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.12-3.93 (m, 11H), 3.3-3.27 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 3H), 2.99-2.97 (m, 4H), 2.80 (s, 4H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 9H), 1.17-1.00 (m, 3H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI) : R_T=0.797 min, [M+H]⁺=929.4.

実施例 18 :



【0236】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を 4-アミノ-2-(4-(イソペンチルオキシ)フェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例 1 の手順を使用して化合物 20 から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.18-7.04 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.87-4.73 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 8H), 3.27-2.97 (m, 11H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.11 (m, 2H), 1.75 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI) : R_T=0.767 min, [M+H]⁺=987.8.

実施例 19 :

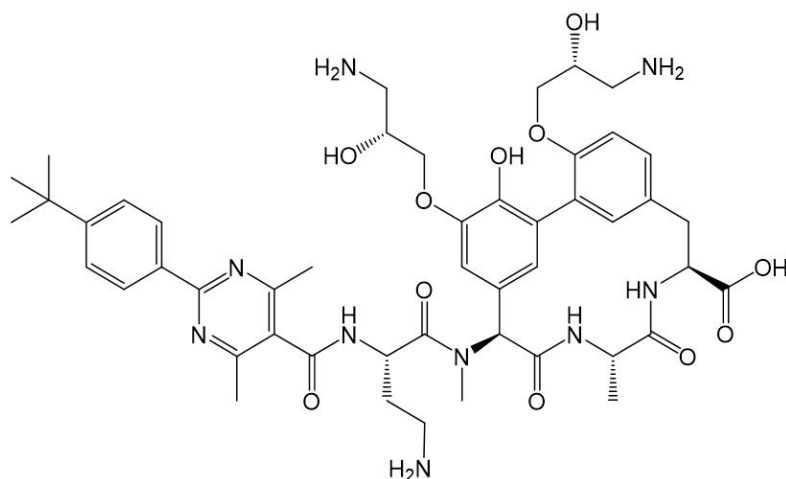
10

20

30

40

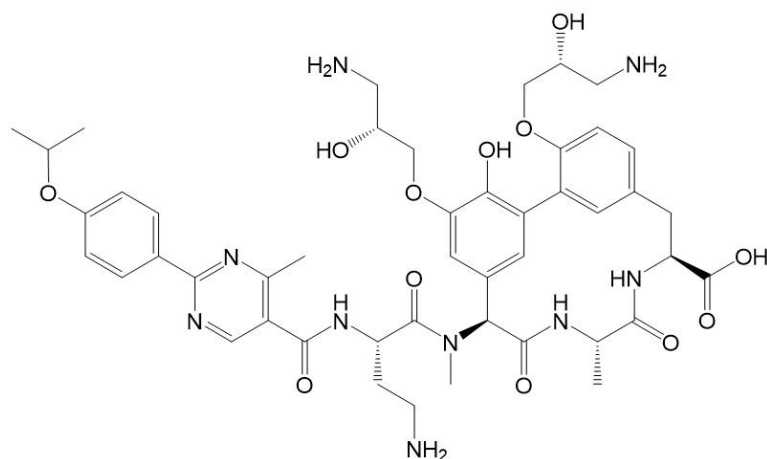
50



【0237】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4,6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.24-4.06 (m, 6H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 4H), 3.10-3.07 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 3H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): RT=0.622 min, [M+H]⁺=942.4.

実施例20:

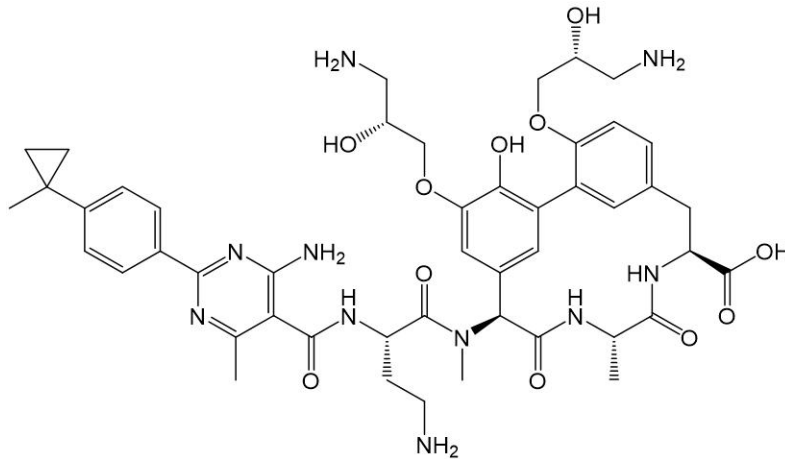


【0238】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-イソプロポキシフェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 8.89 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.05-6.92 (m, 4H), 6

. 87-6.82 (m, 1 H), 6.66 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (s, 1 H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 2 H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.40-4.03 (m, 6 H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.29-3.07 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.70 (s, 12H), 2.68 (s, 3H), 2.39-2.15 (m, 2H), 1.47-1.30 (m, 9H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): $R_T=0.732$ min, $[M+H]^+=930.7$.

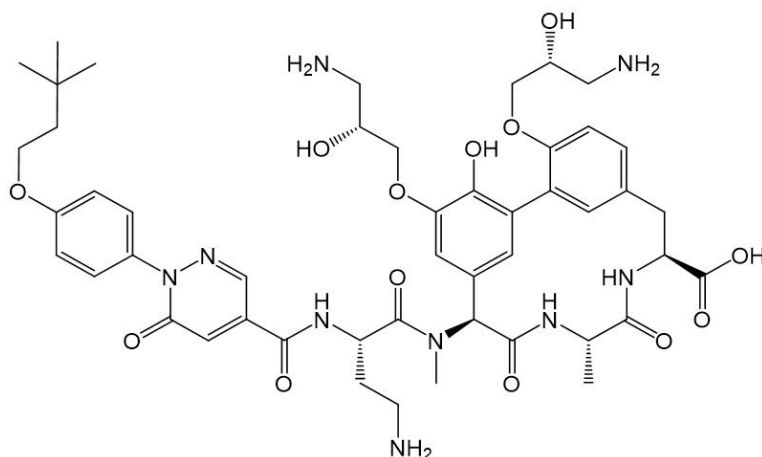
実施例 21:



【0239】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-6-メチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.36 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.58-6.46 (m, 3H), 5.04-5.03 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.22-4.05 (m, 6H), 3.18-2.98 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): $R_T=0.58$ min, $[M+H]^+=941.5$.

実施例 22:



10

20

30

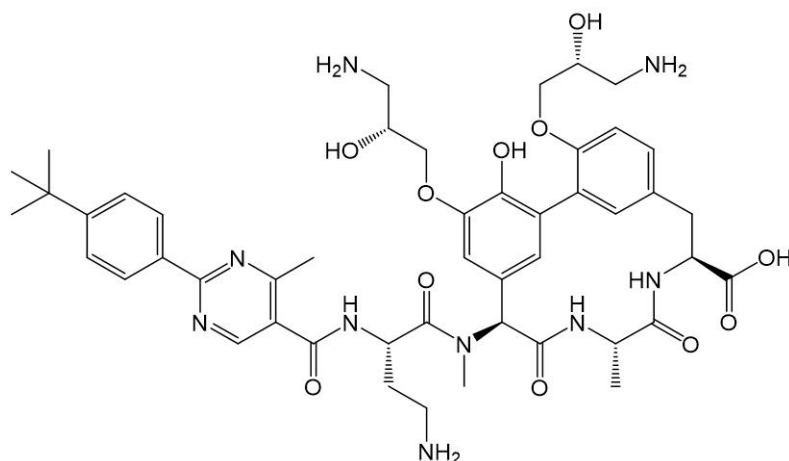
40

50

【0240】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を1-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ (ppm) 8.08 (s, 1H), 7.45-6.85 (m, 9H), 6.60 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11-4.06 (m, 4H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 3H), 2.99-2.90 (m, 7H), 2.18 (s, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.37-1.35 (m, 3H), 1.02 (s, 2H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI) : R_T=0.660 min, [M+H]⁺=974.6.

実施例23:



【0241】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ (ppm) 8.72 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.26-8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.92-6.91 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.81-6.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.10-5.09 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.29-4.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 4H), 4.03-4.02 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.20-3.15 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.92-2.89 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 3H), 1.35-1.32 (m, 12H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI) : R_T=0.769 min, [M+H]⁺=928.8.

実施例24:

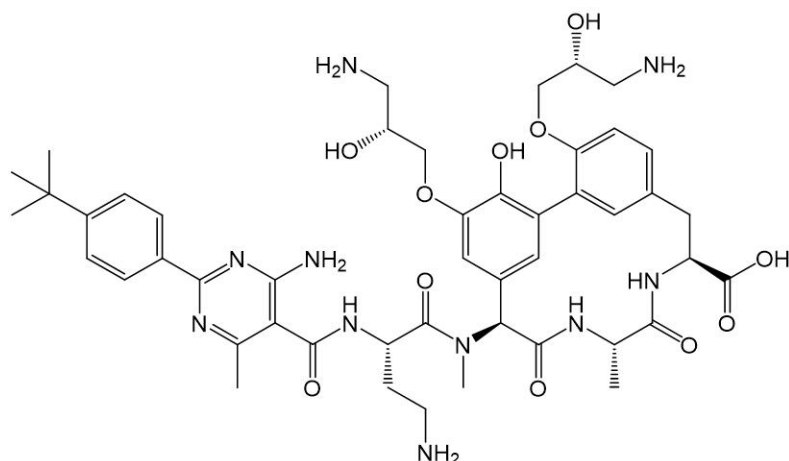
10

20

30

40

50



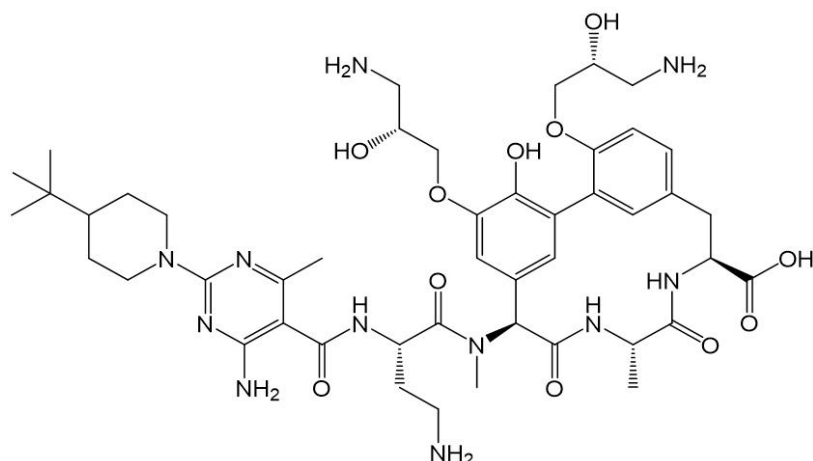
10

【0242】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 8.24 (s, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.30-5.01 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.66-4.52 (m, 1H), 4.25-4.04 (m, 6H), 3.25-2.99 (m, 10H), 2.52-2.43 (m, 3H), 2.33-2.08 (m, 2H), 1.40-1.33 (s, 12H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.592 min, [M+H]⁺=943.4.

20

実施例25:



30

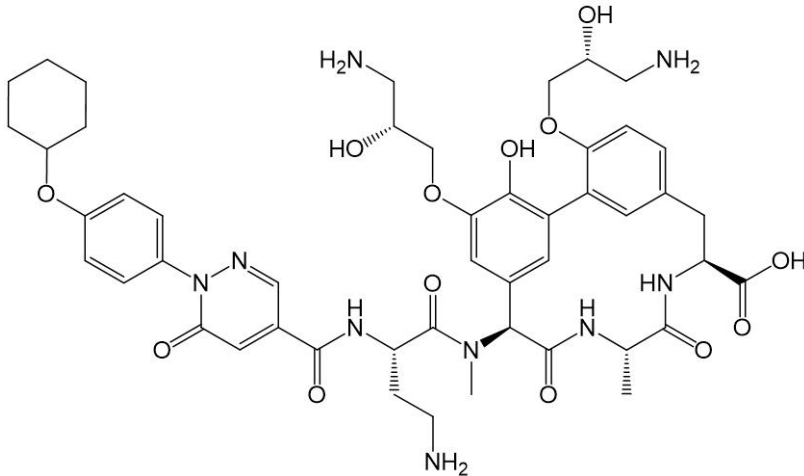
【0243】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)ピペリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 7.27-7.21 (m, 1H), 7.04 (d, J=8 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.28-4.07 (m, 6H)

50

), 3.52–3.34 (m, 2H), 3.31–3.04 (m, 8H), 2.99 (s, 3H), 2.95–2.86 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28–2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.44–1.33 (m, 4H), 1.30–1.19 (m, 2H), 0.92 (s, 9H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): $R_T = 0.731$ min, $[M/2+H]^+ = 479.5$.

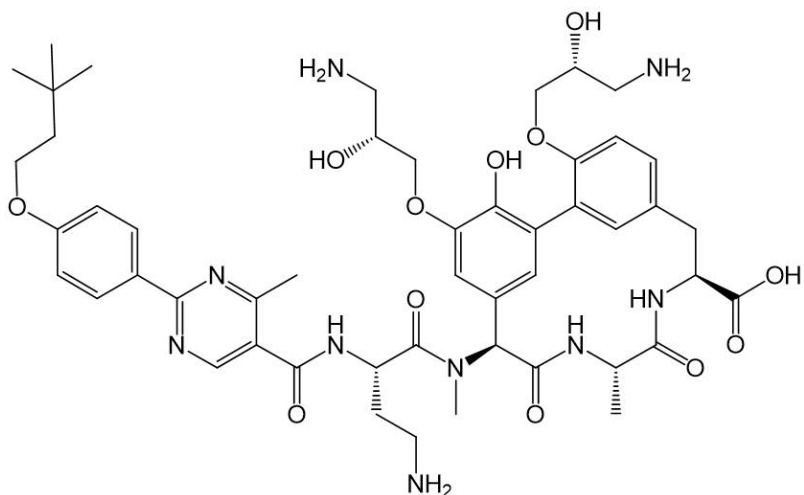
実施例 26:



【0244】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を1-(4-(シクロヘキシル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.34–8.14 (m, 1H), 7.48–7.33 (m, 1H), 7.19–6.62 (m, 9H), 6.35–6.30 (m, 1H), 5.01–4.90 (m, 1H), 4.73–4.71 (m, 1H), 4.37–3.92 (m, 7H), 3.36–3.30 (m, 4H), 3.18–2.91 (m, 9H), 2.28–2.18 (m, 2H), 2.18–1.98 (m, 2H), 1.82–1.80 (m, 2H), 1.55–1.43 (m, 6H), 1.36–1.35 (m, 3H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): $R_T = 0.696$ min, $[M/2+H]^+ = 485.9$.

実施例 27:

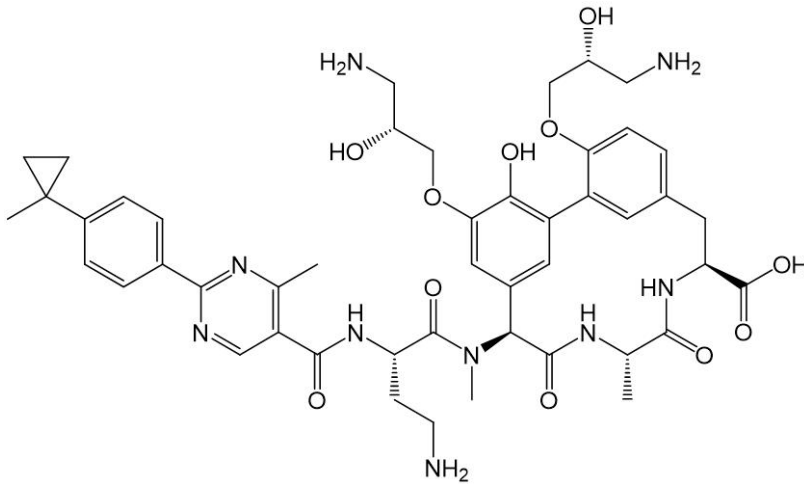


【0245】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒ

ドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-(3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 8.79 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.84-4.83 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.27-4.03 (m, 8H), 3.32-2.99 (m, 11H), 2.74-2.68 (m, 3H), 2.32-2.19 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.04 (s, 9H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.825 min, [M+H]⁺=973.0.

実施例28:



【0246】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-メチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) 8.79 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.00-6.80 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 4.16-3.97 (m, 3H), 3.27-3.08 (m, 6H), 3.06-2.73 (m, 5H), 2.70 (s, 12H), 2.62 (s, 3H), 2.37-2.15 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 2H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.763 min, [M+H]⁺=926.3.

実施例29:

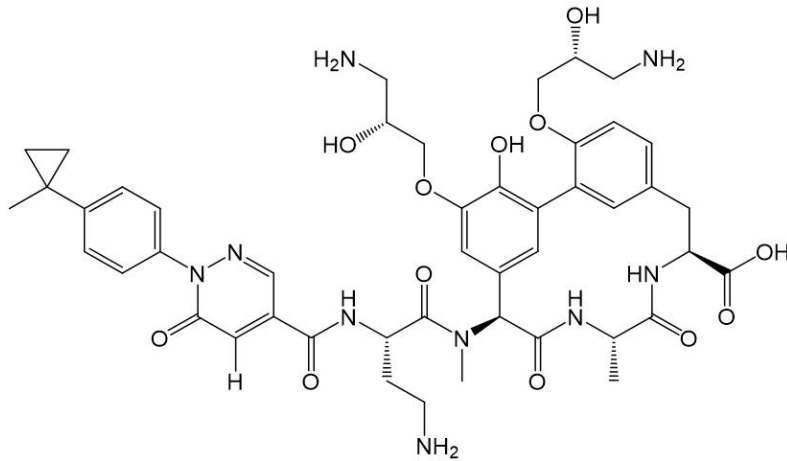
10

20

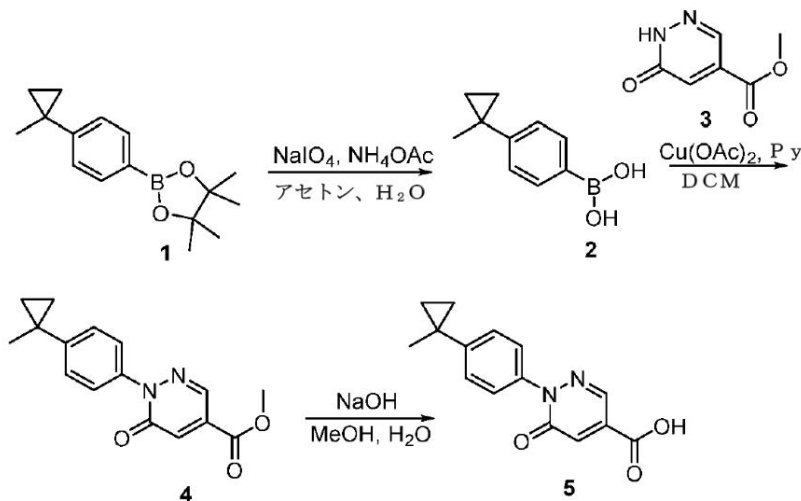
30

40

50



10



20

30

【0247】

工程1：アセトン（80mL）及び水（80mL）中の4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン（8.0g、31.0mmol）、過ヨウ素酸ナトリウム（33.1g、155mmol）及び酢酸アンモニウム（11.9g、155mmol）の混合物を25℃で16時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を濃縮し、水性残留物を酢酸エチル（2×150mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100-200メッシュ、石油エーテル中の0-25%酢酸エチル）により精製して、（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ボロン酸（5.4g、収率99.0%）を白色固体として得た。

40

【0248】

工程2：ジクロロメタン（10mL）及びピリジン（1mL）中の（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）ボロン酸（1.00g、5.68mmol）、酢酸銅（II）（0.21g、1.14mmol）、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル（0.92g、5.97mmol）の混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を1M HCl（50mL）で希釈し、次にジクロロメタン（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100mL）で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100-200メッシュ、石油エーテル

50

中 0 ～ 25 % 酢酸エチル) によって精製して、1- (4- (1-メチルシクロプロピル) フェニル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル (1.00 g、61.7 %) を黄色の固体として得た。

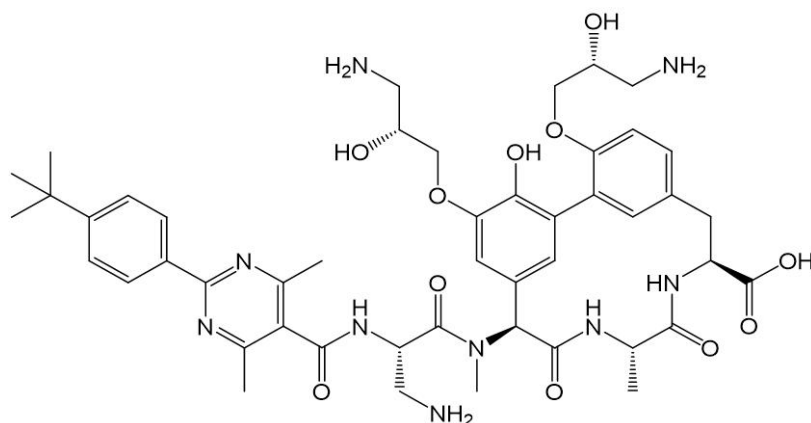
【0249】

工程3: MeOH (50 mL) 及び水 (20 mL) 中の1- (4- (1-メチルシクロプロピル) フェニル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸メチル (6.0 g、21.1 mmol) 及び水酸化ナトリウム (2.1 g、52.76 mmol) の混合物を80℃で2時間加熱し、濃縮した。水性残留物を1N HClでpH=5に調整し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗製1- (4- (1-メチルシクロプロピル) フェニル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸 (5.30 g、収率92.9 %) を淡黄色固体として得た。

【0250】

標題化合物を、1- (4- (tert-ブチル) フェニル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を1- (4- (1-メチルシクロプロピル) フェニル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ (ppm) 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.87-4.78 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 6H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.21-3.05 (m, 5H), 2.87 (s, 3H), 2.71 (s, 12H), 3.33-3.21 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI) : R_T=0.739 min, [M+H]⁺=928.4.

実施例30:

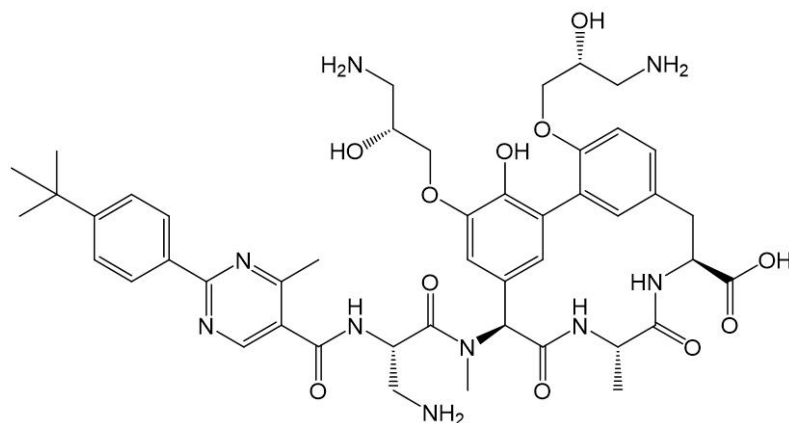


【0251】

標題化合物を、(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸を(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸に置き換えて実施例22の手順を使用した後、1- (4- (tert-ブチル) フェニル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2- (4- (tert-ブチル) フェニル) -4, 6-ジメチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて一般手順Bを使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) : δ (ppm) 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J

= 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.33–5.30 (m, 1H), 4.38–4.36 (m, 2H), 4.21–4.03 (m, 2H), 3.49–3.44 (m, 6H), 3.26–2.96 (m, 10H), 2.57 (s, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 3H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI), R_T =0.611 min, $[M+H]^+=928.5$.

実施例 31:



【0252】

標題化合物を、(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸を(S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸に置き換えて実施例 22 の手順を使用した後、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて一般手順 B 使用して調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) 8.91 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08–7.00 (m, 1H), 6.96–6.80 (m, 2H), 6.71–6.60 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.41–6.27 (m, 1H), 5.50–5.25 (m, 1H), 4.76–4.58 (m, 1H), 4.54–4.41 (m, 1H), 4.26–3.95 (m, 6H), 3.57–3.48 (m, 1H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.28–2.84 (m, 9H), 2.71–2.66 (m, 3H), 1.42–1.30 (m, 12H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): R_T =0.770 min, $[M+H]^+=914.8$.

実施例 32:

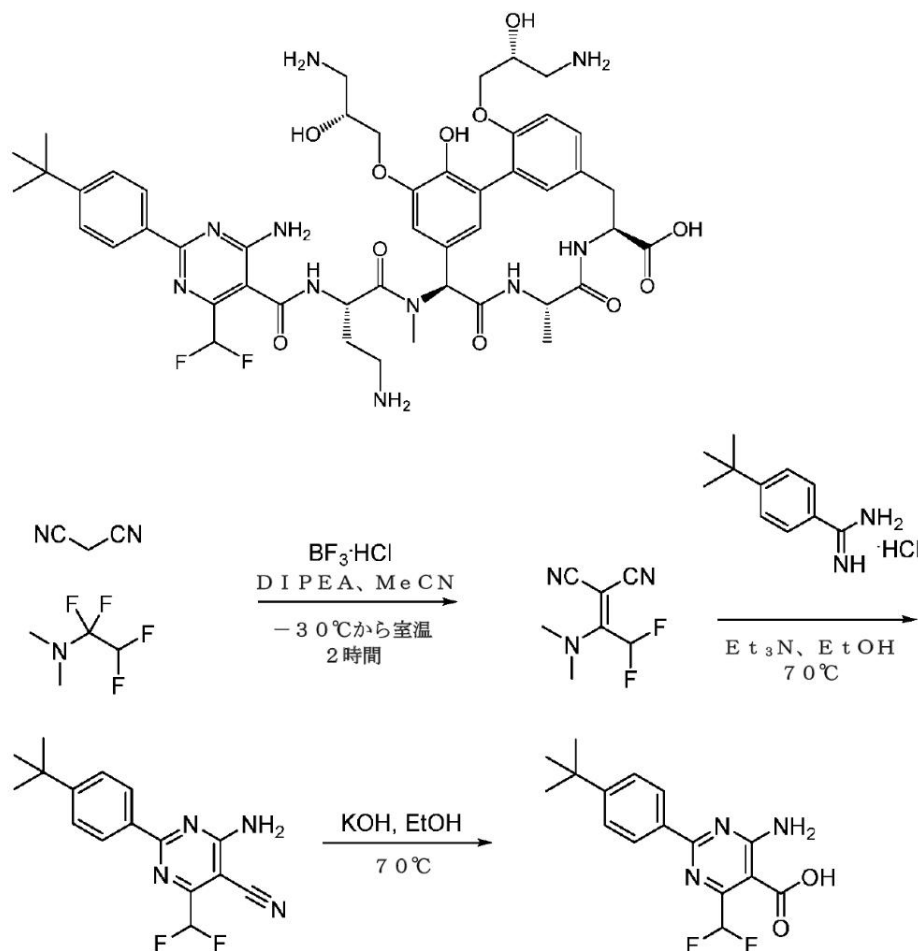
10

20

30

40

50



【0253】

4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニトリルの合成の一般手順を、Chem. Eur. J. 2018, 24, 1311-1316による手順を使用して行った。

【0254】

工程1：アセトニトリル（19.2 mL）中の三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（2.68 mL、21.71 mmol、1.05当量）の溶液を、-30℃でN₂下で15分間攪拌した。アセトニトリル（27 mL）中の1,1,2,2-テトラフルオロ-N,N-ジメチル-エタンアミン（3.0 g、20.68 mmol、1.0当量）を加え、混合物を5分間攪拌した。反応物を室温に戻した。乾燥アセトニトリル（19.2 mL）中のマロノニトリル（1.37 g、20.68 mmol、1.0当量）の溶液を25℃の不活性雰囲気下で溶液に添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン（5.4 mL、31.01 mmol、1.5当量）を加えた。混合物を2時間攪拌した。シリカゲルの添加により反応をクエンチした。溶液を減圧下で濃縮して黄色の固体残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中10~50%のEtOAc）で精製して、2-[1-(ジメチルアミノ)-2,2-ジフルオロ-エチリデン]プロパンジニトリル（1.68 g、9.816 mmol、収率48%）を黄色固体として得た。

【0255】

工程2：2-[1-(ジメチルアミノ)-2,2-ジフルオロ-エチリデン]プロパンジニトリル（150 mg、0.8800 mmol、1.0当量）及び(4-tert-ブチルベンゼンカルボキシイミドイル)塩化アンモニウム（372.87 mg、1.75 mmol、2.0当量）を無水エタノール（2.9214 mL、0.3 M）に溶解し、マイク

口波バイアルに入れて蓋をした。マイクロ波照射下で反応物を70℃に加熱し、30分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。次に、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～50%のEtOAc）で精製して、4-アミノ-2-（4-tert-ブチルフェニル）-6-（ジフルオロメチル）ピリミジン-5-カルボニトリル（175mg、0.5789mmol、収率66%）を白色固体として得た。

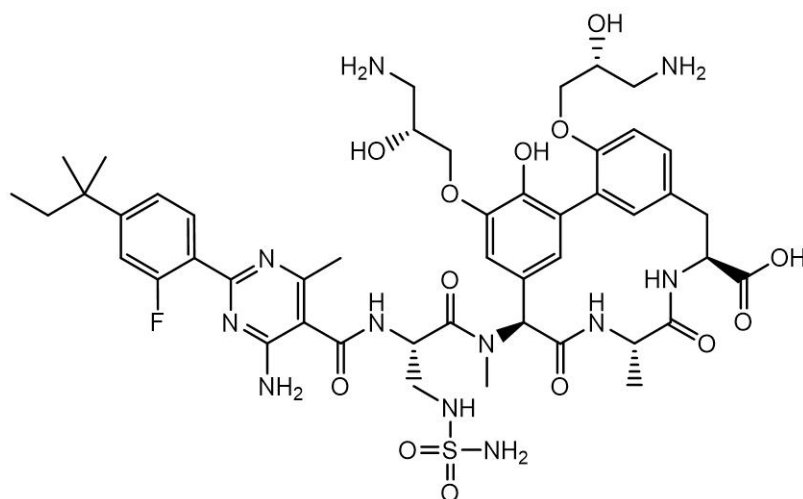
【0256】

工程3：4-アミノ-2-（4-tert-ブチルフェニル）-6-（ジフルオロメチル）ピリミジン-5-カルボニトリル（160mg、0.5300mmol、1.0当量）を無水EtOH（2.6mL）に溶解した。4M水酸化カリウムの水溶液（0.66mL、2.65mmol、5.0当量）を加え、反応混合物を70℃まで18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、KHSO₄の1N溶液を加え、反応混合物をEtOAc（20mL）で希釈した。相を分離し、水層をEtOAc（2×20mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（2×20mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-（ジフルオロメチル）ピリミジン-5-カルボン酸（170mg、0.53mmol、粗収率99%）を黄色固体として得、これを更に精製することなく使用した。

【0257】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-（ジフルオロメチル）ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）9.25（d, 5.6 Hz, 1H）, 8.85（d, J=8.1 Hz, 1H）, 8.32（d, J=7.6 Hz, 1H）, 8.21（d, J=8.6 Hz, 2H）, 7.52（d, J=8.7 Hz, 2H）, 7.19（dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H）, 7.01（d, J=8.6 Hz, 1H）, 6.83（s, 1H）, 6.73（s, 1H）, 6.66-6.75（m, 2H）, 6.26-6.33（m, 2H）, 4.80（m, 1H）, 4.73-4.60（m, 2H）, 4.08-3.88（m, 6H）, 3.28（d, J=15.1 Hz, 1H）, 3.03-2.78（m, 11H）, 2.35（s, 3H）, 2.09-1.99（m, 1H）, 1.97-1.86（m, 1H）, 1.29（s, 9H）, 1.17（d, J=6.7 Hz, 3H）。LCMS（Method 5-100 AB, 6 min）: R_T=1.66 min, [M+H]⁺=979.3。

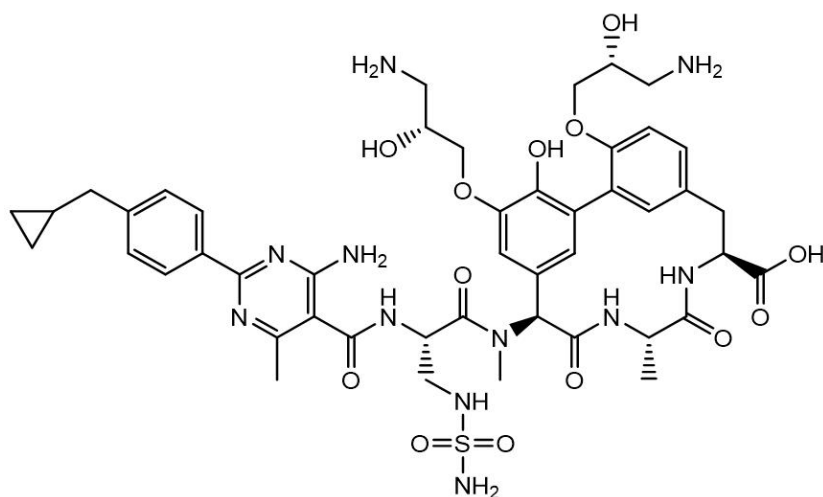
実施例33



【0258】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(2-フルオロ-4-(tert-ペンチル)フェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.49 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.86-6.77 (m, 2H), 6.61-6.48 (m, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.36-4.14 (m, 8H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.21-3.01 (m, 9H), 2.48 (s, 3H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.74-0.70 (m, 3H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.752 min, [M+H]⁺=1040.5.

実施例34



【0259】

4-アミノ-2-(4-(シクロプロピルメチル)フェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸を、2-(3,3-ジメチルブトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-(4-(シクロプロピルメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランに置き換えて、実施例54に記載されるように調製した。標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(シクロプロピルメチル)フェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.18 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.90-6.74 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.52-6.42 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.82-4.80 (m, 2H), 4.27-3.91 (m, 6H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.59 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.07-0.95 (s, 1H), 0.57-0.50 (m, 2H), 0.26-0.19 (m, 2H) ppm. LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.750 min, [M+H]⁺=1006.3.

実施例35

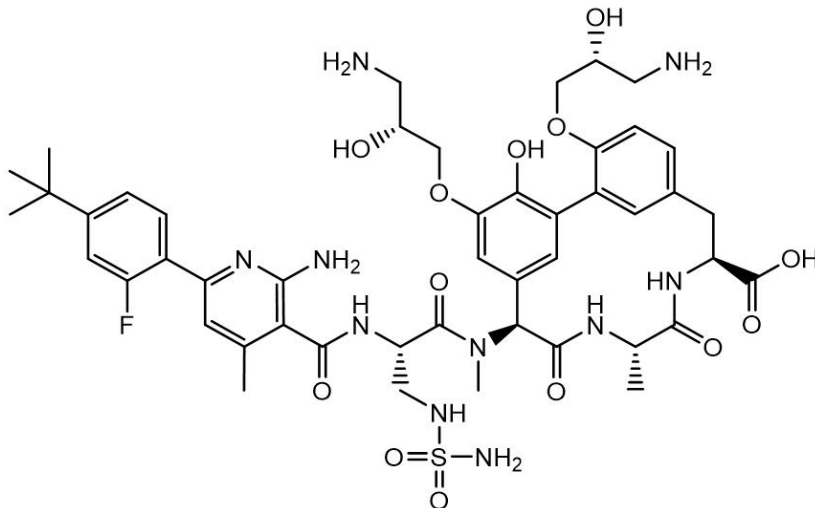
10

20

30

40

50



10

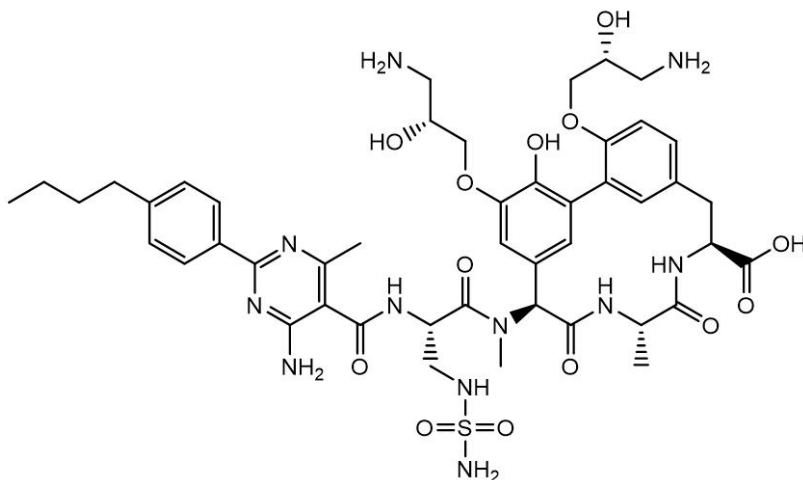
【0260】

2-アミノ-6-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)-4-メチルニコチン酸を、国際公開第2017084630号（その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている2-アミノ-6-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-メチルニコチン酸を調製するために使用される手順と同様のアプローチを使用して生成した。標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-アミノ-6-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)-4-メチルニコチン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.38 (s, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.03-6.55 (m, 6H), 5.21 (m, 1H), 4.39-3.99 (m, 8H), 3.62-3.38 (m, 3H), 3.18-2.86 (m, 9H), 2.32-2.28 (m, 3H), 1.35 (s, 12H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.783 min, [M+H]⁺=1025.5.

20

実施例36

30



40

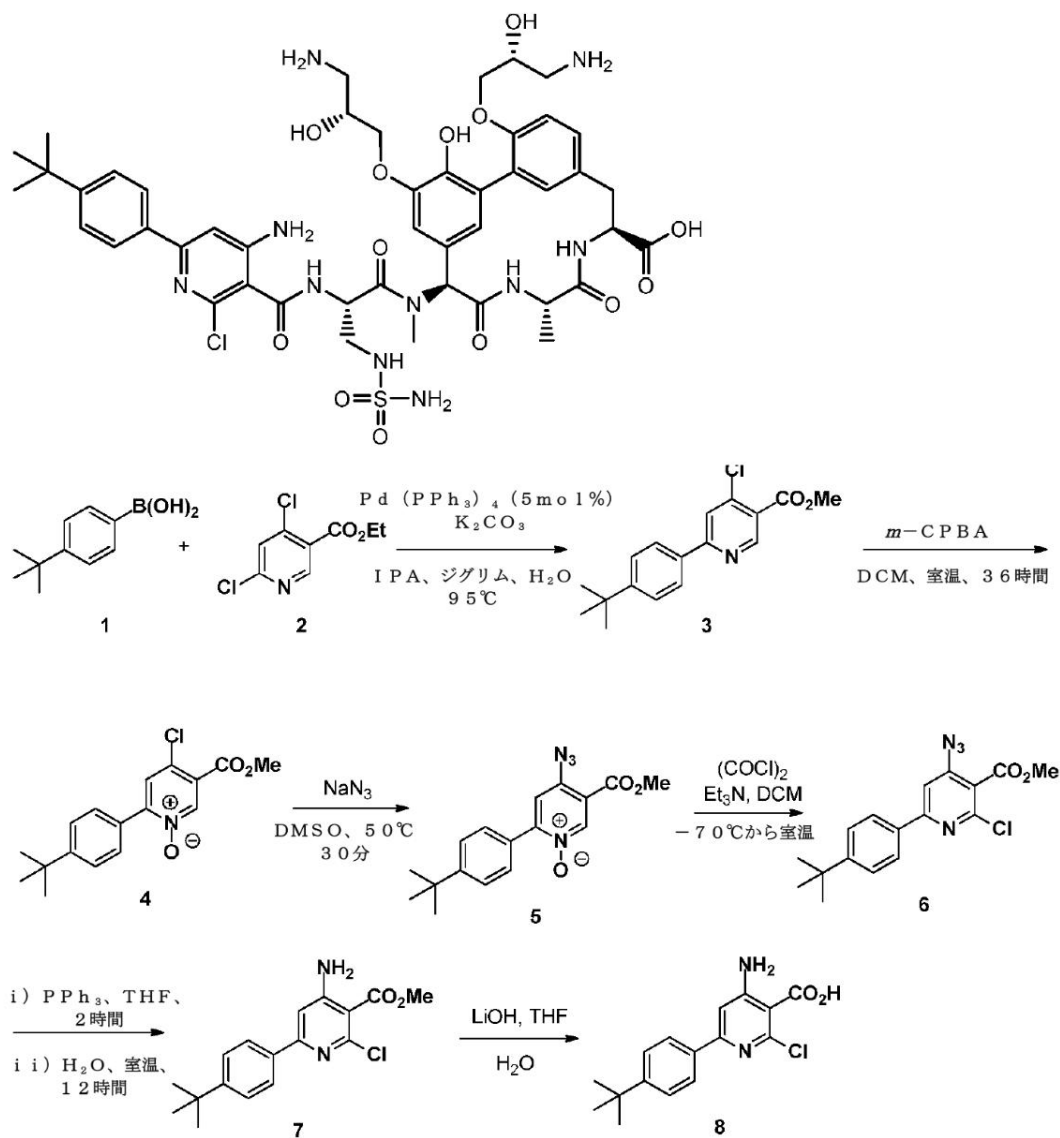
【0261】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-ブチルフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.12-7.10

50

(m, 1H), 6.91–6.86 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.19–5.16 (m, 1H), 4.32–4.04 (m, 7H), 3.64–3.59 (m, 1H), 3.23–3.07 (m, 10H), 2.69–2.65 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.38–1.35 (m, 5H), 0.97–0.93 (m, 3H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): $R_T = 0.781 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 1008.5$.

実施例 37



【0262】

6-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-chloro-2-methylpyridine-3-carboxylic acid synthesis. The general procedure was used, J. Med. Chem. 2013, 56, 1023–1040 by the procedure used.

【0263】

Engineering 1: 4,6-dichloropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (3072 mg, 14.91 mmol, 1.05 equiv) and Pd(PPh₃)₄ (820 mg, 0.71 mmol, 0.05 mmol) were added to diglyme (13 mL) at room temperature for 15 min. Then, the mixture was added to IPA (15 mL) containing 4-tert-butylphenylboronic acid (2528 mg, 14.2 mmol, 1.0 equiv) and K₂CO₃ (2.0 M aqueous solution, 13.14 mL, 26.27 mmol, 1.85 equiv). The mixture was stirred at 95°C for 2

時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、減圧濃縮した。NaHCO₃飽和水溶液及びDCMを粗製反応混合物に加えた。相を分離し、水層を追加のDCM (2×40 mL) で抽出し、有機層を合わせた。次に、有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。次に、固体をDCMに再溶解し、シリカゲルを加え (20 g)、得られた混合物を減圧下で濃縮して、黄色固体の乾燥パックを得た。次に、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～30%のEtOAc) で精製して、6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル (2950 mg、9.711 mmol、収率68.4%) を透明な油状物として得た。

【0264】

工程2: 6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル (5000 mg、16.46 mmol、1.0当量) をDCM (54.8 mL) に溶解し、70%wtの3-クロロ過安息香酸 (m-CPBA) (8521 mg、24.69 mmol、1.5当量) を加えた。反応混合物を室温で36時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃の飽和溶液で希釈し、DCM (3×40 mL) で抽出した。有機物を合わせ、水 (1×40 mL)、ブライン (1×40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。次に、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中10～80%のEtOAc) で精製して、6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-クロロ-1-オキソ-ピリジン-3-カルボン酸メチル (3100 mg、9.6942 mmol、収率59%) をベージュ色の固体として得た。

【0265】

工程3: 6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-クロロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-3-カルボン酸メチル (3100 mg、9.69 mmol、1.0当量) をDMSO (19.4 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (1891 mg、29.08 mmol、3.0当量) を加えた。反応混合物を50℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAc (3×40 mL) で抽出した。有機物を合わせ、水 (1×40 mL)、ブライン (1×40 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、焼結漏斗でフィルタにかけ、減圧下で濃縮して、4-アジド-6-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-3-カルボン酸メチル (2052 mg、6.29 mmol、収率64.9%) を薄橙色の固体として得、精製せずに次の工程に持ち越した。

【0266】

6-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-クロロニコチン酸メチルの合成のための一般手順を、Org. Lett. 2015, 17, 2948-2951による手順を使用して行った。

【0267】

工程4: 火炎乾燥した窒素フラッシュフラスコに、4-アジド-6-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-3-カルボン酸メチル (500 mg、1.53 mmol、1.0当量) 及びDCM (4.7 mL) を加えた。反応混合物を-70℃に冷却し、Et₃N (0.43 mL、3.06 mmol、2.0当量) を加え、続いて塩化オキサリル (0.26 mL、3.06 mmol、2.0当量) を加えた。次いで、混合物を-70℃で3時間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液を加え、反応物をEtOAc (30 mL) で希釈した。相を分離し、水層をより多くのEtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、焼結漏斗でフィルタにかけ、減圧下で濃縮した。次に、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～50%のEtOAc) で精製して、4-アジド-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル (280 mg、0.812 mmol、収率53%) を黄色固体として得た。

【0268】

工程5：トリフェニルホスフィン（197.8mg、0.750mmol、1.0当量）をTHF（7.54mL）中の4-アジド-6-（4-tert-ブチルフェニル）-2-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル（260mg、0.750mmol）の攪拌溶液に加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、次にH₂O（2mL）を加えた。反応物を室温で12時間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液及びEtOAc（20mL）を加え、相を分離した。水層をより多くのEtOAc（2×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、層をブライン（2×20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。次に、粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～100%のEtOAc）で精製して、4-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-2-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル（180mg、0.565mmol、収率74.9%）を白色粉末として得た。

10

【0269】

工程6：4-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-2-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル（180mg、0.5600mmol）をTHF（5.65mL）に溶解し、水酸化リチウムの1.0M水溶液（0.62mL、0.620mmol、1.1当量）を加え、反応物を室温で24時間攪拌した。KHSO₄ 1N（40mL）及びEtOAc（40mL）を加え、相を分離した。水層をEtOAc（2×40mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（3×40mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、焼結漏斗でフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、4-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-2-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸（180mg、0.5906mmol、収率104%）を白色固体として単離し、精製せずに次の工程に持ち越した。

20

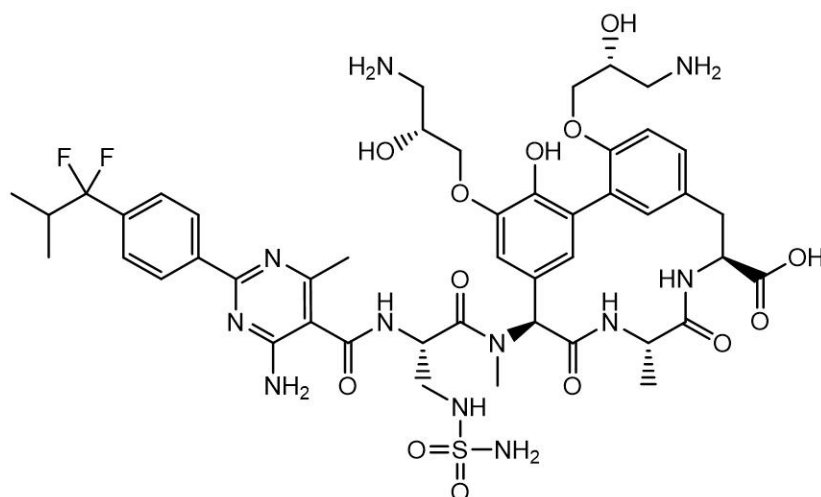
【0270】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-2-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆+D₂O）δ 8.31（s, 1H）, 7.79（d, J=8.6 Hz, 2H）, 7.47（d, J=8.6 Hz, 2H）, 7.08（s, 1H）, 7.09-7.04（m, 1H）, 6.89（d, J=7.8 Hz, 1H）, 6.74-6.64（m, 2H）, 6.34（s, 1H）, 6.24（s, 1H）, 4.94-4.85（m, 1H）, 4.60-4.58（m, 1H）, 4.18-3.87（m, 7H）, 3.34-3.31（m, 1H）, 3.27-3.19（m, 1H）, 3.17-3.09（m, 1H）, 3.05-2.76（m, 8H）, 1.27（s, 9H）, 1.16（d, J=7.0 Hz, 3H）。LCMS（Method 5-100 AB, 7 min）: R_T=1.85 min, [M+H]⁺=1027.5。実施例38

30

40

50



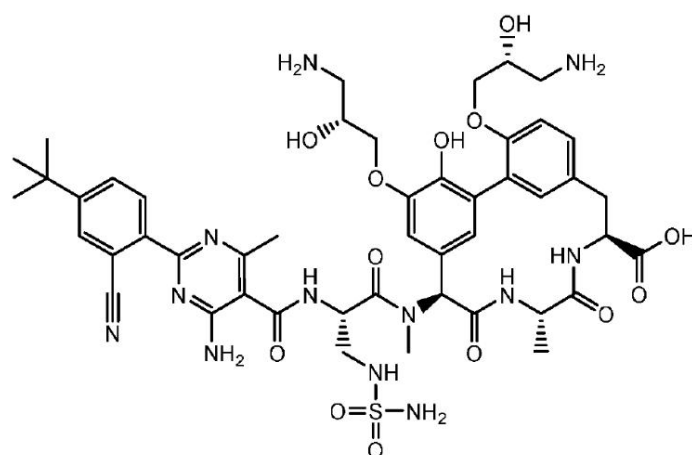
10

【0271】

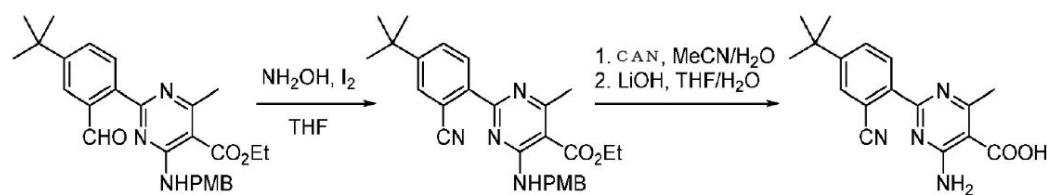
標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(1,1-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.42-8.34 (m, 3H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.21-7.03 (m, 1H), 6.97-6.72 (m, 3H), 6.68-6.56 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.84-4.73 (m, 2H), 4.41-4.00 (m, 6H), 3.75-3.32 (m, 3H), 3.27-2.91 (m, 8H), 2.64-2.30 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 3H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 6H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.645 min, [M+H]⁺=1045.0.

20

実施例39



30



40

【0272】

THF (2.00 mL) 及び NH₃·H₂O (4.00 mL, 0.30 mmol) 中の 2

50

－（４－（*tert*-ブチル）－２-ホルミルフェニル）－４－（（４-メトキシベンジル）アミノ）－６-メチルピリミジン－５-カルボン酸エチル（１４０mg、０．３０mmol）の溶液に I_2 （８４．７mg、０．３３mmol）を加えた。反応物を２０℃で２時間攪拌した。溶液を濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチル（４０mL）と水（４０mL）との間で分配した。有機相を $Na_2S_2O_3$ 飽和溶液（２×３０mL）及びブライン（３０mL）で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物を分取ＴＬＣ（酢酸エチル：石油エーテル＝１：１０）により精製して、２－（４－（*tert*-ブチル）－２-シアノフェニル）－４－（（４-メトキシベンジル）アミノ）－６-メチルピリミジン－５-カルボン酸エチル（１３５mg、収率９７．１％）を黄色の固体として得た。

10

【０２７３】

アセトニトリル（６．０mL）及び水（３．０mL）中の２－（４－（*tert*-ブチル）－２-シアノフェニル）－４－（（４-メトキシベンジル）アミノ）－６-メチルピリミジン－５-カルボン酸エチル（１３５mg、０．２９mmol）の溶液にCAN（６４６mg、１．１８mmol）を加えた。反応混合物を２０℃で３０分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（４０．０mL）と水（４０．０mL）との間で分配した。有機相をブライン（２×４０mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物を分取ＴＬＣ（酢酸エチル：石油エーテル＝２：１０）で精製して、４-アミノ－２－（４－（*tert*-ブチル）－２-シアノフェニル）－６-メチルピリミジン－５-カルボン酸エチル（８０．０mg、収率８０．３％）を黄色の固体として得た。

20

【０２７４】

工程３：THF（６．０mL）及び水（２．０mL）中の４-アミノ－２－（４－（*tert*-ブチル）－２-シアノフェニル）－６-メチルピリミジン－５-カルボン酸エチル（８０．０mg、０．２３mmol）の溶液に $LiOH \cdot H_2O$ （２４．４mg、０．５８mmol）を加えた。反応物を８０℃で１時間攪拌した。混合物を濃縮してメタノールを除去し、次に水（２０mL）を反応混合物に加えた。混合物を１M HClでpH＝２に調整した。水層を酢酸エチル（２×２０mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固して、４-アミノ－２－（４－（*tert*-ブチル）－２-シアノフェニル）－６-メチルピリミジン－５-カルボン酸（５０mg、収率６９．２％）を白色固体として得た。

30

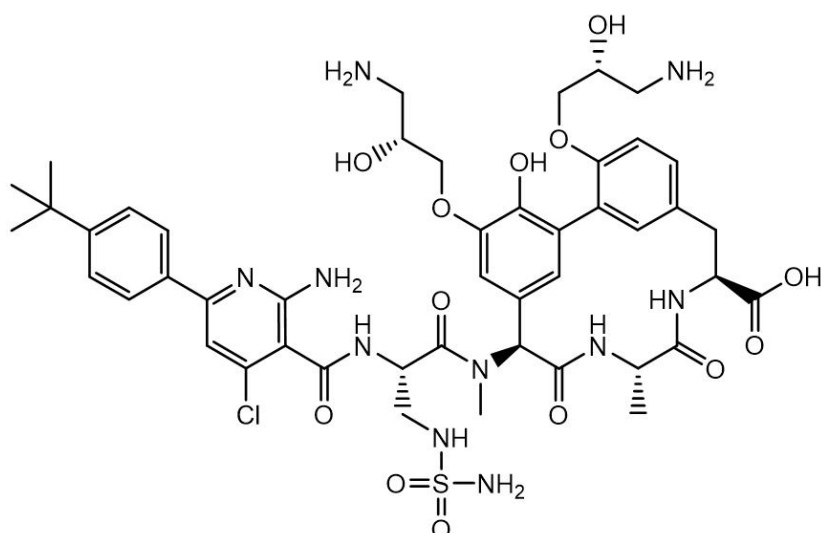
【０２７５】

標題化合物を、１－（４－（*tert*-ブチル）フェニル）－６-オキソ－１，６-ジヒドロピリダジン－４-カルボン酸を４-アミノ－２－（４－（*tert*-ブチル）－２-シアノフェニル）－６-メチルピリミジン－５-カルボン酸に置き換えて、実施例１に記載されるように調製した。 ^1H NMR（４００MHz， $MeOH-d_4$ ）８．５３（s，１H），８．１５－８．１３（m，１H），７．８５－７．７５（m，２H），７．０７（br，１H），７．００－６．８４（m，２H），８．６０（s，１H），８．４８（s，１H），５．２０（s，１H），４．３８－４．０１（m，５H），３．６３－３．６０（m，１H），３．３８－２．９４（m，５H），２．５０－２．４５（m，３H），１．３８（s，１２H）。LCMS（Method 5-100 AB，１．５min）：RT＝０．６３３min， $[M+H]^+ = 1033.7$ 。

40

実施例４０

50



10

【0276】

工程1：1，4-ジオキサン（25 mL）中の4-tert-ブチルベンゼンボロン酸（500 mg、2.81 mmol）の混合物に、2-アミノ-4，6-ジクロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル（745 mg、3.37 mmol）、Pd(PPh₃)₄（162 mg、0.140 mmol）、K₃PO₄（894 mg、4.21 mmol）、及びH₂O（3 mL）を加えた。反応混合物をN₂ガスで脱気し、次に60℃で18時間撹拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液（25 mL）でクエンチし、次にEtOAc（3×75 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、セライトでフィルタにかけ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～100% EtOAc）で精製して、2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル（565 mg、1.77 mmol）を黄色固体として得た。

20

【0277】

工程2：1，4-ジオキサン（5.6 mL）中の2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル（679 mg、2.13 mmol）の混合物に1 M水性LiOH（4.26 mL、4.26 mmol）を加えた。反応混合物を60℃で15時間撹拌し、次に室温に冷却した。ジエチルエーテルを加え、沈殿物をフィルタにかけて収集して、2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸（502 mg、収率77.3%）を淡黄色固体として得た。

30

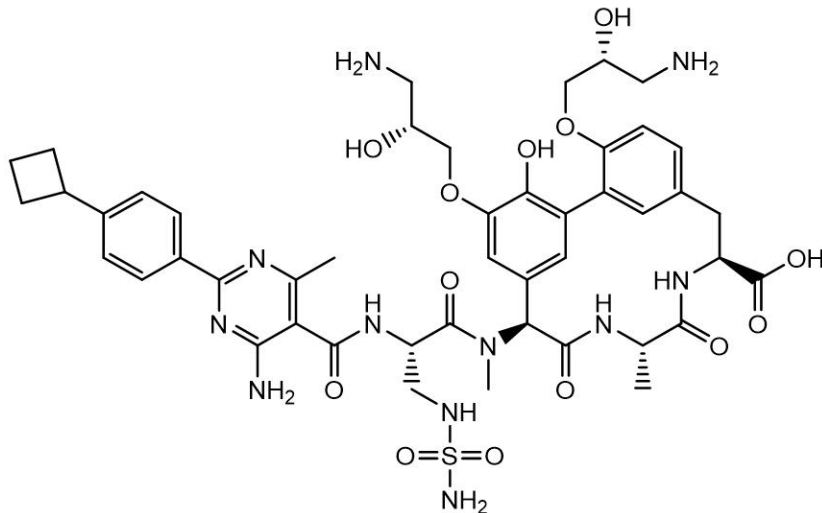
【0278】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz，DMSO+D₂O）δ 8.35（s，2H），7.93（d，J=8.5 Hz，2H），7.48（d，J=8.6 Hz，2H），7.19（s，1H），7.07（d，J=9.7 Hz，1H），6.89（d，J=8.6 Hz，1H），6.75（s，1H），6.71（s，1H），6.37（s，1H），6.27（s，1H），4.94 - 4.87（m，1H），4.67 - 4.58（m，1H），4.17 - 4.10（m，1H），4.08 - 3.90（m，6H），3.41 - 3.09（m，4H），3.07 - 2.76（m，7H），1.29（s，9H），1.17（d，J=6.7 Hz，3H）。LCMS（Method 5-100 AB，7 min）：R_T=1.97 min，[M+H]⁺=1027.5。

40

実施例41

50



10

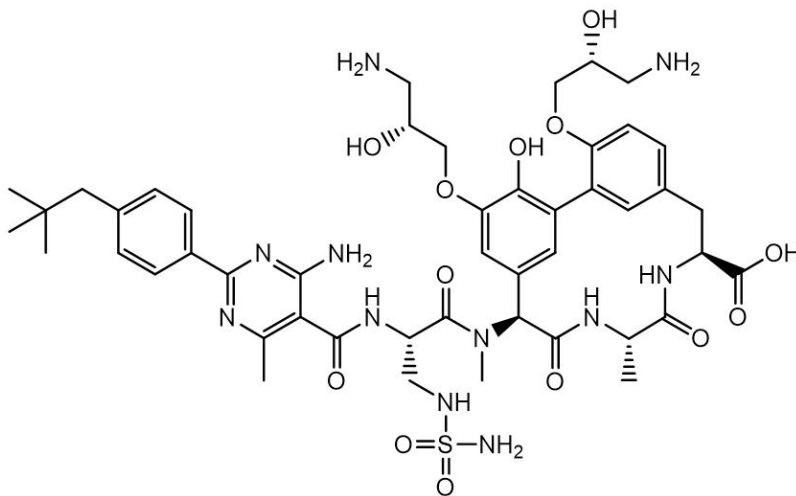
【0279】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-シクロブチルフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.33-4.08 (m, 6H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 4H), 3.09-3.04 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.39 (d, J=7.2 Hz, 3H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.737 min, [M+H]⁺=1006.6.

20

実施例42

30



40

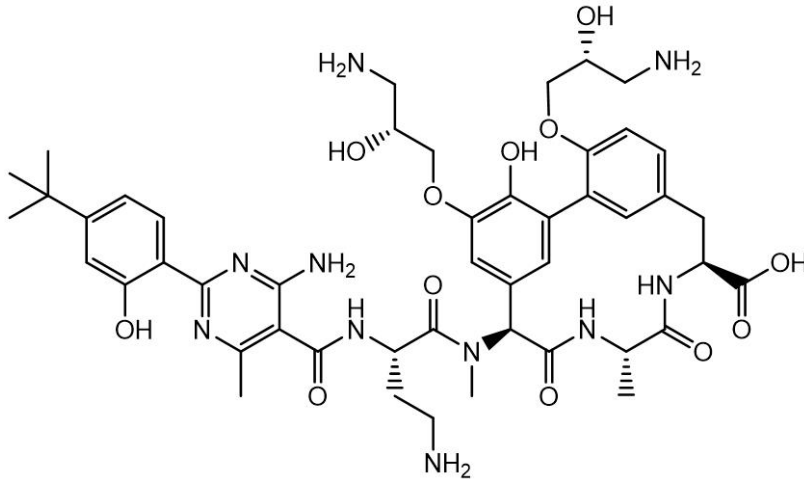
【0280】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-6-メチル-2-(4-ネオペンチルフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.40 (br s, 1

50

H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.15–7.06 (m, 1H), 6.85–6.78 (m, 3H), 6.60 (br, s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.50–4.22 (m, 6H), 4.22–4.01 (m, 6H), 3.62–3.34 (m, 2H), 3.24–2.99 (m, 8H), 2.58–2.34 (m, 5H), 1.38–1.35 (m, 3H), 0.94 (s, 9H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): $R_T=0.798$ min, $[M+H]^+=1022.3$.

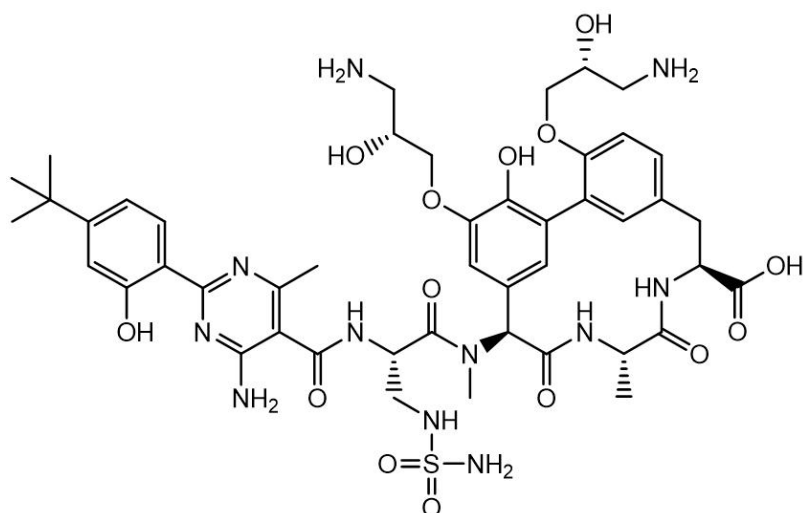
実施例 43



【0281】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を 4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例 1 の手順を使用して化合物 20 から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.84 (dd, J=9.6, 4.1 Hz, 1H), 4.74–4.63 (m, 2H), 4.11–3.90 (m, 6H), 3.34–3.25 (m, 1H), 3.12–2.79 (m, 10H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 15H), 2.10–1.89 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H). LCMS (Method 5–100 AB, 7 min): $R_T=1.64$ min, $[M+H]^+=959.7$.

実施例 44



10

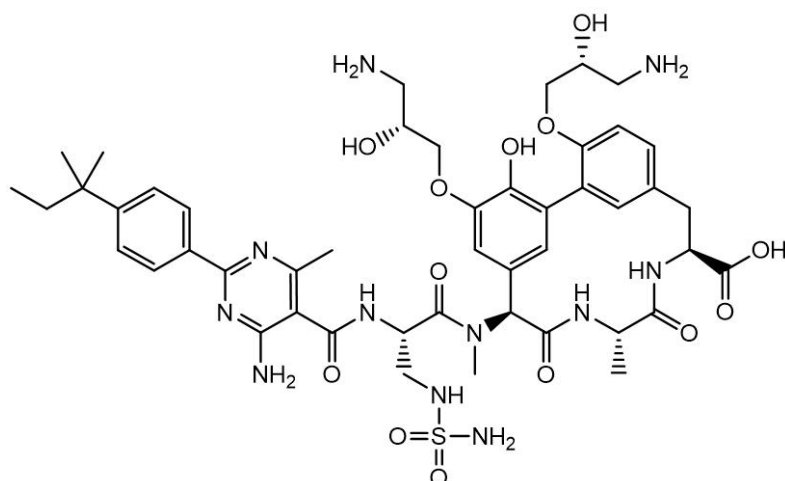
【0282】

4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-6-メチル
 ピリミジン-5-カルボン酸を、2-(3,3-ジメチルブトキシ)-5-(4,4,5,
 5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを2-(2-
 (ベンジルオキシ)-4-(tert-ブチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメ
 チル-1,3,2-ジオキサボロランに置き換えて、実施例54に記載されるように調製
 した。標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-
 ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-
 2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実
 施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ
 (ppm) 8.45 (s, 1H), 8.29-8.19 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 1H), 6.99-6.71 (m, 5H), 6.66-6.56 (m, 1H),
 6.50 (s, 1H), 5.23-5.09 (m, 1H), 4.83-4.52 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.31-3.94 (m, 6H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.29-2.93 (m, 9H), 2.
 51-2.36 (m, 3H), 1.40-1.27 (m, 12H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.791 min, [M+H]⁺=1024.
 9.

20

30

実施例45



40

【0283】

工程1：窒素下での4-(1,1-ジメチルプロピル)フェノール(1.00g、6.0

50

9 mmol、1.0当量)の撹拌した氷冷DCM(50 mL)溶液に、ピリジン(981 μ L、12.18 mmol、2.0当量)を加え、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.23 mL、7.31 mmol、1.2当量)を滴下して加えた。混合物を0℃で30分間撹拌し、次に室温まで温めた。反応物を水性1.0 M KHSO₄(30 mL)、次に飽和水性NaHCO₃(2×30 mL)、飽和ブライン水溶液(30 mL)で洗浄した。溶液を無水MgSO₄で乾燥し、フィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。次に、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~100%のEtOAc)で精製して、[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]トリフルオロメタンスルホネート(1800 mg、6.075 mmol、収率99.7%)を透明な油状物として得た。

10

【0284】

工程2：無水DMSO(6 mL)中の[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]トリフルオロメタンスルホネート(400 mg、1.35 mmol、1.0当量)の撹拌溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン(377 mg、1.48 mmol、1.1等量)続いてKOAc(132 mg、1.35 mmol、1.0当量)を添加した。混合物を撹拌し、アルゴン流で1時間散布した。次に、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(49 mg、0.067 mmol、0.05当量)を添加し、アルゴンの散布を15分間続けた。混合物をアルゴン下に保ち、80℃まで3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(75 mL)で希釈し、水(50 mL)、そして飽和ブライン水溶液(4×25 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、フィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。次に、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~100%のEtOAc)で精製して、2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(310 mg、1.13 mmol、収率83.7%)を白色固体として得た。

20

【0285】

工程3：火炎乾燥した窒素フラッシュバイアルに、2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(336 mg、1.23 mmol、1.3当量)、K₂CO₃(261 mg、1.88 mmol、2.0当量)、4-アミノ-2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチル(190 mg、0.9400 mmol、1.0当量)、及びPdCl₂·(dppf)·CH₂Cl₂(77 mg、0.0900 mmol、0.1当量)を加えた。固体を1,4-ジオキサン(2.36 mL)と水(0.24 mL)の混合物に懸濁し、窒素で5分間脱気した。バイアルを密封し、100℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液及びEtOAcを加えた。層を分離し、水層をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2×20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。次に、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~60%のEtOAc)で精製して、4-アミノ-2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチル(80 mg、0.255 mmol、収率27%)を白色固体として得た。

30

40

【0286】

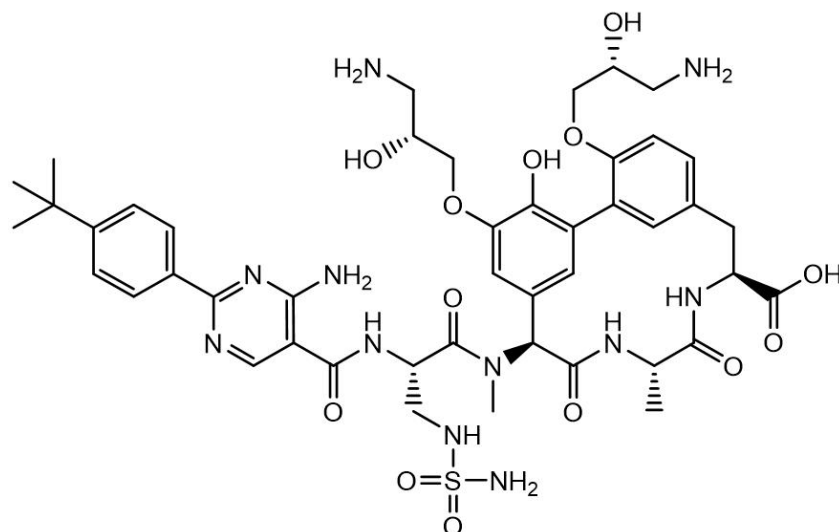
工程4：磁気撹拌棒を備えたシンチレーションバイアルに、4-アミノ-6-クロロ-2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボン酸メチル(70 mg、0.21 mmol、1.0当量)、THF(2.1 mL)及び水酸化リチウム1.0 M水溶液(0.23 mL、0.2300 mmol、1.1当量)を加えた。反応混合物を室温で12時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、4-アミノ-6-クロロ-2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボン酸リチウム(67 mg、0.2095 mmol、収率99.9%)を明るい黄色の固体として得、これを精製せずに直接使用した。

50

【0287】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-6-クロロ-2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボン酸リチウムに置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.11 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.73-4.55 (m, 2H), 4.11-3.90 (m, 6H), 3.37-3.23 (m, 2H), 3.16-2.90 (m, 4H), 2.91-2.75 (m, 4H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 12H), 1.63 (q, J=7.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.16 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.60 (t, J=7.4 Hz, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): R_T=1.83 min, [M+H]⁺=1022.7.

実施例46



【0288】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 8.81-8.72 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 6.48-6.40 (m, 2H), 4.77-3.48 (m, 12H), 3.13-2.69 (m, 6H), 1.49-1.22 (m, 12H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.778 min, [M+H]⁺=994.4.

実施例47

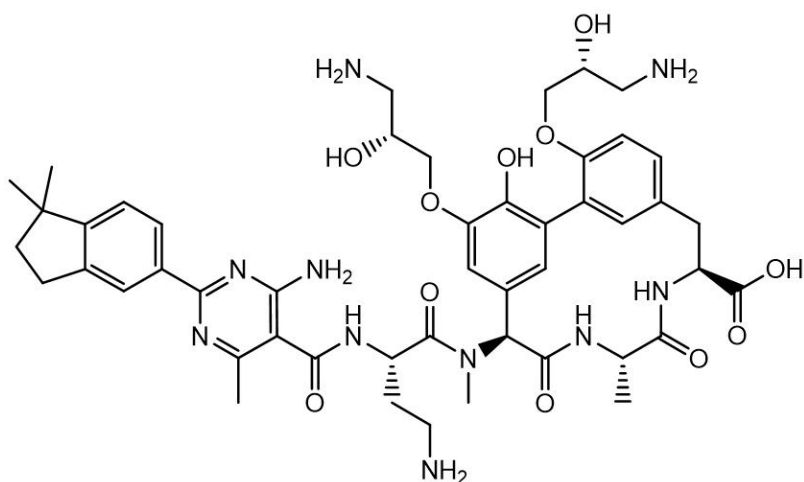
10

20

30

40

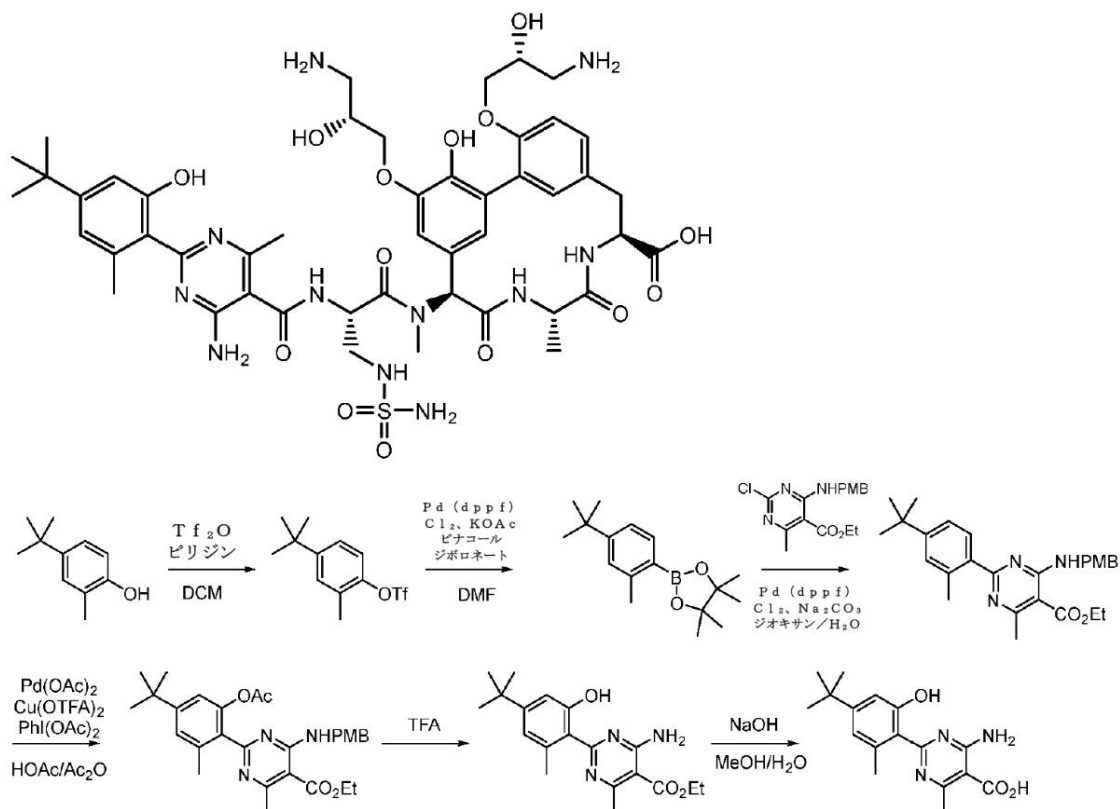
50



【0289】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 3H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 4H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 12H), 2.32 (s, 3H), 2.09-1.83 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.16 (d, J=7.0 Hz, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): R_T=1.59 min, [M+H]⁺=962.5.

実施例48



10

20

【0290】

ジクロロメタン（5.0 mL）中の4-（tert-ブチル）-2-メチルフェノール（400 mg、2.44 mmol）の混合物に、0°Cでピリジン（0.39 mL、4.87 mmol）及びTf₂O（0.61 mL、3.65 mmol）を加えた。反応混合物を0°Cで2時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（30 mL）で希釈した。有機層を1 M HCl（10 mL）、飽和NaHCO₃（20 mL）、ブライン（2×50 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラム（シリカゲル、100～200メッシュ、石油中0～5%酢酸エチル）で精製して、4-（tert-ブチル）-2-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート（710 mg、収率98.4%）を無色の油状物として得た。

30

【0291】

DMF（10.0 mL）中の4-（tert-ブチル）-2-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート（710.0 mg、2.4 mmol）、酢酸カリウム（705 mg、7.19 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（178 mg、0.24 mmol）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（791 mg、3.11 mmol）の混合物を窒素下、80°Cで16時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（80 mL）で希釈し、これをフィルタにかけ、濾液をブライン（3×80 mL）で洗浄した。有機層を真空中で濃縮した。残留物をカラム（シリカゲル、100～200メッシュ、石油中0～5%酢酸エチル）で精製して、2-（4-（tert-ブチル）-2-メチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（530 mg、収率80.7%）を白色固体として得た。

40

【0292】

2-（4-（tert-ブチル）-2-メチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（530 mg、1.93 mmol）、2-クロロ-4-（（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（681 mg、2.03 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（70.7 mg、0.1

50

0 mmol) 及び Na_2CO_3 (615 mg、5.80 mmol) の混合物を 1、4-ジオキサン (6.0 mL) 及び水 (0.60 mL) に懸濁し、 N_2 (15 psi) でパージし、 100°C で 16 時間加熱した。反応混合物をエチルアセテート (20 mL) で希釈した。反応混合物をブライン (2×20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をカラム (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油中 0~5% 酢酸エチル) で精製して、2-(4-(tert-ブチル)-2-メチルフェニル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (500 mg、収率 57.8%) を無色の油状物として得た。

【0293】

工程 4: 酢酸 (0.30 mL) 及び無水酢酸 (4.50 mL) 中の 2-(4-(tert-ブチル)-2-メチルフェニル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (200 mg、0.45 mmol)、(ジアセトキシード) ベンゼン (216 mg、0.67 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OTFA})_2$ (12.9 mg、0.04 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.02 mg、0.02 mmol) の溶液を空气中 80°C で 24 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を飽和 NaHCO_3 溶液 (15.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油中 0~20% 酢酸エチル) を使用して精製して、2-(2-アセトキシ-4-(tert-ブチル)-6-メチルフェニル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (110 mg、収率 48.7%) を淡黄色の油状物として得た。

【0294】

工程 5: トリフルオロ酢酸 (3.0 mL、0.22 mmol) 中の 2-(2-アセトキシ-4-(tert-ブチル)-6-メチルフェニル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (110 mg、0.22 mmol) の溶液を 75°C で 16 時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、カラム (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル中 0~20% 酢酸エチル) により精製して、4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (74.0 mg、収率 99%) を白色固体として得た。

【0295】

工程 6: 水 (1.00 mL) 中の 4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (74.0 mg、0.22 mmol) のメタノール (5.00 mL) 溶液に NaOH (34.5 mg、0.86 mmol) を加えた。反応物を 80°C で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、水 (30 mL) で希釈した。混合物を 1 M HCl で $\text{pH}=5$ に調整し、水層を酢酸エチル (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮して、4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸 (65.0 mg、収率 95.7%) を白色固体として得た。

【0296】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を 4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例 1 に記載されるように調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) 8.46 (s, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.87-6.76 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.37-3.90 (m, 8H), 3.63-3.58 (m, 3H), 3.19-2.99 (m, 10H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.30 (s, 9H). LCMS (Method 5-95

10

20

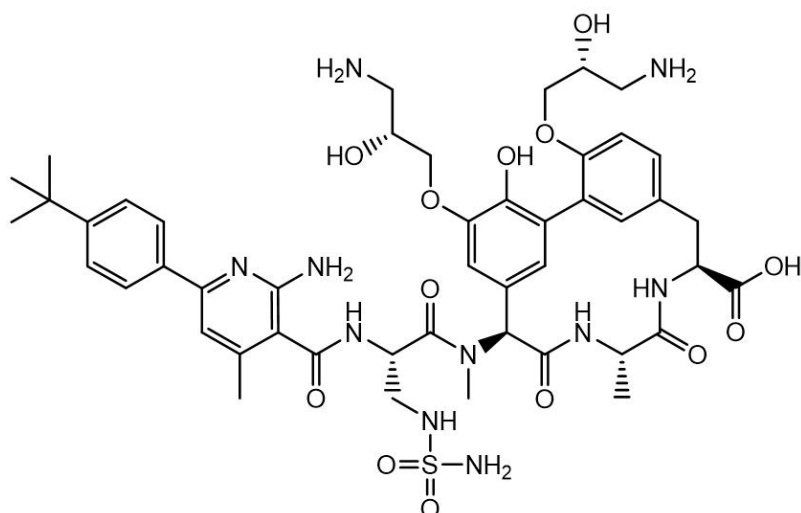
30

40

50

AB, ESI) : $R_T = 0.670 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 1009.6$.

実施例 49



10

【0297】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-アミノ-6-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-メチルニコチン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.02 - 4.92 (m, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 2H), 4.14 - 3.86 (m, 6H), 3.42 - 3.23 (m, 2H), 3.18 - 2.76 (m, 9H), 2.37 (s, 12H), 1.31 (s, 9H), 1.17 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min) : $R_T = 1.77 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 1007.5$.

20

30

一般手順 C :

40

50



30

40

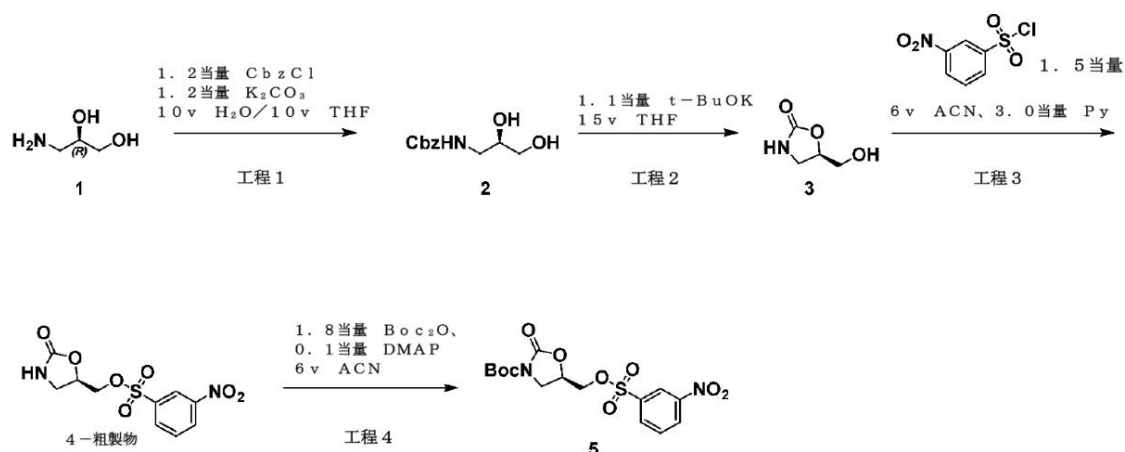
50

固体をDCMに溶解し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、粗製化合物9（1.52 g、収率100%）を灰白色の固体として得た。

【0301】

工程5：不活性雰囲気（ N_2 ）下でのDMF（15 mL）及びメタノール（0.565 mL）中の化合物9（1.52 g、1.55 mmol）の溶液を -15°C に冷却した。冷溶液に炭酸セシウム（1.07 g、3.28 mmol）を加え、反応混合物を -20°C ～ -15°C で6時間かけて攪拌した。濾液を濃縮して、粗製化合物6（35.0 g、収率97.4%）を白色固体として得た。反応混合物を -15°C でEtOAc（20 mL）及び水（20 mL）で希釈した。相を分離し、有機相を水（ $2 \times 30\text{ mL}$ ）及びブライン（ $2 \times 30\text{ mL}$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。固体をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、DCM中2～10% MeOH）によって精製して、化合物10（1.07 g、75%収率）を白色固体として得た。

一般手順D：



【0302】

工程1：5 Lフラスコに（R）-3-アミノ-1,2-プロパンジオール（107 mL、1.38 mol）を入れ、10容量のTHF（1260 mL）及び水（1260 mL）の両方を加えた。反応材料を完全に溶解するまで（20分）室温で攪拌した。次に、溶液を 0°C に冷却し、炭酸カリウム（229.4 g、1.66 mol）を加えた。最後に、クロロギ酸ベンジル（237 mL、1.66 mol）を添加漏斗に入れ、内部温度を 8°C 未満に保ちながら（60分間）反応混合物に滴下して加えた。反応の完了後（2時間）、層を分離した。水相をEtOAc（ $3 \times 1260\text{ mL}$ ）で3回抽出しながら、有機層を減圧下で（半分に）濃縮した。すべての有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、フィルタにかけて、2～3容量に濃縮した。残留物にヘプタン（1260 mL）を加え、 $10 \sim 20^\circ\text{C}$ で2～3時間攪拌した。形成された白色の固体をフィルタにかけ、ヘプタンで洗浄した。固体をフラスコに移し、高真空下に置いて乾燥させ、化合物2（325 g、収率104%）を白色固体として得た。

【0303】

化合物2（175 g、779 mmol）を、温度計を備えた3ネックの5 L丸底フラスコに入れ、THF（2631 mL）に溶解した。溶液を 0°C に冷却し、カリウムtertブトキシド（96.13 g、857 mmol）を、温度を $0 \sim 10^\circ\text{C}$ の間に保ちながら、少しずつ加えた。試薬の添加が完了したら、反応混合物を 25°C まで温め、3時間攪拌しました。完了したら、反応混合物を氷浴を使用して再度冷却し、内部温度を約 10°C に維持しながら、ジオキサン中の4 M HClを、pHが5～6に達するまで反応混合物に加えた。次に、反応混合物を 25°C で30分間攪拌した。沈殿物をフィルタにかけ、MeCN（700 mL）で2回洗浄した。ウェットケーキを2 Lの三角フラスコに入れ、1.5 LのMeCNと共に30分間攪拌した。固体を再度フィルタにかけ、MeCN（70

0 mL) で2回洗浄した。すべての有機物を合わせ、減圧下で45℃未満で2～3 Vに濃縮した。得られた懸濁液にMTBE (1.5 L) を加え、45℃以下で2～3 Vになるまで懸濁液を減圧下で再び濃縮した。1～1.5 LのMTBEを懸濁液に加え、室温で30分間攪拌した。次に、固体をフィルタにかけて収集し、MTBE (1 L) で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、化合物3 (85.5 g、収率93.8%) を灰白色の固体として得た。

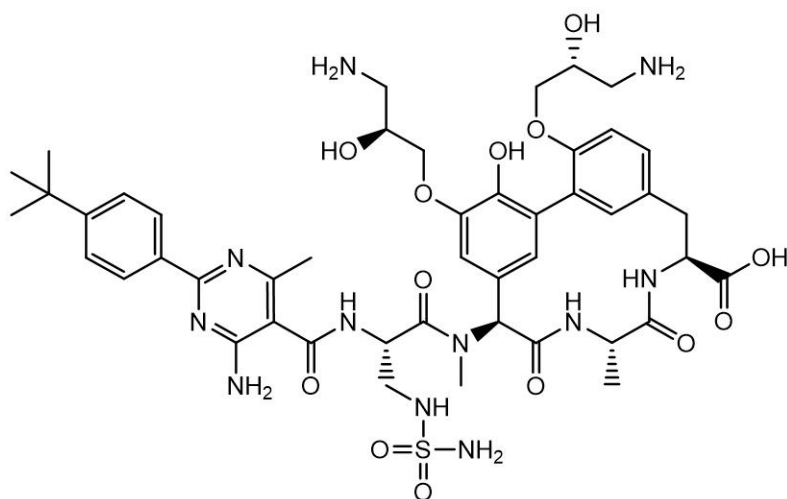
【0304】

化合物3 (75 g、640 mmol) を2 Lの丸底フラスコに入れ、6 VのMeCN (450 mL)、続いてピリジン (155 mL、1.92 mol) を加えた。得られた溶液を0℃に冷却した。次に、温度を10℃未満に維持しながら、3-ニトロベンゼンスルホンクロリド (149 g、673 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で2～3 Vに濃縮した。次に、MTBE (10 V、750 mL) をフラスコに加え、得られた混合物を減圧下で2～3 Vに濃縮した。1.5 Lの飽和NaHCO₃ 溶液 (20 V) を加えた。混合物を10～20℃で30分間激しく攪拌した。得られた混合物をフィルタにかけ、水で2回洗浄した (1000 mL×2)。湿ったケーキを集め、丸底フラスコに戻した。1.5 Lの飽和NaHCO₃ 溶液 (20 V) を加えた。混合物を10～20℃で30分間激しく攪拌した。得られた混合物をフィルタにかけ、水で2回洗浄した (1000 mL×2)。湿ったケーキを集め、丸底フラスコに戻した。水 (10 V、750 mL) 及びMTBE (5 V、375 mL) を加え、得られた二相性懸濁液を30分間激しく攪拌した。固形物をフィルタにかけ、MTBE (400 mL×2) で2回洗浄した。ケーキを高真空下で乾燥させて、化合物4 (178 g、収率92%) を灰白色の固体として得た。

【0305】

化合物4 (182.7 g、604 mmol) を4-ジメチルアミノピリジン (7.38 g、60.4 mmol) と共に5 L丸底フラスコに加え、MeCN (1.1 L) を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、反応温度を0℃未満に保ちながら、tert-ブチルジカーボネート (237.5 g、1.1 mol) を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。MeOH (500 mL) を混合物に加え、それを減圧下で濃縮して濃い橙色のガムにした。700 mLのMeOHを混合物に加えた。反応フラスコを3分間超音波処理の下に置いた。白色の沈殿物が形成され、それを室温で30分間攪拌した。固体をフィルタにかけることにより回収し、冷MeOHで洗浄して、化合物5 (191.4 g、収率78.7%) を白色固体として得た。98.95% ee. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (t, J=1.9 Hz, 1H), 8.56 (ddd, J=8.3, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (ddd, J=7.9, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 4.36 (dd, J=11.5, 3.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=11.5, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=10.6, 9.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.6, 6.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)。

実施例50



10

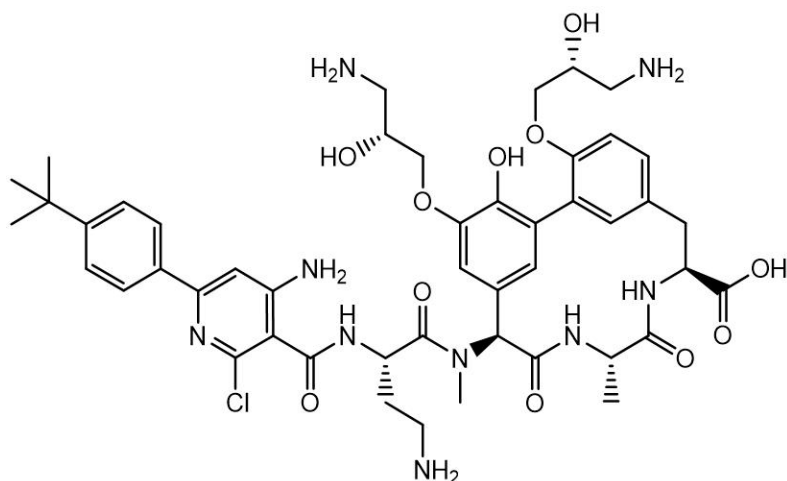
【0306】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換え、化合物14を手順Cに記載される化合物10に置き換えて実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ (ppm) δ 9.28 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.91 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J=6.2 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 2H), 4.17 - 3.94 (m, 8H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): R_T=1.62 min, [M+H]⁺=1008.5.

20

30

実施例51



40

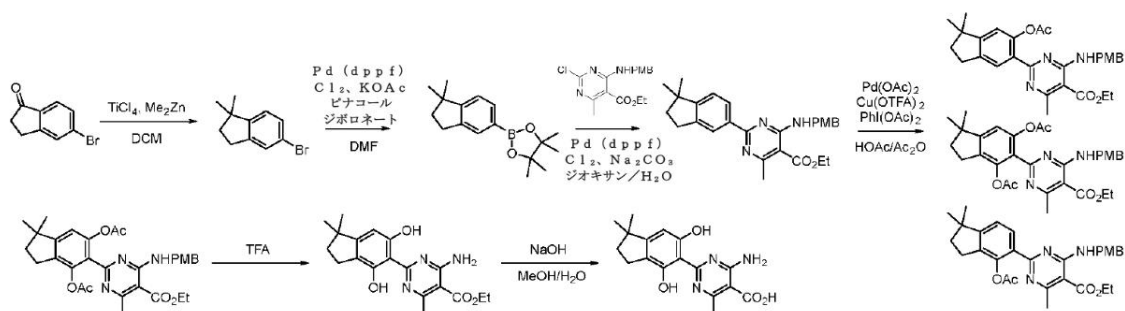
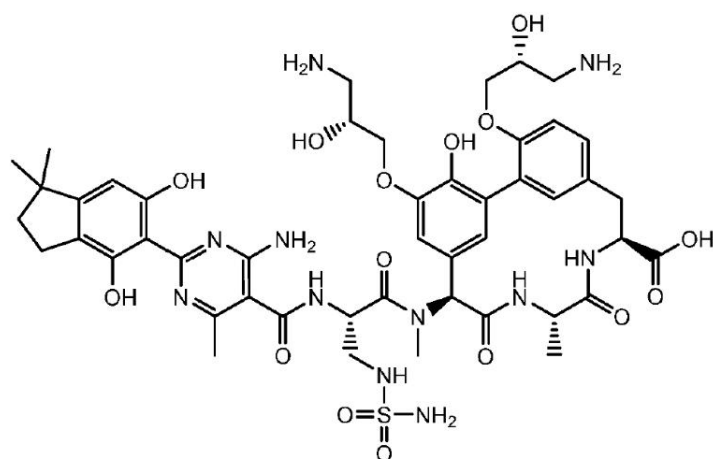
【0307】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を実施例37に記載されるように調製された4-アミノ

50

－6－（4-tert-ブチルフェニル）－2-クロロピリジン－3-カルボン酸に置き換えて、実施例1の手順を使用して化合物20から調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆+D₂O）δ 8.34（s, 3H）, 7.80（d, J=8.5 Hz, 2H）, 7.48（d, J=8.6 Hz, 2H）, 7.09（s, 1H）, 7.06（d, J=8.8 Hz, 1H）, 6.87（d, J=8.6 Hz, 1H）, 6.74（s, 1H）, 6.67（s, 1H）, 6.37（s, 1H）, 6.24（s, 1H）, 4.86－4.80（m, 1H）, 4.65－4.55（m, 1H）, 4.13－3.94（m, 7H）, 3.26－3.21（m, 1H）, 3.09－2.76（m, 10H）, 2.03－1.92（m, 2H）, 1.28（s, 9H）, 1.15（d, J=6.7 Hz, 3H）。LCMS（Method 5-100 AB, 7 min）: R_T=1.59 min, [M+H]⁺=962.5。

実施例52



【0308】

工程1: TiCl₄（14.3 mL、127 mmol）を3つ口RBフラスコのDCM（45.0 mL）に加え、窒素雰囲気下で温度を－78 °Cに維持した。続いて、温度を維持しながら、トルエン中の1 M Zn（CH₃）₂（127 mL、127 mmol）を加えた。得られた橙褐色の溶液を－78 °Cで1時間激しく攪拌した。DCM（45.0 mL）中の5-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（4.50 g、21.3 mmol）の溶液を上記の混合物に滴下して加えた。反応溶液を－78 °Cで2時間攪拌し、次に－10 °Cに温め、16時間攪拌した。氷冷飽和NH₄Cl溶液を滴下して加え、反応混合物をクエンチした。有機物を分離し、水層を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出し、有機層をブライン（3×100 mL）で洗浄した。有機物を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥した後、濃縮乾固させた。次に、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油中0～5%酢酸エチル）によって精製し、5-ブromo-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン（4.80 g、収率99.8%）を黄色の油状物として得た。

【0309】

工程2: DMF (57.0 mL) 中の5-ブロモ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (5.7 g、25.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (926 mg、1.27 mmol)、KOAc (7.45 g、75.9 mmol) 及びジボロン酸ピナコール (9.64 g、37.9 mmol) の混合物をN₂下、80°Cで3時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、石油中0~5%酢酸エチル) により精製し、2-(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (6.5 g、収率94.3%) を白色固体として得た。

【0310】

工程3: 水 (2.00 mL) 及び1, 4-ジオキサン (40.0 mL) の混合溶媒中の2-(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの混合物 (1.95 g、7.15 mmol)、2-クロロ-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボキシレート 2-クロロ-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (2.00 g、5.96 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.22 g、0.30 mmol) 及びNa₂CO₃ (1.89 g、17.8 mmol) をN₂ (15 psi) でパージし、100°Cで16時間加熱した。フィルタにかけた後、50.0 mLの酢酸エチルを混合物に加えた。混合物をブライン (2×50.0 mL) で洗浄した。有機物を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固させた。粗製物をカラム (シリカゲル、100~200メッシュ、石油中0~5%酢酸エチル) により精製して、2-(6-アセトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (2.50 g、収率94.2%) を無色の油状物として得た。

【0311】

工程4: HOAc (1.00 mL) 及びAc₂O (15 mL) 中の2-(6-アセトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (1.00 g、2.24 mmol)、PhI(OAc)₂ (1.08 g、3.37 mmol)、Cu(OTFA)₂ (64.9 mg、0.22 mmol) 及びPd(OAc)₂ (25.1 mg、0.11 mmol) の溶液を空气中80°Cで16時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を飽和NaHCO₃溶液 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出し、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮した。与えられた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、石油中0~5%酢酸エチル) を使用して精製し、5-(5-(エトキシカルボニル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4, 6-ジイルジアセテート (300 mg、0.5957 mmol、収率26.5%)、2-(6-アセトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (300 mg、0.5957 mmol、収率26.5%)、2-(4-アセトキシ-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (330 mg) を淡黄色の油状物として得た。

【0312】

工程5: TFA (5.00 mL) 中の5-(5-(エトキシカルボニル)-4-((4-メトキシベンジル) アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4, 6-ジイルジアセテート (330 mg、0.590 mmol) の溶液を75°Cで16時間撹拌した。混合物を濃縮した。酢酸エチル (40 mL) を加えた。有機層をNaHCO₃ (水溶液、30.0 mL)、ブライン (30.0 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。粗物質をシリカゲル上のカラム

(石油エーテル中の16%酢酸エチル)により精製して、4-アミノ-2-(4,6-ジヒドロキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(160mg、収率76.2%収率)を黄色固体として得た。

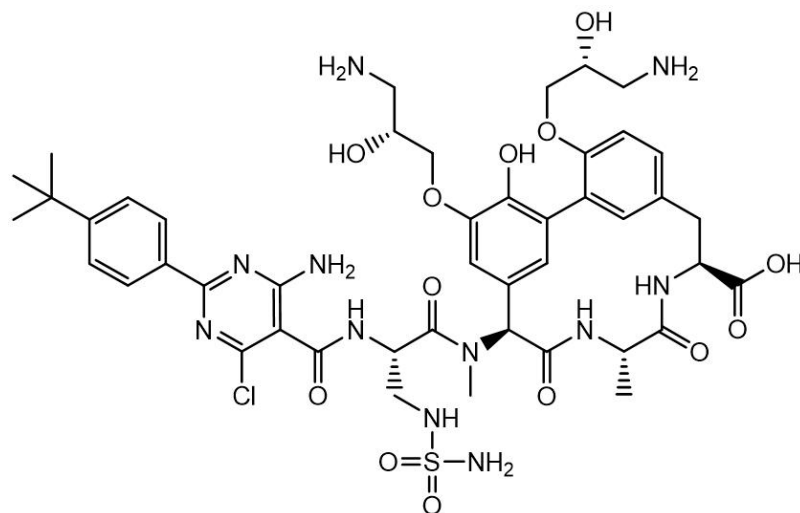
【0313】

工程6: MeOH(5.00mL)及び水(1.00mL)中の4-アミノ-2-(4,6-ジヒドロキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(160mg、0.450mmol)の溶液に、NaOH(71.6mg、1.79mmol)を加えた。反応物を80°Cで3時間撹拌した。混合物を1M HCl(水溶液)でpH=2に調整した。混合物を酢酸エチル(50.0mL)と水(30.0mL)との間で分配した。有機層をブライン(40.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、フィルタにかけた。濾液を濃縮して、4-アミノ-2-(4,6-ジヒドロキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸(100mg、収率67.8%)を黄色固体として得た。

【0314】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4,6-ジヒドロキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ(ppm) 8.42(br s, 1H), 7.25-6.95(m, 1H), 6.91-6.45(m, 5H), 6.21(s, 1H), 5.26-5.08(m, 1H), 4.64-3.88(m, 8H), 3.68-3.34(m, 2H), 3.26-2.93(m, 9H), 2.79-2.70(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.95-1.83(m, 2H), 1.36(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.23(s, 6H). LCMS(Method 5-95AB, ESI): RT=0.799 min, [M+H]⁺=1052.5.

実施例53



【0315】

工程1: ナトリウムメトキシド(メタノール中25wt.%, 16.4mL、71.5mmol)を、メタノール(11.9mL)中の4-tert-ブチルベンズアミジン(4.20g、23.8mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で10分間撹拌し、次にマロン酸ジエチル(3.62mL、23.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。H₂Oを加え、続いて濃HClを加えて酸性pHを得た。得られた混合物をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラ

インで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、2-(4-tert-ブチルフェニル)ピリミジン-4,6-ジオール(4.08 g、収率70.1%)を灰白色固体として得た。粗製物質を、更に精製することなく次の工程で使用した。

【0316】

工程2: DMF(1.33 mL、17.2 mmol)を0℃で POCl_3 (21.5 mL、230 mmol)に加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。次に、この溶液を2-(4-tert-ブチルフェニル)ピリミジン-4,6-ジオール(4.01 g、16.4 mmol)に加え、反応混合物を室温で30分間、次に100℃で16時間攪拌した。次に、混合物を室温に冷却し、氷/水に注いだ。得られた混合物をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~10%のEtOAc)で精製して、2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-カルバルデヒド(2.94 g、収率57.9%)を灰白色固体として得た。

10

【0317】

工程3: 水(4.2 mL)中の亜塩素酸ナトリウム(1.20 g、13.3 mmol)の溶液を、tert-ブタノール(21 mL)及び水(8.4 mL)中の2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-カルバルデヒド(2.94 g、9.51)及びスルファミン酸(1.29 g、13.3 mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次にスルファミン酸(260 mg、2.68 mmol)及び亜塩素酸ナトリウム(240 mg、2.65 mmol)の追加部分を加えた。反応混合物を室温で更に2時間攪拌した。水を加え、混合物をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-カルボン酸(3.09 g、収率99.9%)を灰白色固体として得た。粗製物質を、更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【0318】

工程4: 炭酸カリウム(3.28 g、23.8 mmol)を、DMF(47.5 mL)中の2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-カルボン酸(3.09 g、9.50 mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、次にヨウ化エタン(1.91 mL、23.8 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次にEtOAcで希釈した。得られた混合物を水(2×)及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~10% EtOAc)で精製して、2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチル(2.95 g、収率87.9%)を灰白色固体として得た。

30

【0319】

工程5: iPrOH(24.0 mL、48.0 mmol)中の2-(4-tert-ブチルフェニル)-4,6-ジクロロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチル(800 mg、2.26 mmol)及び2 Mアンモニアの溶液を、室温で16時間攪拌した。次に、 H_2O を加え、混合物をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチル(765 mg、定量的)を無色の油状物として得た。粗製物質を、更に精製することなく次の工程で使用した。

40

【0320】

工程6: 1 N水酸化リチウム水溶液(2.40 mL、2.40 mmol)を、THF(6.0 mL)中の4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチル(200 mg、0.599 mmol)の溶液に加えた。反

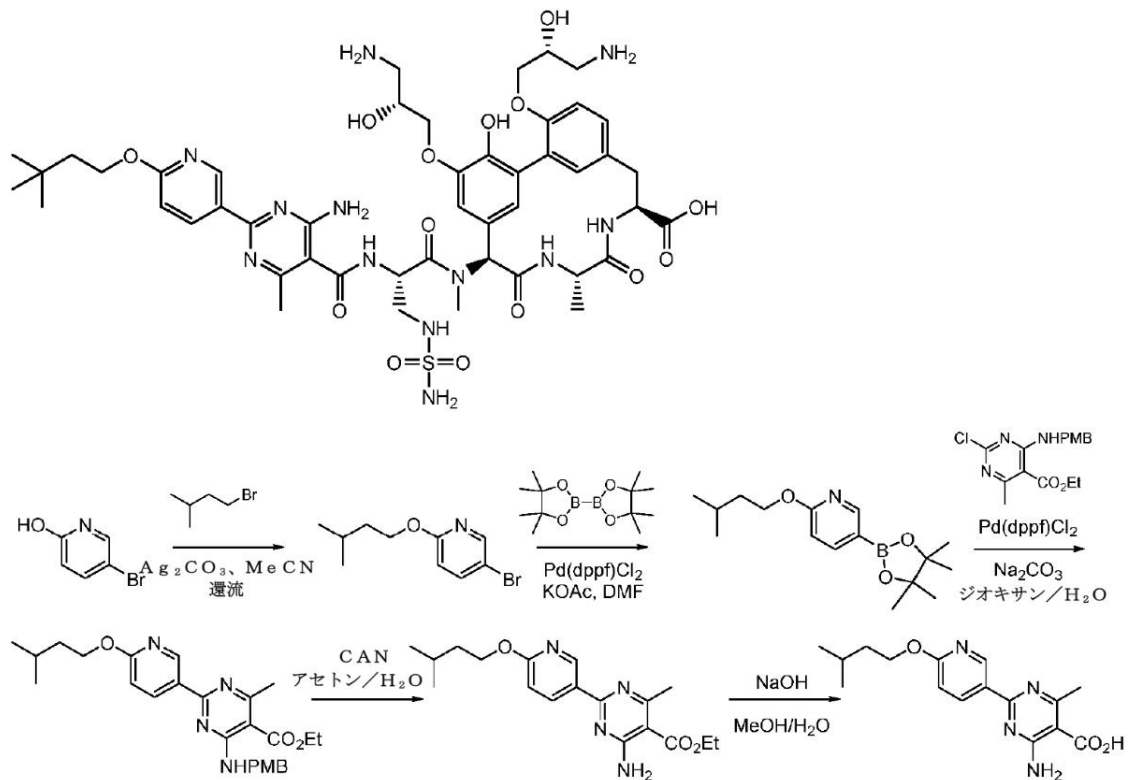
50

応混合物を50℃で16時間攪拌し、次に室温に冷却した。1N HCl水溶液を加え、得られた混合物をCHCl₃/iPrOHの4:1溶液(3×)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロピリミジン-5-カルボン酸(190mg、定量的)を灰白色固体として得た。

【0321】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34(s, 1H), 8.16(d, J=8.5Hz, 2H), 7.52(d, J=8.6Hz, 2H), 7.07(d, J=8.9Hz, 1H), 6.89(d, J=8.4Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.25(s, 1H), 4.94-4.88(m, 1H), 4.66-4.56(m, 1H), 4.19-4.11(m, 1H), 4.08-3.99(m, 3H), 3.99-3.93(m, 3H), 3.40-3.29(m, 1H), 3.25-3.10(m, 2H), 3.07-2.98(m, 2H), 2.97-2.79(m, 6H), 1.28(s, 9H), 1.17(d, J=6.8Hz, 3H). LCMS(Method 5-100 AB, 7 min): R_T=1.88 min, [M+H]⁺=1028.2.

実施例54



【0322】

工程1: DMF(10.0mL)中の5-ブロモピリジン-2-オール(2.00g、11.49mmol)の溶液に、1-ブロモ-3,3-ジメチルブタン(2.85g、17.2mmol)及びAg₂CO₃(9.51g、34.5mmol)を加えた。反応混合物を110℃で2時間攪拌した。反応混合物をエチルアセテート(40mL)で希釈した。濾過後、濾液をブライン(3×40mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮乾固させた。残留物をカラム(シリカゲル、100~200メッシュ、石

油中0～10%酢酸エチル)で精製し、5-ブロモ-2-(3,3-ジメチルブトキシ)ピリジン(1.00g、収率33.7%)を黄色の油状物として得た。

【0323】

工程2: DMF (10.0 mL) 中の5-ブロモ-2-(3,3-ジメチルブトキシ)ピリジン(1.20g、4.65 mmol)、KOAc (1.37g、14.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (345 mg、0.46 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.77g、6.97 mmol)の混合物を窒素下、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、次にフィルタにかけ、濾液をブライン(3×20 mL)で洗浄した。有機層を真空中で濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100～200メッシュ、石油中50～100%酢酸エチル)により精製し、2-(3,3-ジメチルブトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(480 mg、収率33.8%)を黄色油状物として得た。

【0324】

工程3: 1,4-ジオキサン(6.0 mL)と水(0.60 mL)の混合物中の2-(3,3-ジメチルブトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(300 mg、0.98 mmol)、2-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(347 mg、1.03 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (36.0 mg、0.05 mmol)及びNa₂CO₃ (312 mg、2.95 mmol)の混合物をN₂(15 psi)でパージし、100℃で16時間加熱した。フィルタにかけた後、20 mLの酢酸エチルを混合物に加えた。混合物をブライン(2×20 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固させた。粗物質をカラム(シリカゲル、100～200メッシュ、石油中0～5%酢酸エチル)により精製し、2-(6-(3,3-ジメチルブトキシ)ピリジン-3-イル)-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(370 mg、収率78.7%)を黄色固体として得た。

【0325】

工程4: アセトニトリル(4.00 mL)及び水(2.00 mL)中の2-(6-(3,3-ジメチルブトキシ)ピリジン-3-イル)-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(175.0 mg、0.37 mmol)の溶液に硝酸セリウムアンモニウム(802 mg、1.46 mmol)を加えた。反応物を20℃で30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(20 mL)と水(20 mL)との間で分配した。有機層をブライン(2×20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固させた。粗製物を分取TLC(酢酸エチル:石油エーテル=1:10、R_f=0.3)によって精製し、4-アミノ-2-(6-(3,3-ジメチルブトキシ)ピリジン-3-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(100 mg、収率76.3%)を黄色固体として得た。

【0326】

工程5: メタノール(5.00 mL)及び水(1.00 mL)中の4-アミノ-2-(6-(3,3-ジメチルブトキシ)ピリジン-3-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル(100 mg、0.28 mmol)の溶液にNaOH(44.6 mg、1.12 mmol)を加えた。反応混合物を80℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮乾固させた。混合物をHCl(1 M)でpH2に調整した。水層を酢酸エチル(2×60 mL)で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、4-アミノ-2-(6-(3,3-ジメチルブトキシ)ピリジン-3-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸(80 mg、収率86.8%)を白色固体として得た。

【0327】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(6-(3,3-ジメチルブトキシ)pyridin-3-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、

10

20

30

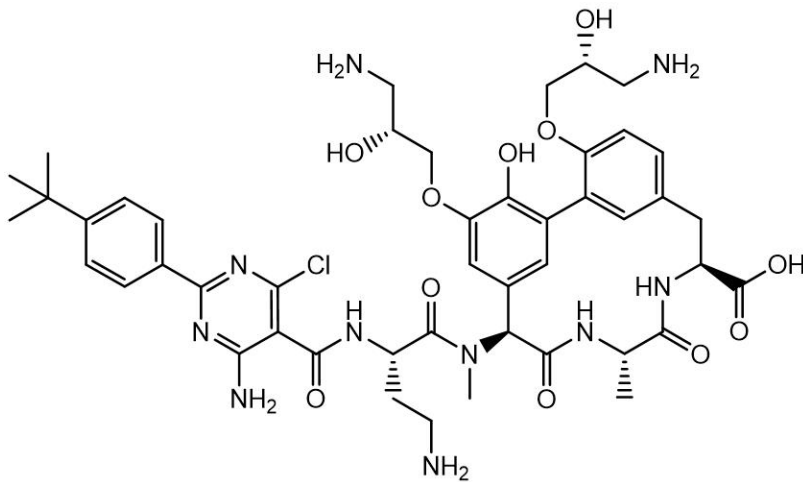
40

50

実施例 1 に記載されるように調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) 9.04 (s, 1H), 8.51–8.42 (m, 2H), 7.12–6.99 (m, 1H), 6.89–6.69 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.27–5.10 (m, 1H), 4.83–4.73 (m, 2H), 4.53–4.29 (m, 3H), 4.18–4.07 (m, 3H), 4.05–3.92 (m, 1H), 3.67–3.52 (m, 1H), 3.44–3.37 (m, 1H), 3.36–3.33 (m, 1H), 3.29–3.19 (m, 2H), 3.18–3.09 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.00–2.91 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79–1.67 (m, 2H), 1.41–1.28 (m, 2H), 1.00 (s, 9H). LCMS (Method 10–80 AB, ESI): R_T =1.868 min, $[M+H]^+=1054.6$.

10

実施例 55



20

【0328】

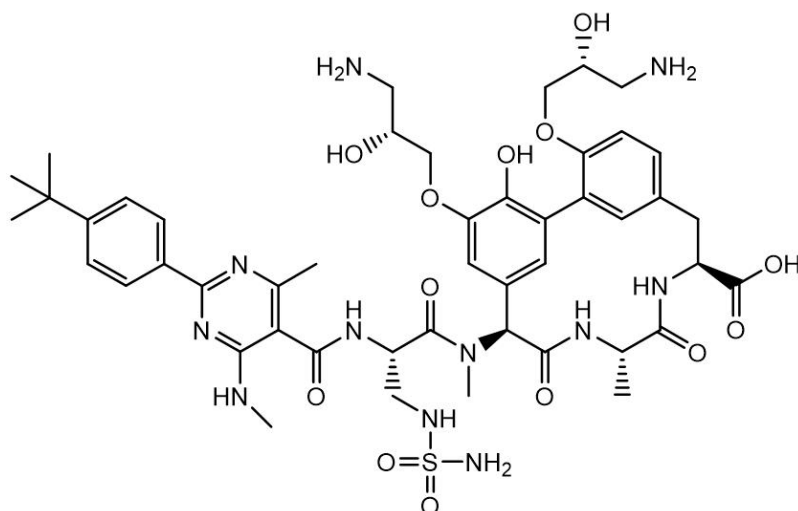
標題化合物を、化合物 14 を化合物 20 に置き換え、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を実施例 53 に記載されるように調製された 4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-クロロピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例 1 の手順を使用して調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.86–4.80 (m, 1H), 4.73–4.58 (m, 2H), 4.20–3.96 (m, 5H), 3.85–3.64 (m, 3H), 3.35–3.23 (m, 1H), 3.15–2.77 (m, 11H), 2.74–2.55 (m, 1H), 2.46–2.36 (m, 2H), 2.40 (s, 12H), 2.38–2.20 (m, 1H), 2.13–1.86 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 3H). LCMS (Method 5–100 AB, 7 min): R_T =1.63 min, $[M+H]^+=963.6$.

30

40

実施例 56

50



10

【0329】

エタノール中（5.00mL）の2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（150mg、0.45mmol）、TEA（188μL、1.35mmol）及びメチルアミン（33.4mg、0.50mmol）を60°Cで1時間攪拌した。反応混合物をエチルアセレート（40mL）で希釈した。有機層をブライン（2×30mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾燥させた。残留物を分取TLC（石油エーテル中10%酢酸エチル、R_f=0.4）によって精製して、4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）-2-メチルフェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（125mg、収率85.0%）を白色固体として得た。

20

【0330】

工程5：4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）-2-メチルフェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（120mg、0.37mmol）をMeOH（10.0mL）及び水（2.0mL）に溶解した。NaOH（58.6mg、1.47mmol）を加え、混合物を80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1M HClでpHをpH=3に調整した。反応混合物を酢酸エチル（50.0mL）と水（50.0mL）との間で分配した。次いで、水層を酢酸エチル（50.0mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-4-メチル-6-（メチルアミノ）ピリミジン-5-カルボン酸（100mg、収率91%）を白色固体として得た。

30

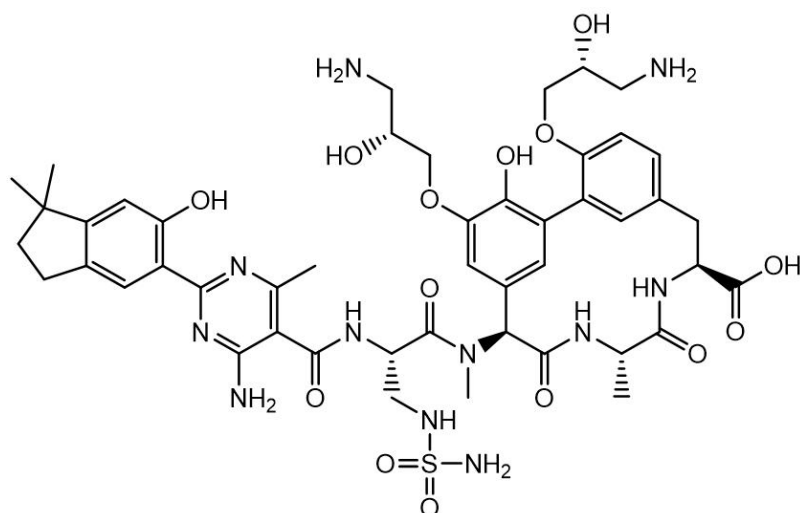
【0331】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-（4-（tert-ブチル）フェニル）-4-メチル-6-（メチルアミノ）ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR（400MHz, MeOH-d₄）8.38（s, 1H）, 8.24（d, J=7.6 Hz, 2H）, 7.50（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.10-7.04（m, 1H）, 6.50-6.77（m, 2H）, 6.59（s, 1H）, 6.48（s, 1H）, 5.20-5.16（m, 1H）, 4.37-3.97（m, 8H）, 3.61-3.58（m, 1H）, 3.38-3.35（m, 1H）, 3.19-2.98（m, 12H）, 2.44（s, 3H）, 1.36-1.34（m, 12H）。LCMS（Method 5-95 AB, ESI）: R_T=0.794 min, [M+H]⁺=1022.5.

40

実施例57

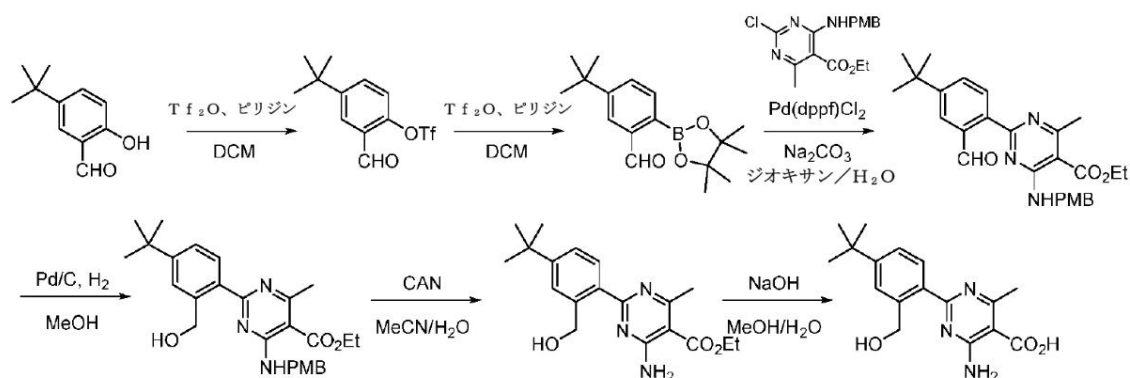
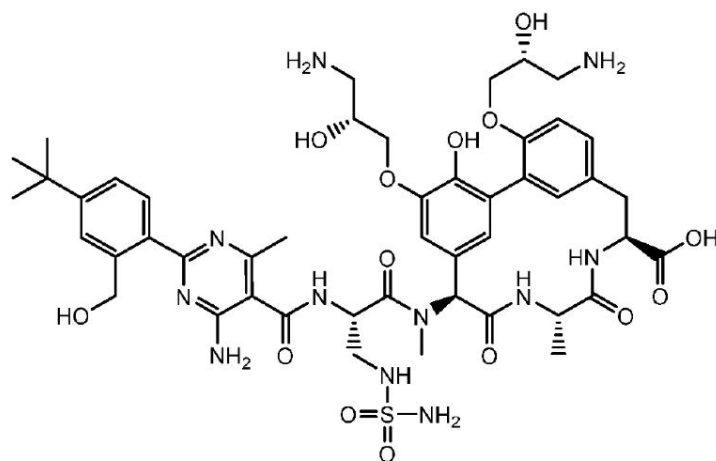
50



【0332】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を実施例52に記載される手順を使用して調製された4-アミノ-2-(6-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.47 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.88-6.70 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 5.18 (br d, J=8 Hz, 1H), 4.44-3.95 (m, 8H), 3.6 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.26-2.96 (m, 9H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.35 (br d, J=6.4 Hz, 3H), 1.25 (br s, 6H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.783 min, [M+H]⁺=1036.5.

実施例58



【0333】

工程1：DCM（60mL）中の5-（tert-ブチル）-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（4.30g、24.1mmol）の混合物に、0℃で、ピリジン（3.89mL、48.3mmol）及び無水トリフルオロメタンスルホン酸（6.09mL、36.2mmol）を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物をエチルアセテート（100mL）で希釈した。有機層を1M HCl（50mL）、飽和NaHCO₃（50mL）及びブライン（50mL）で連続して洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油中0～20%酢酸エチル）により精製して、4-（tert-ブチル）-2-ホルミルフェニルトリフルオロメタンスルホネート（4.50g、収率60.1%）を黄色油状物として得た。

【0334】

工程2：DMF（40.0mL）中の4-（tert-ブチル）-2-ホルミルフェニルトリフルオロメタンスルホネート（3.90g、12.6mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（4.78g、18.85mmol）、酢酸カリウム（3.75g、37.7mmol）、Pd(PPh₃)Cl₂（882mg、1.26mmol）の混合物を、80℃でN₂（15psi）下で16時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、酢酸エチル（80mL）で希釈した。有機層をブライン（2×100mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油中0～5%酢酸エチル）を使用して精製して、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC（アセトニトリル及び水（0.225%ギ酸を含む）のグラジエントを使用）によって精製し、5-（tert-ブチル）-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアルデヒド（1.30g、収率35.9%）を黄色固体として得た。

【0335】

工程3：1，4-ジオキサン（10.0 mL）及び水（1.0 mL）の混合溶媒中の5-（tert-ブチル）-2-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサンボロラン-2-イル）ベンズアルデヒド（300 mg、1.04 mmol）、エチル2-クロロ-4-（（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（402 mg、1.2 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（76.2 mg、0.10 mmol）及びNa₂CO₃（331 mg、3.12 mmol）の混合物をN₂（15.0 psi）でパージし、100 °Cで16時間加熱した。フィルタにかけた後、20 mLの酢酸エチルを反応混合物に加えた。混合物をブライン（2×30 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固させた。粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、石油中0～5%酢酸エチル）により精製し、2-（4-（tert-ブチル）-2-ホルミルフェニル）-4-（（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（220 mg、収率45.8%）を白色固体として得た。

10

【0336】

工程4：メタノール（10.0 mL）中の2-（4-（tert-ブチル）-2-ホルミルフェニル）-4-（（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（220 mg、0.48 mmol）の溶液に10% Pd/C（101 mg、0.10 mmol）を加えた。混合物を水素（50 psi）下で40 °Cで6時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、2-（4-（tert-ブチル）-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-4-（（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（180 mg、収81.5%率）を白色固体として得た。

20

【0337】

工程5：アセトニトリル（8.0 mL）及び水（4.0 mL）中の2-（4-（tert-ブチル）-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-4-（（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（180 mg、0.39 mmol）の溶液に硝酸セリウムアンモニウム（851 mg、1.55 mmol）を加えた。反応物を、20 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（40 mL）と水（40 mL）との間で分配した。有機相をブライン（2×40 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固させた。粗製物を分取TLC（酢酸エチル：石油エーテル＝1：10、TLC：石油中15% EtOAc、R_f＝0.3）によって精製して、4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（100 mg、収率75%）を黄色固体として得た。

30

【0338】

工程6：メタノール（10.0 mL）及び水（3.0 mL）中の4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル（100 mg、0.29 mmol）の溶液にNaOH（46.59 mg、1.16 mmol）を加えた。反応物を80 °Cで1時間攪拌した。混合物を濃縮してメタノールを除去した。水（20 mL）を混合物に加え、混合物を1M HClでpH＝2に調整した。水層を酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸（80.0 mg、収率87.1%）を白色固体として得た。

40

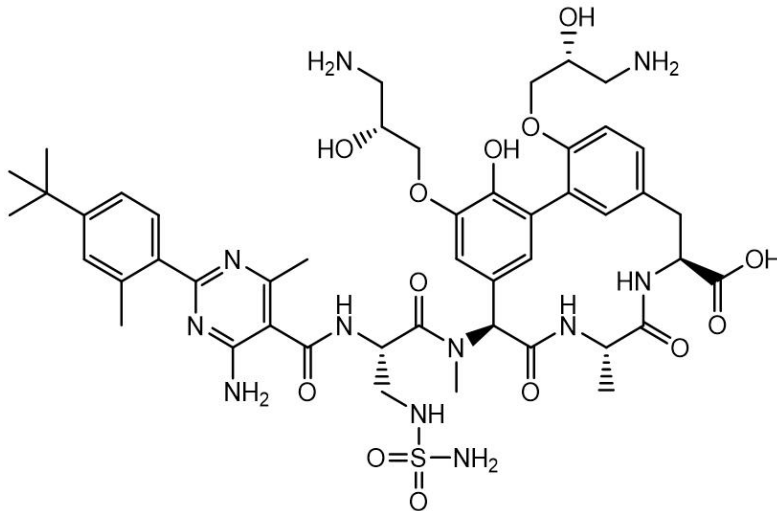
【0339】

工程7：標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-（4-（tert-ブチル）-2-（ヒドロキシメチル）フェニル）-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz，MeOH-d₄）8.42（s，2H），7.90（d，J＝8.4 Hz，2H），7.55－7.48（m，1H），7.46（br，1H），7.09－7.82（m，3H），

50

6.63 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.22–5.19 (m, 1H), 4.96–4.26 (m, 1H), 4.25 (br, 1H), 4.24–4.15 (m, 4H), 3.22–3.05 (m, 4H), 2.45–2.44 (m, 3H), 1.39 (s, 12H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): $R_T = 0.713$ min, $[M+H]^+ = 1038.5$.

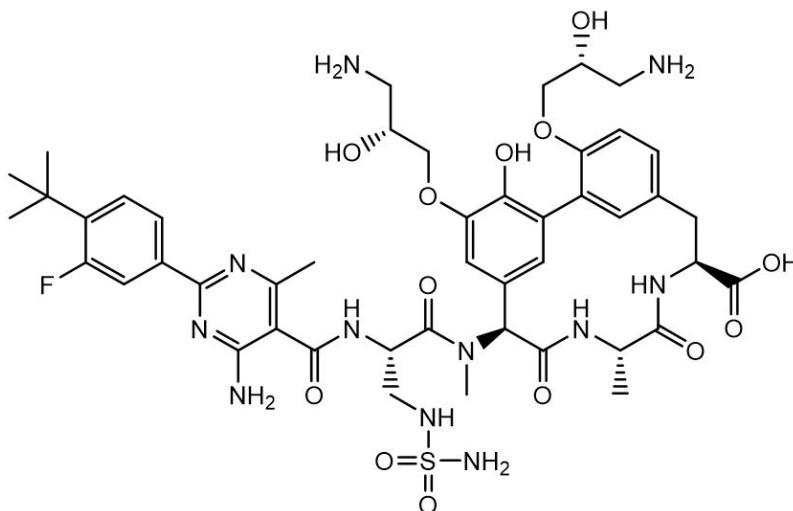
実施例 59



【0340】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-メチルフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) 8.41 (s, 1H), 7.49–7.39 (m, 1H), 7.36–7.26 (m, 2H), 7.18–7.01 (m, 1H), 6.94–6.73 (m, 3H), 6.67–6.57 (m, 1H), 6.49–6.28 (m, 1H), 5.23–5.10 (m, 1H), 4.74–4.50 (m, 2H), 4.45–3.91 (m, 6H), 3.66–3.31 (m, 3H), 3.26–2.70 (m, 8H), 2.52–2.29 (m, 6H), 1.42–1.25 (m, 12H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): $R_T = 0.627$ min, $[M+H]^+ = 1022.8$.

実施例 60

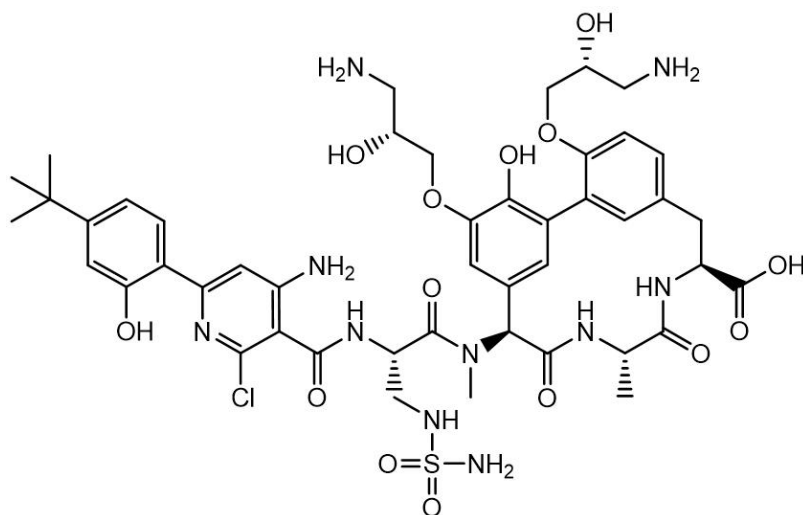


【0341】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.42 (br s, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.18-7.00 (m, 1H), 6.95-6.72 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.23-5.08 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 2H), 4.50-3.94 (m, 6H), 3.68-3.33 (m, 3H), 3.29-2.95 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 1.45-1.31 (m, 12H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.774 min, [M+H]⁺=1026.6.

10

実施例 6 1



20

【0342】

工程1：火炎乾燥した窒素フラッシュフラスコに、DIPEA (16.4 mL、94.17 mmol、2.0当量)を加え、続いてクロロメチルメチルエーテル(MOMCl) (5.4 mL、70.6 mmol、1.5当量)を室温でDCM (157 mL)中の5-tert-ブチル-2-ヨードフェノール (13.0 g、47.08 mmol、1.0当量)の溶液に加えた反応混合物を室温で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を0℃で反応混合物 (40 mL)に加えた。次いで、混合物をDCMで抽出した (3×40 mL)。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、焼結漏斗でフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。粗製物質を、ヘプタン中の20% EtOAcの溶出を伴うシリカゲル (800 g)のパッド上でフィルタにかけることにより精製して、4-tert-ブチル-1-ヨード-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン (13.8 g、43.1 mmol、収率91.5%)を黄色の油状物として得た。

30

【0343】

火炎乾燥した窒素フラッシュフラスコに、4-tert-ブチル-1-ヨード-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン (13.0 g、40.6 mmol、1.0当量)及び2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (28.9 mL、142.11 mmol、3.5当量)及び無水THF (203 mL)を加えた。溶液を-78℃に冷却し、ヘプタン中のn-BuLiの2.5 M溶液 (48.7 mL、121.8 mmol、3.0当量)を滴下し、反応物を3時間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液を-78℃で加え、フラスコを室温に温め、EtOAc (300 mL)で希釈した。相を分離し、水層をより多くのEtOAc (2×100 mL)で抽出した。次に、有機層をブライン (2×200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけて、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100～

40

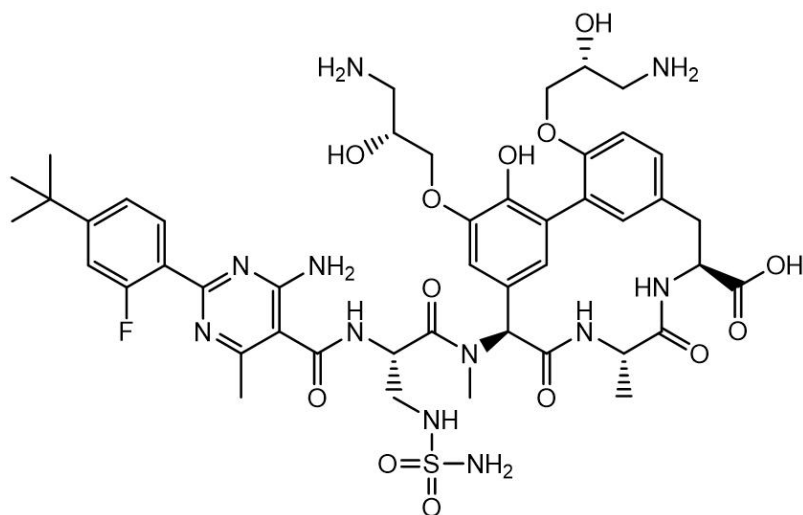
50

200メッシュ、ヘプタン中0～30%のEtOAc)で精製して、2-[4-tert-ブチル-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(3542mg、11.061mmol、収率27%)を、白色固体として得た。

【0344】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を、4-tert-ブチルベンゼンボロン酸を2-[4-tert-ブチル-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランに置き換えて実施例37に記載されるように調製された、4-アミノ-6-(4-tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-2-クロロピリジン-3-カルボン酸に置き換え、実施例17の手順を使用して調製した。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.32 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 4.11 (dd, J=5.6, 4.7 Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 6H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 6H), 2.86-2.75 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): R_T=2.03 min, [M+H]⁺=1043.5.

実施例62

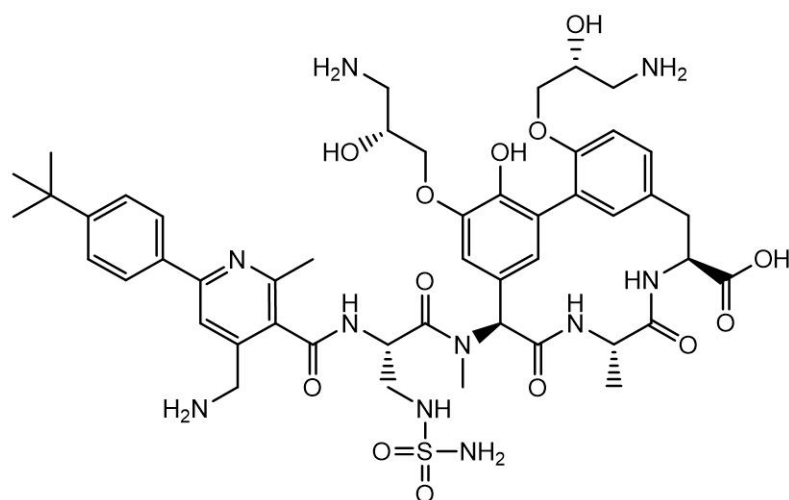


【0345】

4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸を、2-(3,3-ジメチルブトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを2-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランに置き換えて、実施例54に記載されるように調製した。標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 7.75-7.69 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 6.96-6.73 (m, 3H), 6.

6.3–6.54 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.21–5.10 (m, 1H), 4.82–4.65 (m, 4H), 4.44 (s, 1H), 4.32–3.87 (m, 6H), 3.66–3.48 (m, 1H), 3.42–3.32 (m, 1H), 3.25–2.87 (m, 8H), 2.49–2.32 (m, 3H), 1.39–1.29 (m, 12H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): $R_T = 0.769$ min, $[M+H]^+ = 1026.5$.

実施例 63



【0346】

6-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-クロロ-2-メチルニコチン酸エチルの合成のための一般手順を、J. Med. Chem. 2013, 56, 1023–1040 による手順を使用して行った。

【0347】

工程1: 4, 6-ジクロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸エチル (966 mg、4.13 mmol、1.05 当量) 及び Pd(PPh₃)₄ (227 mg、0.200 mmol、0.05 当量) を、室温で15分間ジグリム (Diglyme) (3.6 mL) 中で攪拌した。次に、この懸濁液に、IPA (4.2 mL) 中の4-tert-ブチルベンゼンボロン酸 (700 mg、3.93 mmol、1.0 当量)、続いて K₂CO₃ の2 M 水溶液 (3.64 mL、7.27 mmol、1.85 当量) を加えた。混合物を 95 °C で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。NaHCO₃ 飽和水溶液及び DCM を反応混合物に加え、層を分離した。水層を DCM (2 × 40 mL) で抽出し、有機層を合わせた。次に、有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸エチル (1.02 g、3.0738 mmol、収率 78.2%) を黄色固体として得、これを精製せずに次の工程に進めた。

【0348】

工程2: 火炎乾燥した窒素フラッシュバイアルに、6-(4-tert-ブチルフェニル)-4-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸エチル (350 mg、1.05 mmol、1.0 当量) 及び Catamount A (113.5 mg、0.3200 mmol、0.3 当量) と共に酢酸パラジウム (35.5 mg、0.1600 mmol、0.15 当量) を加えた。粉末をエチレングリコール (2.64 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (2.64 mL) (1; 1) に溶解し、溶液に窒素流を散布した。カリウム (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルトリフルオロボラヌイド (1000 mg、4.22 mmol、4.0 当量) 及び DIPEA (735 µL、4.22 mmol、4.0 当量) を加え、懸濁液を油浴中で 100 °C に加熱した。4時間後、反応物を室温に冷却

し、 NaHCO_3 飽和水溶液及び EtOAc を加えた。相を分離し、水層をより多くの EtOAc ($2 \times 10 \text{ mL}$) で抽出し、有機層を合わせた。次に、有機層をブライン ($2 \times 20 \text{ mL}$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、黒色の残留物を得た。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 $100 \sim 200$ メッシュ、ヘプタン中 $0 \sim 40\% \text{ EtOAc}$) で精製して、4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸エチル (175 mg 、 0.3399 mmol 、収率 32%) を濃い赤色の油状物として得た。

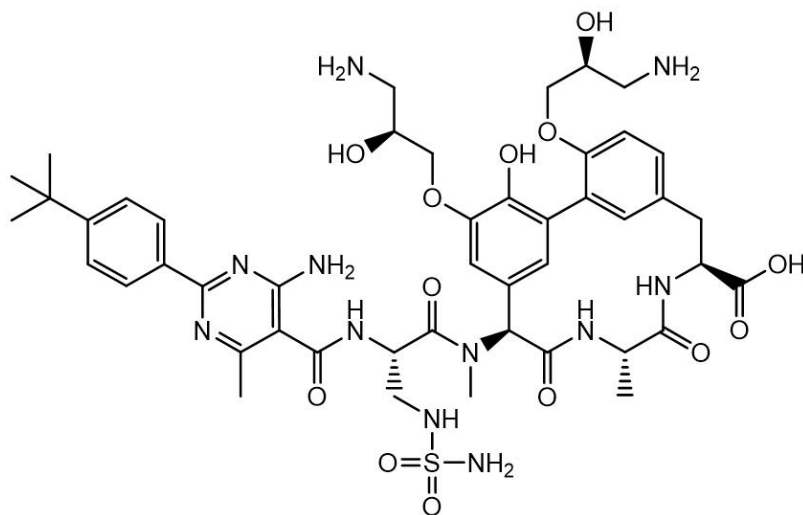
【0349】

工程3：磁気攪拌棒を備えたシンチレーションバイアルに、4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸エチル (145 mg 、 0.3400 mmol 、 1.0 当量) を加えた。それを THF (1.7 mL) に溶解した。次に、水酸化リチウムの 1.0 M 水溶液 (0.37 mL 、 0.37 mmol 、 1.1 当量) を加えた。次に反応物を 50°C まで1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して、4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸リチウム (135 mg 、 0.3388 mmol 、収率 99.7%) を黄色の泡状物／固体として得た。これをそのまま次の工程で使用した。

【0350】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-6-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸リチウムに置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.94 (d, $J=8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=8.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.09–5.03 (m, 1H), 4.71–4.58 (m, 2H), 4.18–3.91 (m, 9H), 3.90–3.75 (m, 2H), 3.41–3.22 (m, 1H), 3.12–2.95 (m, 3H), 2.85–2.77 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 12H), 1.27 (s, 9H), 1.21–1.11 (m, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): $R_T=1.48 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=1021.6$.

実施例64



【0351】

10

20

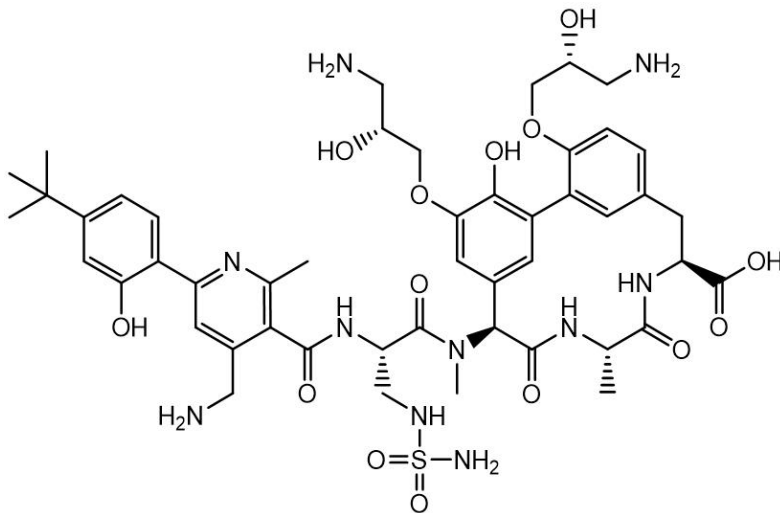
30

40

50

標題化合物を、工程 3 の *tert*-ブチル (5*R*)-5-[(3-ニトロフェニル) スルホニルオキシメチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボキシレートと *tert*-ブチル (5*S*)-5-[(3-ニトロフェニル) スルホニルオキシメチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボキシレート置き換えて、実施例 50 に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ 8.98 – 8.90 (m, 1H), 8.40 – 8.31 (m, 1H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.76 – 6.67 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.00–4.96 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 2H), 4.14 – 3.95 (m, 5H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.40 – 3.24 (m, 2H), 3.18 – 2.93 (m, 4H), 2.92 – 2.83 (m, 4H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.22 – 1.15 (m, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): R_T=1.67 min, [M+H]⁺=1008.6.

実施例 65



【0352】

標題化合物を、1-(4-(*tert*-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-(アミノメチル)-6-(4-(*tert*-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-2-メチルニコチン酸に置き換えて、実施例 1 に記載されるように調製した。4-(アミノメチル)-6-(4-(*tert*-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-2-メチルニコチン酸を、4-*tert*-ブチルベンゼンボロン酸を2-[4-*tert*-ブチル-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランに置き換えて、実施例 63 に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ 8.32 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.08 (dd, J=8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.66 – 4.58 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.09 – 3.88 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 3.39 – 3.29 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.06 – 2.76 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.22 – 1.15 (m, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): R_T=1.68 min, [M+H]⁺=1037.6.

CC1(C)CCc2ccc(cc2C3=NC(=C(N)C(=O)N3C[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)N=C4C(=C(N)C(=O)N4C5=CC=C(C=C5)OC[C@H](O)CN)C6=CC=C(C=C6)OC[C@H](O)CN)S(=O)(=O)N

工程 3 : 火炎乾燥した密封管に、4-アミノ-2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-5

50

ーカルボン酸メチル (150 mg、0.7400 mmol、1.0 当量)、1,4-ジオキサン (3.7201 mL)、及び水 (0.3618 mL) を加えた。溶液に窒素を10分間流した。次に、2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (243 mg、0.8900 mmol、1.2 当量)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (60.8 mg、0.0700 mmol、0.1 当量)、及びK₂CO₃ (206 mg、1.49 mmol、2.0 当量) を反応物に加えた。チューブをマイクロ波キャップで密閉し、油浴で95°Cに12時間加熱した。その期間の後、溶液を室温に冷却し、NaHCO₃ 飽和水溶液及びEtOAcを加えた。相を分離し、水層をEtOAc (2×10 mL) で抽出し、有機層を合わせた。次に、有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけて、減圧下で濃縮した。次に、粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~50%のEtOAc) で精製して、黄色固体として単離された4-アミノ-2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチル (81 mg、0.2601 mmol、収率35%) を得た。

【0357】

工程4: 4-アミノ-2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸メチル (180 mg、0.5800 mmol) をTHF (1.93 mL) に溶解し、水酸化リチウム (2.31 mL、2.31 mmol、4.0 当量) の1.0 M水溶液を加えた。次に、反応物を50°Cで加熱し、一晚撹拌した。反応物を冷却し、KHSO₄ 1.0 M (40 mL) 及びEtOAc (40 mL) を加えた。相を分離し、水層をEtOAc (2×40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3×40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、4-アミノ-2-(1,1-ジメチルインダン-5-イル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (165 mg、0.5549 mmol、収率96%) を白色固体として得、精製せずに次の工程に直接進めた。

【0358】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(1,1-ジメチルindan-5-イル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.36 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.98-4.85 (m, 1H), 4.69-4.50 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.07-3.87 (m, 6H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 2H), 3.04-2.79 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 1.88 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.27-1.11 (m, 9H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): RT=1.66 min, [M+H]⁺=1020.5.

実施例67

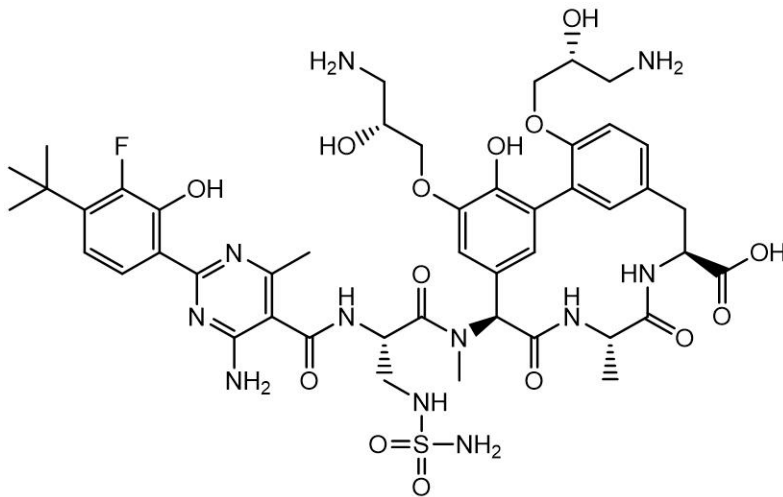
10

20

30

40

50



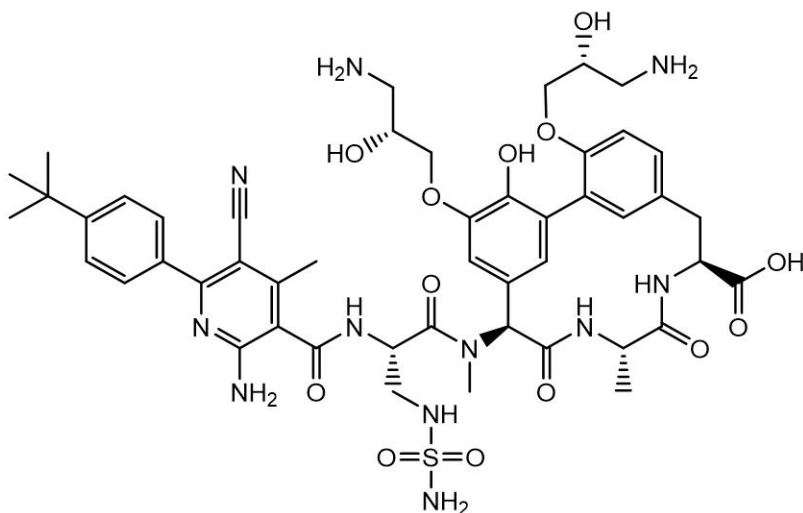
10

【0359】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)-3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ(ppm) 8.42(br s, 2H), 8.00(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12-6.51(m, 7H), 5.26-5.16(m, 1H), 4.83-4.80(m, 1H), 4.49-3.94(m, 7H), 3.69-3.32(m, 3H), 3.25-2.92(m, 8H), 2.42(s, 3H), 1.43-1.33(m, 12H). LCMS(Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.792 min, [M+H]⁺=1042.6.

20

実施例68



30

【0360】

工程1: 1, 4-ジオキサン(58 mL)中の4-tert-ブチルベンゼンボロン酸(1150 mg、6.46 mmol、1当量)の混合物に、2-アミノ-4,6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸メチル(1571 mg、7.11 mmol、1.1当量)、Pd(PPh₃)₄(373 mg、0.32 mmol、0.05当量)、K₃PO₄(2057 mg、9.69 mmol、1.5当量)、H₂O(5 mL)を加え、N₂ガスで脱気した。60°Cで18時間攪拌した後、反応をNaHCO₃飽和水溶液(25 mL)でクエンチし、希釈した後、EtOAc(3×75 mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し

40

50

、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、セライトでフィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中10～50% EtOAc ）で精製して、2-アミノ-4,6-ジクロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル（1510mg、4.74mmol、収率73%）を黄色固体として得た。

【0361】

工程2： N_2 脱気1,4-ジオキサン（7.8419mL）中、2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-4-クロロ-ピリジン-3-カルボン酸メチル（500mg、1.57mmol、1当量）、メチルボロン酸（282mg、4.71mmol、3当量）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（II）（115mg、0.16mmol、0.1当量）、及び K_3PO_4 （999mg、4.71mmol、3当量）の混合物を110℃で1時間撹拌した。反応物を NaHCO_3 飽和水溶液（10mL）でクエンチし、希釈した後、 EtOAc （3×50mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中10～50% EtOAc ）で精製して、2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-4-メチル-ピリジン-3-カルボン酸メチル（342mg、1.15mmol、収率73%）を黄色固体として得た。

【0362】

工程3：N-ヨードスクシンイミド（396mg、1.76mmol、1.5当量）を、DMF（12mL）中2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-4-メチル-ピリジン-3-カルボン酸メチル（350mg、1.17mmol、1当量）の溶液に加えた。反応混合物を65℃で30時間撹拌した。反応物を NaHCO_3 飽和水溶液（20mL）でクエンチし、希釈した後、 EtOAc （3×50mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～80% EtOAc ）で精製して、2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-5-ヨード-4-メチル-ピリジン-3-カルボン酸メチル（279mg、0.66mmol、収率56%）を橙色固体として得た。

【0363】

工程4：XPhos Pd G3（74mg、0.09mmol、0.2当量）を加える前に、 N_2 脱気DMA（4.7mL）中の2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-5-ヨード-4-メチル-ピリジン-3-カルボン酸メチル（200mg、0.47mmol、1当量）の混合物に ZnCN_2 （166mg、1.41mmol、3当量）を加え、 N_2 を再度脱気した。120℃で2時間撹拌した後、反応を NaHCO_3 （10mL）でクエンチし、希釈した後、 EtOAc （3×50mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、セライトでフィルタにかけ、減圧下で濃縮して、2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-5-シアノ-4-メチル-ピリジン-3-カルボン酸メチル（104mg、0.32mmol、収率68%）を橙色固体として得た。粗製物を、更に精製することなく、次の工程で使用した。

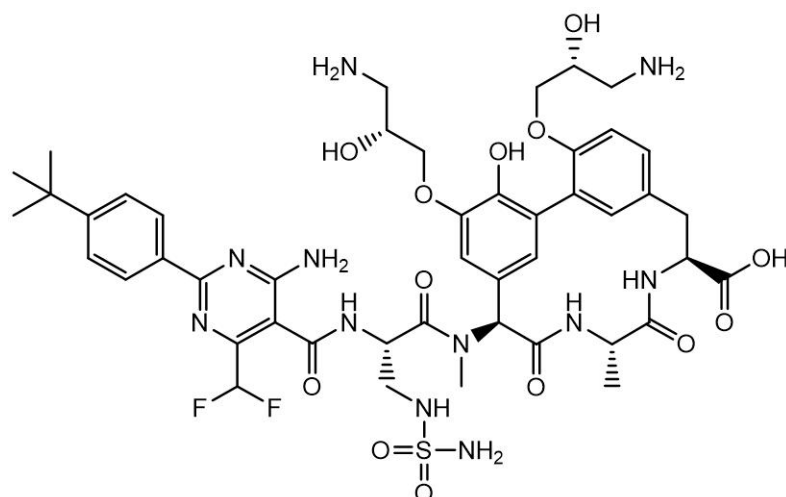
【0364】

工程5： LiOH 1M水溶液（3.22mL、3.22mmol、10当量）をTHF（3.2mL）中の2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-5-シアノ-4-メチル-ピリジン-3-カルボン酸メチル（104mg、0.32mmol、1当量）の溶液に加え、反応混合物を22℃で5時間撹拌した。反応を NaCl 飽和水溶液（10mL）、次に EtOAc （3×50mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、[2-アミノ-6-（4-tert-ブチルフェニル）-5-シアノ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル]オキシリチウム（101mg、0.32mmol、収率99%）を黄色固体として得た。粗製物を、更に精製することなく、次の工程で使用した。

【0365】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を[2-アミノ-6-(4-tert-ブチルフェニル)-5-シアノ-4-メチル-ピリジン-3-カルボニル]オキシリチウムに置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.35 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 5H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 4H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 - 2.32 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.22 - 1.14 (m, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): R_T = 2.33 min, [M+H]⁺ = 1032.6.

実施例69



【0366】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を4-アミノ-2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-(ジフルオロメチル)ピリジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 - 6.96 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 6.53 - 6.41 (m, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 5H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 1.43 - 1.28 (m, 12H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T = 0.825 min, [M+H]⁺ = 1044.4.

実施例70

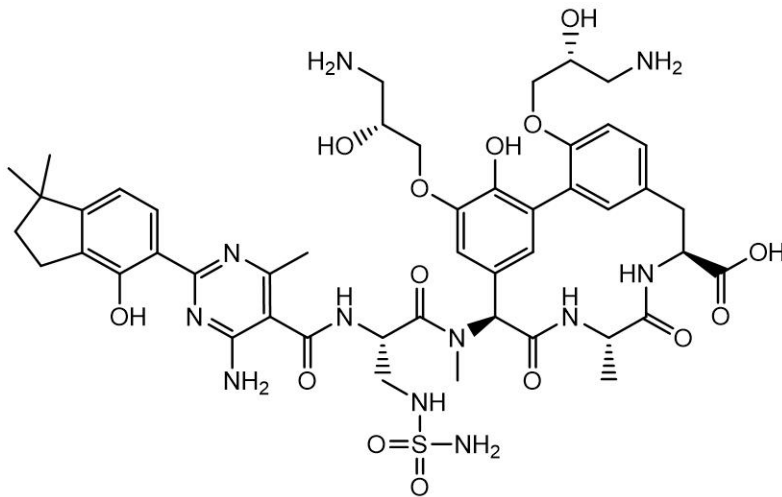
10

20

30

40

50



10

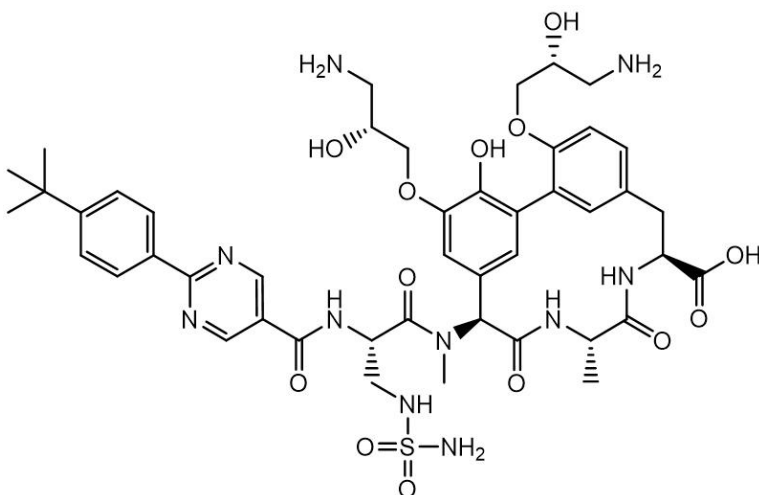
【0367】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を実施例52に記載される手順を使用して調製された4-アミノ-2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 8.41 (br s, 1H), 8.2 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.93-6.73 (m, 3H), 6.7 (d, J=8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.5 (br s, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.8 (br s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.27-3.97 (m, 6H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.28-2.98 (m, 9H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.36 (br d, J=6.8 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): R_T=0.795 min, [M+H]⁺=1036.5.

20

30

実施例71



40

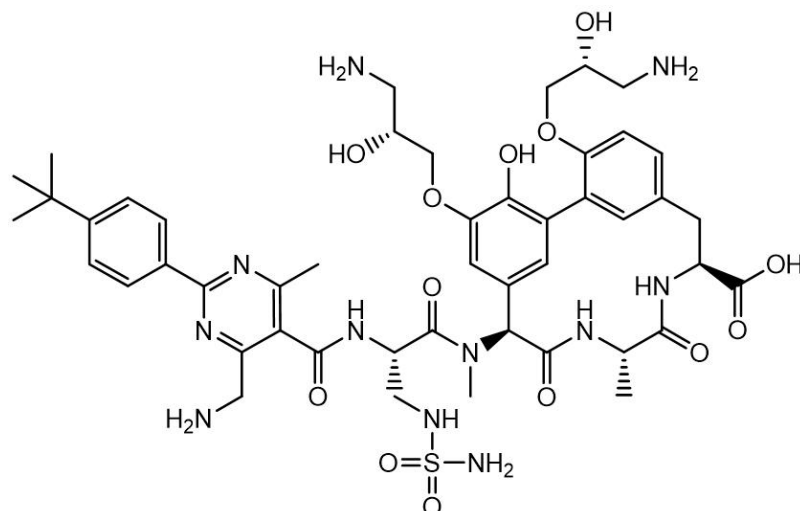
【0368】

標題化合物を、1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-(4-(tert-ブチル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR

50

(400 MHz, MeOH-d₄) δ (ppm) 9.21–9.13 (m, 2H), 8.47–8.25 (m, 3H), 7.55–7.49 (m, 2H), 7.10–6.35 (m, 5H), 4.30–3.37 (m, 10H), 3.25–2.74 (m, 8H), 1.39–1.36 (m, 12H). LCMS (Method 5–95 AB, ESI): RT=0.814 min, [M+H]⁺=979.6.

実施例 7 2



【0369】

工程1：銅 (II) アセチルアセトナート (237 mg、0.905 mmol) を、DCM (12.1 mL) 中のアセト酢酸 tert-ブチル (3.0 mL、18.1 mmol) 及びシアノギ酸エチル (1.8 mL、18.2 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を同温度で48時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~60% EtOAc) で精製して、O1-tert-ブチル O4-エチル (E)-2-アセチル-3-アミノブタ-2-エンジオエート (1.73 g、収率37.2%) を濃い灰色の油状物 (2つの幾何学的異性体の混合物) として得た。

【0370】

工程2：DCM (13.4 mL) 中の1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (1.69 mL、13.5 mmol) をO1-tert-ブチル O4-エチル (E)-2-アセチル-3-アミノブタ-2-エンジオエート (1.73 g、6.72 mmol) 及び4-tert-ブチルベンズアミジン (1.30 g、7.40 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に1M KHSO₄ 水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出した (3×)。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、DCM中の0~10% MeOH) によって精製して、標題化合物5-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 (1.21 g、48.6%の収率) を灰白色の固体として得た。

【0371】

工程3：クロロギ酸イソブチル (501 µL、3.86 mmol) を、THF (35 mL) 中の5-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 (1.30 g、3.51 mmol) 及びトリエチルアミン (538 µL、3.86 mmol) に0°Cで加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、0°Cに冷却した。水素化ホウ素リチウム (255 mg、12.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間30分攪拌した。MeOH (10 mL) を0°Cで加え、続いて飽和NH₄Cl水溶液を加えた。次に、混合物を室温に温め、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、フィル

タにかけ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、DCM中0～10% MeOH）で精製して、tert-ブチル2-（4-tert-ブチルフェニル）-4-（ヒドロキシメチル）-6-メチル-ピリミジン-5-カルボキシレート（679 mg、収率54.3%）を黄色油状物として得た。

【0372】

工程4：四臭化炭素（444 mg、1.34 mmol）、トリフェニルホスフィン（367 mg、1.40 mmol）、及びアジ化ナトリウム（396 mg、6.09 mmol）を、DMF（8.1 mL）中のtert-ブチル2-（4-tert-ブチルフェニル）-4-ヒドロキシメチル-6-メチル-ピリミジン-5-カルボキシレート（434 mg、1.22 mmol）に加えた。次に、トリエチルアミン（373 μ L、2.68 mmol）を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。四臭化炭素（444 mg、1.34 mmol）、トリフェニルホスフィン（367 mg、1.40 mmol）、及びトリエチルアミン（373 μ L、2.68 mmol）の追加部分を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、次に飽和NaHCO₃水溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～20%のEtOAc）で精製して、tert-ブチル4-（アジドメチル）-2-（4-tert-ブチルフェニル）-6-メチル-ピリミジン-5-カルボキシレート（315 mg、収率67.8%）を黄色の油状物として得た。

【0373】

工程5：Fmoc塩化物（384 mg、1.49 mmol）及び炭酸ナトリウム（182 mg、1.71 mmol）を、エタノール（8.7 mL）中のtert-ブチル4-（アジドメチル）-2-（4-tert-ブチルフェニル）-6-メチル-ピリミジン-5-カルボキシレート（436 mg、1.14 mmol）の溶液に加えた。反応混合物をN₂で5分間パージし、次にパラジウム炭素（10%負荷）55%湿潤（122 mg、0.114 mmol）を加えた。反応物をH₂で5分間パージし、次にH₂（1気圧）下で16時間攪拌した。反応混合物をN₂でパージした。炭酸ナトリウム（121 mg、1.14 mmol）及び塩化Fmoc（147 mg、0.568 mmol）の追加部分を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次にセライトを通してフィルタにかけた。フィルタケーキをMeOHで洗浄し、次に濾液を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～30% EtOAc）で精製して、tert-ブチル2-（4-tert-ブチルフェニル）-4-〔（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ）メチル〕-6-メチル-ピリミジン-5-カルボキシレート（487 mg、収率73.8%）を無色の油状物として得た。

【0374】

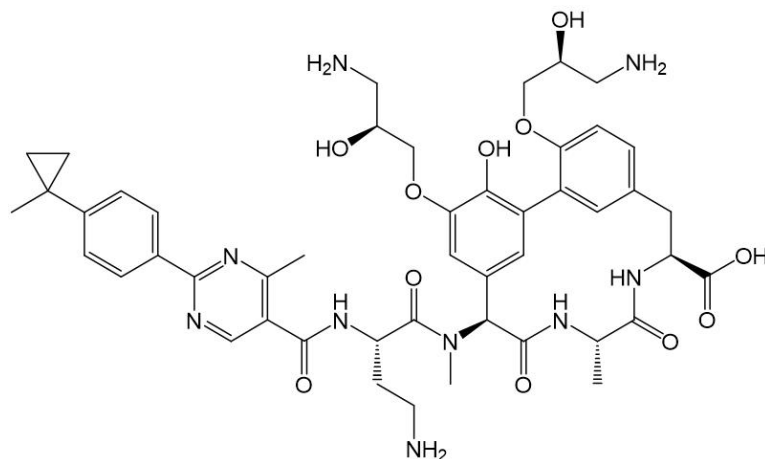
工程6：トリフルオロ酢酸（6.5 mL）を、DCM（13 mL）中のtert-ブチル2-（4-tert-ブチルフェニル）-4-〔（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ）メチル〕-6-メチル-ピリミジン-5-カルボキシレート（487 mg、0.843 mmol）の溶液に加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（C-18、10 mM NH₄HCO₂水溶液中の5～70%アセトニトリル）で精製して、2-（4-tert-ブチルフェニル）-4-〔（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ）-メチル〕-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸（303 mg、収率68.9%）を灰白色固体として得た。

【0375】

標題化合物を、1-（4-（tert-ブチル）フェニル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸を2-（4-tert-ブチルフェニル）-4-〔（9H-fluoren-9-イルメトキシカルボニルアミノ）-メチル〕-6-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸に置き換えて、実施例1に記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO+H₂O） δ 8.40（d, J=8.4 Hz, 2H）

, 8.34 (s, 2H), 7.55 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.62 (q, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.18 – 3.85 (m, 9H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 3.08 – 2.75 (m, 7H), 2.55 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.17 (d, $J=6.7$ Hz, 3H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): $R_T=1.46$ min, $[M+H]^+=1022.5$.

実施例 73



【0376】

標題化合物を、実施例 17 の化合物 10 を手順 C に記載される化合物 10 に置き換え、工程 3 の *tert*-ブチル (5*R*)-5-[(3-ニトロフェニル)スルホニルオキシメチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボキシレート を *tert*-ブチル (5*S*)-5-[(3-ニトロフェニル)スルホニルオキシメチル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボキシレート に置き換え、1-(4-(*tert*-ブチル)フェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸 を実施例 5 に記載されるように調製された 4-メチル-2-(4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン-5-カルボン酸 に置き換えて、実施例 1 の手順を使用して調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.95 – 4.88 (m, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 4H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 3.13 – 2.75 (m, 10H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 15H), 2.12 – 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.18 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.88 – 0.82 (m, 2H). LCMS (Method 5-100 AB, 7 min): $R_T=1.45$ min, $[M+H]^+=926.6$.

実施例 74

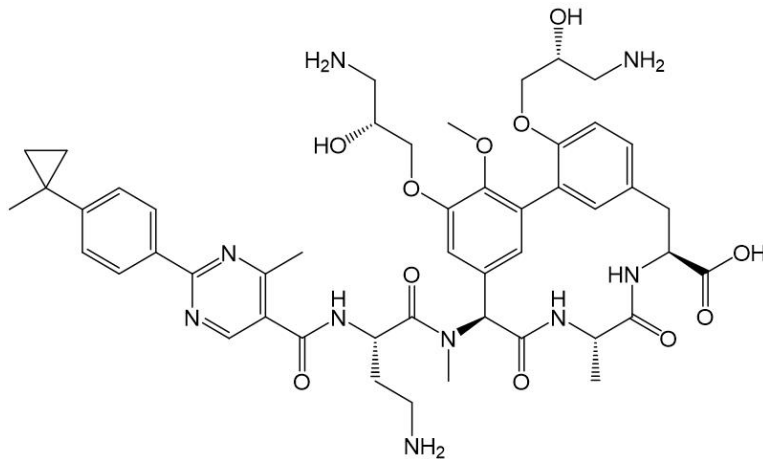
10

20

30

40

50



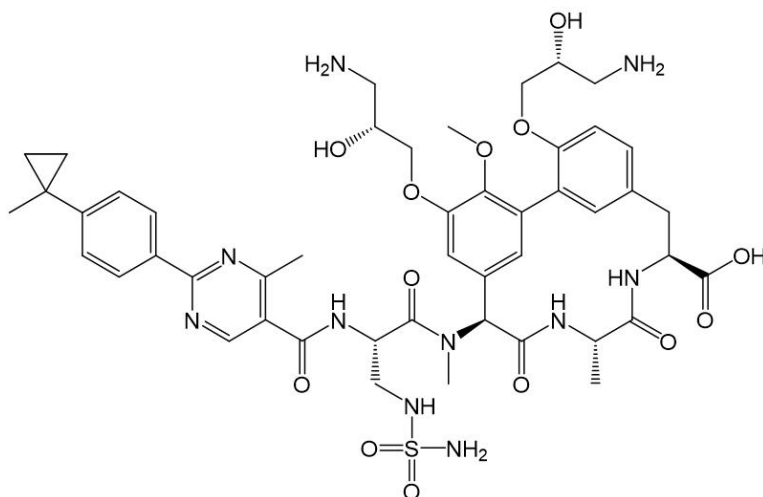
10

【0377】

一般手順Bを使用して、標題化合物を調製した。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.20–7.14 (m, 1H), 7.03–6.91 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.18–5.06 (m, 1H), 4.84–4.76 (m, 2H), 4.61–4.50 (m, 1H), 4.35–3.92 (m, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.26–3.00 (m, 10H), 2.77–2.67 (m, 3H), 2.38–2.12 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.97–0.91 (m, 2H), 0.89–0.81 (m, 2H). LCMS (Method 5-95 AB, ESI): $R_T=0.764$ min, $[M+H]^+=940.4$.

20

実施例75



30

【0378】

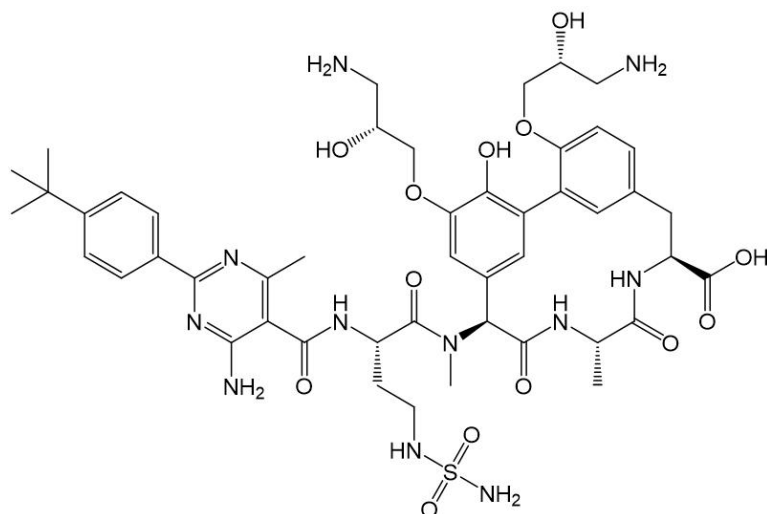
一般手順Bを使用して、標題化合物を調製した。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.46 (br s, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.40–7.20 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.91–6.83 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.24–5.17 (m, 1H), 4.85–4.78 (m, 2H), 4.46–4.39 (m, 1H), 4.38–4.28 (m, 1H), 4.27–4.20 (m, 2H), 4.19–4.10 (m,

40

50

2 H), 4.09–3.94 (m, 3 H), 3.70–3.56 (m, 2 H), 3.55–3.45 (m, 3 H), 3.43–3.34 (m, 1 H), 3.25–3.12 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.08–2.94 (m, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.41–1.31 (m, 12 H). LCMS (Method 5–95 AB, ES I): $R_T = 0.636$ min, $[M+H]^+ = 1022.6$.

実施例 76



【0379】

標題化合物を一般手順Bを使用して調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 8.34 (br s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.94–6.79 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.15–5.03 (m, 1H), 4.83–4.72 (m, 1H), 4.52–4.42 (m, 1H), 4.26–4.02 (m, 6H), 3.28–3.00 (m, 11H), 2.47 (s, 3H), 2.23–2.06 (m, 1H), 2.03–1.85 (m, 1H), 1.39–1.34 (m, 12H). LCMS (Method 5–95 AB, ES I): $R_T = 0.767$ min, $[M+H]^+ = 1022.6$.

【0380】

生物学的アッセイ

実施例 B1: LepB アッセイ

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) によって承認されたブロス微量希釈技法 (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard—Eighth Edition. CLSI document M07–A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards; 2009) を用いて最小阻害剤濃度 (MIC) を測定することによって、各化合物のインビトロ抗菌活性を決定した。抗菌活性は、大腸菌株 ATCC 25922 (*E. coli*)、クレブシエラ・ニューモニエ ATCC 700603 (*K. pneumoniae*)、アシネトバクター・バウマンニ ATCC 17978 (*A. baumannii*)、及びシュドモナス・エルギノーザ PA01 (*P. aeruginosa*) に対して測定し、これらのそれぞれは、臨床的に関連のあるグラム陰性細菌の代表である。ミュラー・ヒントン寒天のプレート上に細胞を播種し、37℃で16～18時間増殖させた。接種材料懸濁液は、1 mL の試験培地 (ミュラー・ヒントン II 陽イオン調整ブロス) 中に細胞を掻き取り、0.01 の最終 OD 600 nm に希釈することによって調製した。

【0381】

DMSO中に、 $64\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で試験化合物を調製した。化合物をいくつかの異なる希釈形式で試験した。プロトコル1では、化合物ストックを $64\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で試験培地中に希釈し、96ウェルU字底マイクロタイターディッシュ中で、同じ培地中に2倍系列希釈を行い、合計10の化合物濃度を得た。プロトコル2では、化合物ストックを $4\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で試験培地中に希釈し、96ウェルU字底マイクロタイターディッシュ中で、同じ培地中に2倍系列希釈を行い、合計10の化合物濃度を得た。プロトコル3では、化合物ストックを $0.5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で試験培地中に希釈し、上記のように2倍系列希釈を行った。プロトコル4では、化合物ストックを $0.13\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で試験培地中に希釈し、上記のように2倍系列希釈を行った。接種材料懸濁液を試験化合物の2倍系列希釈に添加して、 0.0005 のOD 600 nm の最終密度にし、 35°C で22時間インキュベートした。インキュベーション後、プレートを視覚的に検査し、細菌増殖を完全に抑制した試験化合物の最低濃度をMICとして記録した。血漿タンパク質の存在下での抗菌活性を評価するために、50%血清を添加した増殖培地でもMICを測定した。細菌接種物及び試験化合物の希釈プレートを、50% v/v ミューラーヒントンII カチオン調整ブロス及び50% v/v マウス滅菌濾過血清 (Equitech-Bio) の混合物を100% ミューラーヒントンII カチオン調整ブロスの代わりに使用すること以外は、標準的なMICアッセイについて上記したのと同じプロトコルを使用して調製した。結果を表3に示す (MIC、IC $_{50}$ 値はマイクロモル)。

10

【0382】

実施例B2：酸素消費量の測定

20

肝臓ミトコンドリアの単離

オスのSprague-Dawleyラット (8~10週齢) を二酸化炭素の過剰摂取で安楽死させた。肝臓を迅速に切除し、単離プロセスの前に氷冷リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に入れた。ミトコンドリアを、MitoCheck (登録商標) ミトコンドリア単離キット (Cayman Chemical #701010、ミシガン州アナーバー) を製造元の指示に従って使用して分離した。簡潔には、約10~14グラムの肝臓組織をハサミで細かく刻み、氷冷したPBS、続いてMito単離バッファーで繰り返し洗浄した。細かく刻んだ組織を、40mL ダンス型ホモジナイザー及び滑らかなガラスグラインダー中の30mLのMito均質化緩衝液で均質化した。ホモジネートを2本の清潔な30mL ポリカーボネートチューブに分割し、 $1,000\times g$ 、 4°C で3分間遠心分離した。上清を $10,000\times g$ 、 4°C で10分間更に遠心分離に供した。上清を廃棄し、ミトコンドリアペレットをガラス攪拌棒を使用してMito単離緩衝液に懸濁し、使用するまで氷上に保存した。ミトコンドリアのタンパク質濃度は、ピシンコニン酸タンパク質アッセイキット (Thermo Scientific、マサチューセッツ州ウォルサム) を使用して決定した。

30

【0383】

酸素消費量の測定

酸素消費量をWill et al., "Analysis of mitochondrial function using phosphorescent oxygen-sensitive probes," Nature Protocols Vol. 1 (6) (2006) 2563によって本質的に記載されるようにモニターした。簡潔には、単離されたミトコンドリア ($50\text{ }\mu\text{g}$ ミトコンドリアタンパク質/阻害剤同定用のミトコンドリア呼吸の状態3 (S3)、脱共役剤同定用の $100\text{ }\mu\text{g}/\text{S2}$) を、1% DMSOを含む $25\text{ }\mu\text{L}$ の測定緩衝液 (MB250mMスクロース、15mM KCl、1mM EGTA、5mM MgCl_2 、30mM K_2HPO_4 、pH7.4) 中、氷上で1時間、化合物と共にインキュベートし、次に酸素感受性蛍光色素 (MitoXpress Xtra、Agilent、サンタクララ、カリフォルニア州)、グルタミン酸塩 (25mM、G1626、Sigma、セントルイス、ミズーリ州)、リンゴ酸塩 (25mM、M6413、Sigma)、ADP (3.3mM、A2754、Sigma、ミトコンドリア呼吸のS3の場合のみ)、脂肪酸を含まないBSA (0.1%、A0281、Sigma)

40

50

、及び複合体ⅠⅠ特異的阻害剤TTFA ($2\mu\text{M}$ 、T27006、Sigma、グルタミン酸塩／リンゴ酸塩による複合体Ⅰーミトコンドリア呼吸の評価用)を壁が黒い／透明な底の384ウェルプレートに含む、 $25\mu\text{l}$ の基質混合物と混合した。混合物を、Vialo 384チャンネルピペット(Integra、ニューハンプシャー州ハドソン)を使用してHS鉍油(Agilent)で覆った。酸素消費量を、分光蛍光光度計(FLUOstar Omega、BMG Labtech、ノースカロライナ州ケアリー)を使用して 30°C で30分間測定した。S3では、DMSOビヒクル対照及びアンチマイシンA ($10\mu\text{M}$)を使用して、0%及び100%の阻害を定義した。S2では、DMSOビヒクルとFCCP ($0.5\sim 1\mu\text{M}$)を使用して、それぞれ0%及び100%の脱共役を定義した。計算には、通常0~12分(S3)又は0~24分(S2)の範囲の曲線下面積を使用した。IC50又はUC50(脱共役濃度)は、酸素消費の50%の阻害又は最大(脱共役)活性化を引き起こす濃度であり、実験の質を評価するために使用した。データを μM ($50\mu\text{g}$ (S3)又は $100\mu\text{g}$ (S2)のミトコンドリアタンパク質あたり)として表した。IC50: $<100\mu\text{M}$ (S3)及び／又はUC50: $<200\mu\text{M}$ (S2)を有する化合物を、ミトコンドリア毒性のリスクが高いと見なした。阻害及び／又は脱共役に25~50%の変化がある化合物は、25%を超える変化がある化合物がレスポンドーと見なされるため、中リスクとして分類された。

【0384】

ミトコンドリア機能障害に関連する毒性は、他の種類の治療剤と同様に、有望な潜在的な抗生物質にとって問題となっている。ミトコンドリアの酸素消費率(OCR)アッセイは、強力な抗生物質で発生する可能性のある潜在的な内臓毒性の問題の信頼できる指標と見なされている。本発明のカルボキシレート化合物は、ミトコンドリア酸素消費率(OCR)アッセイにおいて、従来技術の「グリシンニトリル」アリアルマイシン類縁体(例えば、国際公開第2018/149419を参照)よりも予想外に低い毒性を示す。対象の化合物は概して、そのような化合物と比較して桁違いに優れたOCR IC50値を示す。本発明の化合物の例示的なOCR値を表3に示す。

10

20

30

40

50

表 3

実施例番号	ミトコンドリアの酸素消費率 I C ₅₀ (μ M)
2	2 6 1
7	> 2 5 0
8	2 8
1 4	> 2 5 0
1 6	3 3
1 8	1 1 9
1 9	> 2 5 0
2 0	> 2 5 0
2 3	2 2
2 4	> 2 0 0
2 7	2 0
2 8	> 2 5 0
3 0	> 2 5 0
3 2	> 1 0 0
3 8	> 1 0 0
4 3	> 1 0 0
4 4	4 4
4 7	> 1 0 0
5 0	> 1 0 0
6 2	> 1 0 0
6 4	> 1 0 0
6 6	6 9
6 9	4 4
7 0	4 8
7 2	> 2 0 0

【 0 3 8 5 】

本発明の化合物は、グラム陰性細菌に対して有効であり、非発酵性細菌に対して驚くほど有効である。血清ベースのアッセイは生理学的条件下での抗生物質としての化合物の性能をより正確に表すため、MIC値を「ブロス」及び血清ベースのアッセイの両方で各化合物について決定した。大腸菌、クレブシエラ・ニューモニエ、シュドモナス・エルギノーザ及びアシネトバクター・アウマニイ (*Acinetobacter baumannii*) に対する代表的な化合物の血清MIC値を表4に示す。

表 4

実施例番号	大腸菌 25922 血清MIC (μ M)	K. ニューモニエ 700603 血清MIC (μ M)	P. エルギノーズ01 血清MIC (μ M)	A. バウマニイ 17978 血清MIC (μ M)
1	3	1.5	16	24
2	0.5	0.5	3.3	11
3	0.5	0.5	4	12
4	1	0.75	12	24
5	0.63	0.88	20	12
6	0.75	0.75	16	16
7	0.42	0.46	4.3	9.3
8	0.38	0.5	7	16
9	6	1.5	32	32
10	0.5	1	32	32
11	4	4	64	16
12	2	3	16	16
13	1.5	1.5	24	32
14	1.5	2	48	32
15	0.5	0.5	8	8
16	0.44	0.63	6	12
17	1	1	64	16
18	0.25	0.25	4	8
19	0.25	0.25	8	16
20	0.58	0.46	64	16
21	0.38	0.25	48	16
22	1	0.5	32	32
23	0.22	0.16	16	8
24	0.5	0.25	16	16
25	1	0.5	64	16
26	1	0.75	64	24
27	0.25	0.25	8	12
28	0.21	0.17	43	11
29	2.7	1.8	64	32
30	1	0.75	16	32
31	1	0.75	48	32
32	0.25	0.25	16	4
33	1	1	8	48
34	0.5	0.75	12	16
35	0.5	0.5	8	16
36	0.75	1	16	16
37	0.5	0.5	4	8
38	0.5	0.5	12	16
39	1.5	2	8	24
40	0.75	0.5	8	16
41	1	1	16	16
42	0.5	0.75	4	8
43	0.25	0.25	8	8

10

20

30

40

50

実施例番号	大腸菌 25922 血清MIC (μ M)	K. ニューモニア 700603 血清MIC (μ M)	P. エルギノーザ 01 血清MIC (μ M)	A. バウマニイ 17978 血清MIC (μ M)
44	0.5	0.5	4	8
45	0.5	0.5	3	8
46	0.5	0.5	16	8
47	0.25	0.25	16	16
48	0.75	1	3	16
49	0.5	1	8	16
50	0.75	0.75	4	8
51	0.19	0.13	8	8
52	0.5	1	8	16
53	0.38	0.5	3	6
54	0.38	0.5	4	8
55	0.19	0.19	6	6
56	0.25	0.5	3	6
57	0.75	1	8	16
58	4	4	16	48
59	1	1	4	16
60	0.5	0.75	4	12
61	0.38	0.5	3	16
62	1	1	6	16
63	1	0.5	16	16
64	0.5	0.5	4	8
65	1	1	16	32
66	0.75	0.75	6	12
67	0.5	1	4	16
68	1.5	1	6	16
69	0.25	0.38	6	4
70	0.5	1	4	16
71	0.25	0.5	8	8
72	0.5	0.31	8	14
73	0.38	0.25	64	16
74	0.5	0.5	64	32
75	0.75	0.5	8	16
76	2	1.5	16	24

【0386】

例えば、本発明の化合物は、血清アッセイにおいて、アシネトバクター・バウマニに対して予想外に良好なMIC値を示す。以下の表5は、各化合物のアシネトバクター・バウマニに対する血清MIC値を示す。

10

20

30

40

50

表 5

実施例番号	アシネトバクター・パウマニ 17978 血清MIC (μ M)
1	2.4
2	1.1
3	1.2
4	2.4
5	1.2
6	1.6
7	9.3
8	1.6
9	3.2
10	3.2
11	1.6
12	1.6
13	3.2
14	3.2
15	8
16	1.2
17	1.6
18	8
19	1.6
20	1.6
21	1.6
22	3.2
23	8
24	1.6
25	1.6
26	2.4
27	1.2
28	1.1
29	3.2
30	3.2
31	3.2
32	4
33	4.8
34	1.6
35	1.6
36	1.6
37	8
38	1.6
39	2.4
40	1.6
41	1.6
42	8
43	8

10

20

30

40

50

実施例番号	アシネトバクター・バウマニ 17978 血清MIC (μ M)
44	8
45	8
46	8
47	16
48	16
49	16
50	8
51	8
52	16
53	6
54	8
55	6
56	6
57	16
58	48
59	16
60	12
61	16
62	16
63	16
64	8
65	32
66	12
67	16
68	16
69	4
70	16
71	8
72	14
73	16
74	32
75	16
76	24

【0387】

表1の化合物の大腸菌、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、シュドモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*) 及びアシネトバクター・バウマニに対するミトコンドリアの酸素消費率及び血清MIC値をそれぞれ表6及び表7に示す。

10

20

30

40

50

表 6

化合物番号	ミトコンドリアの酸素消費率 IC_{50} (μM)
254	20
582	10

表 7

化合物番号	大腸菌 25922 血清MIC (μM)	K. ニューモニエ 700603 血清MIC (μM)	P. エルギノーザ 01 血清MIC (μM)	A. バウマニイ 17978 血清MIC (μM)
254	0.19	0.73	13	9.3
561-15	2	4	64	64
563	0.75	0.75	64	64
582	0.29	0.25	1.5	2
586	0.094	0.094	2	2
633	0.063	0.063	4	5
638	0.75	1	64	64
639	0.5	1	64	64
640	0.5	0.75	64	64
641	0.75	1	64	64
642	25	1.1	53	71
643	2.3	4.6	73	73
644	1.2	4.6	74	74
645	0.53	0.55	67	67
646	0.55	0.58	69	69
647	0.5	1	64	64
648	0.6	1.3	>128	>96
649	1	2	64	64

【0388】

実施例 C1：局所ゲル組成物

局所ゲル医薬組成物を調製するために、100mgの本明細書に開示される化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピル及び100mLの精製アルコールUSPと混合する。次いで、得られたゲル混合物を、局所投与に適したチューブ等の容器中に取り込む。

【0389】

本開示の好ましい実施形態を本明細書に示し、説明してきたが、このような実施形態は例として提供されているに過ぎないことは当業者には明らかであろう。ここで、当業者は、多数の変化形、変更、及び置換を本発明から逸脱することなく想定するであろう。本明細書に記載されている実施形態に対する様々な代替形態が、本発明を実施する際に使用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、特許請求の範囲内の方法及び構造並びにそれらの等価物を包含することが意図される。

本発明には、次の態様が含まれる。

1. 式 (I)：

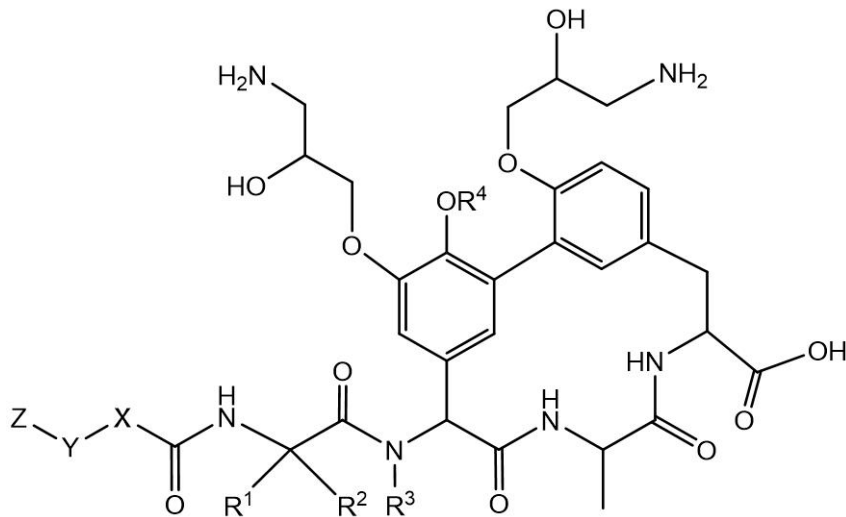
10

20

30

40

50



(式中、

R_1 は、H、又は1つ、2つ若しくは3つの R_{1a} で置換されていてもよい—(C₁—C₆)アルキルであり；

各 R_{1a} は独立して、ハロゲン、—CN、—OR_a、—SR_a、—NR_cR_d、—NO₂、—C(=O)R_b、—NR_aC(=O)R_b、—C(=O)OR_a、—C(=O)NR_cR_d、—NR_aC(=O)NR_cR_d、—S(=O)₂R_b、—S(=O)R_b、—S(=O)₂NR_cR_d、—S(=O)NR_cR_d、—NR_aS(=O)₂R_b、—NR_aS(=O)₂NR_cR_d、—NR_aOR_a、—NR_aC(=O)NR_aOR_a、—O(C₁—C₆)アルキレン—NR_cR_d、—NR_aC(=NR_c)R_a、—C(=NR_a)NR_cR_d、—NR_aC(=NR_a)NR_cR_d、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリールであり；又は、同じ炭素上の2つの R_{1a} は一緒になって、オキソを形成しており；

R_2 は、H、—NR_cR_d、又は1つ、2つ若しくは3つの R_{2a} で置換されていてもよい—(C₁—C₆)アルキルであり；

各 R_{2a} は独立して、ハロゲン、—CN、—OR_a、—SR_a、—NR_cR_d、—NO₂、—C(=O)R_b、—NR_aC(=O)R_b、—C(=O)OR_a、—C(=O)NR_cR_d、—NR_aC(=O)NR_cR_d、—S(=O)₂R_b、—S(=O)R_b、—S(=O)₂NR_cR_d、—S(=O)NR_cR_d、—NR_aS(=O)₂R_b、—NR_aS(=O)₂NR_cR_d、—NR_aOR_a、—NR_aC(=O)NR_aOR_a、—O(C₁—C₆)アルキレン—NR_cR_d、—NR_aC(=NR_c)R_a、—C(=NR_a)NR_cR_d、—NR_aC(=NR_a)NR_cR_d、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリールであり；又は、同じ炭素上の2つの R_{2a} は一緒になって、オキソを形成しており；

R_3 は、H、—(C₃—C₆)シクロアルキル、又は1つ、2つ若しくは3つの R_{3a} で置換されていてもよい—(C₁—C₆)アルキルであり；

各 R_{3a} は独立して、ハロゲン、—CN、—OR_a、—SR_a、—NR_cR_d、—NO₂、—C(=O)R_b、—NR_aC(=O)R_b、—C(=O)OR_a、—C(=O)NR_cR_d、—NR_aC(=O)NR_cR_d、—S(=O)₂R_b、—S(=O)R_b、—S(=O)₂NR_cR_d、—S(=O)NR_cR_d、—NR_aS(=O)₂R_b、—NR_aS(=O)₂NR_cR_d、—NR_aOR_a、—NR_aC(=O)NR_aOR_a、—O(C₁—C₆)アルキレン—NR_cR_d、—NR_aC(=NR_c)R_a、—C(=NR_a)NR_cR_d、—NR_aC(=NR_a)NR_cR_d、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリールであり；又は、同じ炭素上の2つの R_{3a} は一緒になって、オキソを形成しており；

R_4 は、H又は—(C₁—C₆)アルキルであり；

Xは、 (C_1-C_6) アルキレン、 (C_2-C_6) アルケニレン、 (C_2-C_6) アルキニレン、 (C_3-C_7) シクロアルキレン、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンであり；前記アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン及びヘテロアリーレンは、1つ、2つ、又は3つの R^X で置換されていてもよく；

各 R^X は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル若しくは $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^X は一緒になって、オキソを形成しており；

10

Yは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 (C_1-C_6) アルキレン、 (C_2-C_6) アルケニレン、 (C_2-C_6) アルキニレン、 (C_3-C_7) シクロアルキレン、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンであり；前記アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、及びヘテロアリーレンは、1つ、2つ、又は3つの R^Y で置換されていてもよく；

各 R^Y は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル若しくは $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^Y は一緒になって、オキソを形成しており；

20

Zは、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_{12})$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_3-C_9)$ シクロアルキル、 $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^Z で置換されていてもよく；

30

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル若しくは $-(C_2-C_7)$ ヘテロシクロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^Z は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^{10} は独立して、H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つの R^{10a} で独立して置換されていてもよく；

40

各 R^{10a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つの R^{10a} は一緒になって、オキソを形成しており；

各 R^{11} は独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$

50

アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのR^{11a}で独立して置換されていてもよく；

各R^{11a}は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つのR^{11a}は一緒になって、オキソを形成しており；

各R¹²及びR¹³は独立して、H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのR^{12a}で独立して置換されていてもよく；

又は、R¹²及びR¹³は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1つ、2つ、又は3つのR^{12b}で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを形成しており；

各R^{12a}は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つのR^{12a}は一緒になって、オキソを形成しており；

各R^{12b}は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル若しくは $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つのR^{12b}は一緒になって、オキソを形成しており；

各R^aは独立して、H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；

各R^bは独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；

各R^c及びR^dは独立して、H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アミノアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 (C_2-C_7) ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、1つ、2つ、又は3つのハ

10

20

30

40

50

ロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで独立して置換されていてもよく；

又は、 R^c 及び R^d は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1つ、2つ、又は3つのオキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを形成している）

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

2. R^2 がH又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである、項1に記載の化合物。

3. R^2 がHである、項1又は2に記載の化合物。

4. R^3 がH又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである、項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

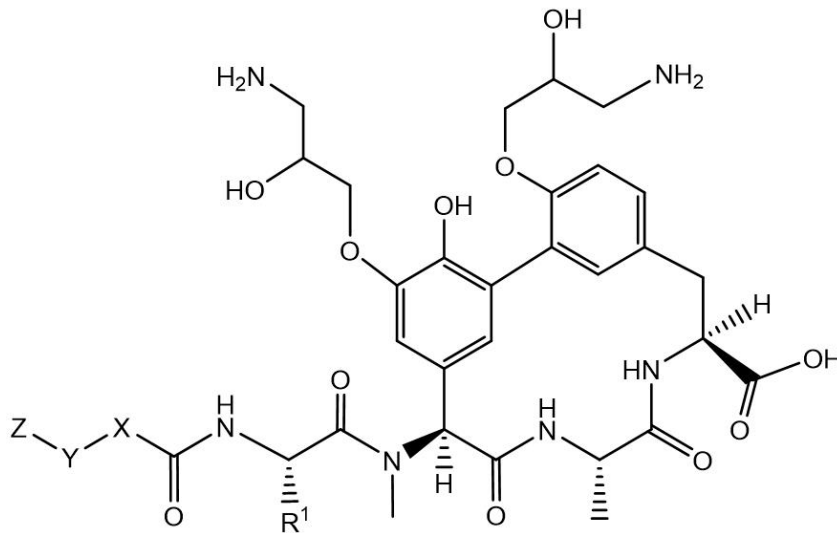
5. R^3 が $-(C_1-C_6)$ アルキルである、項1から4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

6. R^3 がメチルである、項1から4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

7. R^4 がHである、項1から6のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

8. R^4 がメチルである、項1から6のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

9. 前記化合物が式(I a)：



式(I a)

の構造を有する、項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

10. 前記化合物が式(I b)：

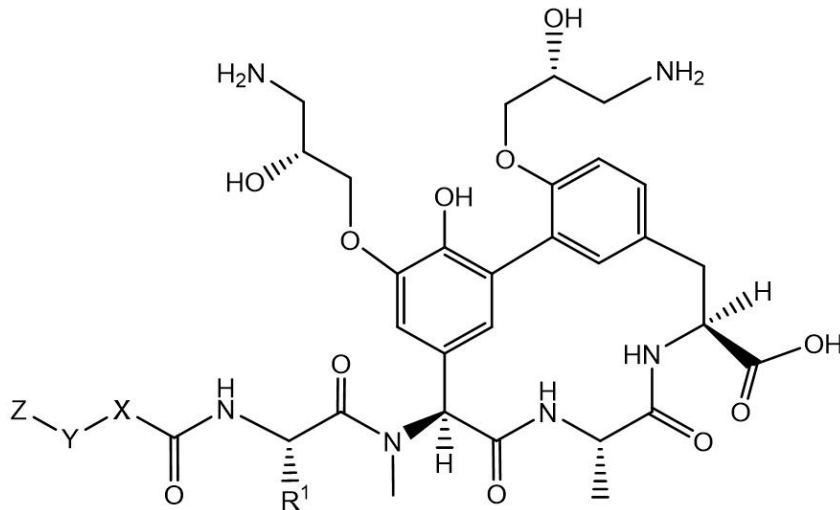
10

20

30

40

50



式 (I b)

の構造を有する、項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

11. R^1 が、1 つ、2 つ、又は 3 つの R^{1a} で置換されていてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルである、項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

12. R^1 が、1 つの R^{1a} で置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルである、項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

13. 各 R^{1a} が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(=O)R^b$ 、 $-NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(=O)_2R^b$ 、又は $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である、項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

14. 各 R^{1a} が独立して、 $-NR^cR^d$ 又は $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である、項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

15. 各 R^{1a} が独立して、 $-NR^cR^d$ である、項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

16. 各 R^{1a} が独立して、 $-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ である、項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

17. R^1 が $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2SO_2NH_2$ 、又は $-CH_2NH_2SO_2NH_2$ である、項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

18. R^1 が $-CH_2CH_2NH_2$ である、項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

19. R^1 が $-CH_2CH_2NH_2SO_2NH_2$ である、項 1 から 14、又は 16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

20. R^1 が $-CH_2NH_2SO_2NH_2$ である、項 1 から 14、又は 16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

21. X が $(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレン又はヘテロアリーレンであり、それぞれが、1 つ、2 つ、又は 3 つの R^X で置換されていてもよい、項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

22. X が、1 つ、2 つ、又は 3 つの R^X で置換されていてもよい $(C_2 - C_7)$ ヘテロシクロアルキレンである、項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的

10

20

30

40

50

に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

23. Xが1つ、2つ、又は3つのR^Xで置換されていてもよいヘテロアリーレンである、項1から21のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

24. 各R^Xが独立して、ハロゲン、-OR^a、-NR^cR^d、-(C₁-C₆)アルキル若しくは-(C₁-C₆)ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つのR^Xが一緒になって、オキソを形成している、項1から23のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

25. 各R^Xが独立して、-NR^cR^d又は-(C₁-C₆)アルキルであり；又は、同じ炭素上の2つのR^Xが一緒になってオキソを形成している、項1から24のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

10

26. Yが-(C₂-C₇)ヘテロシクロアルキレン又はアリーレンであり、それぞれが、1つ、2つ、又は3つのR^Yで置換されていてもよい、項1から25のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

27. Yが1つ、2つ、又は3つのR^Yで置換されていてもよいアリーレンである、項1から26のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

28. 各R^Yが独立して、ハロゲン、-OR^a、-NR^cR^d、-(C₁-C₆)アルキル、又は-(C₁-C₆)ハロアルキルであり；又は、同じ炭素上の2つのR^Yが一緒になって、オキソを形成している、項1から27のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

20

29. Zが、H、ハロゲン、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-NR¹²R¹³、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR²、-C(=O)NR¹²R¹³、-(C₁-C₁₂)アルキル、-(C₁-C₁₂)ヘテロアルキル、-(C₁-C₁₂)ハロアルキル、-(C₁-C₁₂)ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₁₂)アミノアルキル、-(C₂-C₁₂)アルケニル、-(C₂-C₁₂)アルキニル、-(C₃-C₇)シクロアルキル、-(C₂-C₇)ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールが、1つ、2つ、又は3つのR^Zで置換されていてもよい、項1から28のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

30

30. Zが、ハロゲン、-OR¹⁰、-NR¹²R¹³、-(C₁-C₁₂)アルキル、-(C₁-C₁₂)ヘテロアルキル、-(C₁-C₁₂)ハロアルキル、-(C₁-C₁₂)ヒドロキシアルキル、-(C₁-C₁₂)アミノアルキル、-(C₃-C₉)シクロアルキル、又は-(C₂-C₇)ヘテロシクロアルキルであり；前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロアシクロアルキルが、1、2、又は3つのR^Zで置換されていてもよい、項1から29のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

31. Zが、-OR¹⁰、-(C₁-C₁₂)アルキル、-(C₁-C₁₂)ハロアルキル、又は-(C₃-C₉)シクロアルキルであり；前記アルキル及びシクロアルキルが、1つ、2つ、又は3つのR^Zで置換されていてもよい、項1から30のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

40

32. Zが-OR¹⁰である、項1から31のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

33. Zが、1つ、2つ、又は3つのR^Zで置換されていてもよい-(C₁-C₁₂)アルキルである、項1から31のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

34. Zが-(C₁-C₁₂)アルキルである、項1から31のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

35. Zが、1つ、2つ、又は3つのR^Zで置換されていてもよい-(C₁-C₁₂)ハ

50

ロアルキルである、項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

36. Z が $-(C_1-C_{12})$ ハロアルキルである、項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

37. Z が、1 つ、2 つ、又は 3 つの R^Z で置換されていてもよい $-(C_3-C_9)$ シクロアルキルである、項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

38. Z が $-(C_3-C_9)$ シクロアルキルである、項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

39. Z が、1 つ、2 つ、又は 3 つの R^Z で置換されていてもよい $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルである、項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

10

40. Z が $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルである、項 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

41. 各 R^Z が独立して、ハロゲン、 $-OR_{10}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $-(C_1-C_6)$ アルキルである、項 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

42. 各 R^Z が独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキルである、項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

43. R¹⁰ が、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、又は $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルである、項 1 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

20

44. R¹⁰ が、 $-(C_1-C_6)$ アルキル又は $-(C_3-C_7)$ シクロアルキルである、項 1 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

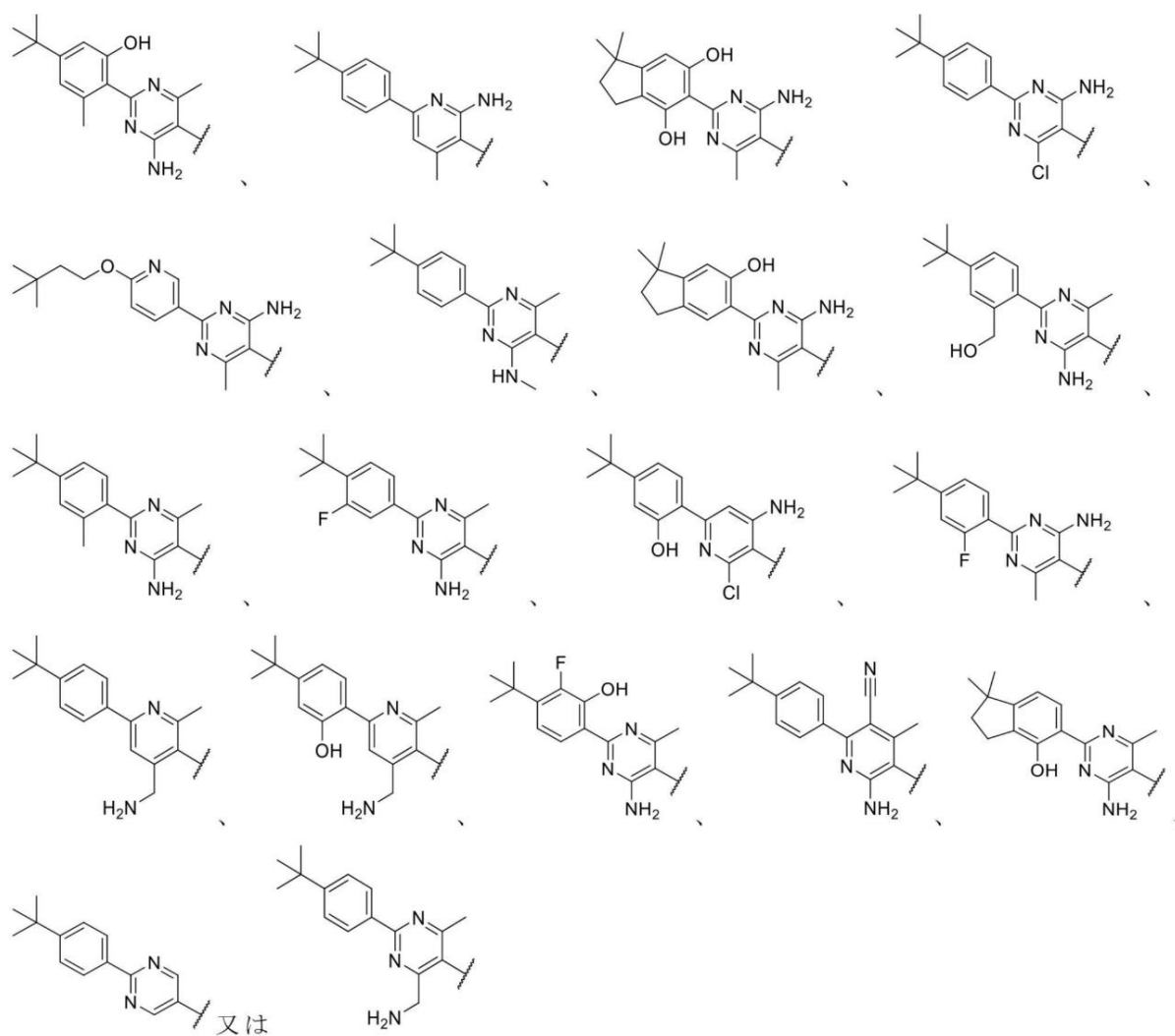
45. $-X-Y-Z$ が

30

40

50





である、項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、
溶媒和物若しくは立体異性体。

46. -X-Y-Z が

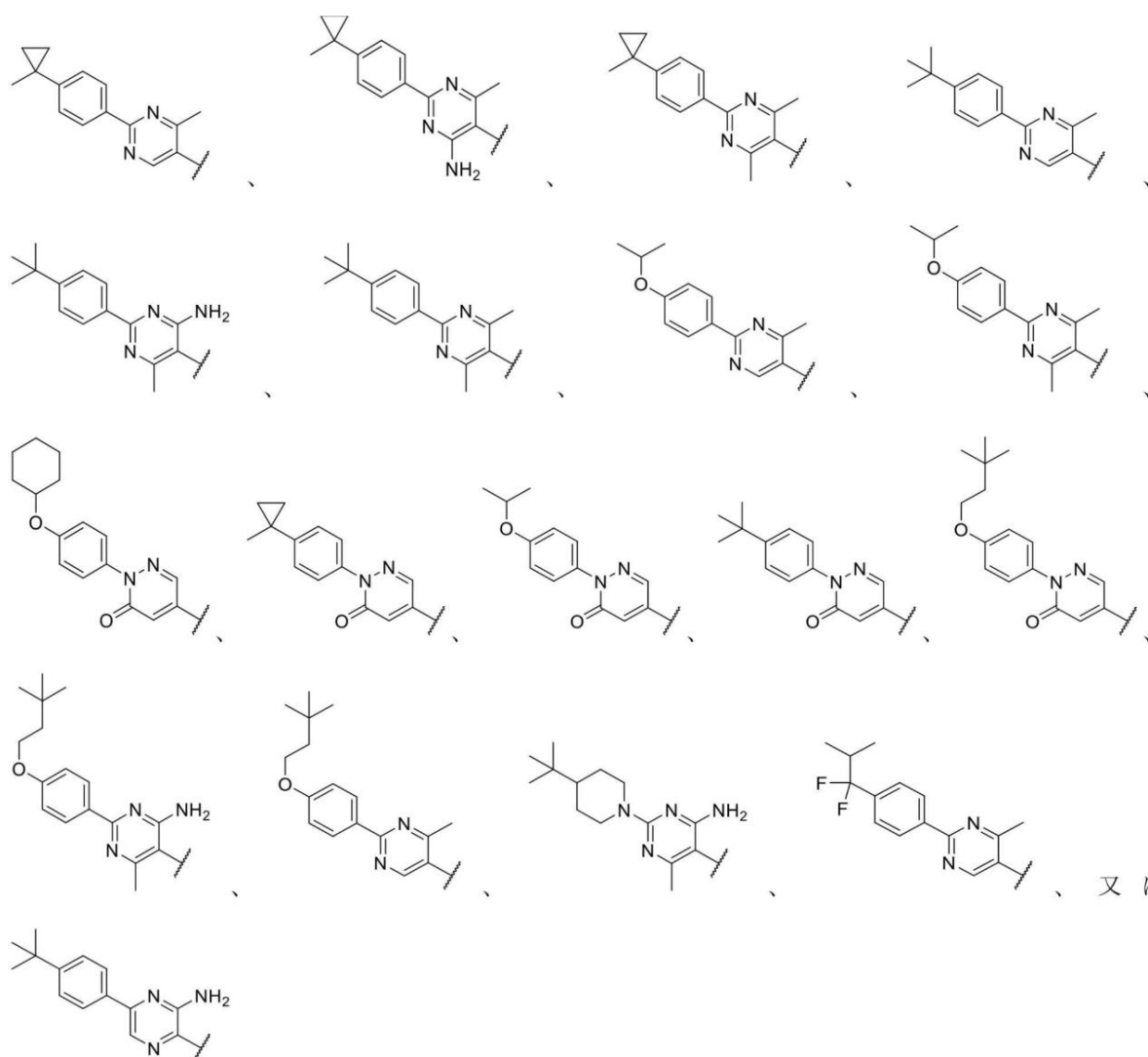
10

20

30

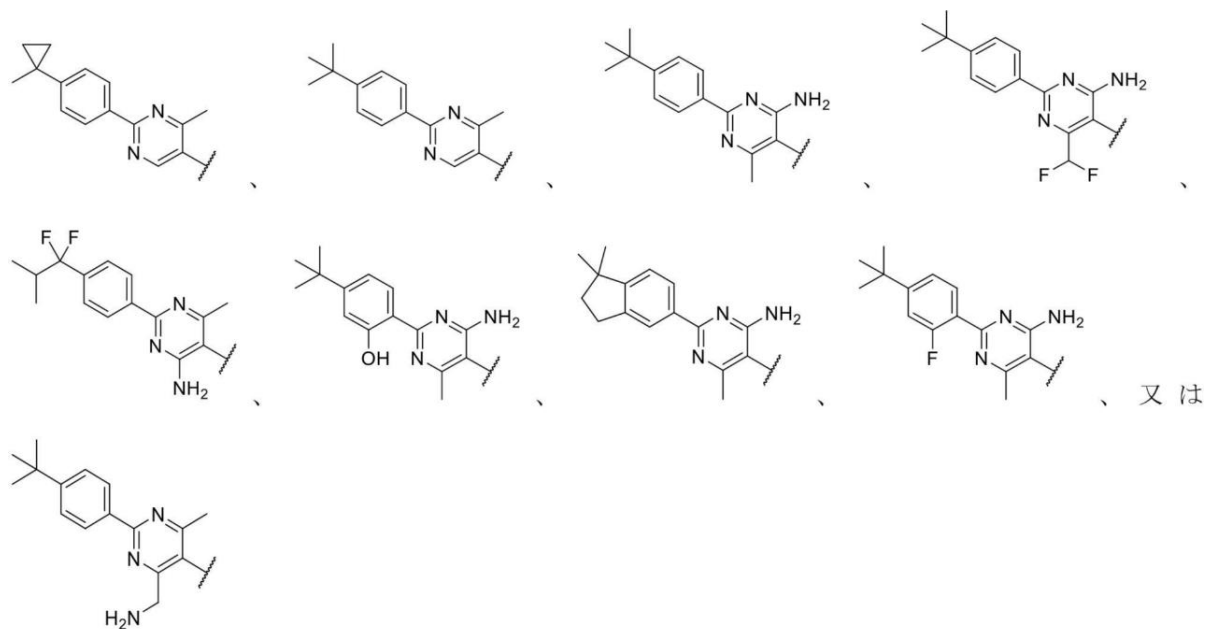
40

50



である、項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

47. $-X - Y - Z$ が

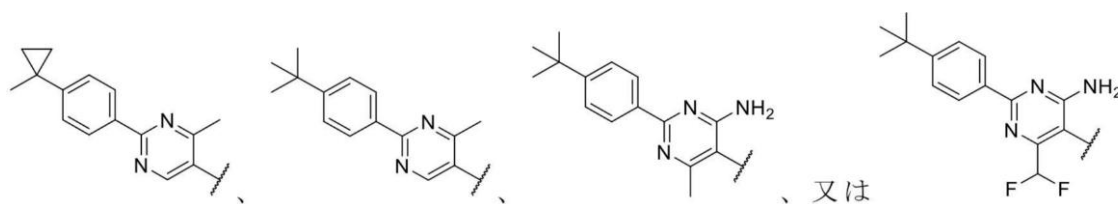


、又は

 H_2N^+

である、項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

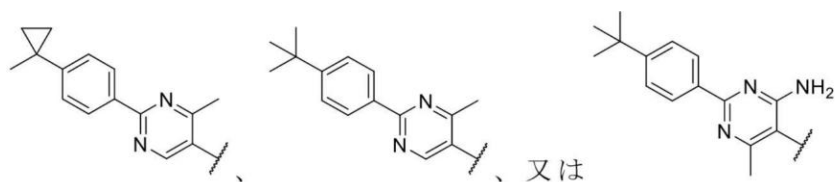
4 8 . - X - Y - Z が



10

である、項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

4 9 . - X - Y - Z が



20

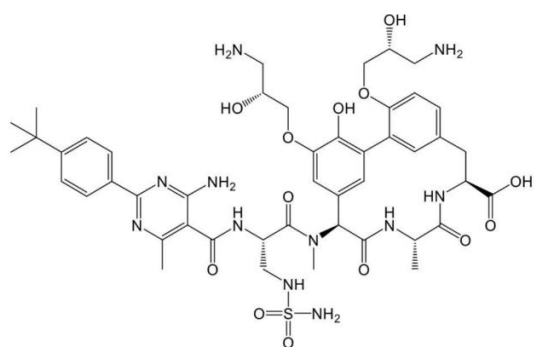
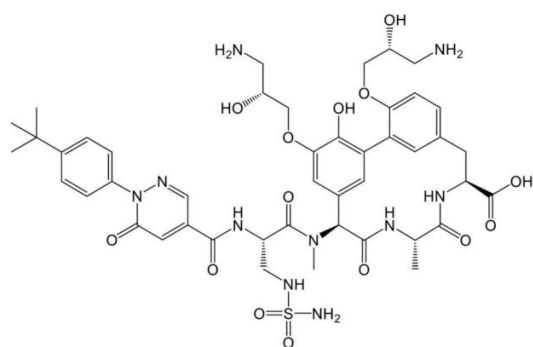
である、項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

5 0 .

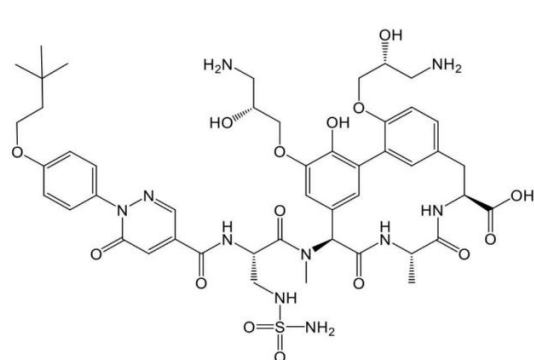
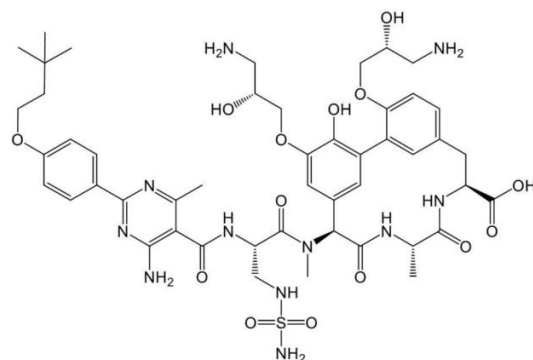
30

40

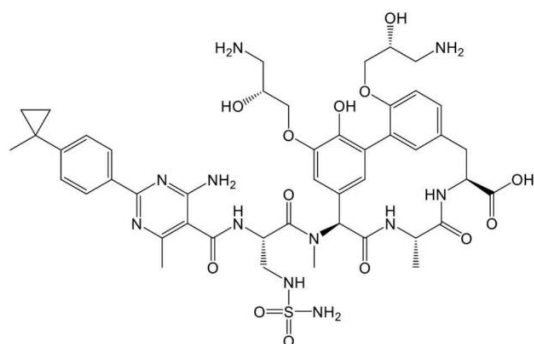
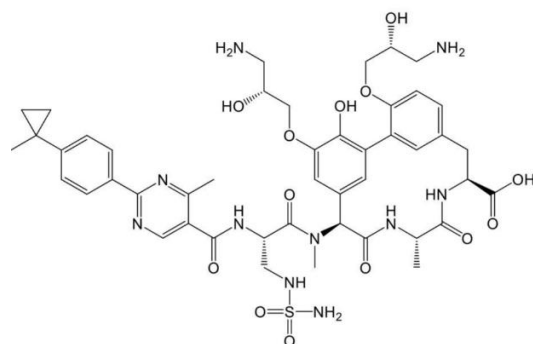
50



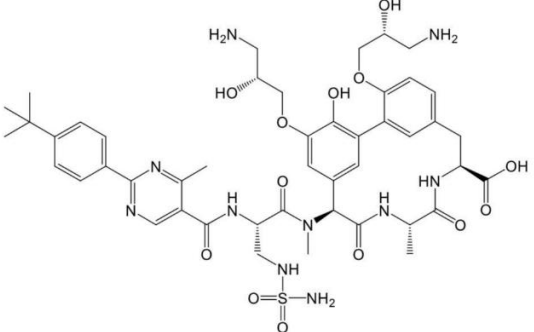
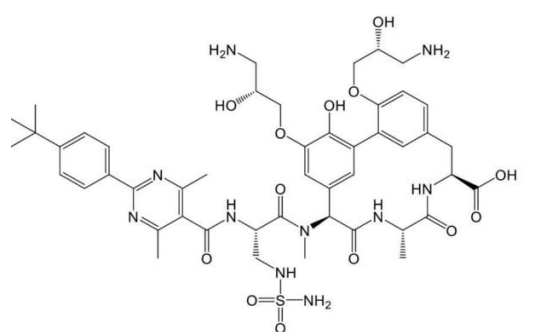
10



20

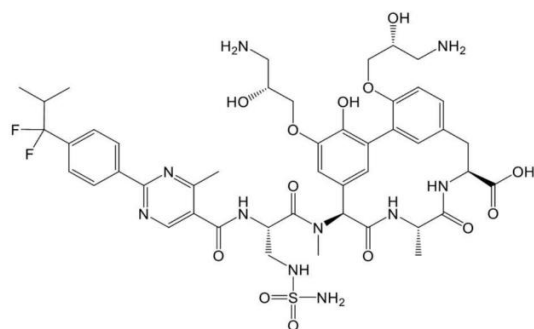
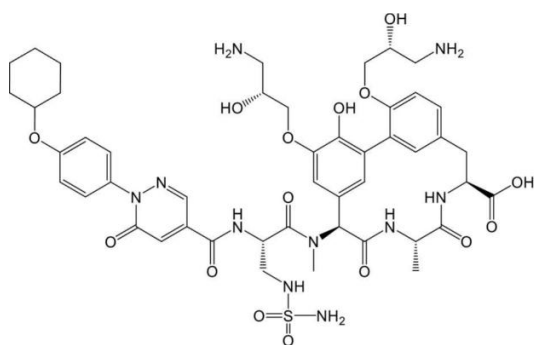


30

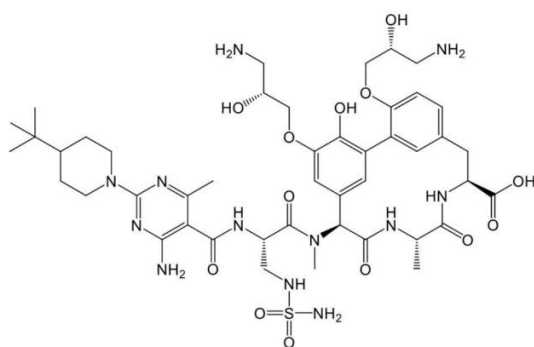
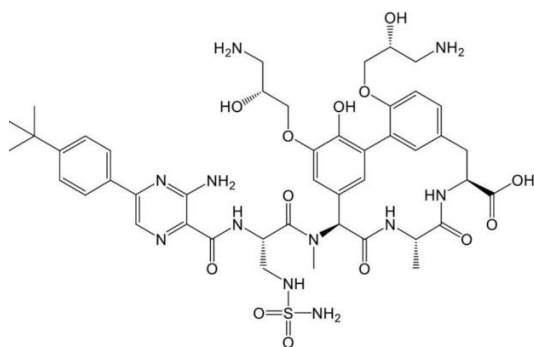


40

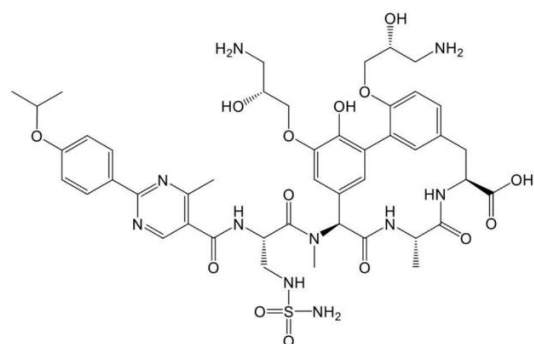
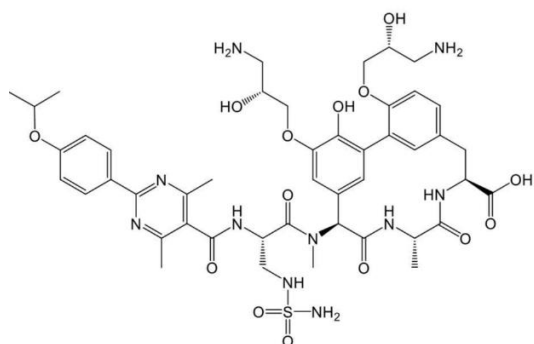
50



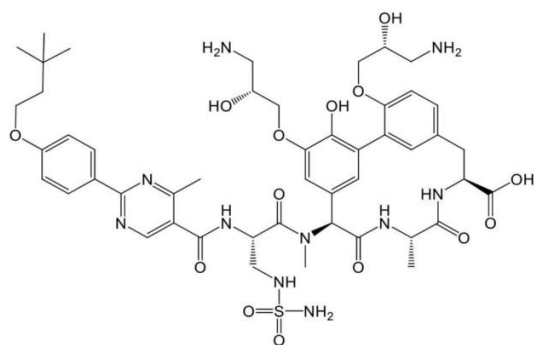
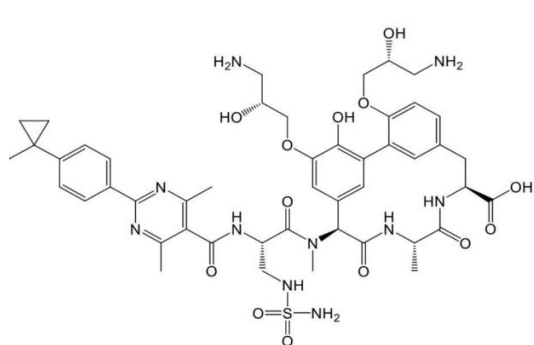
10



20

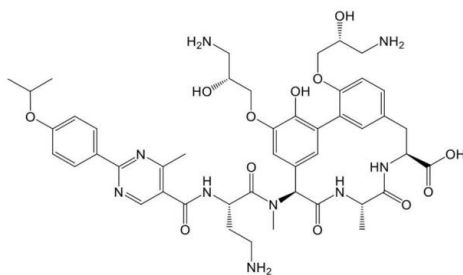
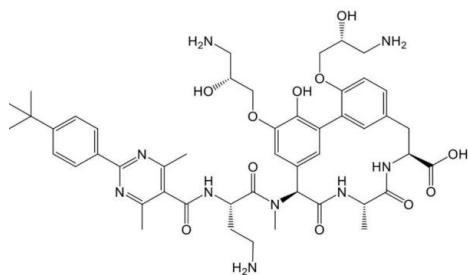
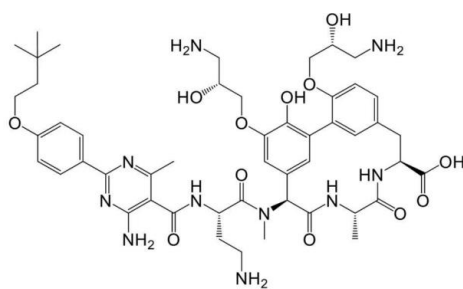
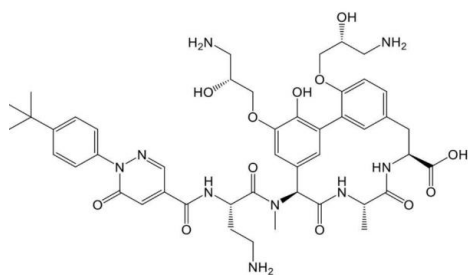


30

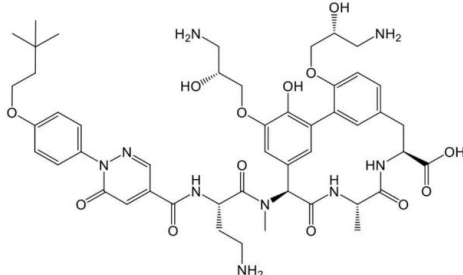
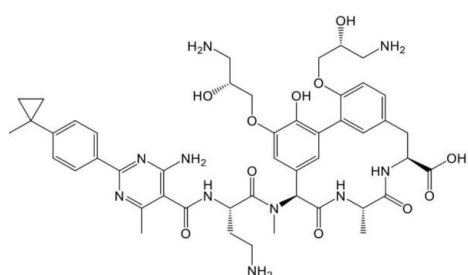


40

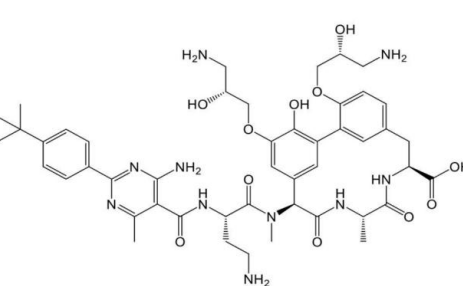
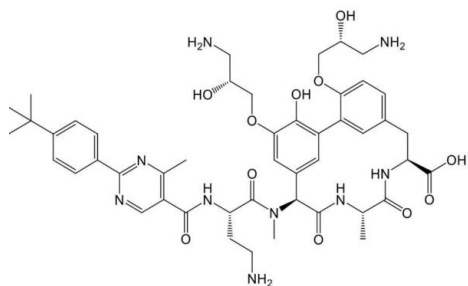
50



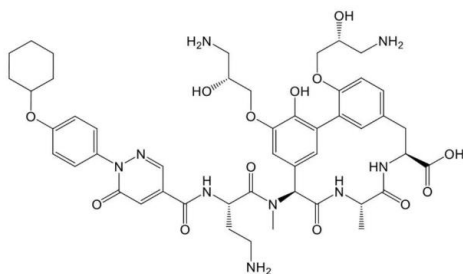
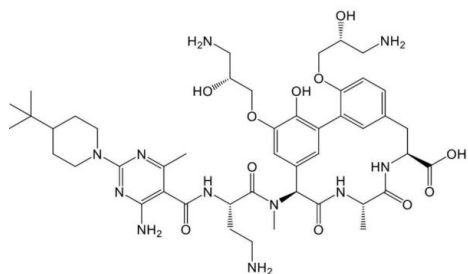
10



20

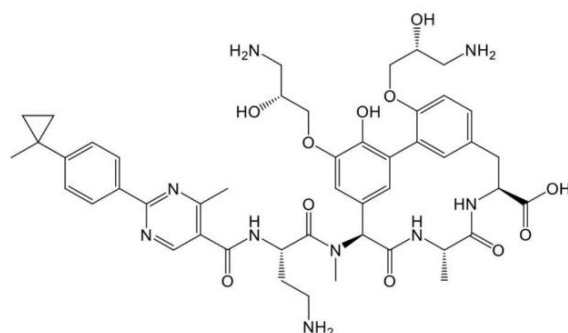
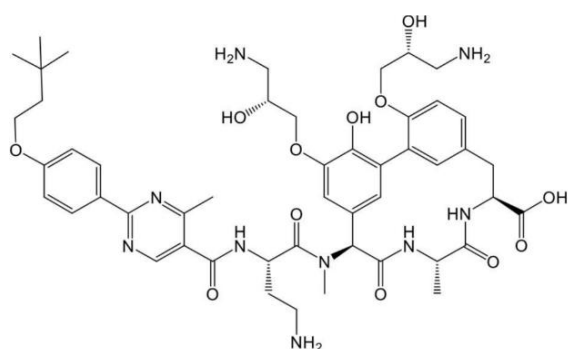


30

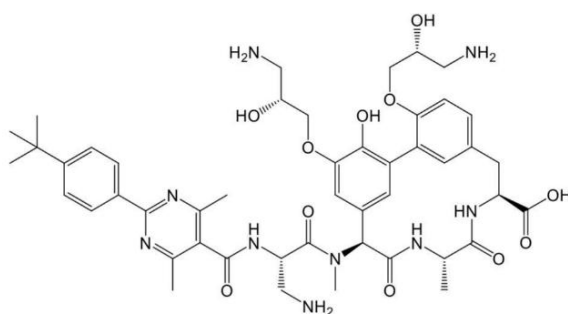
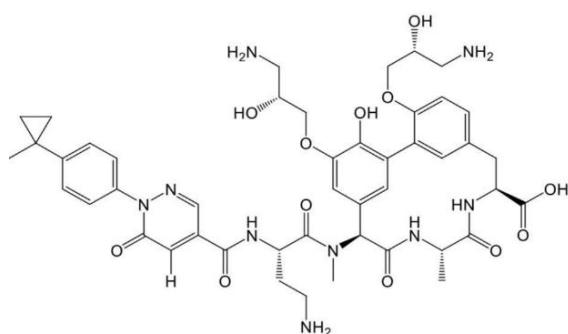


40

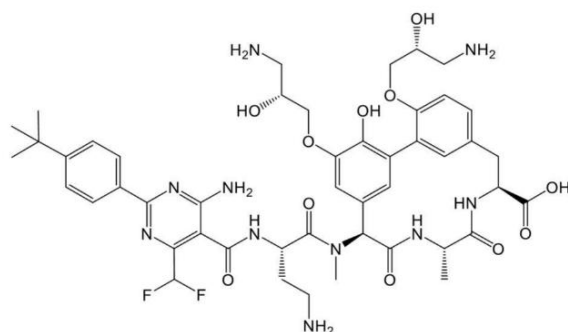
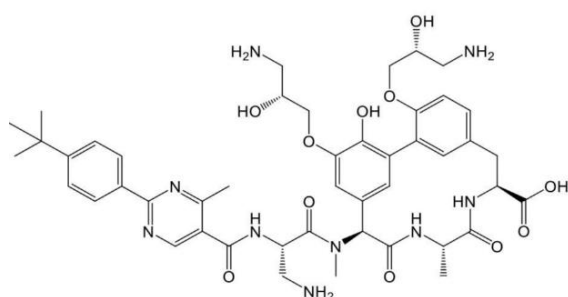
50



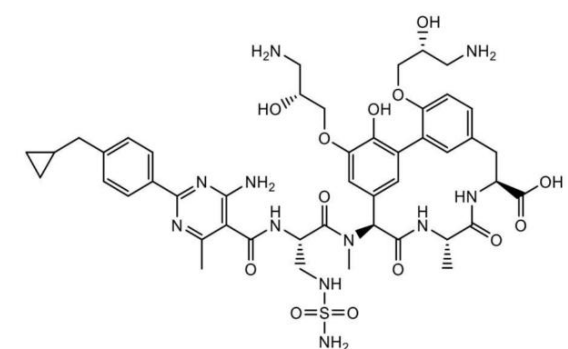
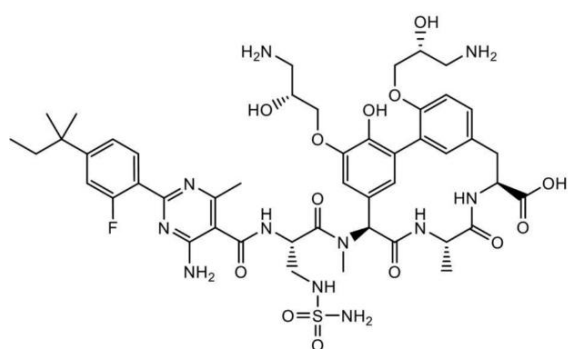
10



20

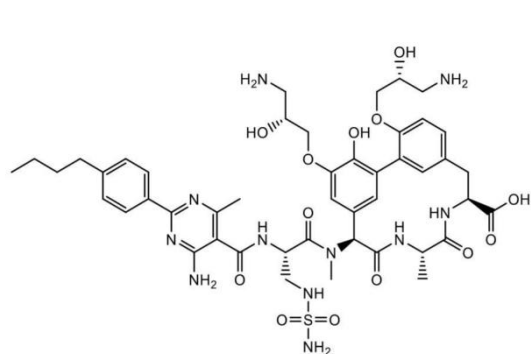
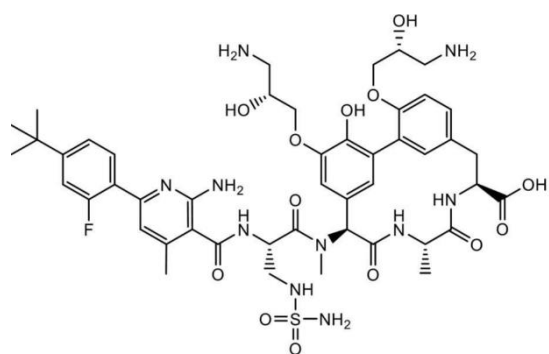


30

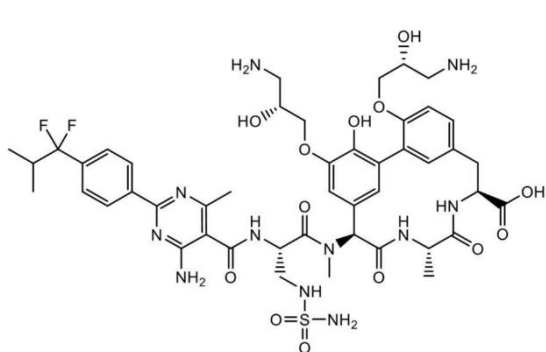
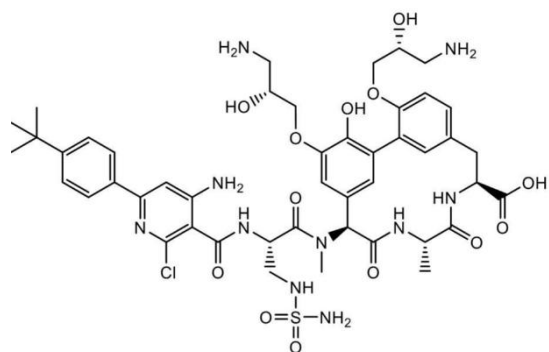


40

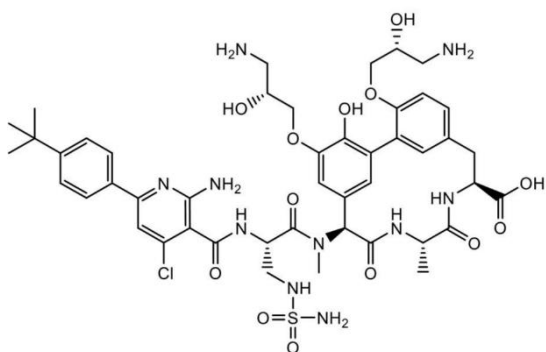
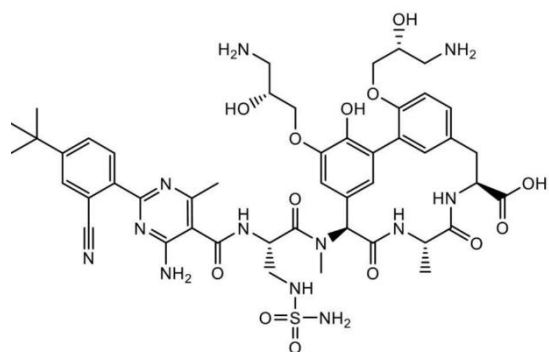
50



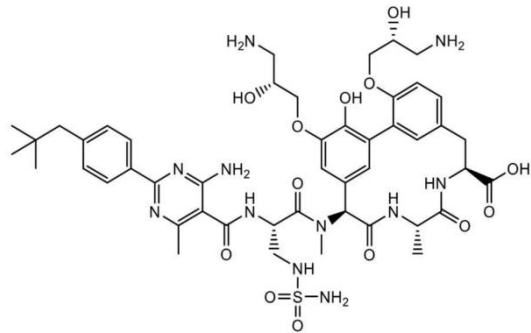
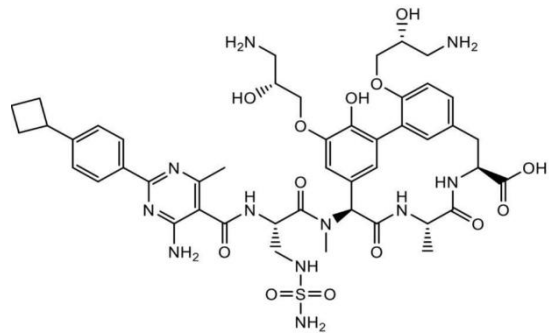
10



20

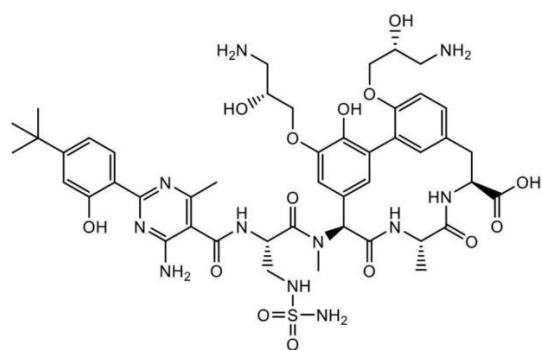
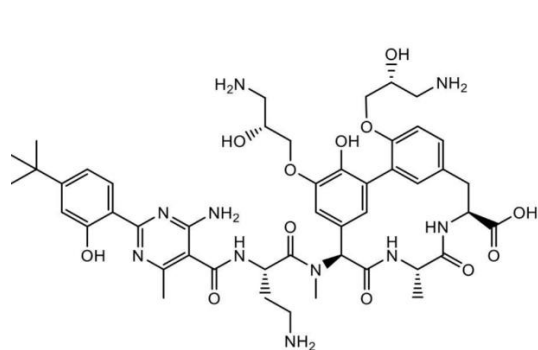


30

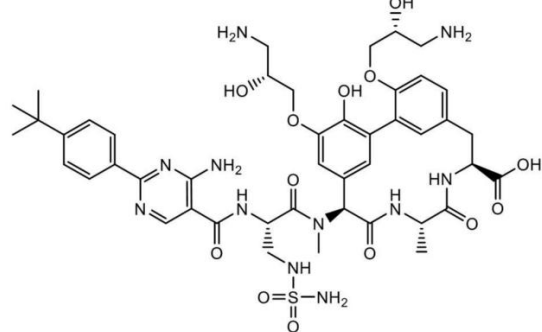
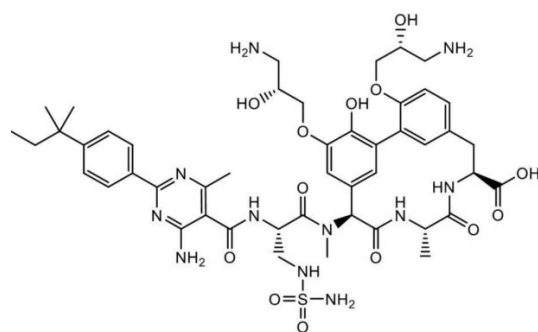


40

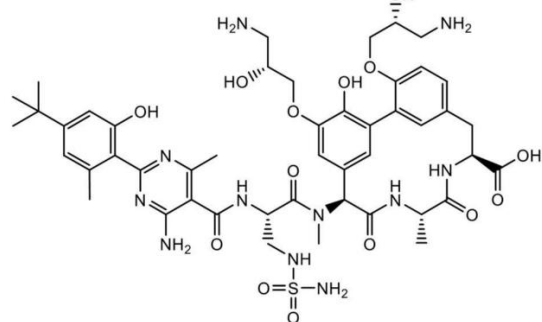
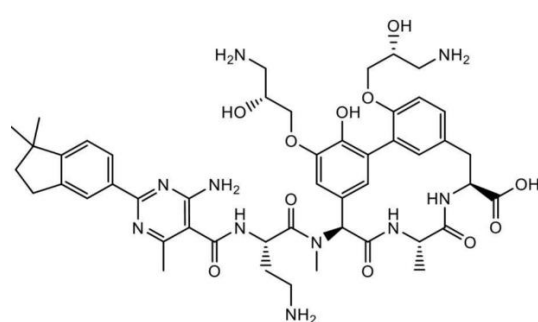
50



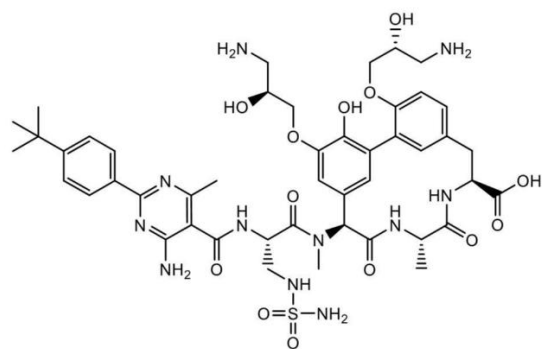
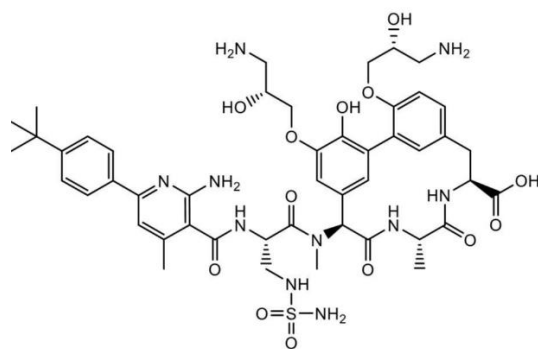
10



20

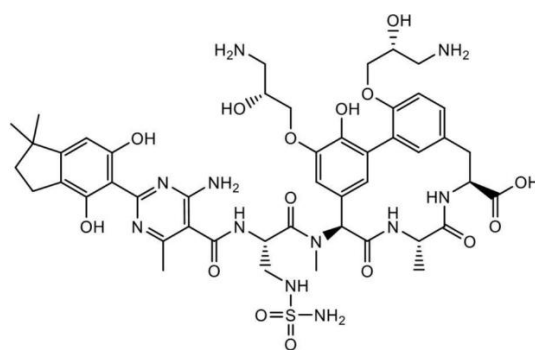
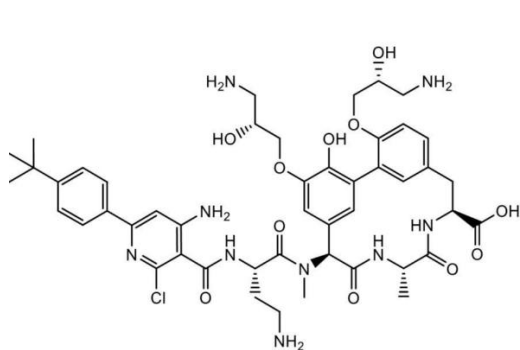


30

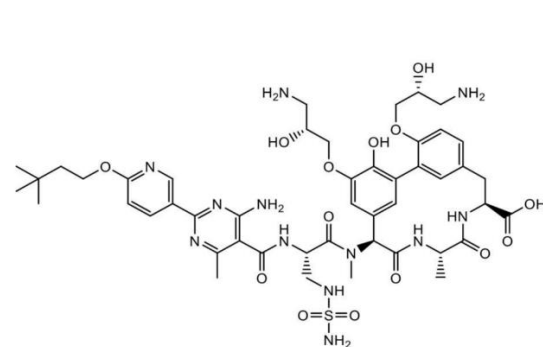
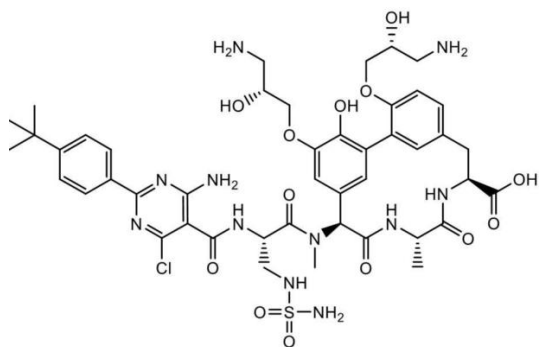


40

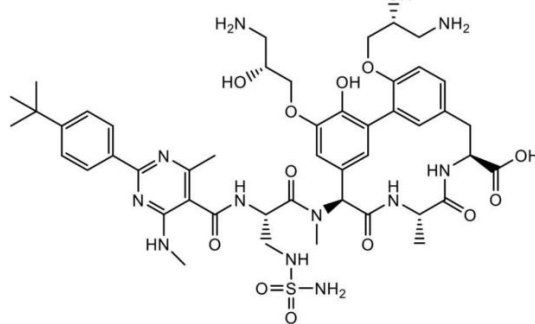
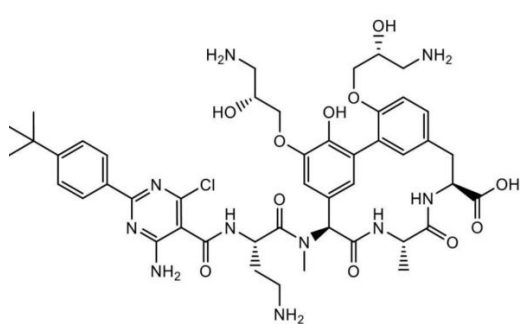
50



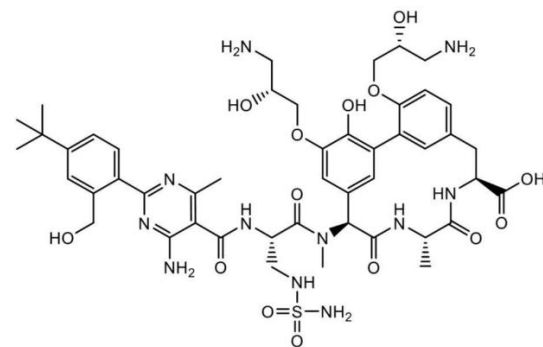
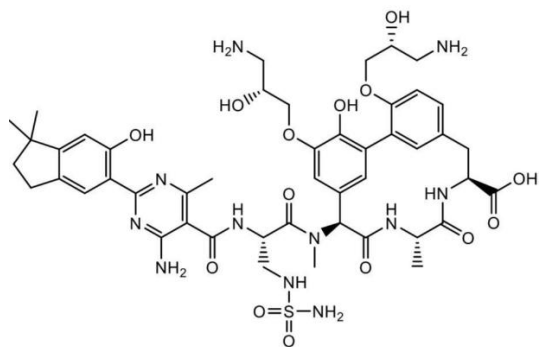
10



20

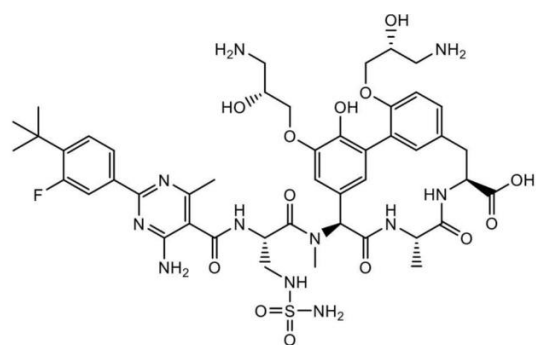


30

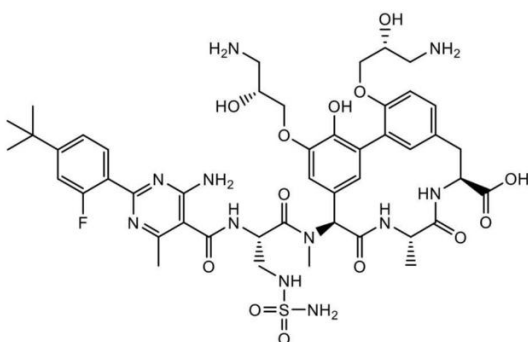


40

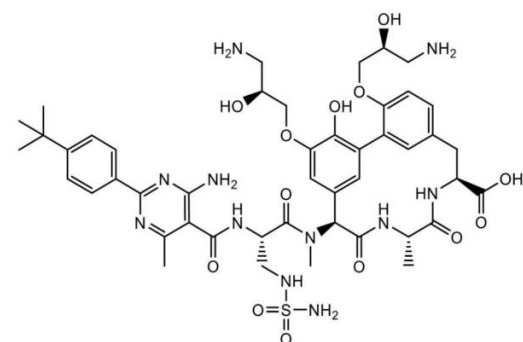
50



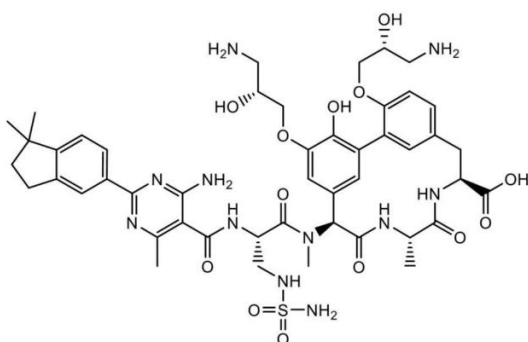
10



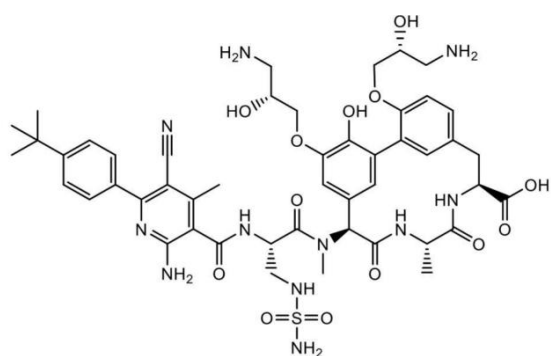
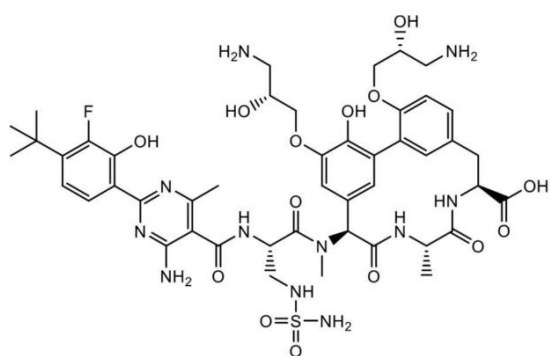
20



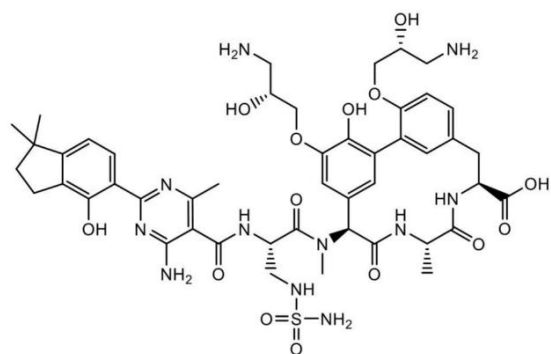
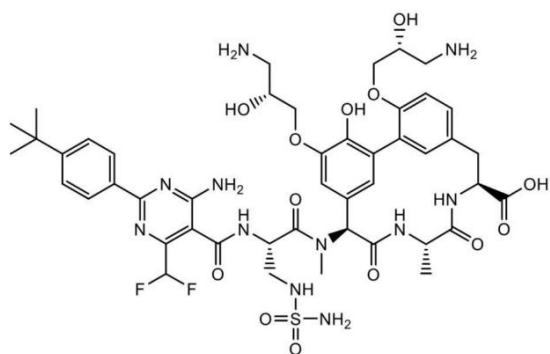
30



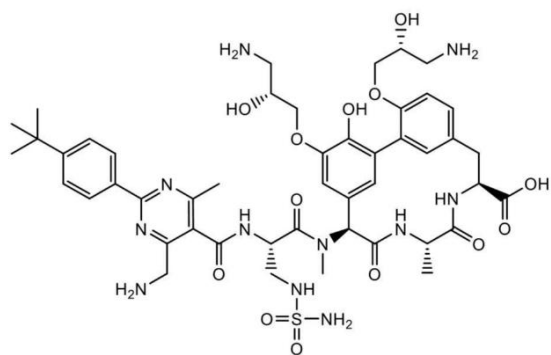
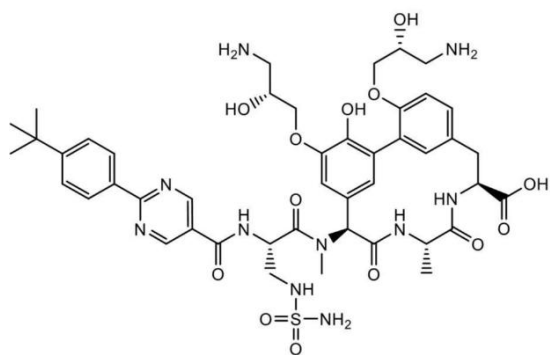
40



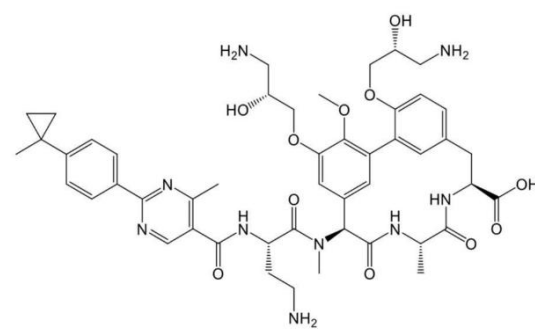
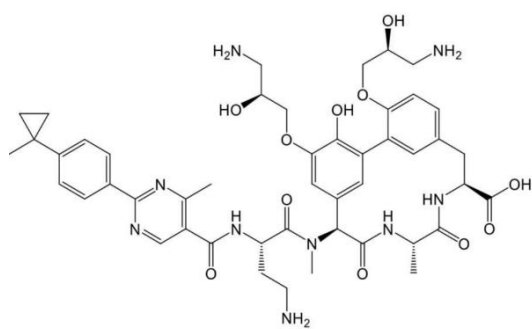
10



20

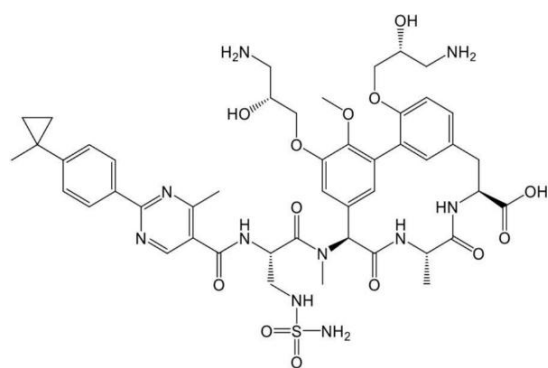


30

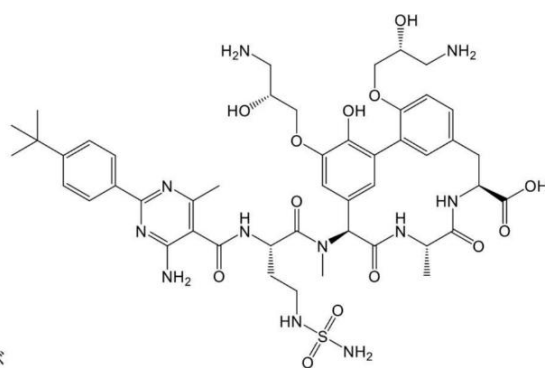


40

50



、及び



10

からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

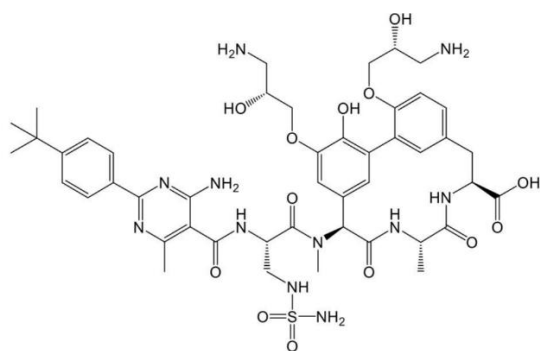
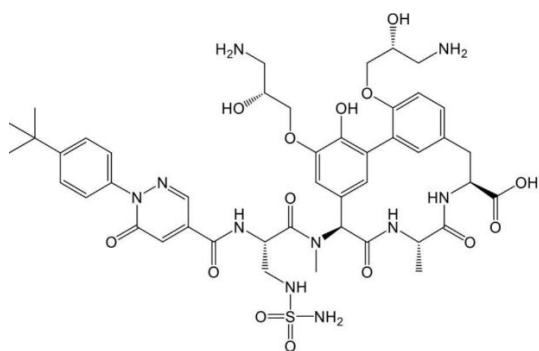
5 1 .

20

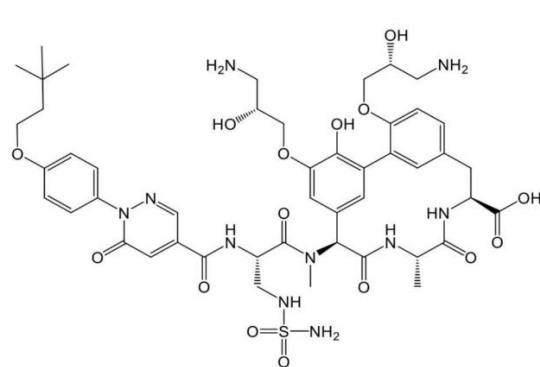
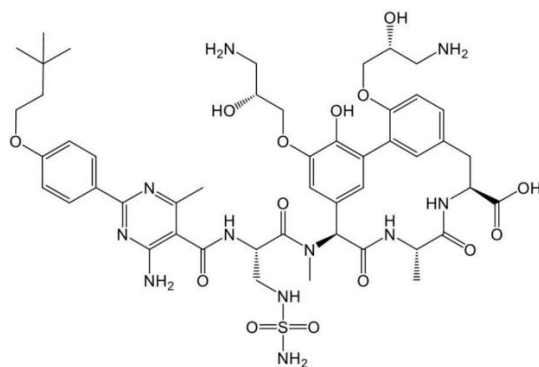
30

40

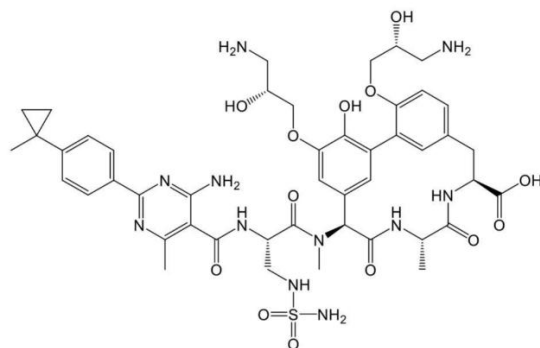
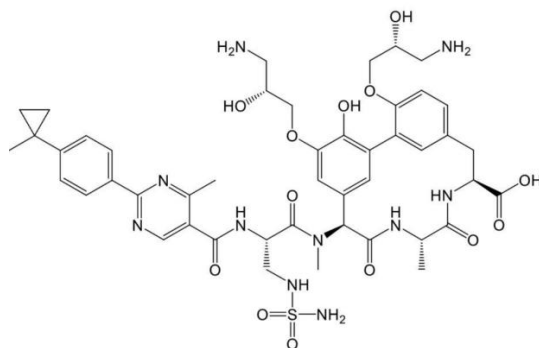
50



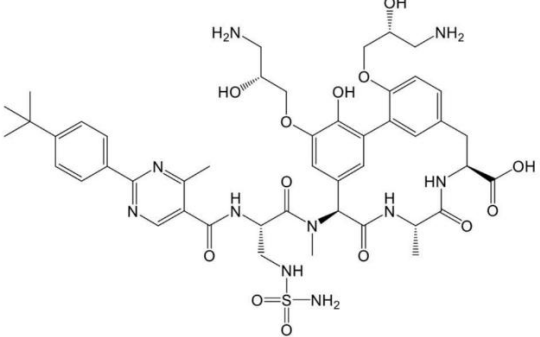
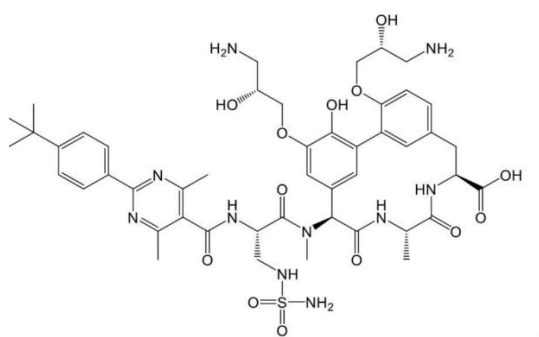
10



20

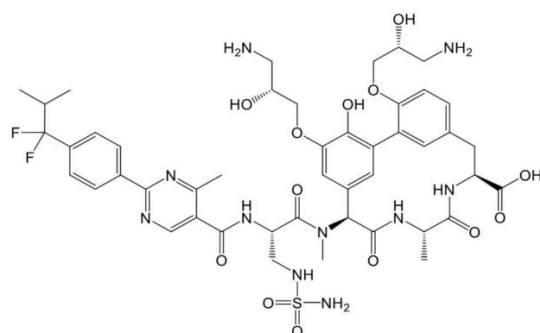
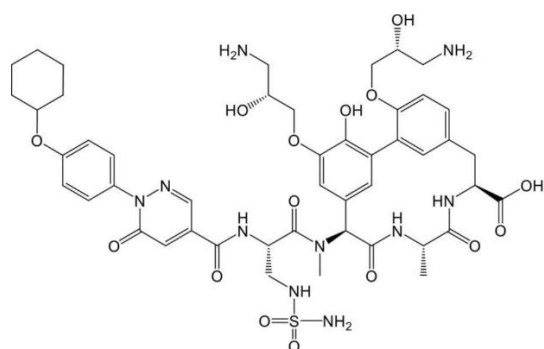


30

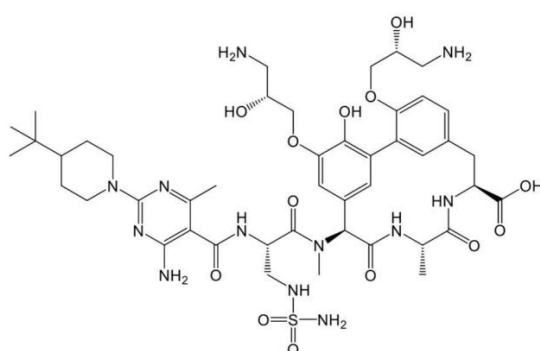
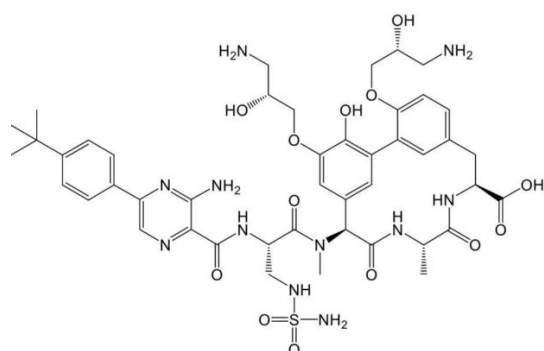


40

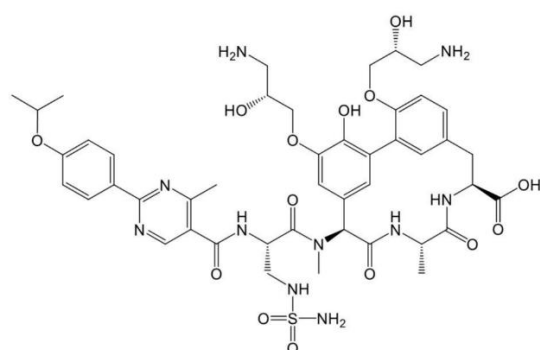
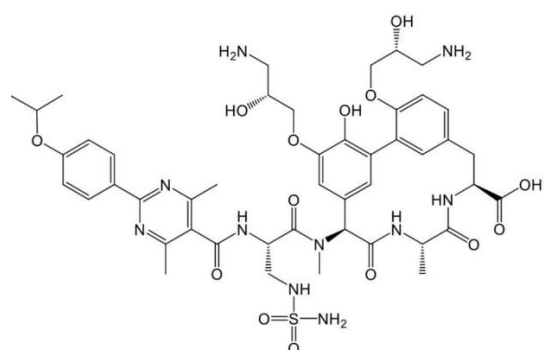
50



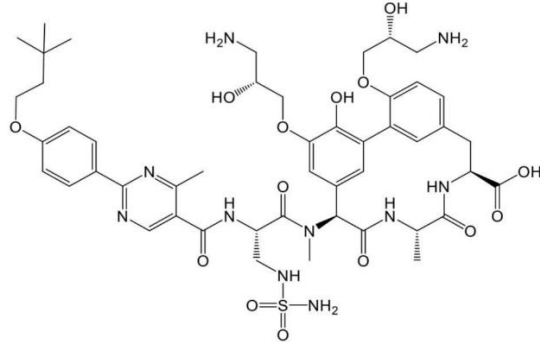
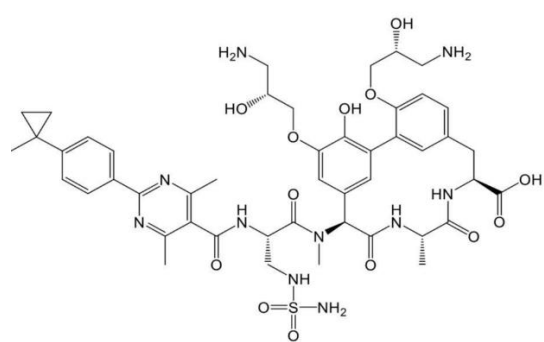
10



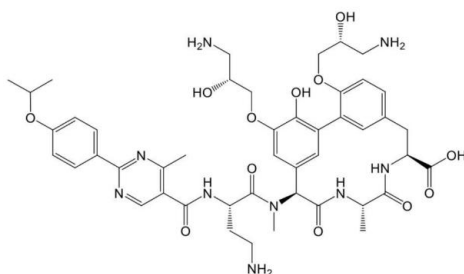
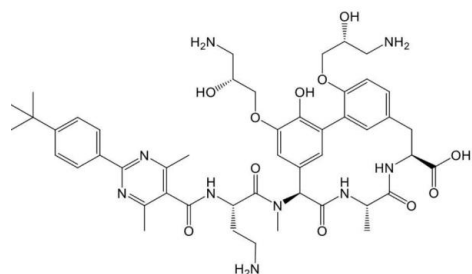
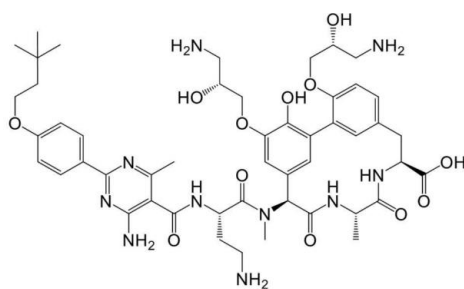
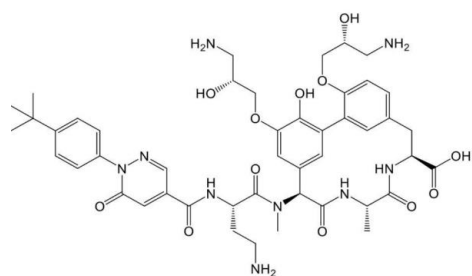
20



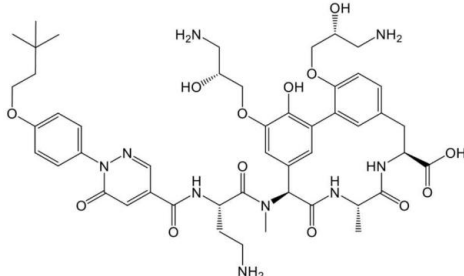
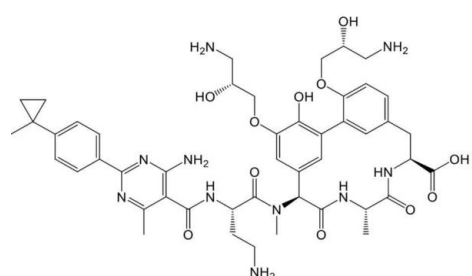
30



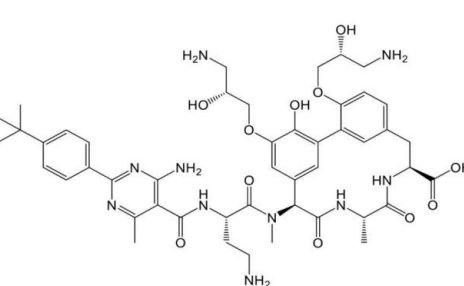
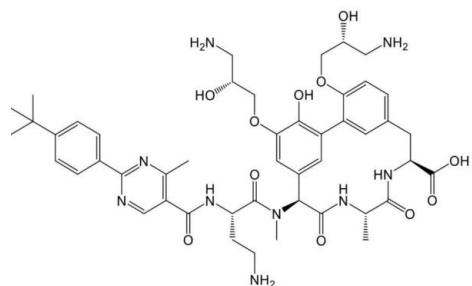
40



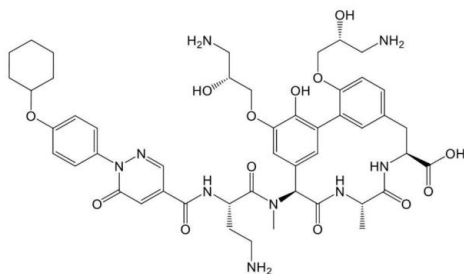
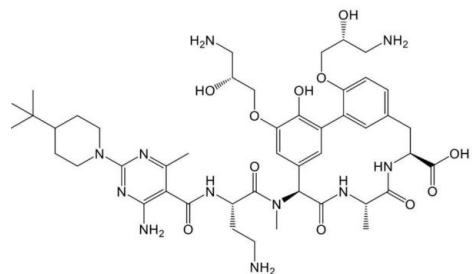
10



20

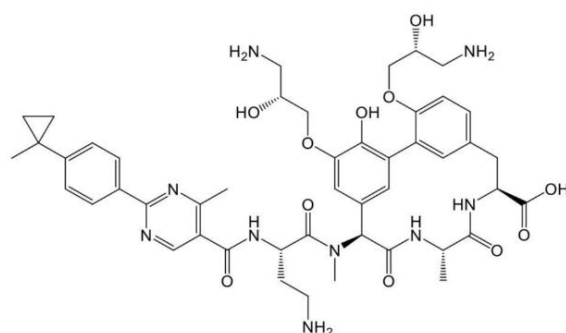
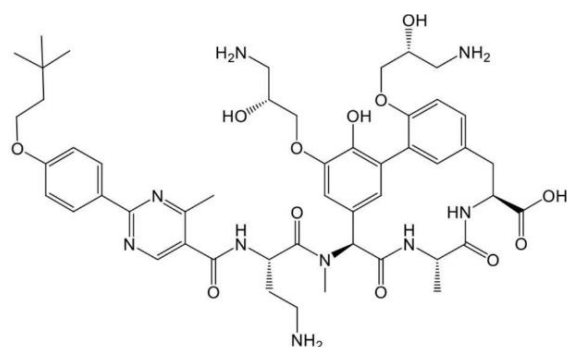


30

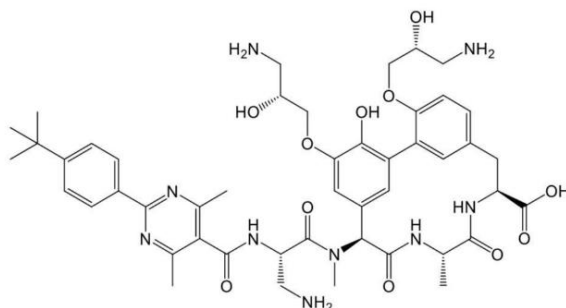
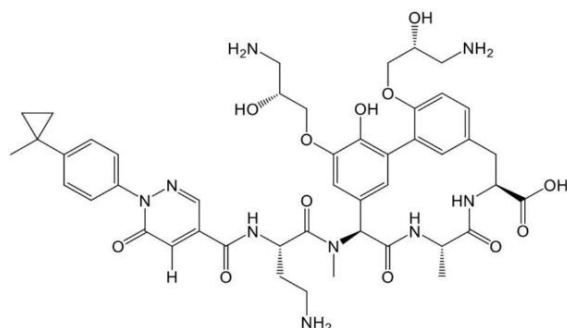


40

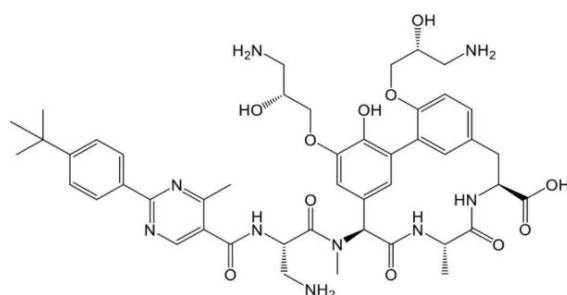
50



10

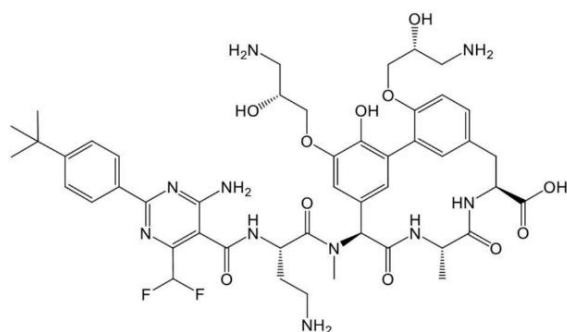


20



、 及 び

30

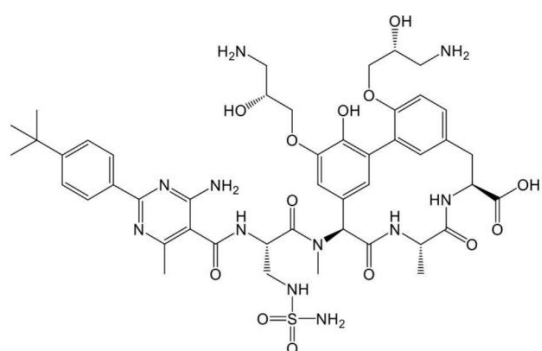
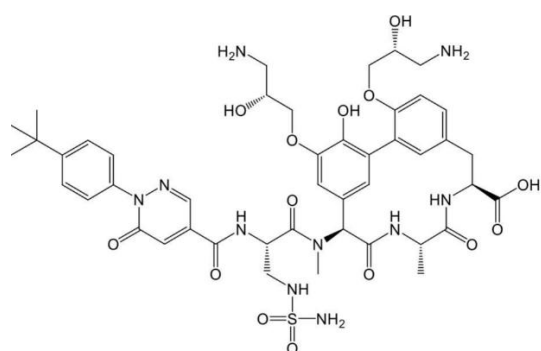


からなる群から選択される、項 50 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

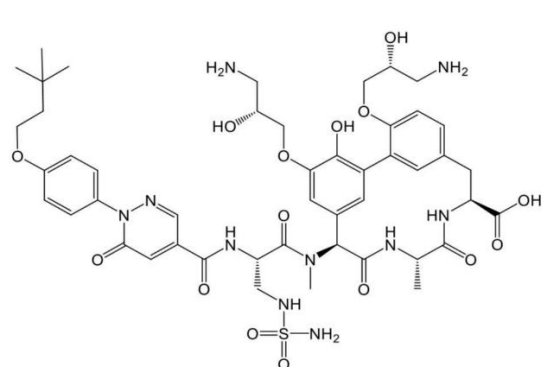
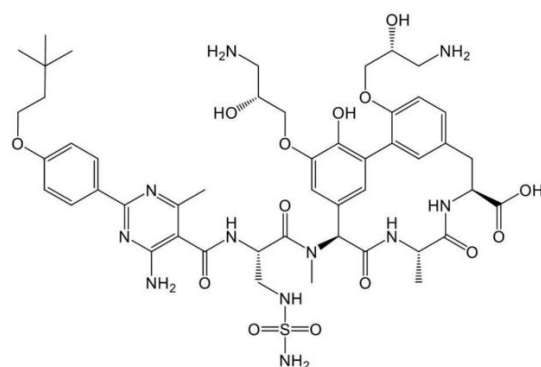
40

52.

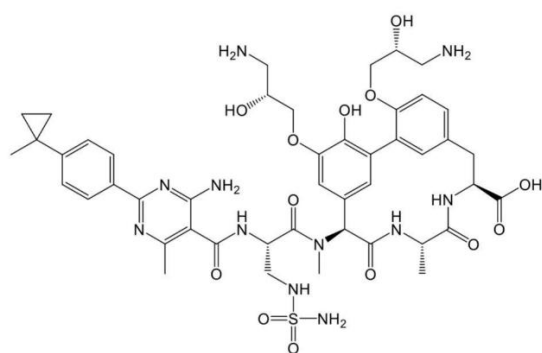
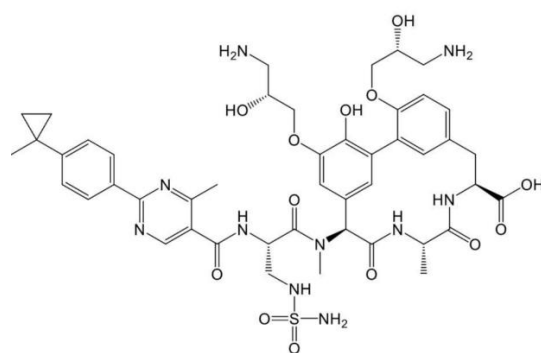
50



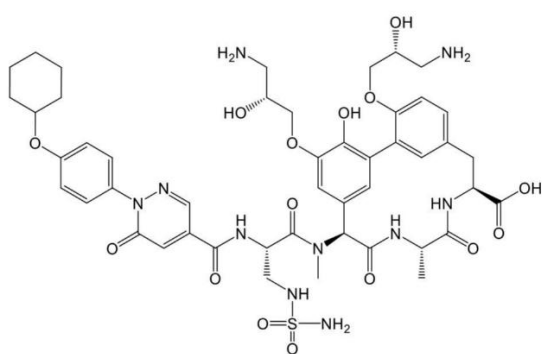
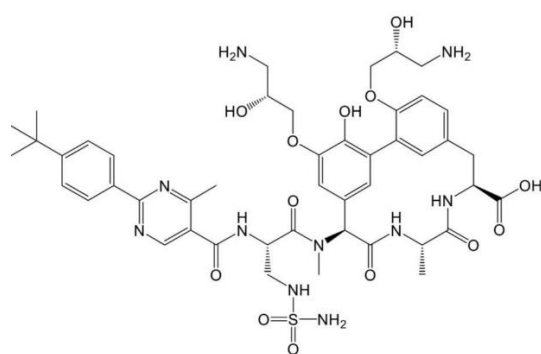
10



20

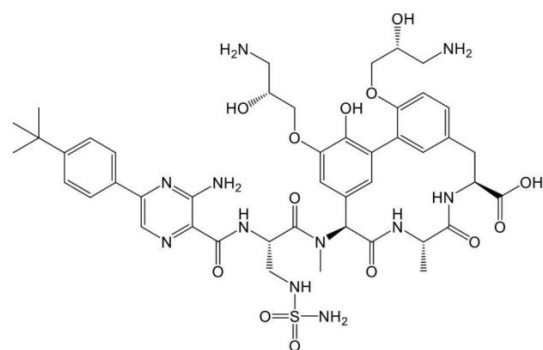
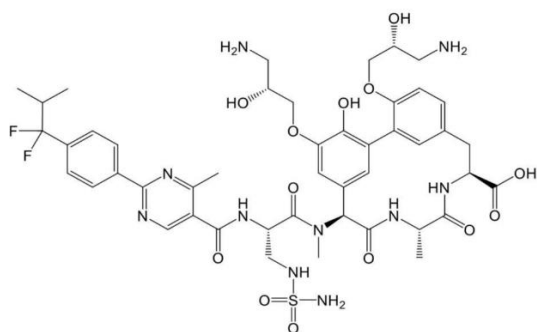


30

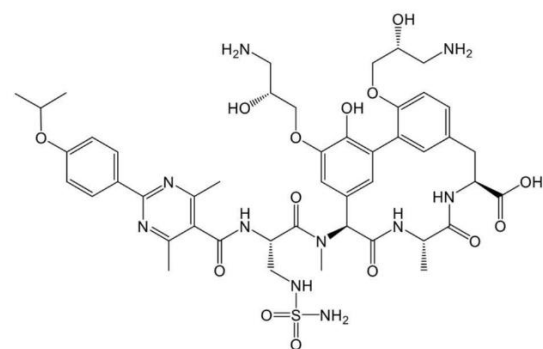
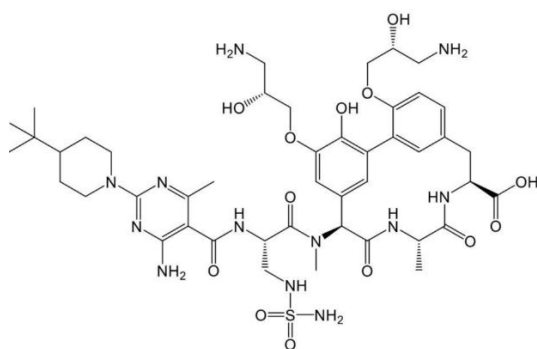


40

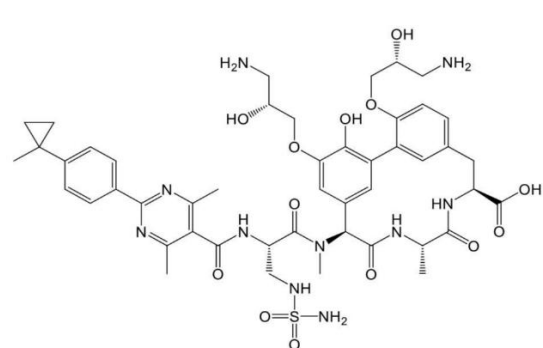
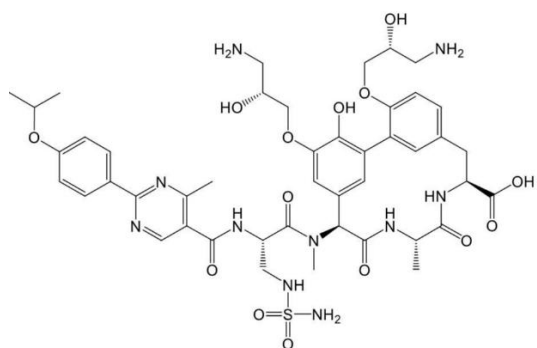
50



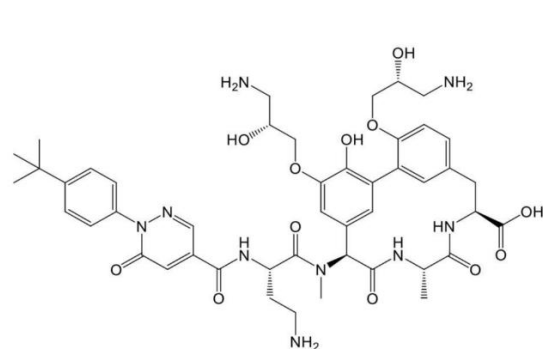
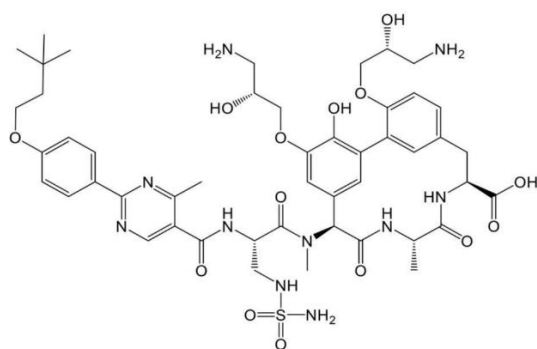
10



20

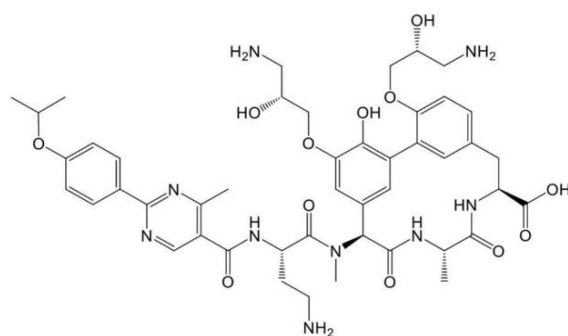
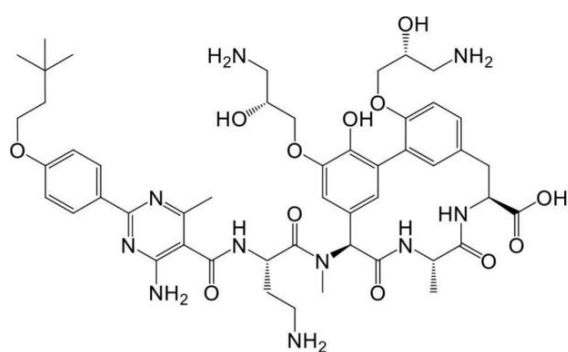


30

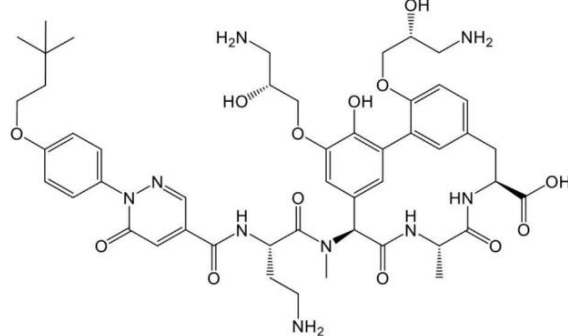
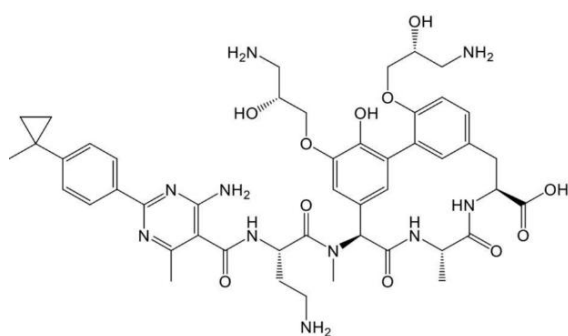


40

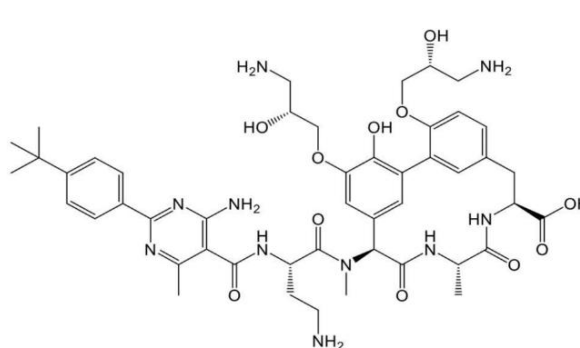
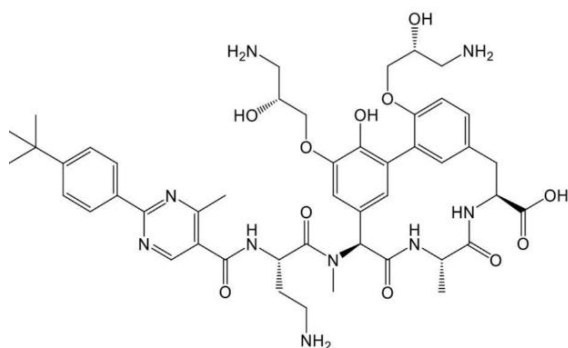
50



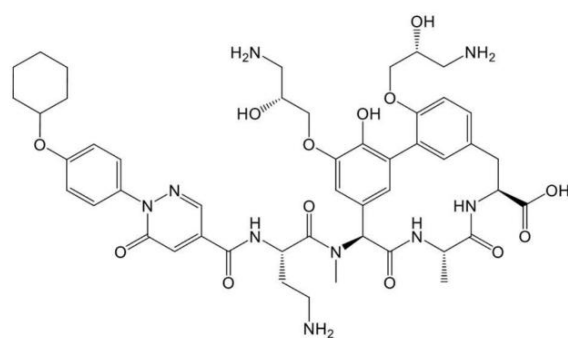
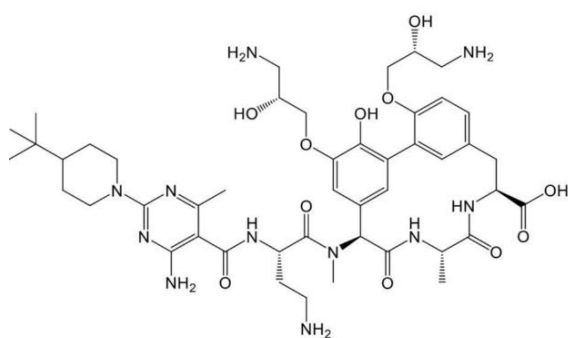
10



20

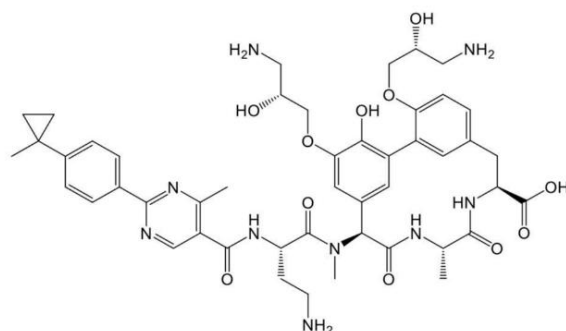
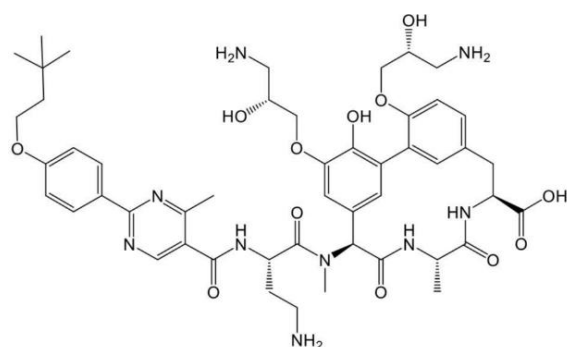


30

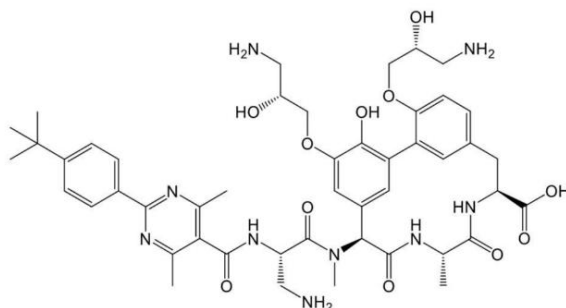
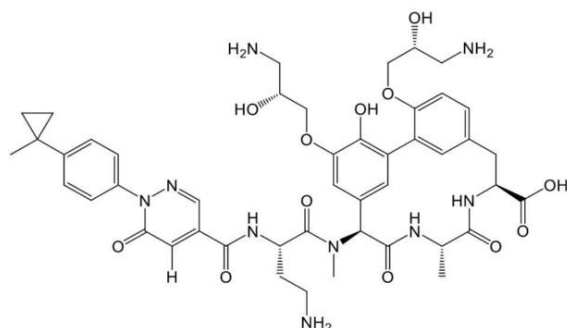


40

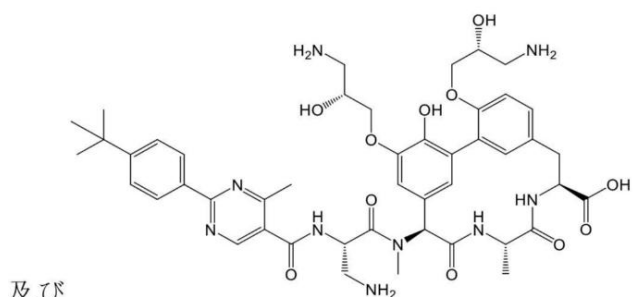
50



10



20



及び

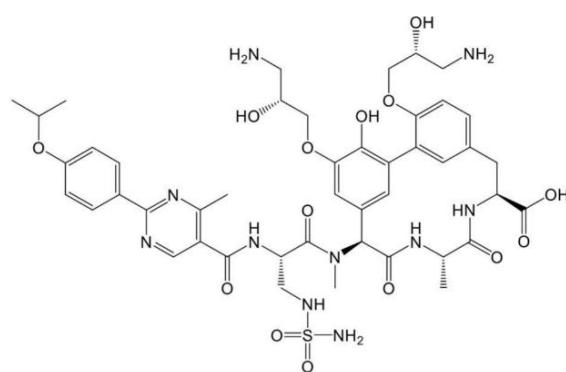
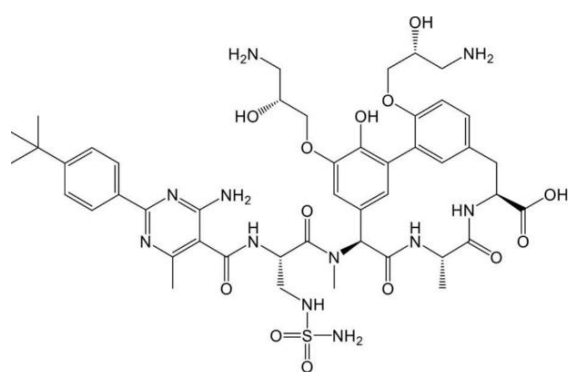
からなる群から選択される、項 50 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

30

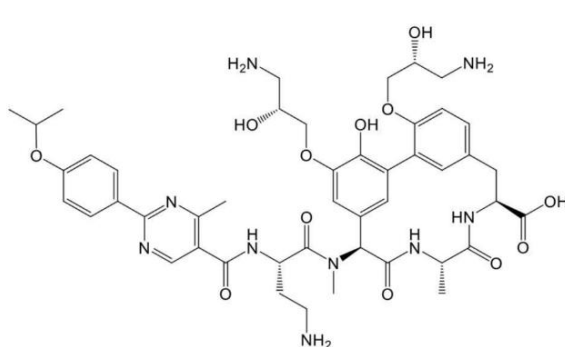
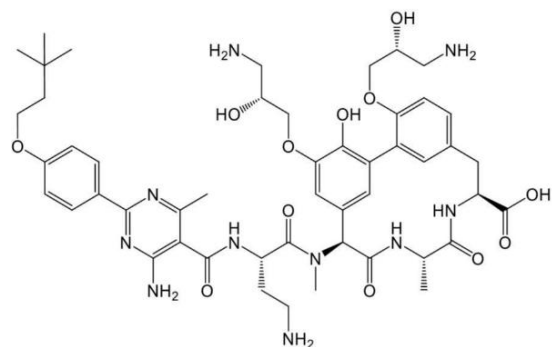
53.

40

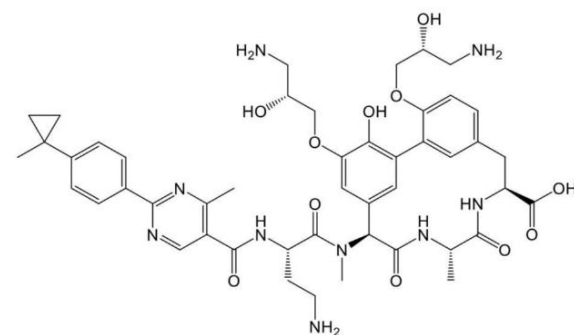
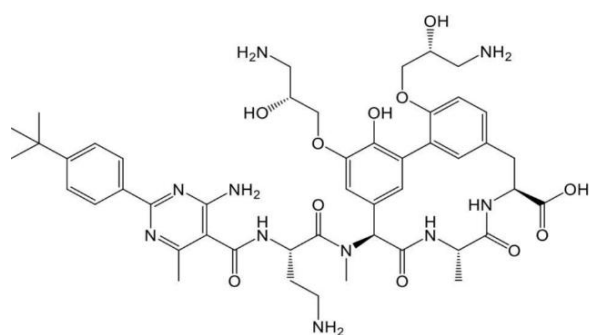
50



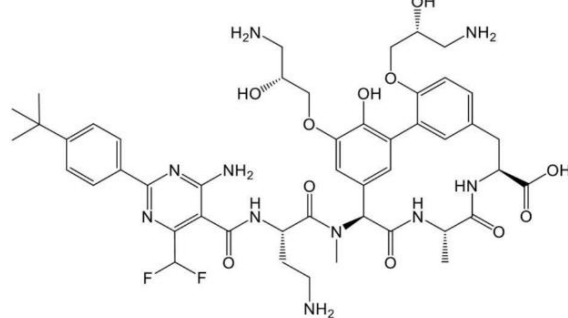
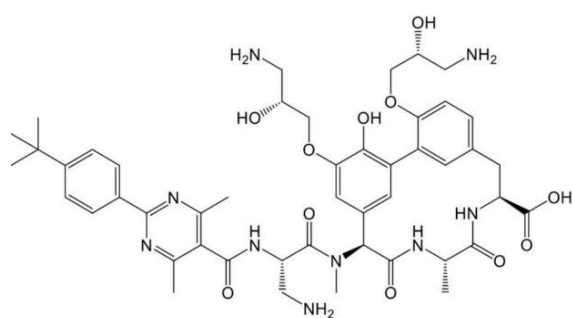
10



20

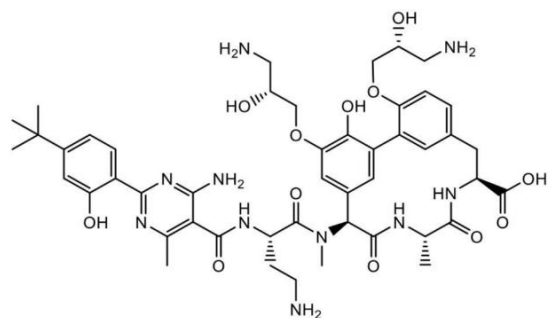
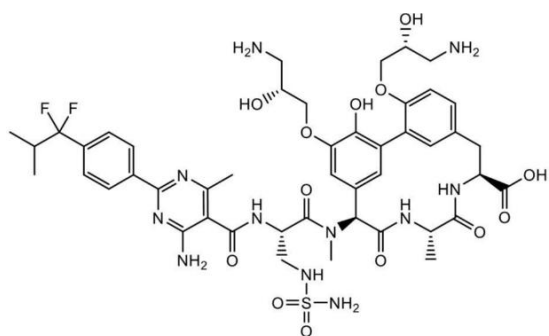


30

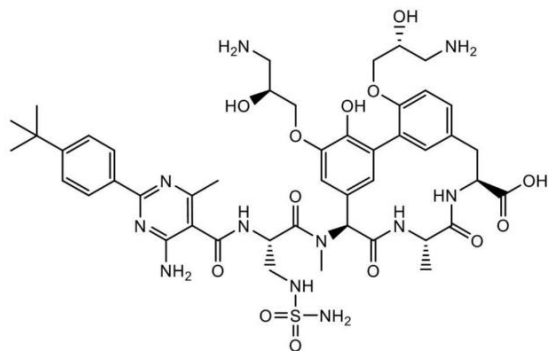
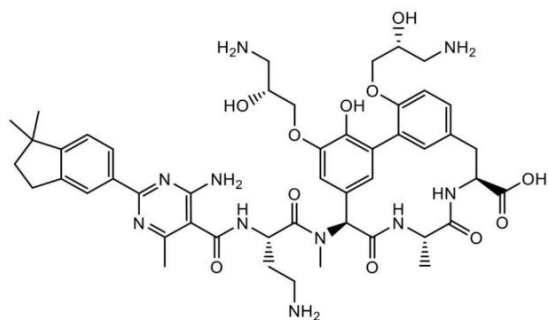


40

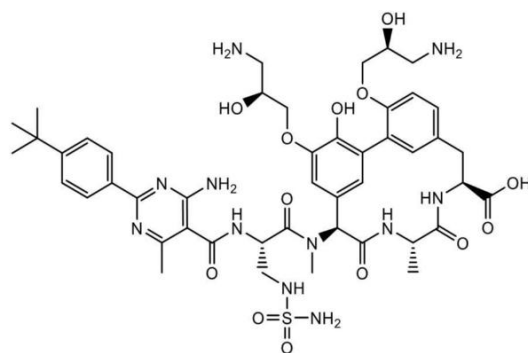
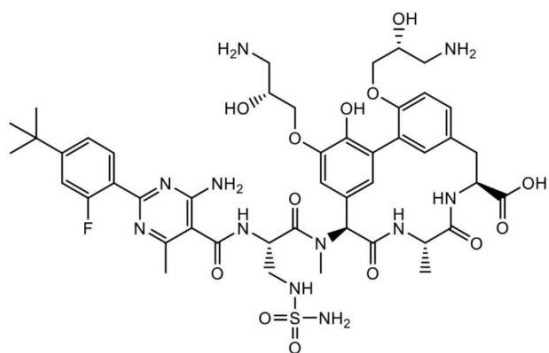
50



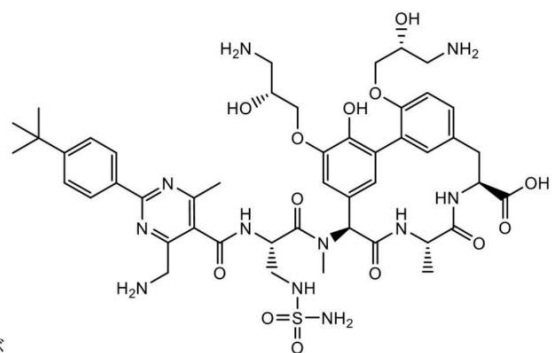
10



20



30

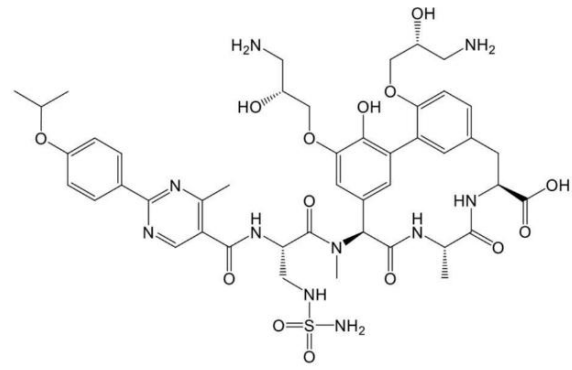
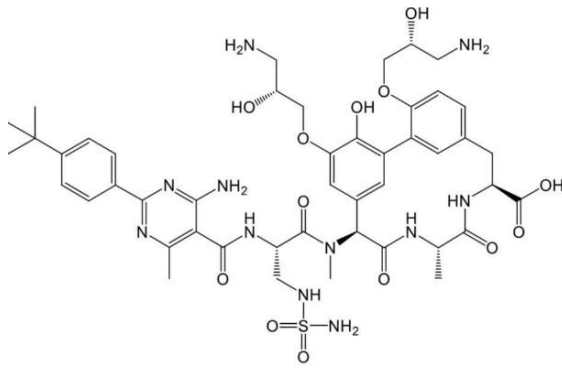


及び

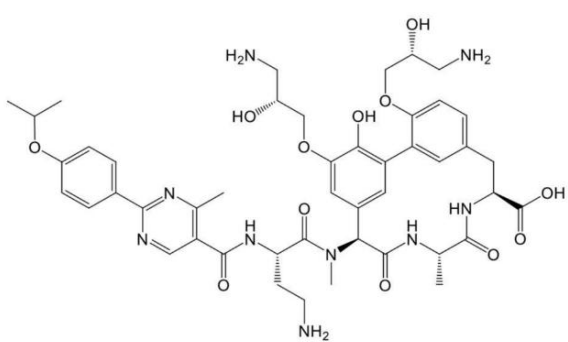
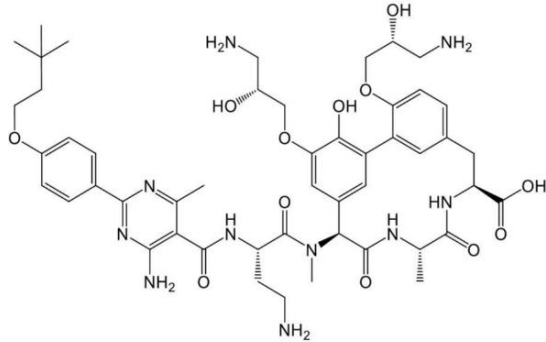
40

からなる群から選択される、項 50 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

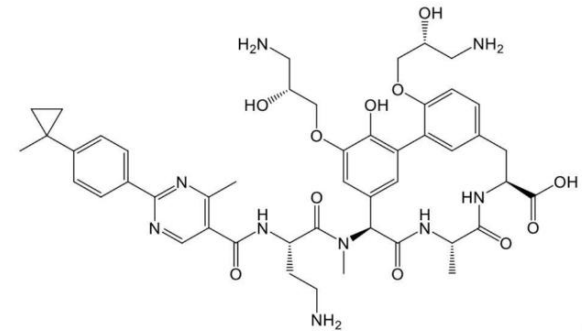
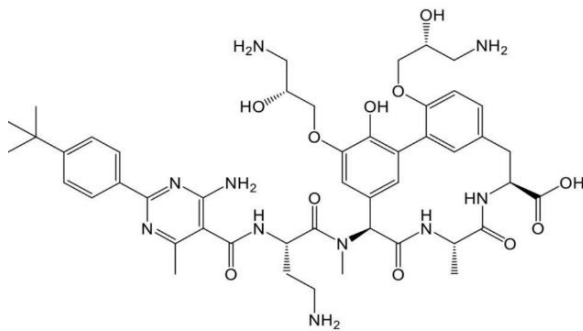
54.



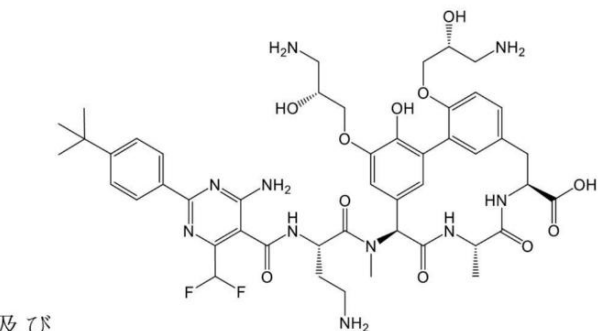
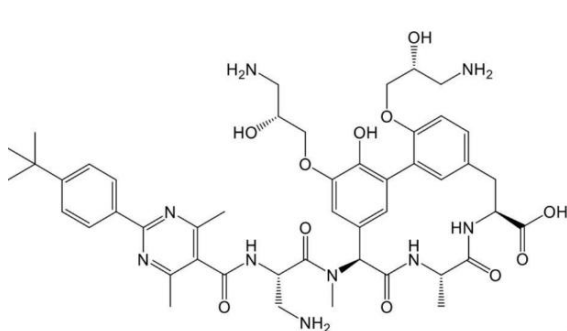
10



20



30



、及び

40

からなる群から選択される、項 50 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

55. 前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-2-[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチルピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシピロキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.1^{2,6}]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、項 50 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和

50

物若しくは立体異性体。

56. 前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-2-[[4-メチル-2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、項50に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

57. 前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、項50に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

58. 前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[4-メチル-2-[4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、項50に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

59. 前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 18-ヒドロキシ-11-メチル-14-[メチル-[(2S)-4-アミノ-2-[[2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-アミノ-6-ジフルオロメチル-ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-10, 13-ジオキソ-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、項50に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

60. 前記化合物が、(8S, 11S, 14S) - 14-[[[(2S)-2-[[4-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニル]アミノ]-3-(スルファモイルアミノ)プロパノイル]-メチル-アミノ]-3, 17-ビス[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-18-ヒドロキシ-11-メチル-10, 13-ジオキソ-9, 12-ジアザトリシクロ[13.3.1.12,6]イコサー-1(18), 2(20), 3, 5, 15(19), 16-ヘキサエン-8-カルボン酸である、項50に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

61. 項1から60のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

62. 患者における細菌感染症の処置のための医薬の調製のための、項1から60のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体の使用。

63. 哺乳動物における細菌感染症の処置方法であって、前記哺乳動物に有益な効果を与えるのに十分な頻度及び期間で、有効量の、項1から60のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

64. 哺乳動物におけるlepB媒介性細菌感染症の処置方法であって、前記哺乳動物に有益な効果を与えるのに十分な頻度及び期間で、有効量の、項1から60のいずれか一項

10

20

30

40

50

に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

65. 前記細菌感染症が、シュードモナス・エルギノーザ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*)、シュードモナス・アシドボランス (*Pseudomonas acidovorans*)、シュードモナス・アルカリゲネス (*Pseudomonas alcaligenes*)、シュードモナス・プチダ (*Pseudomonas putida*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデルシア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、エロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophilia*)、大腸菌、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・チフィムリウム (*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティデス (*Salmonella enteritidis*)、シゲラ・ディゼンテリエ (*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレキシネリ (*Shigella flexneri*)、シゲラ・ソンネイ (*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、セラチア・マルセッセンス (*Serratia marcescens*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、モーガネラ・モーガニイ (*Morganella morganii*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、プロビデンシア・アルカリファシエンス (*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアルティ (*Providencia stuartii*)、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・カルコアセチカス (*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリチカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペスティス (*Yersinia pestis*)、エルシニア・シュードツベルクローシス (*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア (*Yersinia intermedia*)、ボルデテラ・パートシス (*Bordetella pertussis*)、ボルデテラ・パラパートシス (*Bordetella parapertussis*)、ボルデテラ・ブロンキセプトチカ (*Bordetella bronchiseptica*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・パラインフルエンザ (*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリチカス (*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリチカス (*Haemophilus parahaemolyticus*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、パストツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パストツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ (*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ビブリオ・コレラ

10

20

30

40

50

(*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリチカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ナイセリア・ゴノレエ (*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンギティディス (*Neisseria meningitidis*)、キングセラ (*Kingella*)、モラクセラ (*Moraxella*)、ガードネラ・バジナリス (*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス 345 2A ホモロジー群 (*Bacteroides 3452A homology group*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバラス (*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシー (*Bacteroides eggerthii*)、バクテロイデス・スplanchnicus (*Bacteroides splanchnicus*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、マイコバクテリウム・ツベルクロシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・レプラエ (*Mycobacterium leprae*)、コリネバクテリウム・ジフテリア (*Corynebacterium diphtheriae*)、コリネバクテリウム・ウルセランス (*Corynebacterium ulcerans*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデルミディス (*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・サブロフィティカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・インターメディウス (*Staphylococcus intermedius*)、スタフィロコッカス・ハイカス亜種ハイカス (*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス (*Staphylococcus haemolyticus*)、スタフィロコッカス・ホミニス (*Staphylococcus hominis*)、又はスタフィロコッカス・サッカロリチカス (*Staphylococcus saccharolyticus*) が関与する感染症である、項 63 又は 64 に記載の方法。

66. 前記細菌感染症が、アシネトバクター・バウマンニ、クレブシエラ・ニューモニエ、又はシュドモナス・エルギノーザが関与する感染症である、項 63 から 65 のいずれか一項に記載の方法。

67. 前記細菌感染症が、アシネトバクター・バウマンニが関与する感染症である、項 63 から 66 のいずれか一項に記載の方法。

68. 前記細菌感染症が、グラム陰性細菌が関与する感染症である、項 63 又は 64 に記載の方法。

69. 第 2 の治療薬を投与することを更に含む、項 63 から 68 のいずれか一項に記載の方法。

70. 前記第 2 の治療薬が Sps B 又は Lep B の阻害剤ではない、項 69 に記載の方法。

71. 前記第 2 の治療薬が、アミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン系抗生物質

、 β -ラクタム系抗生物質、マクロライド系抗生物質、糖ペプチド系抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダプトマイシン又はリネゾリドである、項 7 0 に記載の方法。

7 2 . 前記第 2 の治療薬が β -ラクタム系抗生物質である、項 7 0 に記載の方法。

7 3 . 前記 β -ラクタム系抗生物質が、ペニシリン、モノバクタム、セファロスポリン、セファマイシン及びカルバペネムから選択される、項 7 2 に記載の方法。

7 4 . 前記 β -ラクタム系抗生物質が、アズロシリン、アモキシシリン、アンピシリン、ドリペネム、メロペネム、ピアペネム、セファマンドール、イミペネム、メズロシリン、セフメタゾール、セフプロジル、ピペラシリン／タゾバクタム、カルベニシリン、セファクロル、セファロチン、エルタペネム、セファゾリン、セフェピム、セフォニシド、セフォキシチン、セフトジジム、オキサシリン、セフジニル、セフィキシム、セフォタキシム、セフォテタン、セフポドキシム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、ファロペネム、メシリナム、メチシリン、モキサラクタム、チカルシリン、トモペネム、セフトビプロール、セフトロリン、フロモキシム、セフピロム (c e f i p r o m e) 及びセフォゾプランから選択される、項 7 3 に記載の方法。

7 5 . β -ラクタマーゼ阻害剤を投与することを更に含む、項 6 3 から 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- エヌエイ・ウェイ1、ジェネンテック・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 スミス, ピーター アンドリュウ
アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエイ・ウェイ
1、ジェネンテック・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ウィンター, ダナ
カナダ、エイチ4エス・2イー1、ケベック、モントリオール、マリーーキュリー・アベニュー2
525、パラザ・ファーマ・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ソウ, ブバカル
カナダ、エイチ4エス・2イー1、ケベック、モントリオール、マリーーキュリー・アベニュー2
525、パラザ・ファーマ・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ストゥリーノ, クラウディオ
カナダ、エイチ4エス・2イー1、ケベック、モントリオール、マリーーキュリー・アベニュー2
525、パラザ・ファーマ・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ペルティエ, ギヨーム
カナダ、ジェイ7ティ・2ブイ4、ケベック、サンーラザール、リュ・サント・マリー2030
- (72)発明者 ブードロー, ジョナタン
カナダ、ジェイ7ブイ・8ティ7、ケベック、リュ・デュ・ボワゼ・リルーパー227
- 審査官 木原 啓一郎
- (56)参考文献 国際公開第2018/149419 (WO, A1)
特表2016-501864 (JP, A)
特表2017-517567 (JP, A)
特表2019-501123 (JP, A)
特表2019-502659 (JP, A)
国際公開第2018/183198 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07K
Caplus/REGISTRY (STN)