

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-523963**(P2016-523963A)**(43) 公表日 **平成28年8月12日 (2016.8.12)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/40 (2006.01)	C O 7 D 213/40	4 C O 3 3
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 3 6
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C O 5 0
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C O 5 5
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C O 5 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 185 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-525377 (P2016-525377)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成26年7月1日 (2014.7.1)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成28年3月3日 (2016.3.3)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/045075		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02015/006100		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成27年1月15日 (2015.1.15)		アメリカ合衆国08543ニュージャージー
(31) 優先権主張番号	61/843,588		州 プリンストン、ルート206アンド
(32) 優先日	平成25年7月8日 (2013.7.8)		・プロビンス・ライン・ロード
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100100158
			弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 アリールアミドキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

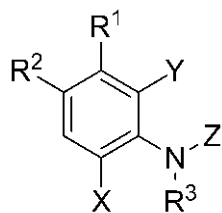
本発明は、一般に、A A K 1 (アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ1) を阻害しうる化合物、かかる化合物を含む組成物、およびA A K 1 を阻害する方法を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

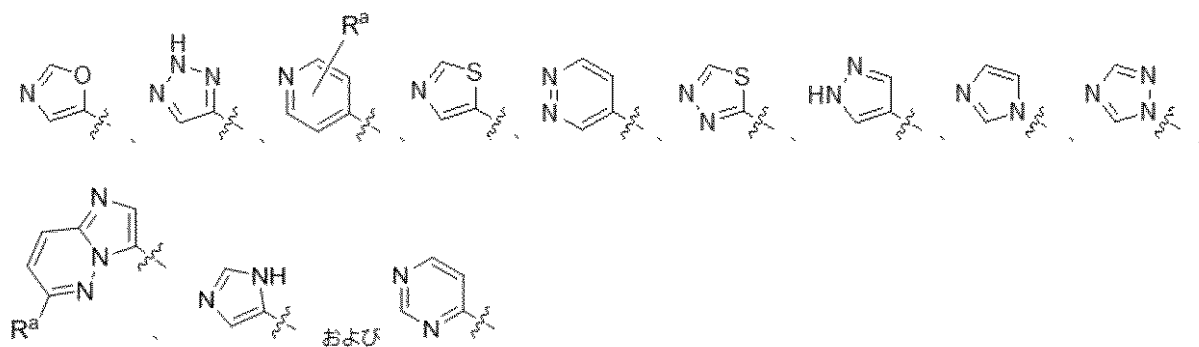
10

[式中 :

R^1 は $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ジ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシおよびチエニルより選択され ;

 R^2 は

【化 2】



20

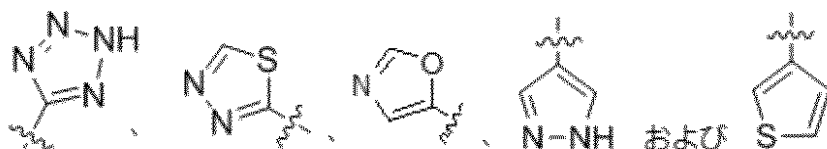
より選択され、ここで R^a は、水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルアミノ、アミノおよびハロより選択され ;

30

R^3 は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され ;

X は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、

【化 3】



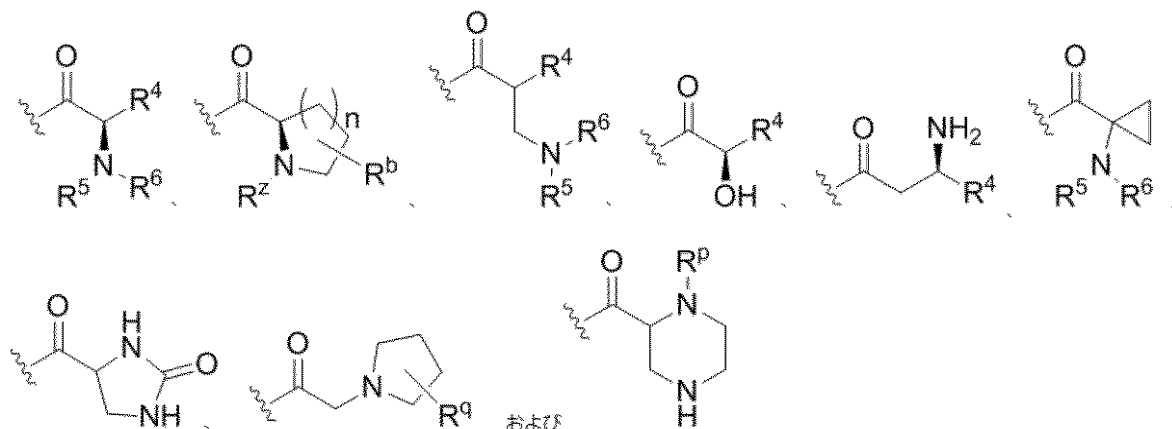
40

より選択され ;

Y は水素およびハロより選択され ;

Z は

【化 4】



10

からなる群より選択され、ここで

n は 1 または 2 であり；

R^4 は $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルチオ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルおよびハロ $C_1 - C_6$ アルキルより選択され；

R^5 および R^6 は、独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルスルホニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル (アミノ基で置換されてもよい)、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここで、該ヘテロサイクリル、該ヘテロサイクリル $C_1 - C_3$ アルキルのヘテロサイクリル部、あるいは該フェニル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルのフェニル部は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、ヒドロキシより選択される 1 つの基で置換されてもよく；あるいは

20

R^5 および R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、別の窒素原子を含有してもよく、アミノ基で置換されてもよい、5 員または 6 員のヘテロ環式環を形成し；

R^b は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロおよびハロ C_1 アルキルより選択され；

30

R^p は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され；

R^q は水素およびオキソより選択され；および

R^z は水素、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルより選択される

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R および R^3 が水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

X および Y が水素およびハロより独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

40

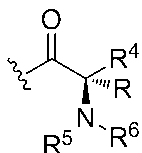
【請求項 4】

R^1 が $C_1 - C_3$ アルコキシである、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

Z が

【化 5】

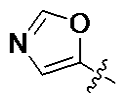


である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

R² が

【化 6】



10

である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

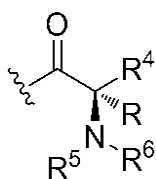
【請求項 7】

X および Y が水素およびハロより独立して選択され；

R¹ が C₁ - C₃ アルコキシであり；および

Z が

【化 7】



20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 9】

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド；

30

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド；

(R)-2-アミノ-2-シクロペンチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセトアミド；

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルブタンアミド；

(S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド；

(R)-2-アミノ-3-シクロブチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド；

40

2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド；

2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-5-メチルヘキサンアミド；

(R)-2-アミノ-3-シクロプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド；

(R)-2-アミノ-N-エチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド；

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(オキサゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタンアミド；

50

(R)-2-アミノ-N-(3-プロモ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(3-メチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-エチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(オキサゾール-5-イル)-3-(チオフェン-3-イル)フェニル)ペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-エトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(チアゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(2-クロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(2,6-ジクロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-(トランス-4-アミノシクロヘキシルアミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-(アミノメチル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(2S,3R)-3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

10

20

30

40

50

(2 S, 3 R)-3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

(2 R, 3 S)-3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

(2 R, 3 R)-3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-フルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1 H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-アミノ-N-(3-(ジメチルアミノ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-アミノ-N-(4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド;

2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(6-(メチルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ブタンアミド;

(S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ヘキサンアミド;

(S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ヘキサンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-(メチルチオ)ブタンアミド;

(2 R, 3 R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド;

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシアミド;

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-1-(メチルアミノ)シクロプロパンカルボキシアミド;

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド;

(R)-2-((4-クロロベンジル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((1-メチル-1 H-ピロール-2-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド;

(R)-2-((2-クロロベンジル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

10

20

30

40

50

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-((4-メチルベンジル)アミノ)ペンタンアミド;

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド;

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-((チオフエン-3-イルメチル)アミノ)ペンタンアミド;

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((3-メチルチオフエン-2-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド;

(R)-2-(((1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ペンタンアミド;

(R)-2-(エチルスルホンアミド)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(プロピルスルホンアミド)ペンタンアミド;

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(フェニルスルホンアミド)ペンタンアミド;

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(フェニルメチルスルホンアミド)ペンタンアミド;

(S)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4,4-ジメチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド;

2-アミノ-5,5,5-トリフルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド;

(2R,3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ブタンアミド;

(2R,4S)-4-メトキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

(R)-3-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

1-イソブチリル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド;

(S)-1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

(S)-1-イソブチリル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド;

2-アミノ-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド;

1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-2-カルボキシアミド;

3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド;

10

20

30

40

50

(2 R, 3 R)-3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド;

(2 R, 4 S)-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

(2 R, 4 R)-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド;

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミド;

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミド;

2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-メチルシクロヘキシル)アセトアミド;

2-アミノ-3-シクロブチル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド;

2-アミノ-3-シクロプロピル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルブタンアミド;

2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4,4-ジメチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(S)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-2-シクロペンチル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセトアミド;

(R)-2-アミノ-N-(2-シアノ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-4-エチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-2,4-ビス(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(2,5-ジフルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(オキサゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(3-シアノ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド;

(R)-N-(4-(1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド;

(R)-2-アミノ-N-(2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド; および

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

あるいはその医薬的に許容される塩より選択される化合物。

【請求項 10】

10

20

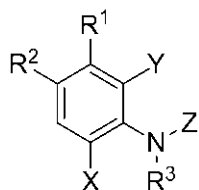
30

40

50

アダプタ・アソシエティッド・キナーゼ 1 (A A K 1) 活性を阻害する方法であって、
A A K 1 を、式 (I I) :

【化 8】



(I I)

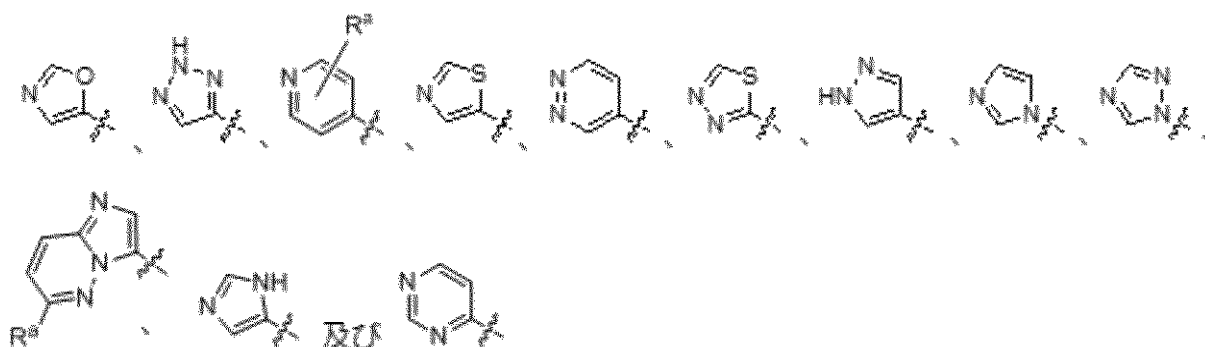
10

[式中 :

R^1 は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ジ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシおよびチエニルより選択され ;

R^2 は

【化 9】



20

より選択され、

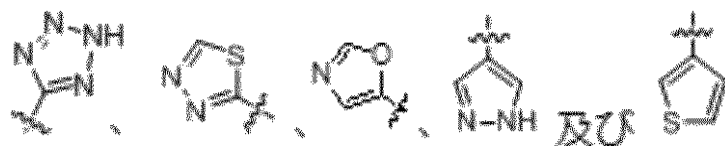
ここで、 R^a は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルアミノ、アミノおよびハロより選択され ;

30

R^3 は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され ;

X は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、

【化 10】



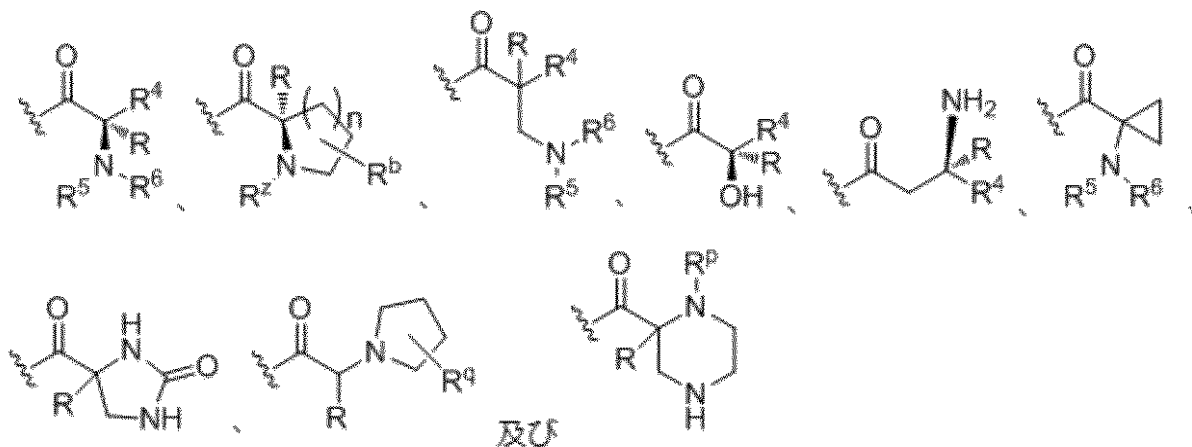
からなる群より選択され ;

40

Y は水素およびハロより選択され ;

Z は

【化 1 1】



10

より選択され；

ここで

n は 1 または 2 であり；

R は水素および C₁ - C₃ アルキルより選択され；

R⁴ は C₂ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₃ - C₆ シクロアルキル) C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ アルキルチオ C₁ - C₃ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキルおよびハロ C₁ - C₆ アルキルより選択され；

20

R⁵ および R⁶ は、独立して、水素、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ アルキルスルホニル、C₃ - C₆ シクロアルキル (アミノ基で置換されてもよい)、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル C₁ - C₃ アルキル、フェニル C₁ - C₃ アルキル、フェニル C₁ - C₃ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここで該ヘテロサイクリル、該ヘテロサイクリル C₁ - C₃ アルキルのヘテロサイクリル部、あるいは該フェニル C₁ - C₃ アルキル、フェニル C₁ - C₃ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルのフェニル部は、C₁ - C₃ アルキル、ハロ、ヒドロキシより選択される 1 つの基で置換されてもよく；あるいは

R⁵ および R⁶ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、別の窒素原子を含有してもよく、一のアミノ基で置換されてもよい 5 員または 6 員のヘテロ環式環を形成し；

30

R^b は水素、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ アルキル、ハロおよびハロ C₁ アルキルより選択され；

R^p は水素および C₁ - C₃ アルキルより選択され；R^q は水素およびオキソより選択され；およびR^z は水素、C₁ - C₃ アルキルおよび C₁ - C₃ アルキルカルボニルより選択される

]

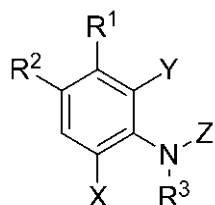
で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む方法。

【請求項 1 1】

A A K 1 活性が介在する疾患または障害を治療または管理する方法であって、その治療または管理を必要とする患者に、治療的に効果的な量の式 (I I)：

40

【化 1 2】



(I I)

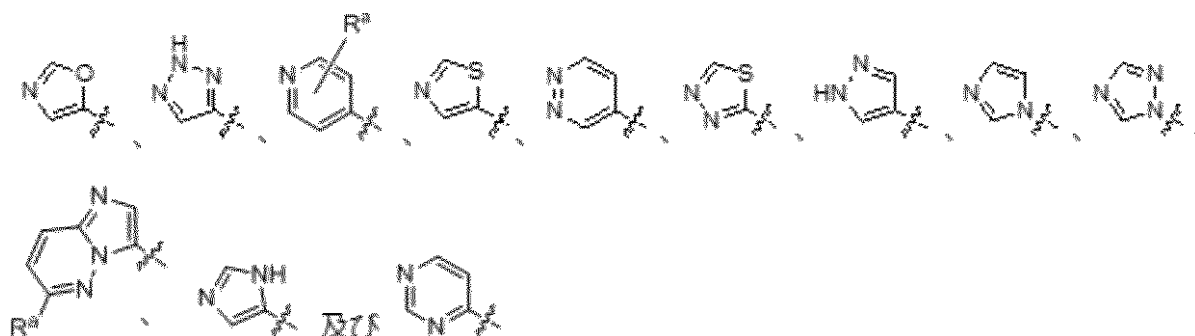
50

[式中 :

R^1 は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ジ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシおよびチエニルより選択され ;

R^2 は

【化 1 3】



10

より選択され、

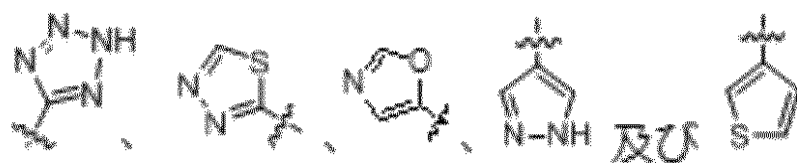
ここで、 R^a は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルアミノ、アミノおよびハロより選択され ;

R^3 は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され ;

20

X は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、

【化 1 4】



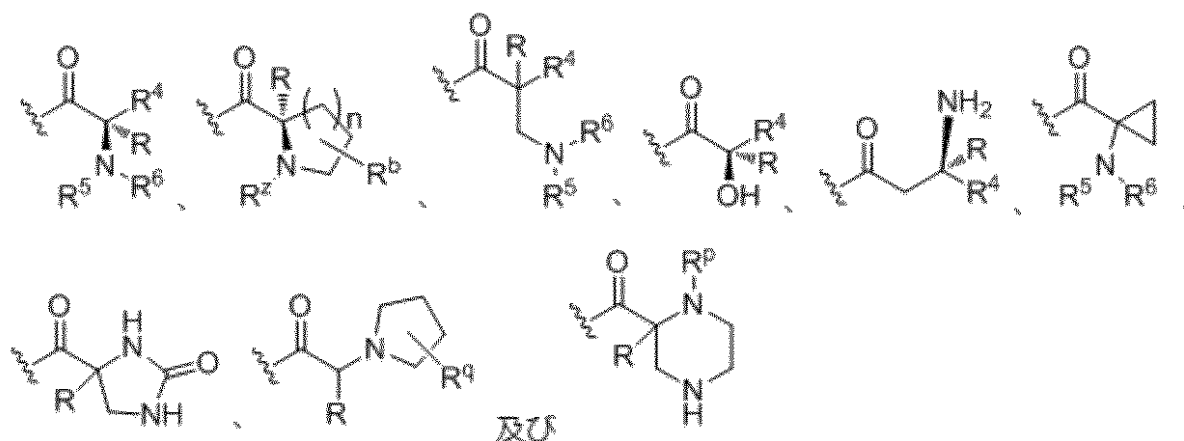
30

より選択され ;

Y は水素およびハロより選択され ;

Z は

【化 1 5】



40

より選択され ;

ここで

n は 1 または 2 であり ;

R は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され ;

50

R^4 は $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_3 - C_6$ シクロアルキル)
 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルチオ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$
 アルキルおよびハロ $C_1 - C_6$ アルキルより選択され；

R^5 および R^6 は、独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルスルホ
 ニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル (アミノ基で置換されてもよい)、ヘテロサイクリル、
 ヘテロサイクリル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$
 アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここで該ヘテロサイクリ
 ル、該ヘテロサイクリル $C_1 - C_3$ アルキルのヘテロサイクリル部、あるいは該フェニル
 $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニル
 のフェニル部は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、ヒドロキシより選択される 1 つの基で置換
 されてもよく；あるいは

R^5 および R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、別の窒素原子を含有し
 てもよく、一のアミノ基で置換されてもよい 5 員または 6 員のヘテロ環式環を形成し；

R^b は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロおよびハロ C_1 アルキ
 ルより選択され；

R^p は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され；

R^q は水素およびオキソより選択され；および

R^z は水素、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルより選択される

]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項 12】

疾患または障害が、アルツハイマー病、双極性障害、疼痛、パーキンソン病、または統
 合失調症より選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

疼痛が神経因性疼痛である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

神経因性疼痛が線維筋痛または末梢神経障害である、請求項 12 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、出典を明示することによってその全てが本願明細書に組み込まれる、2013
 年7月8日付願の、米国仮出願番号 61/843588 の利益を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ 1 (adaptor associated
 kinase 1) (AAK1) を阻害する化合物、かかる化合物を含む組成物、および AAK
 K1 を阻害する方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ 1 (AAK1) はセリン/トレオニンキナー
 ゼの Ark1 / Prk1 ファミリーのメンバーである。AAK1 mRNA は、ショート
 およびロングと称される、2 種のスプライス形態で存在する。ロング形態が優勢であり、
 脳および心臓で高度に発現される (Henderson および Conner, Mol. Biol. Cell. 2007, 18
 , 2698-2706)。AAK1 はシナプトソームの調製物中にて富んでいて、培養細胞ではエン
 ドサイトーシスの構造物と共局在化する。AAK1 は、シナプス小胞リサイクルおよび
 受容体介在のエンドサイトーシスにて重要である、クラスリンコートのエンドサイトーシ
 ス過程を調整する。AAK1 は、積み荷受容体をクラスリンコートに連結するヘテロ四量
 体である、AP2 複合体と結合する。クラスリンの AAK1 との結合は AAK1 キナーゼ
 活性を刺激する (Conner ら、Traffic 2003, 4, 885-890; Jackson ら、J. Cell. Biol. 20

10

20

30

40

50

03, 163, 231-236)。A A K 1 は A P - 2 の m u - 2 サブユニットをリン酸化し、そのことは積み荷受容体での m u - 2 のチロシン含有の仕分けモチーフへの結合を促進する (Ricottaら、J. Cell Bio. 2002, 156, 791-795 ; ConnerおよびSchmid、J. Cell Bio. 2002, 156, 921-929)。m u 2 のリン酸化は受容体摂取には必要とされないが、リン酸化は内在化の効率を強化する (Motelyら、Mol. Biol. Cell. 2006, 17, 5298-5308)。

【 0 0 0 4 】

A A K 1 は、P C 1 2 細胞におけるニューレグリン - 1 / E r b B 4 シグナル化の阻害剤であることが、確かめられた。R N A 干渉を介在する遺伝子サイレンシングあるいはキナーゼ阻害剤 K 2 5 2 a (A A K 1 キナーゼ活性を阻害する) での処理を介する A A K 1 発現の喪失はニューレグリン - 1 誘発の神経突起派生物の増強をもたらす。これらの処理は、原形質膜内またはその付近での E r b B 4 の発現の強化および E r b B 4 の蓄積をもたらす (Kuaiら、Chemistry and Biology 2011, 18, 891-906)。N R G 1 および E r b B 4 は統合失調症の感受性推定遺伝子である (Buonanno、Brain Res. Bull. 2010, 83, 122-131)。両遺伝子における S N P が統合失調症の複数のエンドフェノタイプと関連付けられた (Greenwoodら、Am. J. Psychiatry 2011, 168, 930-946)。ニューレグリン - 1 および E r b B 4 のノックアウトマウス実験で、統合失調症に関連する形態的变化および行動的表現型が明らかとなった (Jaaro-Peledら、Schizophrenia Bulletin 2010, 36, 301-313 ; Wenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010, 107, 1211-1216)。さらに、A A K 1 遺伝子のイントロンにおける一塩基多型が、パーキンソン病の発症年齢と結び付けられた (Latourelleら、BMC Med. Genet. 2009, 10, 98)。これらの結果は、A A K 1 活性の阻害が、統合失調症、統合失調症における認知障害、パーキンソン病、神経因性疼痛、双極性障害およびアルツハイマー病の治療にて有用性のあることを示唆する。

10

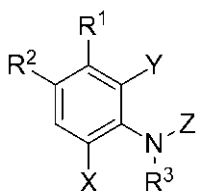
20

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

第 1 の態様にて、本発明は、式 (I) :

【 化 1 】



30

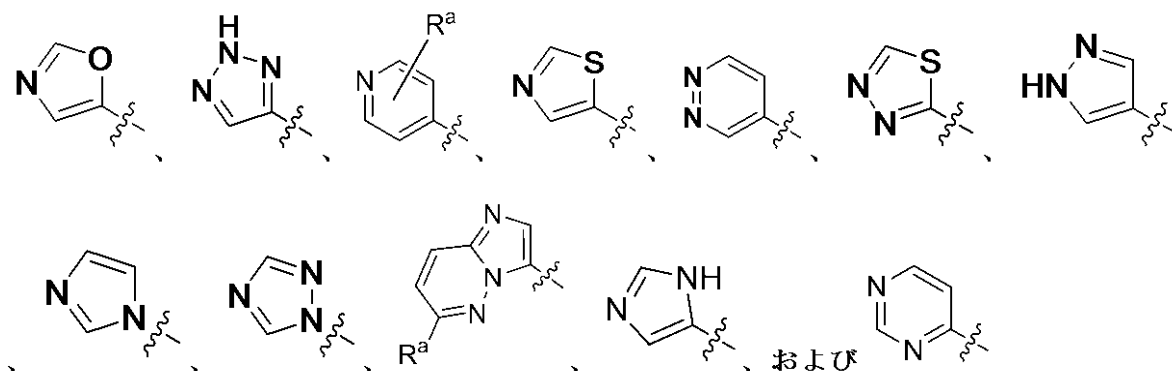
(I)

[式中 :

R ¹ は C ₁ - C ₃ アルコキシ、C ₁ - C ₃ アルキル、シアノ、ジ C ₁ - C ₃ アルキルアミノ、ハロ、ハロ C ₁ - C ₃ アルコキシ、ハロ C ₁ - C ₃ アルキル、ヒドロキシおよびチエニルより選択され ;

R ² は

【化2】



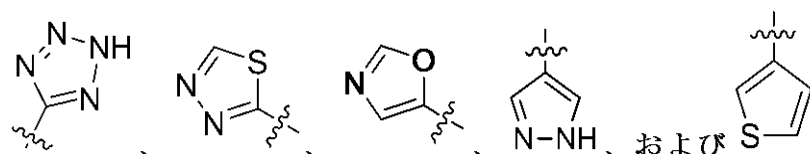
10

からなる群より選択され、ここで R^a は、水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルアミノ、アミノおよびハロより選択され；

R^3 は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され；

X は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、

【化3】



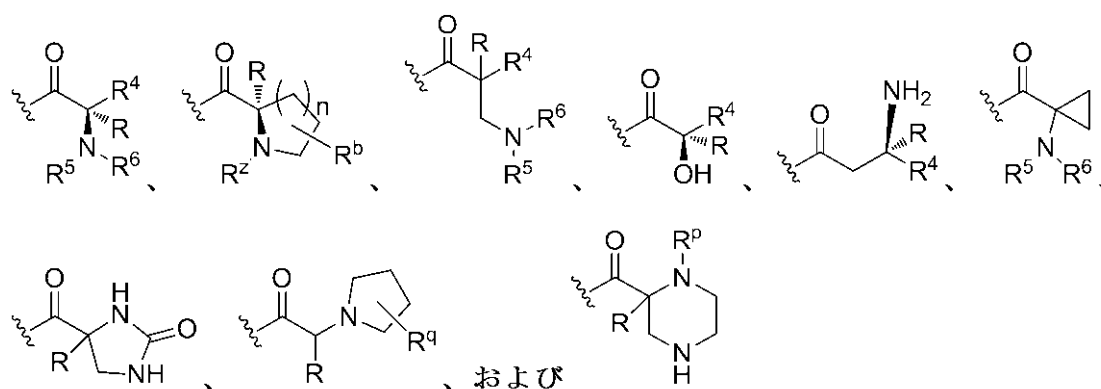
20

からなる群より選択され；

Y は水素およびハロより選択され；

Z は

【化4】



30

からなる群より選択され、ここで

n は1または2であり；

R は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され；

R^4 は $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルチオ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルおよびハロ $C_1 - C_6$ アルキルより選択され；

R^5 および R^6 は、独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルスルホニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル(所望によりアミノ基で置換されてもよい)、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここで、該ヘテロサイクリル、該ヘテロサイクリル $C_1 - C_3$ アルキルのヘテロサイクリル部、あるい

40

50

は該フェニル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルのフェニル部は、所望により、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、ヒドロキシより選択される 1 つの基で置換されてもよく；あるいは

R^5 および R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、所望により別の窒素原子を含有してもよく、所望によりアミノ基で置換されてもよい、5 員または 6 員のヘテロ環式環を形成し；

R^b は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロおよびハロ C_1 アルキルより選択され；

R^p は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され；

R^q は水素およびオキソより選択され；および

R^z は水素、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルより選択される
]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0006】

第 1 の態様の第 1 の実施態様において、 R および R^3 は水素である。

【0007】

第 1 の態様の第 2 の実施態様において、 X および Y は、独立して、水素およびハロより選択される。

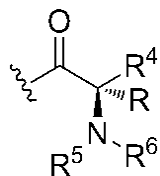
【0008】

第 1 の態様の第 3 の実施態様において、 R^1 は $C_1 - C_3$ アルコキシである。

【0009】

第 1 の態様の第 4 の実施態様において、 Z は

【化 5】

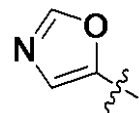


である。

【0010】

第 1 の態様の第 5 の実施態様において、 R^2 は

【化 6】

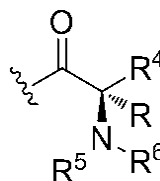


である。

【0011】

第 1 の態様の第 6 の実施態様において、 X および Y は、独立して、水素およびハロより選択され； R^1 は $C_1 - C_3$ アルコキシであり； Z は

【化 7】



である。

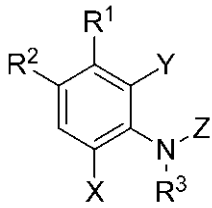
【0012】

第 2 の態様において、本発明は、式 (I) で示される化合物またはその医薬的に許容される塩、およびその医薬的に許容される塩を含む組成物を提供する。

【 0 0 1 3 】

第 3 の態様にて、本発明は、アダプタ・アソシエティッド・キナーゼ 1 (A A K 1) 活性を阻害する方法であって、 A A K 1 を、式 (I I) :

【 化 8 】



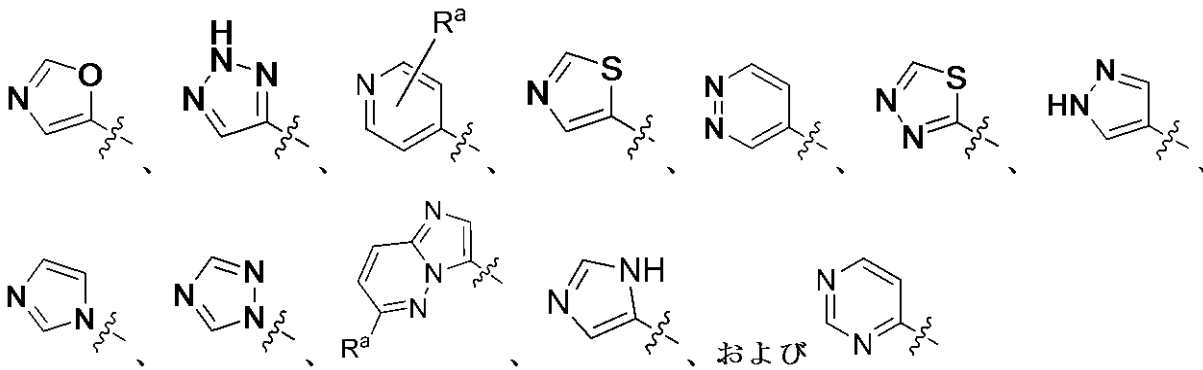
(I I)

[式中 :

R¹ は水素、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ アルキル、シアノ、ジ C₁ - C₃ アルキルアミノ、ハロ、ハロ C₁ - C₃ アルコキシ、ハロ C₁ - C₃ アルキル、ヒドロキシおよびチエニルより選択され ;

R² は

【 化 9 】



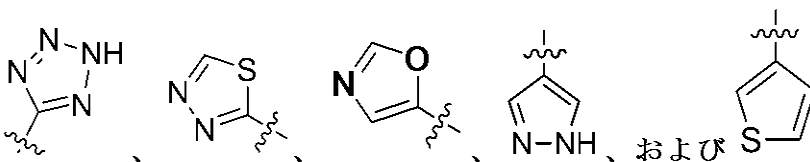
からなる群より選択され、

ここで、R^a は水素、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ アルキルアミノ、C₁ - C₃ アルキルカルボニルアミノ、アミノおよびハロより選択され ;

R³ は水素および C₁ - C₃ アルキルより選択され ;

X は水素、C₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ アルキル、シアノ、ハロ、ハロ C₁ - C₃ アルキル、

【 化 1 0 】



からなる群より選択され ;

Y は水素およびハロより選択され ;

Z は

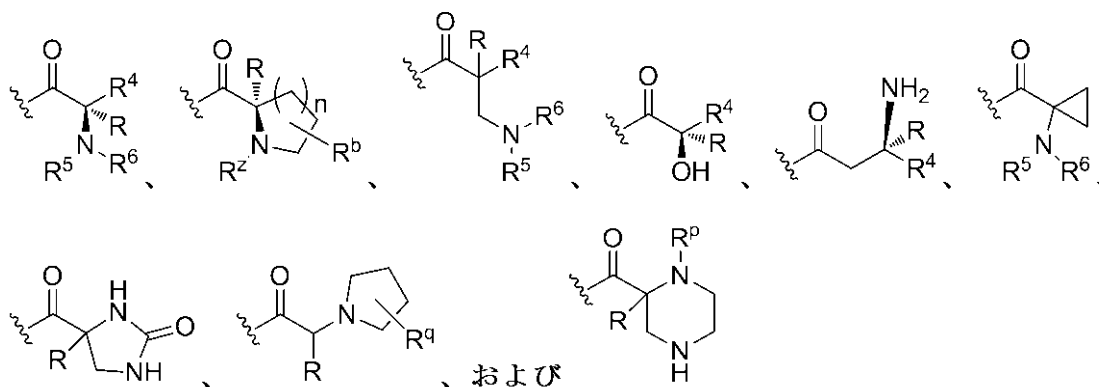
10

20

30

40

10

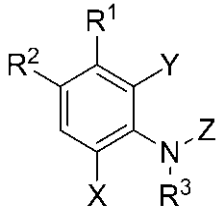


第 4 の態様において、本発明は、A A K 1 活性が介在する疾患または障害を治療または管理する方法であって、その治療または管理を必要とする患者に、治療的に効果的な量の式 (I I) :

30

40

【化 1 2】



(I I)

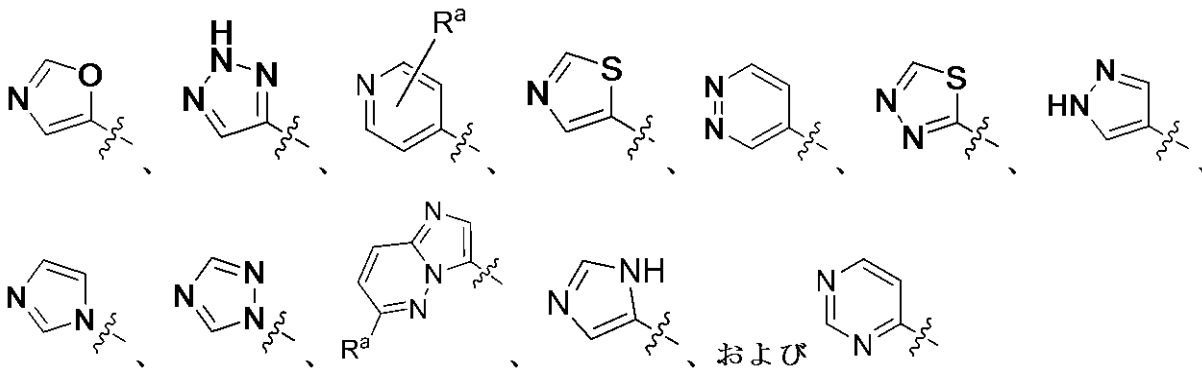
[式中 :

10

R^1 は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ジ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシおよびチエニルより選択され；

R^2 は

【化 1 3】



20

からなる群より選択され、

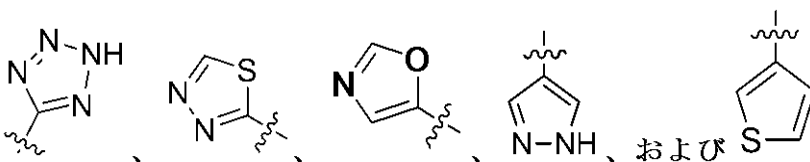
ここで、 R^a は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルアミノ、アミノおよびハロより選択され；

R^3 は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され；

X は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ハロ、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、

30

【化 1 4】



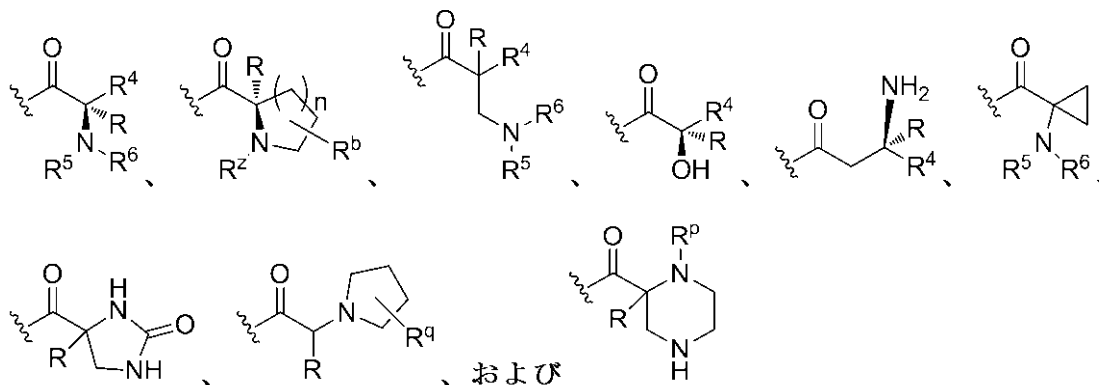
からなる群より選択され；

Y は水素およびハロより選択され；

40

Z は

【化 15】



10

からなる群より選択され；

ここで

n は 1 または 2 であり；

R は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され；

R^4 は $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルチオ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキルおよびハロ $C_1 - C_6$ アルキルより選択され；

R^5 および R^6 は、独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルスルホニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル (所望によりアミノ基で置換されてもよい)、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここで該ヘテロサイクリル、該ヘテロサイクリル $C_1 - C_3$ アルキルのヘテロサイクリル部、あるいは該フェニル $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル $C_1 - C_3$ アルキルスルホニルおよびフェニルスルホニルのフェニル部は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、ヒドロキシより選択される 1 つの基で所望により置換されてもよく；あるいは

R^5 および R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、所望により別の窒素原子を含有してもよく、所望により一のアミノ基で置換されてもよい 5 員または 6 員のヘテロ環式環を形成し；

R^b は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロおよびハロ C_1 アルキルより選択され；

R^p は水素および $C_1 - C_3$ アルキルより選択され；

R^q は水素およびオキソより選択され；および

R^z は水素、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ アルキルカルボニルより選択される

]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

【0015】

第 4 の態様の第 1 の実施態様において、該疾患または障害は、アルツハイマー病、双極性障害、疼痛、パーキンソン病または統合失調症より選択される。第 4 の態様の第 2 の実施態様にて、疼痛は神経因性疼痛である。第 4 の態様の第 3 の実施態様にて、神経因性疼痛は線維筋痛症または末梢神経障害である。

【0016】

本発明の他の態様は、本明細書に開示される実施態様の適切な組み合わせを包含しうる。

【0017】

さらに別の態様および実施態様も本明細書の記載にて見出すことができる。

【0018】

(図面の簡単な記載)

40

50

本発明の態様は図 1 にて説明されており、図 1 は A A K 1 ホモ接合型 (- / -) ノックアウトマウスとその野生型 (+ / +) 同胞子とを用いるホルマリン誘発性疼痛実験より得られた結果を図示する。A A K 1 ホモ接合型 (- / -) ノックアウトマウスは、その野生型 (+ / +) 同胞子と比べて、急性および緊張性の両方の疼痛反応において明らかな減少を示す。

【 0 0 1 9 】

この開示は、一部には、A A K 1 ノックアウトマウスが疼痛に対して高い耐性を示すという知見に基づく。その知見により学術研究が刺激され、最終的に、A A K 1 阻害剤、該阻害剤を含む組成物、およびそれらの使用方法が発見されるに至った。

【 0 0 2 0 】

本明細書における発明の記載は、化学結合の法則および原理と適合させて解釈する必要がある。ある場合には、所定の位置に置換基を配置するのに水素原子を除去する必要があるかもしれない。

【 0 0 2 1 】

本発明により包含される化合物は、医薬として使用するのに適宜安定している化合物である、と認識すべきである。

【 0 0 2 2 】

本明細書にて使用される場合、次の用語は指摘される意味を有する。

【 0 0 2 3 】

明細書中に引用されるすべての特許、特許出願および参考文献は、出典明示によりその内容のすべてを本明細書の一部とする。定義を含め、不一致のあった場合、本発明が優先するであろう。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用される場合に、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈からそうでないと明示されない限り、複数形を包含する。

【 0 0 2 5 】

ある場合には、特定の基における炭素原子の数がその基の列举の前に示される。例えば、「C₁ - 6 アルキル」なる語は、1 ないし 6 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。これらの指定がある場合には、それらがその中に含まれる他の全ての定義に取って代わることとなる。

【 0 0 2 6 】

本明細書中に使用される場合の「アルケニル」なる語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖の基をいう。

【 0 0 2 7 】

本明細書中に使用される場合の「アルコキシ」なる語は、酸素原子を通して親分子の一部に結合したアルキル基をいう。

【 0 0 2 8 】

本明細書中に使用される場合の「アルキル」なる語は、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素から誘導される基をいう。

【 0 0 2 9 】

本明細書中に使用される場合の「アルキルアミノ」なる語は - NHR をいい、ここで R はアルキル基である。

【 0 0 3 0 】

本明細書中に使用される場合の「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を通して親分子の一部に結合したアルキル基をいう。

【 0 0 3 1 】

本明細書中に使用される場合の「アルキルカルボニルアミノ」なる語は - NHR をいい、ここで R はアルキルカルボニル基である。

【 0 0 3 2 】

本明細書中に使用される場合の「アルキルスルホニル」なる語は、スルホニル基を通し

10

20

30

40

50

て親分子の一部に結合アルキル基をいう。

【0033】

本明細書中に使用される場合の「アルキルチオアルキル」なる語は、チオアルキル基を通して親分子の一部に結合したアルキル基をいう。

【0034】

本明細書中に使用される場合の「アミノ」なる語は -NH₂ をいう。

【0035】

本明細書中に使用される場合の「カルボニル」なる語は -C(O)- をいう。

【0036】

本明細書中に使用される場合の「シアノ」なる語は -CN をいう。

10

【0037】

本明細書中に使用される場合の「シクロアルキル」なる語は、ヘテロ原子のない飽和単環式炭化水素環系をいう。シクロアルキル基の典型例として、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルが挙げられる。

【0038】

本明細書中に使用される場合の「(シクロアルキル)アルキル」なる語は、1、2または3個のシクロアルキル基で置換されたアルキル基をいう。

【0039】

本明細書中に使用される場合の「ジアルキルアミノ」なる語は -NR₂ をいい、ここで各Rはアルキル基である。アルキル基は同じであっても異なってもよい。

20

【0040】

本明細書中に使用される場合の「ハロ」なる語は、Br、Cl、FおよびIまたはIをいう。

【0041】

本明細書中に使用される場合の「ハロアルコキシ」なる語は、酸素原子を通して親分子の一部に結合したハロアルキル基をいう。

【0042】

本明細書中に使用される場合の「ハロアルキル」なる語は、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されたアルキル基をいう。

【0043】

本明細書中に使用される場合の「ヘテロサイクリル」なる語は、窒素、酸素または硫黄より独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4員、5員または6員環をいう。4員環は二重結合がなく、5員環は0～2個の二重結合を有し、6員環は0～3個の二重結合を有する。

30

【0044】

本明細書中に使用される場合の「ヘテロサイクリルアルキル」なる語は、アルキル基を通して親分子の一部に結合したヘテロサイクリル基をいう。

【0045】

本明細書中に使用される場合の「ヒドロキシ」なる語は -OH をいう。

【0046】

本明細書中に使用される場合の「ヒドロキシアルキル」なる語は、アルキル基を通して親分子の一部に結合したヒドロキシ基をいう。

40

【0047】

本明細書中に使用される場合の「フェニルアルキル」なる語は、アルキル基を通して親分子の一部に結合したフェニル基をいう。

【0048】

本明細書中に使用される場合の「フェニルアルキルスルホニル」なる語は、スルホニル基を通して親分子の一部に結合したフェニルアルキル基をいう。

【0049】

本明細書中に使用される場合の「フェニルスルホニル」なる語は、スルホニル基を通し

50

て親分子の一部に結合したフェニル基をいう。

【0050】

本明細書中に使用される場合の「スルホニル」なる語は、 $-SO_2-$ をいう。

【0051】

本明細書中に使用される場合の「チオアルキル」なる語は、アルキル基を通して親分子の一部と結合したチオール基をいう。

【0052】

本明細書中に使用される場合の「チオール」なる語は、 $-SH$ をいう。

【0053】

不斉中心が本発明の化合物にあってもよい。本発明は、AAK1の阻害能を有する、すべての立体化学的異性体またはその混合物を包含すると理解すべきである。本発明の化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を有する市販の出発物質から合成的に調製するか、または混合したエナンチオマーの生成物を調製し、つづいてジアステレオマーの混合物に変換するなどの分離を行い、つづいて分離または再結晶化、クロマトグラフィー技法に付すか、あるいはエナンチオマーをキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離してもよい。個々の立体化学形態の出発化合物は市販されているか、あるいは当業者に公知の技法により製造かつ分割され得る。

10

【0054】

本発明の特定の化合物はまた、分離することのできる、安定した異なる立体構造の形態で存在してもよい。非対称の単結合の回りでは回転が制限されるため、例えば立体障害または環ひずみのため、ねじれの非対称は、異なる立体構造異性体の分離を可能とするかもしれない。本発明はこれらの化合物の各立体構造異性体およびその混合物を包含する。

20

【0055】

「本発明の化合物」なる語およびその等価表現は、式(I)の化合物およびその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマーまたは塩を包含するものとする。同様に、中間体への言及はその文脈が許す場合にはそれらの塩も包含するものとする。

【0056】

本発明は、本発明の化合物に存する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体としては、原子番号は同じであるが、質量数の異なるそのような原子が挙げられる。一般的な例示であり、限定されるものではないものとして、水素の同位体は二重水素および三重水素を包含する。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を包含する。同位体で標識される本発明の化合物は、一般に、当業者に公知の従来の方法により、あるいはそうでなければ利用される非標識の試薬の代わりに同位体で標識される適切な試薬を用いて、本明細書に記載の方法と同様の方法により、調製され得る。かかる化合物は、種々の使用の可能性があり、例えば生物学的活性の決定における標体および試薬として用いる可能性がある。安定した同位体の場合には、かかる化合物は、生物学的、薬理学的または薬物動態学的特性を有利に修飾する可能性がある。

30

【0057】

本発明の化合物は医薬的に許容される塩として存在しうる。本明細書中で使用される場合の「医薬的に許容される塩」なる語は、正当な医薬的判断の範囲内で、合理的な利益/危険の割合に見合うもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、患者の組織と接触して使用するのに適する、水または油に可溶的または分散的であり、その意図する使用に効果的である、本発明の化合物の塩または両性イオンの形態を意味する。塩は、適切な窒素原子と適切な酸を反応させることにより、化合物を最終的に単離かつ精製する間に、あるいは別々の操作の際に調製することができる。典型的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、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、酪酸塩、カンフル酸塩、カンフルスルホン酸塩；ジグルコン酸塩、ジ臭化水素酸塩、ジ塩酸塩、ジヨウ化水素酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、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、乳酸塩、マレイン酸

40

50

塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、スクシン酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。医薬的に許容される付加塩を形成するのに利用され得る酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸などの無機酸、およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、またはクエン酸などの有機酸が挙げられる。

【0058】

塩基付加塩は、カルボキシ基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩などの適切な塩基と、あるいはアンモニア、または有機第一、第二または第三アミンと反応させることにより、化合物を最終的に単離かつ精製する間に調製することができる。医薬的に許容される塩のカチオンとして、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、またはアルミニウム、ならびに非毒性のアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフエネチルアミン、およびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの四級アミンのカチオンが挙げられる。塩基付加塩を形成するのに有用な典型的な他の有機アミンとして、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、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

10

20

【0059】

本発明の一の実施態様は、アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ1(AAK1)をインビトロおよびインビボの両方で阻害する方法であって、AAK1を式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む方法を包含する。

【0060】

療法にて用いる場合に、治療上有効量の式(I)の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩を原料の化学物質として投与できる場合、活性成分を医薬組成物として付与することも可能である。従って、本発明は、治療上有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1種または複数の医薬的に許容される担体、希釈体または賦形剤を含む、医薬組成物をさらに提供する。

30

【0061】

特記されない限り、化合物の「治療上有効量」とは、疾患または症状の治療または管理において治療的利益を提供するのに、あるいは該疾患または症状に付随する1または複数の徴候を遅らせるか、最小とするのに十分な量である。「治療上有効量」なる語は、治療全体を改善するか、疾患または症状の徴候または原因を減少または回避するか、あるいは他の治療剤の治療的効能を強化する量を包含しうる。

【0062】

本明細書中で使用される場合の「治療上有効量」なる語は、疾患または症状の治療または管理において治療的利益を提供するのに、あるいは該疾患または症状に付随する1または複数の徴候を遅らせるか、最小とするのに十分な化合物の量をいう。化合物の「治療上有効量」は、治療剤を、単独で、あるいは他の治療剤と合わせた量であって、疾患または症状の治療または管理にて治療的利益を提供する量を意味する。「治療上有効量」なる語は、治療全体を改善するか、疾患または症状の徴候または原因を減少または回避するか、あるいは他の治療剤の治療的効能を強化する量を包含しうる。個々の活性成分を単独で投与して適用される場合には、該用語はその成分単独の量をいう。併合して適用される場合、該用語は、組み合わせ、連続して、または同時に投与されるかどうかで、その治療的効果をもたらす活性成分を合わせた量をいう。式(I)の化合物およびその医薬的に許容塩は上記されるとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、その受容者に有害でないという意味で許容されなければならない。本発明のもう一つ別の

40

50

態様によれば、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を 1 または複数の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と一緒に混合することを含む医薬製剤の調製方法も提供される。本明細書中で使用される場合の「医薬的に許容される」なる語は、正当な医薬的判断の範囲内で、合理的な利益 / 危険の割合に見合うもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、患者の組織と接触して使用するのに適し、その意図する使用に効果的である、それらの化合物、材料、組成物および / または剤形をいう。

【 0 0 6 3 】

医薬製剤は、単位用量に付き所定量の活性成分を含有する単位用量の形態にて投与されてもよい。疾患の予防および治療の単独療法においては、本発明の化合物を 1 日に付き体重 1 キログラム当たり約 0.01 と約 250 ミリグラム (「 m g / k g 」) の間にある用量レベルで、好ましくは約 0.05 と約 100 m g / k g 体重 / 日の用量レベルで投与するのが典型的である。典型的には、本発明の医薬組成物は、一日に約 1 ないし約 5 回投与されるか、あるいはまた連続注入で投与される。かかる投与は慢性または急性療法に使用され得る。担体と組み合わせて単一剤形を生成しうる活性成分の量は、治療される症状、その症状の重篤度、投与の回数、投与経路、使用される化合物の排泄速度、治療期間、ならびに患者の年齢、性別、体重および状態に応じて変化するであろう。好ましい単位投与製剤は、上記されるように、活性成分を日用量またはそれ以下の用量で、あるいはその適切なフラクションで含有する製剤である。治療は、該化合物の最適用量よりも実質的に少ない、少量で開始する。その後で、該投与量を、その状況下で最適な効果に達するまで、少しずつ増やしていく。一般に、化合物は、いずれの有害または有毒な副作用を生じさせることなく、一般にて効果的な結果をもたらすであろう濃度レベルで投与されるのが最も望ましい。

10

20

【 0 0 6 4 】

本発明の組成物が、本発明の化合物と、 1 または複数のさらなる治療剤または予防剤との組み合わせからなる場合、該化合物とさらなる薬剤とは共に、単独療法計画にて一般に投与される投与量の約 10 ~ 150 % の投与量レベルで、より好ましくは約 10 ~ 80 % の投与量レベルで投与されるのが一般である。

【 0 0 6 5 】

本発明の化合物は、 1 または複数のさらなる治療剤または予防剤と組み合わせて投与されてもよい。例えば、疼痛の治療に使用される場合、可能性のあるさらなる薬剤として、免疫抑制剤、抗炎症剤および / または疼痛の治療に使用される他の薬剤が挙げられる。

30

【 0 0 6 6 】

本発明の方法および組成物における使用に適する免疫抑制剤は当該分野にて公知の薬剤を包含する。例として、アミノプテリン、アザチオプリン、シクロスポリン A、D - ペニシリン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メトトレキサート、ミノクリン、ラパマイシン、スルファサラジン、タクロリムス (F K 5 0 6)、およびその医薬的に許容される塩が挙げられる。特定の免疫抑制剤がメトトレキサートである。

【 0 0 6 7 】

免疫抑制剤のさらなる例として、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプトまたはインフリキシマブなどの抗 T N F 抗体が挙げられる。他に、アナキンラなどのインターロイキン - 1 遮断剤が挙げられる。他はリツキシマブなどの抗 B 細胞 (C D 2 0) 抗体を包含する。他はアバタセプトなどの T 細胞活性化遮断剤を包含する。

40

【 0 0 6 8 】

他の免疫抑制剤として、ミコフェノール酸モフェチル (セルセプト (登録商標)) およびミコフェノール酸 (マイフォーティック (登録商標)) などのイノシンーリン酸脱水素酵素阻害剤が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

本発明の方法および組成物における使用に適する抗炎症薬は当該分野にて公知の薬剤を包含する。例として、グルココルチコイドおよび N S A I D が挙げられる。グルココルチ

50

コイドの例は、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン、デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、またはその医薬的に許容される塩を包含する。

【 0 0 7 0 】

NSAIDの例として、サリチラート（例えば、アスピリン、アモキシブリン、ベノリラート、コリンサリチル酸マグネシウム、ジフルニサル、ファイスラミン（faislamine）、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サルサラート、またはその医薬的に許容される塩）、アリアルアルカン酸（例えば、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、ブロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、ナブメトン、スリンドナク、トルメチン、またはその医薬的に許容される塩）、アリアルプロピオン酸（例えば、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、チアプロフェン酸、スプロフェン、またはその医薬的に許容される塩）、アリアルアントラニル酸（例えば、メクロフェナム酸、メフェナム酸、またはその医薬的に許容される塩）、ピラゾリジン誘導体（例えば、アザプロパゾン、メタミゾール、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、スルフィンプラゾン、またはその医薬的に許容される塩）、オキシカム（例えば、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、またはその医薬的に許容される塩）、COX-2 阻害剤（例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、またはその医薬的に許容される塩）、およびスルホンアニリド（例えば、ニメスリド、またはその医薬的に許容される塩）が挙げられる。

10

20

【 0 0 7 1 】

疼痛（神経因性疼痛または炎症性疼痛を含むが、これらに限定されない）の治療にて使用される他の薬剤は、プレガバリン、リドカイン、デュロキセチン、ガバペンチン、カルバマゼピン、カブサイシン、および他のセロトニン/ノルエピネフリン/ドパミン再取り込み阻害剤、および鎮静剤（オキシコンチン、モルヒネおよびコデインなど）などの薬剤を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 7 2 】

糖尿病、感染症（例えば、帯状ヘルペスまたはHIV感染症）またはがんなどの既知の疾患または症状により惹起される疼痛の治療にて、本発明の化合物は、その根幹をなす疾患または症状を対象とする1または複数のさらなる治療剤または予防剤と組み合わせて投与されてもよい。例えば、糖尿病性神経障害の治療に使用される場合、本発明の化合物は、1または複数の抗糖尿病薬、血糖降下薬、抗高脂血症薬/脂質低下薬、抗肥満薬、抗高血圧薬または食欲抑制薬と組み合わせて投与されてもよい。抗糖尿病薬の例として、ビグアニド（例、メトホルミン、フェンホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例、アカルボース、ミグリトール）、インスリン（インスリン分泌促進剤およびインスリン増感剤を含む）、メグリチニド（例、レバグリニド）、スルホニルウレア（例、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロロプロパミド、およびグリピジド）、ビグアニド/グリブリドの組み合わせ（例、グルコバンス）、チアゾリジンジオン（例、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン）、PPAR-アルファ作動剤、PPAR-ガンマ作動剤、PPAR-アルファ/ガンマ二元性作動剤、グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合蛋白の阻害剤（aP2）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）またはGLP-1受容体の他の作動剤、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害剤、およびナトリウム-グルコースのコトランスポーター2（SGLT2）阻害剤（例、ダバグリフロジン、カナグリフロジン、およびLX-4211）が挙げられる。

30

40

【 0 0 7 3 】

医薬製剤は、適切な経路による、例えば経口（バツカルまたは舌下を含む）、経直腸、経鼻、局所（バツカル、舌下、または経皮を含む）、経膈、または非経口（皮下、皮内、筋肉内、関節内、関節滑液嚢内、胸骨内、髄こう内、病変内、静脈内、または皮内注射ま

50

たは注入を含む)経路による投与用に適合させてもよい。かかる製剤は製薬の分野において公知のいずれの方法で、例えば活性成分と担体または賦形剤とを連結させることで調製されてもよい。経口投与または注射による投与が好ましい。

【0074】

経口投与に適合させる医薬製剤は、カプセルまたは錠剤；散剤または顆粒；水性または非水性液中溶液または懸濁液；可食性フォームまたはホイップ；または水中油型液エマルジョンまたは油中水型エマルジョンなどの個別の単位として提供されてもよい。

【0075】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与では、活性な薬物成分を、エタノール、グリセロール、水等などの経口用で非毒性の医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせることができる。散剤は、化合物を適当な大きさに細かく砕き、そして例えばデンプンまたはマンニトールなどの可食性炭水化物等の同様に細かく砕かれた医薬用担体と混合することにより調製される。矯味矯臭剤、保存剤、分散剤または着色剤もまた配合され得る。

10

【0076】

カプセルは、上記されるように、粉末の混合物を調製し、次に整形されたゼラチンのシースに充填することにより製造される。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固形ポリエチレングリコールなどの滑剤および滑沢剤を、充填操作の前に、該粉末の混合物に添加することができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加し、カプセルを摂取する際の医薬のバイオアベイラビリティを改善することもできる。

20

【0077】

その上、所望により、あるいは必要ならば、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤をその混合物に配合することもできる。適切な結合剤として、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータ-ラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然または人工ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール等が挙げられる。これらの剤形に使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤は、限定されるものではなく、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を包含する。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒またはスラグ化し、滑沢剤および崩壊剤を添加し、打錠することにより処方される。粉末混合物は、適宜細かく粉碎した化合物を、上記される希釈剤または基剤と一緒に混合して調製し、所望によりカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解抑制剤、四級塩などの吸収促進剤、および/またはベントナイト、カオリンまたはリン酸カルシウムなどの吸収剤と混合して調製してもよい。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカシアガム、またはセルロース性またはポリマー性材料の溶液などの結合剤で湿らし、スクリーンに押し通すことで造粒され得る。造粒に対する別法として、粉末混合物を錠剤機に通し、完全に形成されていないスラグを得、それを顆粒に切断することもできる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することで、顆粒を滑沢処理に付し、錠剤成形ダイにくっつかないようにすることもできる。次にその滑沢処理に付した混合物を錠剤に圧縮する。本発明の化合物はまた、易流動性の不活性な担体と合わせ、造粒またはスラグ化工程を介することなく、直接錠剤に圧縮することもできる。シェラックのシールコーティング剤、糖またはポリマー材料のコーティング剤、またはワックスのつや出しコーティング剤からなる透明または不透明な保護コーティング剤を施すこともできる。これらのコーティング剤に染料を加え、異なる単位剤形を区別することもできる。

30

40

【0078】

液剤、シロップまたはエリキシルなどの経口用流体は、一定量の剤形が所定量の化合物を含有するような、単位剤形にて調製され得る。シロップは化合物を適宜香味付けした水溶液に溶かすことで調製され、一方でエリキシルは非毒性ベヒクルの使用を介して調製さ

50

れ得る。エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤または乳化剤、保存剤、ペパーミント油または天然甘味剤、あるいはサッカリンまたは他の人工甘味剤等を添加することもできる。

【 0 0 7 9 】

適切な時に、経口投与用の投与単位製剤はマイクロカプセル化され得る。該製剤はまた、例えば、粒子状物質をポリマー、ワックス等でコーティングするか、そこに埋め込むことにより、調製され、放出を長期化または持続させることができる。

【 0 0 8 0 】

式 (I) の化合物、およびその医薬的に許容される塩はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソームデリバリーシステムの形態にて投与され得る。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質より形成され得る。

10

【 0 0 8 1 】

式 (I) の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、モノクローナル抗体を、その化合物の分子をカップリングさせる個々の担体として用いることによってもデリバリーされ得る。該化合物はまた、標的となりうる薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングしてもよい。かかるポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノールまたはパルミトイル (palitoyl) 残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンを包含し得る。さらには、該化合物を、薬物の放出の制御を達成するのに有用な一連の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリε-カプロラクトン (polepsilon caprolactone) 、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーにカップリングさせてもよい。

20

【 0 0 8 2 】

経皮投与に適合する医薬製剤は、受容者の表皮との密接な接触を長期にわたって維持することを意図とする個々のパッチとして付与されてもよい。例えば、活性成分は *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318において一般的に記載されるようにイオントホレシスにより、パッチからデリバリーされてもよい。

【 0 0 8 3 】

局所投与に適合する医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、液剤、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方されてもよい。

30

【 0 0 8 4 】

経直腸投与に適合する医薬製剤は、坐剤または浣腸剤として提供されてもよい。

【 0 0 8 5 】

経鼻投与に適合する医薬製剤 (担体が固体である) は、かぎたばこを吸い込むように、すなわち粉末の容器を鼻に近づけてそこから鼻腔を通して急速に吸入することで投与される、粒径が、例えば 2 0 ~ 5 0 0 ミクロンである一連の粉末 (a course powder) を包含する。鼻内スプレーまたは点鼻剤として投与するのに適する製剤 (担体が液体である) は活性成分の水性または油性溶液を包含する。

40

【 0 0 8 6 】

吸入投与に適合する医薬製剤は、種々の型の用量を計量した加圧エアロゾル、噴霧器または注入器によって作り出される微粒子のダストまたはミストを包含する。

【 0 0 8 7 】

経膣投与に適合する医薬製剤は、ベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供されてもよい。

【 0 0 8 8 】

非経口投与に適合する医薬製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質 (該製剤を意図する受容者の血液と等張にする物質) を含有してもよい水性または非水性滅菌注射液 ; および沈殿防止剤および増粘剤を含んでもよい水性または非水性滅菌懸濁液を包含す

50

る。該製剤は単位用量の容器または複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルまたはバイアルで提供されてもよく、かつ使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加だけを要件とする凍結して乾燥された（凍結乾燥の）条件にて貯蔵されてもよい。即席の注射溶液および懸濁液が滅菌粉末、顆粒および錠剤より調製されてもよい。

【0089】

上記に具体的に示される成分の他に、該製剤は目的とする製剤の型に関連する分野にて慣用的な他の薬剤を含んでもよいこと、例えば経口投与に適する製剤は矯味矯臭剤を含んでもよいことを理解すべきである。

【0090】

「患者」なる語は、ヒトおよび他の哺乳動物を包含する。

10

【0091】

特記しない限り、「管理する」、「管理している」および「管理」なる語は、疾患または障害に既に罹患している患者において特定の疾患または障害の再発を防止すること、および/または疾患または障害に罹患している患者が緩解し続ける時間を長くすることを包含する。該用語は疾患または障害の閾値、発展および持続期間を調整すること、または患者が疾患または障害に応答するように改変することを包含する。

【0092】

「治療する」なる語は：(i) 疾患、障害および/または症状に罹りやすくなっているかもしれないが、今のところ罹患していると診断されていない患者において、該疾患、障害または症状が発生することを防止すること；(ii) 疾患、障害または症状を阻害すること、すなわちその進行を阻止すること；および(iii) 疾患、障害または症状を和らげること、すなわち疾患、障害および/または障害の退行を惹起することという。

20

【0093】

本発明は、合成方法によって、あるいは代謝工程（ヒトまたは動物の体内にて（インビボにて）生じる工程を含む）により、またはインビトロにて生じる工程によって調製される場合の式(I)の化合物を包含するものとする。

【0094】

本願明細書にて、特に後記する具体的なスキームおよび実施例にて使用される略語は当業者に周知である。使用される略語のいくつかは次のとおりである：T o s M I C はトリメチルイソシアニドの；H A T U は O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートの；B O P はベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートの；E D C または E D C I は塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドの；T B T U は O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートの；T H F はテトラヒドロフランの；M e O H はメタノールの；D I E A または i - P r ₂ N E t は N, N-ジイソプロピルエチルアミンの；D M F は N, N-ジメチルホルムアミドの；M e はメチルの；P h はフェニルの；d b a はジベンジリデンアセトンの；E t O H はエタノールの；D M E は 1, 2-ジメトキシエタンの；T B A F はテトラブチルアンモニウムフルオリドの；T E A または E t ₃ N はトリエチルアミンの；A c はアセチルの；S P h o s は 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニルの；X P h o s は 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルの；d p p f は 1, 1'-ビス(ジフェニルホスファニル)フェロセンの；D M A P は N, N-ジメチルアミノピリジンの；N M P は N-メチルピロリドンの；B O C または B o c は tert-ブトキシカルボニルの；R T または r t または r . t は室温または保持時間の（文脈で明らかとされるであろう）の；t_R は保持時間の；D I B A L または D I B A L - H は水素化ジイソブチルアルミニウムの；T P A P は過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムの；N B S は N-ブロモスクシンイミドの；m i n は分の；h は時間の；M e C N または A C N はアセトニトリルの；T F A はトリフルオロ酢酸の；D E A はジエチルアミンの；L D A はリチウムジイソプロピルアミドの；D C M はジクロロメタンの；および P M H S はポリメチルヒドロシロキサンの略語である。

30

40

50

【 0 0 9 5 】

実施例

本発明は、この度、特定の実施態様（その範囲を限定することを意図としない）との関連で記載される。それどころか、本発明は、特許請求の範囲に含まれ得る、すべての変形、修飾および均等な発明にも及ぶ。かくして、特定の実施態様を含む以下の実施例は、本発明の一つの実施を説明するものであり、実施例は特定の実施態様の説明を目的とするためのものであり、最も有用であると考えられることを提供するために示されていると理解され、それによりその操作の記載および観念的態様が容易に理解される。

【 0 0 9 6 】

本発明の化合物は、このセクションに記載の反応および技法を用いて、ならびに当業者に公知の他の合成方法を用いて調製されてもよい。反応は、使用される試薬および材料に適切であり、変形を行うのに適する溶媒中でなされる。また、以下に記載の合成方法の記載において、提案されるすべての反応条件（溶媒の選択、反応温度、実験期間、および後処理操作を含む）は、その反応について標準的な条件であるとして選択され、当業者であれば容易に理解するものと解されるものである。分子の種々の位置に存する官能基は提案される試薬および反応と適合しうるものでなければならぬことは有機合成の分野における当業者であれば理解する。反応条件と不適合の置換基に対するかかる制限は当業者にとって明らかであり、その場合には別の方法を使用しなければならない。

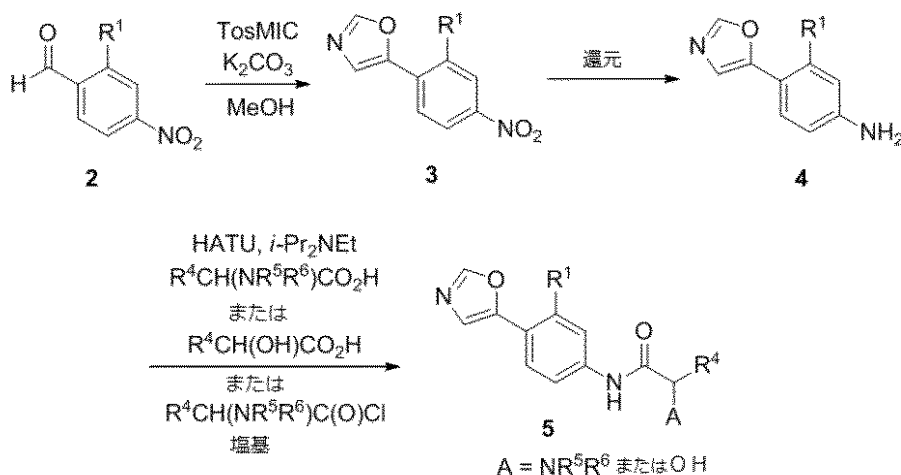
【 0 0 9 7 】

式 5 の化合物はスキーム 1 に示される方法で調製される。式 2 の化合物を、メタノールなどの溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、TosMIC と反応させて 5-フェニルオキサゾール 3 を得る。化合物 3 のニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、H₂ と Pd/C、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式 4 の化合物が得られる。式 4 の化合物を、アミンまたはアルコール基のいずれかを含有するカルボン酸と、HATU、BOP、EDC または TBTU などの標準的なペプチドカップリング試薬を用い、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、THF などの溶媒中にて 20 ~ 80 の温度でカップリングさせ、式 5 の化合物を形成する。別法として、式 4 の化合物は酸塩化物とカップリングして式 5 の化合物を形成しうる。

【 0 0 9 8 】

【 化 1 6 】

スキーム 1



【 0 0 9 9 】

式 (I) の化合物にて「Z」で称されるアミド側鎖が保護アミンまたは保護される他の官能基である場合、その保護基は、スキーム 2 に示されるように、基体を適切な試薬と反

応させ (Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.))、式 7 の化合物を得る。

【 0 1 0 0 】

【 化 1 7 】

スキーム 2



10

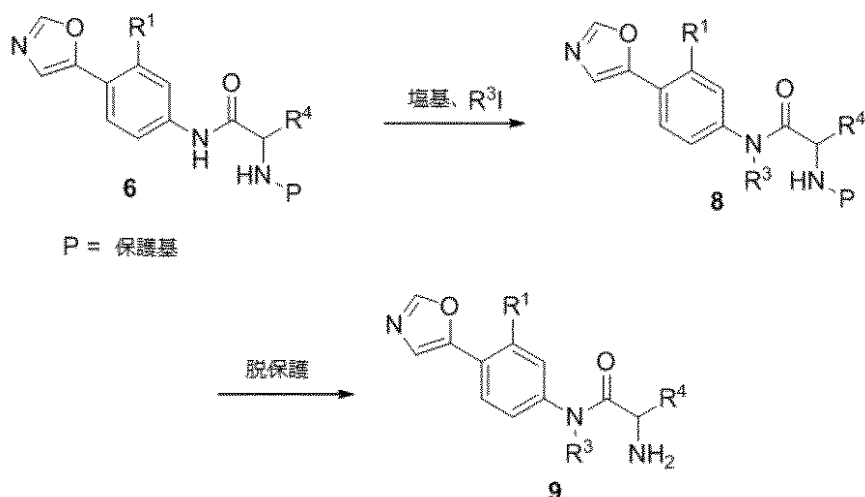
【 0 1 0 1 】

式 9 の化合物は、スキーム 3 に示されるように、式 6 の化合物を水酸化バリウムなどの塩基と、ハロゲン化アルキルなどのアルキル化剤の存在下、DMF などの溶媒中で反応させ、式 8 の化合物を形成することで調製される。次に、スキーム 2 に記載されるように、保護基を除去し、式 9 の化合物を得る。

【 0 1 0 2 】

【 化 1 8 】

スキーム 3



20

30

【 0 1 0 3 】

式 11 の化合物は、スキーム 4 に示されるように、式 6 の化合物を、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドまたは N-ヨードスクシンイミドなどのハロゲン化剤と、THF または DMF などの溶媒中で反応させ、式 10 の化合物を得ることで調製される。次に、スキーム 2 に記載されるように、保護基を除去し、式 11 の化合物を得る。

40

【 0 1 0 4 】

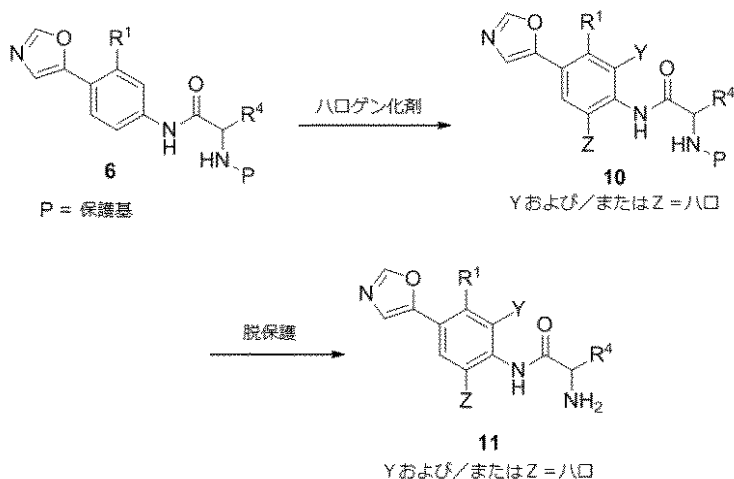
当業者であれば、式 (I) の化合物 (R^2 はオキサゾール-5-イル基以外の基を表す) における R^3 でのアルキル基の取り込みは、化合物 6 から 8 への変換について記載される条件を用いて実施され得ることが分かる。同様に、当業者であれば、式 (I) の化合物 (R^2 はオキサゾール-5-イル基以外の基を表す) における Y または Z のいずれかでの、あるいは Y および Z の両方でのハロ基の取り込みは、化合物 6 から 10 への変換について記載される条件を用いて実施され得ることが分かる。さらに、上記した工程は組み合わせて使用されてもよいことが理解される。例えば、式 8 の化合物または関連する化合物 (他の基がオキサゾール-5-イル基と置き換わってもよい) が一の試薬と反応して Y または Z のいずれかで、あるいは Y および Z の両方でハロゲンを取り込み得る。

50

【 0 1 0 5 】

【 化 1 9 】

スキーム4



10

【 0 1 0 6 】

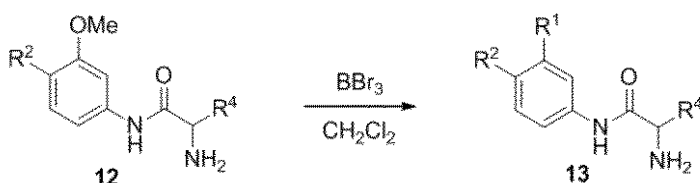
R¹ = OHである化合物は、スキーム5に示されるように、式12の化合物より調製され得る。

20

【 0 1 0 7 】

【 化 2 0 】

スキーム5



30

【 0 1 0 8 】

別法として、式7の化合物は、スキーム6に示される方法により調製される。化合物14をOrg. Syn. 1943; Collect. Vol. 2, pp441-443に記載の操作に従って調製し、その化合物14を酸および無水酢酸の存在下で酸化クロム(VI)で処理し、つづいて得られた中間体を硫酸および水性エタノールの混合液中で加熱する。化合物15を炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノールなどの溶媒中でTosMICと反応させて化合物16を得る。化合物16のニトロ基の還元は、限定されるものではないが、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズであって、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0ないし100の温度などの、臭素-炭素結合を切断しないであろう標準的条件を用いて達成され、化合物17を得る。化合物17をN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびTHFなどの溶媒の存在下、20~80の温度で、HATU、BOP、EDCまたはTBTUなどの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、化合物18を得る。また、化合物17は酸塩化物ともカップリングしうる。R¹にある臭素は、スズキ(Suzuki)反応、スチル(Stille)反応、またはネギシ(Negishi)反応などの当業者に周知の反応条件を含む、パラジウム触媒によるカップリング反応を用いることで他の置換基と所望により置き換えることができる。R¹に種々の置換基を組み込むための典型的な反応条件として、化合物18と、アリール、ヘテロアリール、メチルまたはビニル-ボロン酸との反応であって、炭酸ナトリウムなどの塩基、およびPd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、またはPdCl₂(PPh₃)₂などの触媒の存在下で、トルエン、ジクロロエタン、THF、DMF、メタノール、エタノール

40

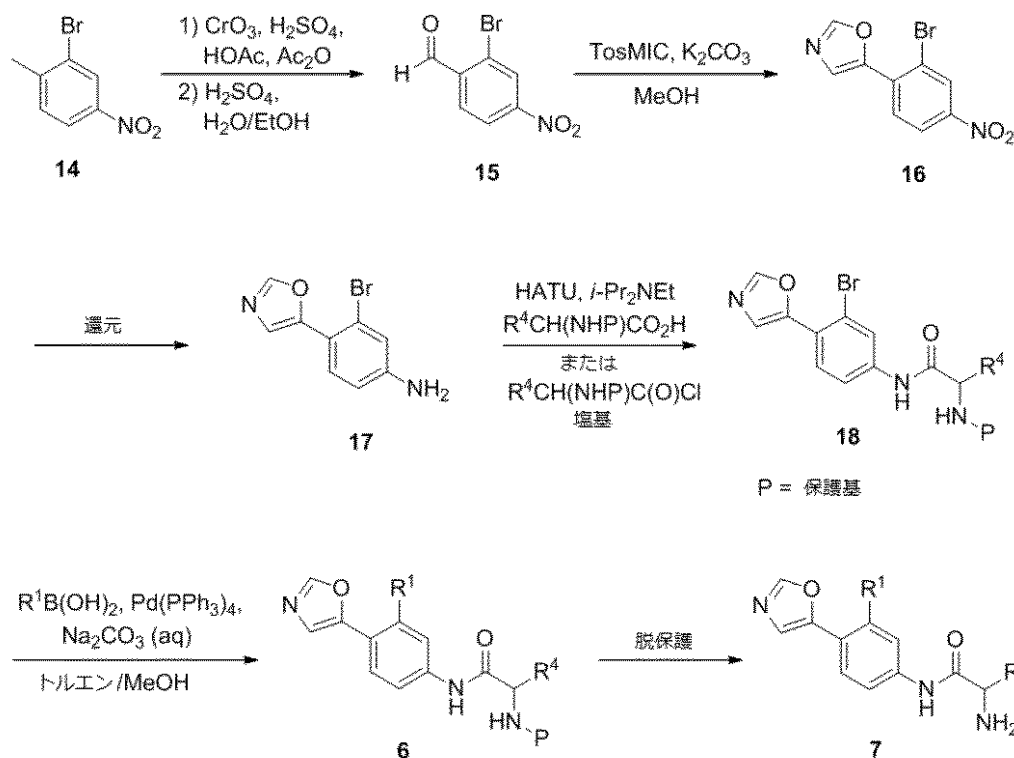
50

、水またはその組み合わせなどの溶媒中、20 ないし 150 の温度で反応させ、化合物 6 を得ることが挙げられる。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 7 の化合物を得る。

【0109】

【化21】

スキーム6



10

20

30

40

50

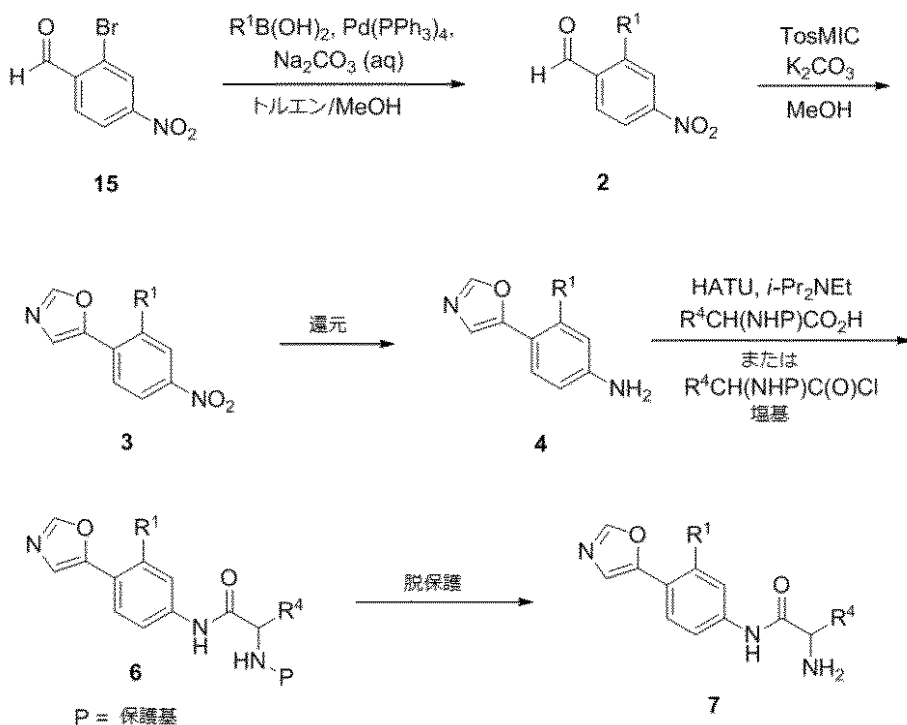
【0110】

あるいはまた、R¹に種々の置換基を有する式7の化合物はスキーム7に示されるように調製される。化合物15の臭素は、スズキ反応、スチル反応、またはネギシ反応などの当業者に周知の反応条件を含む、パラジウム触媒によるカップリング反応を用いることで他の置換基と置換される。R¹に種々の置換基を組み込むための典型的な反応条件として、化合物15と、アリール、ヘテロアリール、ビニルまたはメチル・ボロン酸との反応であって、炭酸ナトリウムなどの塩基、およびPd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、またはPdCl₂(PPh₃)₂などの触媒の存在下で、トルエン、ジクロロエタン、THF、DMF、メタノール、エタノール、水またはその組み合わせなどの溶媒中、20 ないし 150 の温度で反応させ、式2の化合物を形成することが挙げられる。そのカップリング反応は、反応混合物を標準的な実験室的方法を用いて加熱することで、あるいは反応混合物をマイクロ波で加熱することにより実施され得る。式2の化合物を、TosMICと、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノールなどの溶媒中で反応させて式3の化合物を得る。化合物3のニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、H₂とPd/C、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式4の化合物が得られる。R¹ = ビニルの場合、そのニトロ基のH₂およびパラジウム触媒での還元により、そのビニル基も還元され、R¹ = エチルの生成物が供給される。次に式4の化合物をN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびTHFなどの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDCまたはTBTUなどの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式6の化合物を得る。また、式4の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。次に保護基をスキーム2に記載されるように除去し、式7の化合物を得る。

【 0 1 1 1 】

【 化 2 2 】

スキーム 7



10

20

【 0 1 1 2 】

R¹ がエーテル結合した置換基を含有する式 2 4 の化合物は、スキーム 8 に示される方法により調製される。式 1 9 の化合物にあるメトキシ基は、その基体を、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはトルエンなどの極性非プロトン性溶媒中、- 7 8 ~ 8 0 の温度で、三臭化ホウ素などのルイス酸と反応させることで脱メチル化し、式 2 0 のフェノール中間体を形成する。該フェノールのアルキル化は、式 2 0 の化合物を、限定されるものではないが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基、および求電子剤と、DMF、THFまたはDMEなどの極性溶媒の存在下、0 ~ 1 5 0 の温度で反応させることで実施され、式 2 1 の化合物を得る。化合物 2 1 におけるニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 1 0 0 の温度で、H₂とPd/C、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式 2 2 の化合物が得られる。次に式 2 2 の化合物をN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびTHFなどの溶媒の存在下、2 0 ~ 8 0 の温度で、HATU、BOP、EDCまたはTBTUなどの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式 2 3 の化合物を形成する。また、式 2 3 の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 2 4 の化合物を得る。

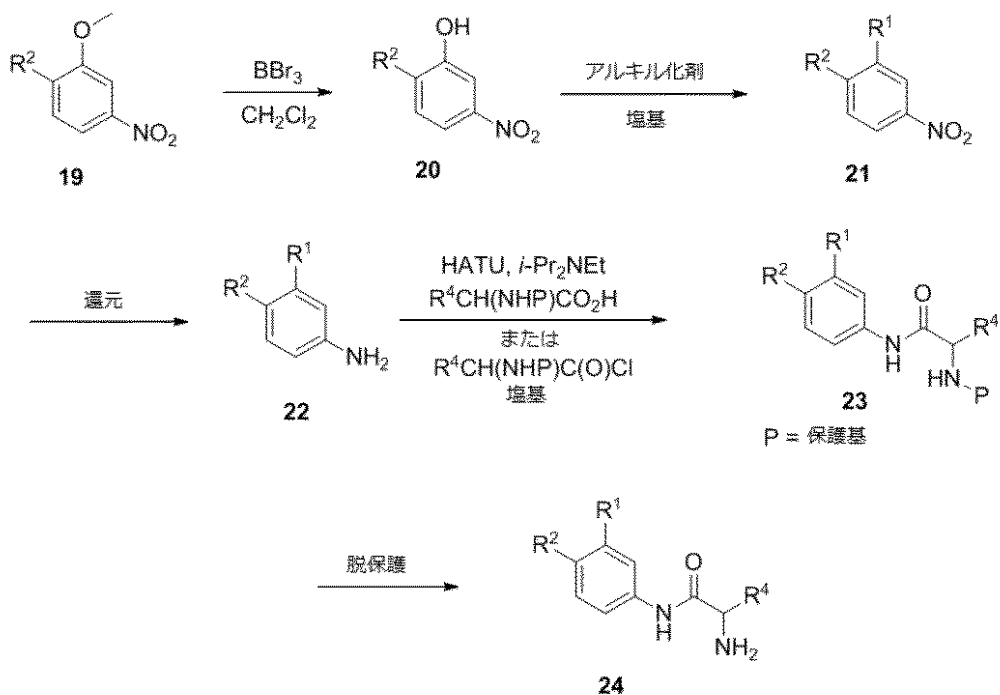
30

40

【 0 1 1 3 】

【化 2 3】

スキーム 8



10

20

【0114】

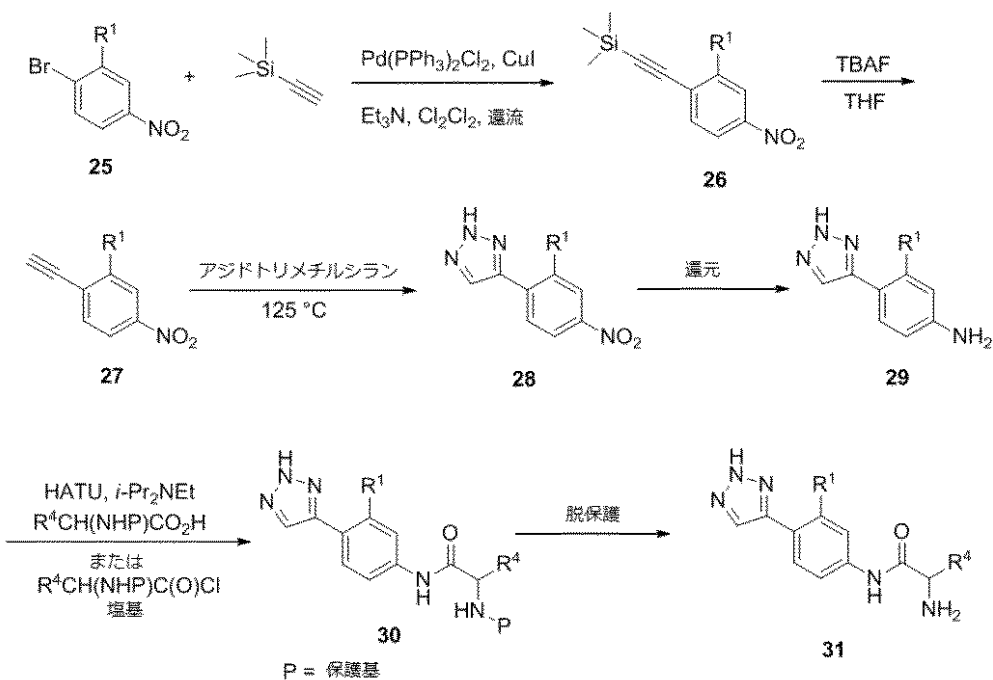
式 3 1 の化合物はスキーム 9 に示されるように調製される。化合物 2 5 をエチルトリメチルシランと、ヨウ化銅および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ならびにトリエチルアミンまたは N,N -ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、 CH_2Cl_2 または THF などの極性非プロトン性溶媒中でカップリングさせ、式 2 6 の化合物を得る。化合物 2 6 にあるトリメチルシリル基の除去は、化合物 2 6 を TBAF、HF、KF または酸などの試薬と反応させることにより達成される。得られた生成物をアジドトリメチルシランと反応させて式 2 8 の化合物を得る。化合物 2 8 にあるニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、 H_2 と Pd/C 、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式 2 9 の化合物が得られる。次に式 2 9 の化合物を N,N -ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基および THF などの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDC または TBTU などの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式 3 0 の化合物を形成する。また、式 2 9 の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 3 1 の化合物を得る。

30

【0115】

【化 2 4】

スキーム 9



10

20

【0116】

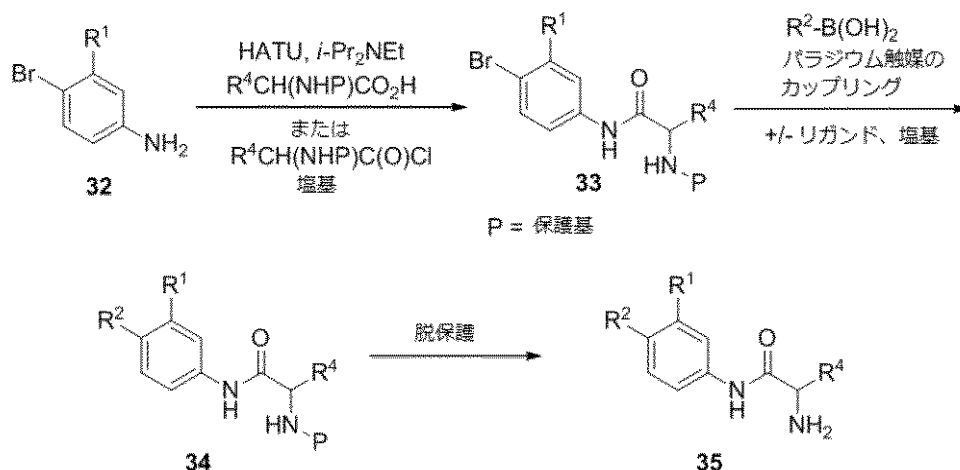
種々のアリールおよびヘテロアリール基は、以下のスキーム10 - 13に記載の方法を用いて、式(I)の化合物にある R^2 の位置に組み込まれる。スキーム10では、式32の化合物を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびTHFなどの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDCまたはTBTUなどの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式33の化合物を形成する。また、式32の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。式33の化合物を、アリールまたはヘテロアリールボロン酸と、 $\text{Pd(PPh}_3\text{)}_4$ または Pd(OAc)_2 などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、SPhosまたはXPhosなどのリガンドと共にまたは無しで、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度でカップリングさせ、式34の化合物を得る。そのカップリング反応は、反応混合物を標準的な実験室的方法を用いて加熱することで、あるいは反応混合物をマイクロ波で加熱することにより実施される。次に保護基をスキーム2に記載されるように除去し、式35の化合物を得る。

30

【0117】

【化 2 5】

スキーム 10



10

【0118】

別法として、スキーム 11 に示されるように、種々のアリールおよびヘテロアリール基が、まず式 25 の化合物をアリールまたはヘテロアリールボロン酸と、Pd(PPh₃)₄ または Pd(OAc)₂ などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、SPhos または XPhos などのリガンドと共にまたは無しで、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度でカップリングさせることで、式 35 の化合物にある R² の位置に組み込まれ、式 21 の化合物を得る。そのカップリング反応は、反応混合物を標準的な実験室的方法を用いて加熱することで、あるいは反応混合物をマイクロ波で加熱することにより実施される。R² を含むヘテロサイクルがその環内に NH 基を含有する式 21 の化合物は、所望により、DMF、DME、THF またはトルエンなどの極性非プロトン性溶媒の存在下、20 ~ 150 の温度で水素化ナトリウムなどの塩基、およびヨウ化アルキルまたは臭化アルキルなどのアルキル化剤を用いてその窒素がアルキル化されてもよい。化合物 21 にあるニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、H₂ と Pd/C、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式 22 の化合物が得られる。次に式 22 の化合物を N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基および THF などの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDC または TBTU などの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式 34 の化合物を形成する。また、式 34 の化合物は酸塩化物ともカップリングする。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 35 の化合物を得る。

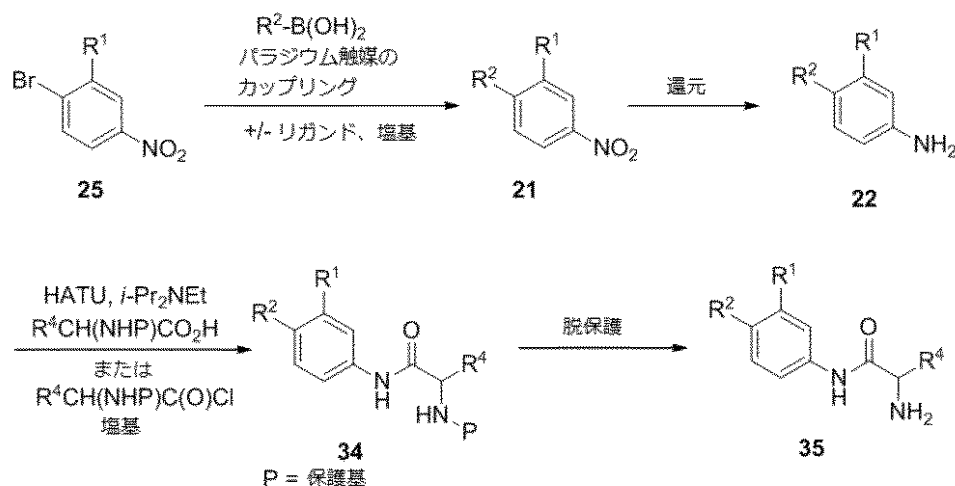
20

30

【0119】

【化 2 6】

スキーム 1 1



10

【 0 1 2 0】

あるいはまた、スキーム 1 2 に示されるように、式 3 5 の化合物は、カップリングパートナーの特性をリバーサさせる一の方法により調製される。式 3 3 の化合物は、該化合物 3 3 をビス(ピナコラト)ジボロンと、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ などのパラジウム触媒および酢酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、ジオキサン、THF またはトルエンなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度で反応させることにより、その対応するボロン酸エステルに変換される。式 3 6 の化合物と、ハロゲン化アリールまたはヘテロアリールとの、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ などのパラジウム触媒および炭酸セシウム、リン酸カリウムまたは酢酸カリウムなどの塩基の存在下、DMF またはジオキサンなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度でのカップリングにより式 3 4 の化合物を得る。該カップリング反応は、反応混合物を標準的な実験室的方法を用いて加熱することにより、または該反応混合物をマイクロ波で加熱することにより実施される。当業者であれば、化合物 3 6 に対応するアリールスズ中間体が調製され、スチルカップリングによく使用される条件を用いるカップリング反応にて使用されて式 3 4 の化合物を形成することを認識するであろう。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 3 5 の化合物を得る。

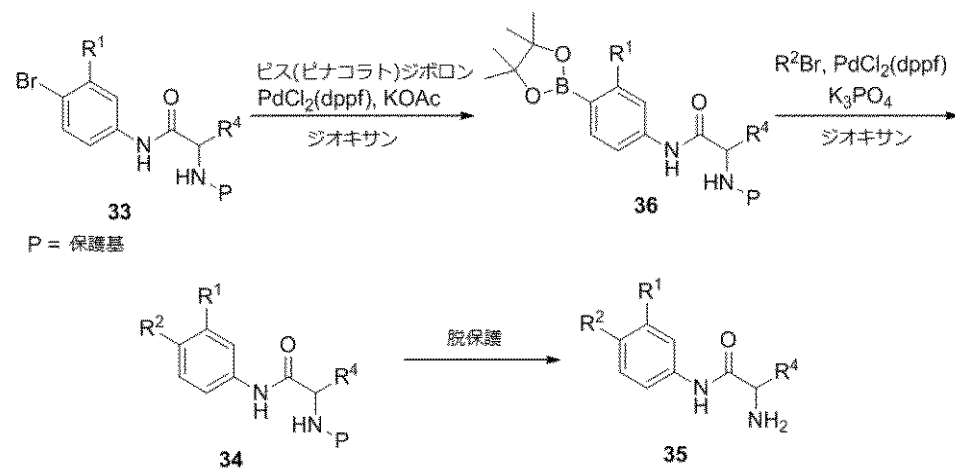
20

30

【 0 1 2 1】

【化 2 7】

スキーム 1 2



40

【 0 1 2 2】

50

また、スキーム 1 3 に示されるように、式 3 5 の化合物は、式 2 5 の化合物をビス（ピナコラト）ジボロンと、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ などのパラジウム触媒および酢酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、ジオキサン、THF またはトルエンなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度で反応させることにより、該化合物 2 5 をまずその対応するボロン酸エステル 3 7 に変換することによって調製される。あるいはまた、式 2 5 の化合物は、該化合物 2 5 をヘキサメチルジスズと、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ などのパラジウム触媒の存在下、ジオキサンなどの溶媒中、50 ~ 150 の温度で反応させることにより、対応するアルキルスズ 3 7 に変換され得る。式 3 7 の化合物と、ハロゲン化アリールまたはヘテロアリールとの、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ などのパラジウム触媒および炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウムまたは酢酸カリウムなどの塩基の存在下、テトラブチルアンモニウムブロミドを添加して、または添加することなく、DMF またはジオキサンなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度でのカップリングにより式 2 1 の化合物を得る。式 2 1 の化合物を Deng ら (Org. Lett. 2009, 11, 345-347) の方法に従って合成する場合、パラジウム触媒の他に dppf および CuCl などの添加剤も使用される。該カップリング反応は、反応混合物を標準的な実験室的方法を用いて加熱することにより、または該反応混合物をマイクロ波で加熱することにより実施される。化合物 2 1 にあるニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、 H_2 と Pd/C 、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式 2 2 の化合物が得られる。次に式 2 2 の化合物を N,N -ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基および THF などの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDC または TBTU などの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式 3 4 の化合物を形成する。また、式 2 2 の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 3 5 の化合物を得る。

10

20

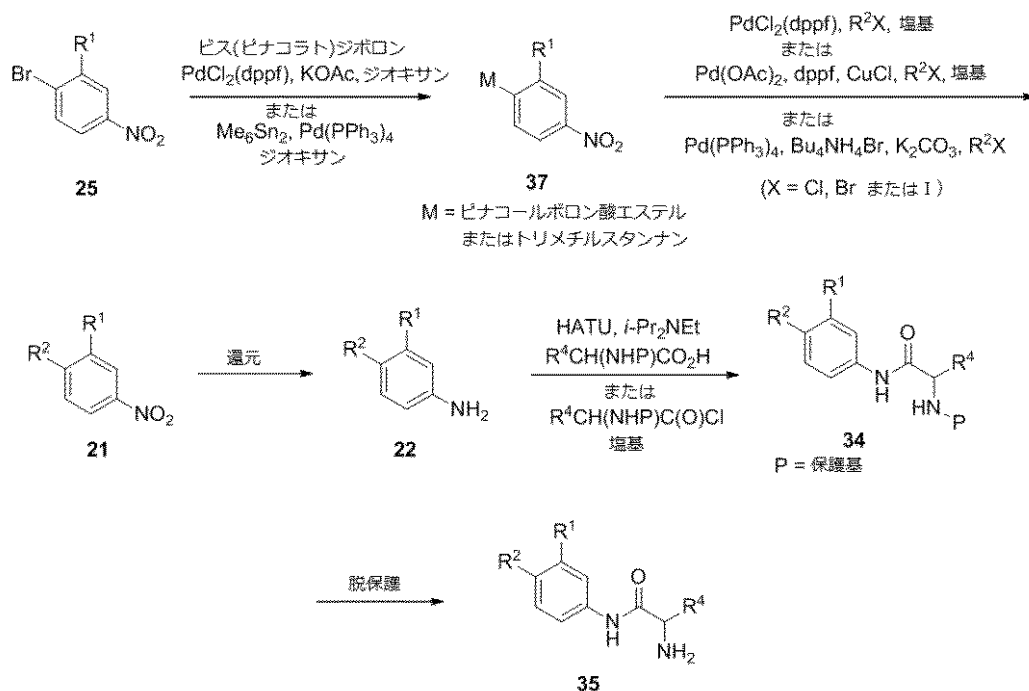
30

40

【 0 1 2 3 】

【 化 2 8 】

スキーム 1 3



【 0 1 2 4 】

R^2 がヘテロアリール基であり、窒素原子を介して中心にあるフェニル環に結合する式 3 5 の化合物の調製に使用される中間体はスキーム 1 4 に記載の方法により調製される。

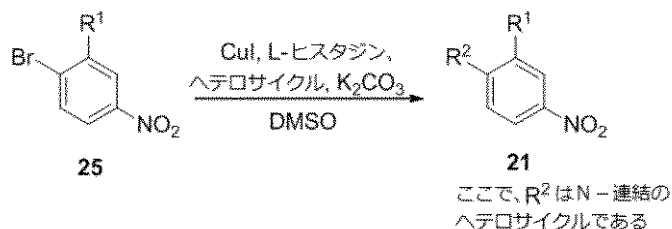
50

式 2 5 の化合物を、Shreedharら (J. of Mol. Catalysis A: Chemical 2007, 265, 183-185) に記載されるように、含窒素ヘテロ環 (その環中にプロトン化される窒素がある (例、イミダゾール))、ヨウ化銅、L-ヒスタジンおよび炭酸カリウムと DMSO 中で反応させる。該混合物を 100 で加熱し、式 2 1 の化合物を得る。式 3 5 の化合物は、スキーム 1 3 に記載されるように式 2 1 の化合物より調製される。

【 0 1 2 5 】

【 化 2 9 】

スキーム 1 4



10

【 0 1 2 6 】

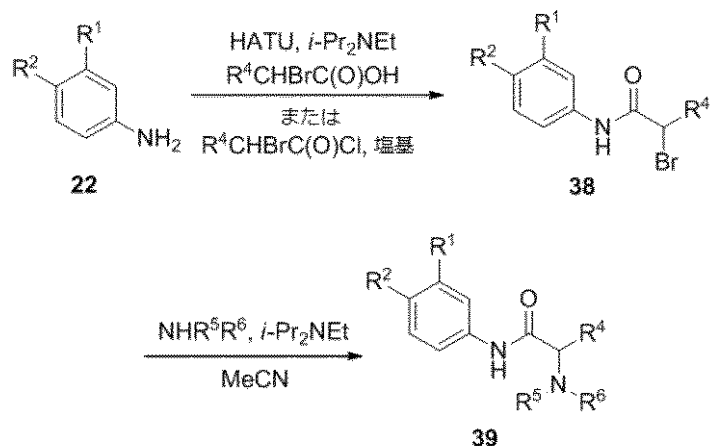
式 (I) の化合物 (置換基「X」がモノまたはジ置換アミンを含有する) はスキーム 1 5 に示される方法に従って調製され得る。式 2 2 の化合物を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基および THF などの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDC または TBTU などの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせて式 3 8 の化合物を形成する。また、式 2 2 の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。式 3 8 の化合物にある臭素は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、DMF、アセトニトリル、アセトン、THF または DMSO などの極性溶媒中、25 ~ 120 の温度で、アミンと置き換えられ、式 3 9 の化合物を形成する。R⁵ または R⁶ のいずれかが保護されている官能基を有する場合、その保護基は、Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.) に記載されるように、基体を適切な試薬と反応させることで除去される。

20

【 0 1 2 7 】

【 化 3 0 】

スキーム 1 5



40

【 0 1 2 8 】

式 4 5 の化合物はスキーム 1 6 に示される方法により調製され得る。式 2 5 の化合物を、ヘテロアリールボロン酸と、Pd(PPh₃)₄、(PPh₃)₂PdCl₂ または Pd(OAc)₂ などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、SPhos または XPhos などのリガ

50

ンドと共にまたは無しで、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度でカップリングさせ、式40の化合物を得る。そのカップリング反応は、反応混合物を標準的な実験室的方法を用いて加熱することで、あるいは反応混合物をマイクロ波で加熱することにより実施される。式41の化合物はブッフバルト (Buchwald) 反応を用いてアダクト40より形成され得る。この反応は、酢酸パラジウム (II) などのパラジウム触媒、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンなどのホスフィンリガンド、およびナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下、トルエン、ジオキサンまたはTHFなどの溶媒中、20 ~ 180 の温度で実施され得る。種々のパラジウム触媒、ホスフィンリガンド、および塩基を用いてこの変換がなされ得ることが理解される。この反応に使用され得る種々の条件の概要は、サリーおよびブッフバルト (SurryおよびBuchwald) (Chem. Sci. 2011, 2, 27-50) にて詳説されている。化合物41にあるニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、H₂とPd/C、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式42の化合物が得られる。次に式42の化合物をN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびTHFなどの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDCまたはTBTUなどの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式43の化合物を形成する。また、式42の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。ベンジル基の除去は、限定されるものではないが、H₂とPd/C、またはギ酸アンモニウムとPd/Cなどの条件を用いて達成され、化合物44が得られる。次に保護基をスキーム2に記載されるように除去し、式45の化合物を得る。

10

20

30

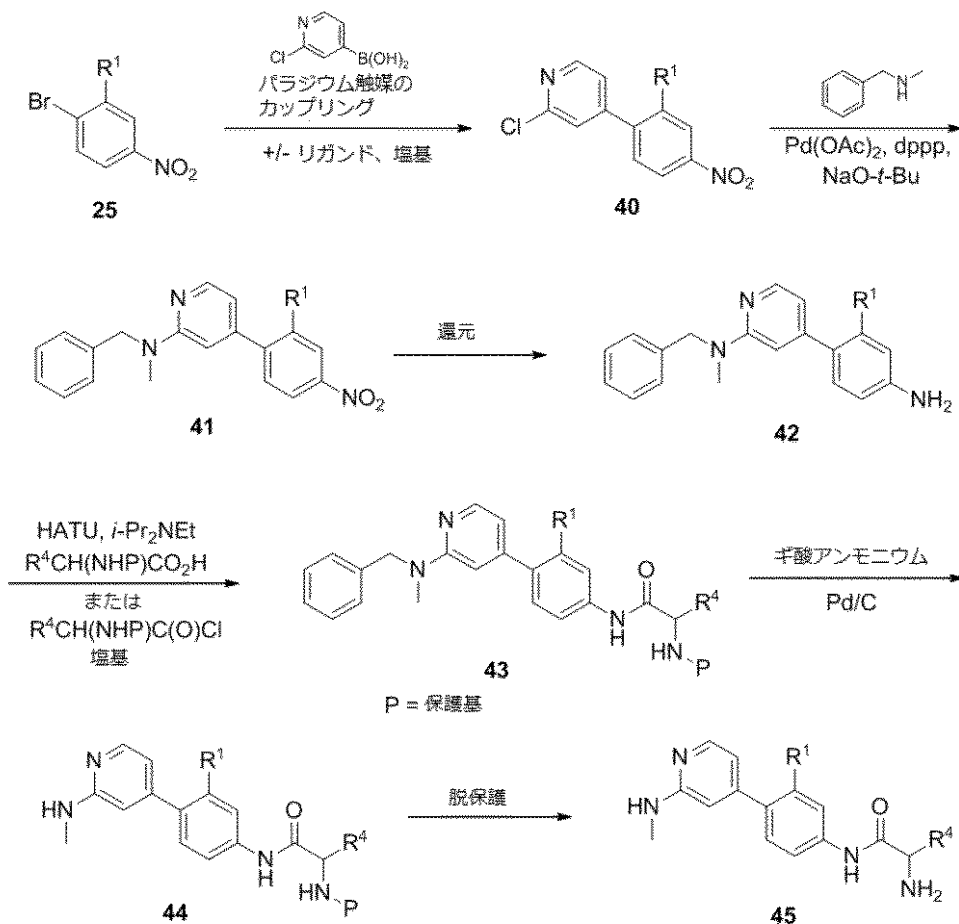
40

50

【0129】

【化31】

スキーム16



【 0 1 3 0 】

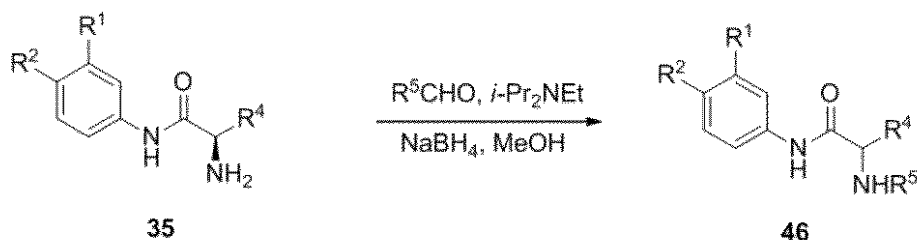
式 4 6 の化合物 (R^5 = アルキル) の場合には、スキーム 1 7 に示される方法により、アミンがアルキル化され得る。式 3 5 の化合物はスキーム 1 および 2 に記載の反応経路により調製され得る。アルキル化は、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、メタノールまたはエタノールなどの溶媒中、20 ~ 100 の温度で化合物 3 5 をアルデヒドと反応させることで行われる。その後で水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を添加し、式 4 6 の化合物 (R^5 = アルキル) を得る。

【 0 1 3 1 】

【 化 3 2 】

10

スキーム 1 7



【 0 1 3 2 】

20

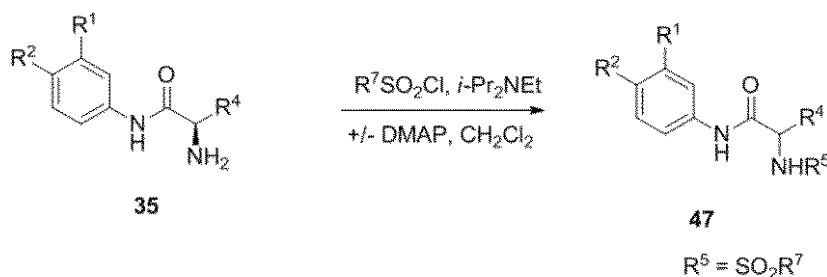
式 4 7 の化合物 (R^5 = スルホンアミド) の場合には、スルホンアミドはスキーム 1 8 に示される方法により形成され得る。式 3 5 の化合物はスキーム 1 および 2 に記載の反応経路により調製され得る。その反応は、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、ジクロロメタン、ジクロロエタン、THFまたはトルエンなどの溶媒中、20 ~ 100 の温度で化合物 3 5 を塩化スルホニルと反応させることで行われ得る。該反応はDMA Pなどの反応を促進するのに使用される物質と共にまたは無しでなされ、式 4 7 の化合物 ($R^5 = \text{SO}_2 R^7$) を得ることができる。

【 0 1 3 3 】

【 化 3 3 】

30

スキーム 1 8



【 0 1 3 4 】

40

式 (I) の化合物 ($R^1 = \text{OMe}$ 、 $R^2 = \text{オキサゾール-5-イル}$ 、および $Z = \text{F}$) は、スキーム 1 9 に示される方法に従って調製され得る。該フェノールのアルキル化は、式 4 8 の化合物を、限定されるものではないが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基、およびヨウ化メチルなどの求電子剤と、DMF、THFまたはDMEなどの極性溶媒の存在下、0 ~ 150 の温度で反応させることで実施され、式 4 9 の化合物を得る。化合物 4 9 の R^1 にある臭素は、スズキ反応、スチル反応、またはネギシ反応などの当業者に周知の反応条件を含む、パラジウム触媒によるカップリング反応を用いることでビニル基と置換される。反応条件は、化合物 4 9 と、2, 4, 6-トリビニル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリン・ピリジン複合体とを、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

50

4、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、または $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ などの触媒の存在下、トルエン、ジクロロエタン、THF、DMF、メタノール、エタノール、水またはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度で反応させ、化合物50を形成することを包含する。化合物50にあるオレフィンを、2,6-ルチジンの存在下で四酸化オスミウムおよび過ヨウ素酸ナトリウムを用いて、あるいはオゾンを用いて酸化し、式51の化合物を得た。化合物51をTosMICと、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノールなどの溶媒中で反応させて化合物52を得た。化合物52にあるニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、 H_2 とPd/C、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式53の化合物が得られる。式53の化合物をN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびTHFなどの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDCまたはTBTUなどの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式54の化合物を形成する。また、式53の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。次に保護基をスキーム2に記載されるように除去し、式55の化合物を得る。

10

20

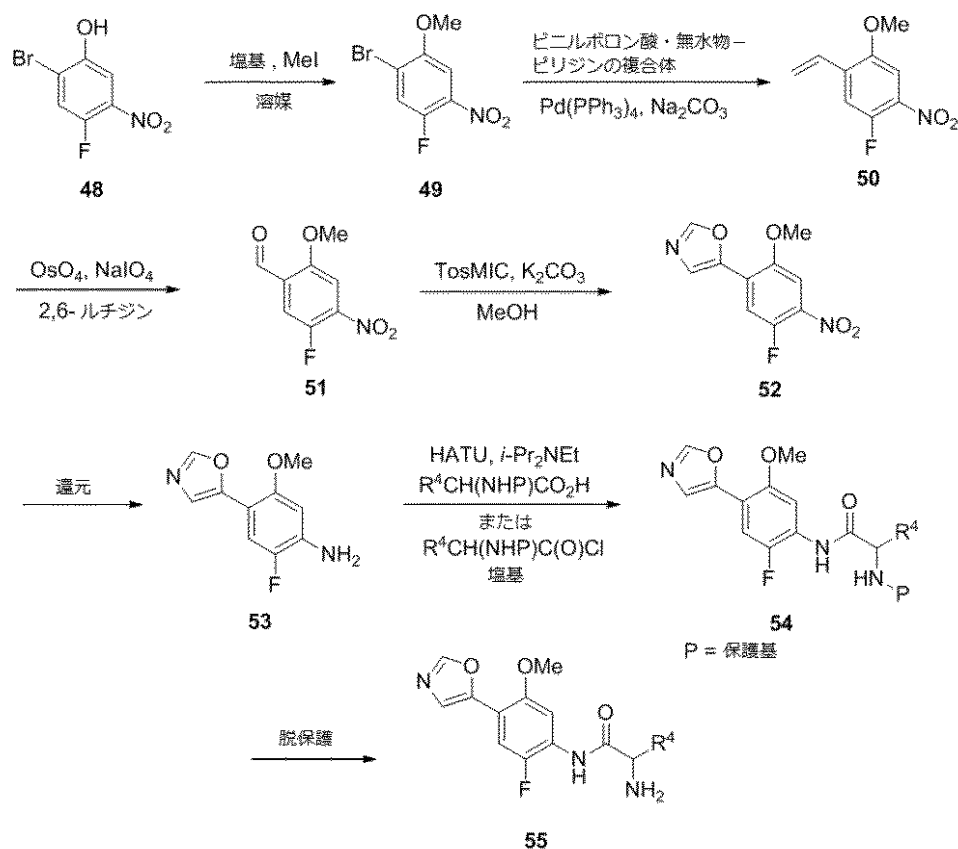
30

40

【0135】

【化34】

スキーム19



【0136】

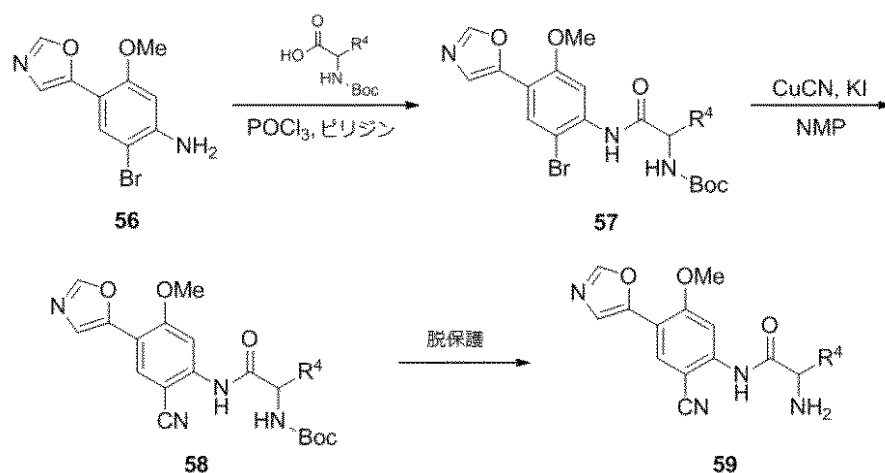
式(I)の化合物($\text{R}^1 = \text{OMe}$ 、 $\text{R}^2 = \text{オキサゾール-5-イル}$ 、および $\text{Z} = \text{CN}$)はスキーム20に示される方法に従って調製され得る。式56の化合物(Dyke, H. J.ら、PCT国際出願(2003)、WO2003053958A1、2003年7月3日の記載に基づき調製)を、オキシ塩化リンおよびピリジンの存在下、-10 ~ 50 の温度でカルボン酸とカップリングさせ、式57の化合物を形成させる。次に式57の化合物をCuCNおよびKIとNMPなどの溶媒中にて160 で反応させて式58の化合物を得る。次に保護基をスキーム2に記載されるように除去し、式59の化合物を得る。

【0137】

50

【化 3 5】

スキーム 20



10

【0138】

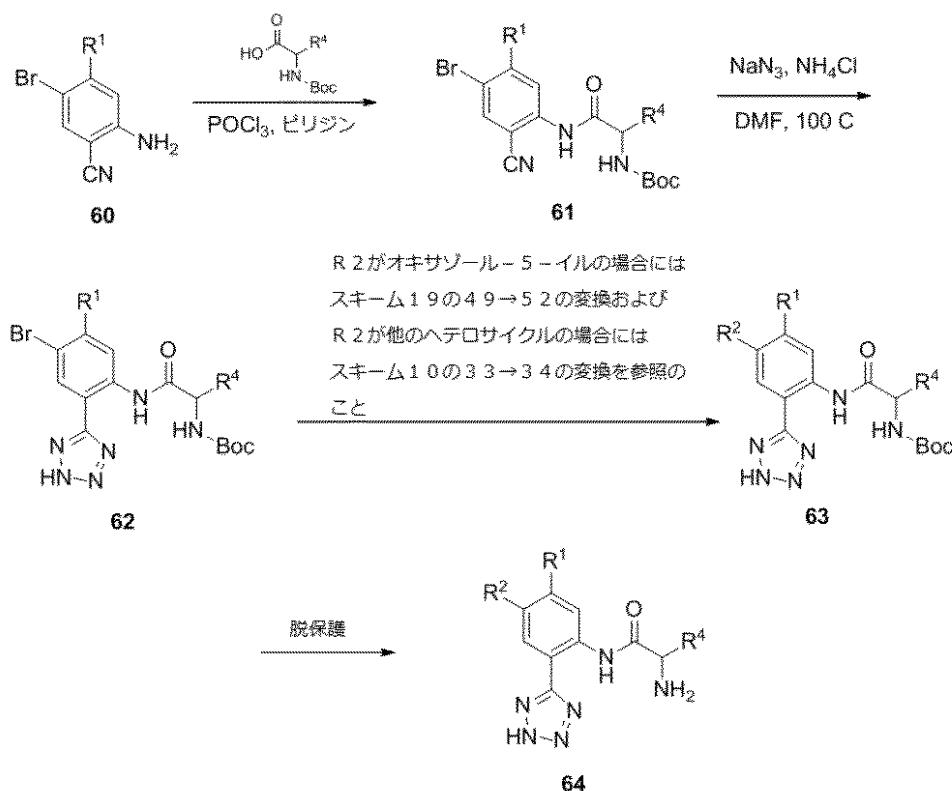
式(I)の化合物($Z = 2H$ -テトラゾール-5-イル)は、スキーム21に示される方法に従って調製され得る。式60の化合物(ベックマン(Buchmann)ら、PCT国際出願2010009845の記載に基づき調製)をカルボン酸と、オキシ塩化リンおよびピリジンの存在下、 $-10 \sim 50$ の温度でカップリングさせて式61の化合物を形成させる。式62の化合物は、DMFなどの溶媒中、アジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムの存在下にて化合物61を100で加熱することで形成される。式63の化合物は、 $R^2 = \text{オキサゾール-5-イル}$ の場合に化合物49を52に変換するためにスキーム19に記載される3工程からなる操作か、または $R^2 = \text{種々の他のヘテロサイクル}$ である場合に化合物33を34に変換するための操作(スキーム10)のいずれかを用いて形成される。次に保護基をスキーム2に記載されるように除去し、式64の化合物を得る。

20

【0139】

【化 3 6】

スキーム 2 1



10

20

【0140】

式 (I) の化合物 ($\text{R}^1 = \text{OMe}$ 、 $\text{R}^2 = \text{オキサゾール-5-イル}$ 、および $\text{Z} = \text{アリール}$ または ヘテロアリール) は、スキーム 22 に示される方法に従って調製され得る。式 57 の化合物 (スキーム 20 の記載に従って調製) は、該化合物 57 をビス (ピナコラト) ジボロンと、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ などのパラジウム触媒および酢酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、ジオキサン、THF またはトルエンなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度で反応させることにより、その対応するボロン酸エステル 65 に変換される。式 65 の化合物と、ハロゲン化アリールまたはヘテロアリールとの、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ または $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ などのパラジウム触媒および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、SPhos または XPhos などのリガンドと共にまたは無しで、DME、DMF、トルエン、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20 ~ 150 の温度でのカップリングにより式 66 の化合物を得る。該カップリング反応は、反応混合物を標準的な実験室的方法を用いて加熱することにより、または該反応混合物をマイクロ波で加熱することによりなされる。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 67 の化合物を得る。

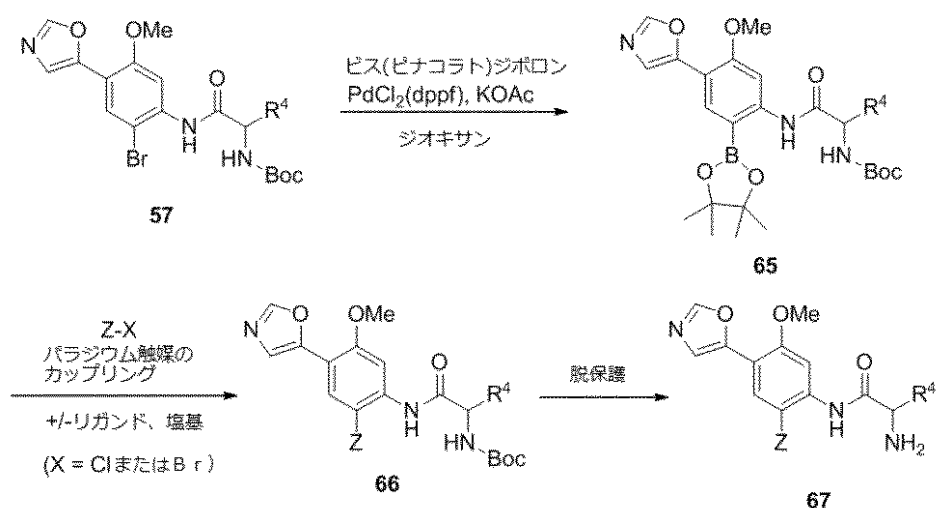
30

40

【0141】

【化 3 7】

スキーム 2 2



10

【 0 1 4 2】

式 (I) の化合物 ($R^1 = \text{OMe}$ 、 $R^2 = \text{オキサゾール-5-イル}$ 、および $Z = \text{オキサゾール-5-イル}$) は、スキーム 23 に示される方法に従って調製され得る。化合物 56 (Dyke, H. J. ら、PCT 国際出願 (2003)、WO 2003 053958 A1、2003 年 7 月 3 日によって記載されるように調製) のアニリン窒素を保護し、化合物 68 を得る。適切な保護基は「有機合成における保護基」(Greene、Wuts; 第 3 版、1999、John Wiley & Sons, Inc.) の記載に従って選択されてもよい。好ましい保護基は p-メトキシベンジル基である。化合物 56 を水素化ナトリウムなどの塩基および 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンと DMF または THF などの溶媒中で反応させると化合物 68 の形成がもたらされる。式 69 の化合物は、化合物 49 を 52 に変換するためにスキーム 19 に記載される 3 工程の操作を用いて形成される。化合物 69 にある保護基は、基体を、「有機合成における保護基」(Greene、Wuts; 第 3 版、1999、John Wiley & Sons, Inc.) に記載されるような適切な試剤で、好ましくは TFA で処理することにより除去され、式 70 の化合物を得ることができる。式 70 の化合物をオキシ塩化リンおよびピリジンの存在下にて -10 ~ 50 の温度でカルボン酸とカップリングさせて式 71 の化合物を形成する。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 72 の化合物を得る。

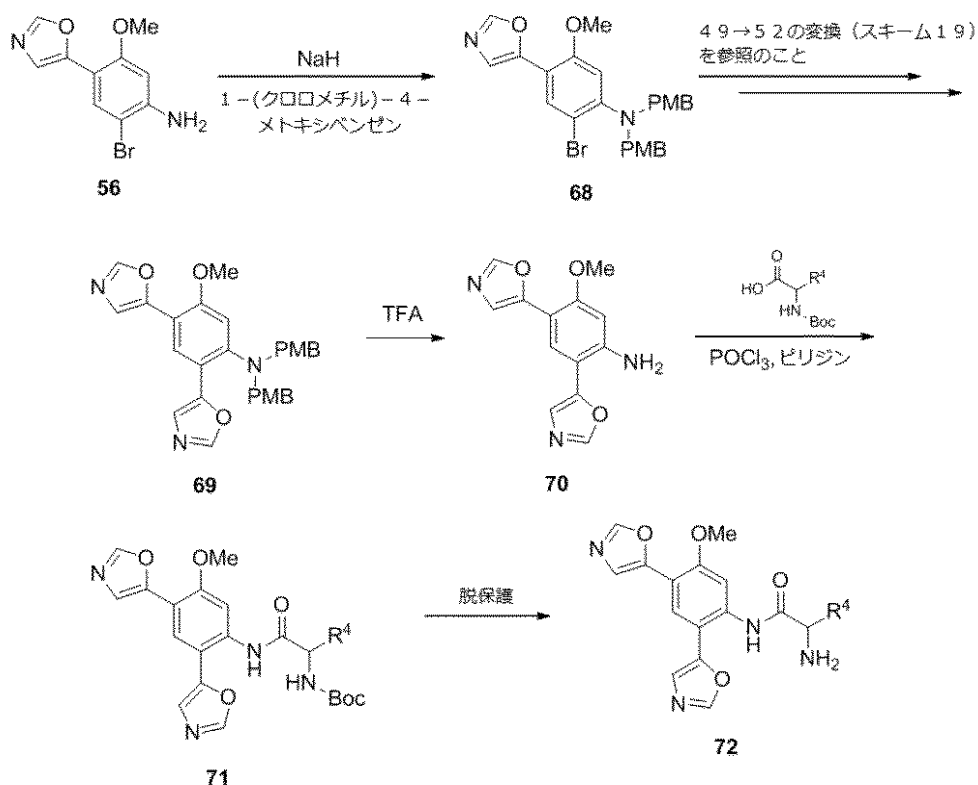
20

30

【 0 1 4 3】

【化 3 8】

スキーム 2 3



10

20

【0144】

式 (I) の化合物 ($R^1 = F$ 、 $R^2 = \text{オキサゾール-5-イル}$ 、および $Z = \text{OMe}$) はスキーム 24 に示される方法により調製され得る。化合物 73 にあるカルボン酸は、DIBAL または水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤を用い、THF などの溶媒中で還元されてもよい。その後で、得られたアルコールを、スワーン (Swern) 酸化、TPAP、二酸化マンガン、デス・マーチン (Dess-Martin) ・ペルヨージナンまたは三酸化クロムなどの酸化剤または条件で酸化し、化合物 74 を得てもよい。化合物 74 と TosMIC との反応を、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノールなどの溶媒で行い、5-フェニルオキサゾール 75 を得る。ニトロ基に対してオルト位にあるフルオロの置換は、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノール中にて 50 ~ 120 の温度で化合物 75 を加熱することによって行うことができる。化合物 76 にあるニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、 H_2 と Pd/C、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いて達成され、式 77 の化合物が得られる。式 77 の化合物を N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基および THF などの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDC または TBTU などの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式 78 の化合物を形成する。また、式 77 の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 79 の化合物を得る。

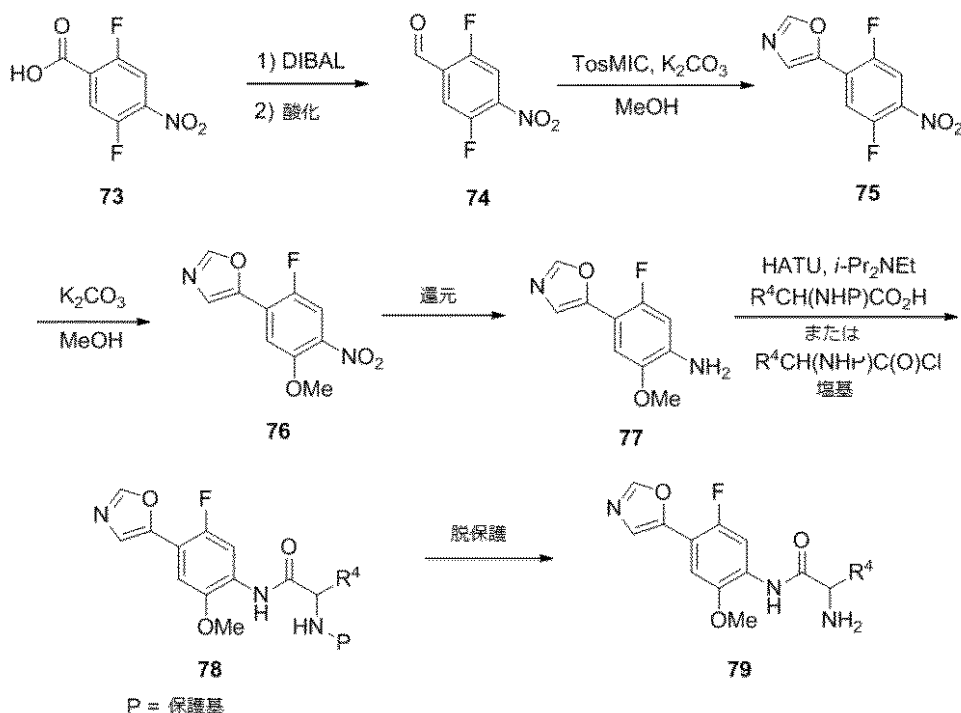
30

40

【0145】

【化 3 9】

スキーム 2 4



10

20

【 0 1 4 6】

式 (I) の化合物 ($R^1 = \text{CN}$ 、および $R^2 = \text{オキサゾール-5-イル}$) はスキーム 2 5 に示される方法により調製され得る。化合物 8 1 は、化合物 8 0 (Iwanowicz, Edwin J. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2059 に記載の 2 工程で調製) を TosMIC と、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノールなどの溶媒中で反応させることにより化合物 8 0 より合成された。化合物 8 1 をシアン化カリウムおよび塩化トリブチルスズと一緒に、触媒のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) の存在下、70 ~ 120 の温度で、アセトニトリル、THF またはジオキサンなどの溶媒中で加熱し、式 8 2 の化合物を得る。化合物 8 2 にあるニトロ基の還元は、限定されるものではないが、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、0 ~ 100 の温度で、 H_2 と Pd/C、亜鉛を塩化アンモニウムと一緒に、または塩化スズなどの標準条件を用いてなされ、式 8 3 の化合物が得られる。あるいはまた、化合物 8 2 にあるニトロ基の還元は、化合物 8 2 をポリメチルヒドロシロキサンおよび水性 KF と、触媒の酢酸パラジウムの存在下、THF などの溶媒中、 H_2 雰囲気下で行われうる。式 8 3 の化合物を N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基および THF などの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDC または TBTU などの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式 8 4 の化合物を形成する。また、式 8 3 の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。次に保護基をスキーム 2 に記載されるように除去し、式 8 5 の化合物を得る。

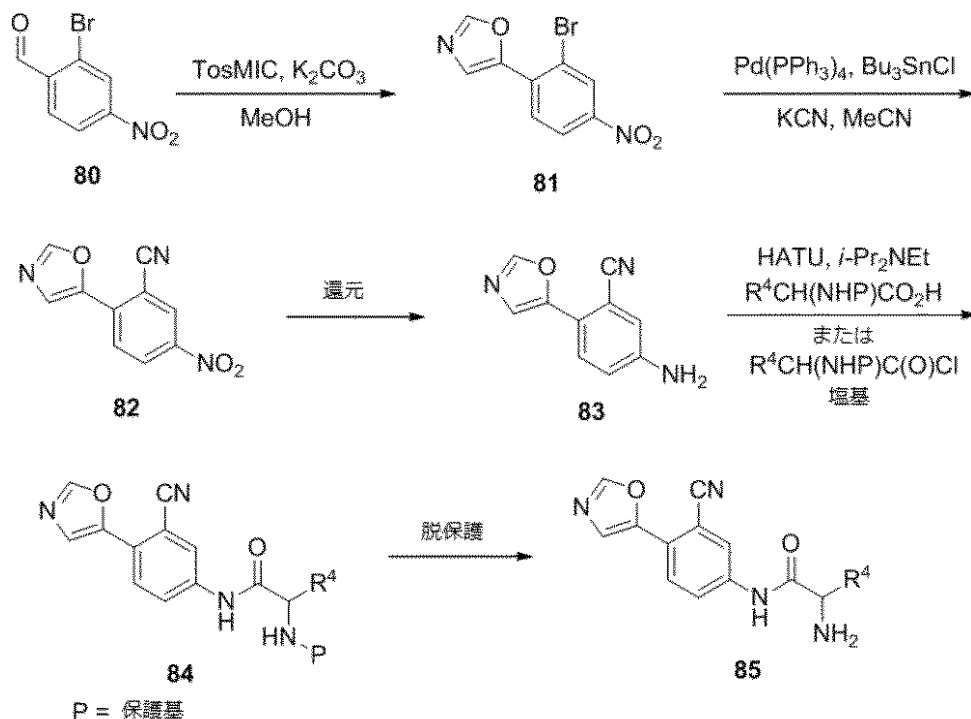
30

40

【 0 1 4 7】

【化 4 0】

スキーム 25



10

20

【0148】

式 (I) の化合物 ($R^1 = \text{OMe}$ 、 $R^2 = \text{オキサゾール-5-イル}$ 、および $Z = \text{エチル}$) はスキーム 25 に示される方法により調製され得る。化合物 87 は、臭素または NBS などの適切な臭素化剤を用いて、酢酸などの溶媒中で臭素化することにより化合物 86 (Phamら、J. Med. Chem. 2007, 50, 3561) より調製された。化合物 87 にあるエステルは、THF などの溶媒中、DIBAL または水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤で還元されてもよい。その後で、得られたアルコールを、スワーン酸化、TPAP、二酸化マンガ

ン、デス・マーチン・ペルヨージナンまたは三酸化クロムなどの酸化剤または条件で酸化し、化合物 88 を得てもよい。式 88 の化合物と TosMIC を、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノールなどの溶媒中で反応させて式 89 の化合物を得る。化合物 89 にある臭素は、スズキ反応、スチル反応、またはネグシ反応などの当業者に周知の反応条件を含む、パラジウム触媒によるカップリング反応を用いることでビニル基と置換され得る。反応条件として、化合物 89 と、2,4,6-トリビニル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリラン・ピリジン複合体との反応であって、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、または $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ などの触媒の存在下で、トルエン、ジクロロエタン、THF、DMF、メタノール、エタノール、水またはその組み合わせなどの溶媒中、20 ないし 150 の温度で反応させ、化合物 90 を得ることが挙げられる。化合物 90 にあるオレフィンを、限定されるものではないが、 H_2 と Pd/C などの標準条件を用いて還元し、式 91 の化合物を得ることができる。化合物 91 にあるアセトアミドの加水分解は、化合物 91 を、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの水酸化物の存在下、メタノールまたはエタノールなどの溶媒あるいは溶媒と水との混合溶媒中、50 ~ 150 の温度で加熱することによってなされ、式 92 の化合物を得ることができる。式 92 の化合物を N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基および THF などの溶媒の存在下、20 ~ 80 の温度で、HATU、BOP、EDC または TBTU などの標準的なペプチドカップリング試薬を用いてカルボン酸とカップリングさせ、式 93 の化合物を形成する。また、式 92 の化合物は酸塩化物ともカップリングしうる。次に保護基をスキーム 2 に記載されるよ

30

40

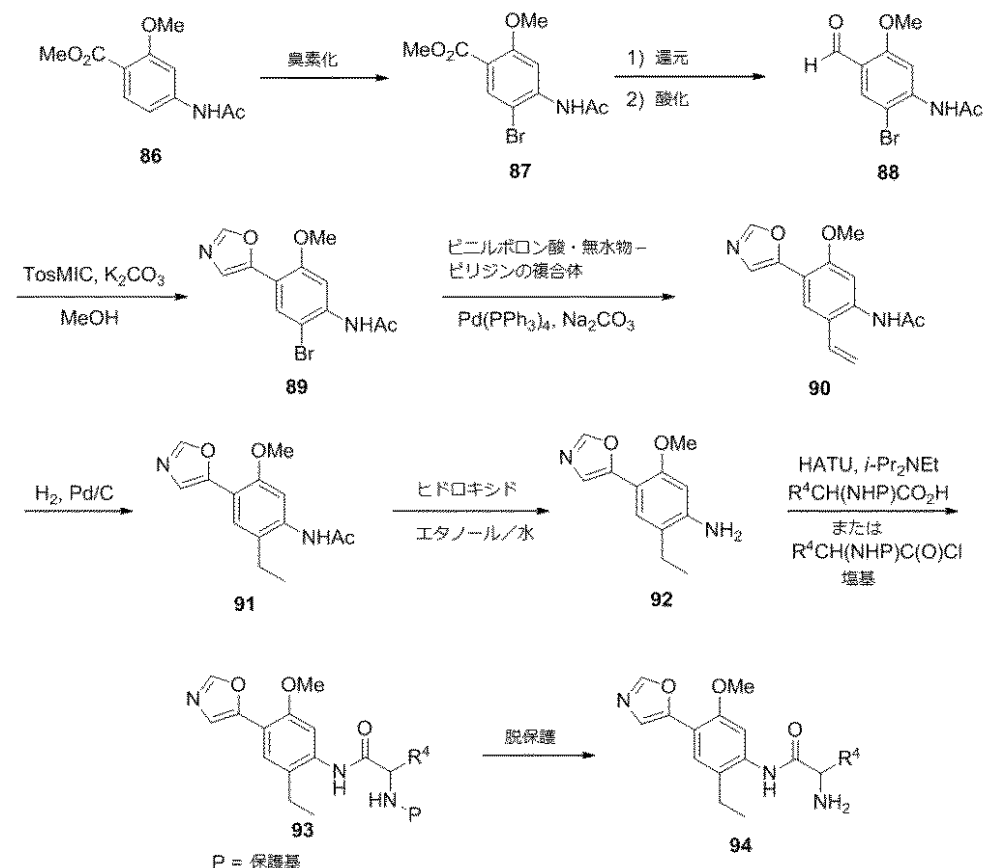
50

うに除去し、式 9 4 の化合物を得る。

【 0 1 4 9 】

【 化 4 1 】

スキーム 2 6



10

20

【 0 1 5 0 】

式 (I) の化合物 (R^2 = ピリジル、および Z = アリールまたはヘテロアリール) は、スキーム 2 7 に示される方法により調製され得る。式 9 5 の化合物を、ピリジルボロン酸と、 $Pd(PPh_3)_4$ または $Pd(OAc)_2$ などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、 $SPhos$ または $XPhos$ などのリガンドと共にまたは無しで、 DME 、 DMF 、トルエン、 THF 、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、 $20 \sim 150$ の温度でカップリングさせ、式 9 6 の化合物を得る。そのカップリング反応は、反応混合物を標準的な実験室的方法を用いて加熱すること、あるいは反応混合物をマイクロ波で加熱することにより実施される。化合物 9 7 は、臭素または NBS などの適切な臭素化剤を用いて、酢酸などの溶媒中で臭素化することにより化合物 9 6 より合成された。化合物 9 7 にあるアセトアミドの加水分解は、化合物 9 7 を、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの水酸化物の存在下、メタノールまたはエタノールなどの溶媒あるいは溶媒と水との混合溶媒中、 $50 \sim 150$ の温度で加熱することによってなされ、式 9 8 の化合物を得ることができる。式 9 8 の化合物をオキシ塩化リンおよびピリジンの存在下にて $-10 \sim 50$ の温度でカルボン酸とカップリングさせて式 9 9 の化合物を形成する。式 9 9 の化合物を、アリールまたはヘテロアリールボロン酸またはエステル (100) と、 $Pd(PPh_3)_4$ または $Pd(OAc)_2$ などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、 $SPhos$ または $XPhos$ などのリガンドと共にまたは無しで、 DME 、 DMF 、トルエン、 THF 、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、 $20 \sim 150$ の温度でカップリングさせ、式 101 の化合物を得る。そのカップリング反応は、反応混合物を標準的

30

40

50


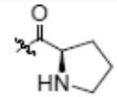

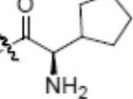

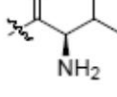

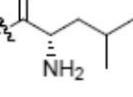

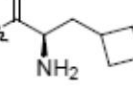

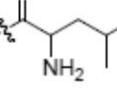

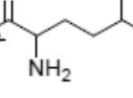

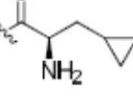

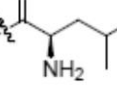

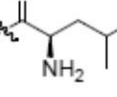

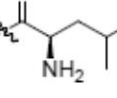

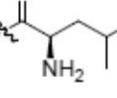
スキーム27



【表 1 - 1】

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{R}^2 - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{Y} \\
 | \quad | \\
 \text{X} \quad \text{N} - \text{Z} \\
 | \\
 \text{R}^3
 \end{array}
 \quad (\text{I})$$
40

【表 1 - 2】

2	OMe		H		H	H	288.2
3	OMe		H		H	H	316.3
4	OMe		H		H	H	290.2
5	OMe		H		H	H	304.3
6	OMe		H		H	H	316.3
7	OMe		H		H	H	304.2
8	OMe		H		H	H	318.2
9	OMe		H		H	H	302.3
10	OMe		Et		H	H	332.4
11	CF ₃		H		H	H	342.3
12	Br		H		H	H	352.3
13	Me		H		H	H	288.3


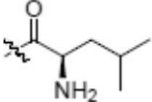

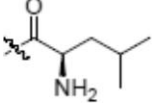

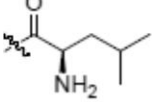

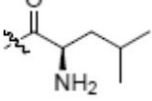

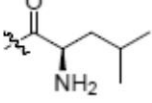
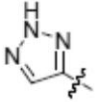
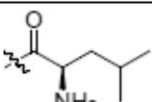

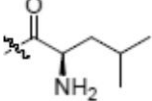

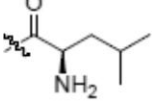

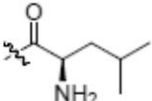

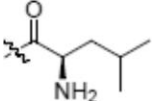

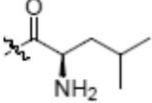

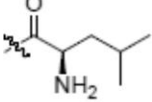
10

20

30

40

【表 1 - 3】

14	Et		H		H	H	302.4
15	thiophen -3-yl		H		H	H	356.2
16	OH		H		H	H	290.3
17	OEt		H		H	H	318.3
18	OCHF ₂		H		H	H	340.3
19	OMe		H		H	H	304.3
20	OMe		H		H	H	314.4
21	OMe		H		H	H	320.1
22	OMe		H		H	H	315.3
23	OMe		H		H	H	321.3
24	OMe		H		H	H	303.2
25	OMe		H		H	H	303.2


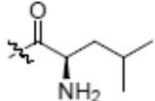

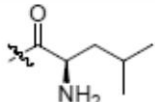

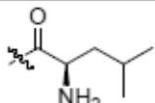

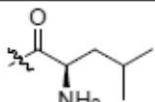

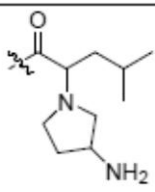

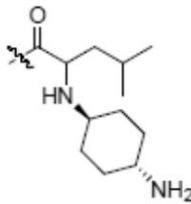

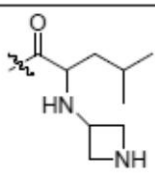

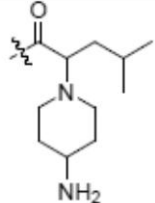

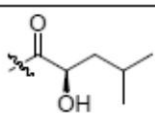
10

20

30

40

【表 1 - 4】

26	OMe		H		H	H	304.2
27	OMe		H		H	Cl	338.2
28	OMe		H		Cl	H	338.2
29	OMe		H		Cl	Cl	372.1
30	OMe		H		H	H	373.4
31	OMe		H		H	H	401.4
32	OMe		H		H	H	359.3
33	OMe		H		H	H	387.3
34	OMe		H		H	H	305.1

10

20

30

40

【表 1 - 5】

35	OMe		H		H	H	318.3
36	OMe		H		H	H	330.2
37	OMe		H		H	H	330.2
38	OMe		H		H	H	330.2
39	OMe		H		H	H	330.2
40	F		H		H	H	292.2
41	OCHF ₂		H		H	H	339.1
42	NMe ₂		H		H	H	317.1
43	OMe		H		H	H	348.1
44	H		H		H	H	314.1
45	OMe		H		H	H	329.2

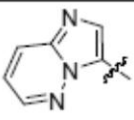
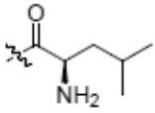
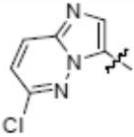
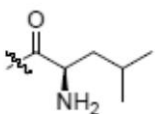
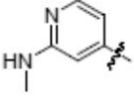
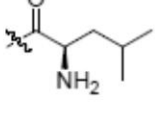
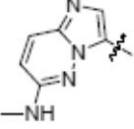
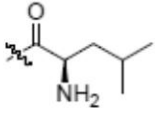
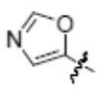
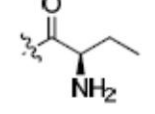
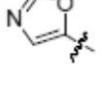
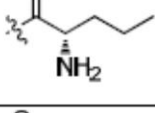
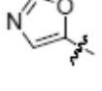
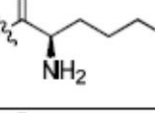
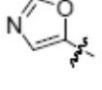
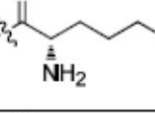
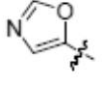
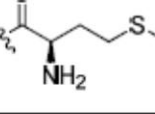
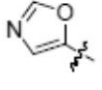
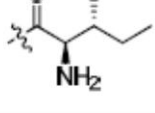
10

20

30

40

【表 1 - 6】

46	OMe		H		H	H	354.2
47	OMe		H		H	H	388.2
48	OMe		H		H	H	343.2
49	OMe		H		H	H	383.3
50	OMe		H		H	H	276.1
51	OMe		H		H	H	290.1
52	OMe		H		H	H	304.2
53	OMe		H		H	H	304.2
54	OMe		H		H	H	322.1
55	OMe		H		H	H	304.2


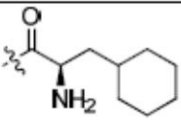

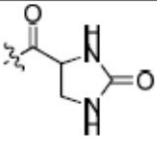

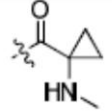

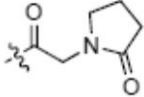

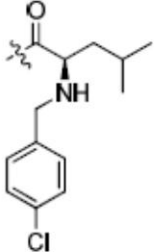

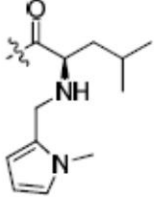

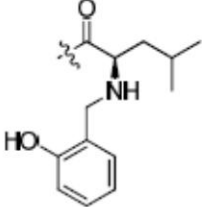

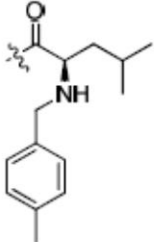
10

20

30

40

【表 1 - 7】

56	OMe		H		H	H	344.2
57	OMe		H		H	H	303.1
58	OMe		H		H	H	288.1
59	OMe		H		H	H	316.1
60	OMe		H		H	H	428.1
61	OMe		H		H	H	397.1
62	OMe		H		H	H	410.1
63	OMe		H		H	H	408.1


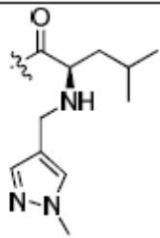

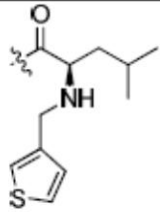

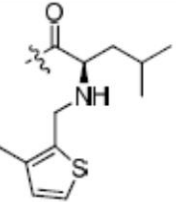

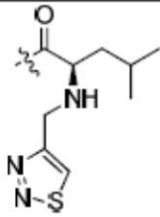

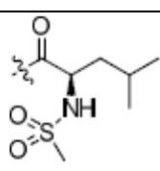

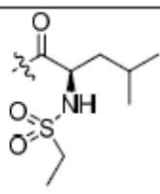

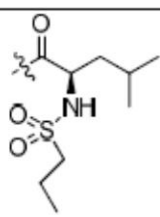
10

20

30

40

【表 1 - 8】

64	OMe		H		H	H	398.1
65	OMe		H		H	H	400.2
66	OMe		H		H	H	414.2
67	OMe		H		H	H	402.2
68	OMe		H		H	H	382.1
69	OMe		H		H	H	396.1
70	OMe		H		H	H	410.1


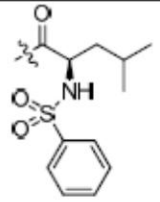

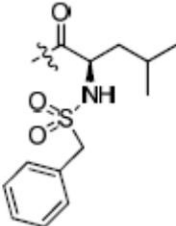

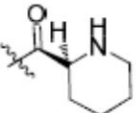

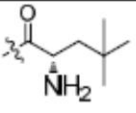

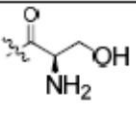

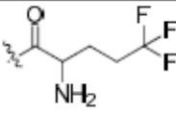

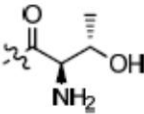

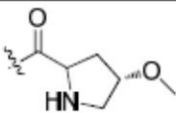

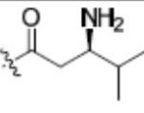

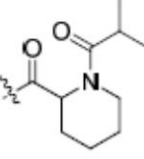

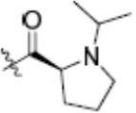
10

20

30

40

【表 1 - 9】

71	OMe		H		H	H	444.1
72	OMe		H		H	H	458.1
73	OMe		H		H	H	302.2
74	OMe		H		H	H	317.3
75	OMe		H		H	H	278.2
76	OMe		H		H	H	
77	OMe		H		H	H	
78	OMe		H		H	H	318.2
79	OMe		H		H	H	304.2
80	OMe		H		H	H	370 (M)
81	OMe		H		H	H	


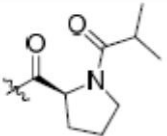

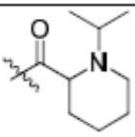

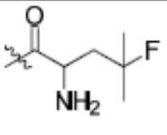

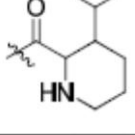

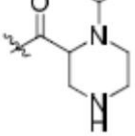

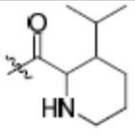

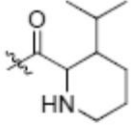

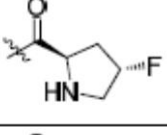

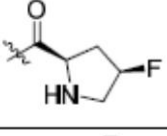

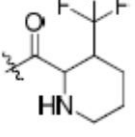

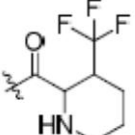
10

20

30

40

【表 1 - 10】

82	OMe		H		H	H	358.2
83	OMe		H		H	H	344.2
84	OMe		H		H	H	322.2
85	OMe		H		H	H	344.2
86	OMe		H		H	H	345.2
87	OMe		H		H	H	344.2
88	OMe		H		H	H	344.2
89	OMe		H		H	H	306.0
90	OMe		H		H	H	306.0
91	OMe		H		H	H	370.0
92	OMe		H		H	H	370.0


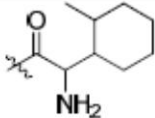

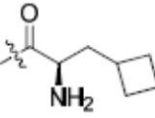

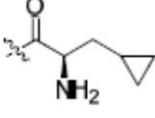

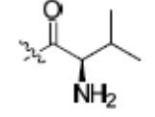

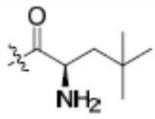

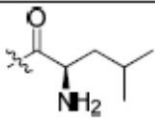

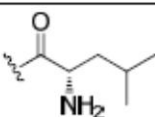

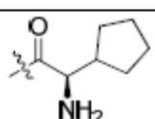

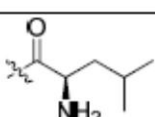

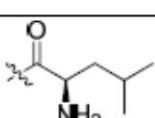


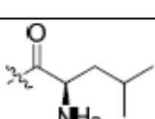


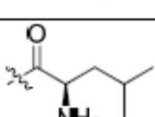

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

93	OMe		H		H	H	344.2
94	OMe		H		H	F	334.2
95	OMe		H		H	F	320.2
96	OMe		H		H	F	308.2
97	OMe		H		H	F	336.2
98	OMe		H		H	F	322.2
99	OMe		H		H	F	322.2
100	OMe		H		H	F	334.2
101	OMe		H		H	CN	329.2
102	OMe		H		H		372.2
103	OMe		H		H		387.5
104	OMe		H		H		371.0


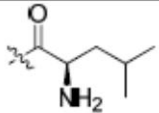

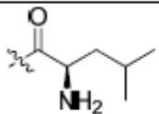

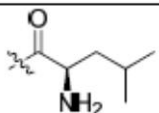

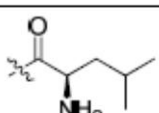

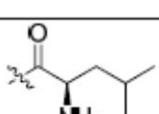

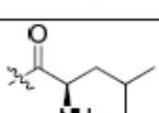

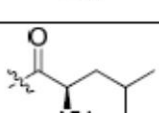

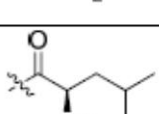


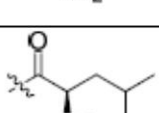


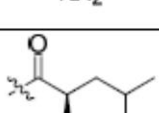

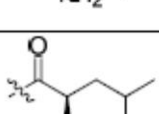


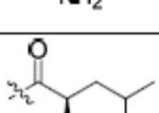
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

105	F		H		H	F	310.2
106	OCF ₃		H		H	H	357.3
107	F		H		H	OMe	322.2
108	CN		H		H	H	298.3
109	OMe		H		H	H	303.2
110	OMe		H		H	Et	332.2
111	H		H		H	CF ₃	350.2
112	H		H		H		350.2
113	H		H		H		366.2
114	H		H		H	CN	309.2
115	H		H		H		352.2
116	H		H		H	H	284.2

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

117	OMe		H		H	H	315.2
118	H		H		H	H	341.2
119	H		H		H	H	324.0
120	H		H		H	H	350.2
121	H		H		H	H	324.2
122	H		H		H	H	378.2

10

20

【発明を実施するための形態】

【0153】

次の実施例にて、プロトンNMRスペクトルをブルカー（Bruker）製の400または500MHzいずれかのNMR分光計で記録した。化学シフトをテトラメチルシランに対する値で報告する。液体クロマトグラフィー（LC）/質量スペクトルは、ウォーターズ・マイクロマス（Waters Micromass）ZQを島津（Shimazu）LCと連結させて測定された。HPLC保持時間は、以下に示される方法のうちで、少なくとも1つを用いて得られた：

30

【0154】

方法A：

ウォーターズ分析用C18サンファイア（Sunfire）カラム（4.6×150mm、3.5μm）；移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA；1 - 15分、10% B 95% B；15 - 18分、95% B；流速 = 1 mL / 分； = 254nm；操作時間 = 18分

40

【0155】

方法B：

ウォーターズ分析用フェニル・エクスブリッジ（Phenyl Xbridge）カラム（4.6×150mm、3.5μm）、移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA、1 - 15分、10% B 95% B；15 - 18分、95% B；流速 = 1 mL / 分； = 254nm；操作時間 = 18分

【0156】

方法C：

フェノメテクス・ジェミニ（Phenomenex Gemini）C18カラム（4.6×150mm、3.5μm）；移動相：A = 10% MeOH / 90% H₂O + 0.1% TFA、B = 90% M

50

e O H / 1 0 % H₂ O + 0 . 1 % T F A ; 1 - 1 2 分、 0 % B 1 0 0 % B ; 1 2 - 1 5 分、 1 0 0 % B ; 流速 = 1 m L / 分 ; = 2 5 4 n m ; 操作時間 = 1 5 分

【 0 1 5 7 】

方法 D :

フェノメネクス・ルナ・フェニル - ヘキサ (Phenomenex LUNA Phenyl-Hex) カラム (4 . 6 x 1 5 0 m m 、 3 . 5 μ m) 、 移動相 : A = 1 0 % M e O H / 9 0 % H₂ O + 0 . 1 % T F A 、 B = 9 0 % M e O H / 1 0 % H₂ O + 0 . 1 % T F A 、 1 - 1 2 分、 0 % B 1 0 0 % B ; 1 2 - 1 5 分、 1 0 0 % B ; 流速 = 1 m L / 分 ; = 2 5 4 n m ; 操作時間 = 1 5 分

【 0 1 5 8 】

方法 E :

スベルコ・アセンティス・エクスプレス (Supelco Ascentis Express) C 1 8 分析用カラム (4 . 6 x 5 0 m m 、 2 . 7 μ m) ; 移動相 : A = 5 % アセトニトリル / 9 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c 、 B = 9 5 % アセトニトリル / 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c ; 1 - 8 分、 0 % B 1 0 0 % B ; 9 - 1 0 分、 1 0 0 % B ; 流速 = 2 m L / 分 ; = 2 2 0 n m ; 操作時間 = 1 0 分

【 0 1 5 9 】

方法 F :

ウォーターズ分析用 C 1 8 アクイティ (Acquity) カラム (2 . 0 x 5 0 m m 、 1 . 7 μ m) ; 移動相 : A = 5 % メタノール / 9 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c 、 B = 9 5 % メタノール / 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c ; 1 - 4 分、 0 % B 1 0 0 % B ; 4 - 5 分、 1 0 0 % B ; 流速 = 0 . 5 m L / 分 ; = 2 2 0 n m ; 操作時間 = 5 分

【 0 1 6 0 】

方法 G :

スベルコ・アセンティス・エクスプレス C 1 8 分析用カラム (4 . 6 x 5 0 m m 、 2 . 7 μ m) ; 移動相 : A = 5 % アセトニトリル / 9 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c 、 B = 9 5 % アセトニトリル / 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c ; 1 - 8 分、 0 % B 1 0 0 % B ; 9 - 1 0 分、 1 0 0 % B ; 流速 = 2 m L / 分 ; = 2 2 0 n m ; 操作時間 = 1 0 分

【 0 1 6 1 】

方法 H :

スベルコ・アセンティス・エクスプレス C 1 8 分析用カラム (4 . 6 x 5 0 m m 、 2 . 7 μ m) ; 移動相 : A = 5 % アセトニトリル / 9 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c 、 B = 9 5 % アセトニトリル / 5 % 水 + 1 0 m M N H₄ A c ; 1 - 8 分、 0 % B 1 0 0 % B ; 9 - 1 0 分、 1 0 0 % B ; 流速 = 2 m L / 分 ; = 2 2 0 n m ; 操作時間 = 1 0 分

【 0 1 6 2 】

方法 I :

ウォーターズ分析用エクスブリッジカラム (2 . 1 x 5 0 m m 、 1 . 7 μ m) ; 移動相 : A = 5 % アセトニトリル / 9 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c 、 B = 9 5 % アセトニトリル / 5 % H₂ O + 1 0 m M N H₄ O A c ; 1 - 4 分、 0 % B 1 0 0 % B ; 4 - 5 分、 1 0 0 % B ; 流速 = 0 . 8 3 m L / 分 ; = 2 2 0 n m ; 操作時間 = 5 分

【 0 1 6 3 】

方法 J :

ウォーターズ分析用 C 1 8 サンファイアカラム (4 . 6 x 1 5 0 m m 、 3 . 5 μ m) ; 移動相 : 緩衝液 : H₂ O 中 0 . 0 5 % T F A (アンモニアで p H = 2 . 5 に調整) : A = 緩衝液およびアセトニトリル (9 5 : 5) 、 B = アセトニトリルおよび緩衝液 (9 5 : 5) ; 0 - 1 5 分、 0 % B 5 0 % B ; 1 5 - 1 8 分、 5 0 % B 1 0 0 % B ; 1 8 - 2 3 分、 1 0 0 % B ; 流速 = 1 m L / 分 ; = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m ; 操作時間 = 2 8 分

【 0 1 6 4 】

方法 K :

10

20

30

40

50

ウォーターズ分析用フェニル・エクスブリッジ (phenyl x bridge) カラム (4.6 x 150 mm、3.5 μm)、移動相：緩衝液：H₂O 中 0.05 % TFA (アンモニアで pH = 2.5 に調整)：A = 緩衝液およびアセトニトリル (95 : 5)、B = アセトニトリルおよび緩衝液 (95 : 5)；0 - 15 分、0 % B → 50 % B；15 - 18 分、50 % B → 100 % B；18 - 23 分、100 % B；流速 = 1 mL / 分；λ = 254 nm および 220 nm；操作時間 = 28 分

【0165】

方法 L：

ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μm)；移動相：緩衝液：H₂O 中 0.05 % TFA (アンモニアで pH = 2.5 に調整)：A = 緩衝液およびアセトニトリル (95 : 5)、B = アセトニトリルおよび緩衝液 (95 : 5)；0 - 12 分、10 % B → 100 % B；12 - 15 分、100 % B；流速 = 1 mL / 分；λ = 254 nm および 220 nm；操作時間 = 17 分

10

【0166】

方法 M：

ウォーターズ分析用フェニル・エクスブリッジカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μm)、移動相：緩衝液：H₂O 中 0.05 % TFA (アンモニアで pH = 2.5 に調整)：A = 緩衝液およびアセトニトリル (95 : 5)、B = アセトニトリルおよび緩衝液 (95 : 5)；0 - 12 分、10 % B → 100 % B；12 - 15 分、B → 100 % B；流速 = 1 mL / 分；λ = 254 nm および 220 nm；操作時間 = 17 分

20

【0167】

方法 N：

ウォーターズ分析用フェニル・エクスブリッジカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μm)、移動相：A = H₂O 中 10 mM NH₄HCO₃ (アンモニアで pH = 9.5 に調整)、B = メタノール；0 - 12 分、10 % B → 100 % B；12 - 20 分、B → 100 % B；流速 = 1 mL / 分；λ = 254 nm および 220 nm；操作時間 = 23 分

【0168】

方法 O：

ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μm)；移動相：緩衝液：H₂O 中 0.05 % TFA (アンモニアで pH = 2.5 に調整)：A = 緩衝液およびアセトニトリル (95 : 5)、B = アセトニトリルおよび緩衝液 (95 : 5)；0 - 25 分、10 % B → 100 % B；25 - 30 分、100 % B；流速 = 1 mL / 分；λ = 254 nm および 220 nm；操作時間 = 32 分

30

【0169】

LC - MS 方法：

LC / MS 方法 A：

カラム：プロスフェア (PUROSFERE) @ スター RP - 18 (4 x 55 mm)、3 μm；緩衝液：水中 20 mM NH₄OAc；移動相 A：緩衝液 + ACN (90 + 10)；移動相 B：緩衝液 + MeCN (10 + 90)；流速：2.5 mL / 分

40

【0170】

LC / MS 方法 B：

カラム：ZORBAX SBC18 (4.6 x 50 mm)、5 μm；陽性モードの移動相 A：10 % MeOH - 90 % H₂O - 0.1 % TFA；移動相 B：90 % MeOH - 10 % H₂O - 0.1 % TFA；流速：5 mL / 分

【0171】

LC / MS 方法 C：

カラム - アセンティス・エクスプレス C8 (5 x 2.1 mm)、2.7 μm；移動相 A：2 % MeCN - 98 % H₂O - 10 mM NH₄COOH；移動相 B：98 % ACN - 2 % H₂O - 10 mM NH₄COOH；流速：1 / 分

【0172】

50

LC / MS 方法 D :

カラム - アクイティ UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm)、1.7 μm ; 移動相 A : 水中 0.1 % TFA ; 移動相 B : ACN 中 1 % TFA ; 流速 : 1 / 分

【0173】

LC / MS 方法 E :

カラム - アクイティ UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm)、1.7 μm ; 移動相 A : 5 mM NH₄OAc : ACN (95 : 5) ; 移動相 B : 5 mM NH₄OAc : ACN (5 : 95) ; 流速 : 1 / 分

【0174】

LC / MS 方法 F :

カラム - アセンティス・エクスプレス C18 (4.6 x 50 mm)、2.7 μm ; 移動相 A : 5 % MeCN - 95 % H₂O - 10 mM NH₄OAc ; 移動相 B : 95 % ACN - 5 % H₂O - 10 mM NH₄OAc ; 流速 : 4 mL / 分

【0175】

LC / MS 方法 G :

カラム - エクスブリッジ・フェニル (4.6 x 30 mm)、3.5 μm ; 移動相 A : 2 % MeCN - 98 % H₂O - 10 mM NH₄COOH ; 移動相 B : 98 % ACN - 2 % H₂O - 10 mM NH₄COOH ; 流速 : 1.8 mL / 分

【0176】

LC / MS 方法 H :

カラム - アセンティス・エクスプレス C18 (5 x 2.1 mm)、2.7 μm ; 移動相 A : 2 % MeCN - 98 % H₂O - 10 mM NH₄COOH ; 移動相 B : 98 % ACN - 2 % H₂O - 10 mM NH₄COOH ; 流速 : 1 / 分

【0177】

キラル HPLC 方法 :

方法 A1 :

キラルセル (CHIRALCEL) OJH (250 x 4.6 mm)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (80 : 20) 中 0.2 % DEA ; λ = 254 nm および 220 nm

【0178】

方法 A2 :

キラルセル OJH (250 x 4.6 mm)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (50 : 50) 中 0.2 % DEA ; λ = 254 nm および 220 nm

【0179】

方法 A3 :

キラルセル OJH (250 x 4.6 mm)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (70 : 30) 中 0.2 % DEA ; λ = 254 nm および 220 nm

【0180】

方法 A4 :

キラルセル OJH (250 x 4.6 mm)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (90 : 10) 中 0.2 % DEA ; λ = 254 nm および 220 nm

【0181】

方法 B1 :

キラルパック (CHIRALPAK) AD - H (250 x 4.6 mm)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (70 : 30) 中 0.2 % DEA ; λ = 254 nm および 220 nm

【0182】

方法 B2 :

キラルパック AD - H (250 x 4.6 mm)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (85 : 15) 中 0.2 % DEA ; λ = 254 nm および 220 nm

10

20

30

40

50

【 0 1 8 3 】

方法 B 3 :

キラルパック A D - H (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (8 0 : 2 0) 中 0 . 2 % D E A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

【 0 1 8 4 】

方法 B 4 :

キラルパック A D - H (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (7 0 : 3 0) 中 0 . 1 % T F A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

【 0 1 8 5 】

方法 B 5 :

キラルパック A D - H (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : I P A (8 0 : 2 0) 中 0 . 2 % D E A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

10

【 0 1 8 6 】

方法 C 1 :

キラルパック - A S H (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (9 0 : 1 0) 中 0 . 2 % D E A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

【 0 1 8 7 】

方法 C 2 :

キラルパック - A S H (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (8 5 : 1 5) 中 0 . 2 % D E A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

20

【 0 1 8 8 】

方法 C 3 :

キラルパック - A S H (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (7 0 : 3 0) 中 0 . 2 % D E A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

【 0 1 8 9 】

方法 D 1 :

キラルパック A D - H (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (8 5 : 1 5) ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

【 0 1 9 0 】

方法 E 1 :

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : D C M : エタノール (7 0 : 3 0) ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

30

【 0 1 9 1 】

方法 E 2 :

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (9 0 : 1 0) 中 0 . 2 % D E A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

【 0 1 9 2 】

方法 E 3 :

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (8 0 : 2 0) 中 0 . 2 % D E A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

40

【 0 1 9 3 】

方法 E 4 :

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : n - ヘキサン : エタノール (4 0 : 6 0) 中 0 . 1 % T F A ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

【 0 1 9 4 】

方法 E 5 :

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン ; 移動相 : ヘキサン : エタノール (7 0 : 3 0) ; $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$ および $2 2 0 \text{ nm}$

【 0 1 9 5 】

方法 F 1 :

50

キラルパック I A (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：n - ヘキサン：エタノール (9 0 : 1 0)； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

【 0 1 9 6 】

方法 F 2：

キラルパック I A (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：H₂O：アセトニトリル (8 0 : 2 0) 中 0 . 0 5 % T F A； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

【 0 1 9 7 】

方法 F 3：

キラルパック I A (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：ヘキサン：エタノール (5 0 : 5 0) 中 0 . 1 % T F A； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

10

【 0 1 9 8 】

方法 G 1：

ゾルボックス・シリカ (Z O R B A X S I L I C A) (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：n - ヘキサン：エタノール (6 0 : 4 0)； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

【 0 1 9 9 】

方法 H 1：

キラルパック I A (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：n - ヘキサン：エタノール (7 0 : 3 0) 中 0 . 2 % D E A； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

20

【 0 2 0 0 】

方法 I 1：

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相 緩衝液：H₂O 中 0 . 0 5 % T F A (p H = 2 . 5)、A = 緩衝液およびアセトニトリル (9 5 : 5) - 8 0 %、B = アセトニトリルおよび緩衝液 (9 5 : 5) - 2 0 %； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

【 0 2 0 1 】

方法 I 2：

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：H₂O：アセトニトリル (9 0 : 1 0) 中 0 . 0 5 % T F A； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

30

【 0 2 0 2 】

方法 I 3：

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：H₂O：アセトニトリル (8 5 : 1 5) 中 0 . 0 5 % T F A； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

【 0 2 0 3 】

方法 I 4：

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：H₂O：アセトニトリル (8 0 : 2 0) 中 0 . 0 5 % T F A； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

【 0 2 0 4 】

方法 I 5：

キラルパック I C (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：H₂O：アセトニトリル (5 0 : 5 0) 中 0 . 0 5 % T F A； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

40

【 0 2 0 5 】

方法 J 1：

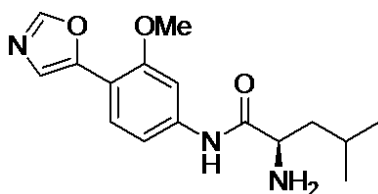
キラルセル O D H (2 5 0 x 4 . 6 m m)、5 ミクロン；移動相：n - ヘキサン：エタノール (3 0 : 7 0) 中 0 . 2 % D E A； = 2 5 4 n m および 2 2 0 n m

【 0 2 0 6 】

実施例 1

(R) - 2 - アミノ - N - (3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - メチルペンタンアミド

【化 4 3】



【 0 2 0 7】

パート A . 5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール

2-メトキシ-4-ニトロベンズアルデヒド (700 mg、3.86 ミリモル) および T o s M I C (754 mg、3.86 ミリモル) の M e O H (7 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (561 mg、4.06 ミリモル) を添加した。反応混合物を還流温度で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、N a H C O ₃ 飽和水溶液 (25 mL) を入れた分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 mL) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中30% 40% 酢酸エチル) に付して精製し、5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール (732 mg、収率86%) を黄色固体として得た：¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 7.98 (s, 1H)、7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、4.08 (s, 3H) ; L C / M S (E S I) m / e 221.3 [(M+H)⁺、C₁₀H₉N₂O₄としての計算値 221.1]

10

20

【 0 2 0 8】

パート B . 3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール (700 mg、3.18 ミリモル) をパール水添容器 (Parr bottle) に入れた E t O H (30 mL) および C H C l ₃ (15 mL) に溶かした。炭素上10%パラジウム (677 mg、0.318 ミリモル、デグサ型 (Degussa type)) を加え、混合物をパール振盪器 (Parr shaker) 上で40 p s i の H ₂ 雰囲気下に1.5時間置いた。珪藻土 (セライト (Celite) 登録商標) 床を通す濾過で触媒を除去し、濾液を濃縮した。生成物を酢酸エチル/エタノールより結晶化させ、3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (496 mg、2.61 ミリモル、収率82%) を灰色固体として得た：¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) 8.34 (s, 1H)、7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.37 (s, 1H)、6.70 (s, 1H)、6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、3.89 (s, 3H) ; L C / M S (E S I) m / e 191.3 [(M+H)⁺、C₁₀H₁₁N₂O₂としての計算値 191.1]

30

【 0 2 0 9】

パート C . 1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチル

3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (70 mg、0.368 ミリモル)、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸 (128 mg、0.552 ミリモル) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.257 mL、1.472 ミリモル) の C H ₂ C l ₂ (2 mL) 中混合物に、H A T U (210 mg、0.552 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。その反応混合物を N a H C O ₃ 飽和水溶液 (5 mL) を含有する分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (5 mL) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中40% 70% 酢酸エチル) に付して精製し、1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチル (102 mg、収率69%) を無色固体として得た：¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) 10.15 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.63 (d, J = 8.6 Hz

40

50

, 1 H)、7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.44 (s, 1 H)、7.36 (dd, J = 8.4、1.9 Hz, 1 H)、7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、4.09 - 4.17 (m, 1 H)、3.91 (s, 3 H)、1.59 - 1.72 (m, 1 H)、1.48 - 1.59 (m, 1 H)、1.44 (dd, J = 8.4、5.2 Hz, 1 H)、1.38 (s, 9 H)、0.90 (dd, J = 6.5、2.3 Hz, 6 H); LC/MS (ESI) m/e 404.3 [(M+H)⁺、C₂₁H₃₀N₃O₅としての計算値 404.2]

【0210】

パートD. (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

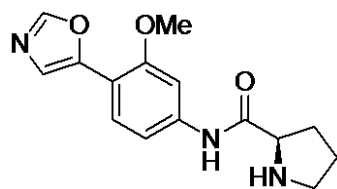
1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(92 mg、0.228ミリモル)の0でのCH₂Cl₂(1.5 mL)中懸濁液に、TFA(0.50 mL、6.49ミリモル)を添加した。冷却浴を取り外し、その混合物をN₂下の室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、生成物を逆相HPLC(アセトニトリル/水+0.1%TFA)に付して精製した。有機溶媒をロトベーパー(rotovapor)で除去し、K₂CO₃飽和水溶液(5 mL)で洗浄することで遊離塩基を形成させた。水層を酢酸エチル(4×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(5 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をアセトニトリル/水に溶かし、氷結させ、凍結乾燥器に入れて(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(49 mg、収率71%)を無色非晶質固体として得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.37 (s, 1 H)、7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.44 (s, 1 H)、7.39 (dd, J = 8.4、1.9 Hz, 1 H)、3.91 (s, 3 H)、3.34-3.37 (m, 1 H)、1.71-1.82 (m, 1 H)、1.49 (ddd, J = 13.5、8.2、5.5 Hz, 1 H)、1.30-1.39 (m, 1 H)、0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)、0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3 H); LC/MS (ESI) m/e 304.3 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₂N₃O₃としての計算値 304.2]; HPLC(方法A): t_R = 8.01分; HPLC(方法B): t_R = 8.03分

【0211】

実施例2

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

【化44】



【0212】

実施例1に記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(R)-ピロリジン-2-カルボン酸を用いて(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド(80 mg)を調製し、それをTFA塩として単離した：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.17 (s, 1 H)、7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.44 (s, 1 H)、7.21 (dd, J = 8.6、1.8 Hz, 1 H)、4.21 (dd, J = 8.6、6.3 Hz, 1 H)、3.94 (s, 3 H)、3.20-3.37 (m, 2 H)、2.37-2.49 (m, 1 H)、1.95-2.11 (m, 3 H); LC/MS (ESI) m/e 288.2 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₈N₃O₃としての計算値 288.1]; HPLC(方法A): t_R = 7.21分; HPLC(方法B): t_R = 7.15分

【0213】

10

20

30

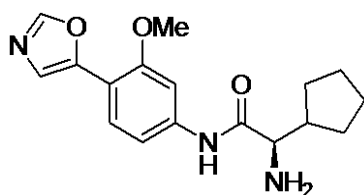
40

50

実施例 3

(R)-2-アミノ-2-シクロペンチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセトアミド

【化 4 5】



10

【0214】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (R)-2-アミノ-2-シクロペンチル酢酸を用いて (R)-2-アミノ-2-シクロペンチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセトアミド (40 mg) を無色非晶質固体として得た：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.38 (s, 1H)、7.62 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 1.76 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.36 (dd, J = 8.44、1.89 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.19 (d, J = 7.30 Hz, 1H)、2.03 - 2.13 (m, 1H)、1.44 - 1.69 (m, 6H)、1.32 - 1.44 (m, 2H)；LC/MS (ESI) m/e 316.3 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₂N₃O₃としての計算値 316.2]；HPLC (方法 A)：t_R = 9.91 分；HPLC (方法 B)：t_R = 10.76 分

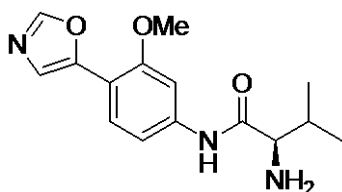
20

【0215】

実施例 4

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルブタンアミド

【化 4 6】



30

【0216】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (R)-2-アミノ-3-メチルブタン酸を用いて (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルブタンアミド (39 mg) を無色非晶質固体として得た：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.38 (s, 1H)、7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.38 (dd, J = 8.4、1.9 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、1.92 - 2.01 (m, 1H)、0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 290.2 [(M+H)⁺、C₁₅H₂₀N₃O₃としての計算値 290.2]；HPLC (方法 A)：t_R = 7.57 分；HPLC (方法 B)：t_R = 7.48 分

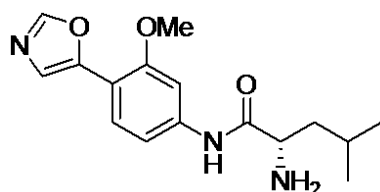
40

【0217】

実施例 5

(S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 4 7】



【 0 2 1 8】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (S)-2-アミノ-4-メチル
 ペンタン酸を用いて (S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル
 ペンタンアミド (51 mg) を無色非晶質固体として得た: ^1H NMR
 (400 MHz、DMSO- d_6) 8.38 (s, 1H)、7.63 (d, J = 8.3
 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.38 (d
 d, J = 8.6、1.5 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.35-3.38 (m, 1
 H)、1.76 (ddd, J = 13.8、6.8、6.5 Hz, 1H)、1.49 (ddd,
 J = 13.5、8.2、5.5 Hz, 1H)、1.34 (ddd, J = 13.7、8.5、5.
 8 Hz, 1H)、0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.89 (d, J = 6.5 Hz,
 3H); LC/MS (ESI) m/e 304.3 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 304.2]; HPLC (方法 A): t_R = 8.02 分; HPLC (方
 法 B): t_R = 8.02 分

10

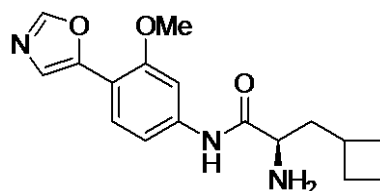
20

【 0 2 1 9】

実施例 6

(R)-2-アミノ-3-シクロブチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)
 プロパンアミド

【化 4 8】



30

【 0 2 2 0】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (R)-2-アミノ-3-シク
 ロブチルプロパン酸を用いて (R)-2-アミノ-3-シクロブチル-N-(3-メトキシ-4-(オ
 キサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド (45 mg) を無色非晶質固体として得た
 : ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.38 (s, 1H)、7.63 (d,
 J = 8.3 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)
 、7.38 (dd, J = 8.3、1.8 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.27 (d
 d, J = 7.4、5.9 Hz, 1H)、2.39-2.48 (m, 1H)、1.908 (m
 , 2H)、1.70-1.85 (m, 3H)、1.55-1.67 (m, 3H); LC/MS
 (ESI) m/e 316.3 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値
 316.2]; HPLC (方法 A): t_R = 8.24 分; HPLC (方法 B): t_R = 8.
 28 分

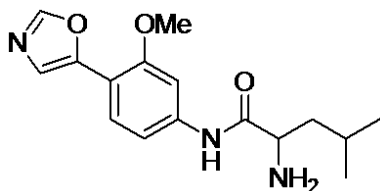
40

【 0 2 2 1】

実施例 7

2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンア
 ミド

【化 4 9】



【 0 2 2 2】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 2-アミノ-4-メチルペンタン酸を用いて 2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (28 mg) を無色非晶質固体として得た: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.40 (s, 1H)、7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.39 (dd, $J = 8.6$ 、 1.8 Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H)、1.57 - 1.75 (m, 3H)、0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)、0.933 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 304.2 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 304.2]; HPLC (方法 A): $t_R = 8.14$ 分; HPLC (方法 B): $t_R = 8.20$ 分

10

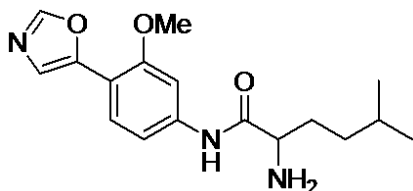
【 0 2 2 3】

実施例 8

20

2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-5-メチルヘキサンアミド

【化 5 0】



【 0 2 2 4】

30

パート A . 1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-5-メチル-1-オキソヘキサン-2-イルカルバミン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル

3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (実施例 1 のパート A および B の記載に従って調製) (80 mg、0.421 ミリモル)、2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-5-メチルヘキサン酸 (309 mg、0.841 ミリモル)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.294 mL、1.682 ミリモル) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中混合物に、HATU (320 mg、0.841 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を NaHCO_3 飽和水溶液 (5 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (5 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% - 60% 酢酸エチル) に付して精製し、1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-5-メチル-1-オキソヘキサン-2-イルカルバミン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (140 mg、収率 62%) を無色固体として得た: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 10.24 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)、7.75 (dd, $J = 7.3$ 、 3.0 Hz, 2H)、7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.38 - 7.44 (m, 2H)、7.29 - 7.36 (m, 3H)、4.19 - 4.35 (m, 3H)、4.07 - 4.15 (m, 1H)、3.91 (s, 3H)、1.50 - 1.75 (m, 3H)、1.25 - 1.36 (m, 1H)、1.14 - 1.25 (m, 1

40

50

H)、0.87 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

【0225】

パートB. 2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-5-メチルヘキサンアミド

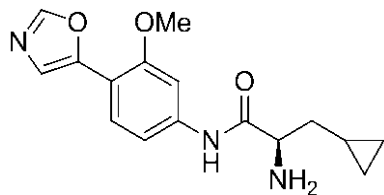
1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-5-メチル-1-オキソヘキサン-2-イルカルバミン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(105mg、0.195ミリモル)の室温でのCH₂Cl₂(2mL)中溶液に、ピペリジン(0.20mL、2.02ミリモル)を添加した。該混合物を室温で1.25時間攪拌した。混合物を濃縮し、生成物を逆相HPLC(MeCN/H₂O + 0.1% TFA)で精製した。有機溶媒をロトバーで除去し、K₂CO₃飽和水溶液(5mL)を添加することで遊離塩基を形成させた。水層を酢酸エチル(4×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(5mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をアセトニトリル/水に溶かし、凍らせ、凍結乾燥器に入れ、2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-5-メチルヘキサンアミド(37mg、収率60%)を無色非晶質固体として得た：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.38(s, 1H)、7.63(d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.60(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.44(s, 1H)、7.38(dd, J = 8.6、2.0 Hz, 1H)、3.91(s, 3H)、3.28(dd, J = 7.6、5.5 Hz, 1H)、1.61-1.72(m, 1H)、1.39-1.56(m, 2H)、1.25-1.35(m, 1H)、1.20(td, J = 12.3、6.2 Hz, 1H)、0.865(d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.86(d, J = 6.5 Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 318.2[(M+H)⁺、C₁₇H₂₄N₃O₃としての計算値 318.2]；HPLC(方法A)：t_R = 8.69分；HPLC(方法B)：t_R = 8.75分

【0226】

実施例9

(R)-2-アミノ-3-シクロプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド

【化51】



【0227】

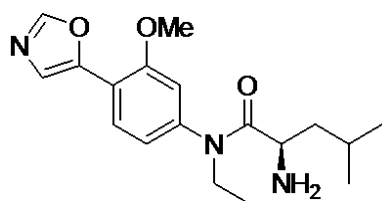
実施例1に記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(R)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロパン酸を用いて(R)-2-アミノ-3-シクロプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド(145mg)を無色非晶質固体として得た：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.38(s, 1H)、7.63(d, J = 8.31 Hz, 1H)、7.59(d, J = 1.76 Hz, 1H)、7.44(s, 1H)、7.39(dd, J = 8.44、1.89 Hz, 1H)、3.91(s, 3H)、3.42(dd, J = 7.18、5.92 Hz, 1H)、1.49-1.58(m, 1H)、1.38-1.48(m, 1H)、0.77-0.86(m, 1H)、0.37-0.46(m, 2H)、0.01-0.11(m, 2H)；LC/MS(ESI)m/e 302.3[(M+H)⁺、C₁₆H₂₀N₃O₃としての計算値 302.2]；HPLC(方法A)：t_R = 8.89分；HPLC(方法B)：t_R = 10.64分

【0228】

実施例10

(R)-2-アミノ-N-エチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 5 2】



【0229】

パート A . 1-(エチル(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

実施例 1、パート A - C の記載に従って調製した 1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(100mg、0.248ミリモル)、および水酸化バリウム(255mg、1.49ミリモル)の DMF (3mL) および水(1mL)中混合物に、ヨードエタン(0.72mL、8.92ミリモル)を添加した。懸濁液を室温で12時間攪拌した。反応混合物をエーテル(50mL)含有の分離漏斗に移した。有機層を水(20mL)、塩水(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して1-(エチル(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(100mg、収率93%)を黄色油として得、その油を次工程にて直接使用した。LC/MS(ESI)m/e 432.3[(M+H)⁺、 $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ としての計算値 432.2]

10

20

【0230】

パート B . (R)-2-アミノ-N-エチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

1-(エチル(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(100mg、0.240ミリモル)の0での CH_2Cl_2 (1mL)中溶液に、TFA(0.277mL、3.59ミリモル)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。該混合物を濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中にて10%の2M NH_3 /MeOH)に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-エチル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(55mg、収率50%)をTFA塩として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl_3) 8.42(b r s, 3H)、8.05(b r s, 1H)、7.87(d, J = 8.31Hz, 1H)、7.66(b r s, 1H)、7.12(b r s, 1H)、7.00(b r s, 1H)、4.02-4.13(m, 2H)、4.01(s, 3H)、3.54(dd, J = 13.35、6.80Hz, 1H)、1.59-1.77(m, 2H)、1.42-1.54(m, 1H)、1.13(t, J = 7.05Hz, 3H)、0.76(d, J = 6.04Hz, 3H)、0.47(d, J = 6.30Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 332.4[(M+H)⁺、 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 332.2]；HPLC(方法A)：t_R = 8.58分；HPLC(方法B)：t_R = 8.39分

30

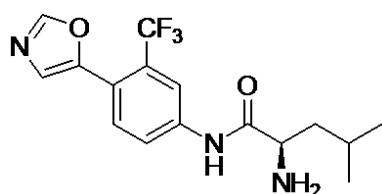
40

【0231】

実施例 11

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(オキサゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタンアミド

【化 5 3】



【0 2 3 2】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート A において 4-ニトロ-2-トリフルオロメチルベンズアルデヒドを出発物質として用い、(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(オキサゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタンアミド (15 mg) を TFA 塩として得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.90 (br s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.66 - 7.78 (m, 2H)、7.40 (s, 1H)、3.53 (dd, J = 9.95、3.65 Hz, 1H)、1.75 - 1.89 (m, 2H)、1.34 - 1.50 (m, 1H)、0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H) 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 342.3 [(M+H)⁺、C₁₆H₁₉F₃N₃O₂としての計算値 342.1]；HPLC (方法 A)：t_R = 8.95 分；HPLC (方法 B)：t_R = 9.16 分

10

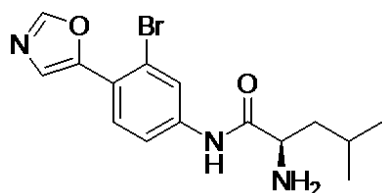
【0 2 3 3】

実施例 1 2

20

(R)-2-アミノ-N-(3-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 5 4】



【0 2 3 4】

30

パート A . 2-ブromo-4-ニトロベンズアルデヒド

2-ブromo-1-メチル-4-ニトロベンゼン (15.0 g、69.4 ミリモル) を酢酸 (112 mL) および無水酢酸 (105 mL、1,113 ミリモル) に溶かした。その混合物を氷水浴中に入れ、濃硫酸 (15 mL、281 ミリモル) をゆっくりと添加した。次に、反応混合物の温度を 5 - 10 の間に維持しながら、酸化クロム (VI) (34.7 g、347 ミリモル) を少しずつ添加した。該反応混合物を氷浴にて 1.5 時間攪拌した。内部温度は 5 ~ 10 の間を上下した。発熱作用が遅れて生じるため、反応温度をモニター観察する必要があった。ある時には、温度が 10 を超えないように、反応混合物を一定期間において氷-アセトン浴に入れる必要があった。次に、フラスコの中身を氷をいくらか入れた 2 リットルのエルレンマイヤーフラスコに注いだ。ついで冷水を加え、総容量を 1500 mL にした。固体をブフナー漏斗上に集めた。固体がほとんど無色となるまで、該固体を冷水で洗浄した。その固体を 2% Na₂CO₃ 冷水溶液 (100 mL) に懸濁させ、徹底して攪拌させた。固体をフィルター上に集め、冷水で洗浄し、ブフナー漏斗上でいくらか乾燥させ、8.3 g のジアセタート中間体を得た。

40

【0 2 3 5】

8.3 g の粗ジアセタート中間体、エタノール (16 mL)、水 (16 mL) および濃 H₂SO₄ (2.4 mL) の混合物を還流温度で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、該混合物を K₂CO₃ 飽和水溶液 (50 mL) を含有する分離漏斗に移した。フワフワした固体が形成された。この固体が生成物でないことを後になって決定した。水層を酢酸エチル (4 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (25 mL) で洗浄し、Mg

50

SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。固体をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中5% 15%酢酸エチル）に付して精製し、2-ブロモ-4-ニトロベンズアルデヒド（1.41g、収率9%）を無色の綿毛状固体として得た：¹H NMR（400MHz, CDCl₃） 10.41（s, 1H）、8.51（d, J = 2.0Hz, 1H）、8.25（dd, J = 8.4、2.1Hz, 1H）、8.06（d, J = 8.6Hz, 1H）

【0236】

パートB . 5-(2-ブロモ-4-ニトロフェニル)オキサゾール

2-ブロモ-4-ニトロベンズアルデヒド（700mg、3.04ミリモル）およびTosMIC（594mg、3.04ミリモル）のMeOH（7mL）中溶液に、炭酸カリウム（442mg、3.20ミリモル）を添加した。反応混合物を還流温度で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液（25mL）を含有する分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（25mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中30% 40%酢酸エチル）に付して精製し、5-(2-ブロモ-4-ニトロフェニル)オキサゾール（701mg、収率86%）を黄色固体として得た：¹H NMR（400MHz, CDCl₃） 8.56（d, J = 2.3Hz, 1H）、8.25（dd, J = 8.8、2.3Hz, 1H）、8.13（s, 1H）、8.05（s, 1H）、7.97（d, J = 8.8Hz, 1H）；LC/MS（ESI）m/e 269.1 [（M+H）⁺、C₉H₆N₂O₃Brとしての計算値 269.0]

10

20

【0237】

パートC . 3-ブロモ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン

5-(2-ブロモ-4-ニトロフェニル)オキサゾール（120mg、0.446ミリモル）、塩化スズ（II）・二水和物（0.371mL、4.46ミリモル）およびEtOH（4mL）を合わせ、75℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、NaHCO₃飽和水溶液を含有するエルレンマイヤーフラスコ中にゆっくりと注いだ。次に該混合物を珪藻土（セライト（登録商標））パッドを通して濾過し、固体（酢酸エチルで濯ぎ）を除去した。濾液をNaHCO₃飽和水溶液（50mL）を含有する分離漏斗中に注いだ。水層を酢酸エチル（3×25mL）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（25mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中30% 50%酢酸エチル）に付して精製し、3-ブロモ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン（67mg、収率63%）を黄色固体として得た：¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） 8.37（s, 1H）、7.45（s, 1H）、7.37（d, J = 8.6Hz, 1H）、6.92（d, J = 2.3Hz, 1H）、6.64（dd, J = 8.6、2.3Hz, 1H）、5.78（s, 2H）；LC/MS（ESI）m/e 239.1 [（M+H）⁺、C₉H₈N₂OBrとしての計算値 239.0]

30

【0238】

パートD . 1-(3-ブロモ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸（R）-tert-ブチル

40

3-ブロモ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン（55mg、0.230ミリモル）、（R）-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸（106mg、0.460ミリモル）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.161mL、0.920ミリモル）のCH₂Cl₂（1.5mL）中混合物に、HATU（175mg、0.460ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。出発物質が有意な量で残った状態であった。（R）-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸（106mg、0.460ミリモル）およびHATU（175mg、0.460ミリモル）をさらに加え、反応混合物を40℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液（10mL）含有の分離フラスコに移した。水層を酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（10mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、

50

濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 20 % 40 % 酢酸エチル）に付して精製し、1-(3-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(135 mg)を無色油として得た。（生成物には不純物が多少混入しているが、次工程にそのまま適用した。）LC/MS(ESI)m/e 452.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₇N₃O₄Brとしての計算値 452.1]

【0239】

パートE. (R)-2-アミノ-N-(3-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

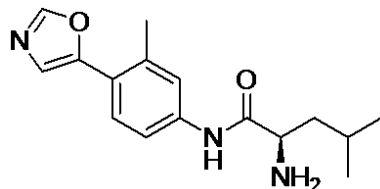
1-(3-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(106 mg、0.234ミリモル)の0でのCH₂Cl₂(2 mL)中懸濁液に、TFA(0.50 mL、6.49ミリモル)を添加した。冷却浴を取り外し、混合物を室温でN₂下にて1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、生成物を逆相HPLC(MeCN/H₂O+0.1%TFA)に付して精製した。有機溶媒をロトペーパーで除去し、水性混合物をK₂CO₃飽和水溶液(5 mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(4×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(5 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をアセトニトリル/水に溶かし、凍らせ、凍結乾燥器に入れ、(R)-2-アミノ-N-(3-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(27 mg、収率31%)を無色非晶質固体として得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.52(s, 1H)、8.22(d, J=1.5 Hz, 1H)、7.70-7.77(m, 3H)、3.38(dd, J=8.6、5.5 Hz, 1H)、1.70-1.80(m, 1H)、1.44-1.54(m, 1H)、1.31-1.42(m, 1H)、0.91(d, J=6.5 Hz, 3H)、0.89(d, J=6.5 Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 352.3 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₉N₃O₂Brとしての計算値 352.1]；HPLC(方法A)：t_R=8.51分；HPLC(方法B)：t_R=8.45分

【0240】

実施例 13

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(3-メチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド

【化55】



【0241】

パートA. 4-メチル-1-(3-メチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

実施例12、パートA-Dの記載に従って調製した1-(3-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(100 mg、0.221ミリモル)、メチルボロン酸(26.5 mg、0.442ミリモル)、炭酸ナトリウム(2 M、水性)(0.221 mL、0.442ミリモル)、トルエン(1.5 mL)およびMeOH(0.300 mL)を三角バイアル中で合わせた。N₂を該反応混合物中に5分間通気した。次にPd(PPh₃)₄(25.5 mg、0.022ミリモル)を該混合物に加え、それを90で4時間加熱した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(5 mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(5 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中30 % 5

0 % 酢酸エチル) に付して精製し、4-メチル-1-(3-メチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(48 mg、収率56%)を無色固体として得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 10.06(s, 1H)、8.44(s, 1H)、7.60(s, 1H)、7.59(brs, 1H)、7.40(s, 1H)、7.06(d, J = 7.8 Hz, 1H)、4.07-4.18(m, 1H)、2.41(s, 3H)、1.58-1.72(m, 1H)、1.48-1.57(m, 1H)、1.44(dd, J = 8.6、5.0 Hz, 1H)、1.38(s, 9H)、0.90(d, J = 3.5 Hz, 3H)、0.89(d, J = 3.5 Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 288.3[(M+H-C₅H₈O₂)⁺、C₁₆H₂₂N₃O₂としての計算値 288.2]

10

【0242】

パートB. (R)-2-アミノ-4-メチル-N-(3-メチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド

4-メチル-1-(3-メチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(58 mg、0.150ミリモル)の0でのCH₂Cl₂(2 mL)中懸濁液に、TFA(0.50 mL、6.49ミリモル)を添加した。冷却浴を取り外し、混合物をN₂下の室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、生成物を逆相HPLC(MeCN/H₂O+0.1%TFA)に付して精製した。有機溶媒および大方の水をロトベーパーで除去し、残りの水性混合物をK₂CO₃飽和水溶液(4 mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(5×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(5 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をアセトニトリル/水に溶かし、凍らせ、凍結乾燥器に入れ、(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(3-メチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド(43 mg、収率95%)を無色非晶質固体として得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.44(s, 1H)、7.60-7.64(m, 3H)、7.40(s, 1H)、3.38(dd, J = 8.4、5.7 Hz, 1H)、2.41(s, 3H)、1.70-1.79(m, 1H)、1.49(ddd, J = 13.4、8.0、5.5 Hz, 1H)、1.31-1.40(m, 1H)、0.91(d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.89(d, J = 6.8 Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 288.3[(M+H)⁺、C₁₆H₂₂N₃O₂としての計算値 288.2]；HPLC(方法A)：t_R = 7.80分；HPLC(方法B)：t_R = 7.97分

20

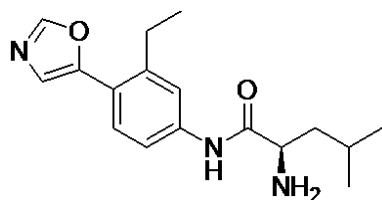
30

【0243】

実施例14

(R)-2-アミノ-N-(3-エチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化56】



40

【0244】

パートA. 4-ニトロ-2-ビニルベンズアルデヒド

実施例12、パートAの記載に従って調製した2-ブロモ-4-ニトロベンズアルデヒド(500 mg、2.174ミリモル)の無水トルエン(15 mL)中溶液に、2,4,6-トリビニル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン-ピリジン複合体(785 mg、3.26ミリモル)および炭酸ナトリウム(2 M水性)(3.26 mL、6.52ミリモル)を添加した。該溶液をN₂で3分間脱気した。Pd(PPh₃)₄(251 mg、0.217ミリモル)をその後で該反応混合物に添加し、該混合物をN₂下で100℃にて6

50

. 5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、 NaHCO_3 飽和水溶液 (5 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (5 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 % 20 % 酢酸エチル) に付して精製し、4-ニトロ-2-ビニルベンズアルデヒド (237 mg、収率 62 %) を黄色非晶質油として得た。該生成物は不純物をいくらか含んだ。該生成物を次工程にそのまま持ち越した。

【0245】

パート B . 5-(4-ニトロ-2-ビニルフェニル)オキサゾール

4-ニトロ-2-ビニルベンズアルデヒド (235 mg、1.33 ミリモル) および To s M I C (259 mg、1.33 ミリモル) の MeOH (5 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (192 mg、1.40 ミリモル) を添加した。反応混合物を還流温度で 2 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、 NaHCO_3 飽和水溶液 (50 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 75 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 40 % 酢酸エチル) に付して精製し、5-(4-ニトロ-2-ビニルフェニル)オキサゾール (46 mg、0.213 ミリモル、収率 16 %) を黄色固体として得た： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.22 (dd, J = 8.7、2.4 Hz, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.05 (dd, J = 17.4、11.1 Hz, 1H)、5.91 (d, J = 17.4 Hz, 1H)、5.62 (d, J = 11.1 Hz, 1H)；LC/MS (ESI) m/e 217.2 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ としての計算値 217.06]

【0246】

パート C . 3-エチル-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン

5-(4-ニトロ-2-ビニルフェニル)オキサゾール (45 mg、0.208 ミリモル) のエタノール (20 mL) 中溶液に、炭素上パラジウム (10 %、デグサ型) (44.3 mg、0.021 ミリモル) を加えた。該混合物をパール振盪器上で 40 psi の H_2 下に 2 時間置いた。次に触媒を珪藻土 (セライト (登録商標)) のパッドを通して除去し、濾液を濃縮して 3-エチル-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (45 mg) を明褐色固体として得た。粗生成物を次工程にそのまま使用した。 ^1H NMR (400 MHz、 MeOD) 8.38 (s, 1H)、7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 8.3、2.5 Hz, 1H)、2.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 189.2 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ としての計算値 189.1]

【0247】

パート D . (R)-2-アミノ-N-(3-エチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

実施例 12、パート D - E の記載に従って、3-エチル-4-(オキサゾール-5-イル)アニリンより調製して、(R)-2-アミノ-N-(3-エチル-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (24 mg、収率 71 %) をオフホワイトの非晶質固体として得た： ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.44 (s, 1H)、7.61 - 7.69 (m, 2H)、7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.37 (s, 1H)、3.37 (dd, J = 8.7、5.7 Hz, 1H)、2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、1.70 - 1.82 (m, 1H)、1.49 (ddd, J = 13.5、8.2、5.5 Hz, 1H)、1.30 - 1.41 (m, 1H)、1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H)、0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 302.4 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ としての計算値 302.2]；HPLC (方法 A)： t_R = 8.46 分；HPLC (方法 B)： t_R = 8.54 分

10

20

30

40

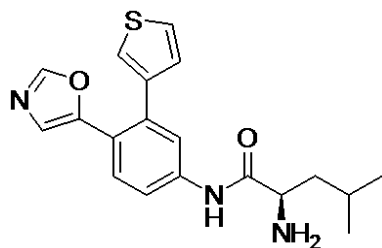
50

【 0 2 4 8 】

実施例 1 5

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(オキサゾール-5-イル)-3-(チオフェン-3-イル)フェニル)ペンタンアミド

【化 5 7】



10

【 0 2 4 9 】

実施例 1 3 に記載の方法と同様の方法にて、パート A においてチオフェン-3-イルボロン酸を用いて (R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(オキサゾール-5-イル)-3-(チオフェン-3-イル)フェニル)ペンタンアミド (15 mg) を TFA 塩として得た: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.75 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.27 (br s, 3H)、7.73 - 7.78 (m, 1H)、7.69 - 7.73 (m, 1H)、7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.65 (dd, $J = 4.9$ 、2.9 Hz, 1H)、7.50 (dd, $J = 3.0$ 、1.3 Hz, 1H)、6.96 (dd, $J = 5.0$ 、1.3 Hz, 1H)、6.41 (s, 1H)、3.94 (br s, 1H)、1.64 - 1.73 (m, 3H)、0.94 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 356.2 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ としての計算値 356.1]; HPLC (方法 A): $t_R = 8.84$ 分; HPLC (方法 B): $t_R = 9.18$ 分

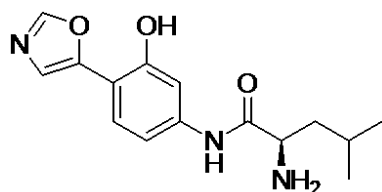
20

【 0 2 5 0 】

実施例 1 6

(R)-2-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 5 8】



30

【 0 2 5 1 】

実施例 1 の記載に従って調製した (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (20 mg、0.066 ミリモル) の压力容器に入れた CH_2Cl_2 (1 mL) 中溶液に、 BBr_3 (CH_2Cl_2 中 1 M) (0.025 mL、0.264 ミリモル) を添加した。該容器を 80 で 12 時間加熱した。該混合物を NaHCO_3 飽和水溶液 (5 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮して、残渣を逆相 HPLC (MeCN / H_2O + 0.1% TFA) に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (5 mg、収率 19%) を TFA 塩として得た: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.62 (s, 1H)、10.54 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.24 (br s, 3H)、7.60 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H)、7.44 - 7.48 (m, 2H)、7.13 (dd, $J = 8.56$ 、2.01 Hz, 1H)、3.87 - 3.95 (m, 1H)、1.61 - 1.71 (m, 3H)、0.83 - 0.97 (m, 6H); LC/MS (ESI) m/e 290.3 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 290.2]; HPLC (

40

50

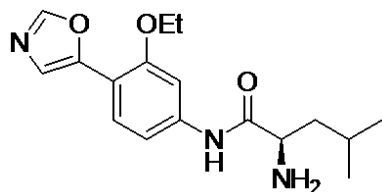
方法 A) : $t_R = 7.74$ 分 ; HPLC (方法 B) : $t_R = 7.48$ 分

【0252】

実施例 17

(R)-2-アミノ-N-(3-エトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化59】



10

【0253】

パート A . 5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)フェノール

実施例 1、パート A の記載に従って調製した 5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール (250 mg、1.135 ミリモル) の圧力容器に入れた CH_2Cl_2 (5 mL) 中溶液に、 BBr_3 (CH_2Cl_2 中 1 M) (0.429 mL、4.54 ミリモル) を添加した。該溶液を 80 で 12 時間加熱した。混合物を NaHCO_3 飽和水溶液含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 40-70% 酢酸エチル) に付して精製し、5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)フェノール (120 mg、収率 51%) を灰色固体として得た : LC/MS (ESI) m/e 207.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4$ としての計算値 207.0]

20

【0254】

パート B . 5-(2-エトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール

5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)フェノール (110 mg、0.534 ミリモル) および K_2CO_3 (81 mg、0.587 ミリモル) の DMF (3 mL) 中混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物に、ヨードエタン (0.047 mL、0.587 ミリモル) を添加し、次に該混合物を室温で 14 時間攪拌した。該混合物を NH_4Cl 飽和水溶液含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10-30% 酢酸エチル) に付して精製し、5-(2-エトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール (120 mg、収率 96%) を黄色固体として得た : LC/MS (ESI) m/e 235.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$ としての計算値 235.1]

30

【0255】

パート C . (R)-2-アミノ-N-(3-エトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

実施例 1、パート B-D に記載の方法と同様にして、5-(2-エトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾールから標記化合物を調製した。生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中にて 10% の 2 M NH_3 / MeOH) に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(3-エトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (72 mg) を TFA 塩として得た : ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 10.74 (s, 1H)、8.41 (s, 1H)、8.29 (br s, 3H)、7.70 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.43-7.50 (m, 2H)、7.36 (dd, J = 8.56、1.76 Hz, 1H)、4.16 (q, J = 6.97 Hz, 2H)、3.90-4.00 (m, 1H)、1.66-1.76 (m, 3H)、1.48 (t, J = 6.92 Hz, 3H)、0.92 (d, J = 4.78 Hz, 6H) ; LC/MS (ESI) m/e 318.3 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 318.2] ; HPLC (方法 A) : $t_R = 8.44$ 分 ; HPLC (方法 B) : $t_R = 8.52$ 分

40

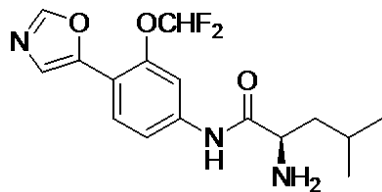
【0256】

50

実施例 18

(R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化60】



10

【0257】

パートA. 5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)オキサゾール

実施例17、パートAの記載に従って調製した5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)フェノール(1.4g、6.79ミリモル)の室温でのDMF(15mL)中溶液に、炭酸カリウム(3.28g、23.77ミリモル)を添加した。得られた懸濁液を20分間攪拌し、次に2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸メチル(1.79mL、16.98ミリモル)と反応させた。反応混合物を90℃で2時間加熱した。反応混合物を100mLの水含有のフラスコに移し、そこで沈殿物の形成がもたらされ、それを濾過で集めた。固体を集めて減圧下で乾燥させ、5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)オキサゾール(1.40g、収率80%)を黄色固体として得た。該固体をさらに精製することなく用いた。LC/MS(ESI)m/e 257.0[(M+H)⁺、C₁₀H₇N₂O₄F₂としての計算値 257.0]

20

【0258】

パートB. (R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

実施例1、パートB-Dに記載の方法と同様にして、5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)オキサゾールから標記化合物を調製した。生成物を逆相HPLC(アセトニトリル/水+0.1%TFA)に付して精製した。有機溶媒をロトペーパーで除去し、K₂CO₃飽和水溶液(5mL)で洗浄することで遊離塩基を形成させた。水層を酢酸エチル(4×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(5mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をエーテル(20mL)に溶かし、0℃に冷却した。この溶液にエーテル中2MHCl(8mL)を加え、それにより無色沈殿物の形成がもたらされた。沈殿物をブフナー漏斗で集め、減圧下で乾燥させて(R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(400mg)をHCl塩として得た：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.44(brs, 1H)、7.85(s, 1H)、7.83(s, 1H)、7.56(d, J=7.8Hz, 2H)、6.99(t, J=73.0Hz, 1H)、4.06(t, J=6.3Hz, 1H)、1.73-1.83(m, 3H)、1.03(d, J=5.3Hz, 6H)；LC/MS(ESI)m/e 340.3[(M+H)⁺、C₁₆H₂₀N₃O₃F₂としての計算値 340.4]；HPLC(方法A)：t_R=8.72分；HPLC(方法B)：t_R=8.58分

30

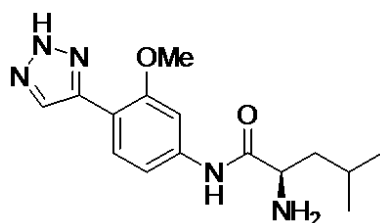
40

【0259】

実施例 19

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 6 1】



【0260】

パート A . ((2-メトキシ-4-ニトロフェニル)エチニル)トリメチルシラン

1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (3.00 g、12.93 ミリモル)、エチニルトリメチルシラン (1.270 g、12.93 ミリモル)、トリエチルアミン (5.41 mL、38.8 ミリモル) および CH_2Cl_2 (60 mL) を合わせ、 N_2 を該反応混合物中に 5 分間通気した。次にヨウ化銅 (I) (0.172 g、0.905 ミリモル) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.908 g、1.293 ミリモル) を加え、該混合物を還流温度で 16 時間還流した。混合物を室温に冷却し、 NaHCO_3 飽和水溶液 (50 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% 10% 酢酸エチル) に付して精製し、((2-メトキシ-4-ニトロフェニル)エチニル)トリメチルシラン (2.75 g、収率 85%) を淡黄色固体として得た： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.77 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H)、7.68 - 7.73 (m, 1H)、7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、3.95 (s, 3H)、0.25 - 0.28 (m, 9H)；LC/MS (ESI) m/e 249.43 [M^+ 、 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Si}$ としての計算値 249.08]

10

20

【0261】

パート B . 1-エチニル-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン

((2-メトキシ-4-ニトロフェニル)エチニル)トリメチルシラン (2.65 g、10.63 ミリモル) の THF (70 mL) 中溶液をフッ化テトラブチルアンモニウム (15.94 mL、15.94 ミリモル) で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 飽和水溶液 (50 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層をエーテル (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% 10% 酢酸エチル) に付して精製し、1-エチニル-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (1.04 g、収率 55%) を淡黄色固体として得た： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.80 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H)、7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、3.53 (s, 1H)

30

【0262】

パート C . 4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール

1-エチニル-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (200 mg、1.129 ミリモル) およびアジドトリメチルシラン (3.00 mL、22.60 ミリモル) の圧力管での混合物を 125 度で 16 時間加熱した。反応混合物を 0 度 に冷却し、ヘキサン (3 mL) で希釈した。固体をブフナー漏斗で集めて 4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール (100 mg) を得た。濾液を濃縮し、冷エーテル/ヘキサン (1:1) に溶かし、固体をブフナー漏斗で集め、さらなる 4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール (26 mg) を得た。合計で、126 mg (収率 51%) を黄色固体として単離した： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 15.05 (br s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.87 - 7.98 (m, 2H)、4.08 (s, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 221.26 [($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、 $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3$ としての計算値 221.07]

40

50

【0263】

パートD. (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

実施例1、パートB-Dに記載の方法であって、HATU介在のアミド形成反応を40で行うことを除いて、同様の方法にて、4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾールから標記化合物を調製した。逆相HPLC(5%MeCN/95%水 20%MeCN/80%水+0.1%TFA)に付して生成物を精製した。有機溶媒および大方の水をロトペーパーで除去した。残渣をアセトニトリル/水に溶かし、凍らせ、凍結乾燥器に入れ、(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(76mg)をTFA塩として得た：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 10.68(s, 1H)、8.28(b r s, 3H)、8.16(b r s, 1H)、7.97(d, J=8.3Hz, 1H)、7.47(d, J=2.0Hz, 1H)、7.34(dd, J=8.4、1.9Hz, 1H)、3.95(d, J=5.3Hz, 1H)、3.91(s, 3H)、1.63-1.75(m, 3H)、0.95(d, J=4.3Hz, 6H)；LC/MS(ESI)m/e 304.3[(M+H)⁺、C₁₅H₂₂N₅O₂としての計算値 304.2]；HPLC(方法A)：t_R=7.44分；HPLC(方法B)：t_R=7.18分

10

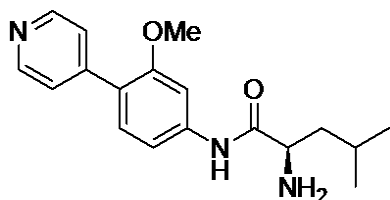
【0264】

実施例20

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

20

【化62】



【0265】

パートA. 1-(4-ブromo-3-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

30

4-ブromo-3-メトキシアニリン(1.00g、4.95ミリモル)および(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸(1.72g、7.42ミリモル)の室温でのCH₂Cl₂(20mL)中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.32mL、24.75ミリモル)およびHATU(2.82g、7.42ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液含有の分離漏斗に移した。水層をCH₂Cl₂(3x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、濃縮して残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中30-40%酢酸エチル)に付して精製し、1-(4-ブromo-3-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(2.00g、収率97%)を黄色固体として得た：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.46-7.43(m, 1H)、7.19(dd, J=8.8、2.3Hz, 1H)、7.06(d, J=7.8Hz, 1H)、4.15-4.06(m, 1H)、3.81(s, 3H)、1.70-1.59(m, 1H)、1.58-1.47(m, 1H)、1.46-1.39(m, 1H)、1.38(s, 7H)、0.89(dd, J=6.5、2.8Hz, 5H)；LC/MS(ESI)m/e 315.2[(M-Boc+H)⁺、C₁₃H₂₀BrN₂O₂としての計算値 315.1]

40

【0266】

パートB. 1-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

50

1-(4-ブromo-3-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(200mg、0.482ミリモル)、ピリジン-4-イルボロン酸(65.1mg、0.530ミリモル)、および水(10mL)に溶かした Na_2CO_3 (153mg、1.445ミリモル)のトルエン(30mL)およびエタノール(7.50mL)中混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27.8mg、0.024ミリモル)を添加した。反応物を還流温度で12時間加熱した。混合物を水含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中10-50%酢酸エチル)に付して精製し、1-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(151mg、収率76%)を黄色固体として得た：LC/MS(ESI)m/e 414.3[(M+H)⁺、 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ としての計算値 414.2]

10

【0267】

パートC. (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

1-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(150mg、0.363ミリモル)の0での CH_2Cl_2 (1mL)中溶液に、TFA(1mL、12.98ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、逆相HPLC(アセトニトリル/水+0.1%TFA)に付して精製した。有機溶媒をロトベーパーで除去し、混合物を凍らせ、凍結乾燥器に入れた。得られた固体を NaHCO_3 飽和水溶液含有の分離漏斗に移し、水層を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(71mg、収率63%)を無色ゲルとして得た：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.55(d, J=6.0Hz, 2H)、7.56(d, J=1.5Hz, 1H)、7.51(dd, J=4.5、1.5Hz, 2H)、7.32-7.42(m, 2H)、3.79(s, 3H)、3.34-3.38(m, 1H)、1.73-1.82(m, 1H)、1.49(dd, J=13.4、8.1、5.4Hz, 1H)、1.30-1.40(m, 1H)、0.92(d, J=6.5Hz, 3H)、0.90(d, J=6.5Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 314.4[(M+H)⁺、 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ としての計算値 314.2]；HPLC(方法A)：t_R=6.18分；HPLC(方法B)：t_R=6.09分

20

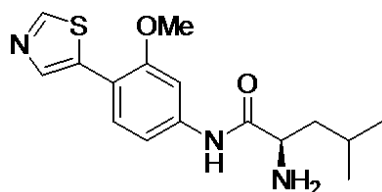
30

【0268】

実施例21

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(チアゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化63】



40

【0269】

パートA. 1-(3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

実施例20、パートAに記載されるように調製した1-(4-ブromo-3-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(30

50

0 mg、0.722ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(275 mg、1.083ミリモル)、酢酸カリウム(213 mg、2.167ミリモル)、およびジオキサン(4 mL)を合わせ、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)-ジクロロメタンのアダクト(59.4 mg、0.072ミリモル)を該懸濁液に添加した。反応混合物を窒素下に置き、80 で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土(セライト(登録商標))パッドを通して濾過した。濾液をNaHCO₃飽和水溶液(10 mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20% 35%酢酸エチル)に付して精製し、1-(3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(95 mg、収率28%)を無色の非晶質固体として得た：¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 7.49(d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.30(d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.21(dd, J = 6.3、2.0 Hz, 1H)、4.12(brs, 1H)、3.72(s, 3H)、1.65(brs, 1H)、1.49-1.57(m, 1H)、1.40-1.46(m, 1H)、1.39(s, 9H)、1.26(s, 6H)、1.18(s, 6H)、0.90(d, J = 6.7 Hz, 3H)、0.90(d, J = 6.1 Hz, 3H)

10

20

【0270】

パートB. 1-(3-メトキシ-4-(チアゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

5-プロモチアゾール(23.50 mg、0.143ミリモル)、1-(3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(53 mg、0.115ミリモル)、リン酸カリウム(97 mg、0.458ミリモル)およびジオキサンを三角バイアル中で合わせた。窒素を該反応混合物に数分間にわたって通気した。ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)-ジクロロメタンアダクト(9.43 mg、0.011ミリモル)を添加し、反応混合物を100 で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液(2 mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3 x 5 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(2 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20% 60%酢酸エチル)に付して精製し、1-(3-メトキシ-4-(チアゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(31 mg、収率65%)を無色の非晶質固体として得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 10.15(s, 1H)、9.02(s, 1H)、8.31(s, 1H)、7.71(d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.53(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.31(dd, J = 8.4、1.9 Hz, 1H)、7.08(d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.09-4.17(m, 1H)、3.89(s, 3H)、1.61-1.72(m, 1H)、1.48-1.59(m, 1H)、1.42-1.47(m, 1H)、1.38(s, 9H)、0.90(d, J = 6.3 Hz, 3H)、0.90(d, J = 6.5 Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 420.2[(M+H)⁺、C₂₁H₃₀N₃O₄Sとしての計算値 420.2]

30

40

【0271】

パートC. (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(チアゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

1-(3-メトキシ-4-(チアゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(40 mg、0.095ミリモル)の0でのCH₂Cl₂(1.5 mL)中懸濁液に、TFA(0.50 mL、6.49ミリモル)を添加した。冷却浴を取り外し、混合物をN₂下に室温で1.5時間攪拌した。反応混合

50

物を濃縮し、生成物を逆相 HPLC (MeCN/H₂O + 0.1% TFA) に付して精製した。有機溶媒をロトペーパーで除去し、水性混合物を K₂CO₃ 飽和水溶液 (5 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (4 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をアセトニトリル/水に溶かし、凍らせ、凍結乾燥器に入れ、(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(チアゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (23 mg、収率 74%) を無色の非晶質固体として得た：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.01 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 8.6、2.0 Hz, 1H)、3.89 (s, 3H)、3.36 (dd, J = 8.8、5.5 Hz, 1H)、1.70 - 1.83 (m, 1H)、1.49 (ddd, J = 13.5、8.2、5.5 Hz, 1H)、1.30 - 1.39 (m, 1H)、0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 320.1 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₂N₃O₂S としての計算値 320.1]；HPLC (方法 A)：t_R = 7.64 分；HPLC (方法 B)：t_R = 7.78 分

10

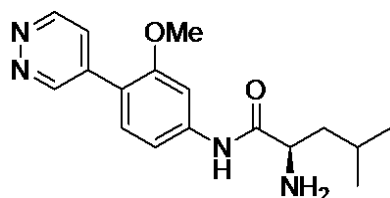
【0272】

実施例 22

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 64】

20



【0273】

パート A . 2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (4.00 g、17.24 ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (6.57 g、25.9 ミリモル)、酢酸カリウム (5.08 g、51.7 ミリモル) およびジオキサン (100 mL) を合わせた。(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム (II) - ジクロロメタン複合体 (1.418 g、1.724 ミリモル) を加え、反応混合物を 80 で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過した。濾液を NaHCO₃ 飽和水溶液 (100 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% - 70% 酢酸エチル) に付して精製し、2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (3.35 g、収率 70%) を明褐色固体として得た：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 2H)、7.69 (s, 1H)、3.95 (s, 3H)、1.39 (s, 12H)

30

40

【0274】

パート B . 4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリダジン

2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (750 mg、2.69 ミリモル)、4-ブロモピリダジン (427 mg、2.69 ミリモル)、炭酸セシウム (1751 mg、5.37 ミリモル)、塩化銅 (I) (266 mg、2.69 ミリモル) および DMF (18 mL) を合わせた。N₂ を反応混合物に 5 分間にわたって通気した。ついで Dppf (149 mg、0.269 ミリモル) および

50

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30.2 mg、0.134 ミリモル) を添加し、反応混合物を 100 で 16 時間攪拌した。該混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで濯ぎながら、珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過した。濾液を NaHCO_3 飽和水溶液 (25 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (25 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 1% 7% MeOH) に付して精製し、4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリダジン (169 mg、収率 27%) を明褐色固体として得た： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.42 (dd, $J = 2.3, 1.3$ Hz, 1H)、9.31 (dd, $J = 5.4, 1.1$ Hz, 1H)、8.02 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H)、7.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)、7.68 (dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 1H)、7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、4.01 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 232.1 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 232.1]

10

【0275】

パート C. 3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)アニリン

4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリダジン (160 mg、0.692 ミリモル) のエタノール (20 mL) 中溶液に、炭素上パラジウム (10%、デグサ型) (147 mg、0.069 ミリモル) を添加した。混合物をパール振盪器にて 40 psi の H_2 下に 2 時間置いた。次に珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過し、触媒を取り除き、濾液を濃縮して 3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)アニリン (139 mg、収率 100%) を明褐色固体として得、それを次工程にそのまま使用した： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、9.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)、8.33 (dd, $J = 6.0, 2.5$ Hz, 1H)、7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、6.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、6.54 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H)、3.87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 202.2 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ としての計算値 202.1]

20

【0276】

パート D. 1-(3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチル

3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)アニリン (142 mg、0.706 ミリモル)、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸 (490 mg、2.117 ミリモル) および N,N -ジイソプロピルエチルアミン (0.616 mL、3.53 ミリモル) の DMF (4 mL) 中混合物に、HATU (805 mg、2.117 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 5 分間、次に 40 で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) 含有の分離漏斗に移した。有機層を水 (2 x 10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 1% 7% MeOH) に付して精製し、1-(3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチル (292 mg、収率 100%) を赤褐色固体として得た：LC/MS (ESI) m/e 415.3 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ としての計算値 415.2]

30

40

【0277】

パート E. (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

1-(3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチル (290 mg、0.700 ミリモル) の 0 での CH_2Cl_2 (3 mL) 中懸濁液に、TFA (1.0 mL、12.98 ミリモル) を添加した。冷却浴を取り外し、混合物を N_2 下の室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、生成物を逆相 HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{TFA}$) に付して精製した。溶媒をロトベーパーで除去し、残渣を K_2CO_3 飽和水溶液含有の分離漏斗に移した。

50

水層を CH_2Cl_2 (5 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (5 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を水 / アセトニトリル + 0.1 % TFA に溶かし、凍らせ、凍結乾燥器に入れて (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリダジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (40 mg、収率 18%) を無色の非晶質固体として得た： ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.42 (br s, 1H)、9.20 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.78 - 7.85 (m, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.52 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.44 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.36 - 3.45 (m, 1H)、1.72 - 1.83 (m, 1H)、1.47 - 1.57 (m, 1H)、1.31 - 1.44 (m, 1H)、0.81 - 1.00 (m, 6H)；LC/MS (ESI) m/e 315.3 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ としての計算値 315.2]；HPLC (方法A)： $t_R = 6.81$ 分；HPLC (方法B)： $t_R = 6.41$ 分

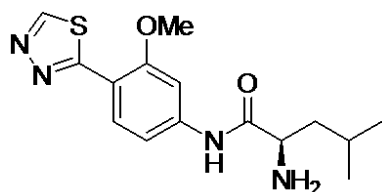
10

【0278】

実施例 23

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化65】



20

【0279】

実施例 22 に記載の方法と、以下の条件をパート B で用いることを除いて、同様の方法にて調製した：2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (700 mg、2.508 ミリモル)、2-ブromo-1,3,4-チアジアゾール (414 mg、2.508 ミリモル)、炭酸セシウム (1634 mg、5.02 ミリモル)、および DMF (12 mL) を合わせた。 N_2 を反応混合物に 2 分間通気した。次に (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) -ジクロロメタン複合体 (206 mg、0.251 ミリモル) を添加し、その反応混合物を 100 で 16 時間攪拌した。その混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) のパッドを通し、酢酸エチルで濯ぎながら、濾過した。濾液を NaHCO_3 飽和水溶液 (15 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1% - 3% MeOH / CH_2Cl_2) に付して精製し、2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール (42 mg、収率 7%) を明褐色固体として得た：LC/MS (ESI) m/e 238.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ としての計算値 238.0]

30

【0280】

40

パート C - E を完了した後、(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (20 mg) を無色非晶質固体として単離した： ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.59 (s, 1H, メジャー)、9.57 (s, 1H, マイナー)、8.28 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, メジャー)、8.25 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H, マイナー)、7.77 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, メジャー)、7.67 (s, 1H, マイナー)、7.46 (dd, $J = 8.9$ 、 1.8 Hz , 1H, メジャー)、7.26 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H, マイナー)、4.00 (s, 3H, メジャー)、3.99 (s, 3H, マイナー)、3.38 (br s, 1H)、1.75 - 1.82 (m, 1H, メジャー)、1.72 (dt, $J = 13.4$ 、 6.7 Hz , 1H, マイナー)、1.47 - 1.55 (m, 1H, メジャーおよびマイナー)、1.

50

3.2 - 1.40 (m, 1H, メジャー)、0.93 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, メジャー)、0.91 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H, メジャー)、0.89 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, マイナー); LC/MS (ESI) m/e 321.3 [(M+H)⁺、C₁₅H₂₁N₄O₂Sとしての計算値 321.1]; HPLC (方法A): $t_R = 7.85$ 分; HPLC (方法B): $t_R = 7.99$ 分

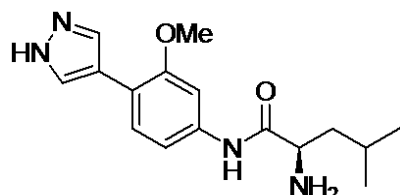
【0281】

実施例 24

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化66】

10



【0282】

実施例 20に記載の方法と同様の方法にて、パートBにおいて1H-ピラゾール-4-イルボロン酸を用いて調製し、(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(18mg)をTFA塩として得た: ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) 8.09 (br s, 2H)、7.58 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H)、7.50 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.19 (dd, $J = 8.2$ 、 1.8 Hz , 1H)、4.00 - 4.05 (m, 1H)、3.94 (s, 3H)、1.75 - 1.86 (m, 3H)、1.08 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 3H)、1.06 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 3H); LC/MS (ESI) m/e 303.2 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₃N₄O₂としての計算値 303.2]; HPLC (方法A): $t_R = 7.01$ 分; HPLC (方法B): $t_R = 7.01$ 分

20

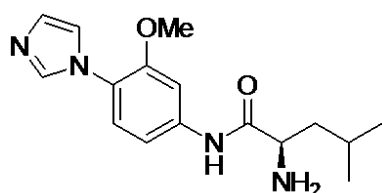
【0283】

実施例 25

(R)-N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド

30

【化67】



【0284】

パートA. 1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール

40

ヨウ化銅(I) (24.62mg、0.129ミリモル)およびL-ヒスチジン (40.1mg、0.259ミリモル)/DMSO (8mL)を100で30分間攪拌した。この混合物に、1-ブromo-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (300mg、1.293ミリモル)、1H-イミダゾール (106mg、1.552ミリモル)およびK₂CO₃ (357mg、2.59ミリモル)を添加した。反応混合物を100で48時間攪拌した。混合物をNaHCO₃溶液含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3x)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中10% MeOH)に付して精製し、1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (300mg、収率97%)を黄色固体として得た: LC/MS (ESI) m/e 220.1 [(M+H)⁺、C₁₀H₁₀N₃O₃としての計算値 220.1]

50

【0285】

パートB. (R)-N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド

(R)-N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミドを、実施例1、パートB-Dに記載される方法と同様に、1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾールより調製した。生成物を逆相HPLC(アセトニトリル/水+0.1% TFA)に付して精製した。有機溶媒をロトベーパーで除去し、その水性混合液を凍らせ、凍結乾燥器に入れて(R)-N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド(70mg)をTFA塩として得た：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 9.21(b r s, 1H)、7.80(b r s, 1H)、7.74(d, J=1.8Hz, 1H)、7.69(b r s, 1H)、7.52(d, J=8.8Hz, 1H)、7.38(dd, J=8.6、1.8Hz, 1H)、4.06(t, J=6.9Hz, 1H)、3.90(s, 3H)、1.70-1.87(m, 3H)、1.02(d, J=6.3Hz, 6H)；LC/MS(ESI)m/e 303.2[(M+H)⁺、C₁₆H₂₃N₄O₂としての計算値 303.2]；HPLC(方法A)：t_R=5.63分；HPLC(方法B)：t_R=5.75分

10

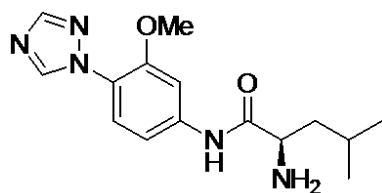
【0286】

実施例26

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

20

【化68】



【0287】

実施例25に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて1H-1,2,4-トリアゾールを用いて調製し、(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(60mg)をTFA塩として得た：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.85(s, 1H)、8.11(s, 1H)、7.70(b r s, 1H)、7.63(d, J=8.6Hz, 1H)、7.30(d, J=8.6Hz, 1H)、3.95-4.11(m, 1H)、3.91(s, 3H)、1.64-1.89(m, 3H)、1.02(d, J=3.8Hz, 6H)；LC/MS(ESI)m/e 304.2[(M+H)⁺、C₁₅H₂₂N₅O₂としての計算値 304.2]；HPLC(方法A)：t_R=7.23分；HPLC(方法B)：t_R=7.17分

30

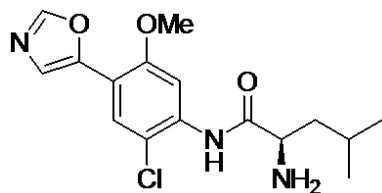
【0288】

実施例27

(R)-2-アミノ-N-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

40

【化69】



【0289】

パートA. 1-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-

50

4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル、1-(2-クロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル、および1-(2,6-ジクロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

【0290】

実施例1、パートA-Cの記載に従って調製した1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(330mg、0.818ミリモル)、およびN-クロロスクシンイミド(115mg、0.859ミリモル)のDMF(5mL)中混合物を室温で12時間攪拌した。LC/MSは3種の生成物が形成されたことを示した。混合物を塩水含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3x)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣を逆相HPLC(水/アセトニトリル+0.1%TFA)に付して精製し、以下の3種の生成物:

【0291】

1-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(45mg、収率13%) (無色固体として): ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) 9.37(s, 1H)、8.45(s, 1H)、7.86(s, 1H)、7.72(s, 1H)、7.56(s, 1H)、7.38(d, J=7.8Hz, 1H)、4.15-4.25(m, 1H)、3.93(s, 3H)、1.69(brs, 1H)、1.52-1.62(m, 2H)、1.41(s, 9H)、0.92(d, J=6.8Hz, 3H)、0.89(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 438.4[(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ Cl]としての計算値 438.2]

【0292】

1-(2-クロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(25mg、収率7%) (無色固体として): ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) 10.23(s, 1H)、8.52(s, 1H)、7.52(d, J=1.5Hz, 1H)、7.32-7.42(m, 2H)、7.10(d, J=7.6Hz, 1H)、4.10-4.18(m, 1H)、3.80(s, 3H)、1.62-1.73(m, 1H)、1.50-1.60(m, 1H)、1.42-1.48(m, 1H)、1.38(s, 9H)、0.91(d, J=2.5Hz, 3H)、0.89(d, J=2.3Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 438.2[(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ Cl]としての計算値 438.2]

【0293】

1-(2,6-ジクロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(45mg、収率12%) (無色固体として): ^1H NMR(400MHz、CD $_3$ OD) 8.21(s, 1H)、8.04(s, 1H)、7.51(s, 1H)、4.25(dd, J=9.7、3.7Hz, 1H)、3.85(s, 3H)、1.59-1.80(m, 3H)、1.46(s, 9H)、0.98(d, J=6.3Hz, 3H)、0.96(d, J=6.3Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 472.3[(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2$]としての計算値 472.1]

を得た。

【0294】

パートB. (R)-2-アミノ-N-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

1-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(40mg、0.085ミリモル)をCH $_2$ Cl $_2$ (1mL)に溶かし、0 に冷却した。この溶液に、TFA(0.065mL、0.847ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒

を蒸発させ、残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル/水 + 0.1% TFA) に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (25 mg、収率 61%) を TFA 塩として得た: ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.19 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.47 (s, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.52 (dd, J = 9.6、4.5 Hz, 1H)、1.80 - 1.89 (m, 1H)、1.65 - 1.75 (m, 1H)、1.40 - 1.51 (m, 1H)、0.98 (t, J = 6.9 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 338.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$]としての計算値 338.1; HPLC (方法A): t_R = 8.78 分; HPLC (方法B): t_R = 8.67 分

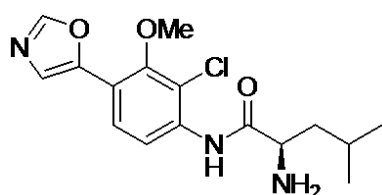
10

【0295】

実施例 28

(R)-2-アミノ-N-(2-クロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化70】



20

【0296】

実施例 27、パート A 由来の 1-(2-クロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチルから、実施例 27、パート B に記載の方法と同様にして、(R)-2-アミノ-N-(2-クロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (25 mg) を TFA 塩として得た: ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.18 (s, 1H)、7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.21 (dd, J = 8.4、1.9 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.44 - 3.54 (m, 1H)、1.75 (dddd, J = 13.2、7.1、6.8、6.7 Hz, 1H)、1.57 - 1.68 (m, 1H)、1.41 - 1.53 (m, 1H)、0.97 (t, J = 7.1 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 338.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$]としての計算値 338.1; HPLC (方法A): t_R = 8.60 分; HPLC (方法B): t_R = 8.89 分

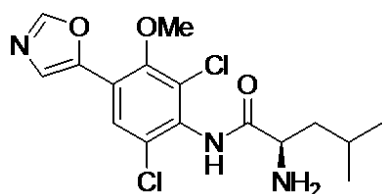
30

【0297】

実施例 29

(R)-2-アミノ-N-(2,6-ジクロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化71】



40

【0298】

実施例 27、パート A 由来の 1-(2,6-ジクロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチルから、実施例 27、パート B に記載の方法と同様にして (R)-2-アミノ-N-(2,6-ジクロロ-3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

50

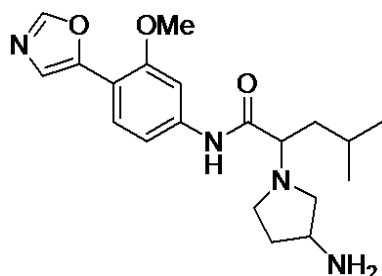
ド (2 5 m g) を T F A 塩として得た : ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6)
 1 0 . 3 7 (b r s , 1 H) 、 8 . 6 1 (s , 1 H) 、 8 . 3 1 (b r s , 3 H) 、 7 .
 6 6 (s , 1 H) 、 7 . 5 5 (s , 1 H) 、 4 . 1 7 (b r s , 1 H) 、 3 . 8 2 (s , 3
 H) 、 1 . 6 6 - 1 . 8 2 (m , 3 H) 、 0 . 9 7 (t , J = 6 . 5 H z , 6 H) ; L C / M
 S (E S I) m / e 3 7 2 . 1 [(M + H) $^+$ 、 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$] としての
 計算値 3 7 2 . 1 ; H P L C (方法 A) : t_R = 9 . 3 3 分 ; H P L C (方法 B) : t_R = 9 . 4 0 分

【 0 2 9 9 】

実施例 3 0

2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニ
 ル) - 4 - メチルペンタンアミド

【 化 7 2 】



10

20

【 0 3 0 0 】

パート A . 2 - ブロモ - N - (3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - メチ
 ルペンタンアミド

3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) アニリン (2 5 0 m g 、 1 . 3 1 4 ミリモル)
 および D L - - ブロモイソカプロン酸 (3 8 5 m g 、 1 . 9 7 2 ミリモル) の室温でのジ
 クロロメタン (5 m L) 中混合物に、H A T U (7 5 0 m g 、 1 . 9 7 2 ミリモル) およ
 び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 7 5 8 m L 、 4 . 3 4 ミリモル) を添加した。
 反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を N a H C O $_3$ 飽和水溶液含有の分離
 漏斗に移した。水層をジクロロメタン (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、分離し、濃
 縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 4 0 5 0 % 酢酸エ
 チル) に付して精製し、2 - ブロモ - N - (3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニ
 ル) - 4 - メチルペンタンアミド (4 3 0 m g 、 収率 8 9 %) を無色固体として得た : L C
 / M S (E S I) m / e 3 6 7 . 6 [(M + H) $^+$ 、 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$] としての
 計算値 3 6 7 . 0]

30

【 0 3 0 1 】

パート B . 1 - (1 - (3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニルアミノ) - 4 - メチ
 ル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル

2 - ブロモ - N - (3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - メチルペンタ
 ンアミド (8 0 m g 、 0 . 2 1 8 ミリモル) 、 ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル
 (6 0 . 9 m g 、 0 . 3 2 7 ミリモル) 、 および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 .
 0 5 4 m L 、 0 . 3 2 7 ミリモル) のアセトニトリル (3 m L) 中混合物を還流温度で 1
 2 時間加熱した。該混合物をエーテルで希釈し、水含有の分離漏斗に移した。水層をエー
 テル (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマ
 トグラフィー (ヘキサン中 4 0 8 0 % 酢酸エチル) に付して精製し、1 - (1 - (3 - メト
 キシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニルアミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イ
 ル) ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (4 0 m g 、 収率 3 9 %) を黄色固体と
 して得た : L C / M S (E S I) m / e 4 7 3 . 3 [(M + H) $^+$ 、 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5$] としての計算値 4 7 3 . 3]

40

【 0 3 0 2 】

パート C . 2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5

50

-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

1-(1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(40mg、0.085ミリモル)をCH₂Cl₂(1mL)に溶かし、0℃に冷却した。この溶液にTFA(0.065mL、0.846ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン中で10%の2M NH₃/メタノール)に付して精製し、2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(31mg、収率60%)をTFA塩として得た：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.18(s, 1H)、7.70(dd, J=8.6、2.0Hz, 1H)、7.60(dd, J=3.7、1.9Hz, 1H)、7.45(s, 1H)、7.25(dd, J=8.4、3.4、2.0Hz, 1H)、3.96(d, J=1.5Hz, 3H)、3.69-3.77(m, 1H)、3.23-3.28(m, 1H)、3.14(dd, J=8.7、4.5、4.4Hz, 0.5H)、2.93-3.01(m, 1H)、2.84(d, J=3.5Hz, 1H)、2.76(dd, J=10.3、5.8Hz, 0.5H)、2.59-2.67(m, 0.5H)、2.46-2.54(m, 0.5H)、2.22-2.34(m, J=13.4、8.9、8.9、4.5Hz, 1H)、1.72-1.84(m, 2H)、1.53-1.68(m, 2H)、0.99(d, J=6.0Hz, 3H)、0.95(d, J=6.3Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 373.4[(M+H)⁺、C₂₀H₂₉N₄O₃としての計算値 373.2]；HPLC(方法A)：t_R=10.32分；HPLC(方法B)：t_R=11.32分

10

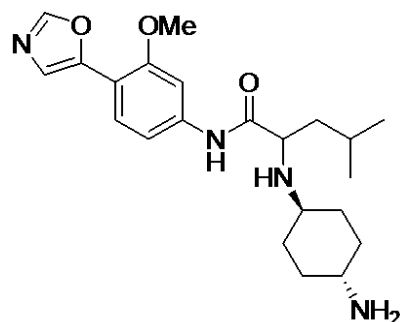
20

【0303】

実施例31

2-(トランス-4-アミノシクロヘキシルアミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化73】



30

【0304】

実施例30に記載の方法と同様の方法にて、パートBにおいて4-アミノシクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチルを用いて調製し、2-(トランス-4-アミノシクロヘキシルアミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(23mg)をTFA塩として得た：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.18(s, 1H)、7.68-7.73(m, 1H)、7.63(d, J=2.0Hz, 1H)、7.43-7.47(m, 1H)、7.20(dd, J=8.3、2.0Hz, 1H)、3.97(s, 3H)、3.40(t, J=7.1Hz, 1H)、2.71(dd, J=10.6、6.9、3.9Hz, 1H)、2.32-2.44(m, 1H)、2.07(brs, 1H)、1.80-1.95(m, 3H)、1.72(dt, J=13.4、6.8Hz, 1H)、1.41-1.59(m, 2H)、1.13-1.30(m, 4H)、0.97(d, J=6.5Hz, 3H)、0.94(d, J=6.5Hz, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 401.4[(M+H)⁺、C₂₂H₃₃N₄O₃としての計算値 401.3]；HPLC(方法A)：t_R=11.78分；HPLC(方法B)：t_R=12.29分

40

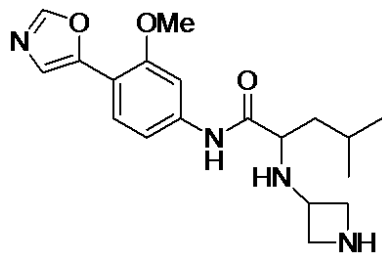
【0305】

50

実施例 3 2

2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 7 4】



10

【0306】

実施例 3 0 に記載の方法と同様の方法にて、パート B において 3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いて調製し、2-(アゼチジン-3-イルアミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (23 mg) を TFA 塩として得た：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.17 (s, 1H)、7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.26 (dd, J = 8.6、2.0 Hz, 1H)、4.13 - 4.22 (m, 1H)、4.04 - 4.11 (m, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.92 - 4.00 (m, 3H)、3.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、1.76 (ddd, J = 13.5、6.7、6.5 Hz, 1H)、1.47 - 1.64 (m, 2H)、0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 359.3 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₇N₄O₃としての計算値 359.2]；HPLC (方法 A)：t_R = 12.81 分；HPLC (方法 B)：t_R = 11.27 分

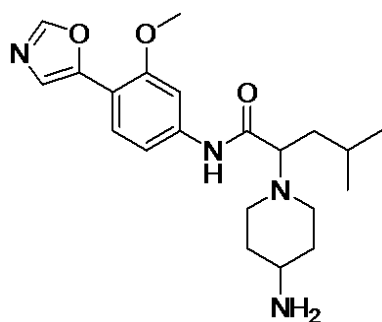
20

【0307】

実施例 3 3

2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 7 5】



30

【0308】

実施例 3 0 に記載の方法と同様の方法にて、パート B において 1-(1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチルを用いて調製し、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (40 mg) を TFA 塩として得た：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.17 (s, 1H)、7.69 (d, J = 8.31 Hz, 1H)、7.61 (d, J = 2.01 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.21 (dd, J = 8.56、2.01 Hz, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.34 - 3.41 (m, 1H)、3.29 (dt, J = 3.34、1.73 Hz, 1H)、2.94 - 3.17 (m, 3H)、2.33 - 2.58 (m, 2H)、1.98 (dd, J = 5.04、2.27 Hz, 1H)、1.51 - 1.75 (m, 5H)、0.83 - 1.05 (m, 6H)；LC/MS (ESI) m/e 387.3 [(M+H)⁺、C₂₃H₃₃N₅O₃としての計算値 387.2]；HPLC (方法 A)：t_R = 12.81 分；HPLC (方法 B)：t_R = 11.27 分

40

50

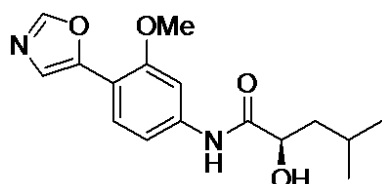
$(M+H)^+$ 、 $C_{21}H_{31}N_4O_3$ としての計算値 387.2] ; HPLC (方法A)
: $t_R = 9.59$ 分 ; HPLC (方法B) : $t_R = 9.85$ 分

【0309】

実施例34

(R)-2-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル
ペンタンアミド

【化76】



10

【0310】

実施例1パートA-Cに記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(R)-2-ヒ
ドロキシ-4-メチルペンタン酸を用いて(R)-2-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキ
サゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(50mg)を黄色固体として得
た: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 9.85 (s, 1H)、8.38
(s, 1H)、7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.58-7.64 (m, $J = 8.$
6 Hz, 1H)、7.52 (dd, $J = 8.6$ 、1.8 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)
、4.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、1.82 (dt, $J = 1$
3.5、6.7 Hz, 1H)、1.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、0.92 (d, $J =$
6.5 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 305.1 [$(M+H)^+$ 、 $C_{16}H_{21}N_2O_4$ としての計算値 305.1] ; HPLC (方法A) : $t_R = 11.96$ 分 ;
HPLC (方法B) : $t_R = 10.66$ 分

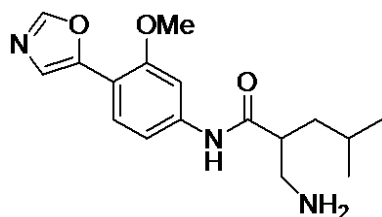
20

【0311】

実施例35

2-(アミノメチル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペ
ンタンアミド

【化77】



30

【0312】

パートA . 2-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルカルバモイル)-4-メ
チルペンチルカルバミン酸ベンジル

実施例1パートA-Cに記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて2-((ベンジ
ルオキシカルボニルアミノ)メチル)-4-メチルペンタン酸を用いて2-(3-メトキシ-4-(
オキサゾール-5-イル)フェニルカルバモイル)-4-メチルペンチルカルバミン酸ベンジル
(200mg)を黄色固体として得た: LC/MS (ESI) m/e 452.4 [$(M$
+ $H)^+$ 、 $C_{25}H_{30}N_3O_5$ としての計算値 452.2]

40

【0313】

パートB . 2-(アミノメチル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-
4-メチルペンタンアミド

2-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルカルバモイル)-4-メチルペンチ
ルカルバミン酸ベンジル(200mg、0.443ミリモル)、10%Pd/C(236
mg、0.221ミリモル)、および水酸化アンモニウム(1mL、25.7ミリモル)の
MeOH(20mL)中混合物を、 H_2 atm下で12時間攪拌した。触媒を珪藻土(セ

50

ライト（登録商標））パッドを介する濾過により取り除いた。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中で 10% の 2 M NH_3 / メタノール）に付して精製し、2-(アミノメチル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド（65 mg、収率 44%）を赤色固体として得た：
 ^1H NMR（400 MHz、 CD_3OD ） 8.16（s, 1H）、7.66（d, J = 8.3 Hz, 1H）、7.61（d, J = 2.0 Hz, 1H）、7.39 - 7.43（m, 1H）、7.19（dd, J = 8.4、1.9 Hz, 1H）、3.94（s, 3H）、2.86 - 2.94（m, 1H）、2.75（d, J = 11.8 Hz, 1H）、2.54 - 2.66（m, 1H）、1.54 - 1.69（m, 2H）、1.25 - 1.35（m, 1H）、0.96（d, J = 6.3 Hz, 3H）、0.92（d, J = 6.3 Hz, 3H）；LC/MS（ESI） m/e 318.3 [（M+H）⁺、 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値 318.2]；HPLC（方法A）： t_R = 11.85 分；HPLC（方法B）： t_R = 12.85 分

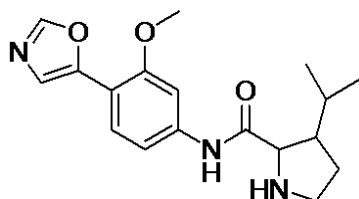
10

【0314】

実施例 36

3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

【化 78】



20

【0315】

パート A . 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸
 ハング（hung）らにより、J. Org. Chem. 1990, 55, 270-275にて記載の操作を用いて調製される3-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸（200 mg、1.272ミリモル）をTHF/ H_2O （2：1、6 mL）に懸濁させた。水酸化ナトリウムの10%水溶液（0.6 mL、1.590ミリモル）を添加した。得られた二相混合液に、 Boc_2O （0.354 mL、1.527ミリモル）のTHF/ H_2O （2：1、6 mL）中混合液を添加した。該反応物を室温で一夜攪拌した。反応物を室温で一夜攪拌した。THFを減圧下で蒸発させることで除去した。10%水性 KHSO_4 を添加することで残りの水溶液をpH 2に調整した。その酸性溶液を酢酸エチル（2 x 20 mL）で抽出した。有機抽出液を合わせ、 H_2O （30 mL）および塩水（30 mL）で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、濾過し、濃縮して1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸（230 mg、収率 70%）をオフホワイト固体として得た：LC/MS（ESI） m/e 256.2 [（M-H）⁻、 $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ としての計算値 256.2]

30

【0316】

パート B . 3-イソプロピル-2-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

40

実施例 1、パート A および B の記載に従って調製した3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン（0.15 g、0.789ミリモル）、および1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸（0.244 g、0.946ミリモル）のジクロロメタン（5 mL）中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.689 mL、3.94ミリモル）およびHATU（0.360 g、0.946ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 飽和水溶液含有の分離漏斗に移した。水層をジクロロメタン（3 x 30 mL）で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中40：50%酢酸エチル）に付して精製し、3-イソプロピル-2-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-

50

イル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(120mg、収率35%)を黄色固体として得た: LC/MS(ESI)m/e 430.2[(M+H)⁺、C₂₃H₃₂N₃O₅としての計算値 430.2]

【0317】

この2対のエナンチオマーの混合物をキラルクロマトグラフィー(Chiral Cell OD-Hカラム、30×250mm、5μm、10%メタノール+0.1%ジエチルアミン/90%CO₂、120バー、35、70mL/分、=285nm)に付して分離し、A、B、CおよびDと称される4種の化合物を得た:

【0318】

化合物A(ピーク1、t_R=9.8分): 30mg、[α]_D²⁵=15.8°(c 1.52、MeOH); ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.67(br.s., 1H)、7.82(br.s., 1H)、7.52(d, J=6.5Hz, 1H)、7.37(d, J=6.0Hz, 2H)、7.05(d, J=6.3Hz, 1H)、4.23(br.s., 1H)、3.87(br.s., 3H)、3.62(br.s., 1H)、3.51-3.39(m, 1H)、2.50(br.s., 1H)、2.07(br.s., 1H)、1.74(dd, J=12.3、7.0Hz, 2H)、1.51(br.s., 9H)、1.00(d, J=6.5Hz, 3H)、0.96(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 430.2[(M+H)⁺、C₂₃H₃₂N₃O₅としての計算値 430.2]

10

【0319】

化合物B(ピーク2、t_R=11.4分): 24mg、[α]_D²⁵=-13.9°(c 1.19、MeOH); ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.56(br.s., 1H)、7.81(s, 1H)、7.39(d, J=8.5Hz, 1H)、7.31(s, 1H)、7.19(s, 1H)、6.89(dd, J=8.5、1.5Hz, 1H)、4.59(d, J=7.3Hz, 1H)、3.78(t, J=9.8Hz, 1H)、3.69(s, 3H)、3.39(td, J=10.6、6.4Hz, 1H)、2.21(t, J=10.0Hz, 1H)、2.09-1.95(m, 2H)、1.78-1.69(m, 1H)、1.51(s, 9H)、1.12(d, J=6.5Hz, 3H)、0.93(d, J=6.8Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 430.2[(M+H)⁺、C₂₃H₃₂N₃O₅としての計算値 430.2]

20

30

【0320】

化合物C(ピーク3、t_R=16.0分): 31mg、[α]_D²⁵=-14.9°(c 1.53、MeOH); ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.67(br.s., 1H)、7.84(br.s., 1H)、7.56(d, J=5.8Hz, 1H)、7.42(d, J=6.5Hz, 2H)、7.05(d, J=6.0Hz, 1H)、4.25(br.s., 1H)、3.89(br.s., 3H)、3.62(br.s., 1H)、3.48-3.38(m, 1H)、2.53(br.s., 1H)、2.07(br.s., 1H)、1.75(dd, J=12.4、6.7Hz, 2H)、1.51(br.s., 9H)、1.00(d, J=6.5Hz, 3H)、0.97(d, J=6.8Hz, 4H); LC/MS(ESI)m/e 430.2[(M+H)⁺、C₂₃H₃₂N₃O₅としての計算値 430.2]

40

【0321】

化合物D(ピーク4、t_R=29.6分): 17mg、[α]_D²⁵=-21.7°(c 0.87、MeOH); ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.57(s, 1H)、7.81(s, 1H)、7.40(d, J=8.3Hz, 1H)、7.32(s, 1H)、7.22(s, 1H)、6.91(dd, J=8.5、1.8Hz, 1H)、4.59(d, J=7.3Hz, 1H)、3.78(t, J=9.7Hz, 1H)、3.70(s, 3H)、3.39(td, J=10.6、6.4Hz, 1H)、2.20(t, J=10.2Hz, 1H)、2.08-1.95(m, 2H)、1.78-1.69(m, 1H)、1.51(s, 7H)、1.12(d, J=6.5Hz, 3H)、0.93(d, J=6.5Hz, 3

50

H) ; LC/MS (ESI) m/e 430.2 [(M+H)⁺、C₂₃H₃₂N₃O₅ としての計算値 430.2]

【0322】

パートC . 3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

パートBからの化合物A (30 mg、0.070ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、TFA (0.108 mL、1.397ミリモル) を添加した。該混合物を40 で5時間加熱した。該混合物を濃縮し、残渣を逆相HPLC (アセトニトリル：水+0.1% TFA) に付して精製し、3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (15 mg、収率49%) をTFA塩として得た：[]²²_D = -25.2° (c 0.12、MeOH) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.85 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.37 (dd, J = 8.5、2.0 Hz, 1H)、4.13 (br. s., 1H)、3.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.38 (br. s., 1H)、3.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、2.29 (5重項, J = 7.8 Hz, 1H)、2.14 - 2.06 (m, 1H)、1.84 (6重項, J = 6.6 Hz, 1H)、1.78 - 1.65 (m, 1H)、0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/e 330.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₄N₃O₃ としての計算値 330.2] ; HPLC (方法A) : t_R = 8.33分 ; HPLC (方法B) : t_R = 8.41分

10

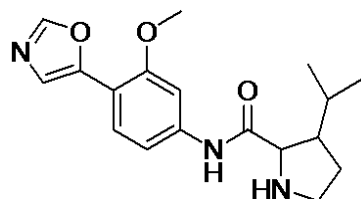
20

【0323】

実施例37

3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

【化79】



30

【0324】

実施例36、パートBからの化合物B (23 mg、0.054ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、TFA (0.083 mL、1.071ミリモル) を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相HPLC (アセトニトリル：水+0.1% TFA) に付して精製し、3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (7 mg、収率30%) をTFA塩として得た：[]²²_D = -35.7° (c 0.08、MeOH) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.85 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.32 (dd, J = 8.5、2.0 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、3.94 (s, 4H)、3.76 (br. s., 1H)、3.51 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、3.26 (br. s., 1H)、2.25 - 2.16 (m, 1H)、2.13 - 2.05 (m, 1H)、2.03 - 1.88 (m, 1H)、1.62 - 1.53 (m, 1H)、1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/e 330.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₄N₃O₃ としての計算値 330.2] ; HPLC (方法A) : t_R = 8.17分 ; HPLC (方法B) : t_R = 8.49分

40

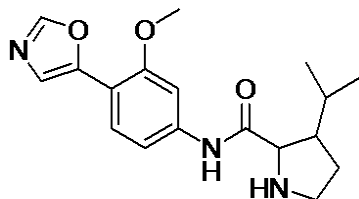
【0325】

50

実施例 3 8

3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

【化 8 0】



10

【0326】

実施例 3 6、パート B からの化合物 C (30 mg、0.070 ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、TFA (0.108 mL、1.397 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル：水 + 0.1 % TFA) に付して精製し、3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (18 mg、収率 58 %) を TFA 塩として得た： $[\alpha]_D^{25} = 20.7^\circ$ (c 0.15、MeOH)； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 10.83 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.37 (dd, J = 8.5、1.8 Hz, 1H)、3.98 (br. s., 1H)、3.95 (s, 3H)、3.38 (br. s., 1H)、3.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、2.32 - 2.25 (m, 1H)、2.10 (dd, J = 12.4、4.1 Hz, 1H)、1.88 - 1.79 (m, 1H)、1.77 - 1.67 (m, 1H)、0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 330.1 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₄N₃O₃としての計算値 330.2]；HPLC (方法 A)：t_R = 8.39 分；HPLC (方法 B)：t_R = 8.46 分

20

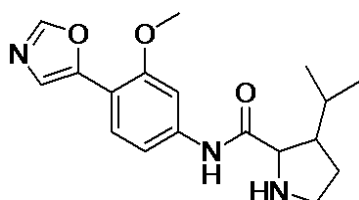
【0327】

実施例 3 9

3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

30

【化 8 1】



【0328】

実施例 3 6、パート B からの化合物 D (17 mg、0.040 ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、TFA (0.061 mL、0.792 ミリモル) を添加した。反応混合物を 50 ° で 12 時間加熱した。該混合物を濃縮し、残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル：水 + 0.1 % TFA) に付して精製し、3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (10 mg、収率 57 %) を TFA 塩として得た： $[\alpha]_D^{25} = 34.9^\circ$ (c 0.17、MeOH)； ^1H NMR (400 MHz、CD₃OD- d_4) 8.24 (s, 1H)、7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.25 (dd, J = 8.5、2.0 Hz, 1H)、4.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.71 - 3.63 (m, 1H)、3.44 - 3.34 (m, 1H)、2.41 - 2.28 (m, 1H)、2.27 - 2.18 (m, 1H)、2.16 - 2.1

40

50

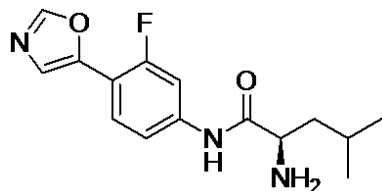
0 (m, 1H)、1.74 (dt, J = 8.7、6.6 Hz, 1H)、1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 330.1 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₄N₃O₃としての計算値 330.2]; HPLC (方法A): t_R = 8.13分; HPLC (方法B): t_R = 8.18分

【0329】

実施例 40

(R)-2-アミノ-N-(3-フルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化82】



10

【0330】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート A において 2-フルオロ-4-ニトロベンズアルデヒドを用いて (R)-2-アミノ-N-(3-フルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (170 mg) を TFA 塩として得た: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.96 (brs, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.30 (brs, 3H)、7.76 - 7.84 (m, 2H)、7.47 - 7.53 (m, 2H)、3.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H)、1.64 - 1.72 (m, 3H)、0.93 (d, J = 5.5 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 292.2 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₉N₃O₂Fとしての計算値 292.2]; HPLC (方法A): t_R = 8.02分; HPLC (方法B): t_R = 7.94分

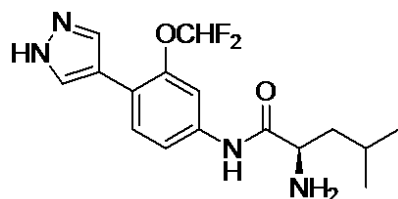
20

【0331】

実施例 41

2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化83】



30

【0332】

パート A . 1-ベンジル-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール

1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (1 g、4.31ミリモル) および 1-ベンジル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.592 g、5.60ミリモル) の THF (20 mL) 中混合物に、炭酸ナトリウム (H₂O 中 2 M) (6.46 mL、12.93ミリモル) を添加した。N₂ を該反応混合物に 2 分間通気した。次にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.151 g、0.215ミリモル) を加え、反応混合物を 70 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% 70% 酢酸エチル; 40 g カラム) に付して精製し、1-ベンジル-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール (900 mg、収率 68%) を黄色固体として得た: LC/MS (ESI) m/e 310.1 [(M+H)⁺

40

50

、 $C_{17}H_{16}N_3O_3$ としての計算値 310.1]

【0333】

パートB. 2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノール

1-ベンジル-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール(500mg、 1.616 ミリモル)および BBr_3 (ジクロロメタン中1M)(8.08mL、 8.08 ミリモル)のジクロロメタン(4mL)中混合物を還流温度で4時間加熱した。該混合物を氷上に注ぎ、沈殿物を形成させた。沈殿物をシリカゲルカラムに充填し、ジクロロメタン中10%MeOHで溶出し、2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノール(170mg、収率36%)を黄色固体として得た：LC/MS(ESI)m/e 294.1[(M-H)⁻、 $C_{16}H_{12}N_3O_3$ としての計算値 294.1]

10

【0334】

パートC. 1-ベンジル-4-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール

2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノール(170mg、 0.576 ミリモル)の室温でのDMF(15mL)中溶液に、炭酸カリウム(278mg、 2.015 ミリモル)を添加した。得られた懸濁液を20分間攪拌し、次に2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸メチル(0.152 mL、 1.439 ミリモル)と反応させた。その反応混合物を90で2時間加熱した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(20mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(25mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中5%20%酢酸エチル;25gカラム)に付して精製し、1-ベンジル-4-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール(90mg、収率45%)を黄色固体として得た：¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.12(dd, J=8.8、2.3Hz, 1H)、8.06(d, J=2.0Hz, 1H)、7.99(d, J=14.6Hz, 2H)、7.74(d, J=8.6Hz, 1H)、7.44-7.36(m, 3H)、7.33-7.29(m, 2H)、6.81-6.42(m, 1H)、5.40(s, 2H); LC/MS(ESI)m/e 346.1[(M+H)⁺、 $C_{17}H_{14}N_3O_3F_2$ としての計算値 346.1]

20

【0335】

パートD. 4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)アニリン

1-ベンジル-4-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール(80mg、 0.232 ミリモル)のエタノール(5mL)中溶液に、塩化アンモニウム(149mg、 2.78 ミリモル)および亜鉛粉(212mg、 3.24 ミリモル)を添加した。反応混合物を70で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、珪藻土(セライト(登録商標))パッドを通して濾過した。濾液をNaHCO₃飽和水溶液(10mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20%50%酢酸エチル;25gカラム)に付して精製し、4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)アニリン(70mg、 0.222 ミリモル、収率96%)を黄色固体として得た：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 7.90(s, 1H)、7.80(s, 1H)、7.37-7.21(m, 6H)、6.56(dd, J=8.4、2.1Hz, 1H)、6.52(s, 1H)、6.87-6.48(m, 1H)、5.36(s, 2H); LC/MS(ESI)m/e 316.14[(M+H)⁺、 $C_{17}H_{16}N_3OF_2$ としての計算値 316.13]

40

【0336】

パートE. 1-(4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル 4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)アニリン(70

50

mg、0.222ミリモル)および(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸(103mg、0.444ミリモル)のジクロロメタン(3mL)中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.388mL、2.220ミリモル)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレート(TBTU)(143mg、0.444ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(25mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(25mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中50% 70%酢酸エチル; 25gカラム)に付して精製し、1-(4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(40mg、収率34%)を黄色固体として得た：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.04(s, 1H)、7.88(s, 1H)、7.62(s, 1H)、7.58(d, J=8.6Hz, 1H)、7.38(dd, J=8.3、1.8Hz, 1H)、7.35-7.21(m, 5H)、6.79(t, J=73.8Hz, 1H)、5.35(s, 2H)、3.99(d, J=7.6Hz, 1H)、1.80(br. s., 1H)、1.58(br. s., 1H)、1.43(s, 9H)、1.25-1.15(m, 1H)、0.99-0.86(m, 6H); LC/MS(ESI)m/e 529.2[(M+H)⁺、C₂₈H₃₅N₄O₄F₂としての計算値 529.3]

10

20

【0337】

パートF. 2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

1-(4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(40mg、0.076ミリモル)、ギ酸アンモニウム(23.86mg、0.378ミリモル)およびPd/C(32.2mg、0.030ミリモル)のエタノール(10mL)中混合物を還流温度で4時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(2mL)に懸濁させた。この混合物に、TFA(0.058mL、0.757ミリモル)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物を逆相HPLC(アセトニトリル：水+0.1%TFA)に付して精製し、2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(8mg、収率19%)をTFA塩として得た：¹H NMR(400MHz、CD₃OD-d₄) 8.00(br. s., 2H)、7.62-7.70(m, 2H)、7.42(dd, J=8.6、2.0Hz, 1H)、6.81(t, J=76.3Hz, 1H)、3.80(d, J=6.0Hz, 1H)、1.96-2.12(m, 1H)、1.59-1.67(m, 1H)、1.22-1.29(m, 1H)、1.08(d, J=7.1Hz, 3H)、0.99(t, J=7.4Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 339.1[(M+H)⁺、C₁₆H₂₁F₂N₄O₂としての計算値 339.2]; HPLC(方法A): t_R=7.70分; HPLC(方法B): t_R=7.77分

30

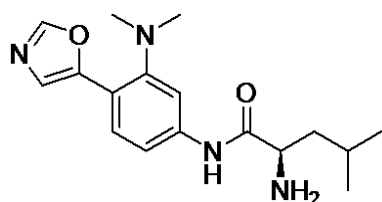
40

【0338】

実施例42

2-アミノ-N-(3-(ジメチルアミノ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化84】



50

【0339】

パートA. (2-アミノ-4-ニトロフェニル)メタノール

2-アミノ-4-ニトロ安息香酸(1.00g、5.49ミリモル)の室温でのTHF(20mL)中溶液に、BH₃-THF(21.96mL、21.96ミリモル)を滴下漏斗を通し滴下して加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。次に反応物を氷浴にて冷却し、メタノール(100mL)をゆっくりと添加してクエンチさせた。混合物を濃縮し、残渣をNaHCO₃飽和水溶液(50mL)含有の分離漏斗に移した。水層をエーテル(3×75mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を水に懸濁させ、濾過し、乾燥させて(2-アミノ-4-ニトロフェニル)メタノール(650mg、収率70%)を橙色固体として得た：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.46(d, J=2.0Hz, 1H)、7.38-7.35(m, 2H)、5.57(s, 2H)、5.34(t, J=5.4Hz, 1H)、4.43(d, J=5.5Hz, 2H)

10

【0340】

パートB. 2-アミノ-4-ニトロベンズアルデヒド

(2-アミノ-4-ニトロフェニル)メタノール(650mg、3.87ミリモル)および二酸化マンガン(1680mg、19.33ミリモル)のTHF(5mL)およびジクロロメタン(25mL)中混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中40% 50%酢酸エチル; 25gカラム)に付して精製し、2-アミノ-4-ニトロベンズアルデヒド(550mg、収率86%)を橙色固体として得た：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 9.99(s, 1H)、7.85(d, J=8.6Hz, 1H)、7.63(d, J=2.3Hz, 1H)、7.55(br. s., 2H)、7.35(dd, J=8.6、2.3Hz, 1H)

20

【0341】

パートC. 5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)アニリン

2-アミノ-4-ニトロベンズアルデヒド(550mg、3.31ミリモル)およびTosMIC(970mg、4.97ミリモル)のメタノール(20mL)中溶液に、K₂CO₃(480mg、3.48ミリモル)を添加した。反応混合物を還流温度で1.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液(80mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×25)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(60mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をヘキサンに懸濁させ、固体を濾過で集めて5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)アニリン(600mg、収率88%)を黄褐色固体として得た：¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.55(s, 1H)、7.76(s, 1H)、7.74(d, J=2.4Hz, 1H)、7.69(d, J=8.5Hz, 1H)、7.48(dd, J=8.9、2.4Hz, 1H)、6.02(s, 2H); LC/MS(ESI)m/e 205.9[(M+H)⁺、C₉H₈N₃O₃としての計算値 206.1]

30

【0342】

パートD. N,N-ジメチル-5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)アニリン

5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)アニリン(100mg、0.487ミリモル)の0でのTHF(2mL)中溶液に、水酸化ナトリウム(48.7mg、1.219ミリモル)を添加した。30分間攪拌した後、ヨードメタン(0.076mL、1.219ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(20mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮して赤色残渣を得た。該残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中60% 70%酢酸エチル; 25gカラム)に付して精製し、N,N-ジメチル-5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)アニリン(50mg、収率44%)を黄色固体として得た：¹H NMR(500MHz、CD₃OD) 8.37(s, 1H)、8.08(d, J=2.1Hz, 1H)、8.00-7.98(m, 2H)、7.

40

50

8.8 (s, 1H)、2.80 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/e 234.0 [(M+H)⁺、C₁₁H₁₂N₃O₃としての計算値 234.1]

【0343】

パートE. 1-(3-(ジメチルアミノ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

N,N-ジメチル-5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)アニリン(50 mg、0.214ミリモル)およびPd/C(45.6 mg、0.043ミリモル)のエタノール(10 mL)およびクロロホルム(5 mL)中混合物を、パール振盪器において水素下に2時間置いた。該混合物を珪藻土(セライト(登録商標))を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、N¹,N¹-ジメチル-6-(オキサゾール-5-イル)ベンゼン-1,3-ジアミンを赤色油として得た: LC/MS (ESI) m/e 204.0 [(M+H)⁺、C₁₁H₁₄N₃Oとしての計算値 204.1]

10

【0344】

この油をジクロロメタン(5 mL)に溶かし、つづいて(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸(99 mg、0.429ミリモル)、HATU(163 mg、0.429ミリモル)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.187 mL、1.072ミリモル)を添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。該反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(25 mL)含有の分離漏斗に移した。水層を塩化メチレン(3×25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(25 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中60% 80%酢酸エチル; 25 gカラム)に付して精製し、1-(3-(ジメチルアミノ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(50 mg、収率56%)を黄色固体として得た: ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 10.12 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.95 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、3.95 (t, J = 8.2 Hz, 1H)、2.63 (s, 6H)、1.80 - 1.71 (m, J = 16.5、7.3 Hz, 1H)、1.54 - 1.45 (m, J = 10.7 Hz, 1H)、1.39 (br. s., 9H)、1.18 (td, J = 13.4、6.6 Hz, 1H)、0.89 - 0.80 (m, 6H); LC/MS (ESI) m/e 417.1 [(M+H)⁺、C₂₂H₃₃N₄O₄としての計算値 417.3]

20

30

【0345】

パートF. (R)-2-アミノ-N-(3-(ジメチルアミノ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

1-(3-(ジメチルアミノ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(50 mg、0.120ミリモル)をジクロロメタン(1 mL)に溶かし、0℃に冷却した。この溶液に、TFA(0.092 mL、1.200ミリモル)を溶かした。反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLC(アセトニトリル:水+0.1%TFA)に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(3-(ジメチルアミノ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(3 mg、収率8%)をTFA塩として得た: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.44 (s, 1H)、6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.97 - 6.92 (m, 1H)、6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.81 (s, 1H)、6.61 (dd, J = 8.5、2.3 Hz, 1H)、3.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H)、1.93 (s, 6H)、1.27 (ddd, J = 9.8、6.6、3.4 Hz, 1H)、0.89 (ddd, J = 13.7、7.5、3.6 Hz, 1H)、0.51 (ddd, J = 13.7、9.6、7.3 Hz, 1H)、0.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、0.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 317.1 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₅N₄O₂としての計算値 317.2]; HPLC(方法A): t_R = 6.58分; HPLC(方法B): t_R = 6.38分

40

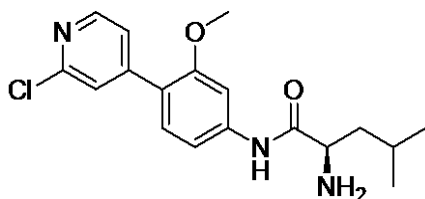
50

【 0 3 4 6 】

実施例 4 3

(R) - 2 - アミノ - N - (4 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - メトキシフェニル) - 4 - メチルペンタンアミド

【 化 8 5 】



10

【 0 3 4 7 】

実施例 2 0 に記載の方法と同様の方法にて、パート B において、2 - クロロピリジン - 4 - イルボロン酸を用いて調製し、(R) - 2 - アミノ - N - (4 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - メトキシフェニル) - 4 - メチルペンタンアミド (6 0 m g) を T F A 塩として得た：¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 0 . 8 0 (s , 1 H) 、 8 . 4 1 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) 、 8 . 3 1 (b r s , 3 H) 、 7 . 6 3 (s , 1 H) 、 7 . 5 6 (d d , J = 5 . 3 、 1 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 4 5 - 7 . 5 2 (m , 2 H) 、 7 . 3 6 - 7 . 4 2 (m , 1 H) 、 3 . 9 7 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 8 2 (s , 3 H) 、 1 . 6 4 - 1 . 7 2 (m , 3 H) 、 0 . 9 4 (d , J = 5 . 5 H z , 6 H) ； L C / M S (E S I) m / e 3 4 8 . 1 [(M + H) ⁺ 、 C _{1 8} H _{2 3} N ₃ O ₂ C l としての計算値 3 4 8 . 1 5] ； H P L C (方法 A) ： t _R = 9 . 1 6 分； H P L C (方法 B) ： t _R = 9 . 3 8 分

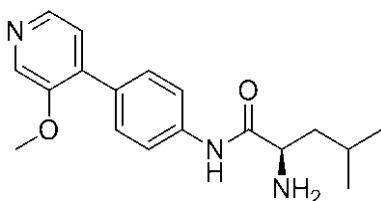
20

【 0 3 4 8 】

実施例 4 4

(R) - 2 - アミノ - N - (4 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) フェニル) - 4 - メチルペンタンアミド

【 化 8 6 】



30

【 0 3 4 9 】

実施例 2 0 に記載の方法と同様の方法にて、パート B において、(1 - ((4 - プロモフェニル) アミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバミン酸 (R) - tert - ブチルおよび 3 - メトキシピリジン - 4 - イルボロン酸を用いて調製し、(R) - 2 - アミノ - N - (4 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) フェニル) - 4 - メチルペンタンアミド (2 7 m g) を T F A 塩として得た：¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 0 . 7 7 (s , 1 H) 、 8 . 5 7 (s , 1 H) 、 8 . 4 1 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) 、 8 . 3 2 (b r s , 3 H) 、 7 . 7 5 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 6 9 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 5 9 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) 、 3 . 9 8 - 4 . 0 2 (m , 1 H) 、 3 . 9 6 (s , 3 H) 、 1 . 6 5 - 1 . 7 6 (m , 3 H) 、 0 . 9 0 - 1 . 0 2 (m , 6 H) ； L C / M S (E S I) m / e 3 1 4 . 1 [(M + H) ⁺ 、 C _{1 8} H _{2 4} N ₃ O ₂ としての計算値 3 1 4 . 2] ； H P L C (方法 A) ： t _R = 6 . 1 4 分； H P L C (方法 B) ： t _R = 6 . 1 2 分

40

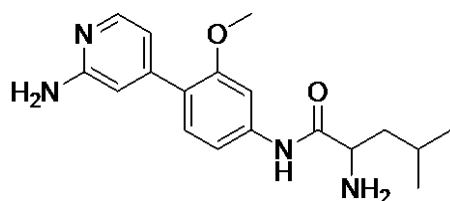
【 0 3 5 0 】

実施例 4 5

2 - アミノ - N - (4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 3 - メトキシフェニル) - 4 - メチルペンタンアミド

50

【化 8 7】



【 0 3 5 1】

パート A . 4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン-2-アミン

4-クロロピリジン-2-アミン (100 mg、0.778 ミリモル)、K₃PO₄ (413 mg、1.945 ミリモル)、酢酸パラジウム (II) (17.46 mg、0.078 ミリモル)、および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル (63.9 mg、0.156 ミリモル) の窒素下でのバイアル中の混合物に、実施例 22、パート A の記載に従って調製した 2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (239 mg、0.856 ミリモル) / n-ブタノール (2 mL) を添加した。反応混合物を 100 で 4.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過し、メタノールで濯ぎ、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 1% 4% メタノール; 12 g カラム) に付して精製し、4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン-2-アミン (120 mg、収率 63%) を淡黄色固体として得た:

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.97 (dd, J = 5.3、0.8 Hz, 1H)、7.92 (dd, J = 8.3、2.3 Hz, 1H)、7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.61 (dd, J = 5.3、1.5 Hz, 1H)、6.58 (dd, J = 1.3、0.8 Hz, 1H)、6.04 (s, 2H)、3.93 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 246.1 [(M+H)⁺、C₁₂H₁₂N₃O₃ としての計算値 246.1]

10

20

【 0 3 5 2】

パート B . 4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン

4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン-2-アミン (110 mg、0.449 ミリモル) および塩化スズ・二水和物 (595 mg、3.14 ミリモル) のエタノール (10 mL) 中混合物を 70 で 20 分間加熱した。この混合物に、水酸化アンモニウム溶液 (10 mL) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を塩水 (20 mL) 含有の分離漏斗に入れた。水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を分離し、濃縮して 4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン (90 mg、収率 93%) を赤色油として得た:

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.65 - 7.92 (m, 1H)、6.91 - 7.08 (m, 1H)、6.46 - 6.63 (m, 2H)、6.13 - 6.37 (m, 2H)、5.68 (s, 2H)、5.25 - 5.44 (m, 2H)、3.70 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 216.1 [(M+H)⁺、C₁₂H₁₄N₃O としての計算値 216.1]

30

40

【 0 3 5 3】

パート C . (R)-2-アミノ-N-(4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド

実施例 22、パート D - E に記載の方法と同様にして、4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-アミン (130 mg、0.303 ミリモル) から調製して (R)-2-アミノ-N-(4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド (90 mg) を TFA 塩として得た:

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.87 (s, 1H)、8.32 (brs, 2H)、8.00 (brs, 2H)、7.95 (d, J = 6.78 Hz, 1H)、7.48 - 7.55 (m, 2H)、7.39 - 7.47 (m, 1H)、7.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.03 (dd, J = 6.8、1.8 Hz, 1H)、4.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、3.85 (s, 3H)、

50

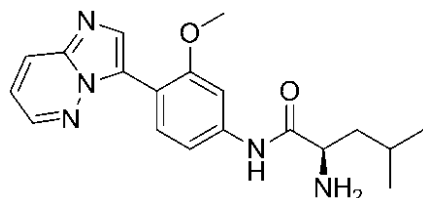
1.70 (d, J = 5.8 Hz, 3H)、0.96 (d, J = 5.8 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 329.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₅N₄O₂としての計算値 329.2]; HPLC (方法A): t_R = 6.50分; HPLC (方法B): t_R = 7.95分

【0354】

実施例 46

(R)-2-アミノ-N-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化88】



10

【0355】

パートA. 3-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン・HCl (600mg、3.16ミリモル) (Vaccaro W.ら、米国特許出願番号US 2008/0045536 A1、2008) のアセトニトリル (15 mL) 中混合物に、NBS (590mg、3.32ミリモル) を添加した。該混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して黄色固体を得、それを水 (30 mL) に懸濁させた。沈殿物を濾過で集め、減圧下で乾燥させ、3-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (600mg、収率82%) を黄色固体として得た: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/e 233.98 [(M+H)⁺、C₆H₄N₃BrClとしての計算値 233.48]

20

【0356】

パートB. 6-クロロ-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

3-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (200mg、0.860ミリモル)、実施例22、パートAに記載の操作に従って調製した2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (264mg、0.946ミリモル)、および炭酸ナトリウム (H₂O中2M) (1.291 mL、2.58ミリモル) のアセトニトリル (10 mL) 中混合物を脱気し、つづいてPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂アダクト (70.3mg、0.086ミリモル) を添加した。該混合物をマイクロ波で150℃に60分間加熱した。混合物を珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相HPLC (アセトニトリル/水+0.1% TFA) に付して精製し、6-クロロ-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン (50mg、収率19%) を黄色固体として得た: LC/MS (ESI) m/e 305.0 [(M+H)⁺、C₁₃H₁₀N₄O₃Clとしての計算値 305.0]

40

【0357】

パートC. (R)-2-アミノ-N-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド

標記化合物を、実施例22、パートC-Eに記載の方法と同様にして、6-クロロ-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンより調製した。生成物を逆相HPLC (アセトニトリル/水+0.1% TFA) に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(4-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド (7mg) をTFA塩として得た: ¹H NMR (500 MHz、CD₃O

50

D) 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、8.30 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.59 (dd, J = 9.3、4.4 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 8.4、2.0 Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、2.05 - 2.14 (m, 1H)、1.71 (ddd, J = 13.6、7.5、3.4 Hz, 1H)、1.27 - 1.42 (m, 2H)、1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、1.01 - 1.07 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/e 354.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₄N₅O₂としての計算値 354.2]; HPLC (方法A): t_R = 6.16分; HPLC (方法B): t_R = 6.29分

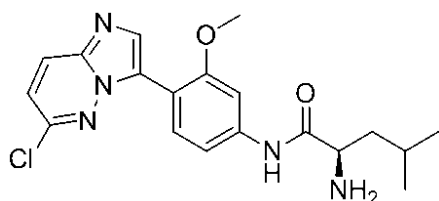
【0358】

10

実施例 47

(R)-2-アミノ-N-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化89】



20

【0359】

パートA. 4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシアニリン

実施例46、パートA-Bに記載に基づいて調製した6-クロロ-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(25mg、0.082ミリモル)、およびSnCl₂・2H₂O(93mg、0.410ミリモル)の酢酸エチル(5mL)およびエタノール(2.5mL)中混合物を70℃で3時間加熱した。該混合物をNaHCO₃飽和水溶液(20mL)含有のフラスコに移し、その混合物を珪藻土(セライト(登録商標))パッドを通して濾過した。濾液をNaHCO₃飽和水溶液(10mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(15mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLC(水/アセトニトリル+0.1%TFA)に付して精製し、4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシアニリン(10mg、収率44%)を黄色ゲルとして得た: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.81(d, J = 9.6 Hz, 1H)、8.12(s, 1H)、7.71(d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.43(d, J = 9.3 Hz, 1H)、6.46(dd, J = 8.3、2.3 Hz, 1H)、6.38(d, J = 2.3 Hz, 1H)、3.85(s, 3H); LC/MS(ESI) m/e 275.05 [(M+H)⁺、C₁₃H₁₂N₄OClとしての計算値 275.07]

30

【0360】

パートB. (R)-2-アミノ-N-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド

40

(R)-2-アミノ-N-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミドを、実施例22、パートD-Eに記載される方法と同様にして、4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシアニリンより調製した。生成物を逆相HPLC(アセトニトリル/水+0.1%TFA)に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(4-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド(7mg)をTFA塩として得た: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 8.11(d, J = 9.6 Hz, 1H)、8.06(b r s, 1H)、7.86(d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.63(d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.38(d, J = 9.6 Hz, 1H)、7.28(dd, J = 8.3

50

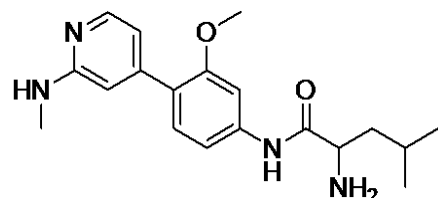
、2.0 Hz, 1H)、3.87 (s, 3H)、2.01 - 2.09 (m, 1H)、1.61 - 1.71 (m, 1H)、1.21 - 1.37 (m, 2H)、1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 388.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₃N₅O₂Cl]としての計算値 388.2]; HPLC (方法A): t_R = 7.36分; HPLC (方法B): t_R = 7.55分

【0361】

実施例 48

2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化90】



10

【0362】

パートA. 2-クロロ-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン

1-ブromo-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (1.00 g、4.31ミリモル) および 2-クロロピリジン-4-イルボロン酸 (1.02 g、6.46ミリモル) の THF (20 mL) 中混合物に、炭酸ナトリウム (H₂O 中 2 M) (6.46 mL、12.93ミリモル) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.151 g、0.215ミリモル) を添加した。N₂ を2分間通気した。反応混合物を70 °C で2時間加熱した。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (25 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% 50% 酢酸エチル; 40 g カラム) に付して精製し、2-クロロ-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン (320 mg、収率 28%) を無色固体として得た: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.96 - 7.92 (m, 2H)、7.74 - 7.70 (m, 2H)、7.61 (d, J = 5.0、1.5 Hz, 1H)、3.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 265.0 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₀N₂O₃Cl]としての計算値 265.0]

20

30

【0363】

パートB. N-ベンジル-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルピリジン-2-アミン

2-クロロ-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン (320 mg、1.209ミリモル)、N-ベンジルメチルアミン (0.187 mL、1.451ミリモル) およびナトリウム t-ブトキシド (256 mg、2.66ミリモル) のトルエン (10 mL) 中混合物を丸底フラスコに入れた。N₂ 気体を2分間通気した。酢酸パラジウム (II) (27.1 mg、0.121ミリモル) および 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (100 mg、0.242ミリモル) を添加した。その暗赤色混合物を還流温度で14時間加熱した。反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (25 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層をエチルエーテル (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% 酢酸エチル; 25 g カラム) に付して精製し、所望の生成物と出発物質の混合物を得た。次にこの混合物を逆相 HPLC (アセトニトリル:水 + 0.1% TFA) に付して精製し、N-ベンジル-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルピリジン-2-アミン (150 mg、収率 35%) を黄色固体として得た: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.16 - 8.13 (m, 1H)、7.90 (d, J = 8.3、2.3 Hz, 1H)、7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.62 (

40

50

d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.35 - 7.29 (m, 2H)、7.27 - 7.20 (m, 3H)、6.74 - 6.70 (m, 2H)、4.82 (s, 2H)、3.86 (s, 3H)、3.07 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 350.1 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₀N₃O₃としての計算値 350.1]

【0364】

パートC. 4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-N-ベンジル-N-メチルピリジン-2-アミン

N-ベンジル-4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルピリジン-2-アミン (150 mg、0.429ミリモル) および塩化スズ (II) 二水和物 (484 mg、2.147ミリモル) の酢酸エチル (10 mL) およびエタノール (5.00 mL) 中混合物を70 で3時間加熱した。該混合物をNaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) 含有のフラスコに注いだ。該混合物を珪藻土 (セライト (登録商標)) を介して濾過した。濾液をNaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-N-ベンジル-N-メチルピリジン-2-アミン (70 mg、収率51%) を緑色油として得た: ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.19 (dd, J = 5.3、0.5 Hz, 1H)、7.39 - 7.23 (m, 5H)、7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.77 (dd, J = 5.2、1.4 Hz, 1H)、6.72 (s, 1H)、6.35 (dd, J = 8.1、2.0 Hz, 1H)、6.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、4.84 (s, 2H)、3.82 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.12 (s, 3H) LC/MS (ESI) m/e 320.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₂N₃Oとしての計算値 320.2]

【0365】

パートD. 1-(4-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-3-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチル

4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-N-ベンジル-N-メチルピリジン-2-アミン (75 mg、0.235ミリモル) および (R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸 (109 mg、0.470ミリモル) のジクロロメタン (3 mL) 中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.205 mL、1.174ミリモル) およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (151 mg、0.470ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃ 飽和水溶液 (25 mL) 含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中50% - 70% 酢酸エチル; 25 g カラム) に付して精製し、1-(4-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-3-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチル (110 mg、収率88%) を黄色固体として得た: ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.19 (br. s., 1H)、8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.33 - 7.29 (m, 1H)、7.28 - 7.25 (m, 2H)、7.24 - 7.19 (m, 3H)、7.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H)、7.06 - 7.01 (m, 1H)、6.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、6.56 (br. s., 1H)、4.73 (s, 2H)、4.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、3.65 (s, 3H)、3.00 (s, 3H)、1.90 (br. s., 1H)、1.64 (br. s., 1H)、1.45 (s, 9H)、1.30 - 1.21 (m, 1H)、1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.95 - 0.89 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/e 533.3 [(M+H)⁺、C₃₁H₄₁N₄O₄としての計算値 533.3]

【0366】

パートE. 1-(3-メトキシ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸 (R)-tert-ブチル

1-(4-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-3-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(110mg、0.207ミリモル)、ギ酸アンモニウム(65.1mg、1.033ミリモル)およびPd/C(88mg、0.083ミリモル)のエタノール(10mL)中混合物を還流温度で2時間加熱した。該混合物を珪藻土(セライト(登録商標))を介して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中5%メタノール; 25gカラム)に付して精製し、1-(3-メトキシ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(60mg、収率66%)を無色固体として得た: LC/MS(ESI)m/e 443.2[(M+H)⁺、C₂₄H₃₅N₄O₄としての計算値 443.3][0367]

パートF. 2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

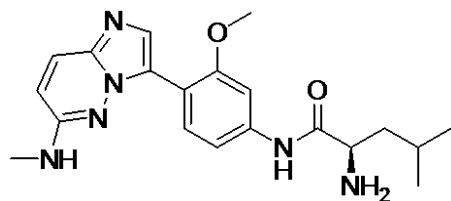
1-(3-メトキシ-4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(60mg、0.136ミリモル)をジクロロメタン(1mL)に溶かし、0℃に冷却した。この溶液にTFA(0.104mL、1.356ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLC(アセトニトリル:水+0.1%TFA)に付して精製し、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(25mg、収率40%)をTFA塩として得た: ¹H NMR(400MHz、CD₃OD-d₄) 7.77(d, J=6.8Hz, 1H)、7.60(d, J=1.8Hz, 1H)、7.47(d, J=8.6Hz, 1H)、7.31(dd, J=8.4、1.9Hz, 1H)、7.18(s, 1H)、7.09(dd, J=6.9、1.6Hz, 1H)、3.87-3.90(m, 1H)、3.87(s, 3H)、3.03(s, 3H)、2.03(ddd, J=9.7、6.5、3.4Hz, 1H)、1.58-1.71(m, 1H)、1.19-1.32(m, 1H)、1.09(d, J=7.1Hz, 3H)、0.99(t, J=7.4Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 343.2[(M+H)⁺、C₁₉H₂₇N₄O₂としての計算値 343.2]; HPLC(方法A): t_R=6.62分; HPLC(方法B): t_R=6.79分

【0368】

実施例49

(R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(6-(メチルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化91】



【0369】

パートA. N-ベンジル-3-クロロ-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

実施例46、パートAに記載の操作に従って調製した3-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(100mg、0.430ミリモル)、およびN-ベンジルメチルアミン(0.56mL、4.30ミリモル)のNMP(1mL)中混合物を密封管中にて150

で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液(50mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3x25mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(25mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中30% 35%酢酸エチル; 25gカ

10

20

30

40

50

ラム) に付して精製し、N-ベンジル-3-ブromo-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン(120mg、収率88%)を黄色固体として得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 7.84(d, J=10.1 Hz, 1H)、7.57(s, 1H)、7.51-7.47(m, 1H)、7.46-7.38(m, 2H)、7.35-7.29(m, 2H)、7.28-7.23(m, 1H)、7.11(d, J=10.1 Hz, 1H)、4.80(s, 2H)、3.15(s, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 317.0[(M+H)⁺、C₁₄H₁₄N₄Brとしての計算値 317.0]

【0370】

パートB. N-ベンジル-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン

N-ベンジル-3-ブromo-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン(120mg、0.378ミリモル)、実施例22、パートAに記載の操作に従って調製した2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(116mg、0.416ミリモル)、および炭酸ナトリウム(H₂O中2M)(0.567mL、1.135ミリモル)のTHF(5mL)中混合物を脱気した。ビス(トリフェニルホスフェン)パラジウム(II)クロリド(13.28mg、0.019ミリモル)を加え、該混合物をマイクロ波にて70℃で2時間加熱した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(25mL)含有の分離漏斗に移した。水層を酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水(25mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLC(アセトニトリル：水+0.1%TFA)に付して精製し、N-ベンジル-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン(100mg、収率68%)を黄色固体として得た：LC/MS(ESI)m/e 390.1[(M+H)⁺、C₂₁H₂₀N₅O₃としての計算値 390.2]

【0371】

パートC. (R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(6-(メチルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

標記化合物を、実施例22、パートC-Fに記載の方法と同様にして、N-ベンジル-3-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミンから調製した。生成物を逆相HPLC(アセトニトリル/水+0.1%TFA)に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(6-(メチルアミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(15mg)をTFA塩として得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 10.67(s, 1H)、8.26(br.s., 3H)、8.12(d, J=8.6 Hz, 1H)、8.02(s, 1H)、7.91(d, J=9.8 Hz, 1H)、7.47(d, J=1.8 Hz, 1H)、7.45(d, J=2.0 Hz, 1H)、7.40(dd, J=8.6、2.0 Hz, 1H)、6.99(d, J=9.6 Hz, 1H)、3.85(s, 3H)、2.78(d, J=4.5 Hz, 3H)、1.96(d, J=5.8 Hz, 1H)、1.52-1.61(m, 1H)、1.11-1.29(m, 2H)、0.96-1.03(m, 3H)、0.85-0.94(m, 3H)；LC/MS(ESI)m/e 383.3[(M+H)⁺、C₂₀H₂₇N₆O₂としての計算値 383.2]；HPLC(方法C)：t_R=11.00分；HPLC(方法D)：t_R=10.90分

【0372】

実施例50

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ブタンアミド

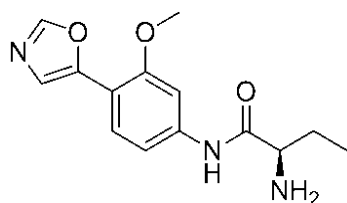
10

20

30

40

【化 9 2】



【0373】

実施例 1、パート A - B の記載に従って調製した 3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (50 mg、0.263 ミリモル)、(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (133 mg、0.657 ミリモル)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.230 mL、1.314 ミリモル) の THF (1.5 mL) 中混合物に、1-プロパンホスホン酸環状無水物 (0.469 mL、0.789 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。その混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン (1 mL) に溶かし、TFA (0.75 mL) を添加した。反応混合物を 50 で 2 時間加熱した。次に該混合物を減圧下で濃縮した。生成物を逆相 HPLC (メタノール/水 + 20 mM 酢酸アンモニウム; ウォーターズ 19 × 100 mm、5 μm、C18 カラム) に付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ブタンアミド (36 mg) を得た: LC/MS (ESI) m/e 276.1 [(M+H)⁺、C₁₄H₁₈N₃O₃ としての計算値 276.1]; HPLC (方法 E): t_R = 2.44 分

10

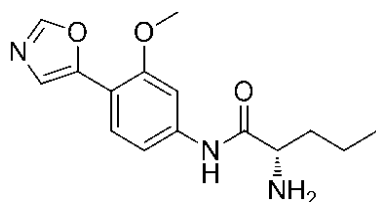
20

【0374】

実施例 5 1

(S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド

【化 9 3】



30

【0375】

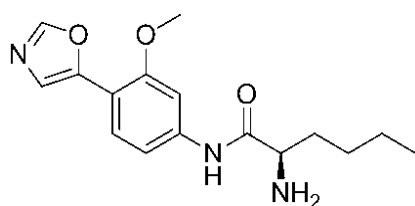
実施例 5 0 に記載される方法と同様にして、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸を用いて調製し、(S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド (36 mg) を得た: LC/MS (ESI) m/e 290.1 [(M+H)⁺、C₁₅H₂₀N₃O₃ としての計算値 290.2]; HPLC (方法 E): t_R = 2.47 分

【0376】

実施例 5 2

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ヘキサンアミド

【化 9 4】



40

【0377】

実施例 5 0 に記載される方法と同様にして、(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸を用いて調製し、(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-

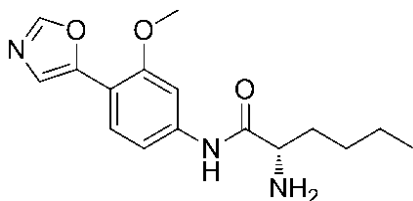
50

5-イル)フェニル)ヘキサンアミド(42mg)を得た: LC/MS(ESI)m/e 304.2[(M+H)⁺、C₁₆H₂₂N₃O₃としての計算値 304.2]; HPLC(方法E): t_R = 2.91分

【0378】

実施例 53

(S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ヘキサンアミド
【化95】



10

【0379】

実施例50に記載される方法と同様にして、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸を用いて調製し、(S)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ヘキサンアミド(53mg)を得た: LC/MS(ESI)m/e 304.2[(M+H)⁺、C₁₆H₂₂N₃O₃としての計算値 304.2]; HPLC(方法E): t_R = 2.94分

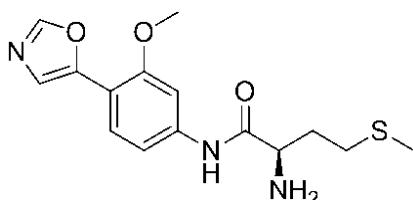
【0380】

20

実施例 54

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-(メチルチオ)ブタンアミド

【化96】



30

【0381】

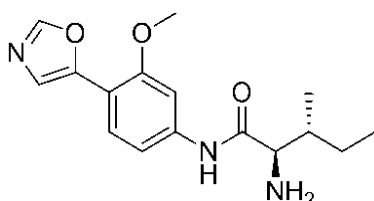
実施例50に記載される方法と同様にして、(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(メチルチオ)ブタン酸を用いて調製し、(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-(メチルチオ)ブタンアミド(50mg)を得た: LC/MS(ESI)m/e 322.1[(M+H)⁺、C₁₅H₂₀N₃O₃Sとしての計算値 322.1]; HPLC(方法E): t_R = 2.56分

【0382】

実施例 55

(2R,3R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルペンタンアミド

【化97】



40

【0383】

実施例50に記載される方法と同様にして、(2R,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルペンタン酸を用いて調製し、(2R,3R)-2-アミノ-N-(3-メ

50

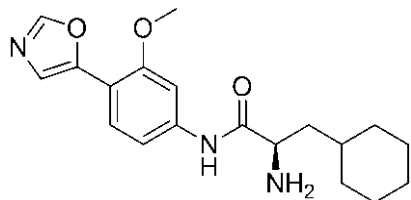
トキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルペンタンアミド(39mg)を得た: LC/MS (ESI) m/e 304.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₂N₃O₃としての計算値 304.2]; HPLC (方法E): t_R = 2.83分

【0384】

実施例56

(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド

【化98】



10

【0385】

実施例50に記載される方法と同様にして、(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロヘキシルプロパン酸を用いて調製し、(R)-2-アミノ-3-シクロヘキシル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド(63mg)を得た: LC/MS (ESI) m/e 344.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₃O₃としての計算値 344.2]; HPLC (方法E): t_R = 3.56分

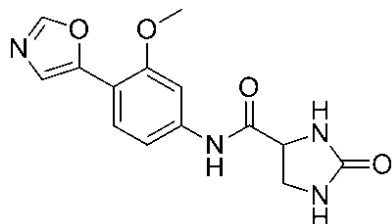
20

【0386】

実施例57

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシアミド

【化99】



30

【0387】

2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸(85mg、0.657ミリモル)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.230mL、1.314ミリモル)およびHATU(255mg、0.670ミリモル)をDMF(0.8mL)に溶かし、室温で5分間攪拌した。この混合物に、実施例1、パートA-Bの記載に従って調製した3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン(50mg、0.263ミリモル)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.230mL、1.314ミリモル)のDMF(0.6mL)中にて予め混合した溶液を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮した。生成物を逆相HPLC(メタノール/水+20mM水酸化アンモニウム;ウォーターズ・エクスプリッジ 30x100mm、5μm、C18カラム)に付して精製し、N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシアミド(30mg)を得た: LC/MS (ESI) m/e 303.1 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₅N₄O₄としての計算値 303.1]; HPLC (方法F): t_R = 1.93分

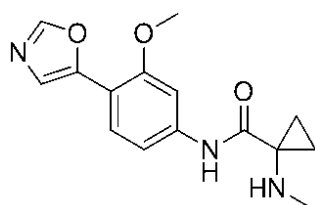
40

【0388】

実施例58

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-1-(メチルアミノ)シクロプロパンカルボキシアミド

【化 1 0 0】



【 0 3 8 9】

1-(メチルアミノ)シクロプロパンカルボン酸 (76 mg、0.657ミリモル) および HATU (255 mg、0.670ミリモル) の DMF (0.75 mL) 中溶液を N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.230 mL、1.314ミリモル) で処理し、その混合物を室温で5分間攪拌した。この混合物に、実施例1、パートA-Bの記載に従って調製した3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (50 mg、0.263ミリモル) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.230 mL、1.314ミリモル) の DMF (0.6 mL) 中にて予め混合した溶液を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮した。生成物を逆相 HPLC (メタノール/水 + 20 mM 酢酸アンモニウム; ウォーターズ・エクスプリッジ 19 x 100 mm、5 μm、C18 カラム) に付して精製し、N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-1-(メチルアミノ)シクロプロパンカルボキシアミド (2 mg) を得た: LC/MS (ESI) m/e 288.1 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₈N₃O₃ としての計算値 288.1]; HPLC (方法 G): t_R = 3.02 分

10

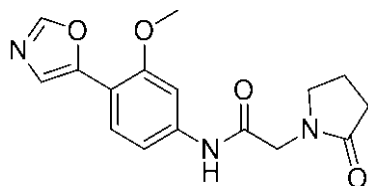
20

【 0 3 9 0】

実施例 59

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド

【化 1 0 1】



30

【 0 3 9 1】

実施例58に記載の方法と同様にして、2-(2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸を用いて調製した。生成物を逆相 HPLC (アセトニトリル/水 + 20 mM 酢酸アンモニウム; ウォーターズ・エクスプリッジ 19 x 200 mm、5 μm、C18 カラム) に付して精製し、N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド (62 mg) を得た: LC/MS (ESI) m/e 316.1 [(M+H)⁺、C₁₆H₁₈N₃O₄ としての計算値 316.1]; HPLC (方法 G): t_R = 2.43 分

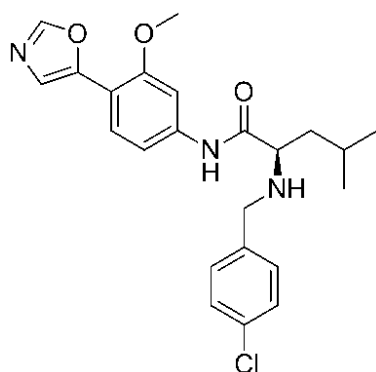
40

【 0 3 9 2】

実施例 60

(R)-2-((4-クロロベンジル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 1 0 2】



10

【 0 3 9 3】

実施例 1 の記載に従って調製した (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (41.6 mg、0.122 ミリモル) のメタノール (1.0 mL) 中溶液に、4-クロロベンズアルデヒド (25.3 mg、0.180 ミリモル) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.086 mL、0.490 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に、ホウ水素化ナトリウム (23 mg、0.612 ミリモル) を添加した。反応混合物を 50 で 36 時間加熱した。次に水 (50 μ L) を添加することで反応物をクエンチさせ、その混合物を濃縮した。生成物を逆相 HPLC (アセトニトリル / 水 + 20 mM 酢酸アンモニウム; ウォータース・エクスブリッジ 19 x 150 mm、5 μ m、C18 カラム) に付して精製し、(R)-2-((4-クロロベンジル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (2 mg) を得た: LC/MS (ESI) m/e 428.1 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₇ClN₃O₃ としての計算値 428.2]; HPLC (方法 H): t_R = 5.69 分

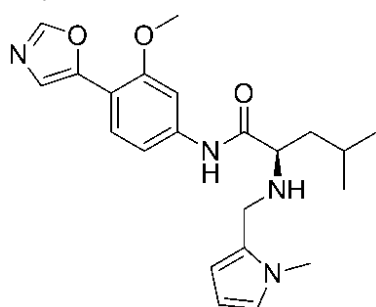
20

【 0 3 9 4】

実施例 6 1

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド

【化 1 0 3】



30

【 0 3 9 5】

実施例 6 0 に記載される方法と同様にして、1-メチル-1H-ピロール-2-カルバルデヒドを用いて調製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド (20 mg) を得た: LC/MS (ESI) m/e 397.1 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₉N₄O₃ としての計算値 397.2]; HPLC (方法 H): t_R = 4.92 分

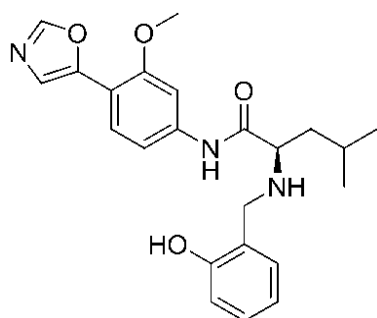
40

【 0 3 9 6】

実施例 6 2

(R)-2-((2-クロロベンジル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 1 0 4】



10

【 0 3 9 7】

実施例 6 0 に記載される方法と同様にして、2-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて調製し、(R)-2-((2-クロロベンジル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(13 mg)を得た：LC/MS(ESI) m/e 410.1 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₈N₃O₄としての計算値 410.2]；HPLC(方法H)：t_R = 4.92 分

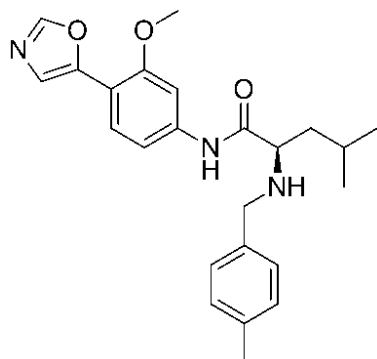
【 0 3 9 8】

実施例 6 3

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-((4-メチルベンジル)アミノ)ペンタンアミド

20

【化 1 0 5】



30

【 0 3 9 9】

実施例 6 0 に記載される方法と同様にして、4-メチルベンズアルデヒドを用いて調製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-((4-メチルベンジル)アミノ)ペンタンアミド(12 mg)を得た：LC/MS(ESI) m/e 408.1 [(M+H)⁺、C₂₄H₃₀N₃O₃としての計算値 408.2]；HPLC(方法H)：t_R = 5.74 分

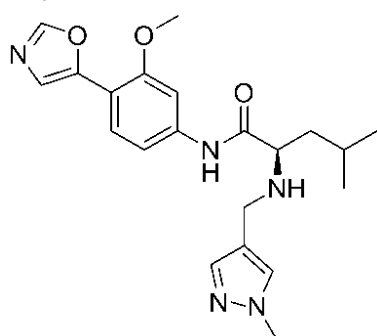
【 0 4 0 0】

実施例 6 4

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド

40

【化 1 0 6】



10

【 0 4 0 1】

実施例 6 0 に記載される方法と同様にして、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを用いて調製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド(4 mg)を得た：LC/MS (ESI) m/e 398.1 [(M+H)⁺、C₂₁H₂₈N₅O₃としての計算値 398.2]；HPLC (方法H)：t_R = 1.77 分

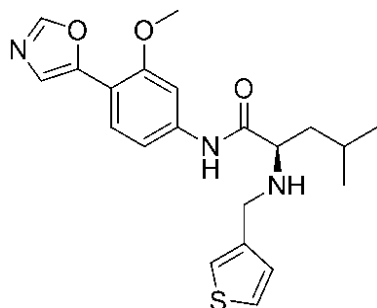
【 0 4 0 2】

実施例 6 5

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-((チオフェン-3-イルメチル)アミノ)ペンタンアミド

20

【化 1 0 7】



30

【 0 4 0 3】

実施例 6 0 に記載される方法と同様にして、チオフェン-3-カルバルデヒドを用いて調製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-((チオフェン-3-イルメチル)アミノ)ペンタンアミド(2.5 mg)を得た：LC/MS (ESI) m/e 400.2 [(M+H)⁺、C₂₁H₂₆N₃O₃Sとしての計算値 400.2]；HPLC (方法H)：t_R = 2.48 分

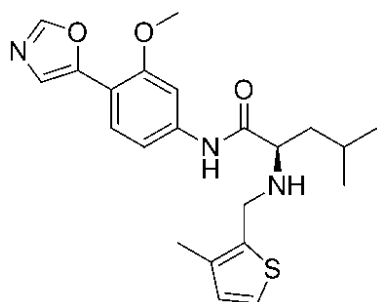
【 0 4 0 4】

実施例 6 6

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((3-メチルチオフェン-2-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド

40

【化 1 0 8】



【 0 4 0 5】

実施例 6 0 に記載される方法と同様にして、3-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド

50

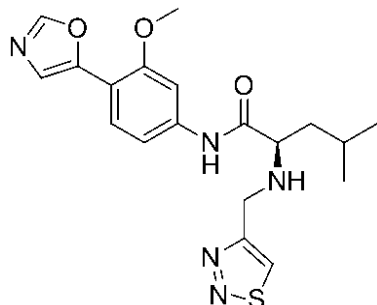
を用いて調製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(((3-メチルチオフエン-2-イル)メチル)アミノ)ペンタンアミド(1.1 mg)を得た：LC/MS(ESI)m/e 414.2[(M+H)⁺、C₂₂H₂₈N₃O₃Sとしての計算値 414.2]；HPLC(方法H)：t_R = 2.72分

【0406】

実施例 67

(R)-2-(((1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化109】



10

【0407】

実施例 60 に記載される方法と同様にして、1,2,3-チアジアゾール-4-カルバルデヒドを用いて調製し、(R)-2-(((1,2,3-チアジアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(1.4 mg)を得た：LC/MS(ESI)m/e 402.2[(M+H)⁺、C₁₉H₂₄N₅O₃Sとしての計算値 402.2]；HPLC(方法H)：t_R = 2.03分

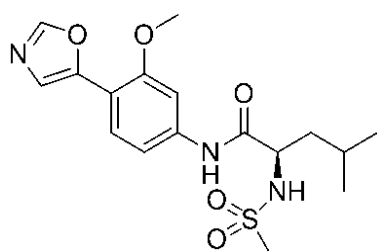
20

【0408】

実施例 68

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ペンタンアミド

【化110】



30

【0409】

実施例 1 の記載に従って調製した(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(45 mg、0.133ミリモル)の室温でのジクロロメタン(0.5 mL)中溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14 mL、0.798ミリモル)を加え、つづいて塩化メタンスルホニル(46 mg、0.400ミリモル)のジクロロメタン(0.5 mL)中溶液を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応は完了していなかった。DMAP(16 mg、0.133ミリモル)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.100 mL)を加え、つづいて塩化メタンスルホニル(46 mg、0.400ミリモル)を添加した。反応混合物を室温でさらに16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、生成物を逆相HPLC(アセトニトリル/水+20 mM 酢酸アンモニウム；ウォーターズサンファイア 19 x 150 mm、5 μm、C18 カラム)に付して精製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(メチルスルホンアミド)ペンタンアミド(22 mg)を得た：LC/MS(ESI)m/e 382.1[(M+H)⁺、C₁₇H₂₄N₃O₅Sとしての計算値 382.1]；HPLC(方法I)：t_R = 1.74分

40

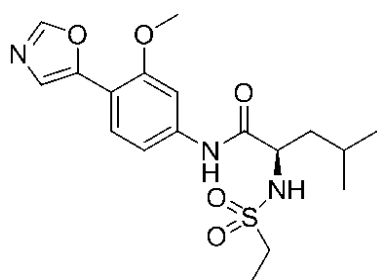
50

【 0 4 1 0 】

実施例 6 9

(R)-2-(エチルスルホンアミド)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 1 1 1】



10

【 0 4 1 1 】

実施例 6 8 に記載される方法と同様にして、塩化エタンスルホニルを用いて調製し、(R)-2-(エチルスルホンアミド)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (7 mg) を得た: LC/MS (ESI) m/e 396.1 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₆N₃O₅S としての計算値 396.2]; HPLC (方法 I): t_R = 1.86 分

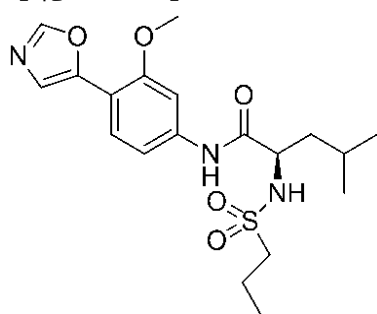
【 0 4 1 2 】

20

実施例 7 0

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(プロピルスルホンアミド)ペンタンアミド

【化 1 1 2】



30

【 0 4 1 3 】

実施例 6 8 に記載される方法と同様にして、塩化プロパンスルホニルを用いて調製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(プロピルスルホンアミド)ペンタンアミド (15 mg) を得た: LC/MS (ESI) m/e 410.1.1 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₈N₃O₅S としての計算値 410.2]; HPLC (方法 I): t_R = 2.02 分

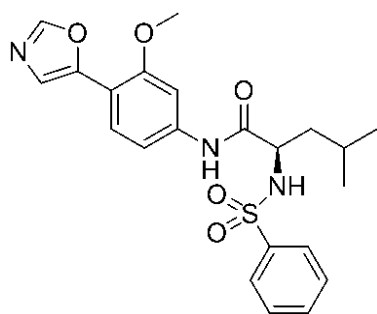
【 0 4 1 4 】

実施例 7 1

40

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(フェニルスルホンアミド)ペンタンアミド

【化 1 1 3】



【 0 4 1 5】

10

実施例 6 8 に記載される方法と同様にして、塩化ベンゼンスルホニルを用いて調製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(フェニルスルホンアミド)ペンタンアミド(26mg)を得た：LC/MS(ESI)m/e 444.1[(M+H)⁺、C₂₂H₂₆N₃O₅Sとしての計算値 444.2]；HPLC(方法I)：t_R = 2.14分

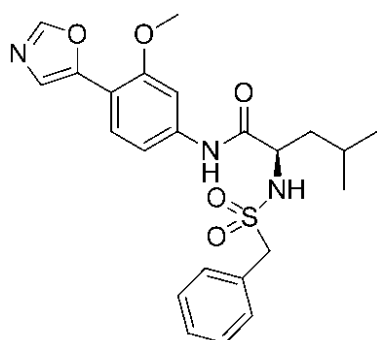
【 0 4 1 6】

実施例 7 2

(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(フェニルメチルスルホンアミド)ペンタンアミド

【化 1 1 4】

20



【 0 4 1 7】

30

実施例 6 8 に記載される方法と同様にして、塩化フェニルメタンスルホニルを用いて調製し、(R)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチル-2-(フェニルメチルスルホンアミド)ペンタンアミド(28mg)を得た：LC/MS(ESI)m/e 458.1[(M+H)⁺、C₂₃H₂₈N₃O₅Sとしての計算値 458.2]；HPLC(方法I)：t_R = 2.23分

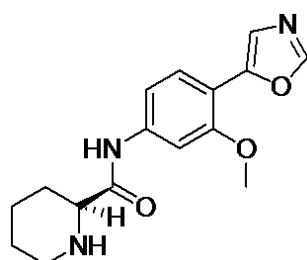
【 0 4 1 8】

実施例 7 3

(S)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

【化 1 1 5】

40



【 0 4 1 9】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸を用いて(S)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-

50

5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド(14.6 mg、収率13%)をオフホワイト固体として得、それをHCl塩として単離した：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.3(s, 1H)、7.77(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.60(d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.54(s, 1H)、7.27(dd, J = 8.4、1.6 Hz, 1H)、4.00(s, 3H)、3.90-3.96(m, 1H)、3.45-3.55(m, 1H)、3.07-3.16(m, 1H)、2.3-2.4(m, 1H)、1.90-2.1(m, 2H)、1.70-1.90(m, 3H)；LCMS(ESI)m/e 302.2[(M+H)⁺、C₁₆H₂₀N₃O₃としての計算値、302.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t_R = 1.27分；HPLC保持時間(方法J)：t_R = 9.27分；HPLC保持時間(方法K)：t_R = 9.85分；キラルHPLC保持時間(方法E3)：t_R = 14.29分

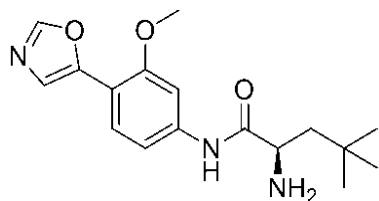
10

【0420】

実施例74

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4,4-ジメチルペンタンアミド

【化116】



20

【0421】

実施例1に記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,4-ジメチルペンタン酸を用いて(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4,4-ジメチルペンタンアミド(80 mg、収率52%)を黄色固体として得、それを遊離塩基として単離した：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.22(s, 1H)、7.74(d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.64(d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.48(s, 1H)、7.25(dd, J = 8.4、2.0 Hz, 1H)、4.00(s, 3H)、3.50-3.57(m, 1H)、1.90-2.00(m, 1H)、1.41-1.52(m, 1H)、1.03(s, 9H)；LCMS(ESI)m/e 318.2[(M+H)⁺、C₁₇H₂₄N₃O₃としての計算値、318.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t_R = 1.61分；HPLC保持時間(方法L)：t_R = 5.90分；HPLC保持時間(方法M)：t_R = 6.25分；キラルHPLC保持時間(方法I5)：t_R = 4.32分

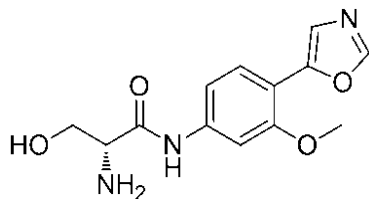
30

【0422】

実施例75

(R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド

【化117】



40

【0423】

パートA. (3-(ベンジルオキシ)-1-((3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

実施例1パートA-Cに記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(R)-3-(ベ

50

ンジルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸を用いて(3-(ベンジルオキシ)-1-((3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(300mg、収率61%)を得た。

【0424】

パートB. 3-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル

3-(ベンジルオキシ)-1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(250mg、0.53ミリモル)のメタノール(25mL)中溶液を室温で5分間攪拌し、10%Pd/C(50mg、0.05ミリモル)で処理した。得られた混合物を45psiの水素雰囲気下で12時間攪拌し、その後で、該混合物を珪藻土(セライト(登録商標))パッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、それをプレパラティブTLC(ジクロロメタン中10%MeOHを用いて溶出する)に付して精製し、3-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(30mg、収率15%)をオフホワイト固体として得た。

【0425】

パートC. (R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド

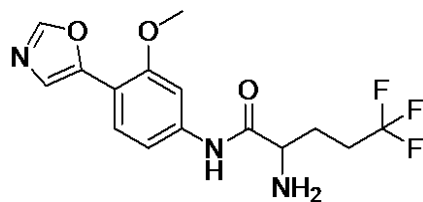
3-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバミン酸(R)-tert-ブチル(30mg、0.079ミリモル)のジクロロメタン(2mL)中溶液に、0 でTFAを加え、その混合物を室温で3時間攪拌した。反応の完了した後、揮発成分を減圧下で除去し、そうして得られた残渣をジエチルエーテル(2x3mL)で洗浄した。そうして得られた塩を水(10mL)に溶かし、炭酸ナトリウム飽和溶液(10mL)で塩基性にした。生成物をジクロロメタン(5x3mL)で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して(R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド(9.5mg、収率45%)をオフホワイト固体として得、それを遊離塩基として単離した：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.22(s, 1H)、7.74(d, J=8.4Hz, 1H)、7.67(d, J=1.6Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、7.26(dd, J=8.4、2Hz, 1H)、4.01(s, 3H)、3.84(d, J=5.2Hz, 2H)、3.61-3.67(m, 1H)；LCMS(ESI)m/e 278.2[(M+H)⁺、C₁₃H₁₆N₃O₄としての計算値、278.1]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R=0.97分；HPLC保持時間(方法J)：t_R=7.09分；HPLC保持時間(方法K)：t_R=8.09分；キラルHPLC保持時間(方法I3)：t_R=5.12分

【0426】

実施例76

2-アミノ-5,5,5-トリフルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド

【化118】



【0427】

パートA. 2-(ジフェニルメチレンアミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸tert-ブチル

2-((ジフェニルメチレン)アミノ)酢酸tert-ブチル(1g、3.39ミリモル)の窒素

雰囲気下で -78 °C での THF (20 mL) 中溶液に、2 M LDA (2.54 mL、5.08 ミリモル) を 30 分間にわたって滴下して加えた。ついで、この混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸 3,3,3-トリフルオロプロピル (1.083 g、4.40 ミリモル) を添加した。反応物を徐々に室温にまで加温し、4 時間攪拌した。反応の完了は、TLC により、移動相としてヘキサン中 20% 酢酸エチルを用いることで決定された。塩化アンモニウムの 0.1 M 飽和水溶液を添加することで反応混合物をクエンチさせた。次に反応混合物を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、油を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 2% 酢酸エチル) に付して精製し、2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸 tert-ブチル (800 mg、収率 60%) を黄色油として得た。LCMS (ESI) m/e 391.9 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₄F₃NO₂ としての計算値、392.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 E) : t_R = 2.49 分

【0428】

パート B . (S)-2-アミノ-5,5,5-トリフルオロペンタン酸 (塩酸塩)

2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸 tert-ブチル (800 mg、2.023 ミリモル) の 50% 水性 HCl (0.123 mL、2.023 ミリモル) 中の攪拌溶液を 100 °C で 8 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (10 mL) で希釈した。水層を減圧下で濃縮し、2-アミノ-5,5,5-トリフルオロペンタン酸・ハイドロクロリド (400 mg、LCMS により 78% の純度、収率 90%) を白色固体として得た。LC/MS 方法 = カラム : Zorbax AQ (4.6 x 50) 3.5 μm ; 移動相 A : 水中 0.1% HCOOH ; 移動相 B : ACN ; 流速 : 1.0 mL / 分 ; LCMS (ESI) m/e 171.7 [(M+H)⁺、C₅H₉F₃NO₂ としての計算値、172.0] ; LC/MS 保持時間 (方法 E) : t_R = 0.80 分

【0429】

パート C . (S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸

2-アミノ-5,5,5-トリフルオロペンタン酸・ハイドロクロリド (400 mg、LCMS により 78% の純度) の THF (8 mL) および水 (8 mL) 中攪拌溶液に、K₂CO₃ (831 mg、6.01 ミリモル) を室温で添加し、該反応混合物を 10 分間攪拌した。この混合物に、Boc₂O (656 mg、3.01 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水層を酢酸エチル (3 x 5 mL) で洗浄した。水層をクエン酸飽和溶液 (5 mL) で酸性にし、次に酢酸エチル (3 x 8 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (3 x 5 mL) で、つづいて塩水溶液 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸 (500 mg、1.84 ミリモル) を無色油として得た。粗生成物を次工程にてそのまま用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.04 (s, 1H)、4.38 (s, 1H)、2.15 - 2.28 (m, 2H)、1.91 - 1.95 (m, 2H)、1.46 (s, 9H)

【0430】

パート D . 2-アミノ-5,5,5-トリフルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸を用いて 2-アミノ-5,5,5-トリフルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド (1.00 g、収率 53%) をオフホワイト固体として得、それを遊離塩基として単離した：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (s, 1H)、7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.39 (dd, J = 8.4、1.6 Hz, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.36 - 3.40 (m, 1H)、2.32 - 2.41 (m, 2H)、1.88 - 1.96 (m, 1H)、1.60 -

10

20

30

40

50

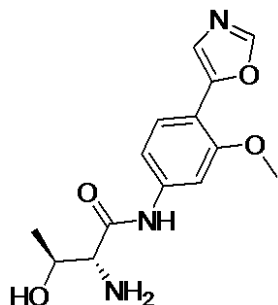
1.69 (m, 1H); LCMS (ESI) m/e 344.2 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₇F₃N₃O₃としての計算値、344.1]; LC/MS 保持時間 (方法A): t_R = 1.49分; HPLC 保持時間 (方法A): t_R = 1.49分; HPLC 保持時間 (方法M): t_R = 6.14分

【0431】

実施例 77

(2R, 3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ブタンアミド

【化119】



【0432】

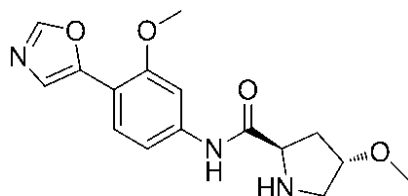
実施例 75 に記載の方法と同様の方法にて、(2R, 3S)-3-(ベンジルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸を用いて調製し、(2R, 3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ブタンアミド (50 mg、収率 51%) をオフホワイト固体として得、遊離塩基として単離した: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.21 (s, 1H)、7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.25 (dd, J = 8.4、1.6 Hz, 1H)、4.10 - 4.15 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.30 - 3.32 (m, 1H)、1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 290.2 [(M)⁺, C₁₄H₁₆N₃O₄としての計算値、290.1]; LC/MS 保持時間 (方法G): t_R = 1.55分; HPLC 保持時間 (方法J): t_R = 7.67分; HPLC 保持時間 (方法K): t_R = 8.54分; キラルHPLC 保持時間 (方法J1): t_R = 3.71分

【0433】

実施例 78

(2R, 4S)-4-メトキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

【化120】



【0434】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸を用いて(2R, 4S)-4-メトキシ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (15 mg、収率 50%) をオフホワイトの粘性性固体として得、それを遊離塩基として単離した: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.22 (s, 1H)、7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.26 (dd, J = 8.4、1.6 Hz, 1H)、4.08 - 4.14 (m, 2H)、4.0 (s, 3H)、3.1 - 3.4 (m, 5H)、2.45 - 2.52 (m, 1

10

20

30

40

50

H)、1.96 - 2.03 (m, 1H); LCMS (ESI) m/e 318.2 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₀N₃O₄としての計算値、318.1]; LC/MS 保持時間 (方法C): t_R = 1.54 分; HPLC 保持時間 (方法J): t_R = 8.90 分; HPLC 保持時間 (方法M): t_R = 5.20 分; キラルHPLC 保持時間 (方法E5): t_R = 11.24、14.36 分 (14.36 分のエナンチオマーがHPLCでは主たるものである) - (ある程度の量の他のエナンチオマーが市販のアミノ酸を使用することより認められた)

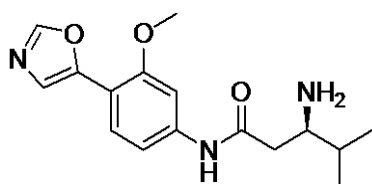
【0435】

実施例 79

(R)-3-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

10

【化121】



【0436】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸を用いて(R)-3-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (45 mg、収率 48%) をオフホワイト固体として得、それを遊離塩基として単離した: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.21 (s, 1H)、7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.21 (dd, J = 8.4、2.0 Hz, 1H)、4.0 (s, 3H)、3.1 - 3.4 (m, 1H)、2.74 - 2.80 (m, 1H)、2.51 - 2.59 (m, 1H)、1.96 (m, 1H)、1.04 - 1.07 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 304.2 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₂N₃O₃としての計算値、304.2]; LC/MS 保持時間 (方法B): t_R = 1.35 分; HPLC 保持時間 (方法J): t_R = 9.71 分; HPLC 保持時間 (方法K): t_R = 10.37 分; キラルHPLC 保持時間 (方法I1): t_R = 4.74 分

20

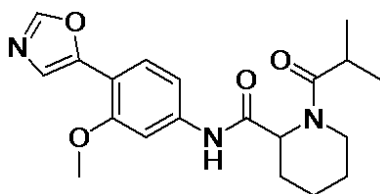
30

【0437】

実施例 80

1-イソブチリル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

【化122】



40

【0438】

パートA. (S)-1-イソブチリルピペリジン-2-カルボン酸

(S)-ピペリジン-2-カルボン酸 (500 mg、3.4 ミリモル) のジオキサン (6 mL) および水 (2 mL) 中攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.8 mL、10.3 ミリモル) を、つづいて塩化イソブチリル (0.41 g、4.1 ミリモル) を添加し、その反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (5 mL) と水 (3 mL) の間に分配した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、(S)-1-イソブチリルピペリジン-2-カルボン酸 (285 mg、収率 42%) を得た。LCMS (ESI) m/e 200.2 [(M+H)⁺、C₁₀H₁₈NO₃としての計算値、200.1]; L

50

C / M S 保持時間 (方法 B) : $t_R = 1.09$ 分

【0439】

パート B . 1-イソブチリル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 1-イソブチリルピペリジン-2-カルボン酸を用いて 1-イソブチリル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド (70 mg、収率 18%) を白色固体として得、それを遊離塩基として単離した: ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.21 (s, 1H)、7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.19 (dd, $J = 8.8$ 、2.0 Hz, 1H)、5.23 - 5.25 (s, 1H)、4.05 - 4.1 (m, 1H)、4.0 (s, 3H)、3.56 - 3.70 (m, 1H)、3.0 - 3.14 (m, 1H)、2.2 - 2.30 (m, 1H)、1.73 - 1.94 (m, 3H)、1.52 - 1.7 (m, 2H)、1.05 - 1.2 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 370.2 [$(M)^+$ 、 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ としての計算値、370.2]; LC / MS 保持時間 (方法 H) : $t_R = 1.79$ 分; HPLC 保持時間 (方法 L) : $t_R = 9.36$ 分; HPLC 保持時間 (方法 M) : $t_R = 8.61$ 分;

10

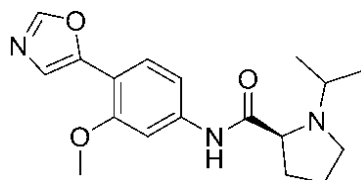
【0440】

実施例 8 1

(S)-1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

20

【化123】



【0441】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (R)-1-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸 (Traverse, J. F. らによって、Org. Lett. 2005, 7, 3151 に記載されるように L-プロリンより調製) を用いて (S)-1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (34.6 mg、収率 10%) をオフホワイト固体として得、それを遊離塩基として単離した: ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.21 (s, 1H)、7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.24 (dd, $J = 8.4$ 、2.0 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.45 - 3.51 (m, 1H)、3.20 - 3.29 (m, 1H)、2.88 - 3.02 (m, 1H)、2.66 - 2.78 (m, 1H)、2.19 - 2.31 (m, 1H)、1.96 - 2.04 (m, 1H)、1.82 - 1.92 (m, 2H)、1.14 - 1.21 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 330.2 [$(M+H)^+$ 、 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値、330.2]; LC / MS 保持時間 (方法 A) : $t_R = 1.76$ 分; HPLC 保持時間 (方法 J) : $t_R = 10.01$ 分; HPLC 保持時間 (方法 K) : $t_R = 11.09$ 分; キラル HPLC 保持時間 (方法 E3) : $t_R = 14.04$ 分

30

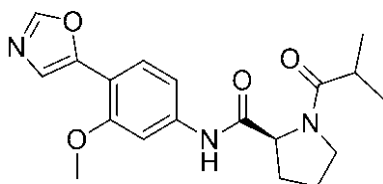
40

【0442】

実施例 8 2

(S)-1-イソブチリル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

【化 1 2 4】



【0 4 4 3】

パート A . (S)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を用いて (S)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (0.12 g、定量) を褐色油として得た。

【0 4 4 4】

パート B . (S)-1-イソブチリル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

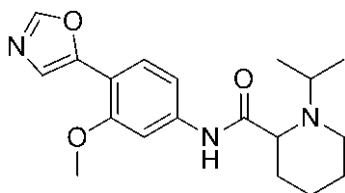
(S)-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (0.12 g、0.3 ミリモル) の 0 でのジクロロメタン (20 mL) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL、1.55 ミリモル) を加え、該混合物を 15 分間攪拌した。この混合物に、塩化イソブチリル (36 mg、0.34 ミリモル) を滴下して加え、攪拌を室温で 12 時間続けた。完了後に、反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチさせ、酢酸エチル (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して (S)-1-イソブチリル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (39 mg、収率 41%) を白色固体として得、遊離塩基として単離した：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.21 (s, 1H)、7.71 (d, J = 8.53 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 1.51 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.19 (dd, J = 8.41、1.88 Hz, 1H)、4.52 - 4.56 (m, 1H)、3.99 (s, 3H)、3.71 - 3.79 (m, 2H)、2.83 - 2.90 (m, 1H)、2.05 - 2.32 (m, 4H)、1.13 - 1.18 (m, 6H)；LCMS (ESI) m/e 358.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₄N₃O₄ としての計算値、358.2]；LC/MS 保持時間 (方法 B)：t_R = 1.62 分；HPLC 保持時間 (方法 L)：t_R = 7.90 分；HPLC 保持時間 (方法 M)：t_R = 7.34 分；キラル HPLC 保持時間 (方法 H1)：t_R = 11.11 分

【0 4 4 5】

実施例 8 3

1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

【化 1 2 5】



【0 4 4 6】

パート A . N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 1-イソプロピルピペリジン-2-カルボン酸を用いて N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド (80 mg、2 工程にわたり収率 24%) を白色固体として得

た。

【0447】

パートB. 1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

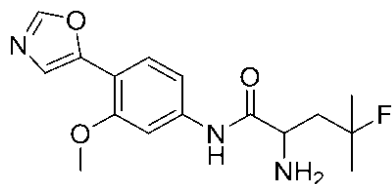
N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド(50mg、0.17ミリモル)のジクロロエタン(5mL)中攪拌溶液に、トリエチルアミン(167mg、1.66ミリモル)を、つづいて2-ヨードプロパン(84mg、0.49ミリモル)を添加し、得られた混合物を室温で一夜攪拌した。反応の完了後に、揮発性の有機物質を減圧下で除去し、残渣を水(4mL)と酢酸エチル(5mL)の間に分配した。有機層を分離し、塩水(3mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをプレパラティブHPLCに付して精製し、1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド(30mg、収率53%)を白色固体として得、遊離塩基として単離した：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.21(s, 1H)、7.74(d, J=8.4Hz, 1H)、7.65(d, J=2.0Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、7.24(dd, J=8.4、1.6Hz, 1H)、4.01(s, 3H)、3.40-3.47(m, 1H)、3.39-3.46(m, 1H)、2.46-2.55(m, 1H)、1.94-2.05(m, 2H)、1.77-1.89(m, 2H)、1.64-1.74(m, 1H)、1.30-1.51(m, 2H)、1.25(d, J=6.78Hz, 3H)、1.11(d, J=6.53Hz, 3H)；LCMS(ESI)m/e 344.2[(M+H)⁺、C₁₉H₂₆N₃O₃としての計算値、344.2]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R=1.48分；HPLC保持時間(方法L)：t_R=5.05分；HPLC保持時間(方法M)：t_R=5.77分

【0448】

実施例84

2-アミノ-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化126】



【0449】

実施例1に記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸(Easton, C. J.らによって、Synlett, 2007, 1083に記載されるように調製)を用いて2-アミノ-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(40mg、収率63%)を白色固体として得、それをHCl塩として単離した：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.30-8.40(m, 1H)、7.78(d, J=8.4Hz, 1H)、7.63(s, 1H)、7.54(d, J=2.4Hz, 1H)、7.29(dd, J=8.4、1.6Hz, 1H)、4.27-4.34(m, 1H)、4.01(s, 3H)、2.29-2.39(m, 2H)、1.49-1.63(m, 6H)；LCMS(ESI)m/e 322.2[(M+H)⁺、C₁₆H₂₁FN₃O₃としての計算値、322.2]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R=1.37分；HPLC保持時間(方法J)：t_R=9.44分；HPLC保持時間(方法K)：t_R=9.99分

【0450】

実施例85

3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

10

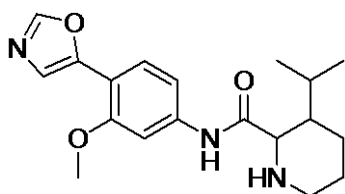
20

30

40

50

【化 1 2 7】



【0 4 5 1】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 1-(tert-ブトキシカルボ
 ニル)-3-イソプロピルピペリジン-2-カルボン酸 (Subramanyam, C.らによって、Tet. L
 ett. 1996, 37, 459 に記載されるように調製) を用いて 3-イソプロピル-N-(3-メトキ
 シ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド (28 mg、
 収率 52%) をオフホワイト固体として得、それを HCl 塩として単離した: ^1H NMR
 (400 MHz, CD_3OD) 10.43 - 10.48 (m, 1H)、8.47 (b
 r. s., 1H)、7.79 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H)、7.62 (s, 2H)、7.
 25 - 7.34 (m, 1H)、4.16 - 4.20 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、
 3.57 - 3.67 (m, 1H)、3.13 - 3.23 (m, 1H)、2.2 - 2.1 (m, 1
 H)、2.04 - 2.19 (m, 2H)、1.88 - 1.98 (m, 2H)、0.98 - 1.0
 4 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 344.2 [$(M+H)^+$ 、 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ としての計算値、344.2]; LC/MS 保持時間 (方法 B): $t_R = 1.63$
 分; HPLC 保持時間 (方法 L): $t_R = 5.91$ 分; HPLC 保持時間 (方法 M): $t_R = 6.50$ 分

10

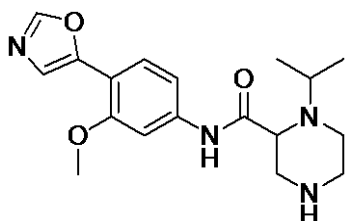
20

【0 4 5 2】

実施例 8 6

1-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-2-
 カルボキシアミド

【化 1 2 8】



30

【0 4 5 3】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 4-(tert-ブトキシカルボ
 ニル)-1-イソプロピルピペラジン-2-カルボン酸を用いて 1-イソプロピル-N-(3-メト
 キシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペラジン-2-カルボキシアミド (66 mg
 、収率 92%) を黄色固体として得、それを HCl 塩として単離した: ^1H NMR (4
 00 MHz, CD_3OD) 8.88 - 9.01 (m, 1H)、7.84 (d, $J = 8.4$
 Hz, 2H)、7.69 (s, 1H)、7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、5.00 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)、4.10 - 4.18 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、
 3.83 - 3.97 (m, 3H)、3.58 - 3.75 (m, 3H)、1.45 - 1.55 (m
 , 6H); LCMS (ESI) m/e 345.2 [$(M+H)^+$ 、 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ としての計算値、345.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A): $t_R = 1.19$ 分; H
 PLC 保持時間 (方法 P): $t_R = 6.14$ 分; HPLC 保持時間 (方法 M): $t_R = 5.16$ 分

40

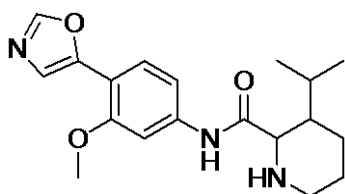
【0 4 5 4】

実施例 8 7

3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-
 カルボキシアミド

50

【化 1 2 9】



ジアステレオマー - 1

【0 4 5 5】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 1-(tert-ブトキシカルボ
 ニル)-3-イソプロピルピペリジン-2-カルボン酸を用いて 3-イソプロピル-N-(3-メト
 キシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド (14 mg
 、収率 4%) を白色固体として得、それを TFA 塩として単離した：¹H NMR (40
 0 MHz、CD₃OD) 8.23 (s, 1H)、7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
)、7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.26 (dd, J =
 8.4、2.0 Hz, 1H)、4.13 (d, J = 4.27 Hz, 1H)、4.01 (s, 3
 H)、3.59 - 3.66 (m, 1H)、3.13 - 3.21 (m, 1H)、2.12 - 2.2
 0 (m, 1H)、2.03 - 2.09 (m, 1H)、1.88 - 1.98 (m, 2H)、1.
 74 - 1.82 (m, 2H)、1.02 (dd, J = 9.6、6.4 Hz, 6H)；LCMS
 (ESI) m/e 344.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₆N₃O₃としての計算値、
 344.2]；LC/MS 保持時間 (方法 H)：t_R = 1.61 分；HPLC 保持時間 (方
 法 J)：t_R = 5.97 分；HPLC 保持時間 (方法 M)：t_R = 6.54 分；キラル HPLC
 保持時間 (方法 B3)：t_R = 7.14 分

10

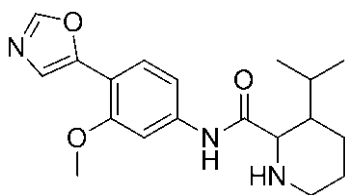
20

【0 4 5 6】

実施例 8 8

(2R,3R)-3-イソプロピル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピ
 ペリジン-2-カルボキシアミド

【化 1 3 0】



30

ジアステレオマー - 2

【0 4 5 7】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 1-(tert-ブトキシカルボ
 ニル)-3-イソプロピルピペリジン-2-カルボン酸を用いて (2R,3R)-3-イソプロピ
 ル-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシア
 ミド (13 mg、収率 4%) を白色固体として得、それを TFA 塩として単離した：¹H
 NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.23 (s, 1H)、7.78 (d, J = 8
 .4 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.2
 6 (dd, J = 8.8、2.0 Hz, 1H)、4.14 (d, J = 4.02 Hz, 1H)、4
 .01 (s, 3H)、3.60 - 3.66 (m, 1H)、3.14 - 3.21 (m, 1H)、
 2.11 - 2.18 (m, 1H)、2.02 - 2.08 (m, 1H)、1.87 - 1.98 (m
 , 2H)、1.72 - 1.83 (m, 2H)、1.02 (dd, J = 10.0、6. Hz, 6
 H)；LCMS (ESI) m/e 344.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₆N₃O₃と
 しての計算値、344.2]；LC/MS 保持時間 (方法 H)：t_R = 1.59 分；HPLC
 保持時間 (方法 L)：t_R = 5.97 分；HPLC 保持時間 (方法 M)：t_R = 6.51
 分；キラル HPLC 保持時間 (方法 B3)：t_R = 14.96 分

40

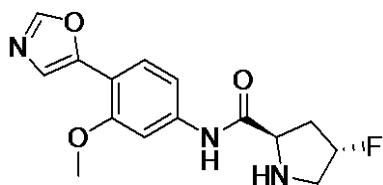
50

【 0 4 5 8 】

実施例 8 9

(2 R, 4 S)-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

【化 1 3 1】



10

【 0 4 5 9 】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (2 R, 4 S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を用いて (2 R, 4 S)-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (15 mg、収率 36%) を白色固体として得、それを TFA 塩として単離した：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.6 (s, 1H)、7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.63 - 7.66 (m, 2H)、7.31 (dd, J = 8.8、2.0 Hz, 1H)、5.42 - 5.58 (m, 1H)、4.66 - 4.71 (m, 1H)、4.03 (s, 3H)、3.81 - 3.91 (m, 1H)、3.55 - 3.70 (m, 1H)、2.81 - 2.99 (m, 1H)、2.58 - 2.70 (m, 1H)；LCMS (ESI) m/e 306.0 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₇FN₃O₃としての計算値、306.1]；LC/MS 保持時間 (方法 A)：t_R = 1.27 分；HPLC 保持時間 (方法 J)：t_R = 8.24 分；HPLC 保持時間 (方法 K)：t_R = 8.96 分；キラル HPLC 保持時間 (方法 A3)：t_R = 13.80 分

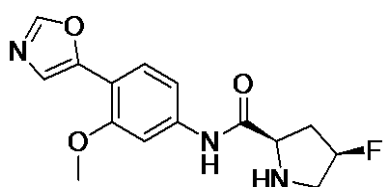
20

【 0 4 6 0 】

実施例 9 0

(2 R, 4 R)-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

【化 1 3 2】



30

【 0 4 6 1 】

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (2 R, 4 R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を用いて (2 R, 4 R)-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシアミド (25 mg、収率 30%) を白色固体として得、それを TFA 塩として単離した：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.6 (s, 1H)、7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.62 - 7.67 (m, 2H)、7.31 (dd, J = 8.8、2.0 Hz, 1H)、5.42 - 5.58 (m, 1H)、4.66 - 4.72 (m, 1H)、4.03 (s, 3H)、3.81 - 3.92 (m, 1H)、3.55 - 3.70 (m, 1H)、2.82 - 2.99 (m, 1H)、2.58 - 2.70 (m, 1H)；LCMS (ESI) m/e 306.0 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₇FN₃O₃としての計算値、306.2]；LC/MS 保持時間 (方法 A)：t_R = 1.31 分；HPLC 保持時間 (方法 J)：t_R = 8.78 分；HPLC 保持時間 (方法 K)：t_R = 9.62 分；キラル HPLC 保持時間 (方法 B1)：t_R = 12.63 分

40

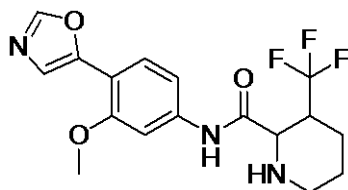
【 0 4 6 2 】

実施例 9 1

50

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

【化133】



ジアステレオマー - 1

10

【0463】

パートA. 3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸

3-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(0.5 g、2.62ミリモル)の酢酸(4 mL)中攪拌溶液に、酸化白金(IV)(0.25 g、1.101ミリモル)を添加し、該混合物を水素雰囲気下(60 psi)の室温で14時間攪拌した。反応の完了した後、反応混合物を珪藻土(セライト(登録商標))パッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸(500 mg、収率97%)を得た。

LC/MS方法=カラム: Zorbax AQ(4.6 x 50) 3.5 μm; 移動相A: 水中0.1% HCOOH; 移動相B: ACN; 流速: 1.0 mL/分; LCMS(ESI)m/e 198.2, [(M+H)⁺, C₇H₁₁F₃NO₂としての計算値、198.1]

20

【0464】

パートB. N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

実施例1に記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸を用いてN-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミド(8 mg、収率6%)を白色固体として得、それをHCl塩として単離した: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.88(s, 1H)、7.70-7.72(m, 2H)、7.51(s, 1H)、6.98(dd, J=8.4、1.6 Hz, 1H)、4.00(s, 3H)、3.81-3.85(m, 1H)、3.18-3.29(m, 1H)、2.96-3.04(m, 1H)、2.64-2.72(m, 1H)、1.99-2.07(m, 1H)、1.70-1.83(m, 2H)、1.40-1.46(m, 1H); LCMS(ESI)m/e 370.0 [(M+H)⁺, C₁₇H₁₉F₃N₃O₃としての計算値、370.1]; LC/MS保持時間(方法B): t_R = 1.52分; HPLC保持時間(方法L): t_R = 5.38分; HPLC保持時間(方法M): t_R = 6.04分; キラルHPLC保持時間(方法G1): t_R = 6.47分

30

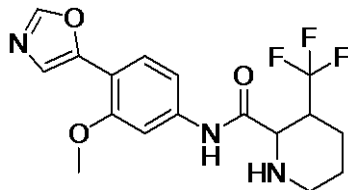
【0465】

実施例92

N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

40

【化134】



ジアステレオマー 2

【0466】

50

実施例 9 1 に記載されるように調製し、N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミド (8 mg、収率 6%) を白色固体として得、それを HCl 塩として単離した：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.21 (s, 1H)、7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.6 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.20 (dd, J = 8.4、2.0 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.82 - 3.84 (m, 1H)、2.76 - 2.84 (m, 2H)、2.29 - 2.39 (m, 1H)、1.74 - 1.93 (m, 2H)、1.54 - 1.64 (m, 2H)；LCMS (ESI) m/e 370.0, [(M+H)⁺、C₁₈H₁₉F₃N₂O₃としての計算値、370.35]；LC/MS 保持時間 (方法 A)：t_R = 1.54 分；HPLC 保持時間 (方法 L)：t_R = 4.89 分；HPLC 保持時間 (方法 M)：t_R = 5.67 分；キラル HPLC 保持時間 (方法 G1)：t_R = 9.44 分

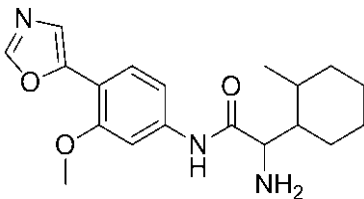
10

【0467】

実施例 9 3

2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-メチルシクロヘキシル)アセトアミド

【化135】



20

【0468】

パート A . 2-アセトアミド-2-(2-メチルシクロヘキシル)酢酸

2-アセトアミド-2-(o-トリル)酢酸 (80 mg、0.386 ミリモル) の 2-プロパノール (10 mL) 中攪拌溶液に、炭素上 10% ロジウム (20 mg、0.386 ミリモル) を加え、該混合物を 60 で 14 時間にわたり水素下 (80 psi) に供した。反応が完了した後に、該混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、2-アセトアミド-2-(2-メチルシクロヘキシル)酢酸 (60 mg、収率 73%) を得た：LCMS (ESI) m/e 214 [(M+H)⁺、C₁₁H₂₀NO₃としての計算値、214.1]；LC/MS 保持時間 (方法 C)：t_R = 1.41 分

30

【0469】

パート B . 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-メチルシクロヘキシル)酢酸

2-アミノ-2-(2-メチルシクロヘキシル)酢酸 (60 mg、0.350 ミリモル) のジオキサン (2 mL) および水 (2 mL) 中攪拌溶液に、NaHCO₃ (149 mg、1.402 ミリモル) を、つづいて Boc₂O (0.163 mL、0.701 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応の完了した後、揮発物を減圧下で除去し、残渣をクエン酸飽和水溶液で pH = 4 の酸性にし、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-メチルシクロヘキシル)酢酸 (60 mg、0.221 ミリモル、収率 63%) を無色油として得た。LCMS (ESI) m/e 270.2 [(M)⁺、C₁₄H₂₄NO₄としての計算値、270.2]；LC/MS 保持時間 (方法 C)：t_R = 1.76 分

40

【0470】

パート C . 2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-メチルシクロヘキシル)アセトアミド

実施例 1 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 2-((tert-ブトキシカルボ

50

ニル)アミノ)-2-(2-メチルシクロヘキシル)酢酸を用いて2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-メチルシクロヘキシル)アセトアミド(12mg、収率19%)をオフホワイト固体として得、それをTFA塩として単離した：¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.21-8.25(m, 1H)、7.75-7.80(m, 1H)、7.64-7.67(m, 1H)、7.49-7.53(m, 1H)、7.24-7.32(m, 1H)、4.01(s, 3H)、3.65-3.78(m, 1H)、1.73-2.20(m, 4H)、1.24-1.68(m, 6H)、1.05-1.16(m, 3H)；LCMS(ESI)m/e 344.2[(M+H)⁺、C₁₉H₂₆N₃O₃としての計算値、344.2]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R=1.58、1.73分(ジアステレオマー混合物)；HPLC保持時間(方法L)：t_R=5.73、5.80分(ジアステレオマー混合物)；HPLC保持時間(方法M)：t_R=6.75分(ジアステレオマーの非分割物)。

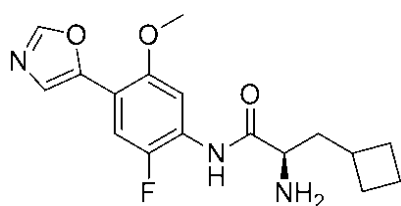
10

【0471】

実施例94

2-アミノ-3-シクロブチル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド

【化136】



20

【0472】

パートA. 1-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン

2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェノール(2.0g、8.4ミリモル)および炭酸カリウム(3.51g、25.4ミリモル)のアセトン(20mL)中溶液に、ヨウ化メチル(1.79g、12.6ミリモル)を添加し、反応混合物を還流温度で4時間加熱した。反応の完了した後、混合物を減圧下で濃縮し、反応混合物を水および酢酸エチルで希釈した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して1-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(1.90g、収率90%)を褐色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.56-7.54(m, 2H)、3.97(s, 3H)

30

【0473】

パートB. 1-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロ-5-ビニルベンゼン

ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(0.50g、2ミリモル)のトルエン(15mL)およびエタノール(5mL)中溶液に、無水ビニルボロン酸(0.96g、4ミリモル)、炭酸ナトリウム(0.25g、2.4ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1g、0.09ミリモル)を加え、その反応物を窒素で5分間脱気した。混合物を圧力管中95で12時間加熱した。反応混合物を冷却し、水(5mL)でクエンチさせ、該混合物を酢酸エチル(2×8mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して1-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロ-5-ビニルベンゼン(0.33g、収率83%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.56-7.52(m, 1H)、7.36-7.33(d, J=12Hz, 1H)、7.03-6.96(dd, J=10.4Hz, 1H)、5.91-5.86(d, J=20Hz, 1H)、5.54-5.52(d, J=11.2Hz, 1H)

40

【0474】

パートC. 5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンズアルデヒド

1-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロ-5-ビニルベンゼン(0.030g、1.5ミリモ

50

ル)の0 での1,4-ジオキサン(10 mL)および水(3 mL)中溶液に、2,6-ルチジン(0.35 mL、3ミリモル)を、つづいて四酸化オスミウム(0.014 mL、0.45ミリモル)および過ヨウ素酸ナトリウム(1.3 g、6ミリモル)を添加した。試薬の添加後、冷却浴を取り外し、反応物を室温で14時間攪拌した。反応が完了した後、水(1 mL)を該反応混合物に加え、混合物を酢酸エチル(2 x 4 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンズアルデヒド(0.22 g、収率85%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 10.45(s, 1H)、7.74-7.71(d, J = 10 Hz, 1H)、7.64-7.63(d, J = 5.6 Hz, 1H)、4.02(s, 3H)

10

【0475】

パートD. 5-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール

5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンズアルデヒド(0.02 g、0.099ミリモル)を、実施例1、パートAに記載されるように、メタノール(10 mL)中で炭酸カリウム(13.6 mg、0.099ミリモル)を用いてTosMIC(19.4 mg、0.099ミリモル)との反応に供し、5-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール(20 mg、収率85%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.65(s, 1H)、7.89(s, 1H)、7.85-7.83(m, 2H)、4.07(s, 3H)

20

【0476】

パートE. 2-アミノ-3-シクロブチル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド

実施例1、パートB-Dに記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロブチルプロパン酸を用いて2-アミノ-3-シクロブチル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド(50 mg、収率36%)を淡黄色固体として得、それを遊離塩基として単離した：¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.24(s, 1H)、8.06(d, J = 6.4 Hz, 1H)、7.54-7.61(m, 2H)、4.00(s, 3H)、3.51-3.57(m, 1H)、2.49-2.60(m, 1H)、2.08-2.19(m, 2H)、1.73-1.98(m, 6H)；LCMS(ESI)m/e 334.2, [(M+H)⁺、C₁₇H₂₁FN₃O₃としての計算値、334.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t_R = 1.58分；HPLC保持時間(方法L)：t_R = 5.58分；HPLC保持時間(方法M)：t_R = 6.37分；キラルHPLC保持時間(方法A2)：t_R = 9.07分(HPLCでの主たるエナンチオマー)-(市販のアミノ酸を用いることから、少量の他のエナンチオマーが形成される)。

30

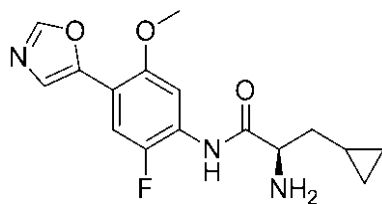
【0477】

実施例95

2-アミノ-3-シクロプロピル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド

【化137】

40



【0478】

実施例94に記載の方法と同様の方法にて、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロプロピルプロパン酸を用いて調製し、2-アミノ-3-シクロプロピル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンアミド(6.6 mg、収

50

率 8 %) をオフホワイト固体として得、それを遊離塩基として単離した： ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.25 (s, 1H)、8.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)、7.56 (s, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.65 - 3.69 (m, 1H)、1.64 - 1.70 (m, 2H)、0.82 - 0.92 (m, 1H)、0.46 - 0.57 (m, 2H)、0.12 - 0.20 (m, 2H)；LCMS (ESI) m/e 320.2 [($M + H$)⁺、 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3$ としての計算値、320.1]；LC/MS 保持時間 (方法 B)： $t_R = 1.45$ 分；HPLC 保持時間 (方法 L)： $t_R = 5.06$ 分；HPLC 保持時間 (方法 M)： $t_R = 5.77$ 分；キラル HPLC 保持時間 (方法 A3)： $t_R = 10.67$ 分 (HPLC の主たるエナンチオマー)；(少量の他のエナンチオマーが市販のアミノ酸を使用することから形成された)。

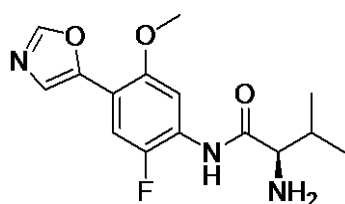
10

【0479】

実施例 96

(R)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルブタンアミド

【化138】



20

【0480】

実施例 94 に記載の方法と同様の方法にて、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸を用いて調製し、(R)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-3-メチルブタンアミド (5.4 mg、収率 13 %) を白色固体として得、それを遊離塩基として単離した： ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.25 (s, 1H)、8.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.56 (s, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.40 - 3.44 (m, 1H)、2.15 - 2.24 (m, 1H)、1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)；LCMS (ESI) m/e 308.2, [($M + H$)⁺、 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3$ としての計算値、308.1]；LC/MS 保持時間 (方法 B)： $t_R = 1.39$ 分；HPLC 保持時間 (方法 J)： $t_R = 9.52$ 分；HPLC 保持時間 (方法 K)： $t_R = 10.23$ 分；キラル HPLC 保持時間 (方法 A4)： $t_R = 9.89$ 分

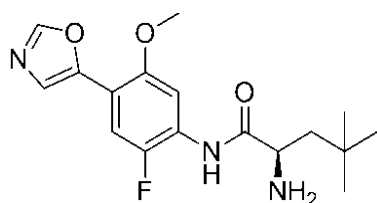
30

【0481】

実施例 97

2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4,4-ジメチルペンタンアミド

【化139】



40

【0482】

実施例 94 に記載の方法と同様の方法にて、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,4-ジメチルペンタン酸を用いて調製し、2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4,4-ジメチルペンタンアミド (50 mg、収率 43 %) を白色固体として得、それを遊離塩基として単離した： ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.25 (s, 1H)、8.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.5

50

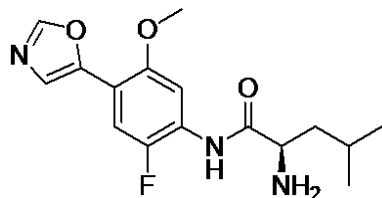
5 - 7.61 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.60 - 3.64 (m, 1H)、1.97 - 2.03 (m, 1H)、1.41 - 1.47 (m, 1H)、1.04 (s, 9H); LCMS (ESI) m/e 336.2, $[(M+H)^+]$ 、 $C_{17}H_{23}FN_3O_3$ としての計算値、336.2; LC/MS 保持時間 (方法B): $t_R = 1.60$ 分; HPLC 保持時間 (方法L): $t_R = 5.65$ 分; HPLC 保持時間 (方法M): $t_R = 6.53$ 分; キラルHPLC 保持時間 (方法F1): $t_R = 14.87$ 分

【0483】

実施例 98

(R)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化140】



【0484】

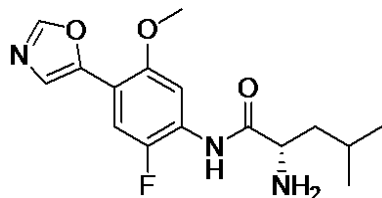
実施例 94 に記載の方法と同様の方法にて、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸を用いて調製し、(R)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (30 mg、収率 49%) をオフホワイト固体として得、それを遊離塩基として単離した: 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.25 (s, 1H)、8.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)、7.55 - 7.61 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.63 - 3.68 (m, 1H)、1.79 - 1.88 (m, 1H)、1.68 - 1.76 (m, 1H)、1.50 - 1.58 (m, 1H)、1.00 - 1.04 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 322.2 $[(M+H)^+]$ 、 $C_{16}H_{21}FN_3O_3$ としての計算値、322.2; LC/MS 保持時間 (方法B): $t_R = 1.53$ 分; HPLC 保持時間 (方法J): $t_R = 10.57$ 分; HPLC 保持時間 (方法K): $t_R = 11.29$ 分; キラルHPLC 保持時間 (方法A3): $t_R = 7.41$ 分

【0485】

実施例 99

(S)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化141】



【0486】

実施例 94 に記載の方法と同様の方法にて、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸を用いて調製し、(S)-2-アミノ-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (11 mg、収率 9%) を白色固体として得、それを遊離塩基として単離した: 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.25 (s, 1H)、8.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、7.54 - 7.61 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.57 - 3.62 (m, 1H)、1.79 - 1.89 (m, 1H)、1.66 - 1.75 (m, 1H)、1.46 - 1.55 (m, 1H)、1.01 (dd, $J = 7.65$ 、6.65 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e

10

20

30

40

50

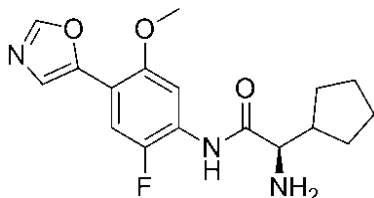
322.2 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₁FN₃O₃としての計算値、322.2] ; LC / MS 保持時間 (方法 B) : t_R = 1.53 分 ; HPLC 保持時間 (方法 L) : t_R = 5.37 分 ; HPLC 保持時間 (方法 M) : t_R = 6.06 分 ; キラル HPLC 保持時間 (方法 A3) : t_R = 8.44 分

【0487】

実施例 100

(R)-2-アミノ-2-シクロペンチル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセトアミド

【化142】



10

【0488】

実施例 94 に記載の方法と同様の方法にて、(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シクロペンチル酢酸を用いて調製し、(R)-2-アミノ-2-シクロペンチル-N-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセトアミド (8 mg、収率 10%) を白色固体として得、それを遊離塩基として単離した : ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.23 - 8.25 (m, 1H)、8.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、7.54 - 7.62 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.45 - 3.49 (m, 1H)、2.20 - 2.29 (m, 1H)、1.58 - 1.89 (m, 6H)、1.39 - 1.55 (m, 2H) ; LCMS (ESI) m/e 334.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₁FN₃O₃としての計算値、334.2] ; LC / MS 保持時間 (方法 C) : t_R = 1.69 分 ; HPLC 保持時間 (方法 L) : t_R = 5.44 分 ; HPLC 保持時間 (方法 M) : t_R = 6.46 分

20

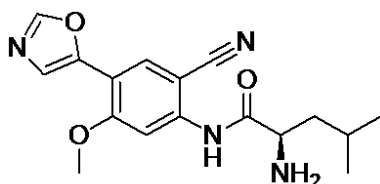
【0489】

実施例 101

(R)-2-アミノ-N-(2-シアノ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

30

【化143】



【0490】

パート A . (1-((2-ブromo-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル

40

2-ブromo-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (2.0 g、7.4 ミリモル) (Dyke, H. J. らによって、PCT 国際出願 (2003)、WO 2003 053958 A1 に記載されるように調製した) および (R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸 (2.06 g、8.92 ミリモル) の -10 でのピリジン (20 mL) 中攪拌溶液に、POCl₃ (0.85 mL、8.8 ミリモル) を滴下して加え、反応体をこの温度で 30 分間攪拌した。次に反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応の完了した後、溶媒を蒸発させ、残渣を 1.0 N 水性 HCl と酢酸エチルとの間に分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(1-((2-ブromo-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (2 g、収率 4

50

7%)を得た: LCMS (ESI) m/e 482.8 [(M+H)⁺、C₂₁H₂₉BrN₃O₅としての計算値、482.1]; LC/MS 保持時間(方法C): t_R = 1.09分

【0491】

パートB. (1-((2-シアノ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

(1-((2-ブロモ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(200mg、0.41ミリモル)のNMP(6mL)中溶液に、CuCN(74mg、0.82ミリモル)およびヨウ化カリウム(6mg、0.04ミリモル)を添加した。得られた混合物を160
10
で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルの間に分配した。有機層を分け、乾燥(Na₂SO₄)させ、減圧下で濃縮して(1-((2-シアノ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(82mg、収率47%)を得た: LCMS (ESI) m/e 429.9 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₉N₄O₅としての計算値、429.2]; LC/MS 保持時間(方法D): t_R = 0.98分

【0492】

パートC. (R)-2-アミノ-N-(2-シアノ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

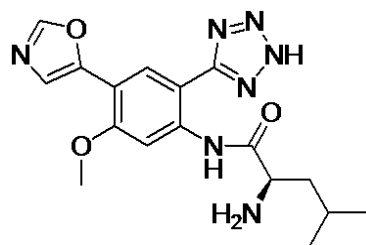
実施例1、パートDに記載の方法と同様の方法にて調製し、(R)-2-アミノ-N-(2-シアノ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(49.7mg、収率81%)を白色固体として得、それを遊離塩基として単離した: ¹H
20
NMR(400MHz、CD₃OD) 8.28(s, 1H)、8.13(s, 1H)、8.08(s, 1H)、7.59(s, 1H)、4.10(s, 3H)、3.56-3.61(m, 1H)、1.85-1.94(m, 1H)、1.71-1.79(m, 1H)、1.49-1.57(m, 1H)、1.03(dd, J = 7.40、6.65Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 329.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₁N₄O₃としての計算値、329.2]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R = 1.67分; HPLC 保持時間(方法L): t_R = 5.25分; HPLC 保持時間(方法M): t_R = 5.76分; キラル HPLC 保持時間(方法A2): t_R = 13.61分
30

【0493】

実施例102

(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化144】



40

【0494】

パートA. (1-((4-ブロモ-2-シアノ-5-メトキシフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル 昌嗣

2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンゾニトリル(0.5g、2.202ミリモル)(Buchmann, Berndらによって、PCT国際出願、2010009845、2010に記載されるように調製した)および(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸(0.611g、2.64ミリモル)の-10
でのピリジン(20mL)中攪拌溶液に、POCl₃(0.267mL、2.86ミリモル)を滴下して加え、反応混合物を
50

この温度で30分間攪拌した。次に反応混合物を室温で1時間攪拌した。次にさらなる POCl_3 (3 mL) を添加し、反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を蒸発させ、残渣を1.0 N 水性 HCl と酢酸エチルの間に分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(1-((4-ブromo-2-シアノ-5-メトキシフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(700 mg、収率67%)を得た: LCMS (ESI) m/e 440.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_4$ としての計算値、440.1]; LC/MS 保持時間(方法A): $t_R = 2.13$ 分

【0495】

パートB. (1-((4-ブromo-5-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル 10

(1-((4-ブromo-2-シアノ-5-メトキシフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(0.7 g、1.594ミリモル)および塩化アンモニウム(0.93 g、17.42ミリモル)のDMF(15 mL)中攪拌溶液に、ナトリウムアジド(1.13 g、17.42ミリモル)を加え、その反応混合物を100で2時間攪拌した。出発物質が消滅した後、水を添加し、混合物をジクロロメタン(2 x)で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)させ、減圧下で濃縮して(1-((4-ブromo-5-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(0.64 g、収率70%)をオフホワイト固体として得た: LCMS (ESI) m/e 483.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrN}_6\text{O}_4$ としての計算値、483.13]; LC/MS 保持時間(方法A): $t_R = 1.55$ 分 20

【0496】

パートC. (1-((5-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-4-ビニルフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

(1-((4-ブromo-5-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(0.6 g、1.241ミリモル)、無水ビニルボロン酸-ピリジン複合体(0.597 g、2.483ミリモル)および炭酸セシウム(1.213 g、3.72ミリモル)のジオキサン(20 mL)および水(5 mL)中攪拌溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.143 g、0.124ミリモル)を加え、反応混合物を95で14時間攪拌した。反応が完了した後、酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ、さらに精製することなく次工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 431.5 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4$ としての計算値、431.2]; LC/MS 保持時間(方法A): $t_R = 1.56$ 分 30

【0497】

パートD. (1-((4-ホルミル-5-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

(1-((5-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-4-ビニルフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(0.85 g、1.974ミリモル)および2,6-ルチジン(0.460 mL、3.95ミリモル)のジオキサン(25 mL)および水(5 mL)中攪拌溶液に、0にて四酸化オスミウム(0.744 mL、2.369ミリモル)を加え、つづいて過ヨウ素酸ナトリウム(1.267 g、5.92ミリモル)を添加し、反応物を室温で10時間攪拌した。出発物質が消滅した後、水を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水で、つづいて塩水溶液で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮して、精製することなく次工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 433.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5$ としての計算値、433.2]; LC/MS 保持時間(方法A): $t_R = 1.49$ 分 40

【0498】

パートE. (1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(2H-テトラゾール-

 50

5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

(1-((4-ホルミル-5-メトキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチルを、実施例1、パートAに記載されるように、炭酸カリウム(38mg、0.277ミリモル)をメタノール(20mL)中で用いてTosMIC(54mg、0.277ミリモル)との反応に供し、(1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(150mg、収率55%)を得た：LCMS(ESI)m/e 470.5[(M)⁺、C₂₂H₂₈N₇O₅としての計算値、470.2]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 1.64分

10

【0499】

パートF. (R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

(1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチルを実施例1、パートDに記載されるようにBoc脱保護に供し、(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(15mg、収率27%)を白色固体として得、TFA塩として単離した：¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 11.80(br.s., 1H)、8.53(s, 1H)、8.44(s, 1H)、8.21-8.36(m, 4H)、7.62(s, 1H)、4.14-4.20(m, 1H)、4.02(s, 3H)、1.72-1.85(m, 3H)、0.96-1.01(m, 6H)；LCMS(ESI)m/e 372.2[(M+H)⁺、C₁₇H₂₂N₇O₃としての計算値、372.2]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R = 1.11分；HPLC保持時間(方法J)：t_R = 10.45分；HPLC保持時間(方法K)：t_R = 10.78分

20

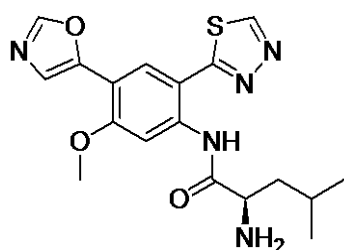
【0500】

実施例103

(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-4-エチルペンタンアミド

30

【化145】



【0501】

パートA. (1-((2-ブromo-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

40

2-ブromo-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン(2g、7.4ミリモル)(Dyke, H. J.らにより、PCT国際出願(2003)、WO2003053958A1に記載されるように調製された)および(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸(2.06g、8.92ミリモル)の-10でのピリジン(20mL)中攪拌溶液に、POCl₃(0.85mL、8.8ミリモル)を滴下して加え、その反応混合物をこの温度で30分間攪拌した。次に反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を蒸発させ、残渣を1.0N水性HClと酢酸エチルの間に分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(1-((2-ブromo-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル

50

)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(2 g、収率47%)を得た。LCMS(ESI)m/e 482.8[(M+H)⁺、C₂₁H₂₉BrN₃O₅としての計算値、482.1]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 1.09分

【0502】

パートB．(1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-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)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

(1-((2-プロモ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(430 mg、0.891ミリモル)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶かし、ビス(ピナコラト)ジボロン(679 mg、2.67ミリモル)およびトリエチルアミン(0.373 mL、2.67ミリモル)で処理した。得られた混合物を10分間脱気し、PdCl₂(dppf)(52.2 mg、0.071ミリモル)で処理した。得られた混合物を再び10分間脱気し、次に100℃で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルの間で分配した。有機層を分け、濃縮して粗生成物、(1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-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)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(680 mg、定量的収率)を得た。その粗生成物をさらに精製することなく次工程に用いた。LCMS(ESI)m/e 528.2[(M)⁺、C₂₇H₃₉BN₃O₇としての計算値、528.3]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 2.24分

【0503】

パートC．(1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

(1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-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)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(400 mg、0.756ミリモル)を1,4-ジオキサン(8 mL)および水(4 mL)に溶かし、2-プロモ-1,3,4-チアジアゾール(150 mg、0.907ミリモル)、Cs₂CO₃(738 mg、2.267ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(873 mg、0.756ミリモル)と反応させた。得られた混合物を5分間脱気処理に付し、還流温度で一晩加熱した。反応が完了した後、混合物を水(10 mL)と酢酸エチル(3×10 mL)の間に分配した。有機層を合わせ、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)させ、濾過し、減圧下で濃縮して(1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル粗製物(230 mg、収率62%)を得た：LCMS(ESI)m/e 486.4[(M)⁺、C₂₃H₂₈N₅O₅Sとしての計算値、486.2]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 2.09分

【0504】

パートD．(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-4-エチルペンタンアミド

(1-((5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチルを、実施例1、パートDに記載されるように、Boc脱保護に供し、(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-4-エチルペンタンアミド(8 mg、収率4%)を黄色固体として得、HCl塩として単離した：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 9.52(s, 1H)、8.58(s, 1H)、8.34(s, 1H)、8.25(s, 1H)、7.63(s, 1H)、4.26-4.31(m, 1H)、4.13(s, 3H)、1.96-2.05(m

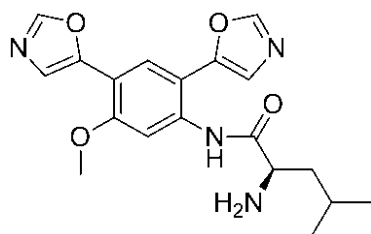
, 1 H)、1.81 - 1.91 (m, 2 H)、1.08 - 1.14 (m, 6 H); LCMS (ESI) m/e 386.2 [$(M)^+$ 、 $C_{18}H_{20}N_5O_3S$ としての計算値、386.1]; LC/MS 保持時間 (方法H): t_R = 1.69 分; HPLC 保持時間 (方法L): t_R = 5.72 分; HPLC 保持時間 (方法M): t_R = 6.25 分; キラルHPLC 保持時間 (方法B1): t_R = 14.59 分

【0505】

実施例 104

(R)-2-アミノ-N-(5-メトキシ-2,4-ビス(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化146】



10

【0506】

パートA. 2-ブromo-5-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(オキサゾール-4-イル)アニリン

20

2-ブromo-5-メトキシ-4-(オキサゾール-4-イル)アニリン (2.0 g、7.43 ミリモル) (Dyke, H. J.らにより、PCT国際出願 (2003)、WO2003053958 A1に記載されるように調製された) の0 でのDMF (40 mL) 中攪拌溶液に、水素かナトリウム (0.535 g、22.30 ミリモル) を添加した。反応混合物を10分間攪拌し、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (2.44 g、15.61 ミリモル) を滴下して加え、反応物を室温で12時間攪拌した。反応が完了した後、水を添加することで反応物をクエンチさせ、酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して2-ブromo-5-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(オキサゾール-4-イル)アニリン (1.7 g、収率45%) を得た: LCMS (ESI) m/e 509.2 [$(M+H)^+$ 、 $C_{26}H_{26}BrN_2O_4$ としての計算値、509.2]; LC/MS 保持時間 (方法A): t_R = 2.59 分

30

【0507】

パートB. 5-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(オキサゾール-4-イル)-2-ビニルアニリン

2-ブromo-5-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(オキサゾール-4-イル)アニリン (2 g、3.93 ミリモル)、2,4,6-トリビニル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリナン-ピリジン複合体 (1.889 g、7.85 ミリモル)、炭酸セシウム (3.84 g、11.78 ミリモル) のジオキサン (35 mL) および水 (7 mL) 中攪拌溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.454 g、0.393 ミリモル) を添加し、反応物を95 で10時間加熱した。反応が完了した後、反応物を水を添加することでクエンチさせ、酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して5-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(オキサゾール-4-イル)-2-ビニルアニリンを得、それをさらに精製することなくそのまま次工程に使用した: LCMS はモノ-PMB 基切断の化合物の存在を示した。LCMS (ESI) m/e 337.2 [$(M+H)^+$ 、 $C_{20}H_{21}N_2O_3$ としての計算値、337.1]; LC/MS 保持時間 (方法B): t_R = 2.08 分

40

【0508】

パートC. 2-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メトキシ-5-(オキサゾール-4

50

-イル)ベンズアルデヒド

5-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-(オキサゾール-4-イル)-2-ピニルアニリン(3.0 g、6.57ミリモル)および2,6-ルチジン(1.531 mL、13.14ミリモル)の0 でのジオキサン(30 mL)および水(10 mL)中攪拌溶液に、四酸化オスミウム(3.09 mL、9.86ミリモル)を、つづいて過ヨウ素酸ナトリウム(4.22 g、19.71ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(3 x 25 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して2-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メトキシ-5-(オキサゾール-4-イル)ベンズアルデヒドを得、それをさらに精製することなくそのまま次工程に使用した。

【0509】

パートD. 5-メトキシ-2,4-ビス(オキサゾール-5-イル)アニリン

2-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(0.6 g、1.309ミリモル)、炭酸カリウム(0.181 g、1.309ミリモル)およびTosMIC(0.255 g、1.309ミリモル)のメタノール(20 mL)中攪拌溶液を60 で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、炭酸水素ナトリウムの10%水溶液とDCMの間に分配した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得、それを乾燥DCMに再び溶かした。この溶液にTFA(3 mL)を0 で加え、該混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、水酸化ナトリウムの10%水溶液を添加することでそのpHを8に調整した。その水性混合液をDCMで抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して5-メトキシ-2,4-ビス(オキサゾール-5-イル)アニリン(0.4 g、収率18%)を得た：LCMS(ESI)m/e 258.2[(M+H)⁺、C₁₃H₁₂N₃O₃としての計算値、258.1]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R = 1.31分

【0510】

パートE. (1-((5-メトキシ-2,4-ビス(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

5-メトキシ-2,4-ビス(オキサゾール-5-イル)アニリン(0.15 g、0.583ミリモル)および(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸(0.202 g、0.875ミリモル)のピリジン(10 mL)中攪拌溶液に、POCl₃(0.082 mL、0.875ミリモル)を滴下して加え、反応混合物を-10 で15分間攪拌した。反応混合物を50 mLの1.5N HCl溶液に加え、酢酸エチル(2 x 15 mL)で抽出した。有機層を水(25 mL)および塩水(25 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して(1-((5-メトキシ-2,4-ビス(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(150 mg、収率5%)を得た：LCMS(ESI)m/e 471[(M+H)⁺、C₂₄H₃₁N₄O₆としての計算値、471.2]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R = 1.85分

【0511】

パートF. 2-アミノ-N-(5-メトキシ-2,4-ジ(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

(1-((5-メトキシ-2,4-ビス(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチルを実施例1、パートDに記載されるようにBoc脱保護に供し、2-アミノ-N-(5-メトキシ-2,4-ジ(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(6.5 mg、収率7%)を白色固体として得、HCl塩として単離した：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.47-8.52(m, 2H)、8.18-8.28(m, 3H)、7.97(s, 1H)、7.64(s, 1H)、7.55(s, 1H)、7.37(s, 1H)、4.04-4.11(m, 1H)、3.98(s, 3H)、1.69-1.79(m, 3H)、0.96-1.01

10

20

30

40

50

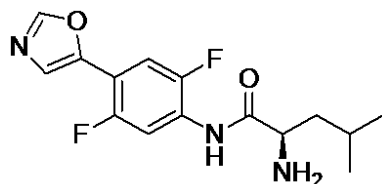
(m, 6H); LCMS (ESI) m/e 371.0 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₃N₄O₄ としての計算値、371.2]; LC/MS 保持時間 (方法A): t_R = 1.54 分; HPLC 保持時間 (方法L): t_R = 5.15 分; HPLC 保持時間 (方法M): t_R = 5.83 分

【0512】

実施例 105

(R)-2-アミノ-N-(2,5-ジフルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化147】



10

【0513】

パートA. (2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)メタノール

2,5-ジフルオロ-4-ニトロ安息香酸メチル (0.2 g、0.92 ミリモル) の -78 での乾燥 THF (10 mL) 中溶液に、トルエン中 25% DIABAL-H (2.09 mL、4 ミリモル) を添加し、反応混合物を 1 時間にわたって室温にまで加温させた。次に該混合物を 1.5 N HCl (2 mL) でクエンチさせた。該混合物を酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。得られた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して (2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)メタノール (15 mg、収率 86%) を得た: (LCMS (ESI) m/e 188 [(M)⁻, C₇H₄F₂NO₃ としての計算値、188.0]; LC/MS 保持時間 (方法A): t_R = 1.35 分

20

【0514】

パートB. 2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンズアルデヒド

(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)メタノール (2.0 g、10.5 ミリモル) の乾燥 DCM (20 mL) 中溶液に、デス-マーチン・ペルヨージナン (4.94 g、11.6 ミリモル) の DCM (10 mL) 中溶液を 0 にて滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温で一晩攪拌させた。次に反応混合物を濃縮し、酢酸エチル (20 mL) および水 (15 mL) の混合液で戻した。有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム飽和溶液 (15 mL)、炭酸水素ナトリウム (15 mL) で連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンズアルデヒド (1.8 g、収率 91%) を得た: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.18 (s, 1H)、8.37 - 8.33 (m, 1H)、8.03 - 7.98 (m, 1H)

30

【0515】

パートC. 5-(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)オキサゾール

5-(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)オキサゾールを実施例 1、パートAに記載されるように合成し、2,5-ジフルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (2 g、収率 92%) を得た: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.75 (s, 1H)、8.37 - 8.33 (m, 1H)、8.04 - 8.0 (m, 1H)、7.91 - 7.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H)

40

【0516】

パートD. 2,5-ジフルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン

5-(2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル)オキサゾール (0.2 g、0.88 ミリモル) のメタノール (30 mL) 中溶液に、炭素上パラジウム (10%) (60 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下 (45 psi) にて室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を珪土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過し、揮発性物質を減圧下で除去し、2,5-ジフルオロ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン (0.15 g、収率 86%) を得た: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.39 (s, 1H)、7.36 - 7

50

. 3 2 (m , 1 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 2 6 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) 、 6 . 6 8 - 6 . 6 3 (m , 1 H) 、 5 . 8 9 (s , 2 H)

【 0 5 1 7 】

パート E . (R) - 2 - アミノ - N - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - メチルペンタンアミド

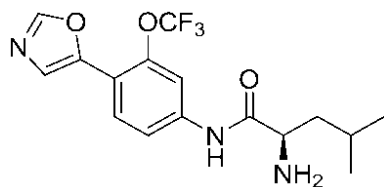
実施例 1、パート C - D に記載の方法と同様の方法にて、パート C において (R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸を、そして 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) アニリンを用いて (R) - 2 - アミノ - N - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - メチルペンタンアミドを淡黄色固体 (5 0 m g 、 収率 6 7 %) として得、それを遊離塩基として単離した：¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 3 (s , 1 H) 、 8 . 1 9 - 8 . 2 6 (m , 1 H) 、 7 . 6 5 - 7 . 7 2 (m , 1 H) 、 7 . 5 2 - 7 . 5 5 (m , 1 H) 、 4 . 9 9 (b r . s , 3 H) 、 3 . 3 9 - 3 . 4 3 (m , 1 H) 、 1 . 7 3 - 1 . 8 2 (m , 1 H) 、 1 . 4 8 - 1 . 5 7 (m , 1 H) 、 1 . 3 0 - 1 . 3 9 (m , 1 H) 、 0 . 8 6 - 0 . 9 1 (m , 6 H) ; L C M S (E S I) m / e 3 1 0 . 2 [(M + H) ⁺ 、 C ₁₅ H ₁₈ F ₂ N ₃ O ₂ としての計算値、 3 1 0 . 1] ; L C / M S 保持時間 (方法 B) : t _R = 1 . 5 1 分 ; H P L C 保持時間 (方法 L) : t _R = 5 . 2 5 分 ; H P L C 保持時間 (方法 M) : t _R = 5 . 8 8 分 ; キラル H P L C 保持時間 (方法 C 2) : t _R = 1 0 . 3 3 分

【 0 5 1 8 】

実施例 1 0 6

(R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - N - (4 - (オキサゾール - 5 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ペンタンアミド

【 化 1 4 8 】



【 0 5 1 9 】

(R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - N - (4 - (オキサゾール - 5 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ペンタンアミドを 4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (Cassayre により、P C T 国際出願、2 0 1 1 0 0 3 6 8 4、2 0 1 1 に記載されるように調製された) より 5 工程 (該明細書の別の箇所に記載されている合成工程) 、すなわち、アミド形成 (実施例 1 0 2 、パート A) 、ビニル化 (実施例 1 0 2 、パート C) 、対応するアルデヒドへの酸化 (実施例 1 0 2 、パート D) 、オキサゾール合成 (実施例 1 、パート A) 、つづいて B o c 脱保護 (実施例 1 、パート D) で合成した。(R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - N - (4 - (オキサゾール - 5 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ペンタンアミド (9 5 m g 、 収率 8 1 %) は淡黄色固体であり、それを遊離塩基として単離した：¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 5 4 (s , 1 H) 、 8 . 1 0 (s , 1 H) 、 7 . 8 1 - 7 . 8 6 (m , 1 H) 、 7 . 7 4 (d d , J = 8 . 8 、 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 4 4 (s , 1 H) 、 3 . 3 3 - 3 . 3 8 (m , 1 H) 、 1 . 7 3 - 1 . 8 2 (m , 1 H) 、 1 . 4 5 - 1 . 5 5 (m , 1 H) 、 1 . 3 1 - 1 . 4 0 (m , 1 H) 、 0 . 9 1 (d d , J = 9 . 4 1 、 6 . 6 5 H z , 6 H) ; L C M S (E S I) m / e 3 5 6 . 0 [(M) ⁺ 、 C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₃ O ₃ としての計算値、 3 5 6 . 1] ; L C / M S 保持時間 (方法 C) : t _R = 1 . 7 5 分 ; H P L C 保持時間 (方法 L) : t _R = 6 . 1 2 分 ; H P L C 保持時間 (方法 M) : t _R = 6 . 8 1 分 ; キラル H P L C 保持時間 (方法 B 3) : t _R = 5 . 5 7 分

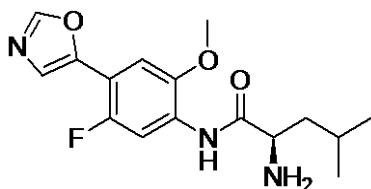
【 0 5 2 0 】

実施例 1 0 7

(R) - 2 - アミノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) フェニル) - 4

-メチルペンタンアミド

【化 1 4 9】



【 0 5 2 1】

パート A . (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロフェニル) メタノール

2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロ安息香酸メチル (0 . 2 g 、 0 . 9 2 ミリモル) の無水 T H F (1 0 m L) 中溶液に、 D I B A L - H (トルエン中 2 5 % 、 2 . 0 9 m L 、 3 . 6 ミリモル) を - 7 8 ° で添加した。反応混合物をその温度で 4 5 分間攪拌した。さらに D I B A L - H (2 当量) を室温で該溶液に加え、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 ° に冷却し、 1 . 5 N H C l でクエンチさせた。混合物を酢酸エチル (2 x 1 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロフェニル) メタノール (0 . 1 5 g 、 収率 8 6 %) を得た : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 7 2 (s , 1 H) 、 8 . 1 3 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 8 1 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 6 1 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H)

【 0 5 2 2】

パート B . 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンズアルデヒド

(2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロフェニル) メタノール (2 . 0 g 、 1 0 . 5 ミリモル) の乾燥 D C M (2 0 m L) 中溶液に、デス - マーチン・ペルヨージナン (4 . 9 4 g 、 1 1 . 6 ミリモル) の D C M (1 0 m L) 中溶液を 0 ° で滴下して加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、濃縮してほとんど乾固させた。その粗製物を酢酸エチルおよび水の混合液で戻した。有機層を分離し、Na₂S₂O₃ 飽和水溶液および炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンズアルデヒド (1 . 8 g 、 収率 9 1 %) を得た : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 0 . 1 8 (s , 1 H) 、 8 . 3 5 (m , 1 H) 、 8 . 0 0 (m , 1 H)

【 0 5 2 3】

パート C . 5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロフェニル) オキサゾール

5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロフェニル) オキサゾールを実施例 1 、パート A の記載に従って調製し、所望の生成物 (2 . 0 g 、 収率 9 2 %) を得た : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 7 5 (s , 1 H) 、 8 . 3 4 (m , 1 H) 、 8 . 0 3 (m , 1 H) 、 7 . 9 0 (s , 1 H)

【 0 5 2 4】

パート D . 5 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) オキサゾール

5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロフェニル) オキサゾール (0 . 4 g 、 1 . 8 ミリモル) の乾燥メタノール (2 0 m L) 中溶液に、炭酸カリウム (0 . 7 4 g 、 5 . 4 ミリモル) を添加した。混合物を 8 0 ° で一夜加熱した。反応混合物を濃縮し、水 (2 0 m L) で処理し、酢酸エチル (2 x 1 5 m L) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲル (ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチル) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) オキサゾール (0 . 2 5 g 、 収率 6 0 %) を得た : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 7 2 (s , 1 H) 、 8 . 1 3 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 8 1 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 6 1 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H)

【 0 5 2 5】

パート E . 5-フルオロ-2-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン

5-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロフェニル)オキサゾール(0.25 g、1.05 ミリモル)のメタノール(30 mL)中溶液に、炭素上パラジウム(10%) (75 mg)を添加し、該混合物を室温の水素雰囲気下(45 psi)で一晩攪拌した。反応混合物を珪藻土(セライト(登録商標))パッドを通して濾過し、揮発性物質を減圧下で除去し、5-フルオロ-2-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)アニリン(0.14 g、収率64%)を得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.36(s, 1H)、7.21(d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.02(d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.53(d, J = 12.8 Hz, 1H)、5.48(s, 2H)、3.82(s, 3H)

【0526】

パート F . (R)-2-アミノ-N-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

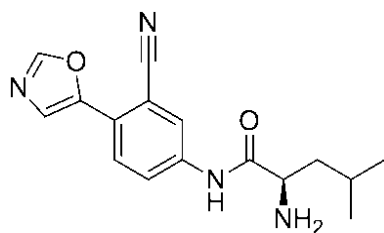
実施例1、パートC-Dに記載の方法と同様の方法にて、パートCにおいて(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸を用いて(R)-2-アミノ-N-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(25 mg、収率40%)を淡黄色固体として得、それを遊離塩基として単離した：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.27-8.33(m, 2H)、7.45-7.48(m, 1H)、7.38-7.41(m, 1H)、4.01(s, 3H)、3.57-3.62(m, 1H)、1.79-1.89(m, 1H)、1.67-1.75(m, 1H)、1.45-1.54(m, 1H)、0.99-1.04(m, 6H)；LCMS(ESI)m/e 322.2[(M+H)⁺、C₁₆H₂₁FN₃O₃としての計算値、322.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t_R = 1.56分；HPLC保持時間(方法L)：t_R = 5.44分；HPLC保持時間(方法K)：t_R = 6.20分；キラルHPLC保持時間(方法C2)：t_R = 14.85分

【0527】

実施例108

(R)-2-アミノ-N-(3-シアノ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化150】



【0528】

パート A . 5-(2-ブromo-4-ニトロフェニル)オキサゾール

5-(2-ブromo-4-ニトロフェニル)オキサゾールを、実施例1、パートAに記載されるように、2-ブromo-4-ニトロベンズアルデヒド(Iwanowicz, Edwin J.らによって、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2059に記載されるように2工程で調製された)から合成し、所望の生成物(1.35 g、収率70%)を得る：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.72(s, 1H)、8.58(s, 1H)、8.35(m, 1H)、8.15(s, 1H)、8.06(d, J = 8.8 Hz, 1H)

【0529】

パート B . 5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル

5-(2-ブromo-4-ニトロフェニル)オキサゾール(0.05 g、0.19ミリモル)のアセトニトリル(5 mL)中溶液に、シアン化カリウム(0.025 g、0.38ミリモル)、塩化トリブチルスズ(0.062 g、0.19ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.004 g、0.0038ミリモル)を添加し、該混合

物を室温で10分間脱気し、つづいて50 でさらに脱気した。ついで得られた混合物を95 で12時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、水(5 mL)と酢酸エチル(5 mL)の間に分配した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをプレパラティブTLC(ヘキサン中40%酢酸エチル)に付して精製し、5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル(0.02 g、収率52%)を得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.87(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.59(m, 1H)、8.21(d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.16(s, 1H)

【0530】

パートC. 5-アミノ-2-(オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル

10

5-ニトロ-2-(オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル(0.05 g、0.23ミリモル)の乾燥THF(3 mL)中溶液に、酢酸パラジウム(0.003 g、0.012ミリモル)、KF水溶液(水0.5 mL中に0.027 g)、およびPMHS(0.24 mL)を添加し、該混合物を室温での水素雰囲気下で12時間撹拌した。反応物を水(2 mL)でクエンチし、酢酸エチル(5 mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それを中性アルミナカラムで精製し、5-アミノ-2-(オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリル(0.1 g、収率83%)を得た：LCMS(ESI)m/e 186[(M+H)⁺、C₁₀H₈N₃Oとしての計算値、186]；LC/MS保持時間(方法B)：t_R = 1.07分

【0531】

20

パートD. (R)-2-アミノ-N-(3-シアノ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

実施例1、パートC-Dに記載される方法と同様にして、パートCにおいて2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸を用いて、5-アミノ-2-(オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリルより調製し、(R)-2-アミノ-N-(3-シアノ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(0.04 g、収率50%)を白色固体として得、TFA塩として単離した：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.39(s, 1H)、8.28-8.30(m, 1H)、7.95-7.97(m, 2H)、7.86(s, 1H)、4.05-4.09(m, 1H)、1.76-1.88(m, 3H)、1.06-1.09(m, 6H)；LCMS(ESI)m/e 297.2[(M)⁺、C₁₆H₁₇N₄O₂としての計算値、297.1]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R = 1.38分；HPLC保持時間(方法J)：t_R = 10.11分；HPLC保持時間(方法K)：t_R = 10.52分

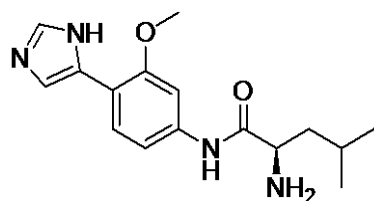
30

【0532】

実施例109

(R)-N-(4-(1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド

【化151】



40

【0533】

パートA. (2-メトキシ-4-ニトロフェニル)トリメチルスタンナン

1-ブromo-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン(2.0 g、8.6ミリモル)のジオキサン(40 mL)中溶液に、ヘキサメチルジスズ(4.23 g、12.9ミリモル)を添加した。反応混合物を5分間脱気処理に付した。得られた混合物をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.6 g、0.86ミリモル)で処理し、再び5分間脱

50

気処理に付した。次に反応混合物を 80 で一夜加熱した。ついで得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (25 mL) と水 (25 mL) の間に分配した。有機層を分離し、塩水 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それを中性アルミナでのカラムクロマトグラフィー (溶出液として石油エーテル: 酢酸エチル) に付して精製し、(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)トリメチルスタンナン (1.9 g、収率 70%) を得た: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.81 - 7.79 (m, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.50 - 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、3.88 (s, 3H)、0.31 (s, 9H)

【0534】

パート B . 5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-イミダゾール

5-ブromo-1-トリチル-1H-イミダゾール (0.25 g、0.64 ミリモル) (P.K.Chattise らによって Tet. Lett. 2008, 49, 189 に、および William, D.A. らによって J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1989, 95 に記載されるように 2 工程でイミダゾールより調製された) の DMF (6 mL) 中溶液に、(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)トリメチルスタンナン (0.24 g、0.77 ミリモル)、炭酸カリウム (0.266 g、1.93 ミリモル)、および臭化テトラブチルアンモニウム (0.31 g、0.96 ミリモル) を添加した。得られた混合物を 5 分間脱気処理に付し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.045 g、0.064 ミリモル) で処理した。該混合物を再び 5 分間脱気処理に付し、油浴中 110 で一夜加熱した。反応混合物を冷却し、水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それを中性アルミナカラムでのカラムクロマトグラフィー (溶出液としてヘキサン: 酢酸エチル) に付して精製し、5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-イミダゾール (85 mg、収率 29%) を得た: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.25 (m, 9H)、7.19 (m, 6H)、3.83 (s, 3H)

【0535】

パート C . 4-(1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシアニリン

5-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-トリチル-1H-イミダゾール (85 mg、0.18 ミリモル) のメタノール (10 mL) 中溶液に、炭素上パラジウム (10%) (10 mg) を加え、その混合物を室温での水素雰囲気 (45 psi) 下で 3 時間攪拌した。反応混合物を珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過し、揮発性物質を減圧下で除去し、4-(1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシアニリンを粗形態にて得、それをさらに精製することなく次工程に適用した。

【0536】

パート D . (R)-N-(4-(1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド

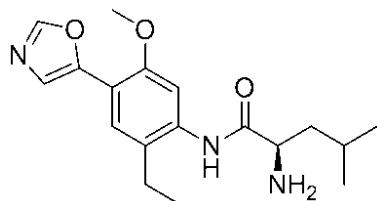
実施例 1、パート C - D にて記載される方法と同様にして、パート C において (R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸を用いて 4-(1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシアニリンより調製し、(R)-N-(4-(1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシフェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド (8 mg、収率 53%) をオフホワイト固体として得、それを遊離塩基として単離した: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.70 - 7.71 (m, 1H)、7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.16 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.50 - 3.55 (m, 1H)、1.75 - 1.85 (m, 1H)、1.62 - 1.70 (m, 1H)、1.49 - 1.55 (m, 1H)、0.95 - 1.10 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 303.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ としての計算値、303.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A): $t_R = 1.12$ 分; HPLC 保持時間 (方法 N): $t_R = 10.44$ 分; キラル HPLC 保持時間 (方法 B2): $t_R = 20.27$ 分

【0537】

実施例 110

(R)-2-アミノ-N-(2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化152】



10

【0538】

パートA. 4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル

2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸メチル (12.00 g、56.86ミリモル) の窒素下室温でのメタノール (100 mL) 中溶液に、炭素上10%パラジウム (4.88 g、4.61ミリモル) を添加した。得られた混合物を水素 (45 psi) 下室温で12時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を珪藻土 (セライト (登録商標)) パッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル (10 g、収率97%) を黄色固体として得た: LCMS (ESI) m/e 182.2 [(M+H)⁺、C₉H₁₂NO₃ としての計算値、182.1]; LC/MS 保持時間 (方法B): t_R = 0.87分

20

【0539】

パートB. 4-アセトアミド-2-メトキシ安息香酸メチル

4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル (10 g、55ミリモル) のジクロロメタン (100 mL) 中攪拌溶液に、0 にてトリエチルアミン (15.4 mL、110ミリモル) を加え、該混合物を15分間攪拌した。この混合物に、塩化アセチル (5.68 g、71ミリモル) を滴下して加え、その混合物を室温で一夜攪拌した。水 (75 mL) を添加することで反応物をクエンチさせた。有機層を分離し、塩水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して4-アセトアミド-2-メトキシ安息香酸メチル (13.0 g、58.2ミリモル、定量的収率) を黄色固体として得た: LCMS (ESI) m/e 224.2 [(M+H)⁺、C₁₁H₁₄NO₄ としての計算値、224.1]; LC/MS 保持時間 (方法B): t_R = 1.21分

30

【0540】

パートC. 4-アセトアミド-5-ブromo-2-メトキシ安息香酸メチル

4-アセトアミド-2-メトキシ安息香酸メチル (13.0 g、58.2ミリモル) の酢酸 (130 mL) 中攪拌溶液に、臭素 (4.5 mL、58ミリモル) を0 で加え、その混合物を30分間攪拌した。反応が完了した後、該反応混合物を減圧下で濃縮し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液でpH = 8の塩基性にした。生成物をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して4-アセトアミド-5-ブromo-2-メトキシ安息香酸メチル (7.0 g、収率40%) を黄色固体として得た。そうして得られた残渣をさらに精製することなく次工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 303 [(M+H)⁺、C₁₁H₁₃BrNO₄ としての計算値、303.1]; LC/MS 保持時間 (方法B): t_R = 1.51分: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.47 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、2.15 (s, 3H)

40

【0541】

パートD. N-(2-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アセトアミド

4-アセトアミド-5-ブromo-2-メトキシ安息香酸メチル (7.0 g、23.3ミリモル) の-10 での無水THF (100 mL) 中溶液に、トルエン中25%DIABAL-H (39.8 mL、69ミリモル) を添加した。反応混合物を0 に加温し、2時間攪拌し

50

た。攪拌完了後、該反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) でクエンチさせ、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して N-(2-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アセトアミド (4.0 g、収率 63%) を黄色固体として得た: LCMS (ESI) m/e 274 [(M+H)⁺、C₁₀H₁₃BrNO₃ としての計算値、274]; LC/MS 保持時間 (方法 B): t_R = 0.998 分

【0542】

パート E. N-(2-ブロモ-4-ホルミル-5-メトキシフェニル)アセトアミド

N-(2-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシフェニル)アセトアミド (4.0 g、14.5 ミリモル) の室温でのジクロロメタン (60 mL) 中溶液に、デス-マーチン・ペルヨージナン (6.8 g、16 ミリモル) を 3 回に分けて添加し、反応混合物を室温で 12 時間にわたって攪拌した。重亜硫酸ナトリウム水溶液 (25 mL) および炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) を添加して反応物をクエンチさせた。有機層を分離し、水 (50 mL) および塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して N-(2-ブロモ-4-ホルミル-5-メトキシフェニル)アセトアミド (2.9 g、収率 74%) を黄色油として得た: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.18 (s, 1H)、9.51 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.82 (s, 1H)、3.89 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)

10

【0543】

パート F. N-(2-ブロモ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド

20

実施例 1、パート A に記載されるように、N-(2-ブロモ-4-ホルミル-5-メトキシフェニル)アセトアミド (5.7 g、21 ミリモル) から調製して N-(2-ブロモ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (3.9 g、収率 60%) を黄色固体として得た: LCMS (ESI) m/e 311 [(M+H)⁺、C₁₂H₁₂BrN₂O₃ としての計算値、311.0]; LC/MS 保持時間 (方法 I): t_R = 2.29 分; 方法 I: カラム - Xterra C18 (3 x 50 mm)、2.5 ミクロン; 移動相 A: 2% MeCN - 98% H₂O - 10 mM NH₄COOH; 移動相 B: 98% MeCN - 2% H₂O - 10 mM NH₄COOH; 流速: 1 mL/分

【0544】

30

パート G. N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)-2-ビニルフェニル)アセトアミド

N-(2-ブロモ-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (2.0 g、6.45 ミリモル) および無水ビニルボロン酸 (3.05 g、12.8 ミリモル) のトルエン (20 mL) およびエタノール (5 mL) 中攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (2.7 g、25.6 ミリモル) を加え、つづいて Pd(PPh₃)₄ (0.44 g、0.38 ミリモル) を添加した。反応混合物を 95 で 14 時間攪拌した。反応の完了後に、酢酸エチル (20 mL) および水 (25 mL) を加え、有機層を分離し、塩水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン勾配) に付して精製し、N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)-2-ビニルフェニル)アセトアミド (0.9 g、収率 54%) を得た: LCMS (ESI) m/e 259.0 [(M+H)⁺、C₁₄H₁₅N₂O₃ としての計算値、259.1]; LC/MS 保持時間 (方法 B): t_R = 1.43 分

40

【0545】

パート H. N-(2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド

N-(5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)-2-ビニルフェニル)アセトアミド (0.3 g、1.16 ミリモル) の窒素下室温での酢酸エチル (15 mL) 中溶液に、炭素上 10% パラジウム (123 mg、0.12 ミリモル) を添加した。得られた混合物を水素 (1 atm) 下室温で 48 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を珪藻土 (セライト (

50

登録商標)) パッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮してN-(2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド(0.3 g、定量的収率)を黄色固体として得た: LCMS (ESI) m/e 261.2 [(M+H)⁺、C₁₄H₁₇N₂O₃としての計算値、261.1]; LC/MS 保持時間(方法B): t_R = 1.48分【0546】

パートI. 2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)アニリン

N-(2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド(0.3 g、1.16ミリモル)のエタノール(10 mL)および水(2 mL)の混合液中溶液に、水酸化カリウム(0.64 g、1.16ミリモル)を添加し、混合物を65 で12時間加熱した。反応を完了させ、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン(15 mL)と水(10 mL)の間に分配した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)アニリン(0.18 g、LCMSでは53%純度、収率38%)を黄色固体として得た: LCMS (ESI) m/e 219.2 [(M+H)⁺、C₁₂H₁₅N₂O₂としての計算値、219.1]; LC/MS 保持時間(方法B): t_R = 1.30分【0547】

パートJ. (1-((2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)アニリン(0.18 g、53%純度、0.44ミリモル)およびBoc-D-ロイシン(0.42 g、1.8ミリモル)の室温でのジクロロメタン(15 mL)中溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.64 mL、3.6ミリモル)およびHATU(0.68 g、1.8ミリモル)を添加した。得られた混合物を窒素下室温で14時間攪拌した。反応が完了した後、水(10 mL)を加え、水層をジクロロメタン(2 x 15 mL)で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをプレパラティブTLC(30%酢酸エチル:70%ヘキサン)に付して精製し、(1-((2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(0.15 g、0.35ミリモル、収率79%)を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/e 432.2 [(M+H)⁺、C₂₃H₃₄N₃O₅としての計算値、432.24]; LC/MS 保持時間(方法B): t_R = 2.07分【0548】

パートK. (R)-2-アミノ-N-(2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

(1-((2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(0.12 g、0.28ミリモル)をジクロロメタン(10 mL)に溶かし、トリフルオロ酢酸(0.17 mL、2.3ミリモル)で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。その完了後、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(10 mL)を添加することで反応物をクエンチさせ、ジクロロメタン(3 x 5 mL)で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをプレパラティブTLCに付して精製し、(R)-2-アミノ-N-(2-エチル-5-メトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド(90 mg、収率97%)を得た: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.25 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.28 (s, 1H) 4.2 (m, 1H)、3.98 (s, 3H)、2.67 (m, 2H)、1.88 (m, 3H)、1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.11 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 332.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₆N₃O₃としての計算値、332.2]; LC/MS 保持時間(方法B): t_R = 1.54分; HPLC 保持時間(方法L): t_R = 9.27分; HPLC 保持時間(方法K): t_R = 6.8分【0549】

実施例 111

10

20

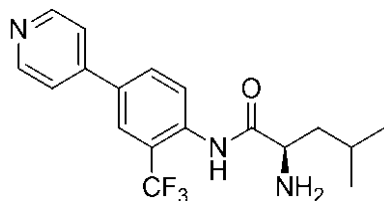
30

40

50

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタンアミド

【化153】



【0550】

パートA. 4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)アニリン

Lemair, M.ら、Tetrahedron, 2011, 67, 1971-1976から由来の操作を適応させた。2-(トリフルオロメチル)アニリン(1.5 g、9.31ミリモル)の酢酸(15 mL)中溶液に、KBr(1.307 g、10.99ミリモル)および過ホウ酸ナトリウム・一水和物(0.929 g、9.31ミリモル)を加え、該混合物を5分間攪拌した。この混合物に、モリブデン酸アンモニウム・四水和物(11.51 g、9.31ミリモル)を添加し、該反応混合物を室温で3時間攪拌した。TLCで測定して反応が完了した後、水を加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を用いてpHを8に調整した。反応混合物を酢酸エチル(3 x 5 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)アニリン(800 mg、収率36%)を黄色固体として得た。その分析データは上記の文献の参考データと一致した。

【0551】

パートB. (1-((4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)アニリン(500 mg、2.083ミリモル)の15 mLのピリジン(10 mL)中溶液に、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸(578 mg、2.5ミリモル)を添加した。該混合物を5分間攪拌した。この混合物に、POCl₃(0.233 mL、2.5ミリモル)を5分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を15分間攪拌し、ついで室温に加温し、15分間攪拌した。TLCで測定して反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、水(10 mL)でクエンチさせ、1.5 N HCl水溶液を用いてそのpHを3に調整した。反応混合物を酢酸エチル(3 x 5 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して(1-((4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(480 mg、収率51%)を褐色固体として得た：LCMS(ESI) m/e 453.0 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₅BrF₃N₂O₃としての計算値、453.1]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 2.21分

【0552】

パートC. (4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

(1-((4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(300 mg、0.662ミリモル)の1,4-ジオキサン(3 mL)および水(1.5 mL)中溶液に、炭酸セシウム(647 mg、1.985ミリモル)および4-ピリジルボロン酸(163 mg、1.324ミリモル)を添加した。窒素を該反応混合物に5分間通気した。この混合物に、Pd(PPh₃)₄(61.2 mg、0.053ミリモル)を加え、該混合物に窒素を5分間にわたってパージした。次に反応混合物を95°Cで12時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2 x 5 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、塩水溶液(5 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得、それをヘキサンと酢酸エチルの勾配を用いて精製し、(4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフル

10

20

30

40

50

オロメチル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(210 mg、収率70%)を橙色油として得た：LCMS(ESI)m/e 452.0[(M+H)⁺、C₂₃H₂₉F₃N₃O₃としての計算値、452.2]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 2.01分

【0553】

パートD．(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-ペンタンアミド

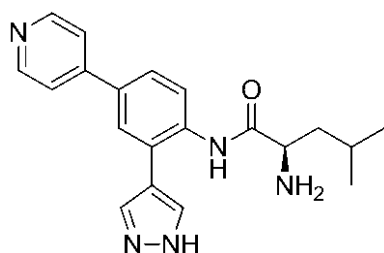
(4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(210 mg、0.465ミリモル)の0でのジクロロメタン(2 mL)中溶液に、HCl/ジエチルエーテル(2.326 mL、2.326ミリモル)を滴下して加えた。反応物をその同じ温度で10分間攪拌し、次に室温に加温し、2時間攪拌した。反応を完了させて、該混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、それをプレパラティブHPLC(カラム：アトランティス(Atlantis)dc18(4.6×250 mm)5μ、移動相(MPhase)A：水中0.05% TFA：MeCN(90：10)、移動相B：メタノール、流速：1.0 mL/分)に付して精製し、生成物の(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-ペンタンアミド(40 mg、収率25%)をオフホワイト固体(HCl塩として単離される)として得た：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.64(dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz, 2H)、8.34(d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.08(m, 2H)、7.78(dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz, 2H)、3.56(m, 1H)、1.9(m, 1H)、1.86(m, 1H)、1.76(m, 1H)、1.01(m, 6H)；¹⁹F NMR(400 MHz、CD₃OD) -62.60；LCMS(ESI)m/e 350.2[(M)⁺、C₁₈H₁₉F₃N₃Oとしての計算値、350.16]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 1.84分；HPLC保持時間(方法J)：t_R = 7.29分；HPLC保持時間(方法K)：t_R = 8.15分

【0554】

実施例112

(R)-N-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド

【化154】



【0555】

パートA．N-(4-ブロモフェニル)アセトアミド

4-ブロモアニリン(30 g、174ミリモル)のジクロロメタン(150 mL)中攪拌溶液に、トリエチルアミン(73.53 mL、523ミリモル)を0で加え、該混合物を15分間攪拌した、この混合物に、塩化アセチル(19.12 g、240ミリモル)を滴下して加え、該混合物を室温で一夜攪拌した。水(100 mL)を添加して反応物をクエンチさせた。有機層を分離し、塩水溶液(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮してN-(4-ブロモフェニル)アセトアミド(35 g、収率94%)を得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 10.05(s, 1H)、7.55(d, J = 9.2 Hz, 2H)、7.46(dd, J = 2 Hz, 6.4 Hz, 2H)、2.05(s, 3H)

【0556】

パートB．N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド

N-(4-ブロモフェニル)アセトアミド (10.0 g、46.6ミリモル) およびピリジン-4-イルボロン酸 (11.48 g、93ミリモル) のジオキサン (50 mL) および水 (10 mL) 中攪拌溶液に、炭酸セシウム (45.5 g、139ミリモル) を加え、つづいて $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.3 g、4.60ミリモル) を添加し、反応混合物を 95 で 14 時間加熱した。反応が完了した後、該反応混合物を減圧下で濃縮し、水 (100 mL) で希釈した。生成物をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出し、有機層を分離し、水で洗浄し、酢酸エチル/石油エーテルの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド (7.1 g、収率 72%) を得た: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 10.13 (s, 1 H)、8.60 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H)、7.79 - 7.67 (m, 6 H)、2.09 (s, 3 H)

【0557】

パート C . N-(2-ブロモ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド

N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド (6.00 g、28.28ミリモル) の酢酸 (100 mL) 中攪拌溶液に、NBS (6.56 g、36.81ミリモル) を添加し、その混合物を 70 で 7 時間加熱した。反応が完了した後、該反応混合物を減圧下で濃縮して水 (100 mL) で希釈した。生成物をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと石油エーテルの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して N-(2-ブロモ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド (5.18 g、収率 63%) を得た: ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 9.55 (s, 1 H)、8.65 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1.6 Hz, 2 H)、8.11 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H)、7.82 (m, 2 H)、7.75 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1.6 Hz, 2 H)、2.13 (s, 3 H) ppm

【0558】

パート D . 2-ブロモ-4-(ピリジン-4-イル)アニリン

N-(2-ブロモ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド (2.00 g、6.87ミリモル) のエタノール (35 mL) および水 (10 mL) 中攪拌溶液に、KOH (3.85 g、68.7ミリモル) を加え、該反応混合物を 90 で 12 時間加熱した。反応を完了させて、エタノールを減圧下で濃縮した。水を加え、水層をジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中 45% EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2-ブロモ-4-(ピリジン-4-イル)アニリン (1.02 g、収率 52%) を褐色油として得た。LCMS (ESI) m/e 249.0 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2$ としての計算値、249.0]; LC/MS 保持時間 (方法 B): $t_R = 0.89$ 分

【0559】

パート E . (1-((2-ブロモ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル

2-ブロモ-4-(ピリジン-4-イル)アニリン (0.2 g、0.803ミリモル) および (R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸 (0.223 g、0.963ミリモル) の -15 でのピリジン (10 mL) 中攪拌溶液に、 POCl_3 (0.097 mL、1.044ミリモル) を滴下して加え、反応物を 15 分間攪拌し、ついで室温に加熱し、室温で 1 時間攪拌した。TLC で測定して反応を完了させて、反応混合物を減圧下で濃縮し、水でクエンチさせ、1.5 N HCl 水溶液を用いてその pH を 3 に調整した。反応混合物をジクロロメタン (3 x 5 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して (1-((2-ブロモ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (0.4 g、収率 90%) を褐色油として得た。残渣を精製することなく次工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 462.2 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_3$ としての計算値、462.1]; LC/MS 保持時間 (方法 A): t

$t_R = 2.10$ 分

【0560】

パートF. 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.00g、5.15ミリモル)およびBoc(1.436mL、6.18ミリモル)のジクロロメタン(15mL)中攪拌溶液に、トリエチルアミン(1.077mL、7.73ミリモル)を室温で添加し、該反応混合物を24時間攪拌した。TLC(ヘキサン中10%酢酸エチル)で測定して反応が完了した後、水を加え、水層をジクロロメタン(50mL)で抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧下で濃縮して4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(1.5g、収率99%)を得、それを精製することなく次工程に使用した。LCMS(ESI)m/e 194.7(分析条件下で脱Bocの質量に相当する)[(M+H-BOC)⁺、C₉H₁₅BN₂O₂としての計算値、194.1]; LC/MS保持時間(方法C): $t_R = 1.92$ 分

10

【0561】

パートG. 4-(2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル

(1-((2-ブromo-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(0.15g、0.324ミリモル)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.115g、0.389ミリモル)のジオキサン(25mL)および水(5mL)中攪拌溶液に、炭酸セシウム(0.317g、0.973ミリモル)を加え、つづいてPd(PPh₃)₄(0.019g、0.016ミリモル)を添加し、反応物を95で18時間加熱した。反応を完了させて、酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水で洗浄し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中50%EtOAc)(中性アルミナカラム)に付して精製し、4-(2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(0.1g、収率50%)を明褐色固体として得た: LCMS(ESI)m/e 450.3[(M+H)⁺、C₂₅H₃₂N₅O₃としての計算値、450.2]; LC/MS保持時間(方法A): $t_R = 1.66$ 分

20

30

【0562】

パートH. (R)-N-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド

4-(2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(0.15g、0.334ミリモル)のMeOH(10mL)中攪拌溶液に、TFA(1.500mL、19.47ミリモル)を0で滴下して加え、反応物を室温に加温し、10時間攪拌した。後で、反応物を減圧下で濃縮し、メタノール性HCl(10mL)を加え、該混合物を15分間攪拌し、減圧下で再び濃縮し、プレパラティブHPLC(カラム:アトランティスdc18(4.6x250mm)5μ、移動相A:水中0.05%TFA:MeCN(90:10)、移動相B:メタノール、流速:1.0mL/分)に付して精製し、(R)-N-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド(60mg、収率51%)を黄色固体として得、HCl塩として単離した: ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.83(bs, 2H)、8.36(m, 2H)、8.06-7.94(m, 5H)、4.10(m, 1H)、1.76(m, 3H)、1.05(m, 6H); LCMS(ESI)m/e 350.2[(M+H)⁺、C₂₀H₂₄N₅Oとしての計算値、350.2]; LC/MS保持時間(方法A): $t_R = 1.29$ 分; HPLC保持時間(方法J): $t_R = 6.01$ 分; HPLC保持時間(方法K): $t_R = 6.60$ 分; キラルHPLC保持時間(方法キラルセルOJH(250x4.

40

50

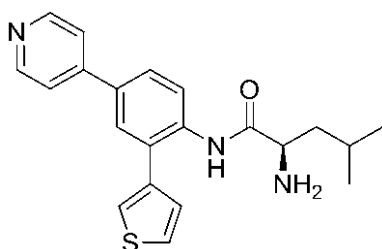
6 mm) 5 ミクロン; 移動相: n - ヘキサン中 0.2 % D E A : エタノール (8 5 : 1 5)
: $t_R = 23.88$ 分

【 0 5 6 3 】

実施例 1 1 3

(R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - N - (4 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル) ペンタンアミド

【 化 1 5 5 】



10

【 0 5 6 4 】

パート A . (4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((4 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル) アミノ) ペンタン - 2 - イル) カルバミン酸 (R) - tert - ブチル

(1 - ((2 - プロモ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバミン酸 (R) - tert - ブチル (0.15 g、0.324 ミリモル) (実施例 1 1 2、パート A - E の記載に従って調製された化合物)、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1,3,2 - ジオキサボロラン (0.082 g、0.389 ミリモル)、炭酸セシウム (0.317 g、0.973 ミリモル) のジオキサン (25 mL) および水 (5 mL) 中攪拌溶液に、Pd (PPh₃)₄ (0.019 g、0.016 ミリモル) を添加し、反応物を 95 で 6 時間加熱した。反応が完了した後、溶媒を蒸発させ; 水 (5 mL) を加え、水層をジクロロメタン (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチルの勾配) に付して精製し、(4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((4 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル) アミノ) ペンタン - 2 - イル) カルバミン酸 (R) - tert - ブチル (0.1 g、収率 61 %) を褐色油として得た: L C M S (E S I) m / e 466.2 [(M + H)⁺、C₂₆H₃₂N₃O₃S としての計算値 466.2] ; L C / M S 保持時間 (方法 A) : $t_R = 2.12$ 分

20

30

【 0 5 6 5 】

パート B . (R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - N - (4 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル) ペンタンアミド

実施例 1、パート D に記載の方法と同様の方法にて、(4 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((4 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル) アミノ) ペンタン - 2 - イル) カルバミン酸 (R) - tert - ブチル (0.1 g、0.215 ミリモル) を用いて (R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - N - (4 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル) ペンタンアミド (30 mg、収率 38 %) をオフホワイト固体として得、それを塩酸塩として単離した: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.81 (m、2 H)、8.31 (m、2 H)、8.00 (m、3 H)、7.62 (m、2 H)、7.31 (m、1 H)、4.04 (m、1 H)、1.71 (m、3 H)、1.00 (m、6 H) ; L C M S (E S I) m / e 366.2 [(M + H)⁺、C₂₁H₂₄N₃O₃S としての計算値、366.2] ; L C / M S 保持時間 (方法 A) : $t_R = 1.83$ 分; H P L C 保持時間 (方法 J) : $t_R = 8.68$ 分; H P L C 保持時間 (方法 K) : $t_R = 9.59$ 分; キラル H P L C 保持時間 (方法 E 3) : $t_R = 22.81$ 分

40

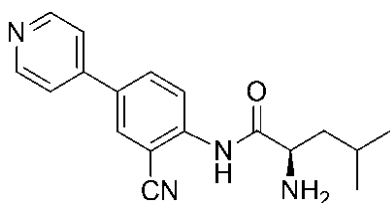
【 0 5 6 6 】

実施例 1 1 4

(R) - 2 - アミノ - N - (2 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 4 - メチルペンタンアミド

50

【化 1 5 6】



【 0 5 6 7】

パート A : 2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル

2-アミノベンゾニトリル (25 g、210 ミリモル) のジクロロメタン (500 mL) 中攪拌溶液に、NBS (41.4 g、230 ミリモル) を少しずつ添加し、該混合物を 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を徐々に加温して室温とし、炭酸水素ナトリウム溶液 (200 mL) でクエンチさせた。有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル (38 g、収率 92%) を淡褐色固体として得た：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.43 (dd, J = 9、2.5 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 9 Hz, 1H)、6.28 (bs, 2H)

【 0 5 6 8】

パート B : 2-アミノ-5-ブロモベンズアミド

2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル (2 g、10.2 ミリモル) のメタノール (20 mL) および DMSO (1.5 g、20 ミリモル) 中溶液に、過酸化水素 (水中 30% 溶液、1.4 g、40 ミリモル) を滴下して加え、つづいて水酸化ナトリウム (0.2 g、5 ミリモル) / 水 (5 mL) を添加した。得られた混合物を 60 で 1 時間加熱した。反応を完了させ、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水 (5 mL) で希釈した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて 2-アミノ-5-ブロモベンズアミド (1.3 g、収率 60%) を得た：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.84 (bs, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.25 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H)、7.17 (bs, 1H)、6.71 (bs, 2H)、6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H)

【 0 5 6 9】

パート C : (1-((4-ブロモ-2-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル

2-アミノ-5-ブロモベンズアミド (2 g、9.3 ミリモル) および Boc-D-ロイシン (4.94 g、21.4 ミリモル) の室温でのジクロロメタン (15 mL) および DMF (4 mL) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5.3 mL、30 ミリモル) および HATU (7.6 g、20 ミリモル) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下 50 で 12 時間攪拌した。反応を完了させ、水 (10 mL) を添加し、水層をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチルの勾配) に付して精製し、(1-((4-ブロモ-2-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (2.3 g、収率 58%) をオフホワイト固体として得た：LCMS (ESI) m/e 428.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₇BrN₃O₄としての計算値 428.1]；LC/MS 保持時間 (方法 A)：t_R = 1.92 分

【 0 5 7 0】

パート D : (1-((4-ブロモ-2-シアノフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル

(1-((4-ブロモ-2-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (1 g、2.2 ミリモル) の 0 に冷却したピリジン (10 mL) 中溶液、POCl₃ (1.07 g、7 ミリモル) を窒素雰囲気下で添加

した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応を完了させ、混合物を減圧下で濃縮して乾固させ、0 に冷却した。反応物を氷でクエンチさせ、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して (1-((4-プロモ-2-シアノフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (0.6 g、収率 67%) を得た。

【0571】

パートE . (1-((2-シアノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル

実施例 112、パートBに記載の方法と同様にして、スズキカップリング反応により、(1-((4-プロモ-2-シアノフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチルおよびピリジン-4-イルボロン酸を用いて調製し、標記化合物 (93 mg、収率 95%) を黄色固体として得た：LCMS (ESI) m/e 409.9 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₉N₄O₃としての計算値 409.2]；LC/MS 保持時間 (方法D)：t_R = 0.79分

【0572】

パートF . (R)-2-アミノ-N-(2-シアノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

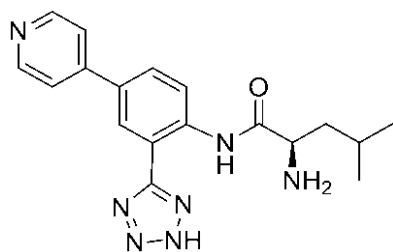
実施例 1、パートDに記載の方法と同様の方法にて、(1-((2-シアノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチルを用いて (R)-2-アミノ-N-(2-シアノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (63 mg、収率 28%) を白色固体として得、それを遊離塩基として単離した：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.65 (d, J = 6 Hz, 2H)、8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.11 (dd, J = 6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H)、7.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、3.66 (m, 1H)、1.90 (m, 1H)、1.80 (m, 1H)、1.60 (m, 1H)、1.07 (m, 6H)；LCMS (ESI) m/e 309.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₁N₄Oとしての計算値、309.2]；LC/MS 保持時間 (方法A)：t_R = 1.54分；HPLC 保持時間 (方法J)：t_R = 6.49分；HPLC 保持時間 (方法K)：t_R = 7.13分；キラルHPLC 保持時間 (方法A2)：t_R = 12.15分

【0573】

実施例 115

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド

【化157】



【0574】

パートA . (1-((4-プロモ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル

(1-((4-プロモ-2-シアノフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (600 mg、1.46ミリモル) (実施例 114、パートA-Dに記載されるように合成した化合物) の窒素下室温での乾燥DMF (15 mL) 中溶液に、アジ化ナトリウム (474 mg、7.3ミリモル) および塩化アンモニウム (740 mg、14ミリモル) を添加した。反応混合物を100 で2時間加熱した。完了後に、反応混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン (20 mL) と水 (15 mL) の間

に分配した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮して (1-((4-ブロモ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (0.6 g、収率 91%) をオフホワイト固体として得た: LCMS (ESI) m/e 453.2 [(M + H)⁺、C₁₈H₂₆BrN₆O₃ としての計算値、453.1]; LC/MS 保持時間 (方法 A): t_R = 1.58 分

【0575】

パート B. (4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル

10

(R)-tert-ブチル (1-((4-ブロモ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (600 mg、1.32 ミリモル) およびピリジン-4-ボロン酸 (195 mg、1.5 ミリモル) のジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) 中攪拌溶液に、炭酸セシウム (1.26 g、3.9 ミリモル) を加え、つづいて Pd(PPh₃)₄ (45 mg、0.039 ミリモル) を添加し、反応混合物を 95 で 14 時間加熱した。反応を完了させて、反応混合物を減圧下で濃縮し、水 (20 mL) で希釈した。生成物を酢酸エチル (2 x 15 mL) で抽出し、有機層を分離し、水で洗浄し、クロロホルムおよびメタノールの勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (0.22 g、収率 37%) を得た: LCMS (ESI) m/e 450.2 [(M)⁻、C₂₃H₂₈N₇O₃ としての計算値、450.1]; LC/MS 保持時間 (方法 A): t_R = 1.64 分

20

【0576】

パート C. (R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド

実施例 1、パート D に記載の方法と同様の方法にて、(4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチルを用いて (R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)-2-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ペンタンアミド (71.6 mg、収率 40%) を黄色固体として得、それを塩酸塩として単離した: ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、8.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、8.19 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H)、4.30 (m, 1H)、2.03 (m, 1H)、1.86 (m, 2H)、1.11 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 352.2 [(M + H)⁺、C₁₈H₂₂N₇O としての計算値、352.2]; LC/MS 保持時間 (方法 B): t_R = 1.06 分; HPLC 保持時間 (方法 J): t_R = 7.42 分; HPLC 保持時間 (方法 K): t_R = 7.64 分

30

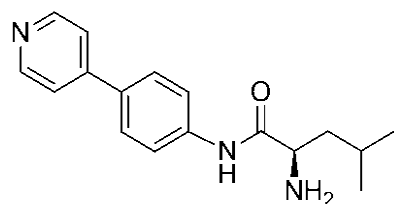
【0577】

実施例 116

40

(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)ペンタンアミド

【化158】



【0578】

パート A. (1-((4-ブロモフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル

50

)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

4-ブロモアニリン(1.00 g、5.81ミリモル)および2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸(1.613 g、6.98ミリモル)の-15℃に冷却したピリジン(10 mL)中混合物に、POCl₃(0.650 mL、6.98ミリモル)を添加した。反応混合物をこの温度で15分間攪拌し、ついで40分間攪拌した。反応の完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、1.5 N HCl(25 mL)で酸性にし、酢酸エチル(25 mL x 3)で抽出した。有機抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得、それをジクロロメタン中5%メタノールを用いるシリカゲル上のプレパラティブTLCに付して精製し、(1-((4-ブロモフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(800 mg、収率33%)を白色固体として得た：LCMS(ESI)m/e 385.2[(M)⁺、C₁₇H₂₆BrN₂O₃]としての計算値、385.1]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R = 2.14分

10

【0579】

パートB. (4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

(1-((4-ブロモフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(700 mg、1.817ミリモル)のジオキサン(24 mL)および水(4 mL)中攪拌溶液に、炭酸セシウム(1.776 g、5.45ミリモル)およびピリジン-4-イルボロン酸(268 mg、2.180ミリモル)を添加した。反応混合物を窒素で10分間パージした。この混合物に、Pd(PPh₃)₄(20.99 mg、0.018ミリモル)を添加し、得られた混合物を100℃で12時間加熱した。反応を完了させて、50 mLの水を添加することでその反応物をクエンチさせ、酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して油を得、それをヘキサン中40%酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル(350 mg、収率24%)。LCMS(ESI)m/e 384.2[(M)⁺、C₂₂H₃₀N₃O₃]としての計算値、384.2]を得た；LC/MS保持時間(方法A)：t_R = 1.88分

20

【0580】

パートC. (R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)ペンタンアミド

実施例1、パートDに記載の方法と同様の方法にて、パートBからの(4-メチル-1-オキソ-1-((4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチルを用いて(R)-2-アミノ-4-メチル-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)ペンタンアミド(100 mg、収率39%)を白色固体として得た：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.78(d, J = 6.4 Hz, 2H)、8.23(d, J = 6.8 Hz, 2H)、8.01(d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.91(d, J = 8.8 Hz, 2H)、4.09(m, 1H)、1.83(m, 3H)、1.07(d, J = 6.4 Hz, 6H)；LCMS(ESI)m/e 284.2[(M+H)⁺、C₁₇H₂₂N₃O]としての計算値、284.2]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R = 1.35分；HPLC保持時間(方法J)：t_R = 6.78分；HPLC保持時間(方法K)：t_R = 7.10分；キラルHPLC保持時間(方法A2)：t_R = 4.61分

30

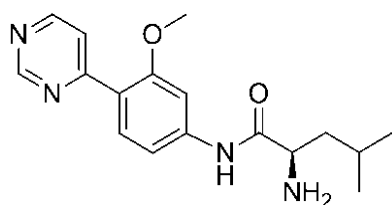
40

【0581】

実施例117

(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

【化 1 5 9】



【 0 5 8 2】

パート A . 2-ブロモ-5-ニトロフェノール

3-ニトロフェノール (25.0 g、179.8 ミリモル) の酢酸 (250 mL) 中溶液に、臭素 (28.8 g、179.8 ミリモル) を滴下して加え、その混合物を 125 で 16 時間加熱した。反応を完了させ、揮発性物質を減圧下で注意して除去して乾固させた。残渣を水 (100 mL) と酢酸エチル (150 mL) の間に分配した。有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム (100 mL)、塩水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2-ブロモ-5-ニトロフェノール (20.0 g、収率 51%) を褐色固体として得た：LCMS (ESI) m/e 216.0 [(M)⁻、C₆H₃BrNO₃ としての計算値、215.9]；LC/MS 保持時間 (方法 A)：t_R = 1.52 分

【 0 5 8 3】

パート B . 1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン

2-ブロモ-5-ニトロフェノール (20 g、92.2 ミリモル) の 0 に冷却した THF (300 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (3.87 g、92.2 ミリモル) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。この混合物に、硫酸ジメチル (17.5 mL、184.4 ミリモル) を滴下して加え、該混合物を室温に加温した。攪拌を一夜続けた。反応を完了させて、水 (200 mL) を添加することで混合物をクエンチさせ、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (23.0 g、定量的収率) を淡黄色固体として得た：GC-MS (EI) m/e 230.9 [(M)⁺、C₇H₆BrNO₃ としての計算値、230.9]；GC/MS 保持時間 (方法 A)：t_R = 7.61 分 (GC-MS は、カラム-HP-5MS、30 m x 0.25 mm ID x 0.25 μm フィルム厚を装着した Agilent GCMS Module-7890 (GC) 5975C (MSD) を用い、ヘリウムの流速 0.9 mL/分、カラム勾配：50 で 1 分間、25 / 分の割合で 300 にまで昇温させることでなされた)。

【 0 5 8 4】

パート C . 4-ブロモ-3-メトキシアニリン

1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (23 g、99.6 ミリモル) の THF (200 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (64 g、1.2 モル) および亜鉛末 (78.1 g、1.2 モル) を加え、その混合物を還流温度で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を水 (200 mL) と酢酸エチル (200 mL) の間に分配した。有機層を塩水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 4-ブロモ-3-メトキシアニリン (17.4 g、収率 87%) を黄色固体として得た：¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) 7.1 (d, 1H)、6.31 (s, 1H)、6.1 (d, 1H)、5.27 (bs, 2H)、3.72 (s, 3H) ppm

【 0 5 8 5】

パート D . (4-ブロモ-3-メトキシフェニル)カルバミン酸メチル

4-ブロモ-3-メトキシアニリン (17.4 g、86.6 ミリモル) の 0 に冷却したジクロロメタン (117 mL) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (22.4 g、173.2 ミリモル) を添加し、該混合物を 10 分間攪拌した。この混合物に、クロロギ酸メチル (9.8 g、103.9 ミリモル) を滴下して加えた。反応混合物を室温にまで徐々に

加温し、攪拌を2時間続けた。反応を完了させて、それを氷冷水(100 mL)でクエンチさせ、酢酸エチル(200 mL)で希釈した。有機層を塩水溶液(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)カルバミン酸メチル(13 g、収率58%)を明黄色固体として得た。LCMS(ESI)m/e 258.0 [(M)⁻、C₉H₉BrNO₃としての計算値、258.0]；LC/MS保持時間(方法A)：t_R = 1.68分

【0586】

パートE. (3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸メチル

(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)カルバミン酸メチル(3.00 g、11.6ミリモル)、ビスピナコロト・ジボロン(8.82 g、34.6ミリモル)およびPd(dppf)Cl₂(0.5 g、0.6ミリモル)の混合物に、トリエチルアミン(3.5 g、34.8ミリモル)/ジオキサン(30 mL)を添加した。窒素気体を該反応混合物に5分間通気し、その混合物を90℃で一晩加熱した。揮発性物質を減圧下で除去して粗生成物を得、それを水(25 mL)と酢酸エチル(30 mL)の間に分配した。有機層を分離し、塩水溶液(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して(3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸メチル(1.9 g、収率53%)を褐色固体として得た：¹H NMR(DMSO-d₆、400 MHz) 9.77(s, 1H)、7.45(d, J = 8 Hz, 1H)、7.19(s, 1H)、7.01(m, 1H)、3.68(s, 3H)、3.69(s, 3H)、1.26(s, 6H)、1.25(s, 6H)

【0587】

パートF. (3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)カルバミン酸メチル

(3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸メチル(1.9 g、6.2ミリモル)のDMF(19 mL)中溶液に、4-クロロピリミジン(714 mg、6.2ミリモル)、Pd(PPh₃)₄(570 mg、0.5ミリモル)、リン酸カリウム(3.93 g、18.5ミリモル)を添加し、該混合物を窒素気体で10分間バージした。反応混合物を95℃で一晩加熱した。反応を完了させて、該混合物を水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水溶液(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して(3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)カルバミン酸メチル(1.3 g、収率81%)を灰色固体として得た。LCMS(ESI)m/e 260.0 [(M+H)⁺、C₁₃H₁₄N₃O₃としての計算値、260.1]；LC/MS保持時間(方法G)：t_R = 1.33分

【0588】

パートG. 3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)アニリン

(3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)カルバミン酸メチル(1.3 g、5ミリモル)のメタノール(5 mL)および水(15 mL)の溶媒混合液中溶液に、水酸化ナトリウム(3 g、75ミリモル)を添加し、該混合物を90℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性物質を減圧下で除去し、酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水溶液(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)アニリン(0.4 g、収率40%)を黄色固体として得た：LCMS(ESI)m/e 202.0 [(M+H)⁺、C₁₁H₁₂N₃Oとしての計算値、202.1]；LC/MS保持時間(方法G)：t_R = 1.22分

【0589】

パートH. (1-((3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸(R)-tert-ブチル

実施例1、パートCに記載の方法と同様の方法にて、パートGからの3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)アニリン(0.4 g、2ミリモル)を用いて標記化合物(0.6 g、

10

20

30

40

50

収率 72%) を得た: LCMS (ESI) m/e 415.2 [$(M+H)^+$ 、 $C_{22}H_{31}N_4O_4$ としての計算値、415.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A): $t_R = 1.85$ 分

【0590】

パート I. (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド

実施例 1、パート D に記載の方法と同様の方法にて、パート H からの (1-((3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 (R)-tert-ブチルを用いて (R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド (120 mg、収率 26%) を黄色固体として得、それを塩酸塩として単離した: 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD)

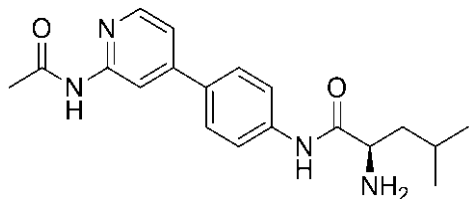
9.15 (s, 1H)、8.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、8.11 (dd, $J = 5.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H)、8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.4 (d, $J = 2$ Hz, 1H)、7.27 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.51 (m, 1H)、1.81 (m, 1H)、1.69 (m, 1H)、1.52 (m, 1H)、1.01 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 315.2 [$(M+H)^+$ 、 $C_{17}H_{23}N_4O_2$ としての計算値、315.2]; LC/MS 保持時間 (方法 B): $t_R = 1.42$ 分; HPLC 保持時間 (方法 J): $t_R = 9.59$ 分; HPLC 保持時間 (方法 K): $t_R = 5.34$ 分; キラル HPLC 保持時間 (方法キラルセル AD-H (250 x 4.6 mm)、5 ミクロン; 移動相: n-ヘキサン中 0.2% DEA: エタノール (80:20)): $t_R = 7.14$ 分

【0591】

実施例 118

(R)-N-(4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)フェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド

【化160】



【0592】

パート A. (4-(トリメチルスタンニル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

(4-ブロモフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.0 g、3.67 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中溶液に、ヘキサメチルジスズ (1.524 mL、7.35 ミリモル) を添加した。反応混合物に窒素気体をパージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.258 g、0.367 ミリモル) を加え、該混合物を 95 で 16 時間加熱還流した。反応が完了した後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン中酢酸エチルの勾配を用いる中性アルミナカラムに付して精製し、(4-(トリメチルスタンニル)フェニル)-カルバミン酸 tert-ブチル (0.75 g、収率 57%) を得た: 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) 7.42 (m, 2H)、7.35 (m, 2H)、6.43 (bs, 1H)、1.54 (s, 9H)、0.27 (s, 9H)

【0593】

パート B. (4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

(4-(トリメチルスタンニル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (750 mg、2.106 ミリモル) の DMF (7.5 mL) 中溶液に、N-(4-ブロモピリジン-2-イル)アセ

トアミド (453 mg、2.106 ミリモル)、 K_2CO_3 (873 mg、6.32 ミリモル) および臭化テトラブチルアンモニウム (1.019 g、3.16 ミリモル) を添加した。該反応混合物を窒素でパージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (148 mg、0.211 ミリモル) を添加した。反応混合物を 110 で 16 時間加熱した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して (4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (900 mg、収率 63%) を褐色の粘着性固体として得、それをそのまま次工程に使用した。LCMS (ESI) m/e 328.2 [(M+H)⁺、 $C_{18}H_{22}N_3O_3$ としての計算値、328.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t_R = 1.49 分

10

【0594】

パート C . N-(4-(4-アミノフェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

(4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (900 mg、2.75 ミリモル) の 0 に冷却したジクロロメタン (4.5 mL) 中溶液に、ジオキサン中 4M HCl (9 mL、36.0 ミリモル) を添加した。反応混合物を 0 で 15 分間攪拌し、次に室温に加温し、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) に溶かした。水層を酢酸エチル (3 x 20 mL) で洗浄した。水層を固形 Na_2CO_3 で塩基性にし、次に酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して N-(4-(4-アミノフェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド (420 mg、収率 59%) を得た。LCMS (ESI) m/e 228.2 [(M+H)⁺、 $C_{13}H_{14}N_3O$ としての計算値、228.1] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t_R = 0.72 分

20

【0595】

パート D . (R)-N-(4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)フェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド

実施例 111、パート B に、つづいてパート D に記載の方法と同様の方法にて、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸およびパート C からの N-(4-(4-アミノフェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミドを用いて (R)-N-(4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)フェニル)-2-アミノ-4-メチルペンタンアミド (25 mg、収率 39%) をオフホワイト固体として得た：¹H NMR (400 MHz、 CD_3OD)

30

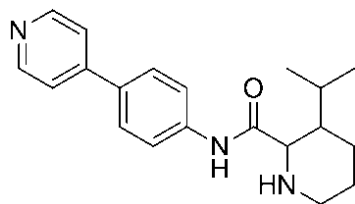
8.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.88 (m, 4H)、7.71 (d, J = 6 Hz, 1H)、4.08 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、1.84 (m, 3H)、1.08 (m, 6H) ; LCMS (ESI) m/e 341.2 [(M+H)⁺、 $C_{19}H_{25}N_4O_2$ としての計算値、341.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 C) : t_R = 1.54 分 ; HPLC 保持時間 (方法 J) : t_R = 7.53 分 ; HPLC 保持時間 (方法 K) : t_R = 8.05 分 ; キラル HPLC 保持時間 (方法キラルバック A S-H (250 x 4.6 mm)、5 ミクロン ; 移動相 : n-ヘキサン : エタノール (80 : 20) : t_R = 6.84 分

【0596】

実施例 119

40

3-イソプロピル-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミド
【化 161】



【0597】

実施例 1、パート C - D に記載の方法と同様の方法にて、1-(tert-ブトキシカルボニル

50

ル)-3-イソプロピルピペリジン-2-カルボン酸 (Subramanyam, C.らによって、Tet. Lett., 1996, 37, 459に記載されるように調製) および 4-(ピリジン-4-イル)アニリンを用いて 3-イソプロピル-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキシアミドをジアステレオマー混合物 (30 mg、収率 50%) として得、白色固体として単離した: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.79 (m, 2H)、8.30 (m, 2H)、8.03 (m, 2H)、7.89 (dd, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2.0 Hz , 2H)、4.15 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H)、3.8 (m, 1H)、3.15 (m, 1H)、2.20 - 2.05 (m, 2H)、2.01 - 1.89 (m, 2H)、1.87 - 1.75 (m, 2H)、1.01 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 324.0 [$(M+H)^+$ 、 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}$ としての計算値、324.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A): $t_R = 1.39$ 分; HPLC 保持時間 (方法 J): $t_R = 7.95$ 分; HPLC 保持時間 (方法 K): $t_R = 8.45$ 分

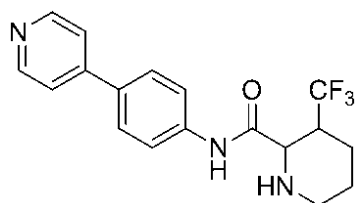
10

【0598】

実施例 120

N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミド

【化 162】



20

【0599】

実施例 1、パート C - D に記載の方法と同様の方法にて、3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボン酸 (実施例 91、パート A に記載されるように合成) および 4-(ピリジン-4-イル)アニリンを用いて N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-カルボキシアミドをジアステレオマー混合物 (12 mg、ミリモル、収率 8%) として得、明黄色固体として単離した; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.65 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H)、7.92 - 7.80 (m, 6H)、3.85 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H)、3.35 (m, 1H)、2.98 (m, 2H)、2.25 (m, 1H)、2.01 (m, 1H)、1.85 - 1.75 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/e 350.2 [$(M+H)^+$ 、 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ としての計算値、350.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A): $t_R = 1.52$ 分; HPLC 保持時間 (方法 P): $t_R = 8.11$ 分; キラル HPLC 保持時間 (方法 G1、n-ヘキサン: エタノール - 50:50): $t_R = 5.27$ 分

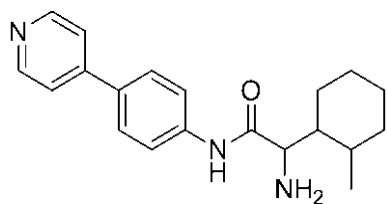
30

【0600】

実施例 121

2-アミノ-2-(2-メチルシクロヘキシル)-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド

【化 163】



40

【0601】

実施例 1、パート C - D に記載の方法と同様の方法にて、2-アミノ-2-(2-メチルシクロヘキシル)酢酸 (実施例 93、パート B) および 4-(ピリジン-4-イル)アニリンを用

50

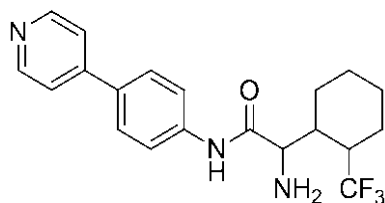
いて2-アミノ-2-(2-メチルシクロヘキシル)-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミドをジアステレオマー混合物(14 mg、収率23%)として得、白色固体として単離した：¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.81(d, J = 6.4 Hz, 2H)、8.32(d, J = 6.8 Hz, 2H)、8.05(dd, J = 8.8 Hz, J = 2 Hz, 2H)、7.92(m, 2H)、3.80(d, J = 10.8 Hz, 1H)、2.1-1.2(m, 10H)、1.1(d, J = 11.2 Hz, 3H)；LCMS(ESI)m/e 324.2[(M+H)⁺、C₂₀H₂₆N₃Oとしての計算値、324.2]；LC/MS保持時間(方法B)：t_R = 1.20分；HPLC保持時間(方法J)：t_R = 8.11分(ジアステレオマー混合物)

【0602】

実施例122

2-アミノ-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化164】



【0603】

パートA. 2-アセトアミド-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)酢酸

実施例93に記載の方法と同様の方法において2-アセトアミド-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸より調製した。還元を施し、2-アセトアミド-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)酢酸(0.6 g、収率73%)を白色固体として得た：LCMS(ESI)m/e 268.2[(M+H)⁺、C₁₁H₁₇F₃NO₃としての計算値、268.1]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 1.53分

【0604】

パートB. 2-アミノ-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)酢酸

2-アセトアミド-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)酢酸(0.5 g、1.871ミリモルの6N HCl(5 ml、165ミリモル)中攪拌溶液を100で14時間加熱した。反応を完了させて、反応混合物を高真空の減圧下で濃縮して2-アミノ-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)酢酸(0.4 g、収率95%)を白色固体として得た：LCMS(ESI)m/e 226.2[(M+H)⁺、C₉H₁₅F₃NO₂としての計算値、226.1]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 1.45分

【0605】

パートC. 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)酢酸

2-アミノ-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)酢酸(0.4 g、1.78ミリモルのジオキサン(4 ml)および水(4 ml)中攪拌溶液に、NaHCO₃(0.753 g、7.10ミリモル)を、つづいてBoc₂O(0.825 ml、3.55ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、クエン酸飽和水溶液でpH = 4の酸性にし、酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物(0.5 g、収率87%)を油状物として得た：LCMS(ESI)m/e 324.2[(M)⁺、C₁₄H₂₁F₃NO₄としての計算値、324.1]；LC/MS保持時間(方法C)：t_R = 1.75分

【0606】

パートD. 2-アミノ-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-アセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 1、パート C - D に記載の方法と同様の方法にて、パート C からの 2 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)酢酸および 4 - (ピリジン - 4 - イル)アニリンを用いて 2 - アミノ - N - (4 - (ピリジン - 4 - イル)フェニル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル) - アセトアミドをジアステレオマー混合物 (10 mg、収率 13%) として得、白色固体として単離した：NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、8.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、8.02 (dd, J = 9.2、1.6 Hz, 2H)、7.93 (d, J = 9.6 Hz, 2H)、4.1 (m, 1H)、2.8 - 1.5 (m, 10H)；LCMS (ESI) m/e 378.2 [(M + H)⁺、C₂₀H₂₃F₃N₃O としての計算値、378.2]；LC/MS 保持時間 (方法 B)：t_R = 1.24 分；HPLC 保持時間 (方法 J)：t_R = 7.93 分 (ジアステレオマー 1)、8.05 (ジアステレオマー 2)。HPLC 保持時間 (方法 K)：t_R = 9.19 分 (ジアステレオマー 1) および 9.38 (ジアステレオマー 2)

10

【0607】

生物学的データ

方法

AAK1 キナーゼ アッセイ

該アッセイは U 字型底の 384 ウェルプレートで行われた。最終アッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (10 mM トリス - HCL pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.01% ツーン 20 および 1.0 mM DTT) に 15 μl の酵素と基質 (蛍光標識されたペプチド (5 - FAM) - Aha - KEEQSQTSGQIGWR - NH₂ および ATP) および試験化合物を添加して調製した、30 μl であった。細菌を用いて発現された GST - Xa - hAAK1 を基質および試験化合物と合わせることで反応を開始させた。反応物を室温で 3 時間インキュベートし、60 μl の 35 mM EDTA 緩衝液を各サンプルに添加することで反応を終わらせた。反応体を、Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) を用い、蛍光基質とリン酸化生成物を電気泳動で分離することで分析した。100% 阻害では EDTA でクエンチさせた対照反応、および 0% 阻害ではピヒクルだけの反応と比較することで、阻害データを計算した。該アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、22 μM；(5 - FAM) - Aha - KEEQSQTSGQIGWR - NH₂、1.5 μM；GST - Xa - hAAK1、3.5 nM；および DMSO、1.6% である。用量応答曲線を作製し、キナーゼ活性を 50% 阻害するのに必要な濃度 (IC₅₀) を決定した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に 10 mM で溶かし、11 種の濃度で評価した。IC₅₀ 値は非線形回帰分析によって誘導された。結果を表 2 に示す。

20

30

【0608】

【表 2 - 1】

表 2

実施例	IC ₅₀ (nM)
1	36
2	346
3	53
4	136
5	104
6	78
7	64
8	90
9	115
10	5010
11	1,520
12	55
13	248
14	97
15	1,370

10

20

【表 2 - 2】

16	100
17	66
18	35
19	56
20	63
21	275
22	140
23	5,100
24	19
25	3,250
26	955
27	54
28	709
29	344
30	590
31	7,320
32	1,140
33	2,100
34	202
35	83
36	48
37	8
38	110
39	29
40	460
41	45
42	860
43	260
44	140
45	150

10

20

30

40

【表 2 - 3】

46	2,200
47	440
48	450
49	90
50	340
51	590
52	530
53	270
54	720
55	130
56	950
57	780
58	4,400
59	2,400
60	210
61	72
62	220
63	540
64	150
65	370
66	110
67	260
68	67
69	280
70	310
71	400
72	1,300
73	1500
74	680
75	5100

10

20

30

40

【表 2 - 4】

76	110
77	810
78	2900
79	130
80	630
81	510
82	1800
83	360
84	240
85	8
86	52
87	280
88	8
89	2000
90	1100
91	417
92	74
93	20
94	750
95	420
96	780
97	630
98	1120
99	780
100	530
101	25
102	6
103	360
104	760
105	620

10

20

30

40

【表 2 - 5】

106	160
107	84
108	47
109	790
110	1030
111	300
112	1340
113	500
114	75
115	28
116	25
117	460
118	6
119	33
120	220
121	140
122	64

10

20

【0609】

A A K 1 ノックアウトマウス

30

A A K 1 遺伝子を破壊したホモ接合マウス (- / -) を 2 種類の方法 ; 遺伝子トラップ方法および相同的組換え方法により調製した。

【0610】

遺伝子トラップ方法は、レポータをコードする D N A のフラグメント、または変異源として選択可能なマーカ遺伝子を用いるランダムな挿入変異を誘発する方法である。遺伝子トラップベクターをイントロンまたは遺伝子に組み込み、細胞性スプライシング機構がエクソンを細胞性 m R N A にコードするベクターをスプライスできるように設計した。一般に、遺伝子トラップベクターは、強固なスプライス受容体配列によって先行され、プロモータにより先行されない、選択可能なマーカー配列を含有する。かくして、かかるベクターを遺伝子に組み込むと、細胞性スプライシング機構はエクソンをトラップされた遺伝子から選択可能なマーカ配列の 5 ' 末端にスプライスする。典型的には、ベクターをコードする遺伝子がイントロンに組み込まれても、かかる選択可能なマーカ遺伝子が発現されるに過ぎない。得られる遺伝子トラップ事象は、選択培養を存続させ得る細胞を選択することにより、その後で同定される。

40

【0611】

胚幹細胞 (ネズミ系統 A 1 2 9 より由来の L e x - 1 細胞) を、遺伝子操作されたベクター配列の少なくとも一部を目的とする遺伝子に挿入することからなるプロセスにより、変異させ、その変異した胚幹細胞を未分化胚芽細胞にマイクロインジェクトし、その細胞をその後で偽妊娠の雌宿主に導入し、確立された方法を用いて妊娠させた。例えば、「マウス変異誘発 (Mouse Mutagenesis) 」, 1988, Zambrowiczら編、Lexicon Press, The Woo

50

dlands, TXを参照のこと。その後は、得られたキメラ動物を飼育し、目的とする遺伝子にて遺伝子操作された変異を有するアレレの生殖細胞伝達能を有する子孫を産生した。

【0612】

A A K 1 遺伝子を破壊したマウスも相同的組換え技法により産生した。これには、ネズミ A A K 1 遺伝子の第 2 コード化エクソン (GenBank Accession Number NM_177762) を当該分野にて公知の方法により除去した。例えば、米国特許第 5, 4 8 7, 9 9 2 号、第 5, 6 2 7, 0 5 9 号、および第 5, 7 8 9, 2 1 5 号を参照のこと。

【0613】

A A K 1 遺伝子を破壊したホモ接合マウス (- / -) を、A A K 1 遺伝子を破壊したヘテロ接合マウス (+ / -) および野生型 (+ / +) 同腹マウスと合わせて研究した。この分析の間に、該マウスを、哺乳動物対象における主要器官システムの機能を評価するのに設計された統合された一揃えの医療診断操作を用いる医療的後処理に供した。ホモ接合 (- / -) 「ノックアウト」マウスをそのヘテロ接合 (+ / -) および野生型 (+ / +) 同腹マウスと合わせて研究した。A A K 1 遺伝子の破壊はサザン分析で確かめた。A A K 1 のネズミ相同体の発現は、R T - P C R によってネズミの脳；脊髄；眼；胸腺；脾臓；脊椎；肺；腎臓；肝臓；骨格筋；骨；胃、小腸および結腸；心臓；脂肪；喘息性肺；L P S 肝臓；血液；バンデッド心臓 (banded heart)；大動脈ツリー；前立腺；および乳腺 (5 週齢のバージン、成熟したバージン、1 2 D P C、分娩の 3 日後 (ほ乳期)、離乳して 3 日後 (前期退行期) および離乳して 7 日後 (後期退行期)) にて検出された。

【0614】

A A K 1 ホモ接合型 (- / -) およびその野生型 (+ / +) の同腹マウスを、急性および緊張性の侵害受容応答を評価するためにホルマリン肢 (formalin paw) 試験を用いて試験した。これらの試験では、自動式侵害受容分析装置 (サンディエゴ、カリフォルニア大学のオザキ・ラボより購入) を用いた。試験する 30 分前に金属バンドを各マウスの左後肢の回りに置いた。30 分間の順化期間が経過した後、20 μ l の 5 %ホルマリンを左後肢の背面に皮下注射した。マウスを個々に円筒形チャンバーに 45 分間収容した。ホルムアルデヒド (ホルマルデ - フレッシュ (Formalde-Fresh 20%)、Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) を蒸留水で希釈することで新たな 5 %ホルマリン溶液を調製した。ホルマリン注射の 30 分前に研究用化合物を投与した。

【0615】

コンピュータで、電磁場を通る 1 分間当たりのたじろぎ (Flinch) の回数、フェーズ I (急性期 = 最初の 8 分間) でのたじろぎの合計、およびフェーズ II (緊張性期 = 20 - 40 分の間の時間) でのたじろぎの合計を記録した。Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbum M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC., 「ホルマリン侵害受容性バイオアッセイにおいて用いるための自動式たじろぎ検出システム (An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay) J Appl Physiol., 2001; 90; 2386-402」を参照のこと。図 1 に示されるように、フェーズ I およびフェーズ II のデータを、ホモ接合型 (- / -) 雌マウス (n = 16)、野生型雌マウス (n = 15)、ホモ接合型 (- / -) 雄マウス (n = 9) および野生型雄マウス (n = 18) を用いて取得した。あらゆる群および両方のフェーズで、A A K 1 ホモ接合型 (- / -) 型マウスは、その野生型 (+ / +) 同腹マウスよりも記録される肢のたじろぎの回数が有意に少ないことを示した。

【0616】

A A K 1 ノックアウトマウスの研究により、A A K 1 遺伝子の破壊が、上記のホルマリン肢試験を用いて測定されるように、疼痛反応に影響を及ぼすことが分かった。同じ試験を用いて、A A K 1 阻害剤の投与も疼痛反応に影響を及ぼしうることを確かめた。

【0617】

開示の化合物をこのアッセイにて異なる用量で試験した。ガバペンチンおよびブレガバリンを正対照として用いた。結果が次の表 3 に示されており、ここで 200 mg / kg でのガバペンチンの効果を 100 % 応答とみなし、他の化合物の % 応答は 200 mg / kg

用量のガバペンチンに相対させた値であり；「p o」は経口投与を意味する。

【 0 6 1 8 】

【 表 3 】

表 3

化合物	用量 (mg/kg)	応答
ガバペンチン	50 sc	60%
ガバペンチン	200 sc	100%
プレガバリン	50 sc	90%
実施例 1：(R)-2-アミノ-N-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド	60 sc	90%
実施例 18：(R)-2-アミノ-N-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド	60 sc	100%

10

20

【 0 6 1 9 】

本発明が、上記の例示としての実施例に限定されず、その本質的な属性から逸脱することなく他の具体的な形態にて具現化され得ることは当業者に明らかであろう。従って、実施例はあらゆる点で例示であり、限定するものではなく、言及は上記の実施例よりもむしろ添付した特許請求の範囲に対してなされ则认为するのが望ましい。したがって、特許請求の範囲の意味および均等の範囲内にあるあらゆる変形は、その特許請求の範囲内に含まれるものとする。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/045075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/72 C07D231/12 C07D233/54 C07D237/08 C07D413/12
 C07D417/12 C07D249/06 C07D487/04 C07D263/30 C07D277/20
 C07D285/08 C07D213/16 C07D213/61 C07D213/62 A61K31/422

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/079009 A1 (FENG YANGBO [US]; LOGRASSO PHILIP [US]; BANNISTER THOMAS [US]; SCHROET) 25 June 2009 (2009-06-25) page 93; claim 1 page 111; claim 27 -----	1-14
X	WO 2009/075874 A1 (AMGEN INC [US]; HITCHCOCK STEPHEN [US]; CHEN JIAN J [US]; NCUBE MQHELE) 18 June 2009 (2009-06-18) page 139; claim 1 page 145; claim 18 -----	1-14
A	WO 2008/044667 A1 (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]; SEKIGUCHI KAZUO [JP]; SUZUKI TAKASHI [JP];) 17 April 2008 (2008-04-17) page 255 - page 256; claim 5; compounds (1-26) ----- -/-	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2014

Date of mailing of the international search report

02/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/045075

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DANIEL OEHLRICH ET AL: "[gamma]-Secretase Modulators as Potential Disease Modifying Anti-Alzheimer's Drugs", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 3, 10 February 2011 (2011-02-10), pages 669-698, XP055139055, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm101168r page 688; figure 43; compound 210 -----</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/045075

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009079009 A1	25-06-2009	CA 2709879 A1 JP 2011507850 A US 2011038835 A1 WO 2009079009 A1	25-06-2009 10-03-2011 17-02-2011 25-06-2009
WO 2009075874 A1	18-06-2009	AU 2008335709 A1 CA 2707492 A1 CN 101896461 A EP 2231602 A1 JP 2011506445 A US 2011166132 A1 WO 2009075874 A1	18-06-2009 18-06-2009 24-11-2010 29-09-2010 03-03-2011 07-07-2011 18-06-2009
WO 2008044667 A1	17-04-2008	AR 063073 A1 AU 2007305511 A1 BR PI0717218 A2 CA 2665000 A1 CN 101522657 A EP 2089373 A1 EP 2612858 A1 JP 5068821 B2 JP 2010505762 A KR 20090043008 A MY 150229 A NZ 598061 A RU 2009116653 A TW 200823189 A UA 95978 C2 US 2010210661 A1 US 2012322807 A1 WO 2008044667 A1 ZA 200901874 A	23-12-2008 17-04-2008 24-09-2013 17-04-2008 02-09-2009 19-08-2009 10-07-2013 07-11-2012 25-02-2010 04-05-2009 31-12-2013 31-05-2013 10-11-2010 01-06-2008 26-09-2011 19-08-2010 20-12-2012 17-04-2008 28-07-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	4 C 0 6 3	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/421	(2006.01)	A 6 1 K	31/421		
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02		
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192		
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)	A 6 1 K	31/4418		
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K	31/426		
A 6 1 K	31/50	(2006.01)	A 6 1 K	31/50		
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433		
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K	31/415		
A 6 1 K	31/417	(2006.01)	A 6 1 K	31/417		
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)	A 6 1 K	31/4196		
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422		
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454		
A 6 1 K	31/5025	(2006.01)	A 6 1 K	31/5025		
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497		
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439		
A 6 1 K	31/4436	(2006.01)	A 6 1 K	31/4436		
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/505		
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545		
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	C S P	
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/04		
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12		
C 0 7 D	417/04	(2006.01)	C 0 7 D	417/04		
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04		
C 0 7 D	409/04	(2006.01)	C 0 7 D	409/04		
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12		
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4	
C 0 7 D	263/32	(2006.01)	C 0 7 D	263/32		
C 0 7 D	249/06	(2006.01)	C 0 7 D	249/06		
C 0 7 D	277/28	(2006.01)	C 0 7 D	277/28		
C 0 7 D	237/08	(2006.01)	C 0 7 D	237/08		
C 0 7 D	285/12	(2006.01)	C 0 7 D	285/12	A	
C 0 7 D	231/12	(2006.01)	C 0 7 D	231/12	B	
C 0 7 D	233/61	(2006.01)	C 0 7 D	233/61	1 0 1	
C 0 7 D	249/08	(2006.01)	C 0 7 D	249/08	5 2 8	
C 0 7 D	213/61	(2006.01)	C 0 7 D	213/61		
C 0 7 D	233/64	(2006.01)	C 0 7 D	233/64	1 0 1	
C 0 7 D	239/26	(2006.01)	C 0 7 D	239/26		
C 0 7 D	213/74	(2006.01)	C 0 7 D	213/74		
C 0 7 D	213/57	(2006.01)	C 0 7 D	213/57		
C 0 7 D	213/65	(2006.01)	C 0 7 D	213/65		
C 0 7 D	213/73	(2006.01)	C 0 7 D	213/73		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H
R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG
, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US

- (72)発明者 リチャード・エイ・ハーツ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ビジヤイ・ティ・アフジャ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョアン・ジェイ・ブロンソン
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 キャロリン・ダイアン・ジアーバ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョン・イー・マコー
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 スシール・ジェタナンド・ナラ
インド 5 6 0 0 9 カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォー
ス・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナシ
ョナル・リミテッド内
- (72)発明者 ラムクマール・ラジャマニ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C033 AD09 AD17 AD20

4C036 AD08 AD17 AD27 AD30

4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF05 GG01 GG04 HH01

4C055 AA01 BA01 BA02 BA39 BA52 BA53 BB02 BB10 CA01 CA02

CA42 CB02 DA28 DA35 DB10

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 BA11 BA13 BB01 BC01

4C063 AA01 BB01 BB09 CC12 CC52 CC67 CC92 DD02 DD03 DD04

DD10 DD12 DD22 DD26 DD34 DD47 DD52 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC36 BC38 BC41 BC42 BC50

BC60 BC62 BC69 BC82 BC85 CB05 GA03 GA07 GA08 GA09

GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20

ZC20