

(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2018-519245

(P2018-519245A)

(43) 公表日 平成30年7月19日 (2018.7.19)

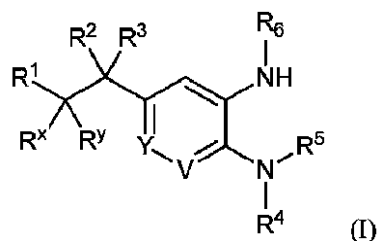
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 205/04 (2006.01)	C O 7 D 205/04 C S P	4 C O 2 2
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 3 7
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C O 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 5 4
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	4 C O 5 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 970 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-551628 (P2017-551628)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成28年4月1日 (2016.4.1)		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29年12月1日 (2017.12.1)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/025544		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02016/161279		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成28年10月6日 (2016.10.6)		アメリカ合衆国08543ニュージャージ
(31) 優先権主張番号	62/142,589		ー州 プリンストン、ルート206アンド
(32) 優先日	平成27年4月3日 (2015.4.3)		・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	

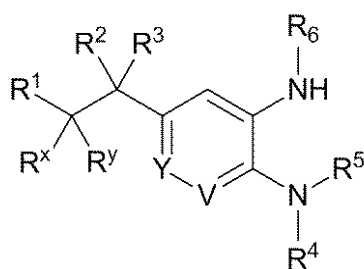
(54) 【発明の名称】 癌の治療のためのインドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼの阻害剤およびそれらの使用方法

(57) 【要約】

インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ (IDO) の酵素活性を調節または阻害する式 (I) の化合物、前記化合物を含む医薬組成物、および本発明の化合物を用いる増殖性疾患 (例えば、癌)、ウイルス感染症および/または炎症障害の治療方法が開示される。



【化 1】



10

20

30

40

50

R⁴ および R⁵ は、それらが結合している窒素と一緒にあって、-N-、-S-、および-O-から選択される0～3個のさらなるヘテロ原子を含有する適宜置換されていてもよい4～8員ヘテロ環を形成しているか；あるいは

R⁴ および R⁵ は、それらが結合している窒素と一緒にあって、-N-、-S-、および-O-から選択される0～3個のさらなるヘテロ原子を含有する適宜置換されていてもよい6～10員ヘテロ二環式環を形成しており；

R⁶ は、-C(O)NHR⁸であり；ならびに

R⁸ は、適宜置換されていてもよいアリール、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、または適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルである]

で示される化合物；またはその立体異性体もしくは互変異性体；あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

YおよびVが、各々、CHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹ が、-COOHである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R² および R³ のうちの1つが、Hであり、もう一方が、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、または適宜置換されていてもよいアリールである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R² および R³ が、各々独立して、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R^x および R^y が、各々、Hである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁴ が、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルであり、R⁵ が、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁴ および R⁵ が、それらが結合している窒素と一緒にあって、-N-、-S-、および-O-から選択される0～3個のさらなるヘテロ原子を含有する適宜置換されていてもよい4～8員ヘテロ環を形成するものである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R⁸ が、適宜置換されていてもよいアリールである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R⁸ が、適宜置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R⁸ が、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物および医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項13】

治療における使用のための、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

癌の治療を必要とする患者における癌の治療方法であって、前記患者に治療上の有効量

10

20

30

40

50

の請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 1 5】

前記癌が、結腸、直腸、膵臓、子宮頸部、胃、子宮内膜、脳、肝臓、膀胱、卵巣、精巣、頭、頸、皮膚（メラノーマおよび基底細胞癌を含む）、中皮層、白血球（リンパ腫および白血病を含む）、食道、乳房、筋肉、結合組織、肺（小細胞肺癌および非小細胞肺癌を含む）、副腎、甲状腺、腎臓、または骨の癌であるか；あるいは、神経膠芽腫、中皮腫、腎細胞癌、胃癌、肉腫（カポジ肉腫を含む）、絨毛癌、皮膚基底細胞癌、または精上皮腫である、請求項 1 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年4月3日提出の米国仮出願番号第62／142, 589号の優先権を主張するものであって、出典明示によりその全体の内容が本明細書に取り込まれるものである。

【0 0 0 2】

技術分野

本出願は、一般に、インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ（IDO）の酵素活性を調節し、または阻害する化合物、前記化合物を含有する医薬組成物、および本発明の化合物を用いて、増殖性疾患（例えば、癌）、ウイルス感染および／または自己免疫疾患を治療する方法に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 3】

トリプトファンは、細胞の増殖と生存に必須のアミノ酸である。インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼは、必須アミノ酸L-トリプトファンからN-ホルミル-キヌレニンへの分解における最初の律速工程を触媒するヘム含有の細胞内酵素である。次いで、N-ホルミル-キヌレニンは複数の工程により代謝されて、最終的にニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD⁺）を生じる。キヌレニンのようなN-ホルミル-キヌレニンから生じるトリプトファン異化生成物は、優先的にT細胞に対する細胞毒性を有することが知られている。よって、IDOの過剰発現は、腫瘍微小環境における耐性の増大を生じうる。IDOの過剰発現は、特に、メラノーマ、膵臓、結腸直腸、および子宮体癌に罹っている患者の生存率の減少についての独立した予後因子であることが示されている。さらに、IDOは、神経および精神障害（気分障害を含む）、ならびにIDO活性化およびトリプトファン減少によって特徴付けられる他の慢性疾患、例えば、ウイルス感染症（例えば、AIDS）、アルツハイマー病、癌（T細胞の白血病および大腸癌を含む）、自己免疫疾患、目の疾患（例えば、白内障）、細菌感染（例えば、ライム病）、および連鎖球菌感染症に関連することが見出されている。

30

【0 0 0 4】

従って、IDO酵素機能を阻害するために安全で、かつ有効である薬剤は、医師の医療設備に最も必要とされるものである。

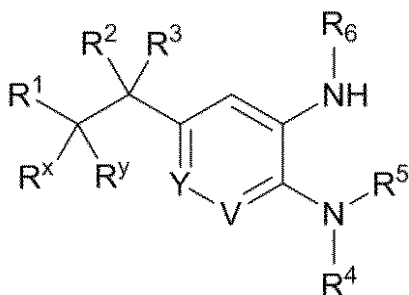
40

【発明の概要】

【0 0 0 5】

本開示は、式 I :

【化 1】



(I)

[式中:]

Yは、N、CH、またはCFであり；

Vは、N、CH、またはCFであり；

R¹は、-COOH、-COOC₁-C₆アルキル、-CONH₂、-CN、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、-NHCONHR¹³、-CONHSO₂R¹⁴、-CONHCOR¹³、-SO₂NHCOR¹³、-CONHSO₂NR¹³R¹⁴、-SO₂NHR¹³、-NHCONHSO₂R¹³、-CHCF₃OH、-COCF₃、-CR²R³OH、または-NHSO₂R¹³であり；

20

R¹³は、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、適宜置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニル、または適宜置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；

R¹⁴は、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであり；

R²は、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、または適宜置換されていてもよいアリールであり；

R³は、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、または適宜置換されていてもよいアリールであるか；あるいは

30

R²およびR³は、それらが結合している炭素と一緒にあって、適宜置換されていてもよい3～6員炭素環または3～6員ヘテロ環を形成しており；

R^xは、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシ、または適宜置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキルであり；

R^yは、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシ、または適宜置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキルであるか；あるいは

R^xおよびR^yは、それらが結合している炭素と一緒にあって、-N-、-S-、および-O-から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する3～7員ヘテロ環を形成しており；

40

R⁴は、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルであり；

R⁵は、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシ-C₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルコキシ、適宜置換されていてもよいアリール、適宜置換されていてもよいアリール-C₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよい5～8員ヘテロアリール、適宜置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、または適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルであるか；あるいは

R⁴およびR⁵は、それらが結合している窒素と一緒にあって、-N-、-S-、およ

50

び—O—から選択される0～3個のさらなるヘテロ原子を含有する適宜置換されていてもよい4～8員ヘテロ環を形成しているものであるか；または

R⁴およびR⁵は、それらが結合している窒素と一緒に、—N—、—S—、および—O—から選択される0～3個のさらなるヘテロ原子を含有する適宜置換されていてもよい6～10員ヘテロ二環式環を形成しており；

R⁶は、—C(O)NHR⁸であり；ならびに

R⁸は、適宜置換されていてもよいアリール、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよいC₃—C₈シクロアルキル、または適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルである]

で示される化合物；ならびにその立体異性体および互変異性体；およびその医薬的に許容される塩に関する。

10

【0006】

式Iの化合物を含む組成物、ならびに治療（例えば、癌の治療）における式Iの化合物の使用方法もまた本明細書に記載される。

【発明を実施するための形態】

【0007】

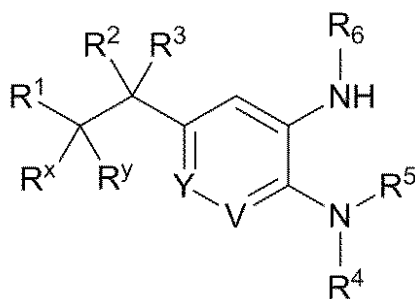
（発明の詳細な説明）

I. 本発明の化合物

本開示は、式I：

【化2】

20



(I)

30

[式中：

Yは、N、CH、またはCFであり；

Vは、N、CH、またはCFであり；

R¹は、—COOH、—COOC₁—C₆アルキル、—CONH₂、—CN、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、—NHCONHR¹³、—CONHSO₂R¹⁴、—CONHCOR¹³、—SO₂NHCOR¹³、—CONHSO₂NR¹³R¹⁴、—SO₂NHR¹³、—NHCONHSO₂R¹³、—CHCF₃OH、—COCF₃、—CR²R³OH、または—NHSO₂R¹³であり；

R¹³は、H、適宜置換されていてもよいC₁—C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃—C₈シクロアルキル、適宜置換されていてもよいC₂—C₁₀アルケニル、または適宜置換されていてもよいC₂—C₁₀アルキニルであり；

40

R¹⁴は、H、適宜置換されていてもよいC₁—C₁₀アルキルであり；

R²は、H、適宜置換されていてもよいC₁—C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃—C₆シクロアルキル、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、または適宜置換されていてもよいアリールであり；

R³は、H、適宜置換されていてもよいC₁—C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃—C₆シクロアルキル、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、または適宜置換されていてもよいアリールであるか；あるいは

R²およびR³は、それらが結合している炭素と一緒に、適宜置換されていても

50

よい 3～6 員炭素環または 3～6 員ヘテロ環を形成しており；

R^x は、H、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、または適宜置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり；

R^y は、H、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、または適宜置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか；あるいは

R^x および R^y は、それら結合している炭素と一緒にあって、 $-N-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 3～7 員ヘテロ環を形成しており；

R^4 は、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルであり；

R^5 は、H、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ- $C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、適宜置換されていてもよいアリール、適宜置換されていてもよいアリール- $C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい 5～8 員ヘテロアリール、適宜置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルであるか；あるいは

R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、 $-N-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ から選択される 0～3 個のさらなるヘテロ原子を含有する適宜置換されていてもよい 4～8 員ヘテロ環を形成しているか；あるいは

R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、 $-N-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ から選択される 0～3 個のさらなるヘテロ原子を含有する適宜置換されていてもよい 6～10 員ヘテロ二環式環を形成しており；

R^6 は、 $-C(O)NHR^8$ であり；ならびに

R^8 は、適宜置換されていてもよいアリール、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルである]

で示される化合物；ならびにその立体異性体および互変異性体；およびその医薬的に許容される塩に関する。

【0008】

本開示によれば、Y は、N、CH、または CF である。好ましい態様において、Y は、CH である。他の態様において、Y は、CF である。なお他の態様において、Y は、N である。

【0009】

本開示によれば、V は、N、CH、または CF である。好ましい態様において、V は、CH である。他の態様において、V は、CF である。なお他の態様において、V は、N である。

【0010】

本開示の最も好ましい実施態様において、Y は、CH であり、V は、CH である。他の実施態様において、Y は、CH であり、V は、CF である。なお他の実施態様において、Y は、CF であり、V は、CH である。さらに他の実施態様において、Y は、CF であり、V は、CF である。ある実施態様において、Y は、N であり、V は、CH である。他の実施態様において、Y は、CH であり、V は、N である。なお他の実施態様において、Y は、N であり、V は、CF である。他の実施態様において、Y は、CF であり、V は、N である。ある実施態様において、Y は、CF であり、V は、CF である。

【0011】

本開示によれば、 R^1 は、 $-COOH$ 、 $-COOC_1 - C_6$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、 $-NHCONHR^{13}$ 、 $-CONHSO_2R^{14}$ 、 $-CONHCOR^{13}$ 、 $-SO_2NHCOR^{13}$ 、 $-CONHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NHR^{13}$ 、 $-NH$

10

20

30

40

50

CONHSO₂R^{1 3}、-CHCF₃OH、-COCF₃、-CR²R³OH、または-NHSO₂R^{1 3}である。R¹が、-NHCONHR^{1 3}、-CONHSO₂R^{1 4}、-CONHCOR^{1 3}、-SO₂NHCOR^{1 3}、-CONHSO₂NR^{1 3}R^{1 4}、-SO₂NHR^{1 3}、-NHCONHSO₂R^{1 3}、または-NHSO₂R^{1 3}である態様において、R^{1 3}は、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃-C₈シクロアルキル、適宜置換されていてもよいC₂-C₁₀アルケニル、または適宜置換されていてもよいC₂-C₁₀アルキニルであり；ならびにR^{1 4}は、Hまたは適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルである。R¹が、-CR²R³OHである態様において、R²およびR³は、各々独立して、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃-₆シクロアルキル、または適宜置換されていてもよいアリールである。

10

【0012】

好ましい態様において、R¹は、-COOHである。他の態様において、R¹は、-COOC₁-C₆アルキル、-CONH₂、-CONHSO₂R^{1 4}、-CONHCOR^{1 3}、-CONHSO₂NR^{1 3}R^{1 4}、または-COCF₃である。ある態様において、R¹は、-CNである。他の態様において、R¹は、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルまたは適宜置換されていてもよいヘテロアリールである。他の実施態様において、R¹は、-NHCONHR^{1 3}、-NHCONHSO₂R^{1 3}、または-NHSO₂R^{1 3}である。なお他の態様において、R¹は、-SO₂NHCOR^{1 3}または-SO₂NHR^{1 3}である。

20

ある実施態様において、R¹は、-CHCF₃OHまたは-CR²R³OHである。

【0013】

本開示によれば、R²は、H、適宜置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキル、適宜置換されていてもよいC₃-₆シクロアルキル、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、または適宜置換されていてもよいアリールである。好ましい態様において、R²は、Hである。

【0014】

他の態様において、R²は、C₁-C₁₀アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルである。ある態様において、R²は、置換C₁-C₁₀アルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）。R²が、置換C₁-C₁₀アルキルである場合、前記C₁-C₁₀アルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、置換C₁-C₁₀アルキルは、-OH、C₃-₆シクロアルキル、-OC₁-₆アルキル、-OC₁-₆ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

30

【0015】

他の態様において、R²は、C₃-₆シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。他の態様において、R²は、置換C₃-₆シクロアルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。R²が置換C₃-₆シクロアルキルである場合、前記C₃-₆シクロアルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、置換C₃-₆シクロアルキルは、-OH、C₁-C₁₀アルキル、C₃-₆シクロアルキル、-OC₁-₆アルキル、-OC₁-₆ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

40

【0016】

他の態様において、R²は、ヘテロサイクリルである。前記ヘテロサイクリルは、本明細書で定義されるヘテロサイクリルのいずれかであり得、好ましいヘテロサイクリルは、テトラヒドロピラニルである。ある態様において、前記ヘテロサイクリルは、置換ヘテロサイクリル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。R²が置換ヘテロサイクリルである場合、前記ヘテロサイクリルは、本明細書

50

で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換ヘテロサイクリルは、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル、 $-\text{OC}_1-6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0017】

他の態様において、 R^2 は、アリール、例えば、フェニルである。他の態様において、 R^2 は、置換アリール（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^2 が、置換アリールである場合、前記アリールは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換アリールは、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル、 $-\text{OC}_1-6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

10

【0018】

本開示によれば、 R^3 は、 H 、適宜置換されていてもよい C_1-C_{10} アルキル、適宜置換されていてもよい C_3-6 シクロアルキル、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、または適宜置換されていてもよいアリールである。好ましい態様において、 R^3 は、 H である。

【0019】

他の態様において、 R^3 は、 C_1-C_{10} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルである。ある態様において、 R^3 は、置換 C_1-C_{10} アルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^3 が置換 C_1-C_{10} アルキルである場合、前記 C_1-C_{10} アルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 C_1-C_{10} アルキルは、 $-\text{OH}$ 、 C_3-6 シクロアルキル、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル、 $-\text{OC}_1-6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

20

【0020】

他の態様において、 R^3 は、 C_3-6 シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。他の態様において、 R^2 は、置換 C_3-6 シクロアルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^3 が置換 C_3-6 シクロアルキルである場合、前記 C_3-6 シクロアルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 C_3-6 シクロアルキルは、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル、 $-\text{OC}_1-6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

30

【0021】

他の態様において、 R^3 は、ヘテロサイクリルである。前記ヘテロサイクリルは、本明細書で定義されるヘテロサイクリルのいずれかであり得、好ましいヘテロサイクリルは、テトラヒドロピラニルである。ある態様において、前記ヘテロサイクリルは、置換ヘテロサイクリル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^3 が置換ヘテロサイクリルである場合、前記ヘテロサイクリルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換ヘテロサイクリルは、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル、 $-\text{OC}_1-6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

40

【0022】

他の態様において、 R^3 は、アリール、例えば、フェニルである。他の態様において、 R^3 は、置換アリール（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^3 が、置換アリールである場合、前記アリールは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換アリールは

50

、 -OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0023】

別の実施態様において、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員炭素環を形成しており、例えば、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル環を形成している。ある実施態様において、 R^2 および R^3 が一緒にあって形成している前記 3～6 員炭素環は、例えば、1、2、または 3 個の独立して選択される置換基で置換されている。3～6 員炭素環は、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記 3～6 員炭素環は、 -OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

10

【0024】

別の実施態様において、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員ヘテロ環を形成しており、例えば、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、O、N、または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 3～6 員ヘテロ環を形成している。ある実施態様において、 R^2 および R^3 が一緒にあって形成している前記 3～6 員ヘテロ環は、例えば、1、2、または 3 個の独立して選択される置換基で置換されている。前記 3～6 員ヘテロ環は、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記 3～6 員ヘテロ環は、 -OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

20

【0025】

好ましい態様において、 R^2 および R^3 のうちの 1 つは、H であり、もう一方は、適宜置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル、または適宜置換されていてもよいアリールである。ある好ましい態様において、 R^2 および R^3 のうちの 1 つは、H であり、もう一方は、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルである。 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキルが置換 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキルである実施態様において、前記 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキルは、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ アルキル（例えば、 -OCH_3 ）およびハロアルキル（例えば、 -CF_3 ）から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されている。ある好ましい態様において、 R^2 および R^3 のうちの 1 つは、H であり、もう一方は、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロペニル、またはシクロヘキシルである。前記 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルが置換 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルである実施態様において、前記 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルは、 -OH 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキル（例えば、メチル、エチルなど）、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ アルキル（例えば、 -OCH_3 ）、およびハロアルキル（例えば、 -CF_3 ）から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されている。

30

【0026】

他の好ましい態様において、 R^2 および R^3 は、各々独立して、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルである。 R^2 および R^3 が、各々独立して、置換 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキルである実施態様において、各 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキルは、 -OH 、 $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ アルキル（例えば、 -OCH_3 ）およびハロアルキル（例えば、 -CF_3 ）から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で独立して置換されている。

40

【0027】

本開示によれば、 R^x は、H、適宜置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ アルコキシ、または適宜置換されていてもよい $\text{C}_3\text{-C}_8$ シクロアルキルである。好ましい態様において、 R^x は、H である。

50

【0028】

他の態様において、 R^x は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルである。ある態様において、 R^x は、置換 $C_1 - C_{10}$ アルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^x が置換 $C_1 - C_{10}$ アルキルである場合、前記 $C_1 - C_{10}$ アルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 $C_1 - C_{10}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0029】

他の態様において、 R^x は、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。ある態様において、 R^x は、置換 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^x が置換 $C_1 - C_{10}$ アルコキシである場合、前記 $C_1 - C_{10}$ アルコキシは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 $C_1 - C_{10}$ アルコキシは、 $-OH$ 、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0030】

他の態様において、 R^x は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。他の態様において、 R^x は、置換 $C_3 - 6$ シクロアルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^x が置換 $C_3 - 6$ シクロアルキルである場合、前記 $C_3 - 6$ シクロアルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキルは、 $-OH$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0031】

本開示によれば、 R^y は、 H 、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、または適宜置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。好ましい態様において、 R^y は、 H である。

【0032】

他の態様において、 R^y は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルである。ある態様において、 R^y は、置換 $C_1 - C_{10}$ アルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^y が置換 $C_1 - C_{10}$ アルキルである場合、前記 $C_1 - C_{10}$ アルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 $C_1 - C_{10}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0033】

他の態様において、 R^y は、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどである。ある態様において、 R^y は、置換 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^y が置換 $C_1 - C_{10}$ アルコキシである場合、前記 $C_1 - C_{10}$ アルコキシは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 $C_1 - C_{10}$ アルコキシは、 $-OH$ 、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0034】

他の態様において、 R^y は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。他の態様において、 R^y は、置換 $C_3 - 6$ シクロアルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^y が、置換 $C_3 - 6$ シクロアルキルである場合、前記 $C_3 - 6$ シクロアルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキルは、 $-OH$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0035】

別の態様において、 R^x および R^y は、それらが結合している炭素と一緒に、3

10

【0036】

別の態様において、 R^x および R^y は、それらが結合している炭素と一緒に、1～3個のヘテロ原子、好ましくは、 $-N-$ 、 $-S-$ （ここで、 $-S-$ は、 SO または SO_2 に適宜酸化されていてもよい）、および $-O-$ から選択される1個のヘテロ原子を含有する3～7員ヘテロ環を形成している。

【0037】

最も好ましい実施態様において、 R^x および R^y は、各々、 H である。

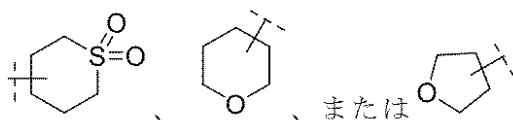
【0038】

本開示によれば、 R^4 は、ヘテロシクロアルキルである。他の態様において、 R^4 は、置換ヘテロシクロアルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。 R^4 が置換ヘテロシクロアルキルである場合、前記ヘテロシクロアルキルは、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換ヘテロシクロアルキルは、 $-OH$ 、ヒドロキシ $C_1 - C_{10}$ アルキル（例えば、 $(CH_3)_2(OH)C-$ ）、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、およびアルカリルから選択される置換基で置換されている。前記ヘテロシクロアルキルは、本明細書で定義されるヘテロシクロアルキル基のいずれかでありうる。好ましくは、前記ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロチオピラニルジオキシド、テトラヒドロピラニル、またはテトラヒドロフラニル：

20

30

【化3】



であって、それらのいずれもが環炭素原子のいずれかにより式Iに結合することができる。最も好ましいヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロピラニルである。他の態様において、前記ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロチオピラニルジオキシドである。なお他の態様において、前記ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロフラニルである。

【0039】

本開示によれば、 R^5 は、 H 、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルコキシ $-C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、適宜置換されていてもよいアリール、適宜置換されていてもよいアリール $-C_1 - C_{10}$ アルキル、適宜置換されていてもよい5～8員ヘテロアリール、適宜置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または適宜置換されていてもよいヘテロサイクリルである。ある態様において、 R^5 は、 H である。好ましい態様において、 R^5 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または t -ブチルであり、イソブチルが特に好ましい。ある態様において、 R^5 は、置換 $C_1 - C_{10}$ アルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。好ましい態様において、前記置

40

50

換 $C_1 - C_{10}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、およびハロアルキルから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている。他の好ましい態様において、前記置換 $C_1 - C_{10}$ アルキルは、 $-OH$ 、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、および $-OC_1 - 6$ アルキルから独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されている。

【0040】

別の実施態様において、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素と一緒に、0～3 個のさらなるヘテロ原子、好ましくは、 $-N-$ 、 $-S-$ （ここで、 $-S-$ は、 SO または SO_2 に酸化されうる）、および $-O-$ から選択される 1 または 2 個のさらなるヘテロ原子を含有する 4～8 員ヘテロ環を形成しており、例えば、 R^4 および R^5 が一緒になって形成している環は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、またはチオモルホリニルである。ある態様において、前記 4～8 員ヘテロ環は、置換されており、例えば、1、2、または 3 個の独立して選択される置換基で置換されている。前記置換基は、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記置換 4～8 員ヘテロ環は、 $-OH$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、およびアルカリルから選択される置換基で置換されている。

10

【0041】

別の実施態様において、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素と一緒に、0～3 個のさらなるヘテロ原子、好ましくは、 $-N-$ 、 $-S-$ （ここで、 $-S-$ は、 SO または SO_2 に酸化されうる）、および $-O-$ から選択される 1 または 2 個のさらなるヘテロ原子を含有する適宜置換されていてもよい 6～10 員ヘテロ二環式環を形成している。ある態様において、前記適宜置換されていてもよい 6～10 員ヘテロ二環式環は、置換されており、例えば、1、2、または 3 個の独立して選択される置換基で置換されている。前記置換基は、本明細書で定義される置換基のいずれかで置換されうる。好ましい態様において、前記適宜置換されていてもよい 6～10 員ヘテロ二環式環は、 $-OH$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、およびアルカリルから選択される置換基で置換されている。

20

【0042】

本開示によれば、 R^6 は、 $-C(O)NHR^8$ （式中、 R^8 は、適宜置換されていてもよいアリール、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル）である。

30

【0043】

ある態様において、 R^8 は、アリール、例えば、フェニルである。ある態様において、 R^8 は、置換アリール（例えば、1、2、または 3 個の独立して選択される置換基で置換されている）である。好ましい態様において、前記置換アリールは、 $-OH$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ（例えば、 F および／または Cl ）、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

40

【0044】

ある態様において、 R^8 は、ヘテロアリール、例えば、本明細書で定義されるヘテロアリール基のいずれか、特に、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルである。ある態様において、 R^8 は、置換ヘテロアリール（例えば、1、2、または 3 個の独立して選択される置換基で置換されている）である。好ましい態様において、前記置換ヘテロアリールは、 $-OH$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ ハロアルキル、ハロ（例えば、 F および／または Cl ）、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0045】

50

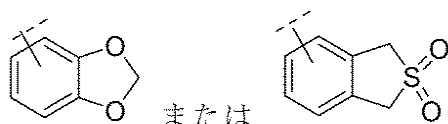
ある態様において、 R^8 は、 C_3-C_8 シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、 R^8 は、置換 C_3-C_8 シクロアルキル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。好ましい態様において、前記置換 C_3-C_8 シクロアルキルは、 $-OH$ 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、ハロ（例えば、Fおよび/またはCl）、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

【0046】

ある態様において、 R^8 は、ヘテロサイクリル、例えば、本明細書で定義されるヘテロサイクリルのいずれか、特に、ベンゾジオキサソリルまたはジヒドロベンゾチオフェニルジオキシド：

10

【化4】



である。

【0047】

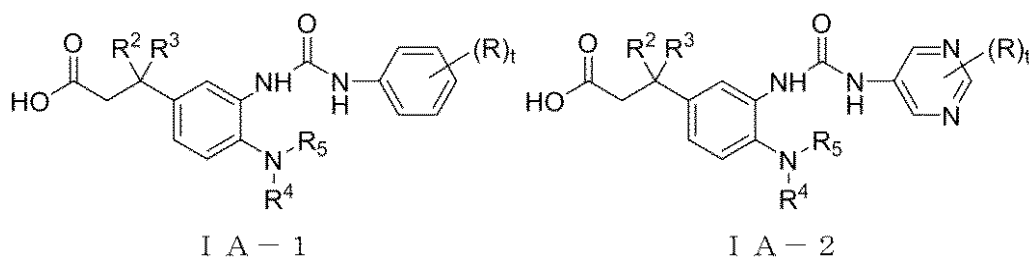
ある態様において、 R^8 は、置換ヘテロサイクリル（例えば、1、2、または3個の独立して選択される置換基で置換されている）である。好ましい態様において、前記置換ヘテロサイクリルは、 $-OH$ 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、ハロ（例えば、Fおよび/またはCl）、およびハロアルキルから選択される置換基で置換されている。

20

【0048】

式IAおよびIB

【化5】



30

[式中：

t は、0、1、2、または3、好ましくは、1または2であり；

各 R は、独立して、F、Cl、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、または $-OC_{1-6}$ ハロアルキルであり；

R^2 は、H、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-6 シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換された C_1-C_6 アルキルであり；

40

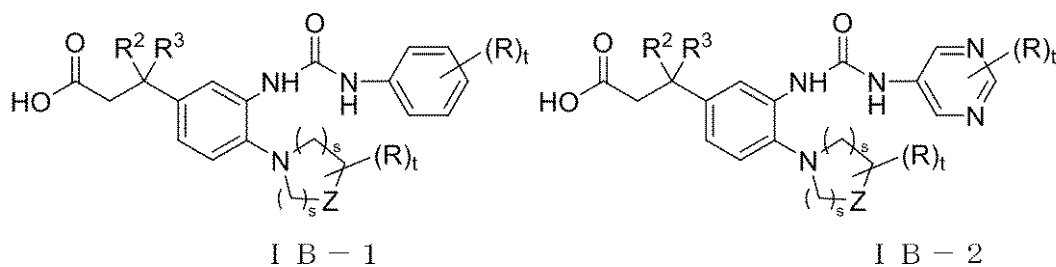
R^3 は、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-6 シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換された C_1-C_6 アルキルであり；

R^4 は、ヘテロシクロアルキル、または C_1-C_6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたヘテロシクロアルキルであり；ならびに

R^5 は、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-6 シクロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換された C_1-C_6 アルキルである]

50

【化 6】



[式中

10

各 s は、独立して、0、1、または2であり； Z は、N、O、S、SO、またはSO₂であり；各 t は、0、1、2、または3であり；各 R は、独立して、F、Cl、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、-CN、-OC₁ - C₆ アルキル、または-OC₁ - C₆ ハロアルキルであり； R^2 は、H、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、またはC₃ - 6 シクロアルキル、-OC₁ - 6 アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁ - C₆ アルキルであり；ならびに R^3 は、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、またはC₃ - 6 シクロアルキル、-OC₁ - 6 アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁ - C₆ アルキルである]

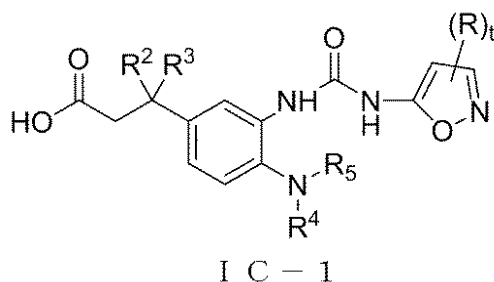
20

で示される化合物、およびその医薬的に許容される塩もまた本開示の範囲内である。

【0049】

式 I C および I D

【化 7】



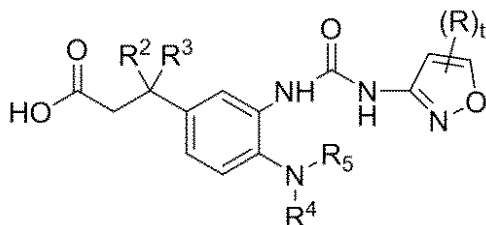
[式中：

 t は、0、1、または2、好ましくは、1であり；各 R は、独立して、F、Cl、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、-CN、-OC₁ - C₆ アルキル、または-OC₁ - C₆ ハロアルキルであり； R^2 は、H、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、またはC₃ - 6 シクロアルキル、-OC₁ - 6 アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁ - C₆ アルキルであり；

40

 R^3 は、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、またはC₃ - 6 シクロアルキル、-OC₁ - 6 アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁ - C₆ アルキルであり； R^4 は、ヘテロシクロアルキル、またはC₁ - C₆ アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、-OC₁ - 6 アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたヘテロシクロアルキルであり；ならびに R^5 は、C₁ - C₆ アルキル、またはC₃ - 6 シクロアルキル、-OC₁ - 6 アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁ - C₆ アルキルである]

【化 8】

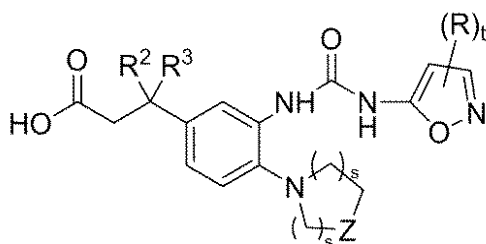


I C-2

[式中:]

各 s は、独立して、0、1、または2であり； Z は、N、O、S、SO、またはSO₂であり；各 t は、0、1、または2、好ましくは、1であり；各 R は、独立して、F、Cl、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-CN、-OC₁-C₆アルキル、または-OC₁-C₆ハロアルキルであり； R^2 は、H、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルキル、またはC₃-C₆シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁-C₆アルキルであり； R^3 は、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルキル、またはC₃-C₆シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁-C₆アルキルであり； R^4 は、ヘテロシクロアルキル、またはC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたヘテロシクロアルキルであり；ならびに R^5 は、C₁-C₆アルキル、またはC₃-C₆シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁-C₆アルキルである]

【化 9】

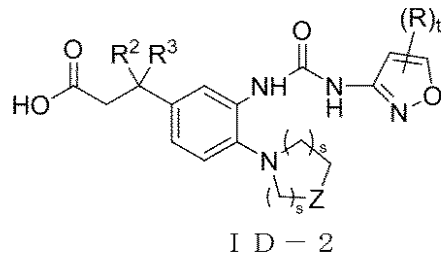


I D-1

[式中:]

各 s は、独立して、0、1、または2であり； Z は、N、O、S、SO、またはSO₂であり；各 t は、0、1、または2、好ましくは、1であり；各 R は、独立して、F、Cl、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-CN、-OC₁-C₆アルキル、または-OC₁-C₆ハロアルキルであり； R^2 は、H、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルキル、またはC₃-C₆シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁-C₆アルキルであり；ならびに R^3 は、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルキル、またはC₃-C₆シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁-C₆アルキルである]

【化 10】



[式中:]

10

各 s は、独立して、0、1、または2であり；

Z は、N、O、S、SO、またはSO₂であり；

各 t は、0、1、または2、好ましくは、1であり；

各 R は、独立して、F、Cl、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、-CN、-OC₁ - C₆ アルキル、または-OC₁ - C₆ ハロアルキルであり；

R^2 は、H、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、またはC₃ - C₆ シクロアルキル、-OC₁ - C₆ アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁ - C₆ アルキルであり；ならびに

R^3 は、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、またはC₃ - C₆ シクロアルキル、-OC₁ - C₆ アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルで置換されたC₁ - C₆ アルキルである]

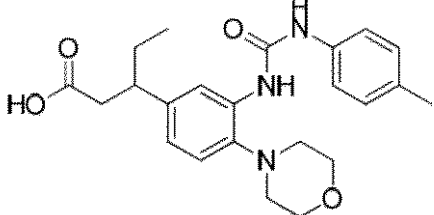
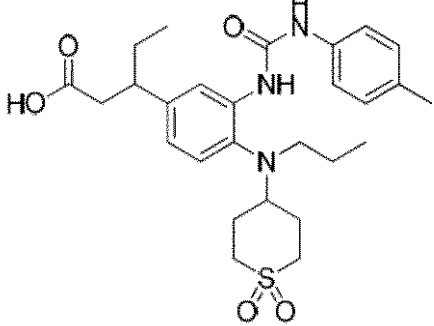
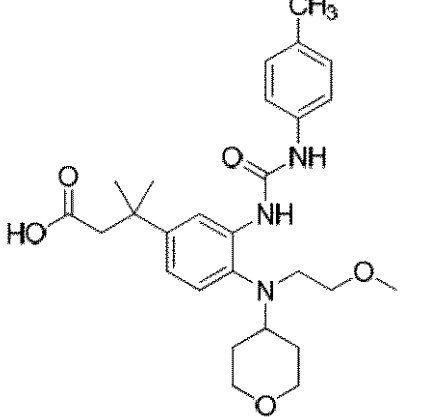
20

で示される化合物、およびその医薬的に許容される塩もまた本開示の範囲内である。

【0050】

本発明の態様によれば、下記の化合物が提供される：

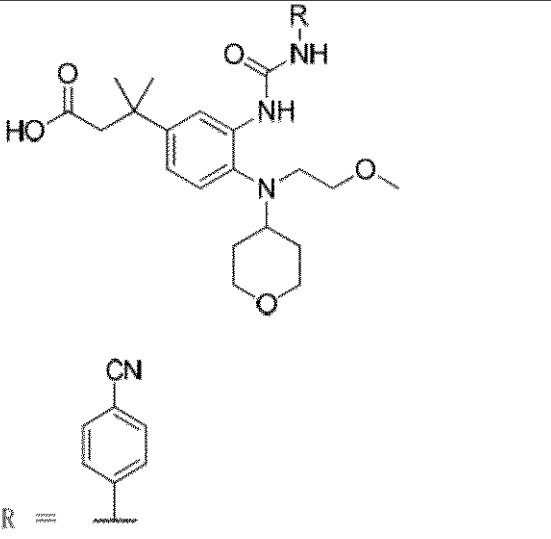
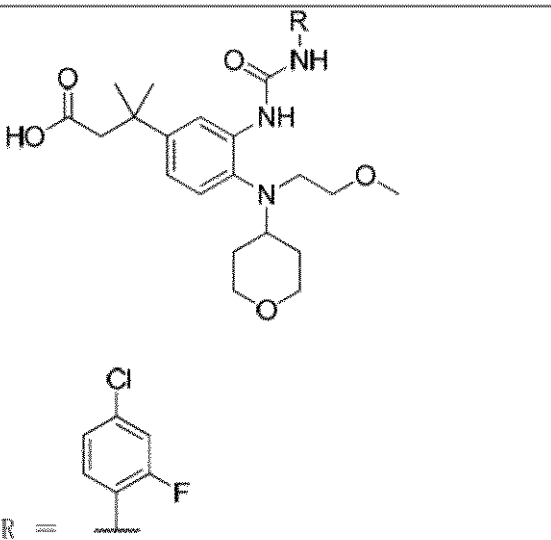
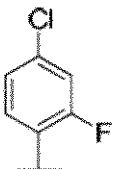
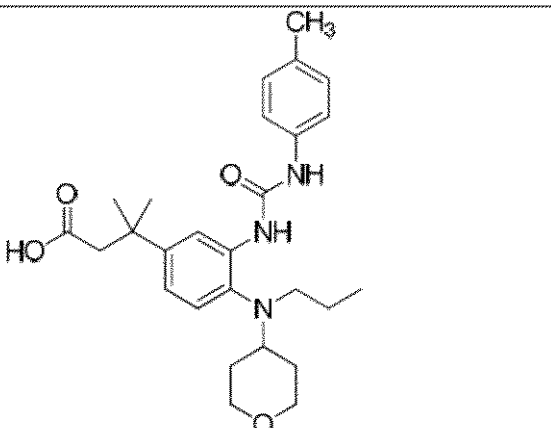
【表 1】

実施例番号	化学構造	化合物名
8		3-(4-(4-モルホリノー3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
14		3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
18		3-(4-(2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸

10

20

30

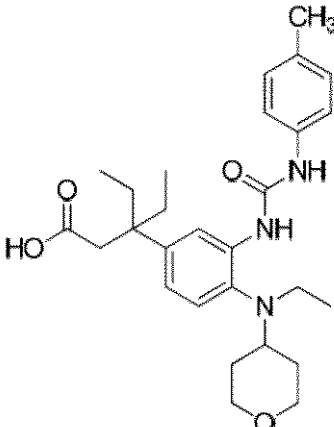
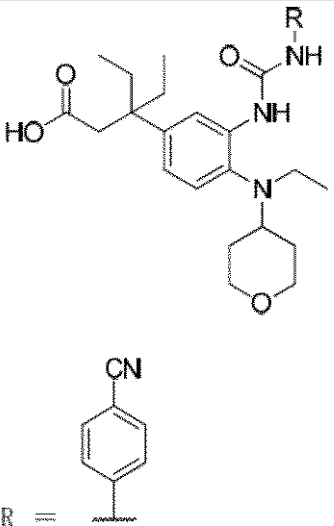
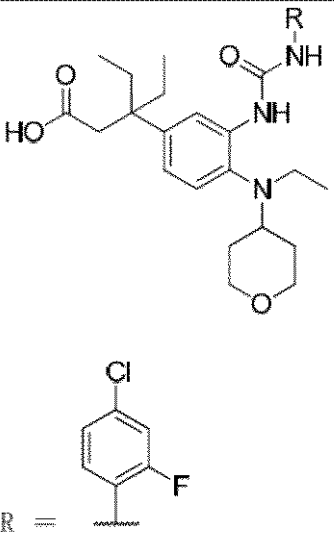
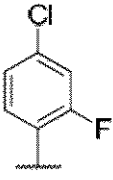
19	 R = 	3- (3- (3- (4-シア ノフェニル) ウレイド) -4 - ((2-メトキシエチル) (テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル) アミノ) フェ ニル) -3-メチルブタン酸
20	 R = 	3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- ((2-メ トキシエチル) (テトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -3- メチルブタン酸
25	 R = 	3-メチル-3- (4- (ブ ロピル (テトラヒドロ-2H -ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ブタ ン酸

10

20

30

40

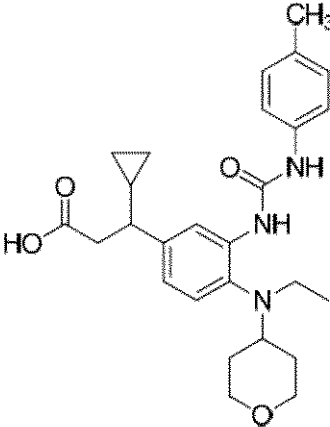
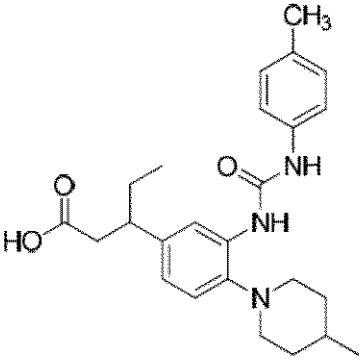
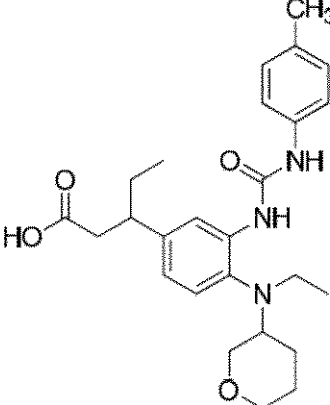
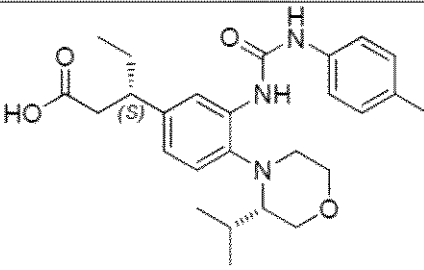
3 0		3-エチル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
3 1	 R = 	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタン酸
3 2	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタン酸

10

20

30

40

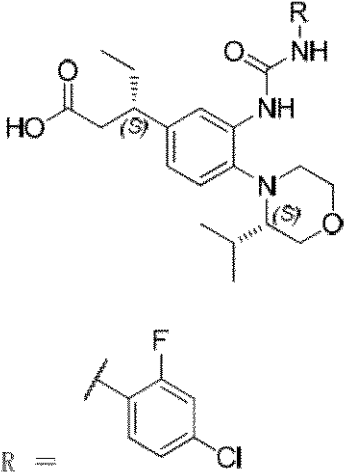
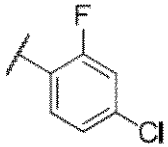
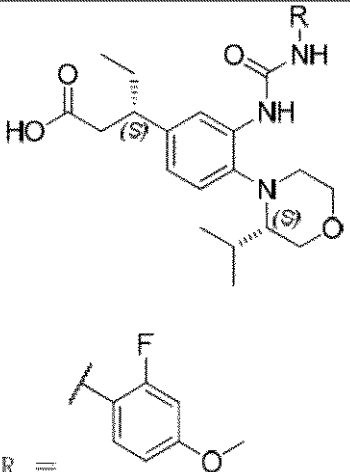
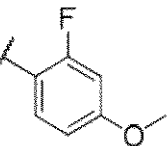
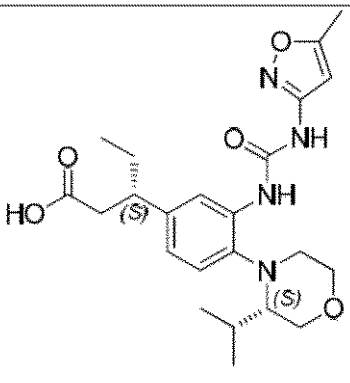
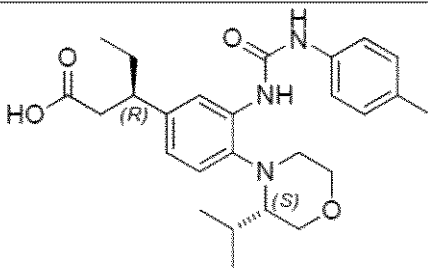
4 0		3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸
4 6		3-(4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
7 3		3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
7 4		(S)-3-(4-(S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

40

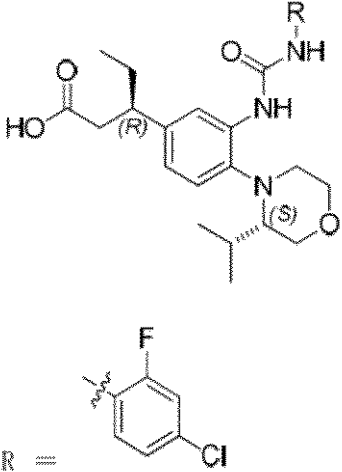
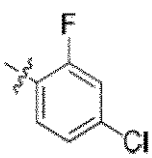
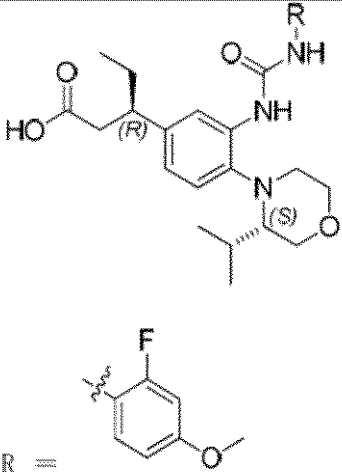
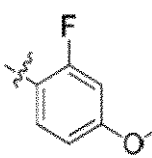
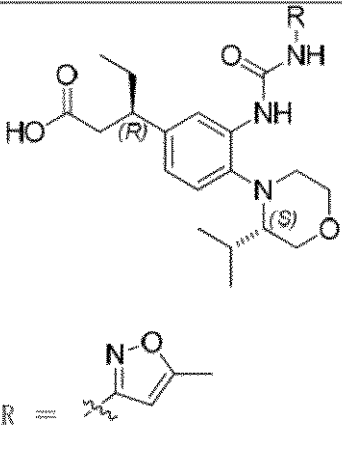
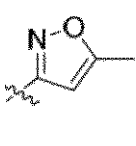
7 5	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸
7 6	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ウレイド) - 4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸
7 7		(S) - 3 - (4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
8 5		(R) - 3 - (4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

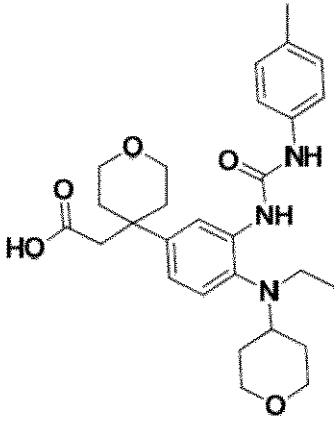
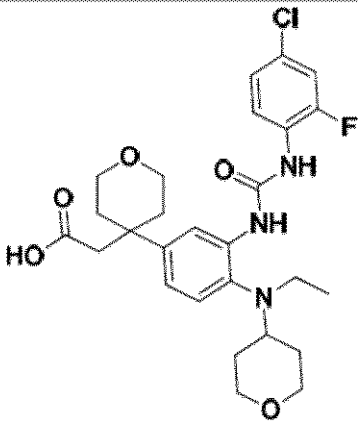
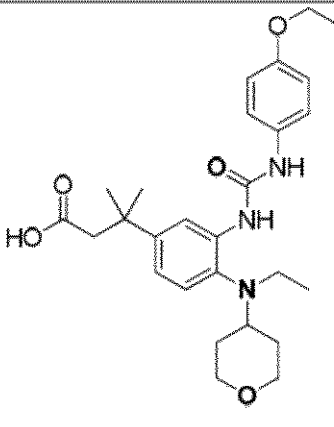
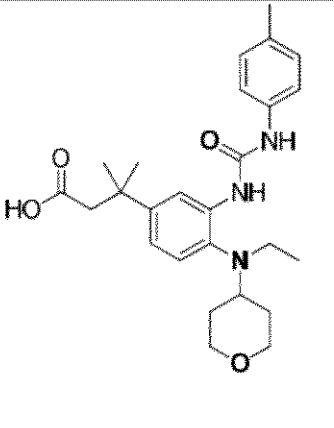
40

8 6	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸
8 7	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ウレイド) - 4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸
8 8	 R = 	(R) - 3 - (4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

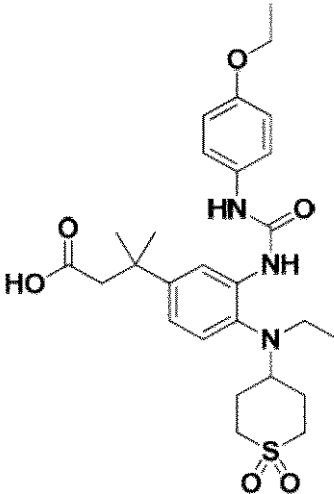
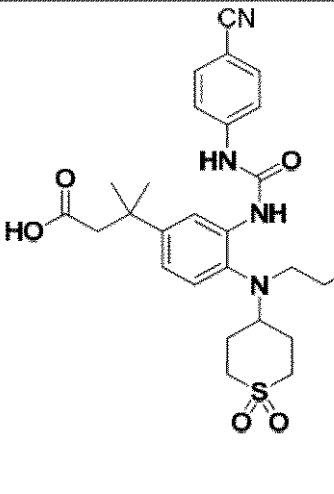
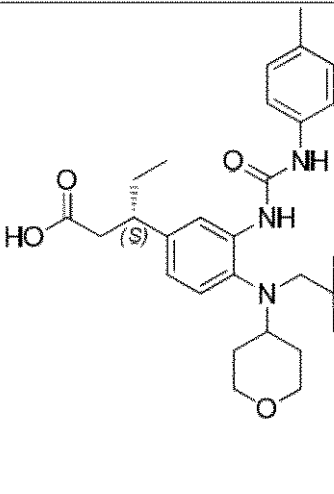
157		2- (4- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 酢酸
158		2- (4- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 酢酸
166		3- (3- (3- (4-エトキシフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -3-メチルブタン酸
167		3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) -3-メチルブタン酸

10

20

30

40

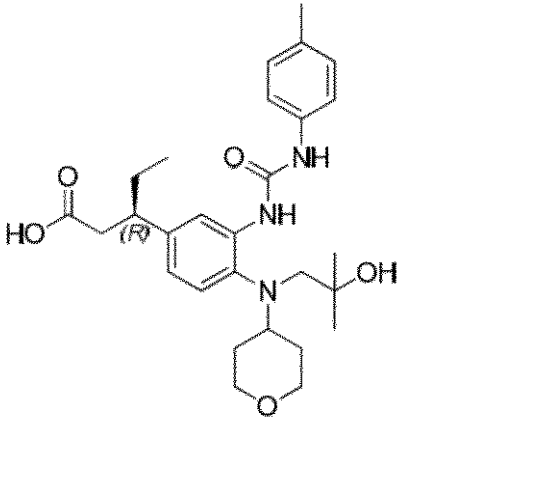
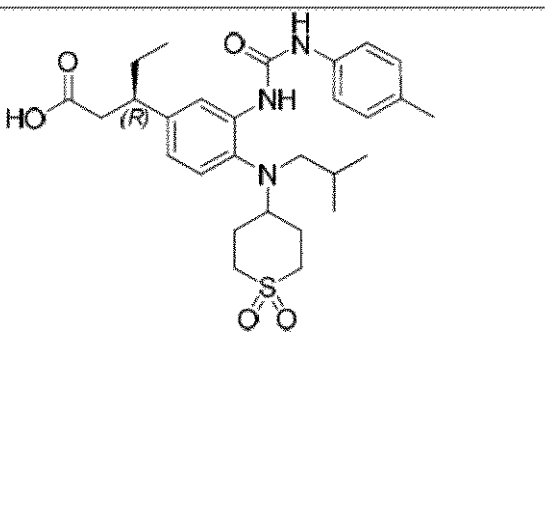
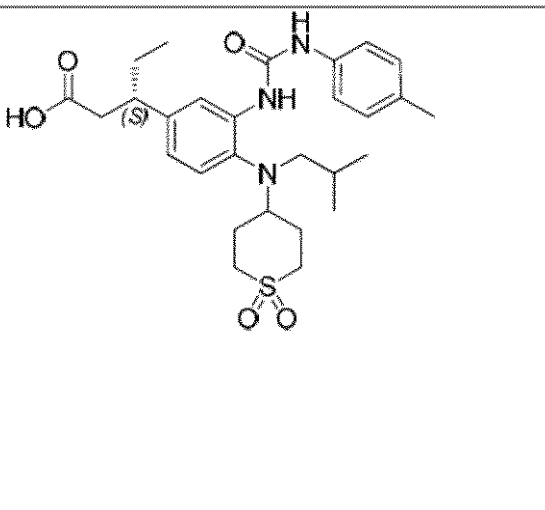
181		3-(4-((1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸
190		3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸
207		(S)-3-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

40

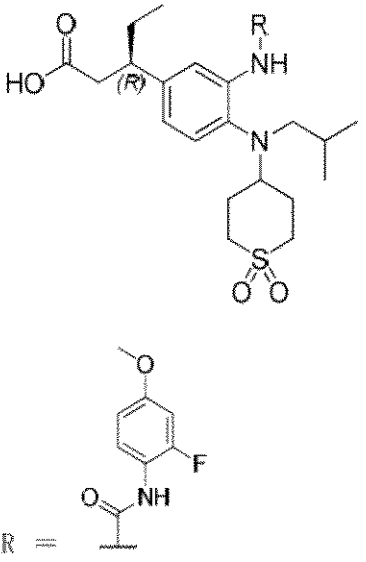
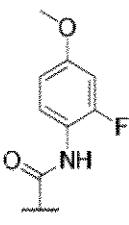
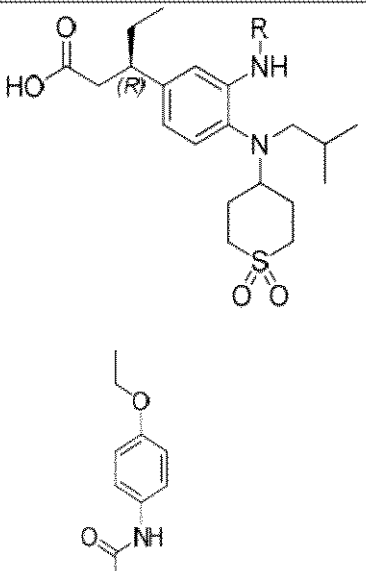
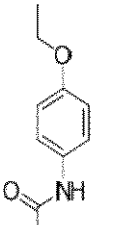
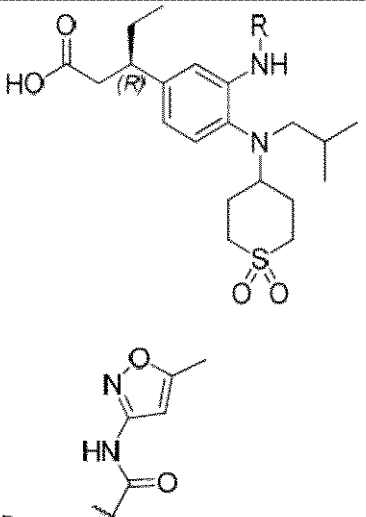
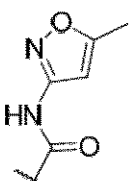
208		(R) - 3 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロ ピル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペン タン酸
209		(R) - 3 - (4 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イ ル) (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタ ン酸
210		(S) - 3 - (4 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イ ル) (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタ ン酸

10

20

30

40

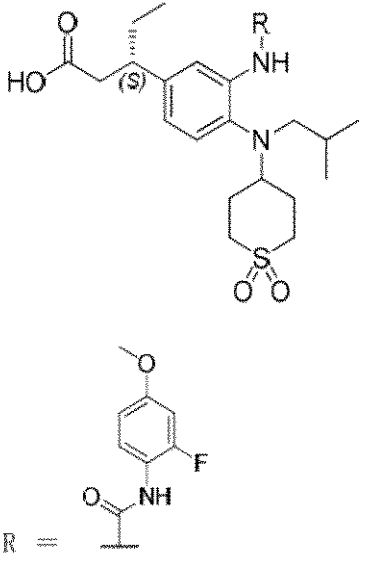
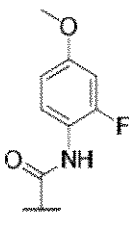
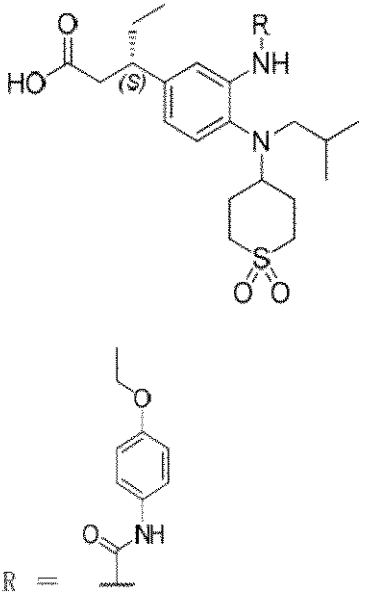
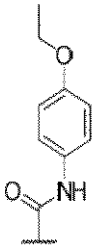
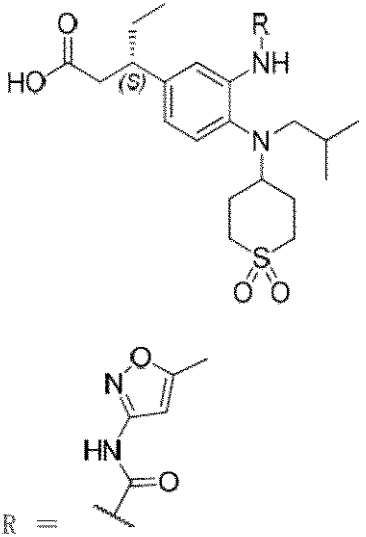
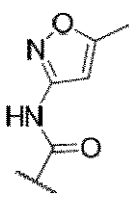
2 1 1	 R = 	(R) - 3 - (4 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イ ル) (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ウ レイド) フェニル) ペンタン 酸
2 1 2	 R = 	(R) - 3 - (4 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イ ル) (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - エトキシ フェニル) ウレイド) フェニ ル) ペンタン酸
2 1 3	 R = 	(R) - 3 - (4 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イ ル) (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイ ソキサゾール - 3 - イル) ウ レイド) フェニル) ペンタン 酸

10

20

30

40

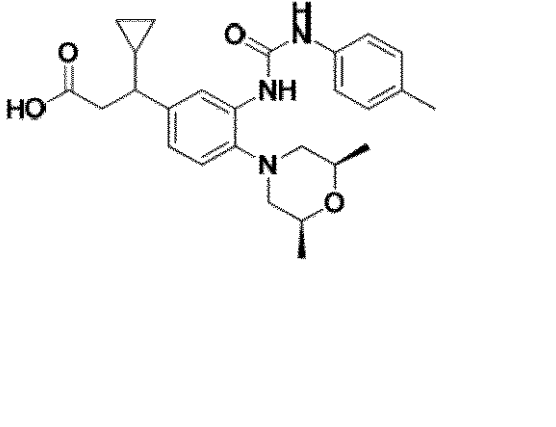
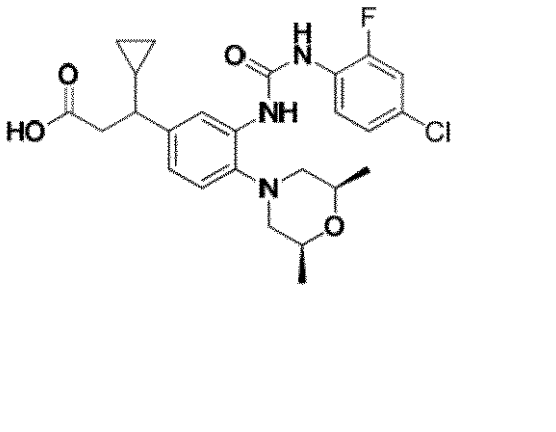
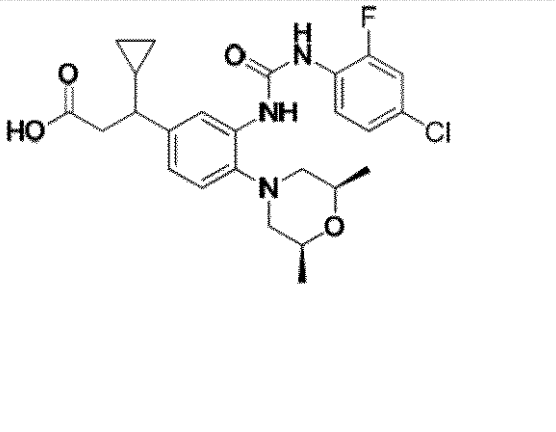
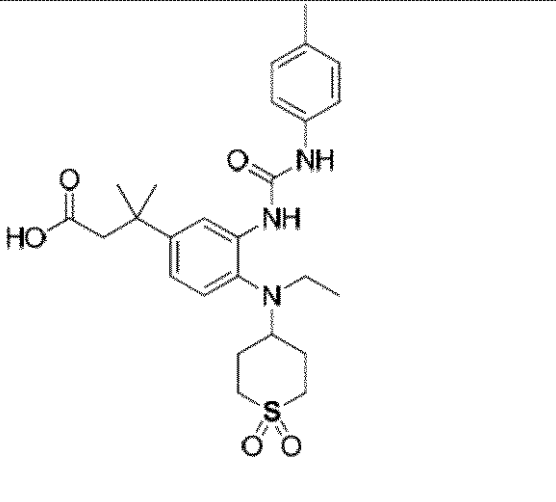
2 1 6	 R = 	(S) - 3 - (4 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イ ル) (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ウ レイド) フェニル) ペンタン 酸
2 1 7	 R = 	(S) - 3 - (4 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イ ル) (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - エトキシ フェニル) ウレイド) フェニ ル) ペンタン酸
2 1 8	 R = 	(S) - 3 - (4 - ((1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イ ル) (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイ ソキサゾール - 3 - イル) ウ レイド) フェニル) ペンタン 酸

10

20

30

40

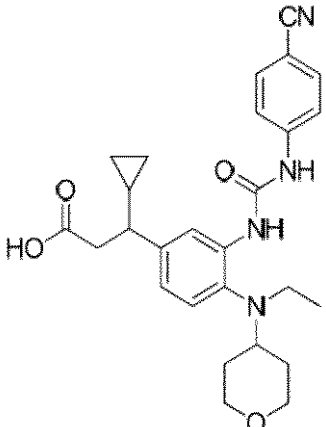
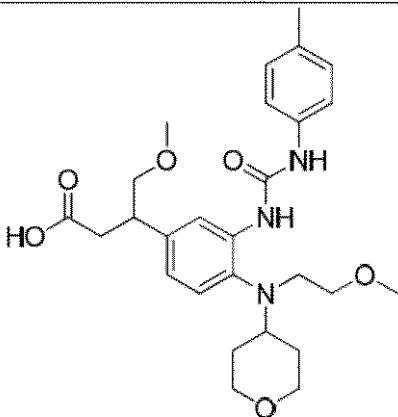
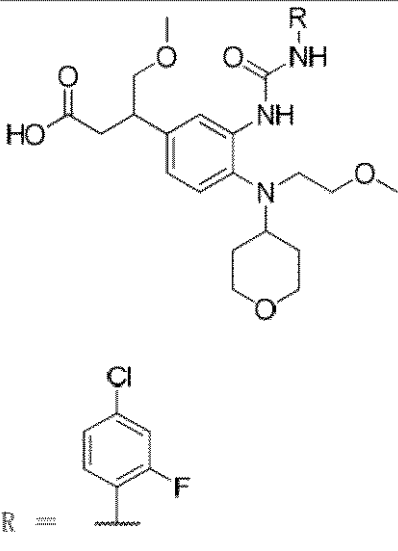
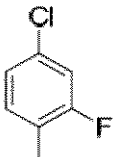
251		3-シクロプロピル-3-(4-((2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸
252		3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸
253		3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸
254		3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸

10

20

30

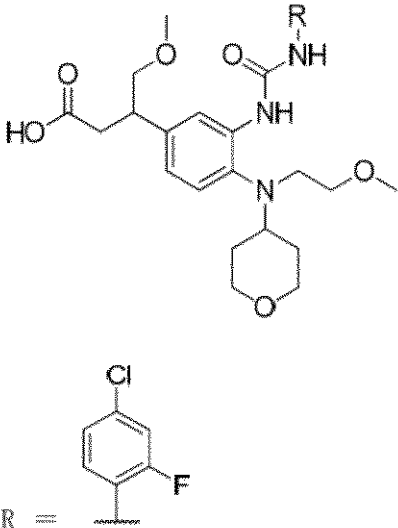
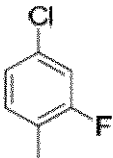
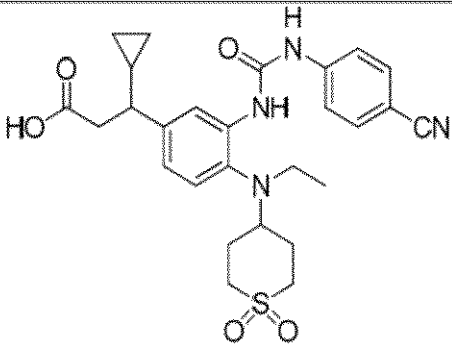
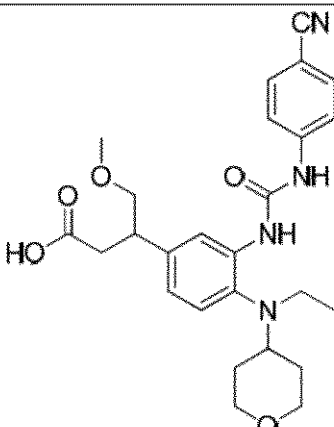
40

2 5 5		3 - (3 - (3 - (4 - シア ノフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ 2 H - ピラン - 4 - イル) ア ミノ) フェニル) - 3 - シク ロプロピルプロパン酸
2 6 1		4 - メトキシ - 3 - (4 - ((2 - メトキシエチル) (テ トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ブタン酸
2 6 2	 R = 	3 - (3 - (3 - (4 - クロ ロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - ((2 - メ トキシエチル) (テトラヒド ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

10

20

30

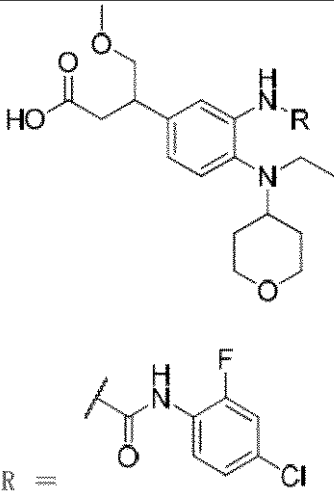
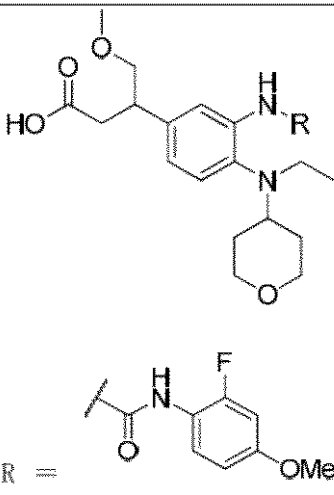
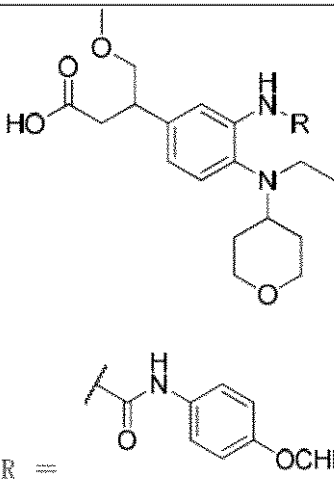
2 6 3	 R = 	3 - (3 - (3 - (4 - クロ ロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - ((2 - メ トキシエチル) (テトラヒド ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
3 4 8		3 - (3 - (3 - (4 - シア ノフェニル) ウレイド) - 4 - ((1 , 1 - ジオキシドテ トラヒドロ - 2 H - チオピラ ン - 4 - イル) (エチル) ア ミノ) フェニル) - 3 - シク ロプロピルプロパン酸
4 2 2		3 - (3 - (3 - (4 - シア ノフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ア ミノ) フェニル) - 4 - メト キシブタン酸

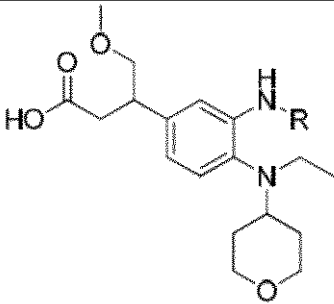
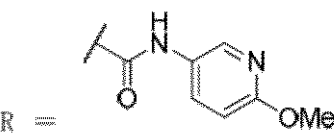
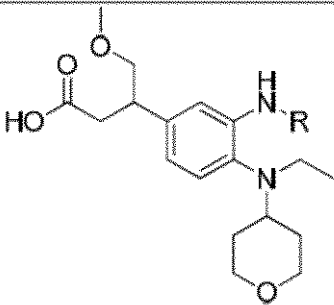
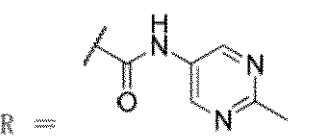
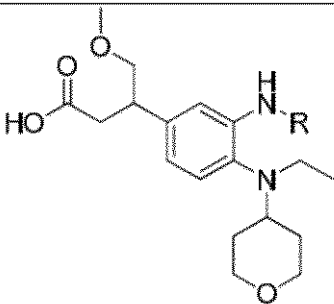
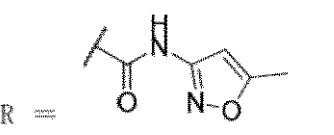
10

20

30

40

4 2 3	 R =	3- (3- (3- (4-クロ ロー2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テ トラヒドロ-2H-ピラン -4-イル) アミノ) フェニ ル) -4-メトキシブタン酸	10
4 2 4	 R =	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4- イル) アミノ) -3- (3- (2-フルオロ-4-メトキシ フェニル) ウレイド) フェ ニル) -4-メトキシブタン 酸	20
4 2 5	 R =	3- (3- (3- (4- (ジ フルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル) アミノ) フェ ニル) -4-メトキシブタン 酸	30

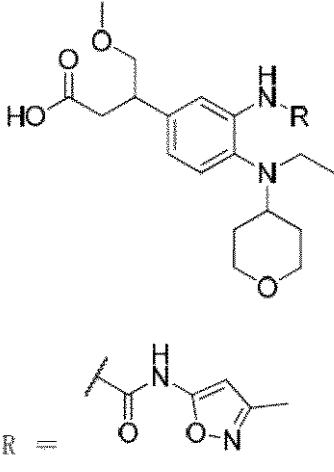
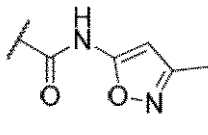
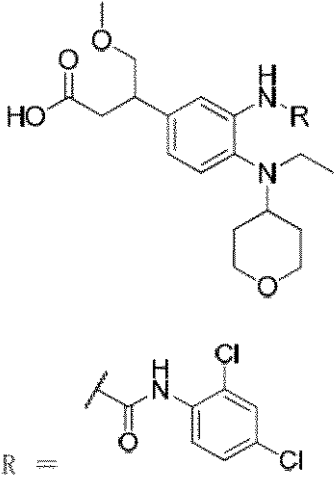
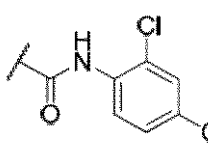
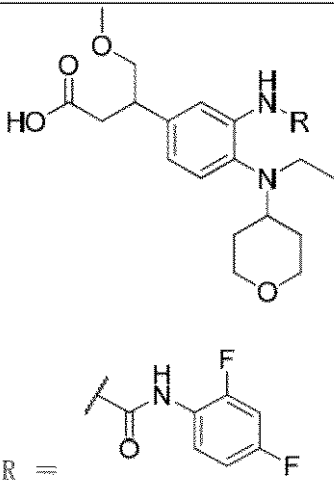
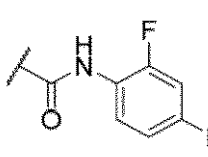
426	  $R =$	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸
427	  $R =$	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸
428	  $R =$	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

10

20

30

40

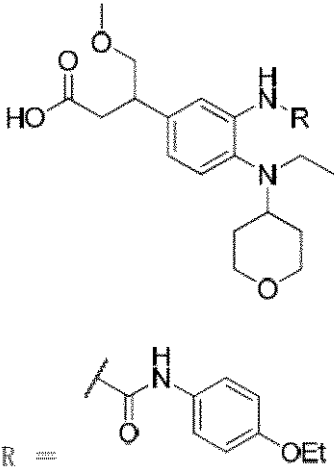
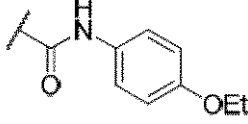
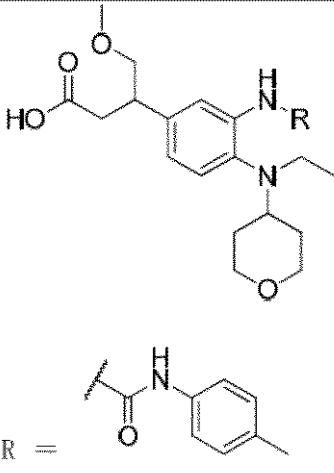
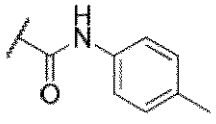
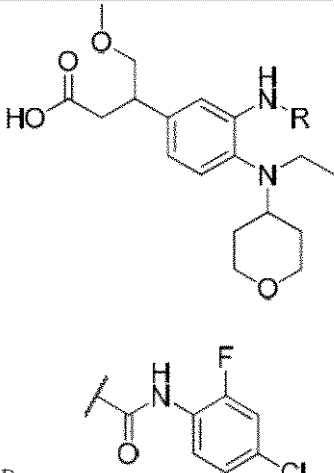
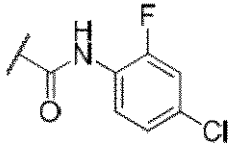
4 2 9	 R = 	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ-2 H-ピラン-4- イル) アミノ) -3- (3- (3-メチルイソキサゾール 5-イル) ウレイド) フェニ ル) -4-メトキシブタン酸
4 3 0	 R = 	3- (3- (3- (2, 4- ジクロロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テトラヒ ドロ-2 H-ピラン-4-イ ル) アミノ) フェニル) -4 -メトキシブタン酸
4 3 1	 R = 	3- (3- (3- (2, 4- ジフルオロフェニル) ウレイ ド) -4- (エチル (テトラ ヒドロ-2 H-ピラン-4- イル) アミノ) フェニル) - 4-メトキシブタン酸

10

20

30

40

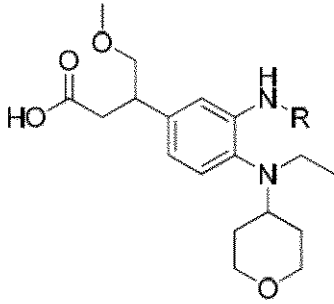
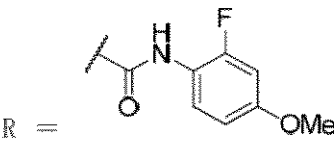
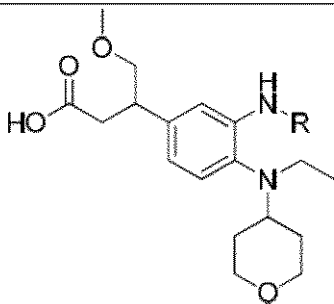
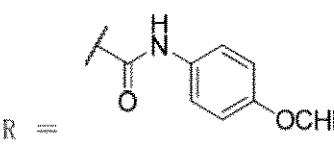
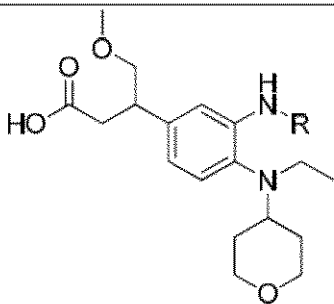
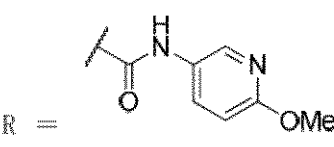
4 3 2	 R = 	3 - (3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
4 3 3	 R = 	3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
4 3 4	 R = 	3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

10

20

30

40

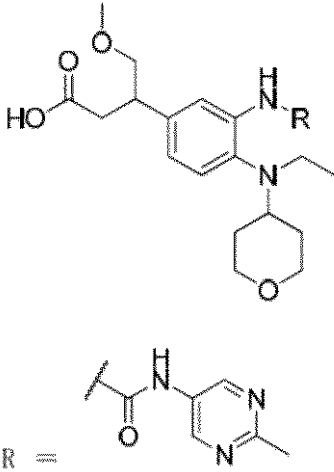
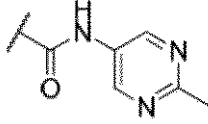
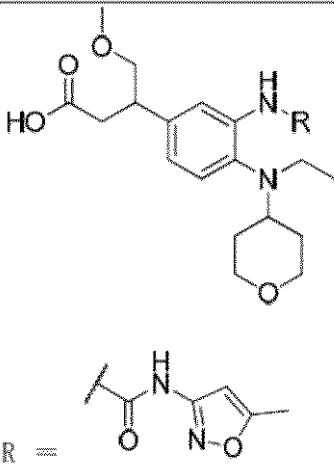
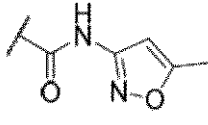
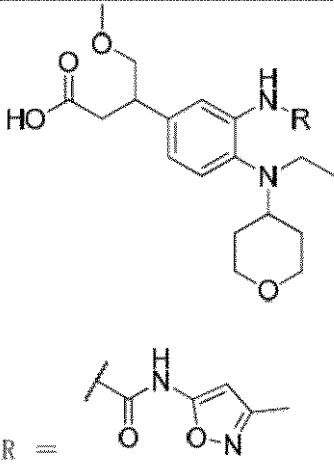
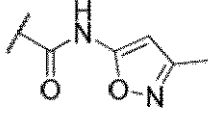
4 3 5	  $R =$	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4- イル) アミノ) -3- (3- (2-フルオロ-4-メトキ シフェニル) ウレイド) フェ ニル) -4-メトキシブタン 酸
4 3 6	  $R =$	3- (3- (3- (4- (ジ フルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル) アミノ) フェ ニル) -4-メトキシブタン 酸
4 3 7	  $R =$	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4- イル) アミノ) -3- (3- (6-メトキシピリジン-3 -イル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸

10

20

30

40

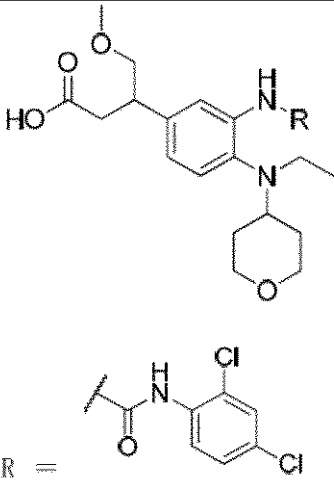
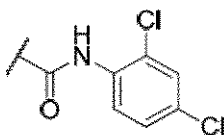
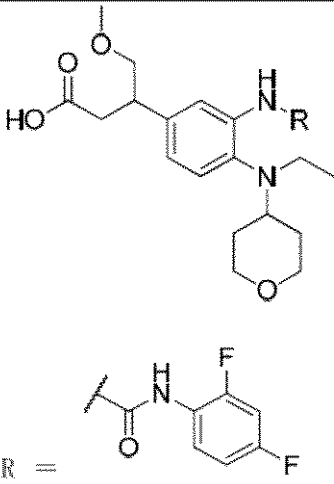
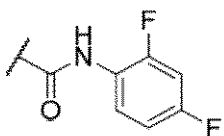
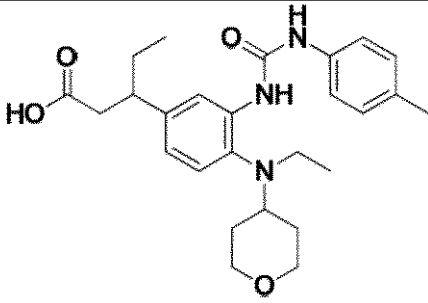
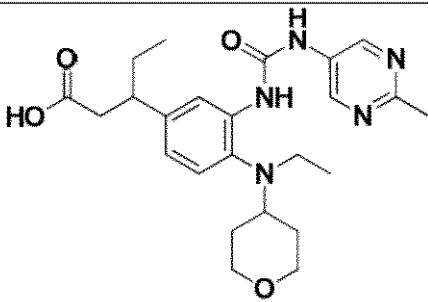
438	 R = 	3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (2-メチルピリミジン-5-イル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸
439	 R = 	3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸
440	 R = 	3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (3-メチルイソキサゾール-5-イル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸

10

20

30

40

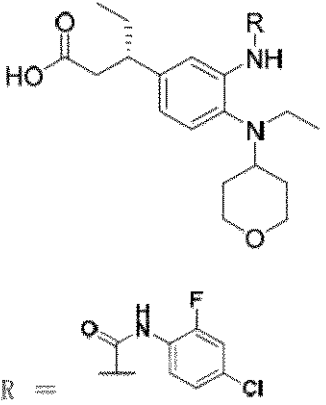
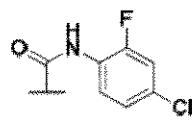
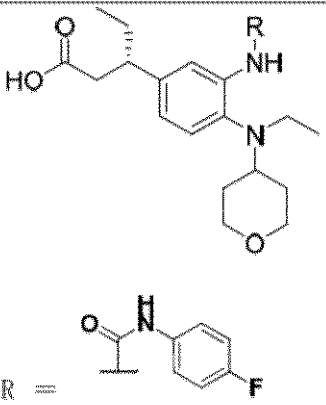
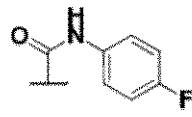
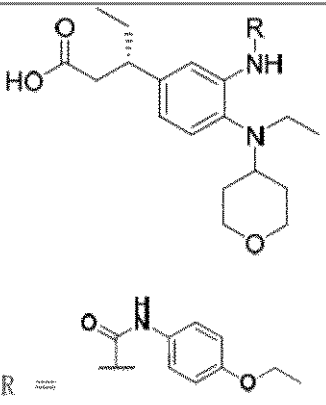
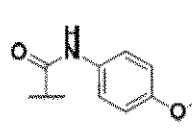
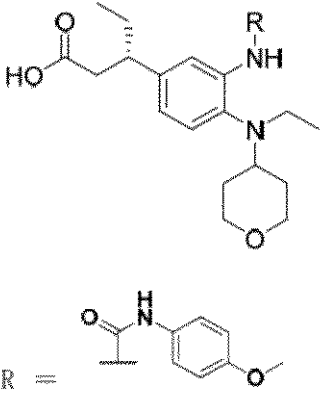
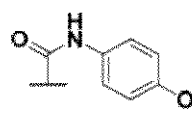
441	 R = 	3- (3- (3- (2, 4-ジクロロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸
442	 R = 	3- (3- (3- (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸
487		3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
488		3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (2-メチルピリミジン-5-イル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

40

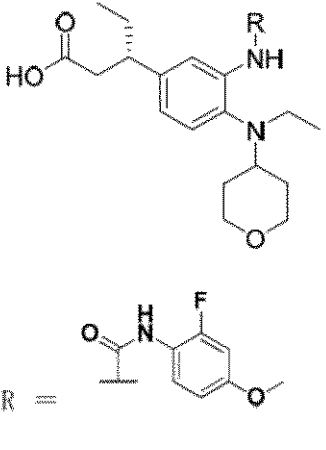
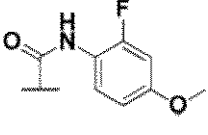
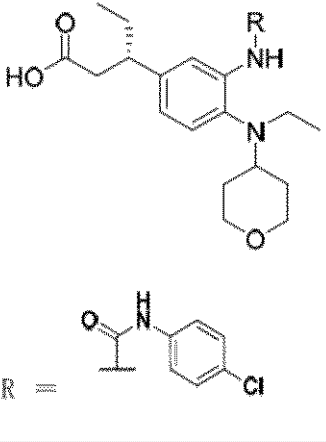
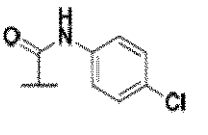
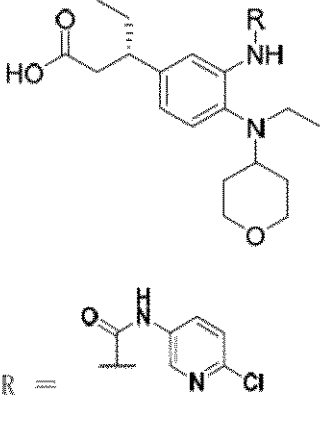
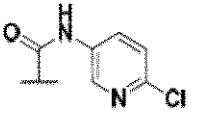
489	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
490	 R = 	(S) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
491	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
492	 R = 	(S) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

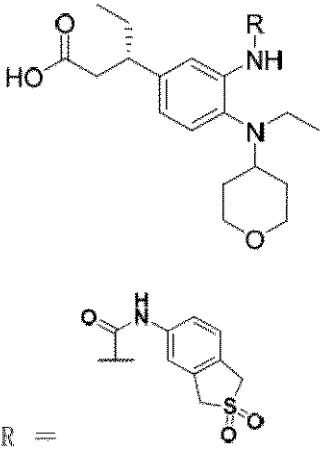
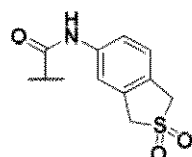
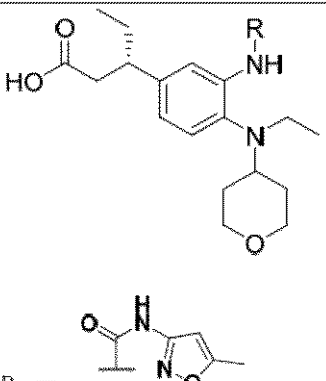
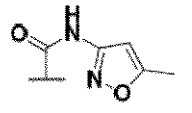
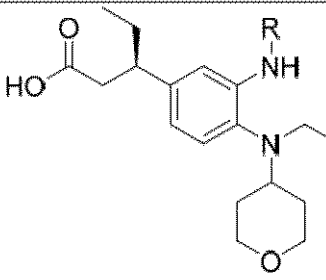
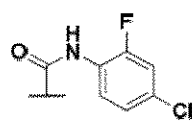
40

493	 R = 	(S) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラ - ン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
494	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラ - ン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
495	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラ - ン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

10

20

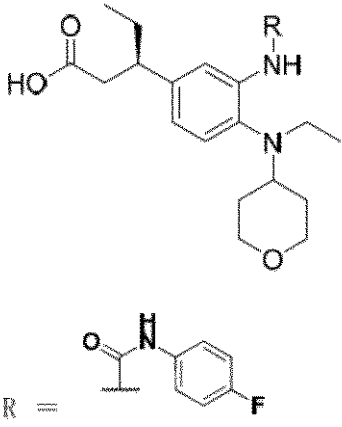
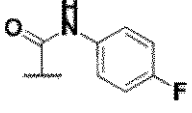
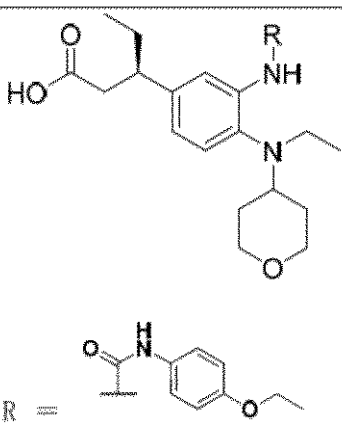
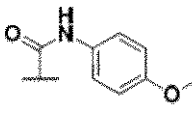
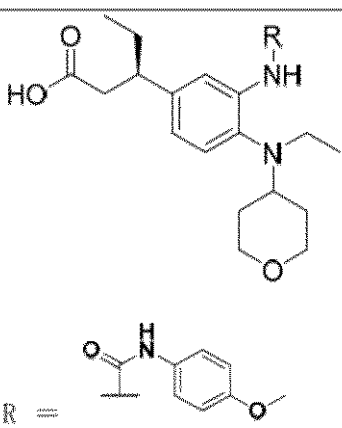
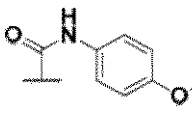
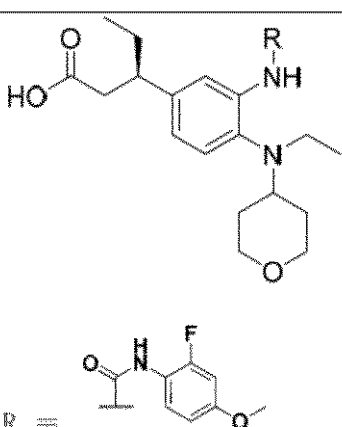
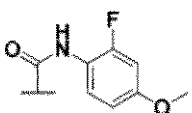
30

496	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (2, 2 - ジオキシド - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] チオフェン - 5 - イル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
497	 R = 	(S) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
526	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

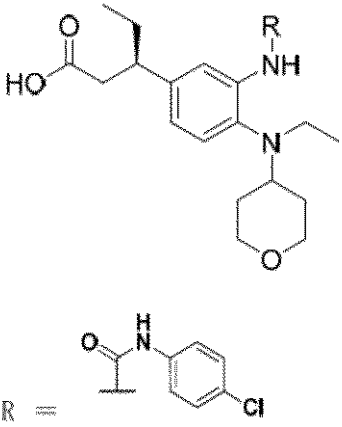
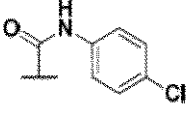
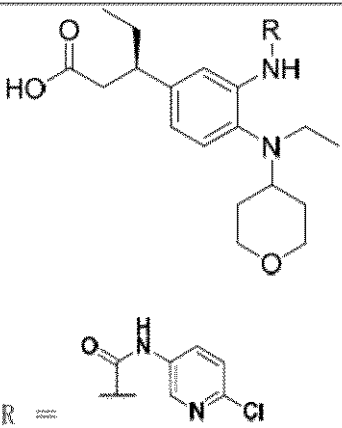
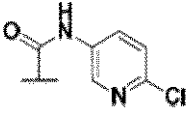
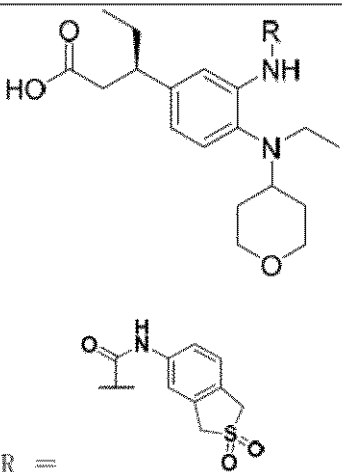
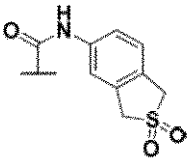
527	 R = 	(R) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラ ン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - フルオロフェ ニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
528	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレ イド) - 4 - (エチル (テト ラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
529	 R = 	(R) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラ ン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - メトキシフェ ニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
530	 R = 	(R) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラ ン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ウレイ ド) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

40

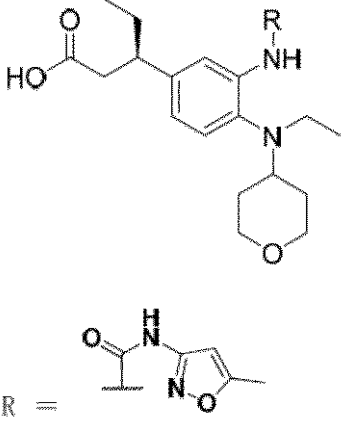
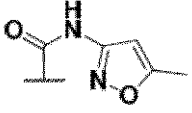
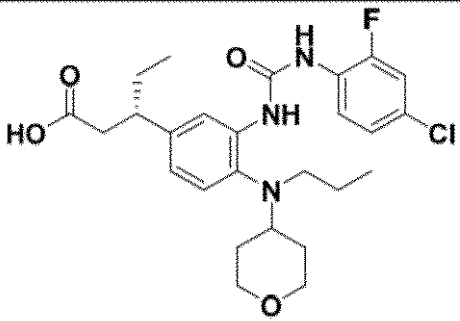
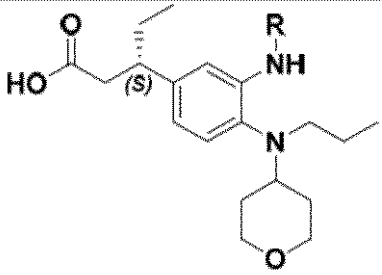
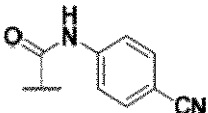
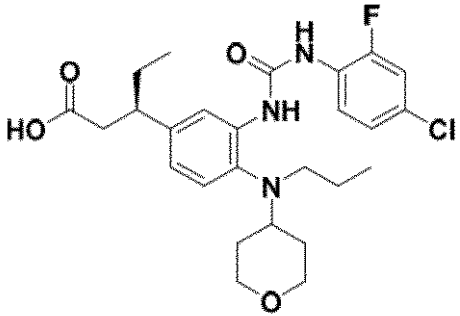
531	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
532	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
533	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [c] チオフェン - 5 - イル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

40

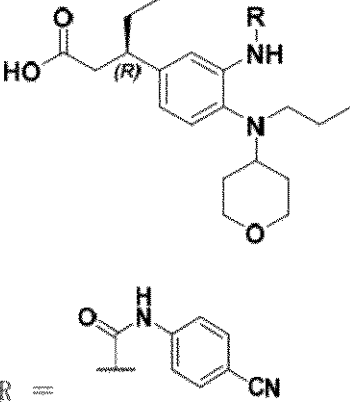
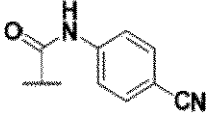
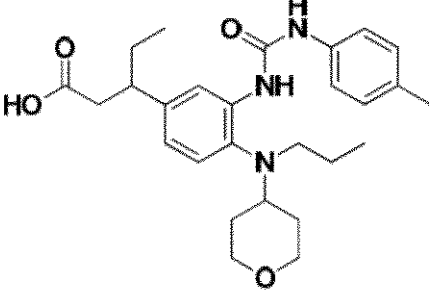
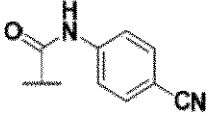
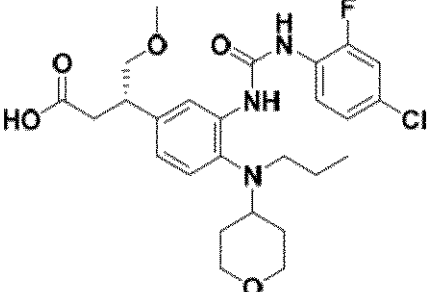
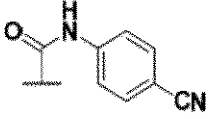
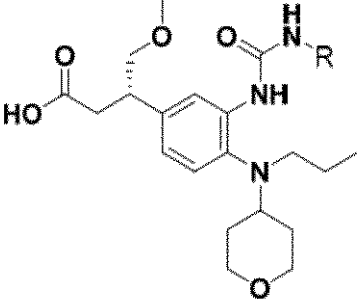
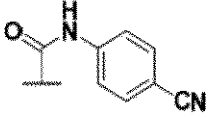
5 3 4	 R = 	(R) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラ ン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソキ サゾール - 3 - イル) ウレイ ド) フェニル) ペンタン酸
5 4 4		(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフ ェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミ ノ) フェニル) ペンタン酸
5 4 5	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイ ド) - 4 - (プロピル (テト ラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
5 5 5		(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフ ェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミ ノ) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

40

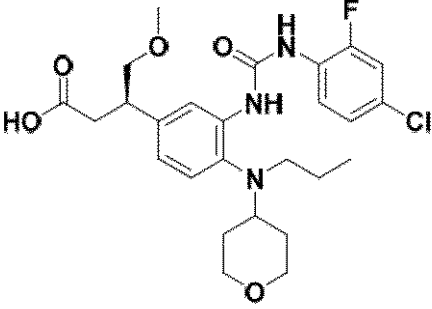
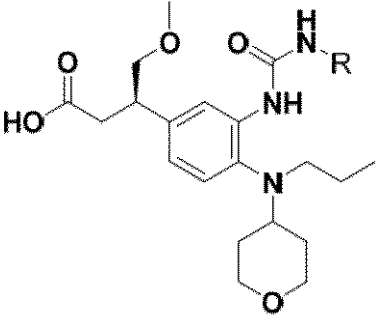
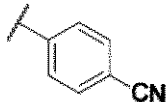
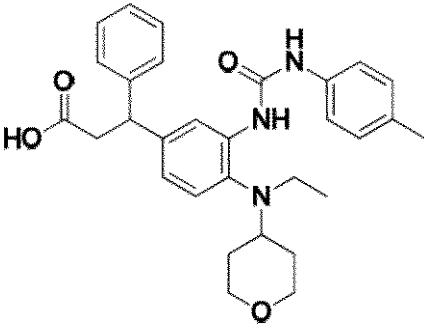
5 5 6	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
5 5 7	 R = 	3 - (4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
5 6 6	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
5 6 7	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

10

20

30

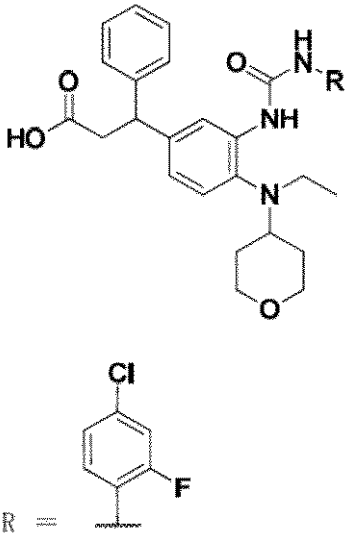
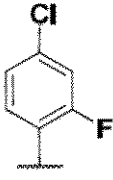
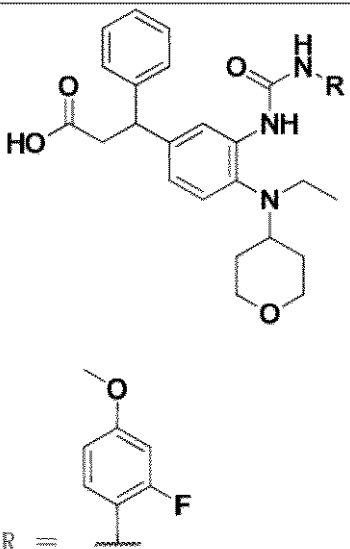
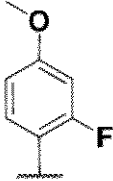
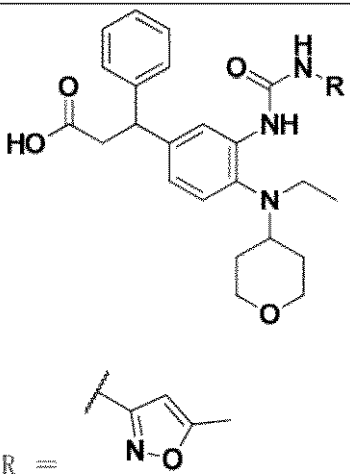
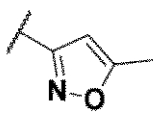
40

576		(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
577	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
584		3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 3 - フェニルプロパン酸

10

20

30

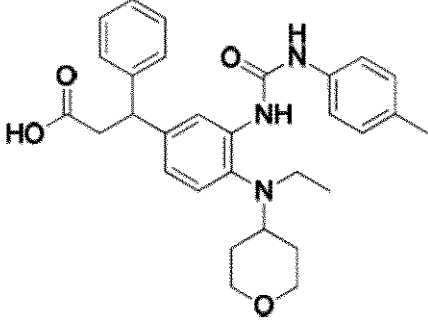
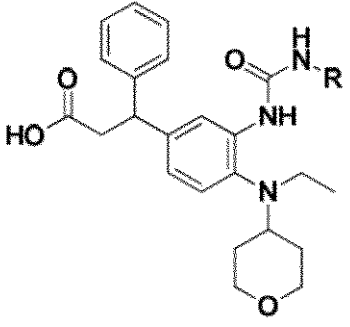
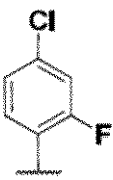
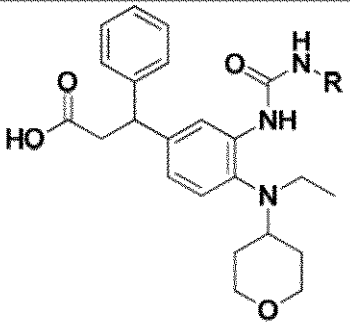
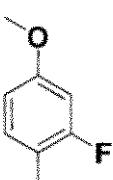
585	 R = 	3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テ トラヒドロ-2H-ピラン -4-イル) アミノ) フェニ ル) -3-フェニルプロパン 酸
586	 R = 	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4- イル) アミノ) -3- (3- (2-フルオロ-4-メトキ シフェニル) ウレイド) フェ ニル) -3-フェニルプロパ ン酸
587	 R = 	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4- イル) アミノ) -3- (3- (5-メチルイソキサゾール -3-イル) ウレイド) フェ ニル) -3-フェニルプロパ ン酸

10

20

30

40

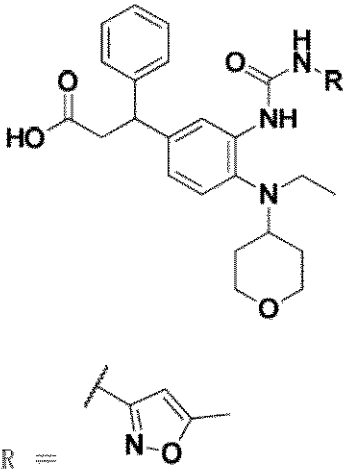
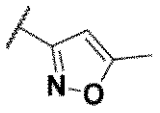
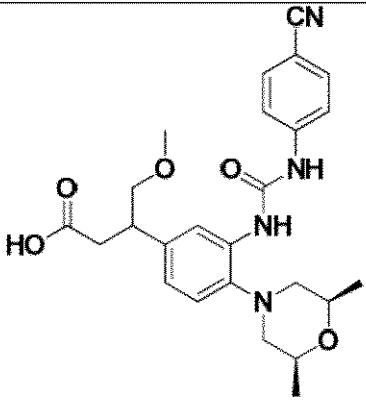
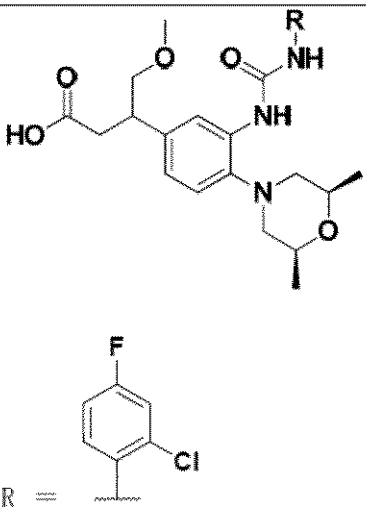
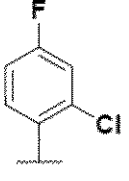
594		3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-フェニルプロパン酸
595	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸
596	 R = 	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

10

20

30

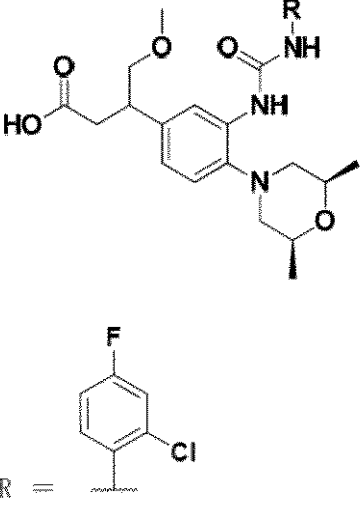
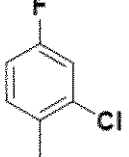
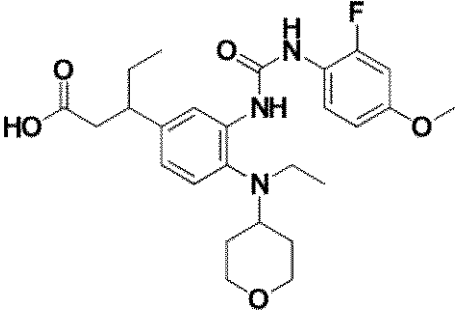
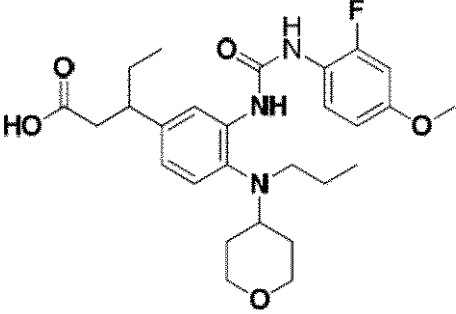
40

597	 R = 	3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) ウレイド) フェニル) -3-フェニルプロパン酸
605		3- (3- (3- (4-シアノフェニル) ウレイド) -4- ((2S, 6R) -2, 6-ジメチルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸
606	 R = 	3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- ((2S, 6R) -2, 6-ジメチルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

10

20

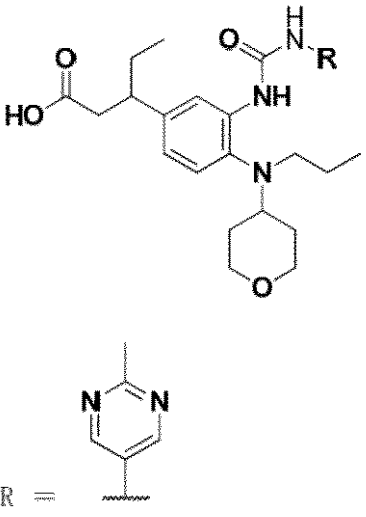
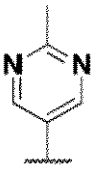
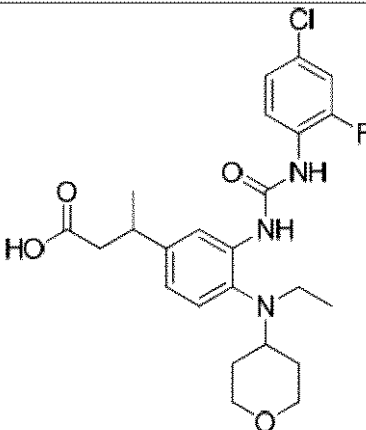
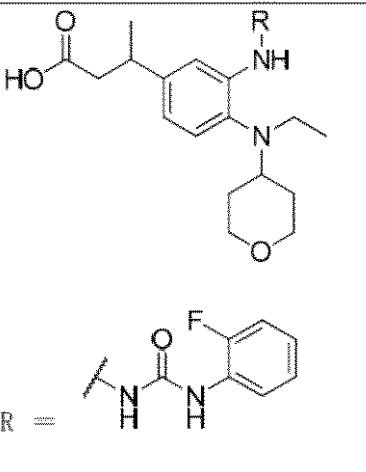
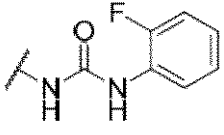
30

607	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸
608		3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
609		3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

10

20

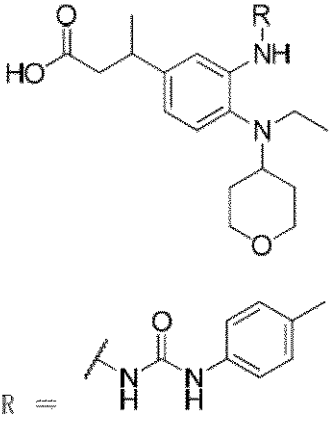
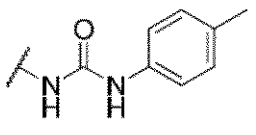
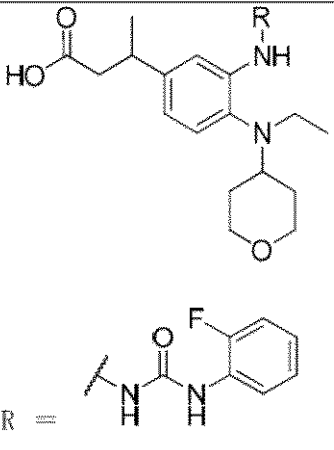
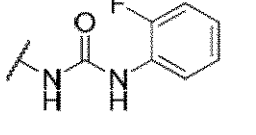
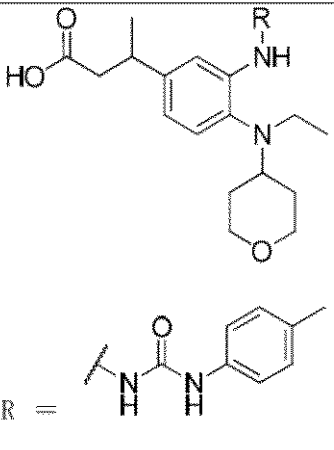
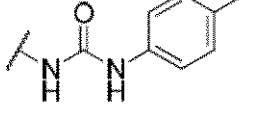
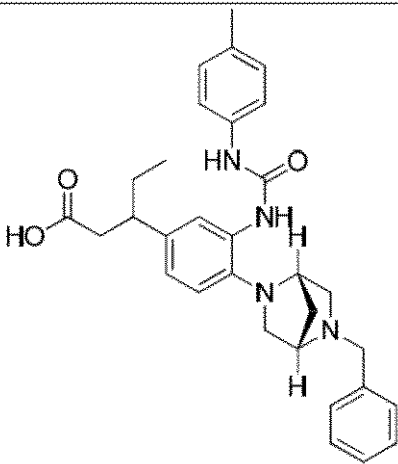
30

6 1 0	 R = 	3 - (3 - (3 - (2 - メチ ルピリミジン - 5 - イル) ウ レイド) - 4 - (プロピル (テ トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニ ル) ペンタン酸
6 3 7		3 - (3 - (3 - (4 - クロ ロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テ トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニ ル) ブタン酸
6 3 8	 R = 	3 - (4 - (エチル (テトラ ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (2 - フルオロフェニル) ウ レイド) フェニル) ブタン酸

10

20

30

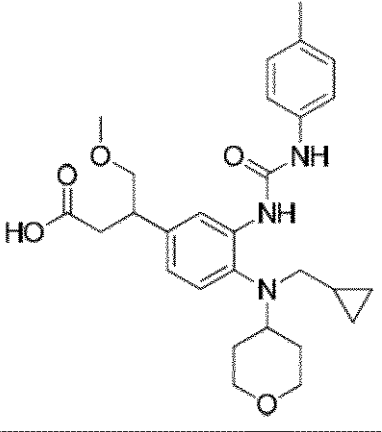
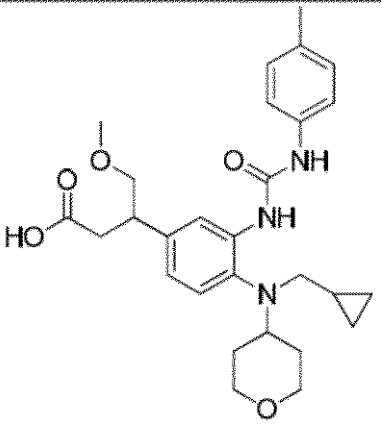
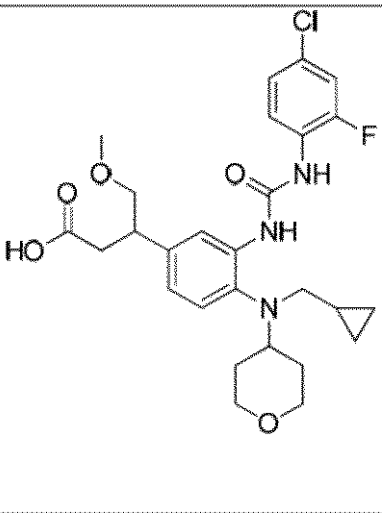
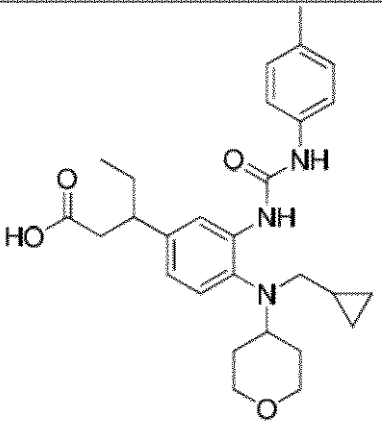
6 3 9	 R = 	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ- 2 H-ピラン- 4- イル) アミノ) - 3- (3- (p-トリル) ウレイド) フ ェニル) ブタン酸
6 4 0	 R = 	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ- 2 H-ピラン- 4- イル) アミノ) - 3- (3- (2-フルオロフェニル) ウ レイド) フェニル) ブタン酸
6 4 1	 R = 	3- (4- (エチル (テトラ ヒドロ- 2 H-ピラン- 4- イル) アミノ) - 3- (3- (p-トリル) ウレイド) フ ェニル) ブタン酸
6 6 7		3- (4- ((1 S , 4 S) - 5 -ベンジル- 2 , 5 -ジ アザピシクロ [2 2 1] ヘブ タン- 2 -イル) - 3- (3 - (p -トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

40

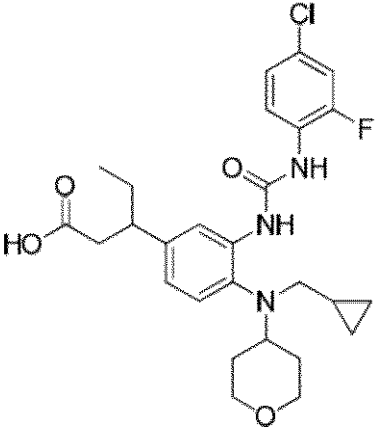
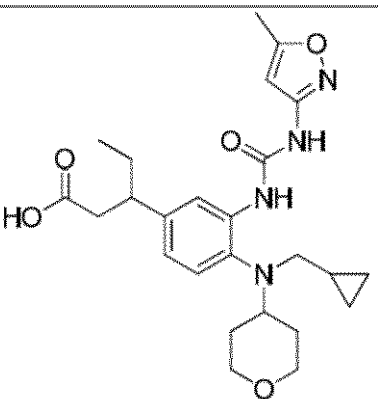
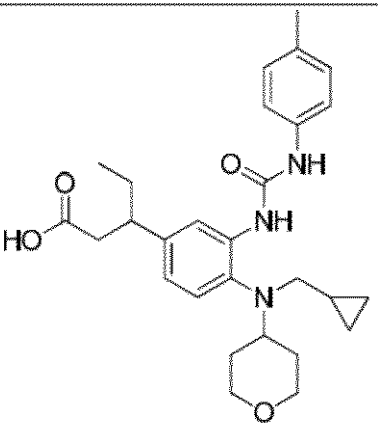
676		3-(4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸
677		3-(4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸
678		3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸
695		3-(4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

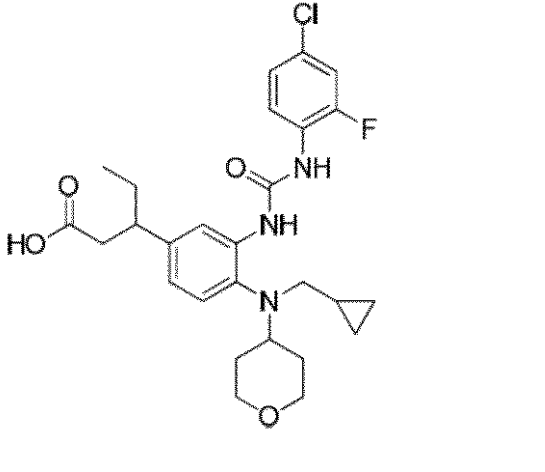
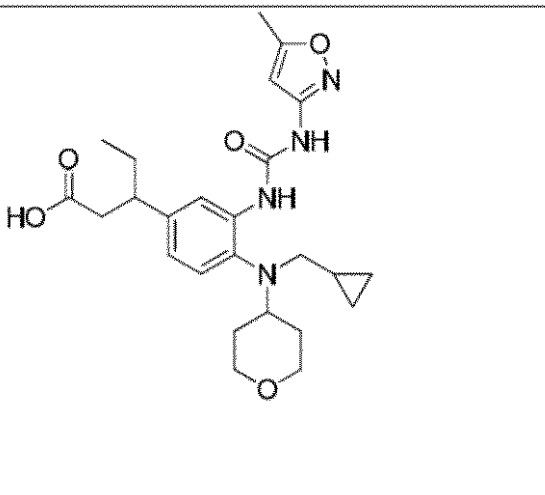
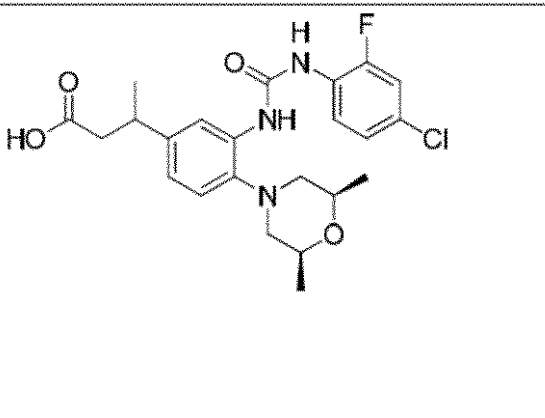
40

6 9 6		3 - (3 - (3 - (4 - クロ ロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - ((シクロ プロピルメチル) (テトラヒ ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ ル) アミノ) フェニル) ペン タン酸
6 9 7		3 - (4 - ((シクロプロピ ルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ア ミノ) - 3 - (3 - (5 - メ チルイソキサゾール - 3 - イ ル) ウレイド) フェニル) ペ ンタン酸
6 9 8		メチル 3 - (4 - ((シク ロプロピルメチル) (テトラ ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フ ェニル) ペンタノエート

10

20

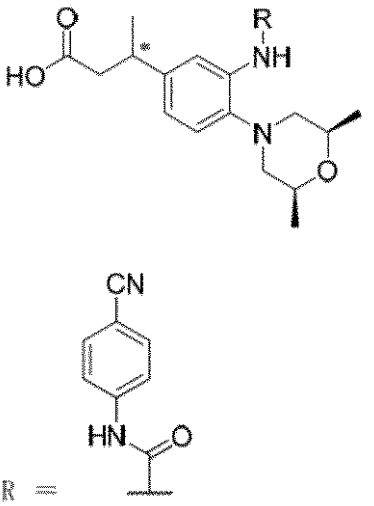
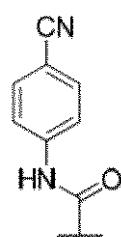
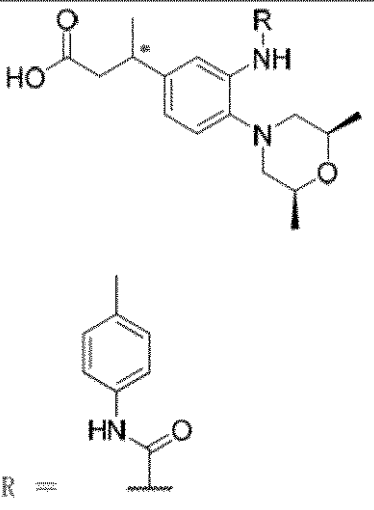
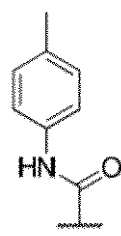
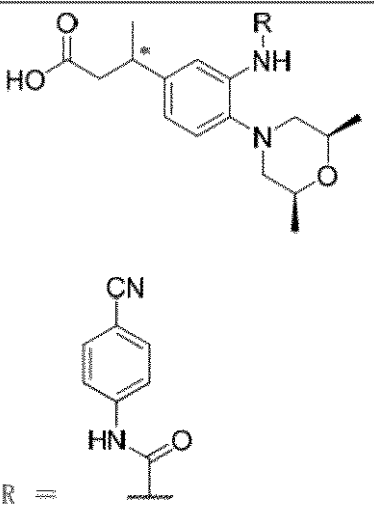
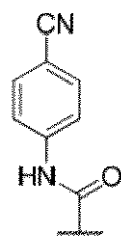
30

6 9 9		3-(3-(3-(4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-((シクロ プロピルメチル)(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イ ル)アミノ)フェニル)ペン タン酸
7 0 0		3-(4-((シクロプロピ ルメチル)(テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)ア ミノ)-3-(3-(5-メ チルイソキサゾール-3-イ ル)ウレイド)フェニル)ペ ンタン酸
7 4 9		メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフ ェニル)ウレイド)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジ メチルモルホリノ)フェニル)ブタノエート

10

20

30

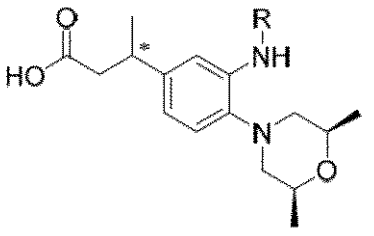
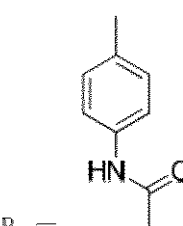
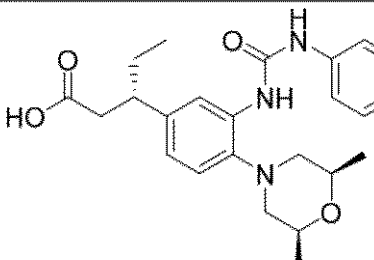
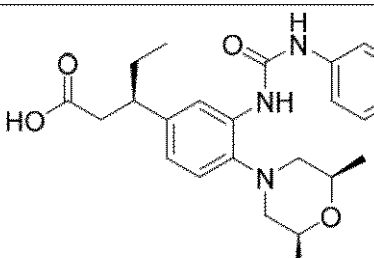
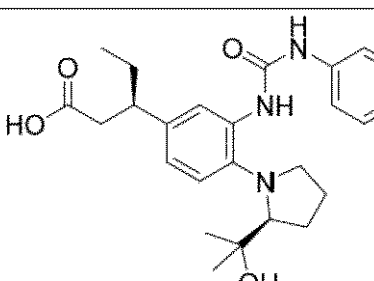
750	 R = 	3-(3-(3-(4-シア ノフェニル)ウレイド)-4 -((2S,6R)-2,6 -ジメチルモルホリノ)フェ ニル)ブタン酸
751	 R = 	3-(4-((2S,6R) -2,6-ジメチルモルホリ ノ)-3-(3-(p-トリ ル)ウレイド)フェニル)ブ タン酸
752	 R = 	3-(3-(3-(4-シア ノフェニル)ウレイド)-4 -((2S,6R)-2,6 -ジメチルモルホリノ)フェ ニル)ブタン酸

10

20

30

40

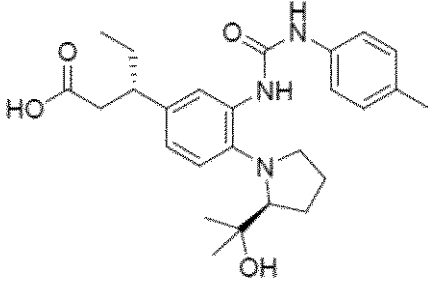
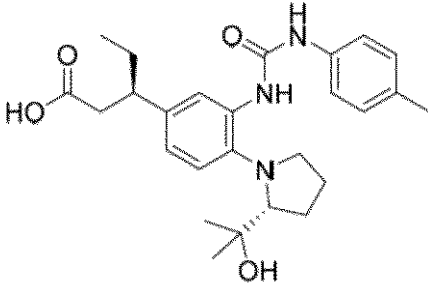
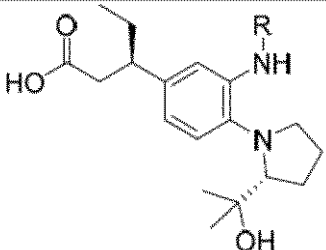
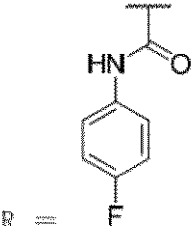
7 5 3	  R =	3 - (4 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリ ノ) - 3 - (3 - (p - トリ ル) ウレイド) フェニル) プ タン酸
7 5 4		3 - (4 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリ ノ) - 3 - (3 - (p - トリ ル) ウレイド) フェニル) ペ ンタン酸
7 6 0		3 - (4 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリ ノ) - 3 - (3 - (p - トリ ル) ウレイド) フェニル) ペ ンタン酸
7 6 7		3 - (4 - ((S) - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イ ル) - 3 - (3 - (p - トリ ル) ウレイド) フェニル) ペ ンタン酸

10

20

30

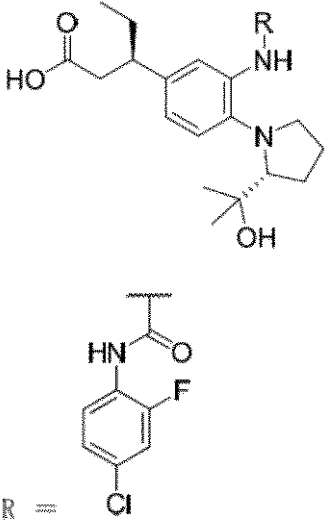
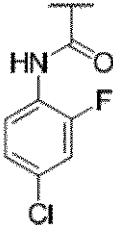
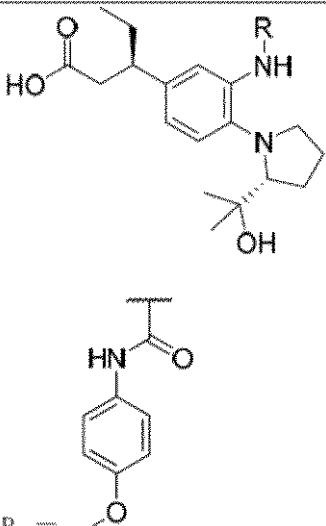
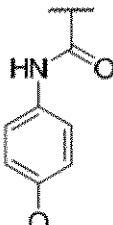
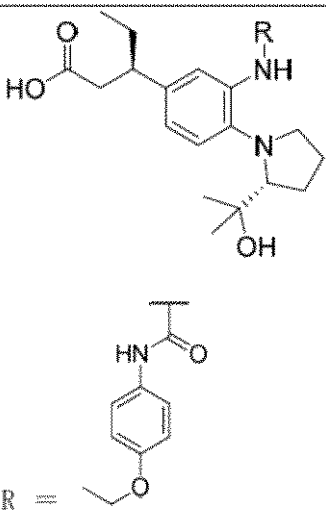
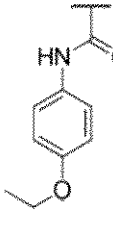
40

769		3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
774		3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
775	 	3-(3-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

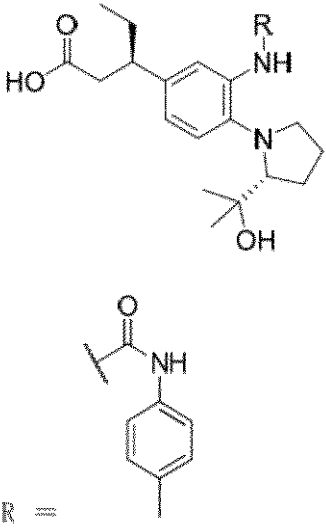
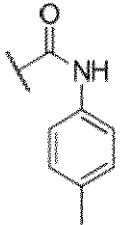
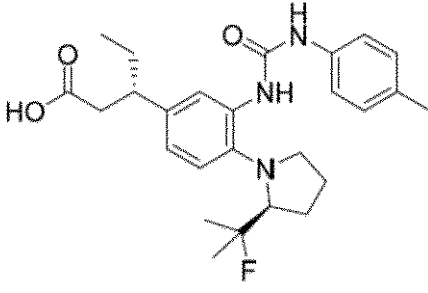
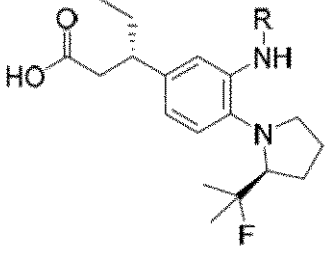
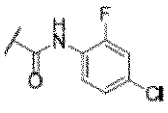
776	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸
777	 R = 	3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
778	 R = 	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

40

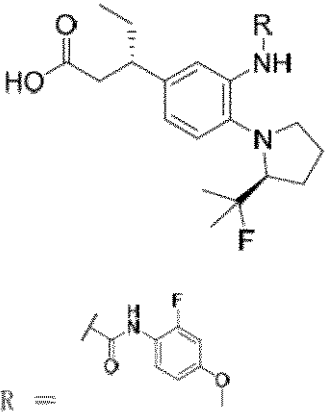
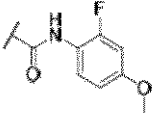
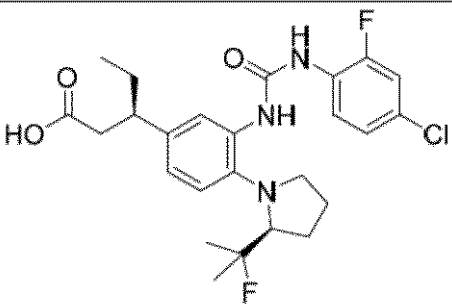
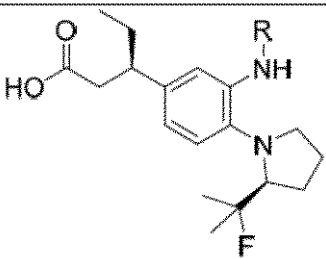
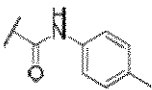
779	 R = 	3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
785		3-(4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
786	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

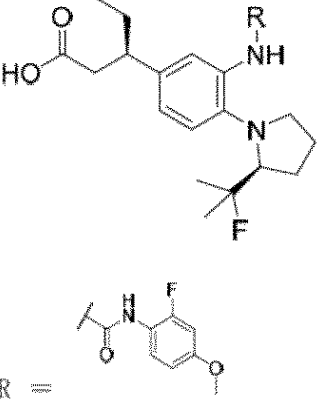
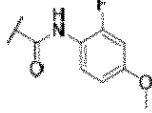
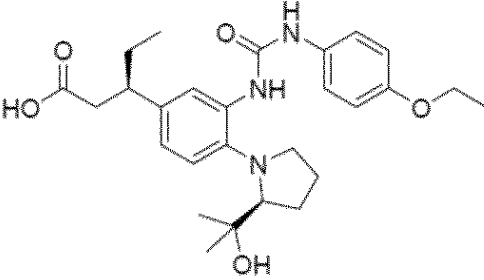
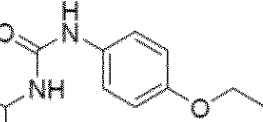
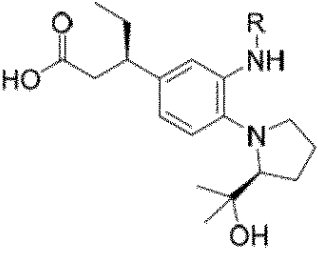
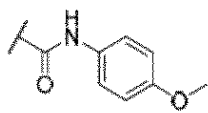
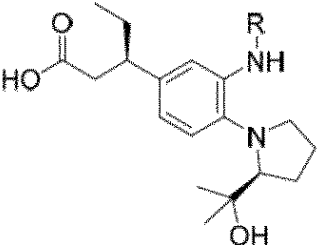
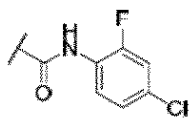
40

7 8 7	 R = 	3- (3- (3- (2-フル オロ-4-メトキシフェニル) ウレイド) -4- ((S) -2- (2-フルオロプロパ ン-2-イル) ピロリジン- 1-イル) フェニル) ペンタ ン酸
7 9 1		3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- ((S) - 2- (2-フルオロプロパン -2-イル) ピロリジン-1 -イル) フェニル) ペンタン 酸
7 9 2	 R = 	3- (4- ((S) -2- (2-フルオロプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

10

20

30

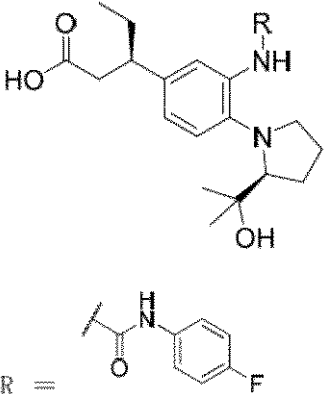
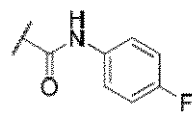
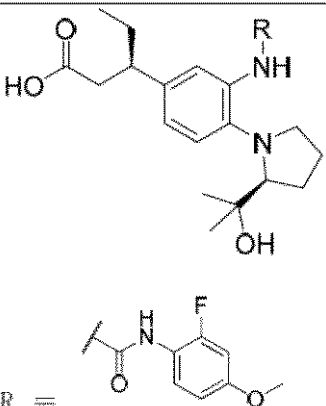
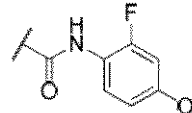
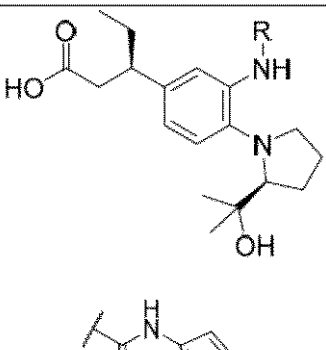
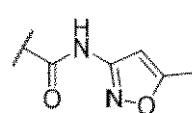
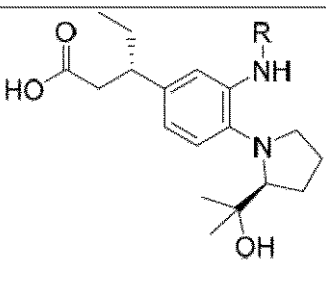
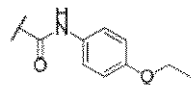
793	 R = 	3-(3-(3-(2-フル オロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-((S) -2-(2-フルオロプロパ ン-2-イル)ピロリジン- 1-イル)フェニル)ペンタ ン酸
810	 R = 	3-(3-(3-(4-エト キシフェニル)ウレイド)- 4-((S)-2-(2-ヒ ドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フ ェニル)ペンタン酸
811	 R = 	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2 -イル)ピロリジン-1-イ ル)-3-(3-(4-メト キシフェニル)ウレイド)フ ェニル)ペンタン酸
812	 R = 	3-(3-(3-(4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-((S)- 2-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)ピロリジン- 1-イル)フェニル)ペンタ ン酸

10

20

30

40

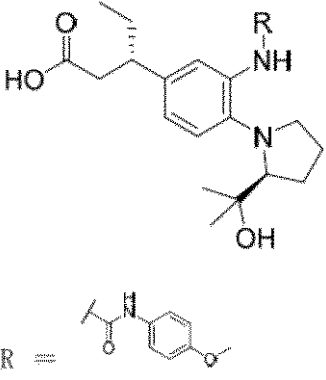
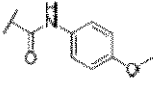
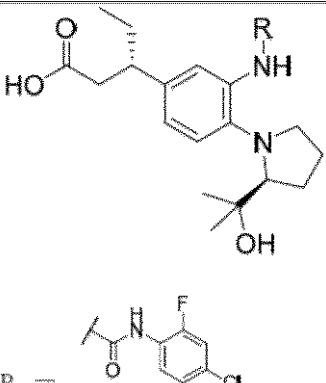
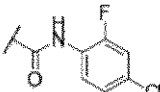
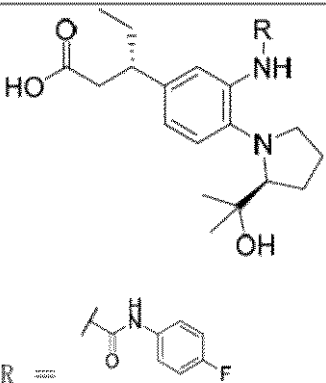
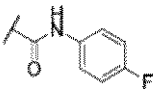
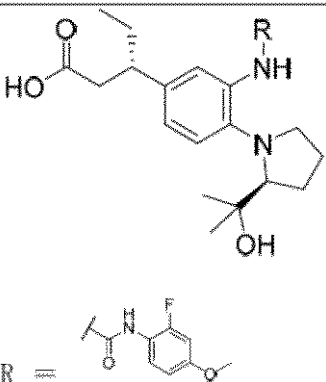
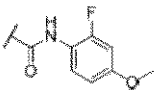
8 1 3	 R = 	3- (3- (3- (4-フル オロフェニル) ウレイド) - 4- ((S) -2- (2-ヒ ドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フ ェニル) ペンタン酸
8 1 4	 R = 	3- (3- (3- (2-フル オロ-4-メトキシフェニル) ウレイド) -4- ((S) -2- (2-ヒドロキシプロ パン-2-イル) ピロリジン -1-イル) フェニル) ペン タン酸
8 1 5	 R = 	3- (4- ((S) -2- (2-ヒ ドロキシプロパン-2- イル) ピロリジン-1-イ ル) -3- (3- (5-メチ ルイソキサゾール-3-イル) ウレイド) フェニル) ペン タン酸
8 2 6	 R = 	3- (3- (3- (4-エト キシフェニル) ウレイド) - 4- ((S) -2- (2-ヒ ドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フ ェニル) ペンタン酸

10

20

30

40

827	 R = 	3- (4- ((S) - 2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) - 3- (3- (4-メトキシフェニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
828	 R = 	3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) - 4- ((S) - 2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸
829	 R = 	3- (3- (3- (4-フルオロフェニル) ウレイド) - 4- ((S) - 2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸
830	 R = 	3- (3- (3- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) ウレイド) - 4- ((S) - 2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸

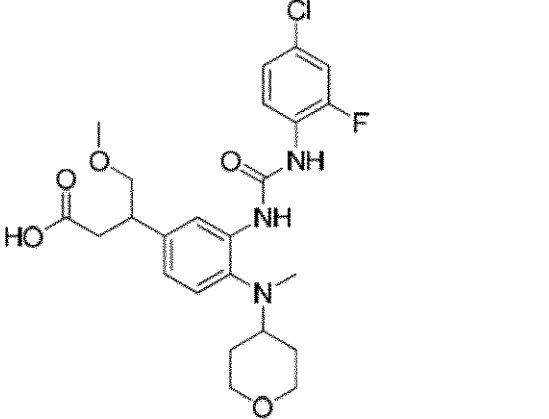
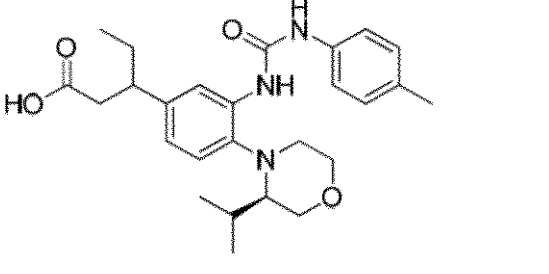
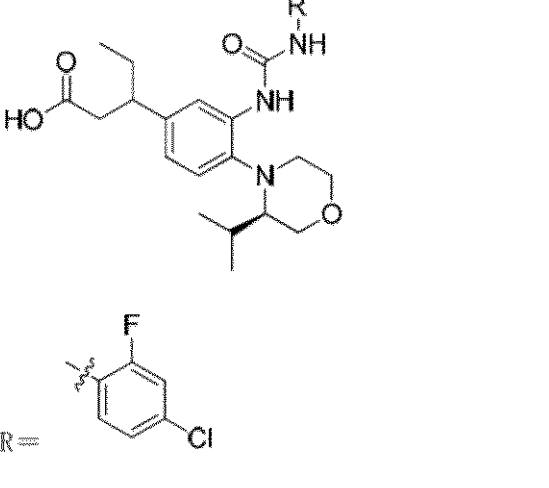
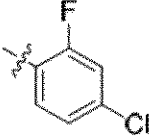
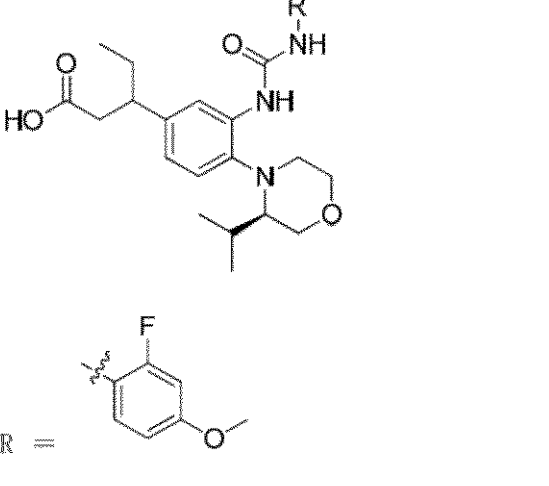
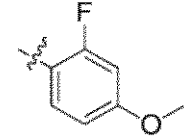
10

20

30

40

40

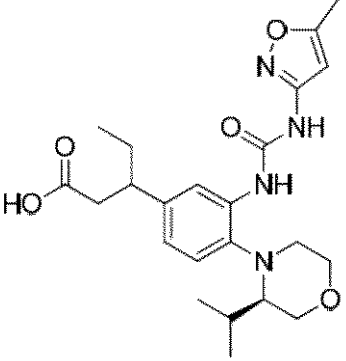
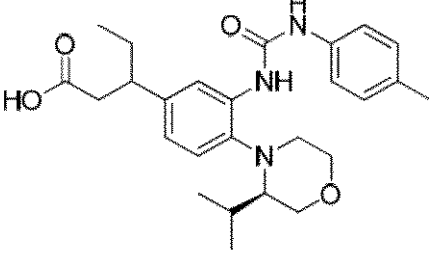
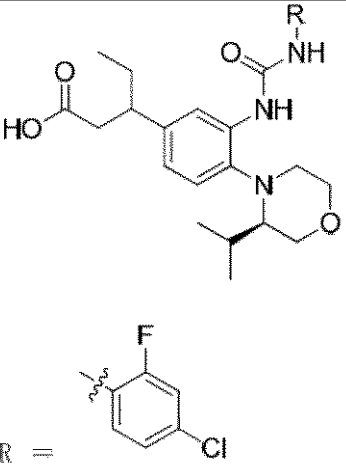
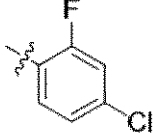
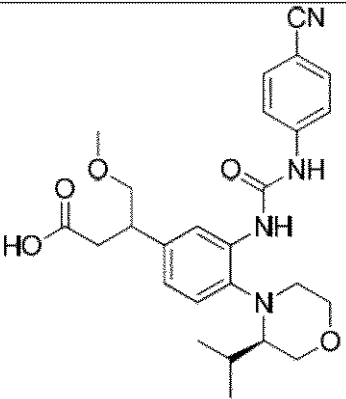
886		3-((3-((3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸
895		3-((4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
896	 R = 	3-((3-((3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸
897	 R = 	3-((3-((3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

40

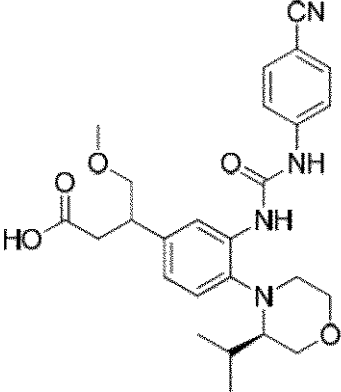
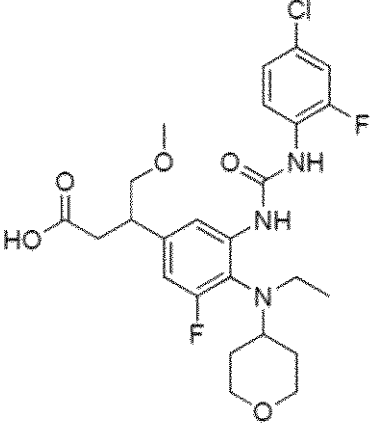
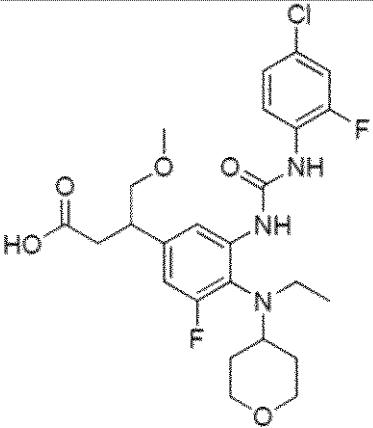
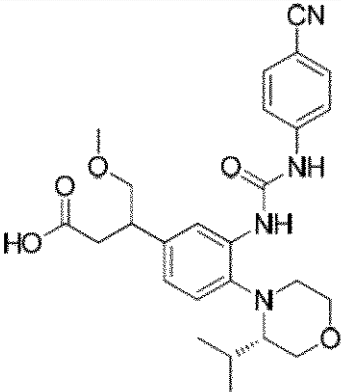
898		3- (4- ((R) - 3-イソプロピルモルホリノ) - 3- (3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
907		3- (4- ((R) - 3-イソプロピルモルホリノ) - 3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
908	 R = 	3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) - 4- ((R) - 3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸
911		3- (3- (3- (4-シアノフェニル) ウレイド) - 4- ((R) - 3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) - 4-メトキシブタン酸

10

20

30

40

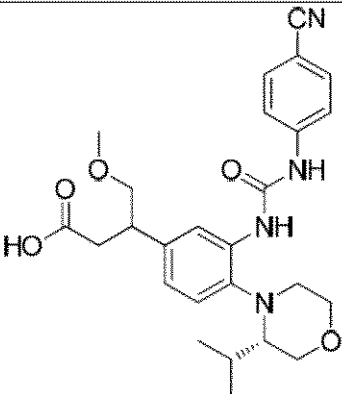
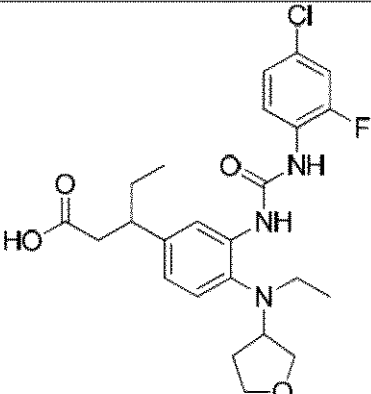
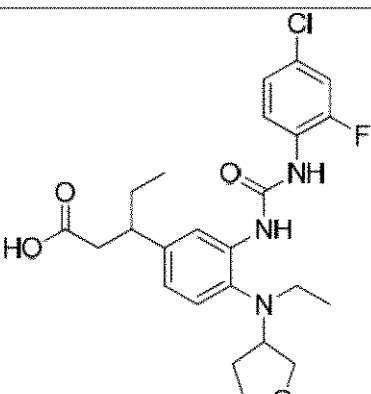
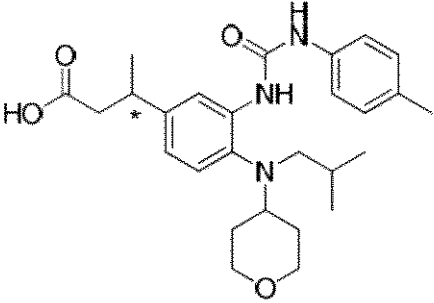
9 1 5		3- (3- (3- (4-シア ノフェニル) ウレイド) -4 - ((R) -3-イソプロピ ルモルホリノ) フェニル) - 4-メトキシブタン酸
9 1 7		3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テ トラヒドロ-2H-ピラン -4-イル) アミノ) -5-フ ルオロフェニル) -4-メ トキシブタン酸
9 1 9		3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テ トラヒドロ-2H-ピラン -4-イル) アミノ) -5-フ ルオロフェニル) -4-メ トキシブタン酸
9 3 2		3- (3- (3- (4-シア ノフェニル) ウレイド) -4 - ((S) -3-イソプロピ ルモルホリノ) フェニル) - 4-メトキシブタン酸

10

20

30

40

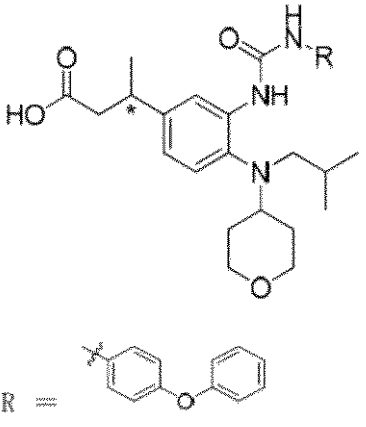
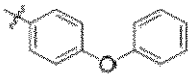
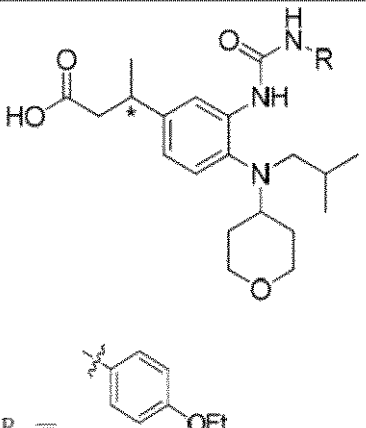
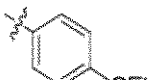
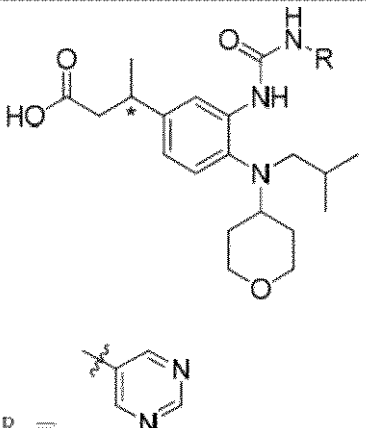
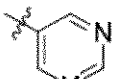
9 3 6		3- (3- (3- (4-シア ノフェニル) ウレイド) -4 - ((S) -3-イソプロピ ルモルホリノ) フェニル) - 4-メトキシブタン酸
9 4 6		3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テ トラヒドロフラン-3-イ ル) アミノ) フェニル) ペン タン酸
9 4 8		3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (エチル (テ トラヒドロフラン-3-イ ル) アミノ) フェニル) ペン タン酸
9 5 8		3- (4- (イソブチル (テ トラヒドロ-2H-ピラン- 4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリ エチル) ウレイド) フェニル) ブタン酸

10

20

30

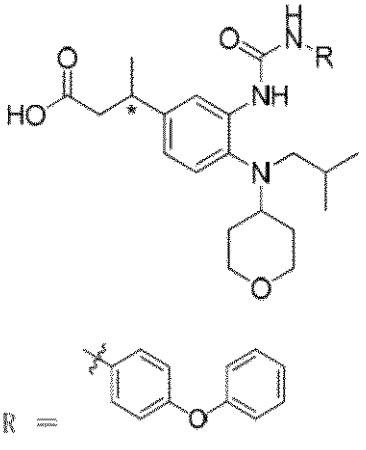
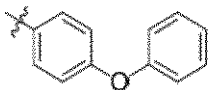
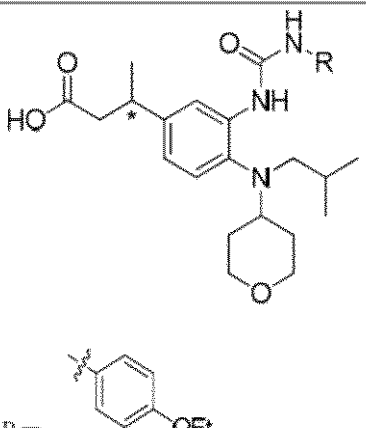
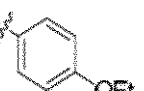
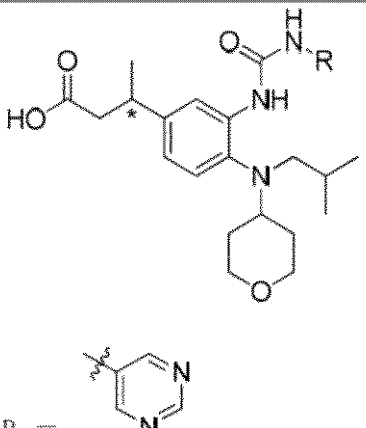
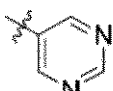
40

9 5 9	 R = 	3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - フェノキシフェニル) ウレイド) フェニル) ブタン酸
9 6 0	 R = 	3 - (3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ブタン酸
9 6 1	 R = 	3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレイド) フェニル) ブタン酸

10

20

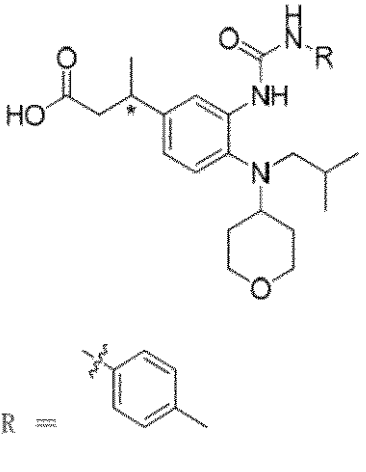
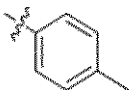
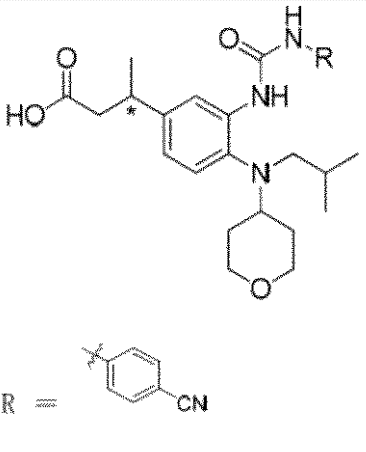
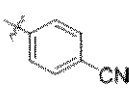
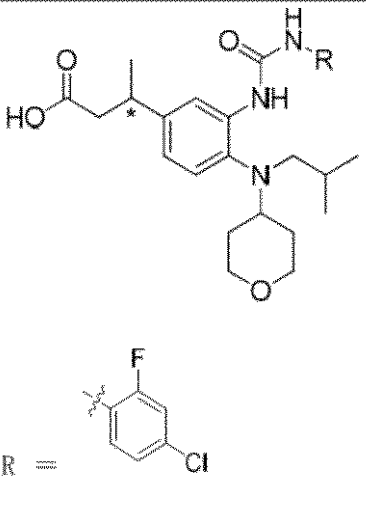
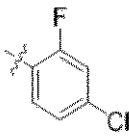
30

9 6 2	 R = 	3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - フェノキシフェニル) ウレイド) フェニル) ブタン酸
9 6 3	 R = 	3 - (3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ブタン酸
9 6 4	 R = 	3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレイド) フェニル) ブタン酸

10

20

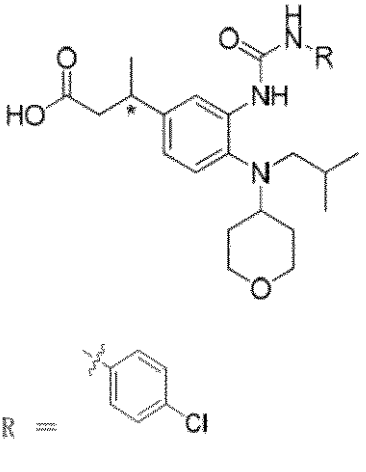
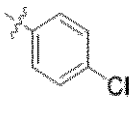
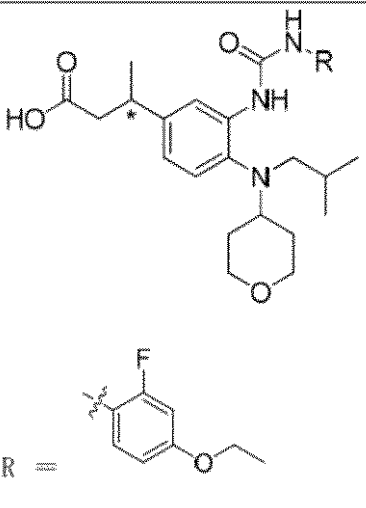
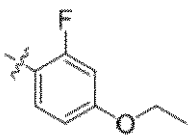
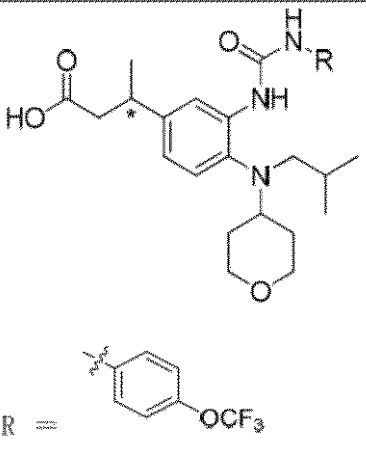
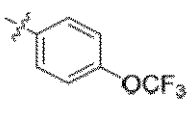
30

9 6 5	 R = 	3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ブタン酸
1 0 1 3	 R = 	3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ブタン酸
1 0 1 4	 R = 	3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ブタン酸

10

20

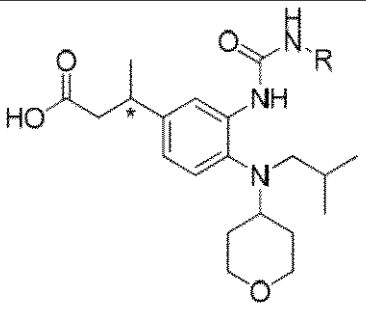
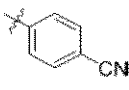
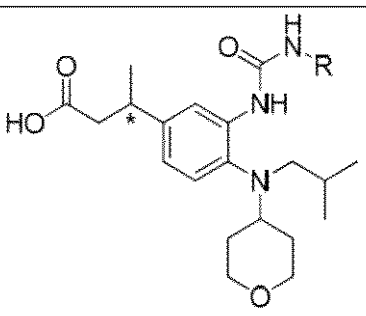
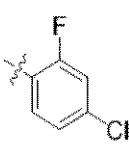
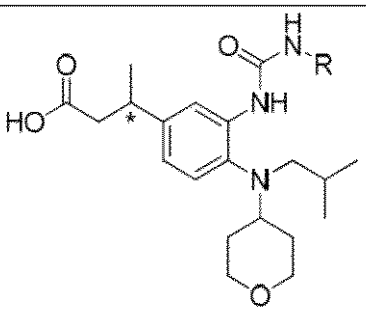
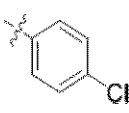
30

1015	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸
1016	 R = 	3-(3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸
1017	 R = 	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

10

20

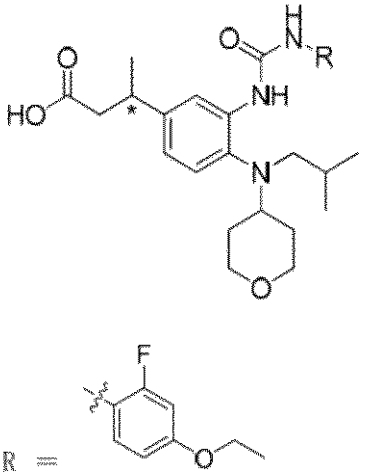
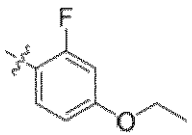
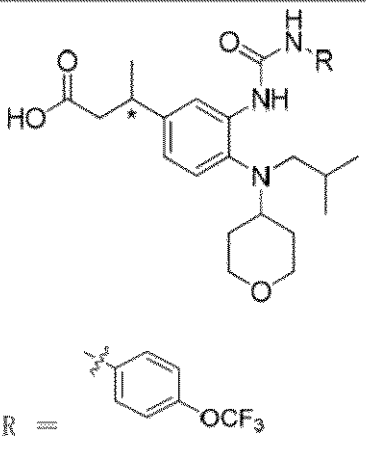
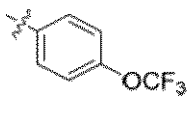
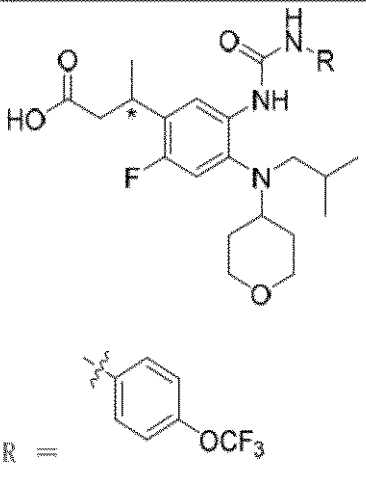
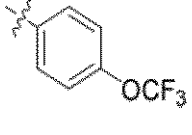
30

1018	 R = 	3-(3-(3-(4-シア ノフェニル)ウレイド)-4 -(イソブチル(テトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン 酸
1019	 R = 	3-(3-(3-(4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-(イソブチ ル(テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イル)アミノ)フ ェニル)ブタン酸
1020	 R = 	3-(3-(3-(4-クロ ロフェニル)ウレイド)-4 -(イソブチル(テトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン 酸

10

20

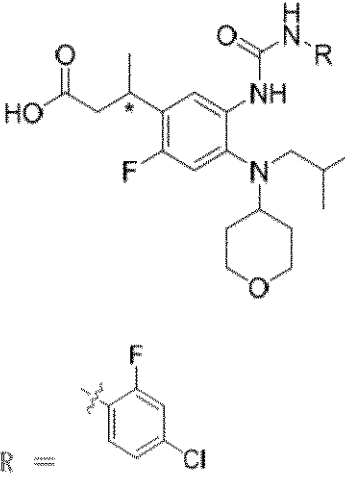
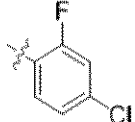
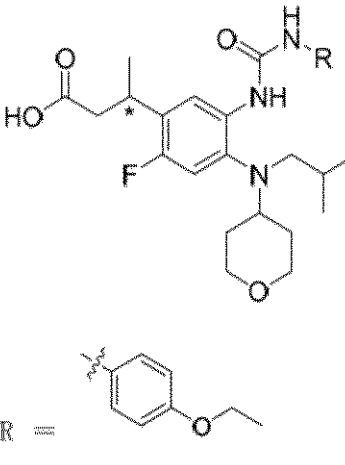
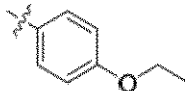
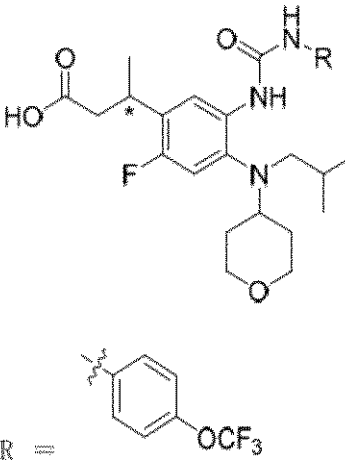
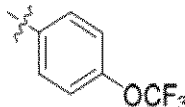
30

1021	 R = 	3-(3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸
1022	 R = 	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸
1023	 R = 	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

10

20

30

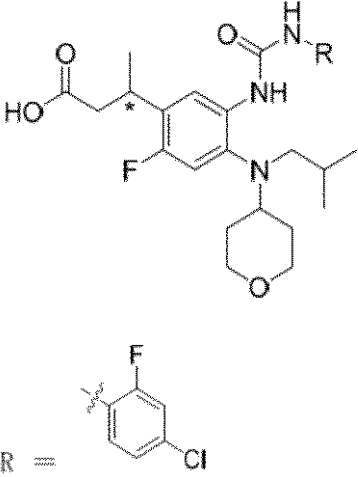
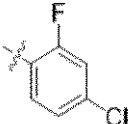
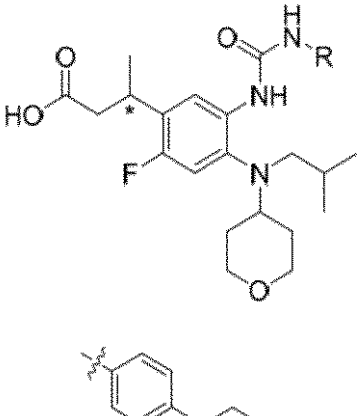
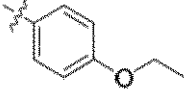
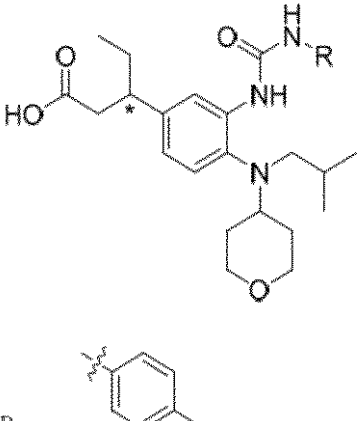
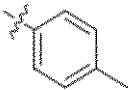
1024	 R = 	3- (5- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -2-フルオロフェニル) ブタン酸
1025	 R = 	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -5- (3- (4-エトキシフェニル) ウレイド) -2-フルオロフェニル) ブタン酸
1026	 R = 	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -2-フルオロ-5- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) フェニル) ブタン酸

10

20

30

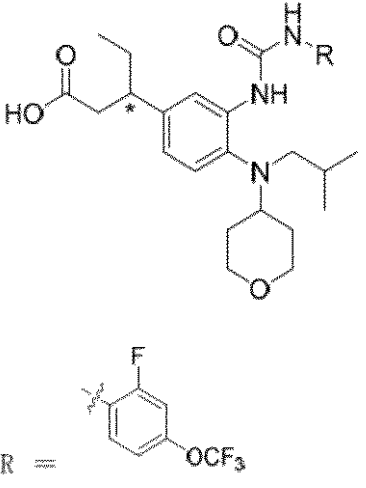
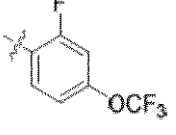
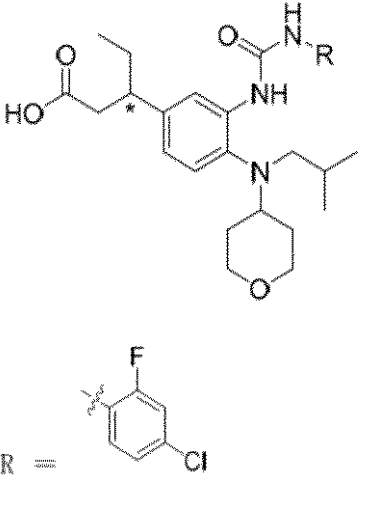
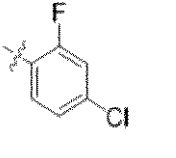
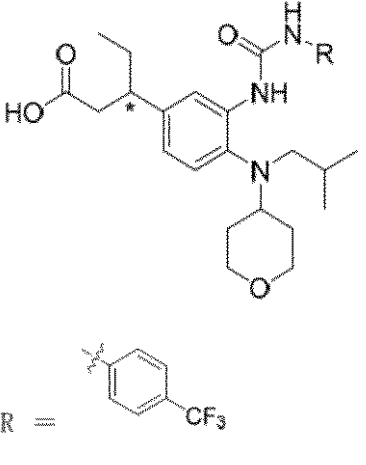
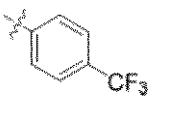
40

1027	 R = 	3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸
1028	 R = 	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ブタン酸
1029	 R = 	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

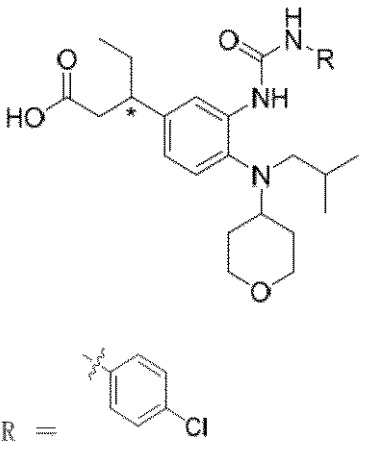
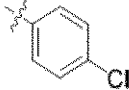
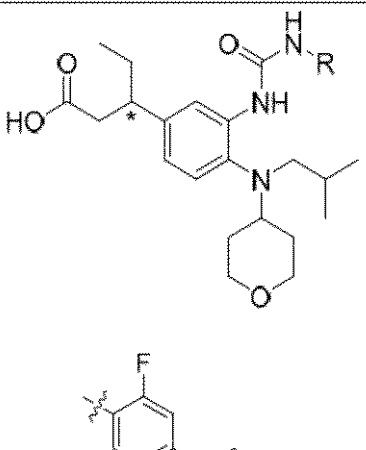
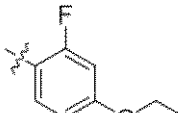
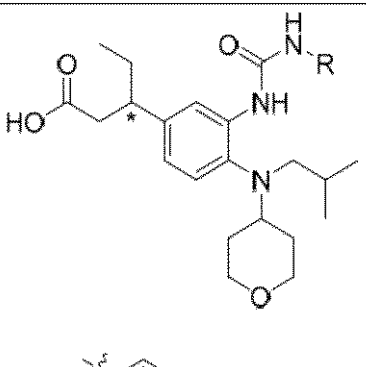
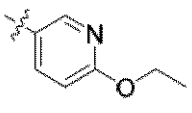
1030	 R = 	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
1031	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸
1032	 R = 	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

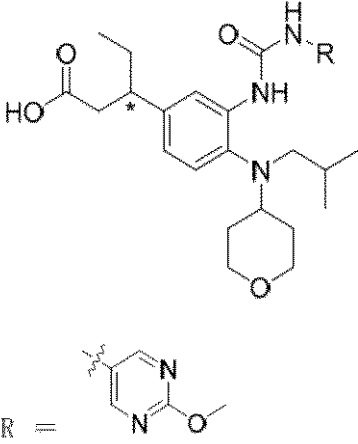
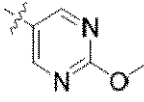
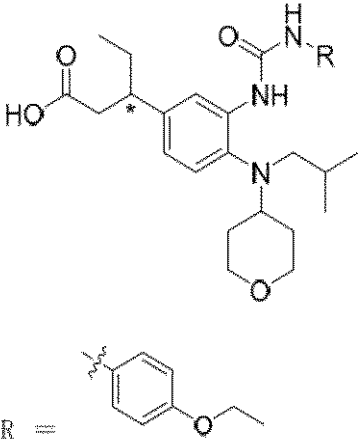
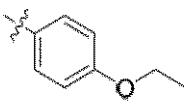
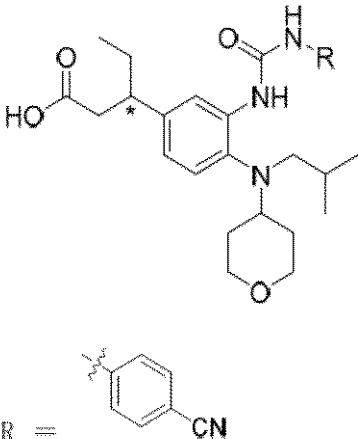
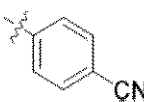
40

1033	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸
1034	 R = 	3-(3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸
1035	 R = 	3-(3-(3-(6-エトキシピリジン-3-イル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

10

20

30

1036	 R = 	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
1037	 R = 	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸
1038	 R = 	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

10

20

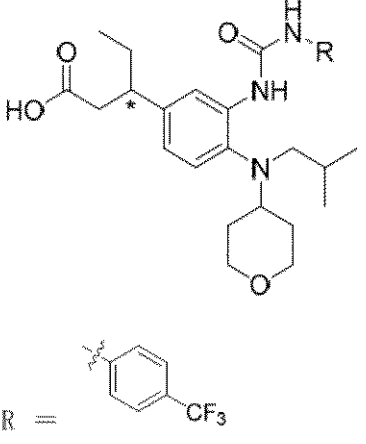
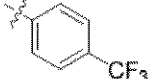
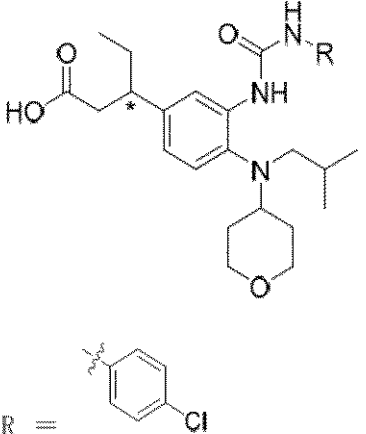
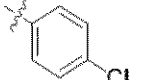
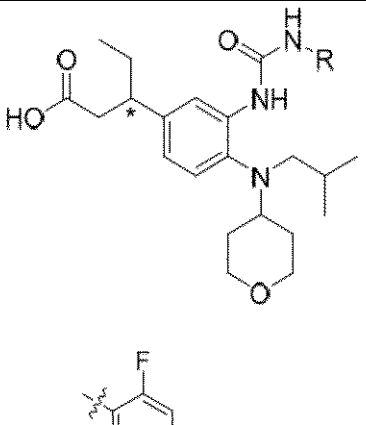
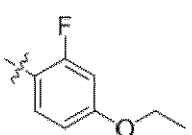
30

1039	R =	3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
1040	R =	3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
1041	R =	3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

10

20

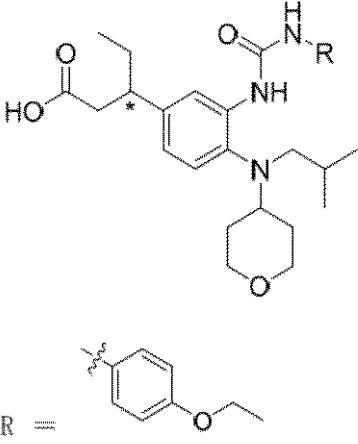
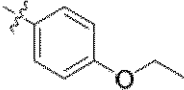
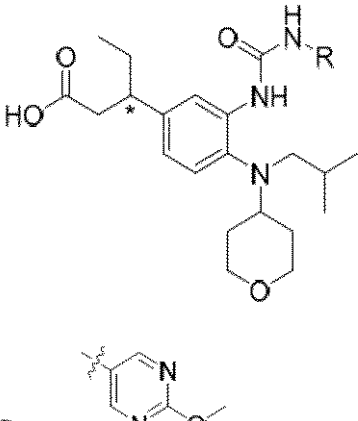
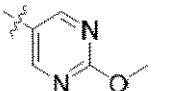
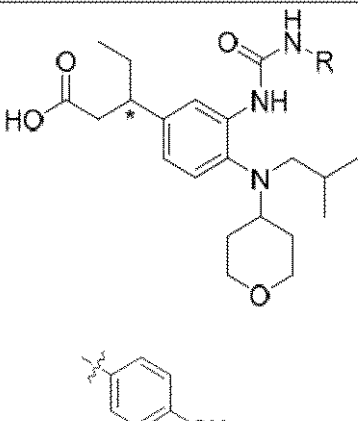
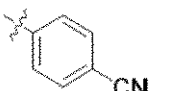
30

1042	 R = 	3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
1043	 R = 	3- (3- (3- (4-クロロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
1044	 R = 	3- (3- (3- (4-エトキシ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

10

20

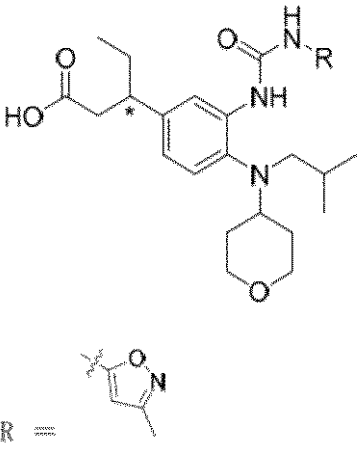
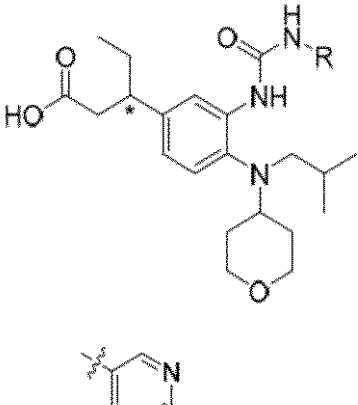
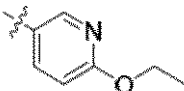
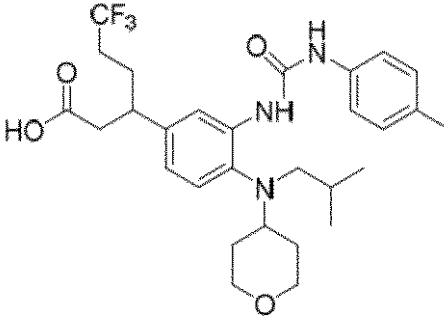
30

1045	 R = 	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸
1046	 R = 	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
1047	 R = 	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

10

20

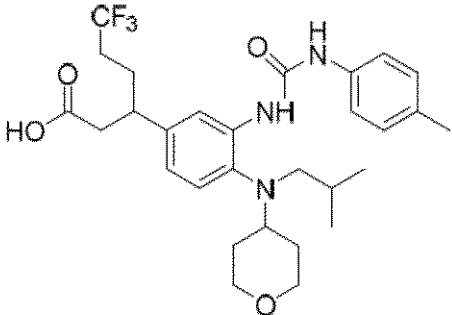
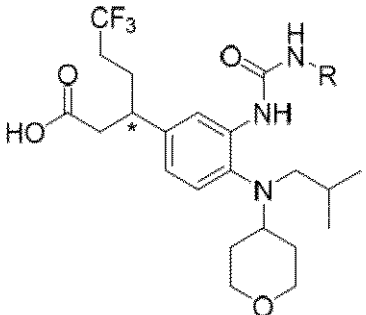
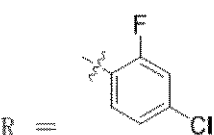
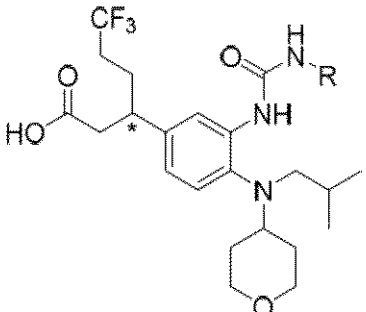
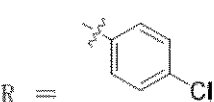
30

1048	 R = 	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
1049	 R = 	3-(3-(3-(6-エトキシピリジン-3-イル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸
1050		6,6,6-トリフルオロ-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ヘキサン酸(エナンチオマー1)

10

20

30

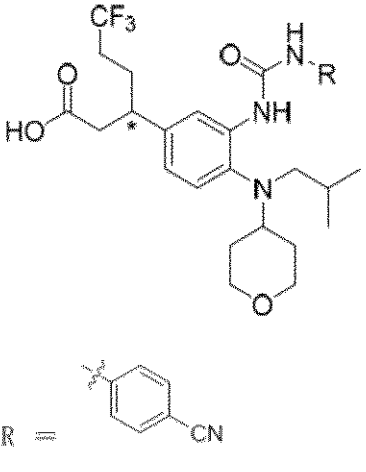
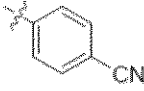
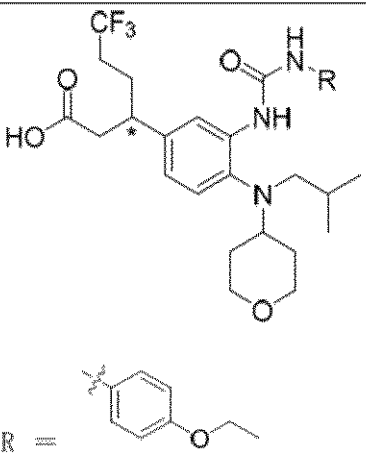
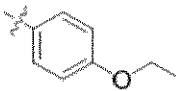
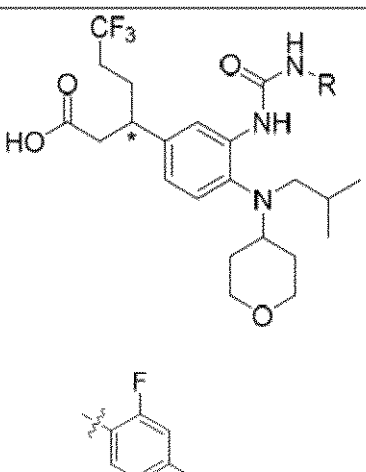
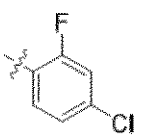
1050		6, 6, 6-トリフルオロ 3-(4-(イソブチル(テ トラヒドロ-2H-ピラン- 4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ヘキサノ酸(エ ナンチオマー2)
1052	  R =	3-(3-(3-(4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-(イソブチ ル(テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イル)アミノ)フ ェニル)-6, 6, 6-トリ フルオロヘキサノ酸
1053	  R =	3-(3-(3-(4-クロ ロフェニル)ウレイド)-4 -(イソブチル(テトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6, 6, 6-トリフルオロヘキサ ノ酸

10

20

30

40

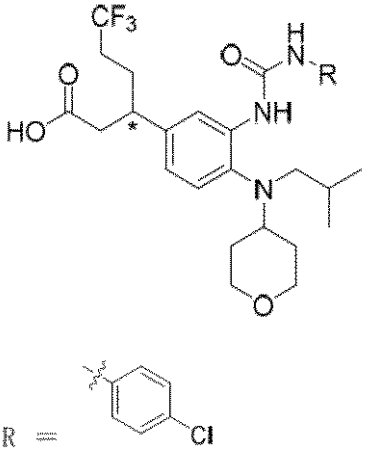
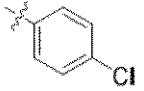
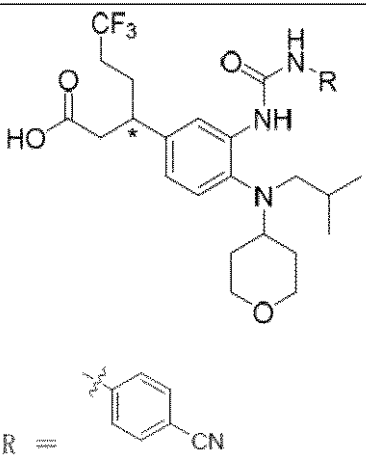
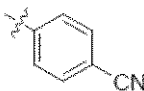
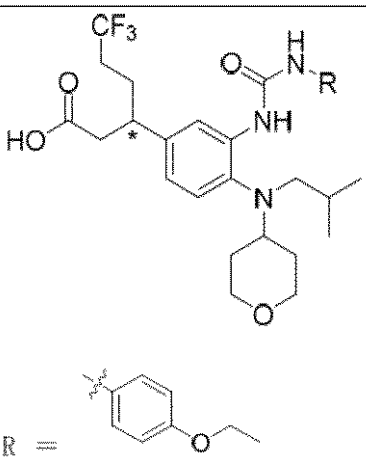
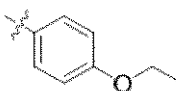
1054	 R = 	3-(3-(3-(4-シア ノフェニル)ウレイド)-4 -(イソブチル(テトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6, 6,6-トリフルオロヘキサ ン酸
1055	 R = 	3-(3-(3-(4-エト キシフェニル)ウレイド)-4 -(イソブチル(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6 ,6,6-トリフルオロヘキ サン酸
1057	 R = 	3-(3-(3-(4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-(イソブチ ル(テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イル)アミノ)フ ェニル)-6,6,6-トリ フルオロヘキサン酸

10

20

30

40

1058	 R = 	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサノ酸
1059	 R = 	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサノ酸
1060	 R = 	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサノ酸

10

20

30

40

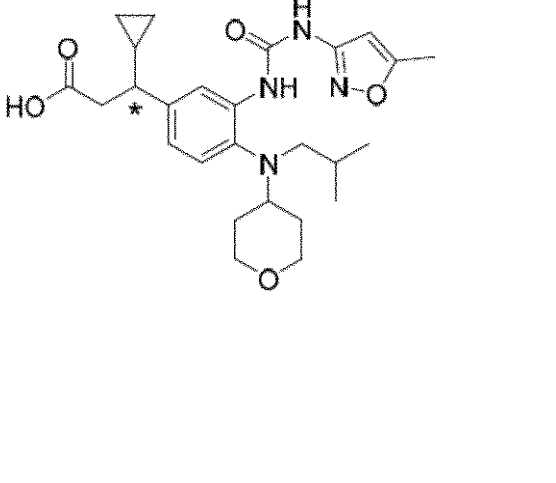
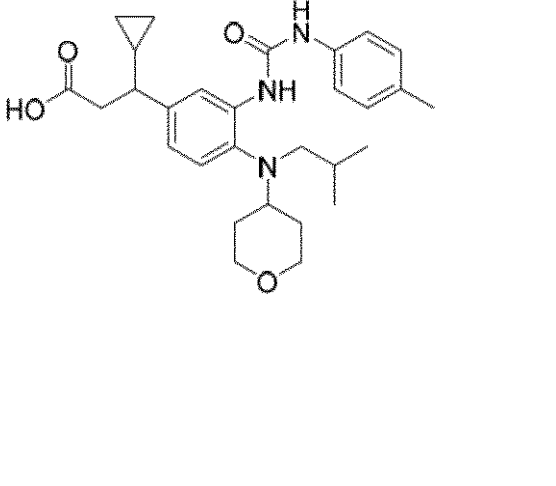
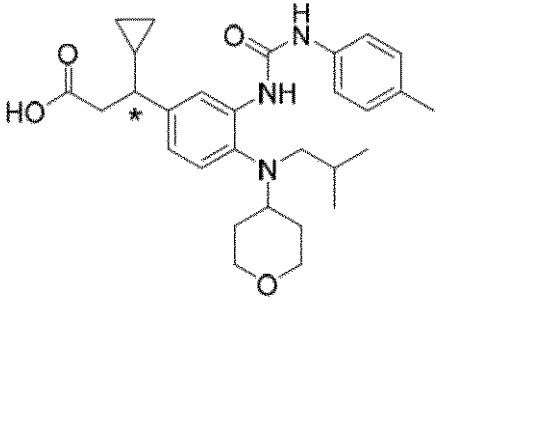
1198		(+/-) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - シクロプロピルプロパン酸
1199		3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - シクロプロピルプロパン酸
1200		(+/-) - 3 - シクロプロピル - 3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) プロパン酸

10

20

30

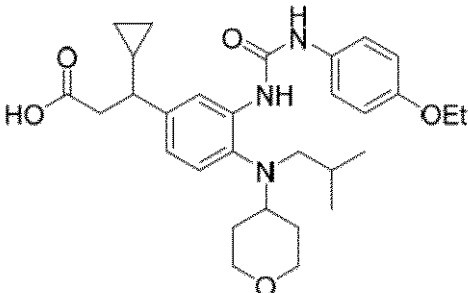
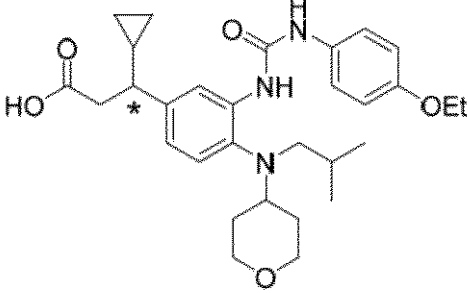
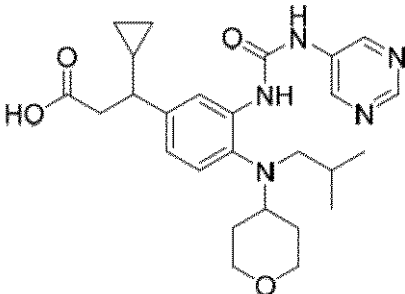
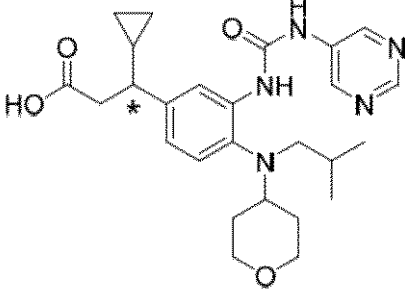
40

1201		3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)プロパン酸
1202		(+/-) - 3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸
1203		3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

10

20

30

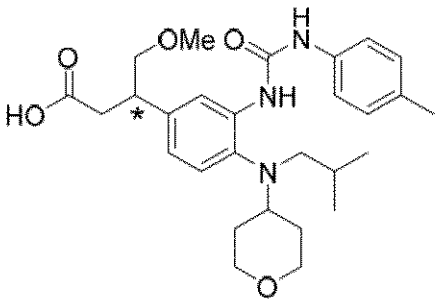
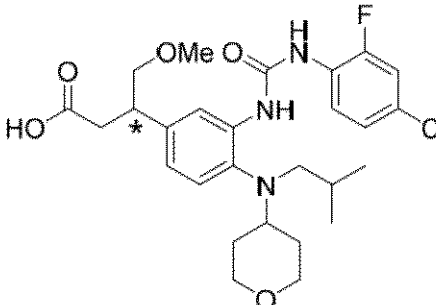
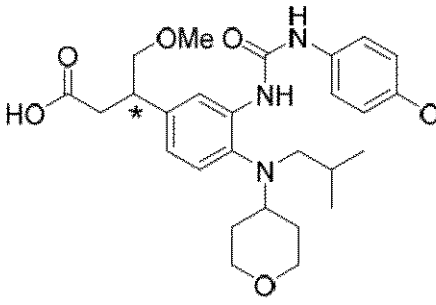
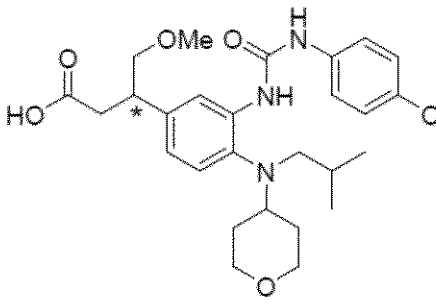
1204		(+/-) - 3 - シクロプロ ピル - 3 - (3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイ ド) - 4 - (イソブチル (テ トラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) プロパン酸
1205		3 - シクロプロピル - 3 - (3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) プロパン酸
1206		(+/-) - 3 - シクロプロ ピル - 3 - (4 - (イソブチ ル (テトラヒドロ - 2 H - ピ ラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレイド) フェニル) プロパン酸
1207		3 - シクロプロピル - 3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレイド) フェニル) プロパン酸

10

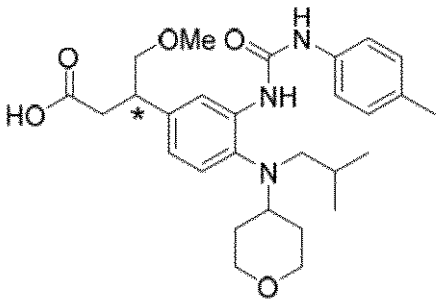
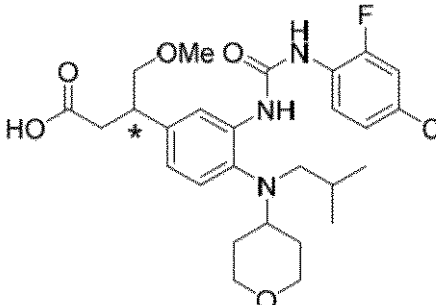
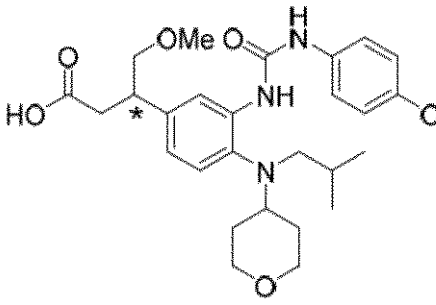
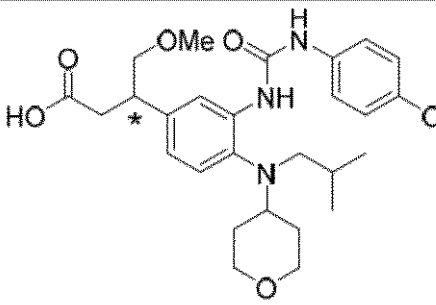
20

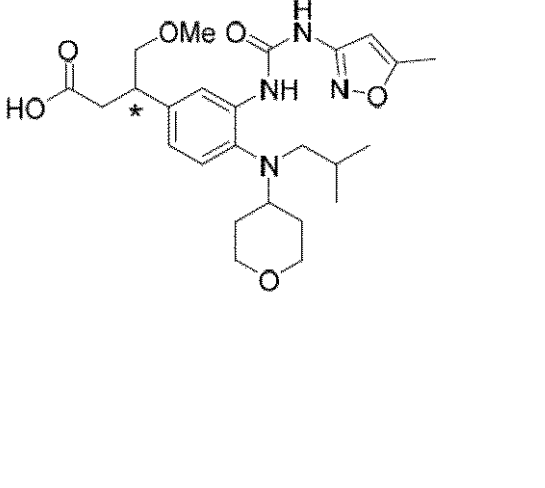
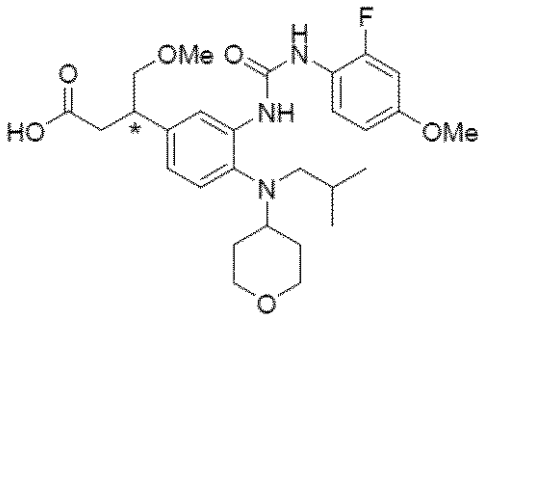
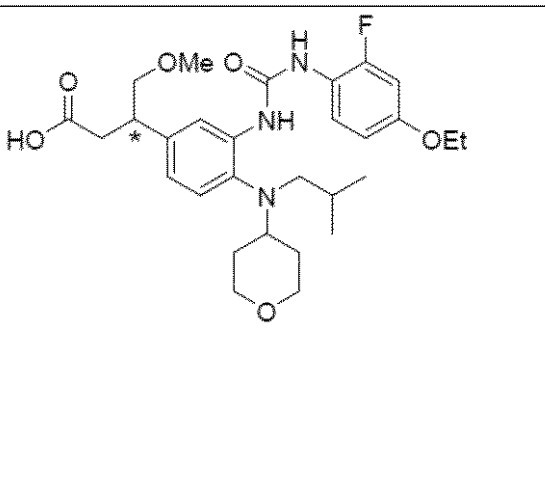
30

40

1 2 0 9		3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸	10
1 2 1 0		3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸	20
1 2 1 1		3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸	30
1 2 1 2		3- (3- (3- (4-エトキシフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸	40

1 2 1 3		3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸	10
1 2 1 4		3- (3- (3- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸	20
1 2 1 5		3- (3- (3- (4-エトキシ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸	30

1 2 1 6		3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸	10
1 2 1 7		3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸	20
1 2 1 8		3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸	30
1 2 1 9		3- (3- (3- (4-エトキシフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸	40

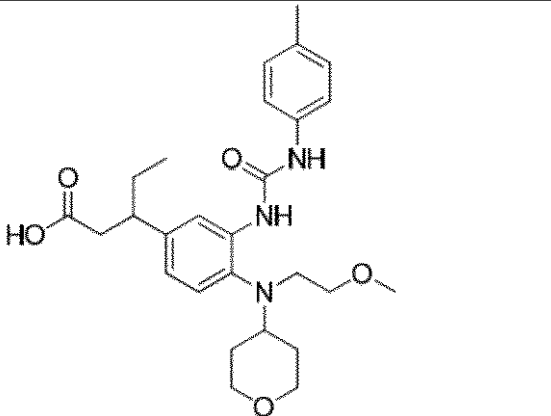
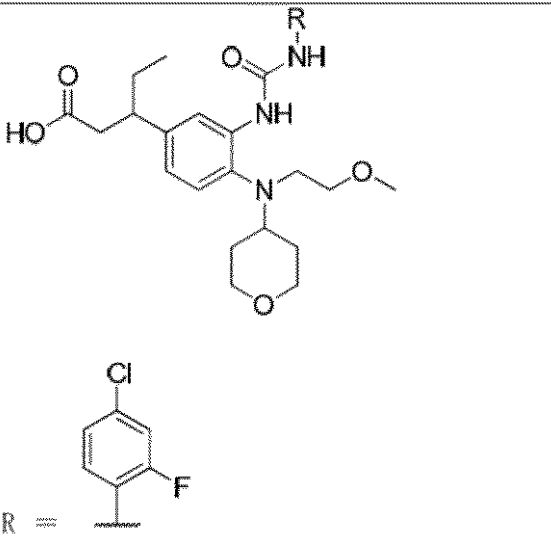
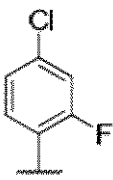
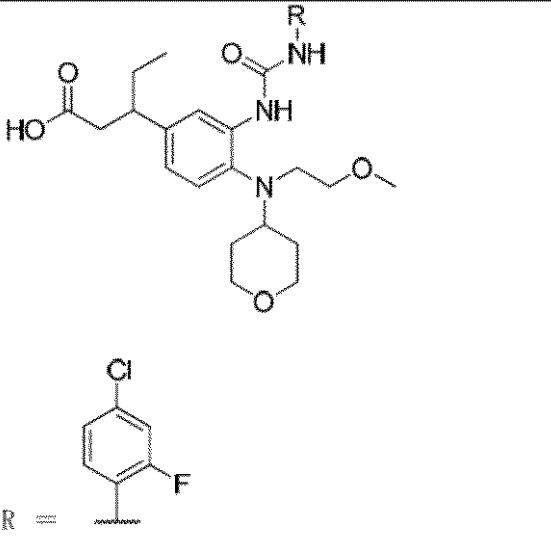
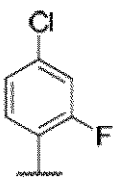
1 2 2 0		3-(4-(isobutyl(4-methoxyphenyl)amino)-4-methoxyphenyl)-4-methoxyphenyl-3-ureidobenzoic acid
1 2 2 1		3-(3-(3-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)ureido)-4-(isobutyl(4-methoxyphenyl)amino)phenyl)-4-methoxyphenyl-3-ureidobenzoic acid
1 2 2 2		3-(3-(3-(4-ethoxy-2-fluorophenyl)ureido)-4-(isobutyl(4-ethoxyphenyl)amino)phenyl)-4-ethoxyphenyl-3-ureidobenzoic acid

10

20

30

40

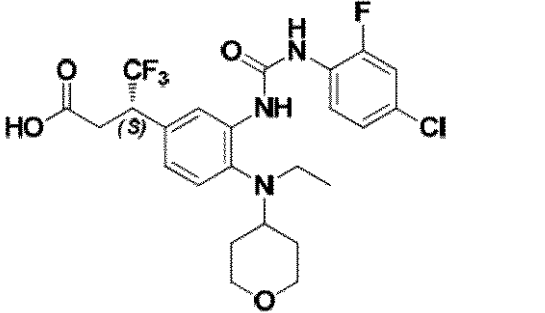
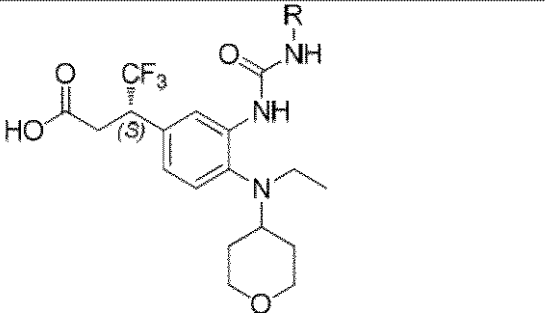
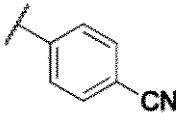
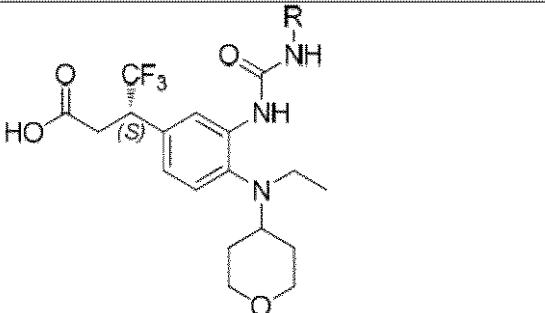
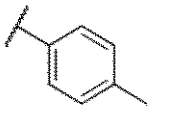
1 2 6 4		3- (4- ((2-メトキシ エチル) (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミ ノ) -3- (3- (p-トリ ル) ウレイド) フェニル) ペ ンタン酸
1 2 6 5	 R = 	3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- ((2-メ トキシエチル) (テトラヒド ロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタ ン酸
1 2 6 6	 R = 	3- (3- (3- (4-クロ ロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- ((2-メ トキシエチル) (テトラヒド ロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタ ン酸

10

20

30

40

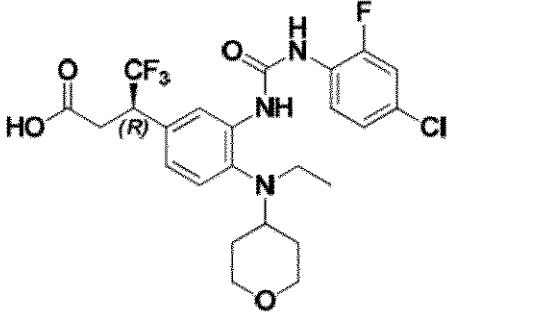
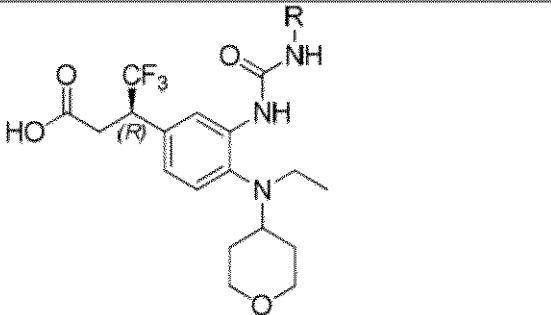
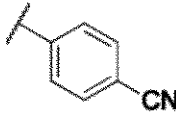
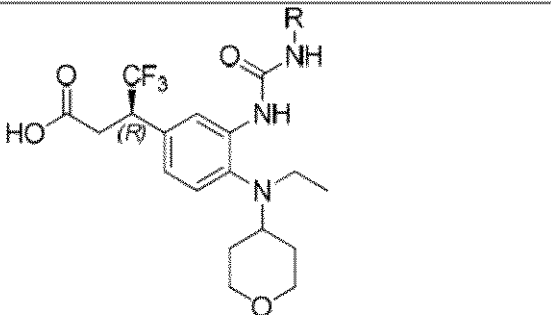
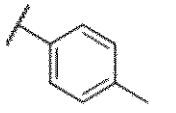
1 2 6 7		(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸
1 2 6 8	 R = 	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸
1 2 6 9	 R = 	(S) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸

10

20

30

40

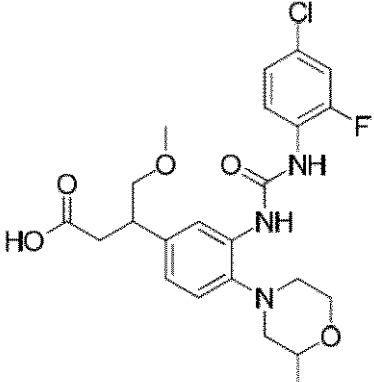
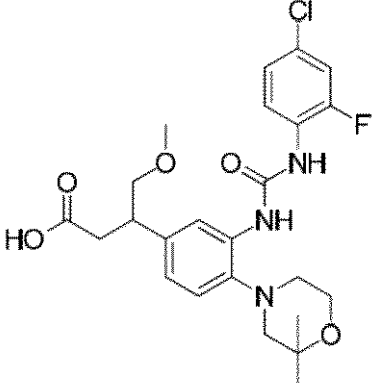
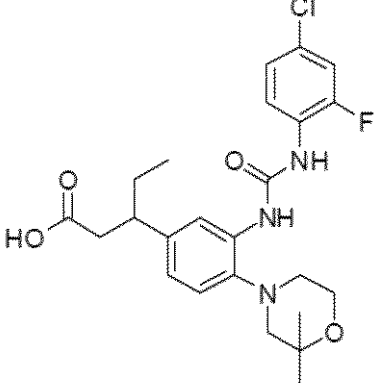
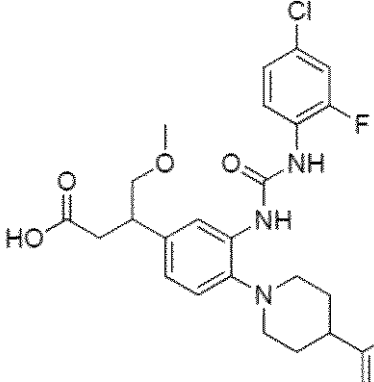
1 2 7 0		(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸
1 2 7 1	 R = 	(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸
1 2 7 2	 R = 	(R) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン酸

10

20

30

40

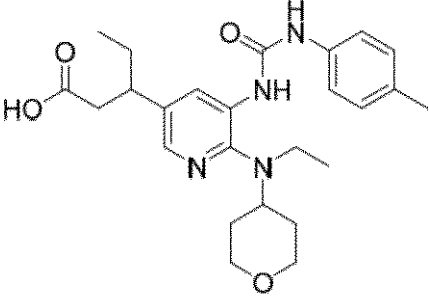
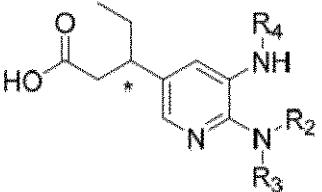
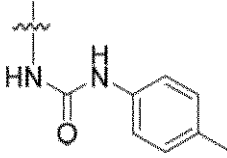
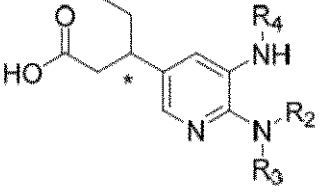
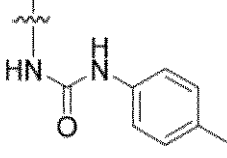
1 3 1 4		3-(3-(3-(4-クロ ロー2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-(2-メチ ルモルホリノ)フェニル)- 4-メトキシブタン酸
1 3 1 8		3-(3-(3-(4-クロ ロー2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-(2,2- ジメチルモルホリノ)フェニ ル)-4-メトキシブタン酸
1 3 2 2		3-(3-(3-(4-クロ ロー2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-(2,2- ジメチルモルホリノ)フェニ ル)ペンタン酸
1 3 5 7		3-(3-(3-(4-クロ ロー2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-(4-フェ ニルピペリジン-1-イル) フェニル)-4-メトキシブ タン酸

10

20

30

40

1377		(+/-) 3-(6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(3-(p-トリル)ウレイド)ピリジン-3-イル)ペンタン酸	10
1385	 $R_2 = \text{エチル}$ $R_3 = \text{テトラヒドロピラン-4-イル}$ $R_4 =$ 	3-(6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(3-(p-トリル)ウレイド)ピリジン-3-イル)ペンタン酸	20
1386	 $R_2 = \text{エチル}$ $R_3 = \text{テトラヒドロピラン-4-イル}$ $R_4 =$ 	3-(6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(3-(p-トリル)ウレイド)ピリジン-3-イル)ペンタン酸	30 40

【0051】

別の実施態様において、本発明は、1つまたはそれ以上の本開示の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、もしくはその溶媒和物を含む組成物を提供する。

【0052】

別の態様において、本開示は、式Iの範囲内にある例示される実施例から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0053】

別の実施態様において、本開示の化合物は、ヒト IDO の IC_{50} 値 $> 50 \text{ nM}$ を有する。別の実施態様において、本開示の化合物は、ヒト IDO の IC_{50} 値 $\leq 50 \text{ nM}$ を有する。別の実施態様において、本開示の化合物は、ヒト IDO の IC_{50} 値 $< 5 \text{ nM}$ を有する。

【0054】

II. 本発明の他の実施態様

別の実施態様において、本発明は、1つまたはそれ以上の本発明の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、もしくはその溶媒和物を含む組成物を提供する。

10

【0055】

別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体、ならびに少なくとも1つの本発明の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、もしくはその溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0056】

別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体、ならびに治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、もしくはその溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0057】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、もしくはその溶媒和物を製造するための方法を提供する。

20

【0058】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、もしくはその溶媒和物を製造するための中間体を提供する。

【0059】

別の実施態様において、本発明は、様々なタイプの癌、ウイルス感染症および／または自己免疫疾患の治療および／または予防方法であって、このような治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の1つまたはそれ以上の本発明の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、もしくはその溶媒和物を単独で、または適宜、別の本発明の化合物および／または少なくとも1つの他のタイプの治療剤、例えば、化学療法薬またはシグナル伝達因子阻害剤と組み合わせて投与することを特徴とする方法を提供する。

30

【0060】

別の実施態様において、本発明は、治療における使用のための、本発明の化合物、および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、もしくはその互変異性体を提供する。

【0061】

別の実施態様において、本発明は、治療における同時に、別々に、または連続して使用するための、本発明の化合物、および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、もしくはその互変異性体、ならびにさらなる治療剤の組み合わせた製造を提供する。

40

【0062】

別の実施態様において、本発明は、IDOの酵素活性に関連する複数の疾患または障害の治療および／または予防において、同時に、別々に、または連続して使用するための、本発明の化合物、および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、もしくはその互変異性体、ならびにさらなる治療剤の組み合わせた製造を提供する。

【0063】

別の実施態様において、本発明は、IDOの酵素活性に感受性を有する医学的状态に罹っているか、または罹りやすい患者の治療方法を提供する。多くの医学的状态を治療する

50

ことができる。前記方法は、前記患者に、本明細書に記載の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体、もしくはその互変異性体を含む組成物の治療上の有効量を投与することの特徴とする。例えば、本明細書に記載の化合物は、ウイルス感染症、増殖性疾患（例えば、癌）、および自己免疫疾患を治療し、または予防するために用いられうる。

【0064】

III. 治療適用

本発明の化合物および医薬組成物は、IDOの酵素活性に感受性を有する疾患または障害のいずれかを治療し、または予防するのに有用である。これらには、ウイルスおよびその他の感染症（例えば、皮膚感染症、GI感染症、尿路感染症、尿生殖器感染症、全身感染症）、増殖性疾患（例えば、癌）、および自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、ループス）が含まれる。前記化合物および医薬組成物は、動物、好ましくは、哺乳類（例えば、家畜動物、ネコ、イヌ、マウス、ラット）、より好ましくは、ヒトに投与されうる。いずれの投与方法が前記化合物または医薬組成物を患者に投与するために用いられてもよい。ある実施態様において、前記化合物または医薬組成物は、経口で投与される。他の実施態様において、前記化合物または医薬組成物は、非経口で投与される。

【0065】

本発明の化合物は、酵素インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）の活性を調節することができる。用語「調節する」は、酵素または受容体の活性を増加させるか、または減少させる能力を意味するものとされる。よって、本発明の化合物は、前記酵素を1つまたはそれ以上の本明細書に記載の化合物または組成物のいずれかと接触させることによってIDOを調節する方法で用いることができる。ある実施態様において、本発明の化合物は、IDOの阻害剤として作用することができる。さらなる実施態様において、本発明の化合物は、調節する（例えば、阻害する）量の本発明の化合物を投与することによって、酵素の調節を必要とする細胞または個体におけるIDO活性を調節するために用いることができる。

【0066】

本発明の化合物は、酵素インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）の活性を阻害することができる。例えば、本発明の化合物は、阻害する量の本発明の化合物を投与することによって、酵素の調節を必要とする細胞または個体におけるIDO活性を阻害するために用いることができる。

【0067】

本発明は、さらに、IDOを発現する細胞を含む系、例えば、組織、生存している生物、または細胞培養物におけるトリプトファンの分解を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、本明細書で提供される化合物または組成物の有効な量を投与することによって、哺乳類における細胞外トリプトファンレベルを変化させる（例えば、増加させる）方法を提供する。トリプトファンレベルおよびトリプトファン分解の測定方法は当該技術分野で周知である。

【0068】

本発明は、さらに、本明細書に記載の化合物または組成物の有効な量を患者に投与することによって患者における免疫抑制（例えば、IDO介在の免疫抑制）を阻害する方法を提供する。IDO介在の免疫抑制は、例えば、癌、腫瘍成長、転移、ウイルス感染、およびウイルス複製に関連している。

【0069】

本発明は、さらに、個体（例えば、患者）のIDO活性または発現（異常な活性および／または過剰発現を含む）に関連する疾患の治療方法であって、このような治療を必要とする個体に、治療上の有効な量または用量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与することの特徴とする方法を提供する。前記疾患の例には、IDO酵素の発現または活性（例えば、過剰発現または異常な活性）に直接または間接に関連する疾患、障害、病気のいずれもが含まれうる。IDO関連疾患にはまた、酵素活性を調節することによって予防

10

20

30

40

50

し、軽減し、または治癒することができる疾患、障害または病気のいずれもが含まれる。I D O 関連疾患の例としては、癌、ウイルス感染症（例えば、H I V 感染、H C V 感染）、うつ、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病およびハンチントン病）、外傷、加齢性白内障、臓器移植（例えば、臓器移植の拒絶反応）、および自己免疫疾患（喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、アレルギー性炎症、炎症性腸疾患、乾癬および全身性エリテマトーデスを含む）が挙げられる。

【0070】

本明細書で用いられるように、用語「細胞」は、インビトロ、エクスピボまたはインビボである細胞を意味するものとされる。ある実施態様において、エクスピボ細胞は、哺乳類などの生物から取り出された組織試料の一部でありうる。ある実施態様において、インビボ細胞は、細胞培養における細胞でありうる。ある実施態様において、インビボ細胞は、哺乳類などの生物中で生存している細胞である。

10

【0071】

本明細書で用いられるように、用語「接触させる」は、インビトロ系またはインビボ系において、示される部分をくっつけることを意味する。例えば、I D O 酵素を本発明の化合物と「接触させる」ことには、本発明の化合物を、I D O を有する個体または患者（例えば、ヒト）に投与すること、ならびに例えば、本発明の化合物を、I D O 酵素を含有する細胞調製物または精製した調製物を含む試料に取り込むことが含まれる。

【0072】

用語「I D O 阻害剤」は、インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ（I D O）の活性を阻害し、それにより I D O 介在の免疫抑制を逆転させることができる薬剤を意味する。前記 I D O 阻害剤は、I D O 1 および／または I D O 2（I N D O L 1）を阻害する。I D O 阻害剤は、可逆性または不可逆性 I D O 阻害剤であってもよい。「可逆性 I D O 阻害剤」は、触媒部位または非触媒部位のいずれかで I D O 酵素活性を可逆的に阻害する化合物であり、「不可逆性 I D O 阻害剤」は、I D O 酵素活性を不可逆的に破壊する化合物である。

20

【0073】

本発明の化合物で治療されうる癌のタイプとしては、以下に限定されないが、脳癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巣癌、乳癌、胃癌、膵癌、前立腺癌、大腸癌、血液癌、肺癌および骨癌が挙げられる。このような癌のタイプの例としては、神経芽細胞腫、腸癌（例えば、直腸癌、大腸癌、家族性大腸ポリポーシス癌および遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌）、食道癌、陰唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、腎癌、腎実質癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、膵癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、泌尿器癌、メラノーマ、脳腫瘍（例えば、神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢神経外胚葉性腫瘍）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病（A L L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、成人 T 細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（D L B C L）、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜メラノーマ、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、および形質細胞腫が挙げられる。

30

40

【0074】

よって、別の実施態様によれば、本発明は、自己免疫疾患の治療方法であって、それが必要とする患者に本発明の化合物または組成物を提供することを特徴とする方法を提供する。このような自己免疫疾患の例として、以下に限定されないが、膠原病、例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シャープ症候群（Sharp's syndrome）、クレスト症候群（石灰沈着、レイノー現象、下部食道拡張、手指皮膚硬化、毛細血管拡張症）、皮膚筋炎、血管炎（モーバス・ウェゲナー症候群）およびシェーグレン症候群など、腎疾患、例えば、グッドパスチャー症候群、急速進行性糸球体腎炎および膜性増殖性糸球体腎炎 I I 型、内分泌疾患、例えば、I 型糖尿病、自己免疫性多腺性内分泌不全症・カンジダ症・

50

外胚葉ジストロフィー（A P E C E D）、自己免疫性副甲状腺機能亢進症、悪性貧血、性腺機能不全、突発性モーバス・アディソン病、甲状腺機能亢進症、橋本甲状腺炎および原発性粘液水腫など、皮膚疾患、例えば、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、妊娠性疱疹、表皮水疱症および多形紅斑など、肝疾患、例えば、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性胆管炎、自己免疫性肝炎1型、自己免疫性肝炎2型、原発性硬化性胆管炎、神経疾患、例えば、多発性硬化症、重症筋無力症、ランバート・イートン筋無力症症候群、後天性神経性筋強直症、ギラン・バレー症候群（ミラー・フィッシャー症候群）、ステイフ・マン症候群、小脳変性症、運動失調、オプソクロヌス、感覚性ニューロパチーおよびアカラシアなど、血液疾患、例えば、自己免疫性溶血性貧血、突発性血小板減少性紫斑病（M o r b u s W e r l h o f）など、自己免疫の反応に関連する感染症、例えば、A I D S、マラリアおよびシャガス病などが挙げられる。

10

【0075】

1つまたはそれ以上のさらなる医薬薬剤または治療方法、例えば、抗ウイルス薬、化学療法薬または他の抗癌剤、免疫賦活薬、免疫抑制剤、放射線照射、抗腫瘍および抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法（例えば、I L 2 および G M - C S F）、および／またはチロシンキナーゼ阻害剤は、必要に応じて、I D O 関連疾患、障害または病気の治療のために本発明の化合物と組み合わせて用いることもできる。前記薬剤は、単一製剤中で本発明の化合物と合わせることができ、あるいは前記薬剤は、別々の製剤として同時に、または連続して投与することもできる。

【0076】

適する化学療法薬または他の抗癌剤としては、例えば、アルキル化薬（下記に限定されないが、ナイトロジェンマスタード、エチルイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソ尿素およびトリアゼンを含む）、例えば、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（シトキサン（登録商標））、イホスファミド、メルファラン、クロランブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、およびテモゾロマイドが挙げられる。

20

【0077】

メラノーマの治療において、本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適する薬剤としては、ダカルバジン（D T I C）（必要に応じて、カルムスチン（B C N U）およびシスプラチンなどの他の化学療法薬とともに）；D T I C、B C N U、シスプラチンおよびタモキシフェンからなる「ダートマス投薬計画（Dartmouth regimen）」；シスプラチン、ビンブラスチン、およびD T I Cの組み合わせ、テモゾロマイドまたはヤーボイ（登録商標）が挙げられる。本発明による化合物はまた、メラノーマの治療において、インターフェロンアルファ、インターロイキン2、および腫瘍壊死因子（T N F）などのサイトカインを含む免疫治療剤と組み合わせてもよい。

30

【0078】

本発明の化合物はまた、メラノーマの治療において、ワクチン治療と組み合わせて用いられてもよい。抗メラノーマワクチンは、ポリオ、麻疹、およびムンプスなどのウイルスによって引き起こされる疾患を予防するために用いられる抗ウイルスワクチンに何らかの形で類似している。弱めたメラノーマ細胞またはメラノーマ細胞の一部（抗原と呼ばれる）を患者に注入して体の免疫系を刺激してメラノーマ細胞を破壊しうる。

40

【0079】

腕または脚に局限するメラノーマはまた、温熱患肢灌流技術を用いて、薬剤の組み合わせ（1つまたはそれ以上の本発明の化合物を含む）で処理されてもよい。この治療プロトコールは、罹患した肢の血液循環を残りの体から一時的に分離し、高用量の化学療法薬を前記肢に供給する動脈に注入し、それにより高用量を腫瘍部位に、内部の臓器を重篤な副作用を引き起こしうる用量に晒すことなく提供する。通常、該体液を102°～104°Fに温める。メルファランは、この化学療法で最も頻繁に用いられる薬物である。これは、腫瘍壊死因子（T N F）と称される別の薬剤とともに供給することができる。

50

【0080】

適する化学療法薬または他の抗癌剤としては、例えば、代謝拮抗剤（下記に限定されないが、葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類似体、プリン類似体およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含む）、例えば、メトトレキセート、5-フルオロウラシル、フロキシウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、およびゲムシタビンなどが挙げられる。

【0081】

適する化学療法薬または他の抗癌剤としては、さらに、例えば、一定の天然物およびそれらの誘導体（例えば、ビンカルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカインおよびエピドフィロトキシンなど）、例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ara-C、パクリタキセル（タキソール）、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン（特に、IFN- α ）、エトポシド、およびテニポシドが挙げられる。

【0082】

他の細胞毒性剤には、ナベルベン（navelbene）、CPT-11、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン（reloxafine）、およびドロロキサフィン（droloxafine）が含まれる。

【0083】

また、細胞毒性剤、例えば、エピドフィロトキシン（epidophyllotoxin）；抗悪性腫瘍酵素；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；白金配位錯体、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン；生物学的応答調節物質；成長阻害剤；抗ホルモン治療剤；ロイコポリン；テガフル；および造血成長因子なども適する。

【0084】

他の抗癌剤としては、抗体治療薬、例えば、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））など、共刺激分子に対する抗体、例えば、CTLA-4、4-1BBおよびPD-1など、またはサイトカイン（IL-10またはTGF- β ）に対する抗体が挙げられる。

【0085】

他の抗癌剤としては、免疫細胞の遊走を阻害する薬剤、例えば、ケモカイン受容体（CCR2およびCCR4を含む）に対するアンタゴニストが含まれる。

【0086】

他の抗癌剤としてはまた、免疫系を増強するもの、例えば、アジュバントまたは養子T細胞移入が挙げられる。

【0087】

抗癌ワクチンには、樹状細胞、合成ペプチド、DNAワクチンおよび組み換えウイルスが含まれる。

【0088】

本発明の医薬組成物には、必要に応じて、少なくとも1つのシグナル伝達阻害剤（STI）が含まれていてもよい。「シグナル伝達阻害剤」は、癌細胞の通常の機能におけるシグナル伝達経路の1つまたはそれ以上の致命的な工程を選択的に阻害し、それによりアポトーシスを引き起こす薬剤である。適するSTIとしては、下記に限定されないが：（i）bcr/ablキナーゼ阻害剤、例えば、STI571（グリベック（登録商標））；（ii）上皮細胞成長因子（EGF）受容体阻害剤、例えば、キナーゼ阻害剤（イレッサ（登録商標），SSI-774）および抗体（Imclone：C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)]、およびAbgenix：ABX-EGF）；（iii）her-2/neu受容体阻害剤、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（FTI）、例えば、L-744, 832 (Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995))；（iv）AktファミリーキナーゼまたはAkt経路の阻害剤、例えば、ラパマイシン（例えば、Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)を参照）；（v）細胞周期キナーゼ阻害剤、例えば、フラボピリドールおよびUCN-01

10

20

30

40

50

(例えば、Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)を参照) ; および (v i) フォスファチジルイノシトールキナーゼ阻害剤、例えば、L Y 2 9 4 0 0 2 (例えば、Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)を参照) が挙げられる。あるいは、少なくとも1つのS T Iおよび少なくとも1つのI D O阻害剤が別々の医薬組成物中であってもよい。本発明の具体的な実施態様において、少なくとも1つのI D O阻害剤および少なくとも1つのS T Iは、同時に、または連続して患者に投与されてもよい。すなわち、少なくとも1つのI D O阻害剤が最初に投与されてもよく、少なくとも1つのS T Iが最初に投与され、または少なくとも1つのI D O阻害剤および少なくとも1つのS T Iが同時に投与されてもよい。また、1つ以上のI D O阻害剤および／またはS T Iが用いられる場合、前記化合物はいずれの順番で投与されてもよい。

10

【0089】

本発明は、さらに、医薬的に許容される担体中に、少なくとも1つのI D O阻害剤を含み、適宜、少なくとも1つの化学療法薬を含んでいてもよく、適宜、少なくとも1つの抗ウイルス薬を含んでいてもよい、患者の慢性ウイルス感染症の治療のための医薬組成物を提供する。前記医薬組成物には、少なくとも1つの実証された(公知の)I D O阻害剤の他に、少なくとも1つの本発明のI D O阻害剤が含まれていてもよい。具体的な実施態様において、少なくとも1つの前記医薬組成物のI D O阻害剤は、式Iおよび(I I)の化合物からなる群から選択される。

【0090】

有効量の上記医薬組成物を投与することを特徴とする、患者における慢性ウイルス感染症の治療方法もまた提供される。

20

【0091】

本発明の具体的な実施態様において、少なくとも1つのI D O阻害剤および少なくとも1つの化学療法薬は、同時に、または連続して患者に投与されてもよい。すなわち、少なくとも1つのI D O阻害剤が最初に投与されてもよく、少なくとも1つの化学療法薬が最初に投与されてもよく、あるいは少なくとも1つのI D O阻害剤および少なくとも1つのS T Iが同時に投与されてもよい。また、1つ以上のI D O阻害剤および／または化学療法薬が用いられる場合、前記化合物はいずれの順番で投与されてもよい。同様に、いずれの抗ウイルス薬またはS T Iも、I D O阻害剤の投与に対していずれの時点で投与されてもよい。

30

【0092】

本発明の組み合わせ療法を用いて治療されうる慢性ウイルス感染症としては、以下に限定されないが、C型肝炎ウイルス(H C V)、ヒトパピローマウイルス(H P V)、サイトメガロウイルス(C M V)、単純ヘルペスウイルス(H S V)、エプスタイン・バーウイルス(E B V)、水痘帯状疱疹ウイルス、コクサッキーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(H I V)によって引き起こされる疾患が含まれる。特に、寄生虫感染(例えば、マラリア)が上記方法によって治療されてもよく、寄生虫症を治療することが知られている化合物が抗ウイルス薬の代わりに適宜加えられてもよい。

【0093】

なお別の実施態様において、少なくとも1つの本発明のI D O阻害剤を含む医薬組成物は、バルーン内視鏡またはステント置換後などの動脈再狭窄を予防するために患者に投与されてもよい。特定の実施態様において、前記医薬組成物には、さらに、少なくとも1つのタキサン(例えば、パクリタキセル(タキソール); 例えば、Scheller et al., Circulation, 110:810-814 (2004)を参照)が含まれる。

40

【0094】

本発明の化合物と組み合わせて用いられるものとされる適する抗ウイルス薬には、ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(N R T I)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(N N R T I)、プロテアーゼ阻害剤および他の抗ウイルス薬が含まれうる。

【0095】

適するN R T Iの例としては、ジドブジン(A Z T); ジダノシン(d d l); ザルシ

50

タビン (d d C) ; スタブジン (d 4 T) ; ラミブジン (3 T C) ; アバカビル (1 5 9 2 U 8 9) ; アデホビルジピボキシル [ビス (P O M) - P M E A] ; ロブカビル (B M S - 1 8 0 1 9 4) ; B C H - I 0 6 5 2 ; エムトリシタビン [(-) - F T C] ; ベータ - L - F D 4 (ベータ - L - D 4 Cとも呼ばれ、ベータ - L - 2' , 3' - ジクレオキシ - 5 - フルオロ - シチデンと称される) ; D A P D ((-) - ベータ - D - 2 , 6 - ジアミノ - プリンジオキソラン) ; およびロデノシン (F d d A) が挙げられる。典型的な適するNNRTIとしては、ネビラピン (B I - R G - 5 8 7) ; デラビルジン (B H A P , U - 9 0 1 5 2) ; エファビレンツ (D M P - 2 6 6) ; P N U - 1 4 2 7 2 1 ; A G - 1 5 4 9 ; M K C - 4 4 2 (1 - (エトキシ - メチル) - 5 - (1 - メチルエチル) - 6 - (フェニルメチル) - (2 , 4 (1 H , 3 H) - ピリミジンジオン) ; および (+) - カラノリド A (N S C - 6 7 5 4 5 1) およびBが挙げられる。典型的な適するプロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル (R o 3 1 - 8 9 5 9) ; リトナビル (A B T - 5 3 8) ; インジナビル (M K - 6 3 9) ; ネルフィナビル (A G - 1 3 4 3) ; アンプレナビル (1 4 1 W 9 4) ; ラジナビル (B M S - 2 3 4 4 7 5) ; D M P - 4 5 0 ; B M S - 2 3 2 2 6 2 3 ; A B T - 3 7 8 ; およびA G - 1 5 4 9が挙げられる。他の抗ウイルス薬としては、ヒドロキシ尿素、リバビリン、I L - 2、I L - 1 2、ペンタフシドおよびY i s s u m P r o j e c t N o . 1 1 6 0 7が挙げられる。

10

【0096】

癌免疫療法薬との組み合わせ

式Iの化合物が1つまたはそれ以上の癌免疫療法薬とともに投与される治療方法が本明細書でさらに提供される。本明細書で用いられる癌免疫療法薬は、癌免疫治療薬としても知られ、対象における免疫応答を亢進し、活性化し、および／または上方調節するのに有効である。

20

【0097】

1の態様において、式Iの化合物は、癌免疫療法薬の投与前に連続して投与される。別の態様において、式Iの化合物は、癌免疫療法薬と同時に投与される。なお別の態様において、式Iの化合物は、癌免疫療法薬の投与後に連続して投与される。

【0098】

別の態様において、式Iの化合物は、癌免疫療法薬と同時に製剤化されていてもよい。

【0099】

癌免疫療法薬としては、例えば、低分子薬物、抗体、または他の生物学的もしくは小分子が挙げられる。生物学的な癌免疫療法薬の例としては、以下に限定されないが、癌ワクチン、抗体、およびサイトカインが挙げられる。1の態様において、前記抗体は、モノクローナル抗体である。別の態様において、前記モノクローナル抗体は、ヒト化されているか、またはヒトのものである。

30

【0100】

ある態様において、前記癌免疫療法薬は、T細胞における(i)刺激(共刺激を含む)受容体のアゴニストまたは(ii)抑制(共抑制)シグナルのアンタゴニストであって、これらの両者とも抗原特異的なT細胞応答を増幅することとなる(免疫チェックポイント調節因子と呼ばれることもある)

40

【0101】

一定の刺激および抑制分子は、免疫グロブリンスーパーファミリー(I g S F)のメンバーである。共刺激または共抑制受容体に結合する膜結合リガンドの1つの重要なファミリーは、B7ファミリーであり、B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、およびB7-H6が含まれる。共刺激または共抑制受容体に結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、同族TNF受容体ファミリー因子に結合する分子のTNFファミリーであり、CD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TR

50

A I L R 3、T R A I L R 4、O P G、R A N K、R A N K L、T W E A K R / F n 1 4、T W E A K、B A F F R、E D A R、X E D A R、T A C I、A P R I L、B C M A、L T β R、L I G H T、D c R 3、H V E M、V E G I / T L 1 A、T R A M P / D R 3、E D A R、E D A 1、X E D A R、E D A 2、T N F R 1、リンホトキシン α / T N F β 、T N F R 2、T N F α 、L T β R、リンホトキシン α 1 β 2、F A S、F A S L、R E L T、D R 6、T R O Y、N G F Rが含まれる。

【0102】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、T細胞活性化を阻害するサイトカイン（例えば、I L - 6、I L - 1 0、T G F - β 、V E G F、および他の免疫抑制サイトカイン）であるか、または免疫応答を刺激するためにT細胞活性化を刺激するサイトカインである。

10

【0103】

1の態様において、T細胞応答は、式Iの化合物と、1つまたはそれ以上の(i) T細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）、例えば、C T L A - 4、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、L A G - 3、T I M - 3、ガレクチン9、C E A C A M - 1、B T L A、C D 6 9、ガレクチン-1、T I G I T、C D 1 1 3、G P R 5 6、V I S T A、2 B 4、C D 4 8、G A R P、P D 1 H、L A I R 1、T I M - 1、およびT I M - 4、ならびに(ii) T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、例えば、B 7 - 1、B 7 - 2、C D 2 8、4 - 1 B B (C D 1 3 7)、4 - 1 B B L、I C O S、I C O S - L、O X 4 0、O X 4 0 L、G I T R、G I T R L、C D 7 0、C D 2 7、C D 4 0、D R 3、およびC D 2 8 Hとの組み合わせによって活性化されうる。

20

【0104】

癌の治療のために式Iの化合物と組み合わせることができる他の薬剤としては、NK細胞に対する抑制受容体のアンタゴニスト、またはNK細胞に対する活性化受容体のアゴニストが挙げられる。例えば、式Iの化合物は、K I Rのアンタゴニスト（例えば、リリルマブ）と組み合わせることができる。

【0105】

組み合わせ療法のためのなお他の薬剤には、マクロファージまたは単球を阻害し、または枯渇する薬剤が含まれ、下記に限定されないが、C S F - 1 Rアンタゴニスト、例えば、C S F - 1 Rアンタゴニスト抗体が挙げられ、R G 7 1 5 5 (W O 1 1 / 7 0 0 2 4、W O 1 1 / 1 0 7 5 5 3、W O 1 1 / 1 3 1 4 0 7、W O 1 3 / 8 7 6 9 9、W O 1 3 / 1 1 9 7 1 6、W O 1 3 / 1 3 2 0 4 4) またはF P A - 0 0 8 (W O 1 1 / 1 4 0 2 4 9、W O 1 3 / 1 6 9 2 6 4、W O 1 4 / 0 3 6 3 5 7) が含まれる。

30

【0106】

別の態様において、式Iの化合物は、陽性の共刺激受容体に結合するアゴニスト薬、抑制受容体、アンタゴニストおよび抗腫瘍T細胞の頻度を全身で増加させる1つまたはそれ以上の薬剤を介してシグナル伝達を抑制する拮抗薬、腫瘍微小環境内で別の免疫抑制経路を克服する（例えば、阻害受容体の関与を妨げ（例えば、P D - L 1 / P D - 1相互作用）、T r e gを枯渇させ、もしくは阻害し（例えば、抗C D 2 5モノクローナル抗体（例えば、ダクリズマブ）を用いて、またはエキスピボで抗C D 2 5ビーズ減少による）、I D Oなどの代謝性酵素を阻害し、またはT細胞アネルギーまたは消耗を逆転させ／防止する）薬剤、および腫瘍部位で自然免疫活性化および／または炎症の引き金となる薬剤のうちの1つまたはそれ以上と組み合わせることができる。

40

【0107】

1の態様において、前記癌免疫療法薬は、C T L A - 4アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストのC T L A - 4抗体である。適するC T L A - 4抗体には、例えば、ヤーボイ（登録商標）（イピリムマブ）またはトレメリムマブが含まれる。

【0108】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、P D - 1アンタゴニスト、例えば、アンタゴ

50

ニストのPD-1抗体である。適するPD-1抗体としては、例えば、オブジーボ（登録商標）（ニボルマブ、キイトルーダ（登録商標）（ペムブロリズマブ）、またはMED-0680（AMP-514；WO2012/145493）が挙げられる。前記癌免疫療法薬にはまた、ピディリズマブ（CT-011）が含まれてもよいが、そのPD-1結合に対する特異性には疑問が残っている。PD-1受容体を標的とする別のアプローチは、IgG1のFc部分に融合させたPD-L2（B7-DC）の細胞外ドメインから構成される組み換えタンパク質（AMP-224と称される）である。

【0109】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、PD-L1アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストのPD-L1抗体である。適するPD-L1抗体としては、例えば、MPDL3280A（RG7446；WO2010/077634）、デュルバルマブ（MDI4736）、BMS-936559（WO2007/005874）、およびMSB0010718C（WO2013/79174）が挙げられる。

10

【0110】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、LAG-3アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストのLAG-3抗体である。適するLAG-3抗体としては、例えば、BMS-986016（WO10/19570、WO14/08218）、またはIMP-731またはIMP-321（WO08/132601、WO09/44273）が挙げられる。

【0111】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、CD137（4-1BB）アゴニスト、例えば、アゴニストのCD137抗体である。適するCD137抗体としては、例えば、ウレルマブおよびPF-05082566（WO12/32433）が挙げられる。

20

【0112】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、GITRアゴニスト、例えば、アゴニストのGITR抗体である。適するGITR抗体としては、例えば、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518（WO06/105021、WO09/009116）およびMK-4166（WO11/028683）が挙げられる。

【0113】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、IDOアンタゴニストである。適するIDOアンタゴニストとしては、例えば、INCB-024360（WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642）、インドキシモド（indoximod）、またはNLG-919（WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237）が挙げられる。

30

【0114】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、OX40アゴニスト、例えば、アゴニストのOX40抗体である。適するOX40抗体としては、例えば、MDI-6383またはMDI-6469が挙げられる。

【0115】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、OX40Lアンタゴニスト、例えば、アンタゴニストのOX40抗体である。適するOX40Lアンタゴニストとしては、例えば、RG-7888（WO06/029879）が挙げられる。

40

【0116】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、CD40アゴニスト、例えば、アゴニストのCD40抗体である。さらに別の実施態様において、前記癌免疫療法薬は、CD40アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストのCD40抗体である。適するCD40抗体としては、例えば、ルカツムマブ（lucatumumab）またはダセツズマブ（dacetuzumab）が挙げられる。

【0117】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、CD27アゴニスト、例えば、アゴニストのCD27抗体である。適するCD27抗体としては、例えば、バルリルマブ（varlilumab

50

）が挙げられる。

【0118】

別の態様において、前記癌免疫療法薬は、（B7H3に対する）MGA271（WO11/109400）である。

【0119】

本発明にはまた、例えば、IDO関連疾患または障害、肥満、糖尿病および本明細書に記載の他の疾患の治療または予防に有用である医薬キットが含まれ、これには、治療上の有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を含有する1つまたはそれ以上の容器が含まれる。このようなキットには、さらに、必要であれば、1つまたはそれ以上の様々な従来の医薬キット構成成分、例えば、当業者によって明らかであるような1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体を含む容器、さらなる容器などが含まれる。説明書は、投与されるべき成分の量、投与のための説明、および／または成分を混合するための説明を表記し、挿入物またはラベルのいずれかとして、前記キットに含まれうる。

【0120】

組み合わせ療法は、これらの治療剤の連続した投与（すなわち、各治療剤が異なる時間に投与される）、ならびにこれらの治療剤またはこれらの治療剤の少なくとも2つの実質的に同時の投与を包含するものとされる。実質的な同時の投与は、例えば、対象に、各治療剤を固定比率で含む単一製剤、また各治療剤の複数の単一製剤を投与することによって達成することができる。各治療剤の連続または実質的に同時の投与は、以下に限定されないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織を介した直接吸収を含む適当な経路のいずれによっても達成することができる。前記治療剤は、同一経路によって、または異なる経路によって投与することができる。例えば、選択された組み合わせの最初の治療剤は、静脈内注射によって投与されてもよく、一方で、前記組み合わせの他の治療剤は、経口で投与されてもよい。あるいは、例えば、全ての治療剤は、経口で投与されてもよく、あるいは、全ての治療剤は、静脈内注射によって投与されてもよい。組み合わせ療法はまた、上記に記載されるような治療剤を、他の生物学的な活性成分および非薬物療法（例えば、外科手術または放射線治療）とさらなる組み合わせで投与することを含むことができる。組み合わせ療法が非薬物療法をさらに含む場合、前記非薬物療法は、治療剤および非薬物療法の組み合わせの協同作用からの利益的效果が達成される限り、いずれの適する時間で行われてもよい。例えば、適当な場合、前記利益的效果は、非薬物療法が治療剤の投与から一時的に除かれる場合であっても（恐らく、数日または数週間であっても）達成される。

【0121】

医薬組成物および投与

本発明はまた、1つまたはそれ以上の式Iの化合物の治療上の有効量を含み、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体（添加剤）および／または希釈剤とともに製剤化され、適宜、1つまたはそれ以上の上記に記載のさらなる治療剤を含んでいてもよい医薬的に許容される組成物を提供する。

【0122】

本発明の化合物は、いずれの適する手法、例えば、経口、例えば、錠剤、カプセル剤（これらの各々には、徐放性または持続性製剤が含まれる）、ピル、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液（ナノ懸濁液、マイクロ懸濁液、スプレー乾燥分散剤）、シロップ、および乳濁液；舌下；バツカル；非経口、例えば、皮下、静脈内、筋肉内もしくは胸骨内注射、または吸入技術（例えば、滅菌された注射用水性または非水性溶液または懸濁液）；経鼻（吸入スプレーによる等の鼻粘膜への投与を含む）；局所（例えば、クリームまたは軟膏の形態）；または直腸（例えば、坐薬の形態）によって、本明細書に記載の使用のいずれのためにも投与することができる。それらは単独で投与することができるが、一般に、選択された投与経路および標準的な医薬上の実施に基づいて選択される医薬担体とともに投与される。

【0123】

用語「医薬的に許容される」は、妥当な医薬的な判断の範囲内において、合理的な利益／リスクの均整がとれ、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触して用いることに適する化合物、物質、組成物、および／または投与形態を示すために本明細書で用いられる。

【0124】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される担体」は、対象とする化合物を、ある臓器または体の一部から別の臓器または体の一部に運搬し、または移行させることに関連する医薬的に許容される物質、組成物またはベヒクル、例えば、液体もしくは固形増量剤、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、滑沢剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、カルシウムまたは亜鉛、あるいはステアリン酸）または溶媒封入材料などを意味する。各担体は、製剤中の他の成分と適合し、患者に有害ではないという点で「許容」されなければならない。

10

【0125】

用語「医薬組成物」は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、生物学的に活性薬剤の動物、特に、哺乳類への送達 of 技術分野で一般的に許容される媒体を意味し、投与様式および製剤の性質に応じて、補助剤、賦形剤またはベヒクル、例えば、希釈剤、保存剤、増量剤、流動制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香料、芳香剤、抗菌薬、抗真菌薬、滑沢剤および噴霧剤などが含まれる。

【0126】

医薬的に許容される担体は、当該技術分野の範囲内にある多くの因子によって製剤化される。これらとしては、以下に限定されないが：製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含有する組成物が投与されるべき対象；前記組成物の意図される投与経路；ならびに目標とされる治療指標が含まれる。医薬的に許容される担体としては、水性および非水性液体媒体の両方、ならびに様々な固形および半固形剤形が含まれる。このような担体は、活性薬剤の他に、多くの異なる成分および添加剤を含ませることができ、このようなさらなる成分には、当業者に周知な結合剤などが様々な理由（例えば、活性薬剤の安定化など）のために製剤化で含まれる。適する医薬的に許容される担体、およびそれらの選択に関連する因子の記載は、様々な容易に利用可能な供給源、例えば、Allen, Jr., L.V. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)中で見出される。

20

30

【0127】

本発明の化合物の投薬計画は、当然、公知の因子、例えば、特定の薬剤、ならびにその投与様式および経路の薬学的な特徴；受容者の人種、年齢、性別、健康、医学的状态、および体重；症状の性質および程度；同時治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓機能、ならびに望まれる効果によって変動する。

【0128】

一般的な指針として、各活性成分の1日の経口用量は、示される効果のために用いられる場合、1日あたり約0.001～約5000mg、好ましくは、1日あたり約0.01～約1000mg、ならびに最も好ましくは、1日あたり約0.1～約250mgの範囲である。静脈内投与のために最も好ましい用量は、定速注入で約0.01～約10mg/kg／分の範囲である。本発明の化合物は、1日1回の用量で投与されてもよく、または合計の1日用量は、1日2回、3回、または4回の分割用量で投与されてもよい。

40

【0129】

本発明の化合物は、典型的に、意図される投与形態、例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、およびシロップについて適切に選択され、従来の医薬上の実施に合致する適当な医薬希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書では、医薬担体と総称される）と混合して投与される。

【0130】

投与に適する製剤（医薬組成物）は、1投薬単位あたり約1ミリグラム～約2000ミ

50

リグラムの活性成分を含有していてもよい。これらの医薬組成物において、前記活性成分は、通常、前記組成物の総重量に基づいて約 0.1～95 重量%の量で存在する。

【0131】

経口投与のための典型的なカプセルは、少なくとも 1 つの本発明の化合物 (250 mg)、乳糖 (75 mg)、およびステアリン酸マグネシウム (15 mg) を含有する。前記混合物は、60 メッシュのふるいに通され、No. 1 ゼラチンカプセルに詰め込まれる。

【0132】

典型的な注射製剤は、少なくとも 1 つの本発明の化合物 (250 mg) をバイアル内に無菌で入れ、無菌で凍結乾燥させ、密封することによって生産される。使用のために、バイアルの内容物が 2 mL の生理食塩水と混合されて、注射製剤が生産される。

10

【0133】

本発明には、その範囲内に、活性成分として、治療上の有効量の少なくとも 1 つの本発明の化合物を単独で、または医薬担体と組み合わせて含む医薬組成物が含まれる。必要に応じて、本発明の化合物は、単独で、他の本発明の化合物と組み合わせて、または 1 つまたはそれ以上の他の治療剤 (例えば、抗癌剤または他の医薬的に活性な物質) と組み合わせて用いることができる。

【0134】

選択される投与経路に関わらず、適する水和型で用いられてもよい本発明の化合物、および／または本発明の医薬組成物は、当業者に公知の従来の方法によって医薬的に許容される製剤に製剤化される。

20

【0135】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与レベルは、特定の患者、組成物、および投与様式で所望される治療反応を、患者に毒性を生じないように達成するために有効である活性成分の量を得るように変動しうる。

【0136】

選択される投与レベルは、用いられる特定の発明の化合物、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時期、用いられる特定の化合物の排泄または代謝速度、吸収の速度及び程度、治療期間、他の薬物、用いられる特定の化合物と併用される化合物、および／または物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、総体的な健康および過去の病歴などの医学分野で周知な因子を含む様々な因子による。

30

【0137】

当該技術分野における通常の知識を有する医師または獣医師は、必要とされる医薬組成物の有効な量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医師は、医薬組成物中で用いられる本発明の化合物の用量を、望まれる治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルで開始し、望まれる効果が達成されるまで当該用量を順次増加させることができる。

【0138】

一般に、本発明の化合物の適する 1 日用量は、治療効果を生じるために有効である最も低い用量の化合物の量である。このような有効な用量は、一般に、上記に記載の因子に依存するものである。一般に、患者のための本発明の化合物の経口、静脈内、脳室内および皮下用量は、1 日あたり 1 キログラムの体重につき約 0.01～約 50 mg の範囲である。

40

【0139】

必要であれば、活性な化合物の有効な 1 日用量は、適宜、単位用量形態において、1 日を通して適当な間隔で別々に投与される 2 回、3 回、4 回、5 回、6 回またはそれ以上の分割用量として投与されてもよい。本発明の特定の態様において、投薬は、1 日あたり 1 回の投与である。

【0140】

本発明の化合物を単独で投与することができる一方、前記化合物を医薬製剤 (組成物) として投与することが好ましい。

50

【0141】

定義

本明細書で特に示されていない限り、単数形でなされた対象にも複数形が含まれてもよい。例えば、「a」および「an」は、1つ、あるいは1つまたはそれ以上のいずれかを意味していてもよい。

【0142】

特に断りがなければ、原子価を満たしていないヘテロ原子は、原子価を満たすために必要な水素原子を有するものと推定される。

【0143】

本明細書および特許請求の範囲を通して、所定の化学式または名称には、全ての立体および光学異性体およびそのラセミ体（このような異性体が存在する場合）が含まれるものである。特に断りがなければ、全てのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）

およびラセミ体は、本発明の範囲内である。C=C二重結合、C=N二重結合、環系などの多くの幾何異性体もまた、本発明の化合物に存在しうるものであり、全てのこのような適する安定な異性体が本発明に包含される。本発明の化合物のシスーおよびトランスー（またはEーおよびZー）幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または別々の異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は、光学的に活性であるか、またはラセミ体で単離されうる。光学的に活性な形態は、ラセミ体の分割によって、または光学的に活性な出発物質からの合成によって調製されてもよい。本明細書で調製される本発明の化合物および中間体を調製するために用いられる全ての方法は、本発明の一部と考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマー生成物が調製される場合、それらは、従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって分離されてもよい。方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩の両方は、本発明の範囲内である。そのように所望される場合、化合物の1つの形態は、別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は、塩に変換されてもよく；塩は、遊離化合物または別の塩に変換されてもよく；本発明の異性体化合物の混合物は、各異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、複数の互変異性体形態で存在していてもよく、これらの形態は、水素原子が分子の他の部分に移され、その分子の原子間の化学結合が再構成されているものである。全ての互変異性体型は、それらが存在しうる限り、本発明の範囲に含まれるものと理解されるべきである。

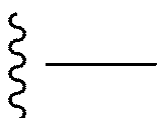
【0144】

置換基が「適宜置換されていてもよい」と記載されている場合、これらの置換基は、例えば、特に定義されていない限り、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、二置換アミン（2つのアミノ置換基は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルから選択される）；アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アラルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルホンアミド、例えば、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、置換スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、例えば、 $-\text{CONH}_2$ 、置換カルバミル、例えば、 $-\text{CONH}$ アルキル、 $-\text{CONH}$ アリール、 $-\text{CONH}$ アリールアルキル、あるいはアルキル、アリールまたはアリールアルキルから選択される窒素上の2つの置換基が存在する場合；アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、グアニジノ、ヘテロサイクリル、例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど、ならびに置換ヘテロサイクリルのような置換基から選択される。

【0145】

明確性のため、および当該技術分野における標準的な慣習に従い、記号

【化 1 1】



は、その構造のコア／核に対する部分または置換基の結合点である結合を示すために、式および表に用いられる。

【0 1 4 6】

また、明確性のため、置換基が 2 つの文字または記号の間ではないダッシュ (—) を有する場合；これは、置換基の結合点を示すために用いられる。例えば、—C O N H₂ は、炭素原子を介して結合している。

10

【0 1 4 7】

また、明確性のため、実線の末端に置換基が示されていない場合、その線に結合されているメチル (C H₃) 基を示す。

【0 1 4 8】

本明細書で用いられるように、用語「アルキル」または「アルキレン」は、特定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとされる。例えば、「C₁—C₆ アルキル」は、1～6 個の炭素原子を有するアルキルを示す。アルキル基の例としては、以下に限定されないが、メチル (M e)、エチル (E t)、プロピル (例えば、n—プロピルおよびイソプロピル)、ブチル (例えば、n—ブチル、イソブチル、t—ブチル)、およびペンチル (例えば、n—ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル) が挙げられる。

20

【0 1 4 9】

用語「アルケニル」は、1 つまたはそれ以上の二重結合、典型的には、2～20 個の長さの炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。例えば、「C₂—C₈ アルケニル」は、2～8 個の炭素原子を含有する。アルケニル基としては、以下に限定されないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1—メチル—2—ブテン—1—イル、ヘプテニル、オクテニルなどが挙げられる。

【0 1 5 0】

用語「アルキニル」は、1 つまたはそれ以上の三重結合、典型的には、2～20 個の長さの炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。例えば、「C₂—C₈ アルケニル」は、2～8 個の炭素原子を含有する。代表的なアルキニル基としては、以下に限定されないが、例えば、エチニル、1—プロピニル、1—ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどが挙げられる。

30

【0 1 5 1】

用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、—O—アルキル基を意味する。「C₁—C₆ アルコキシ」(またはアルキルオキシ)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、および C₆ アルコキシ基を含むものとされる。アルコキシ基の例としては、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ (例えば、n—プロポキシおよびイソプロポキシ)、および t—ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋により結合された示される数の炭素原子を有する上記に定義されるアルキル基；例えば、メチル—S—およびエチル—S—を示す。

40

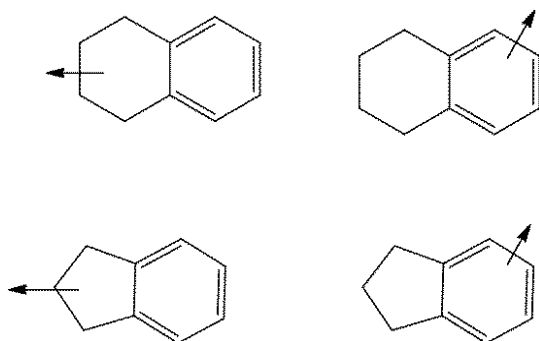
【0 1 5 2】

用語「アリール」は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」などの大きな部分の一部として、合計 5～15 個の環員を有する単環式、二環式および三環式環基を意味し、環中の少なくとも 1 つの環が芳香族であり、環中の各環が 3～7 の環員を含有するものである。本発明のある実施態様において、「アリール」は、芳香族環基を意味し、以下に限定されないが、フェニル、ビフェニル、インダニル、1—ナフチル、2—ナフチル、およびテトラヒドロナフチルが含まれる。用語「

50

「アラルキル」または「アリアルアルキル」は、アリアル環に結合したアルキル残基を意味する。非限定的な例として、ベンジル、フェネチルなどが挙げられる。縮合アリアルは、シクロアルキル環または芳香族環における適する位置のいずれかで別の基に結合されている。例えば：

【化 1 2】



である。

【0 1 5 3】

環基から引かれた矢印の線は、その結合が適する環原子のいずれに結合されていてもよいことを示す。

【0 1 5 4】

用語「シクロアルキル」は、環状アルキル基を意味する。 $C_3 - 6$ シクロアルキルは、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 シクロアルキル基を含むものとされる。シクロアルキル基の例としては、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルのような分岐したシクロアルキル基には、「シクロアルキル」の定義が含まれる。用語「シクロアルケニル」は、環状アルケニル基を意味する。 $C_4 - 6$ シクロアルケニルは、 C_4 、 C_5 、および C_6 シクロアルケニル基を含むものとされる。シクロアルケニル基の例としては、以下に限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。

【0 1 5 5】

用語「シクロアルキルアルキル」は、化合物のカルバゾール中心に結合したアルキル基に結合されたシクロアルキルまたは置換シクロアルキルを意味する。

【0 1 5 6】

「ハロ」または「ハロゲン」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが含まれる。「ハロアルキル」は、1つまたはそれ以上のハロゲンで置換された特定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとされる。ハロアルキルの例としては、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例にはまた、1つまたはそれ以上のフッ素原子で置換された特定数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むとされる「フルオロアルキル」も含まれる。

【0 1 5 7】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋により結合した示された数の炭素原子を有する上記で定義されるハロアルキル基を意味する。例えば、「 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ハロアルコキシ基を含むものとされる。ハロアルコキシの例としては、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロトキシが挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋により結合した示される数の炭素原子を有する上記で定義されるハロアルキル基を意味し；例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-が挙げられる。

【0158】

用語「ベンジル」は、本明細書で用いられるように、水素原子の1つがフェニル基で置換されているメチル基を意味する。

【0159】

本明細書で用いられるように、用語「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」、または「ヘテロ環基」は、飽和、部分的な飽和、または完全な飽和であり、炭素原子およびN、OおよびSからなる群から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する安定な3員、4員、5員、6員、または7員単環式または二環式、あるいは7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員、または14員多環式ヘテロ環を意味するものとされ；上記で定義されるヘテロ環のいずれかがベンゼン環に縮合されている多環式基のいずれもが含まれる。窒素および硫黄ヘテロ原子は、必要に応じて酸化されていてもよい（すなわち、 $N \rightarrow O$ および $S(O)_p$ [式中、 p は、0、1または2である]）。窒素原子は、置換されていてもよく、または置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNR [式中、Rは、定義されるならば、Hまたは別の置換基である]）。ヘテロ環は、ヘテロ原子または炭素原子のいずれかでそのペンダント基に結合されて、安定な構造を生じていてもよい。本明細書に記載のヘテロ環は、得られた化合物が安定であれば、炭素または窒素原子において置換されていてもよい。ヘテロ環における窒素は、適宜四級化されていてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は、相互に隣接していないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は、1個より多くないことが好ましい。用語「ヘテロ環」が用いられる場合、ヘテロアリールを含むものとされる。

10

20

【0160】

ヘテロ環の例としては、以下に限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H、6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニル、ペリミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-ト

30

40

50

リアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、およびキサントニルが挙げられる。縮合環およびスピロ化合物（例えば、上記ヘテロ環を含有する）もまた含まれる。

【0161】

本明細書で用いられるように、用語「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環基」は、2つの縮合環を含有し、炭素原子およびN、OおよびSからなる群から独立して選択される1, 2, 3, または4個のヘテロ原子からなる安定な9または10員ヘテロ環基を意味するものとされる。2つの縮合環のうち、1つの環は、5員ヘテロアリアル環、6員ヘテロアリアル環またはベンゾ環を含む5または6員単環式芳香族環であって、各々は、第2の環に縮合されている。第2の環は、飽和、部分的な飽和、または不飽和であり、5員ヘテロ環、6員ヘテロ環または炭素環を含む5または6員単環式環である（但し、第1の環は、第2の環が炭素環である場合、ベンゾ環ではない）。

10

【0162】

二環式ヘテロ環基は、ヘテロ原子または炭素原子のいずれかでそのペンダント基に結合して、安定な構造を生じていてもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られた化合物が安定であれば、炭素または窒素原子において置換されていてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1個を超える場合、これらのヘテロ原子は相互に隣接されていないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1個より多くないことが好ましい。

【0163】

二環式ヘテロ環基の例としては、以下に限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、および1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリニルが挙げられる。

20

【0164】

本明細書で用いられるように、用語「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリアル」は、硫黄、酸素、または窒素などの少なくとも1つのヘテロ原子環を含む、安定な単環式および多環式芳香族炭化水素を意味するものとされる。ヘテロアリアル基としては、以下に限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロイル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサンが挙げられる。ヘテロアリアル基は、置換されているか、または置換されていない。前記窒素原子は、置換されているか、または置換されていない（すなわち、NまたはNR [式中、Rは、定義されるならば、Hまたは別の置換基である]）。窒素および硫黄ヘテロ原子は、適宜酸化されていてもよい（すなわち、N→OおよびS(O)_p [式中、pは、0, 1, または2である]）。

30

【0165】

架橋された環もまた、ヘテロ環の定義に含まれる。架橋された環は、1個またはそれ以上、好ましくは、1~3個の原子（すなわち、C、O、N、またはS）が隣接していない炭素または窒素原子に結合する場合に生じる。架橋された環の例としては、以下に限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基が挙げられる。架橋は、必ず単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋される場合、前記環について記載の置換基も架橋上に存在していてもよい。

40

【0166】

用語「ヘテロサイクリルアルキル」は、化合物の中心に結合されたアルキル基に結合したヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを意味する。

【0167】

50

用語「対イオン」は、塩化物イオン、臭化物イオン、水酸化物イオン、酢酸イオン、および硫酸イオンのような陰性に帯電された化合物、あるいはナトリウムイオン (Na^+)、カリウムイオン (K^+)、アンモニウムイオン (R_nNH_m^+ [式中、 $n=0\sim4$ であり、 $m=0\sim4$ である]) のような陽性に帯電された化合物を示すために用いられる。

【0168】

用語「電子求引基」(EWG)は、結合を極性化し、それ自身に対して電子密度を引き込み、他の結合原子から離す置換基を意味する。EWGの例としては、以下に限定されないが、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CN 、ハロゲン、ハロアルキル、 NO_2 、スルホン、スルホキシド、エステル、スルホンアミド、カルボキサミド、アルコキシ、アルコキシエーテル、アルケニル、アルキニル、 OH 、 $\text{C}(\text{O})$ アルキル、 CO_2H 、フェニル、ヘテロアリール、 $-\text{O}-$ フェニル、および $-\text{O}-$ ヘテロアリールが挙げられる。EWGの好ましい例としては、以下に限定されないが、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CN 、ハロゲン、 SO_2 (C_{1-4} アルキル)、 CONH (C_{1-4} アルキル)、 CON (C_{1-4} アルキル) $_2$ 、およびヘテロアリールが挙げられる。EWGのより好ましい例としては、以下に限定されないが、 CF_3 および CN である。

【0169】

本明細書で用いられるように、用語「アミン保護基」は、エステル還元剤、二置換ヒドラジン、 R_4-M および R_7-M 、求核試薬、ヒドラジン還元剤、活性剤、強塩基、ヒンダードアミン塩基および環状化剤に対して安定であるアミン基の保護のための有機合成分野で公知の基を意味する。これらの基準に適合するこのようなアミン保護基には、Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley (2007) and *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981) に記載のものが含まれる。これらの開示は、出典明示により本明細書に取り込まれる。アミン保護基の例としては、以下に限定されないが、下記のものが挙げられる：(1) アシル型、例えば、ホルミル、トリフルオロアセチル、フタリル、および p -トルエンスルホニル；(2) 芳香族カルバメート型、例えば、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) および置換ベンジルオキシカルボニル、 $1-(p\text{-ビフェニル})-1\text{-メチルエトキシカルボニル}$ 、および $9\text{-フルオレニルメチルオキシカルボニル}$ (Fmoc)；(3) 脂肪族カルバメート型、例えば、 $t\text{-tert}$ -ブチルオキシカルボニル (Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、およびアリルオキシカルボニル；(4) 環状アルキルカルバメート型、例えば、シクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニル；(5) アルキル型、例えば、トリフェニルメチルおよびベンジル；(6) トリアルキルシラン、例えば、トリメチルシラン；(7) チオール含有型、例えば、フェニルチオカルボニル、およびジチアスクシノイル；ならびに(8) アルキル型、例えば、トリフェニルメチル、メチル、およびベンジル；置換アルキル型、例えば、 $2,2,2\text{-トリクロロエチル}$ 、 2-フェニルエチル 、および $t\text{-ブチル}$ ；ならびに トリアルキルシラン型 、例えば、トリメチルシラン。

【0170】

本明細書に記載されるように、用語「置換された」は、少なくとも1つの水素原子が非水素基で置換されること(但し、正常な原子価が保たれ、置換が安定な化合物を生じることが条件とする)を意味する。環二重結合は、本明細書で用いられるように、2つの隣接する環原子間に形成される二重結合(例えば、 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 、または $\text{N}=\text{N}$)である。

【0171】

本発明の化合物に窒素原子(例えば、アミン)が存在する場合、これらは、酸化剤(例えば、 $m\text{CPBA}$ および/または過酸化水素)で処理することにより N -オキシド化合物に変換されて、本発明の他の化合物を生じうる。よって、示され、請求される窒素原子は、示される窒素およびその N -オキシド ($\text{N}\rightarrow\text{O}$) 誘導体の両方を含むものとされる。

【0172】

変数が、化合物のための構成要素または式のいずれかに1回以上存在する場合、その各々の定義は、全ての他の場合におけるその定義から独立している。よって、例えば、ある

10

20

30

40

50

基が 0 ～ 3 個の R で置換されていることが示される場合、前記基は、3 個以下の R 基で適宜置換されていてもよく、各 R は、その R の定義から独立して選択される。また、置換基および／または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容されるべきである。

【0173】

置換基への結合が、環中の 2 つの原子を結ぶ結合を交差するように示される場合、このような置換基は、環上のいずれの原子に結合されていてもよい。ある置換基が、その置換基がその所定の式の化合物の残り部分に結合されている原子を示すことなく記載されている場合、このような置換基は、当該置換基中の原子のいずれにより結合されていてもよい。置換基および／または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許されるべきである。

10

【0174】

用語「医薬的に許容される」は、妥当な医薬的な判断の範囲内において、合理的な利益／リスクの均整がとれ、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触して用いることに適する化合物、物質、組成物、および／または投与形態を意味するために本明細書で用いられる。

【0175】

本明細書で用いられるように、「医薬的に許容される塩」は、親化合物が、その酸性または塩基性塩を調製することによって改変される開示化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の例としては、以下に限定されないが、アミンのような塩基性基の鉱酸または有機酸塩；ならびにカルボン酸のような酸性基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。前記医薬的に許容される塩としては、例えば、非毒性無機もしくは有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来の非毒性塩には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸から生じる塩；ならびに有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸から調製される塩などが挙げられる。

20

30

【0176】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水もしくは有機溶媒中で、またはこれらの 2 つの混合液中で（一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい）、化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。適する塩の記載は、Allen, Jr., L.V., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012) 中で見出される。これらの開示は、出典明示により本明細書に取り込まれる。

40

【0177】

さらに、式 I の化合物は、プロドラッグ形態を有しうる。インビボで変換されて生体活性薬剤を生じる化合物（すなわち、式 I の化合物）は、本発明の範囲および精神の範囲内のプロドラッグである。様々な形態のプロドラッグが当該技術分野において周知である。このようなプロドラッグ誘導体の例について、

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) および Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985) ;

b) Bundgaard, H., Chapter 5: "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991) ;

50

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

d) Nielsen, N.M. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); および

g) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley-VCH (2011)

を参照のこと。

【0178】

カルボキシ基を含有する化合物は、生理的に加水分解されるエステルを形成し、体内で加水分解されてそれ自身が式 I の化合物となることによってプロドラッグとして供給される。このようなプロドラッグは、多くの例において、加水分解は、主に消化酵素の影響下で生じることから、好ましくは経口で投与される。非経口投与は、エステル自体が活性を有する場合、または加水分解が血中で生じる場合に用いられてもよい。式 I の化合物の生理的に加水分解されるエステルの例としては、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁ - 6 アルカノイルオキシ-C₁ - 6 アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル）、C₁ - 6 アルコキシカルボニルオキシ-C₁ - 6 アルキル（例えば、メトキシカルボニルオキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）-メチル）、および例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野で用いられる他の周知な生理的に加水分解されるエステルが挙げられる。このようなエステル化合物は、当該技術分野で公知の従来技術によって調製される。

10

20

【0179】

プロドラッグの調製は、当該技術分野において周知であり、例えば、King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (Second Edition, reproduced, 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Third Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)に記載される。

【0180】

本発明は、本発明の化合物に存在する原子の全ての同位体を含むものとされる。同位体には、同一の原子番号であるが、異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例のためであって、限定されるものでなく、水素の同位体には、重水素およびトリチウムが含まれる。炭素の同位体には、¹³C および ¹⁴C が含まれる。同位体標識された本発明の化合物は、一般に、他で用いられる標識されていない試薬の代わりに適当な同位体標識された試薬を用いて、当業者に公知の従来技術によって、または本明細書に記載の方法に類似する方法によって調製することができる。

30

【0181】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物の1つまたはそれ以上の溶媒分子（有機または無機のいずれか）との物理的結合を意味する。この物理的結合には、水素結合が含まれる。ある例において、前記溶媒和物は、例えば、1つまたはそれ以上の溶媒分子が結晶性固形物の結晶格子に取り込まれる場合に単離することができる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的配列および／または不規則な配列で存在していてもよい。前記溶媒和物には、化学量論的または非化学量論的な量の溶媒分子が含まれていてもよい。「溶媒和物」には、液相および分離可能な溶媒和物の両方が含まれる。典型的な溶媒和物としては、以下に限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレートが挙げられる。溶媒和の方法は、一般に当該技術分野で公知である。

40

【0182】

本明細書で用いられるように、用語「患者」は、本発明の方法によって治療される生物を意味する。このような生物としては、好ましくは、以下に限定されないが、哺乳類（

50

例えば、マウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）が含まれ、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【0183】

本明細書で用いられるように、用語「有効な量」は、例えば、研究者または臨床医によって達成される組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を生じる薬物または医薬薬剤（すなわち、本発明の化合物）の量を意味する。さらに、用語「治療上の有効量」は、このような量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害、または副作用の改善された治療、治癒、予防、または軽減、あるいは疾患または障害の進行速度の減少を生じる量を意味する。有効な量は、1回またはそれ以上の投与、適用または投薬で投与することができ、特定の製剤または投与経路に限定されるものではない。前記用語には、正常な生理学的機能を亢進するのに有効な量の範囲もまた含まれる。

10

【0184】

本明細書で用いられるように、用語「治療する」には、状態、疾患、障害などを改善させる（例えば、低下、減少、調節、軽減または排除など）か、またはその症状を軽減させる効果が含まれる。

【0185】

本明細書で用いられるように、用語「医薬組成物」は、活性薬剤と不活性もしくは活性な担体との組み合わせであって、その組成物をインビボまたはエクシボでの診断または治療上の使用に特に適合させたものを意味する。

【0186】

塩基の例としては、以下に限定されないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、水酸化物、アンモニア、および式 NW_4^+ [式中、Wは、 C_{1-4} アルキルなどである] の化合物が挙げられる。

20

【0187】

治療上の使用において、本発明の化合物の塩は、医薬的に許容されるものとされる。しかしながら、医薬的に許容されない酸および塩基の塩もまた、例えば、医薬的に許容される化合物の調製または精製時の使用が見出されうる。

【0188】

製造方法

本発明の化合物は、当業者に公知の化学変換を用いて、下記のスキームに示される方法のような方法によって製造されてもよい。溶媒、温度、気圧、およびその他の条件は、当業者によって容易に選択されうる。出発物質は、市販品として入手可能であるか、または当業者によって容易に調製される。これらのスキームは、例示であって、当業者が本明細書に開示の化合物を製造するために用いる可能性のある技術を限定することを意味するものではない。別の方法は当業者にとって明らかでありうる。また、合成における様々な工程は、所望化合物を得るために別の配列または順序で行われてもよい。さらに、別々の工程としてのこれらのスキームにおける反応の表示は、同一の反応管における複数の工程を順に実施するか、または中間体化合物を精製することなく、もしくは特徴付けることなく複数の工程を実施することのいずれかによるそれらの並行した実施を除外するものではない。さらに、下記の方法によって製造される多くの化合物は、当業者に周知の従来の化学方法を用いてさらに改変することができる。本明細書で引用する全ての文献は、出典明示により全体が本明細書に取り込まれる。

30

40

【0189】

本明細書で用いられるこれらの化学変換の多くの対象は、Smith, M.B. et al., March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, New York (2001)、または合成有機化学の分野における他の標準的な教科書で見出すことができる。ある変換は、保護基によってマスクされる反応性官能基が必要とされうる。これらの基の導入、除去の条件、および反応条件に対する相対的な感受性を提供する利便的な参考文献は、Greene, T.W. et al., Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York (1999)である。

50

【実施例】

【0190】

本発明は、下記の実施例について記載される。これらの実施例は、例示のみを目的とするものであって、本発明はこれらの実施例に限定されるものと解釈されるべきではなく、本明細書で提供される教示の結果として明らかになるいずれの全ての変更をも包含するものと解釈されるべきである。

【0191】

本明細書で用いられる略語は、下記のように定義される：1回について「1x」、2回について「2x」、3回について「3x」、摂氏温度について「°C」、当量について「eq」、グラムについて「g」、ミリグラムについて「mg」、リットルについて「L」、ミリリットルについて「mL」、マイクロリットルについて「μL」、ノルマルについて「N」、モルについて「M」、ミリモルについて「mmol」、分について「min」、時間について「h」、室温について「rt」、保持時間について「Tr」、気圧について「atm」、ポンド毎平方インチについて「psi」、濃縮について「conc.」、「水溶液」について「aq」、飽和について「sat」または「sat'd」、分子量について「MW」、融点について「mp」、質量分析について「MS」または「Mass Spec」、エレクトロスプレーイオン化質量分析について「ESI」、高分解能について「HR」、高分解能質量分析について「HRMS」、液体クロマトグラフィー質量分析について「LCMS」、高圧液体クロマトグラフィーについて「HPLC」、逆相HPLCについて「RP HPLC」、薄層クロマトグラフィーについて「TLC」または「tlc」、核磁気共鳴分光法について「NMR」、核オーバーハウザー効果について「nOe」、プロトンについて「¹H」、デルタについて「δ」、一重項について「s」、二重項について「d」、三重項について「t」、四重項について「q」、多重項について「m」、広域項について「br」、ヘルツについて「Hz」、ならびに「α」、「β」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は、当業者に慣習的な立体化学表記である。

10

20

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	tert-ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	
Hex	ヘキサン	10
MeOH	メタノール	
EtOH	エタノール	
i-PrOHまたはIP	イソプロパノール	
A		
AcOHまたはHOAc	酢酸	
BOP	(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	
CDCl ₃	重水素クロロホルム	
CHCl ₃	クロロホルム	20
cDNA	相補DNA	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸	
EtOAc	酢酸エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
AlCl ₃	塩化アルミニウム	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	30
CH ₃ CNまたはACN	アセトニトリル	
CS ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
HCl	塩酸	
H ₂ SO ₄	硫酸	
ヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	

mCPBAまたはm-C	メタクロロ過安息香酸	
PBA		
Pd/C	パラジウム炭素	
PS	ポリスチレン	
SiO ₂	酸化ケイ素	
SnCl ₂	塩化スズ (II)	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	トリフルオロ無水酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	10
TMSCHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン	
KOAc	酢酸カリウム	
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
NMP	N-メチルピロリドン	
MsOHまたはMSA	メチルスルホン酸	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	20
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NH ₃	アンモニア	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
LG	脱離基	
RT	室温	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	30

【0192】

本発明の化合物は、有機合成の当業者に公知の多くの方法で製造することができる。本発明の化合物は、合成有機化学の技術分野で公知の合成方法とともに、または当業者によって評価されるようなその変形によって、下記に記載の方法を用いて合成することができる。好ましい方法には、以下に限定されないが、以下に記載される方法が含まれる。前記反応は、用いられる試薬および物質に適当であり、変換が生じるのに適する溶媒または溶媒混合液中に行われる。分子において存在する官能性は、推奨される変換と一致するべきであることが有機合成の当業者によって理解されるべきである。このことは、本発明の所望化合物を得るために、合成工程の順番を改変し、またはある特定の方法スキームを別のスキームを超えて選択する判断を必要とすることもある。

40

【0193】

本発明の新規な化合物は、この項目に記載の反応および技術を用いて製造されてもよい。また、下記に記載の合成方法の説明において、溶媒の選択、反応気圧、反応温度、実験期間およびワークアップ手順を含む全ての推奨される反応条件は、当業者によって容易に認識されるべき反応の標準的な条件であるように選択されるものと理解されるべきである。反応条件に適合する置換基に対する制限は、当業者にとって明らかであり、別の方法が用いられなければならない。

【0194】

50

合成

式 I の化合物は、下記のスキームおよび実施例に記載の例示的な方法、ならびに当業者によって用いられる関連する公開文献の方法によって調製されてもよい。これらの反応のための典型的な試薬および方法は、下記および実施例に記載される。下記の方法における保護および脱保護は、当該技術分野で一般に公知の方法によって実施されてもよい（例えば、Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley (1999)を参照のこと）。有機合成の一般的な方法および官能基の変換は：Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fourth Edition, Wiley & Sons, New York, NY (1992); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations*, First Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1989)、およびこれらの中の参考文献中で見出される。

10

【0195】

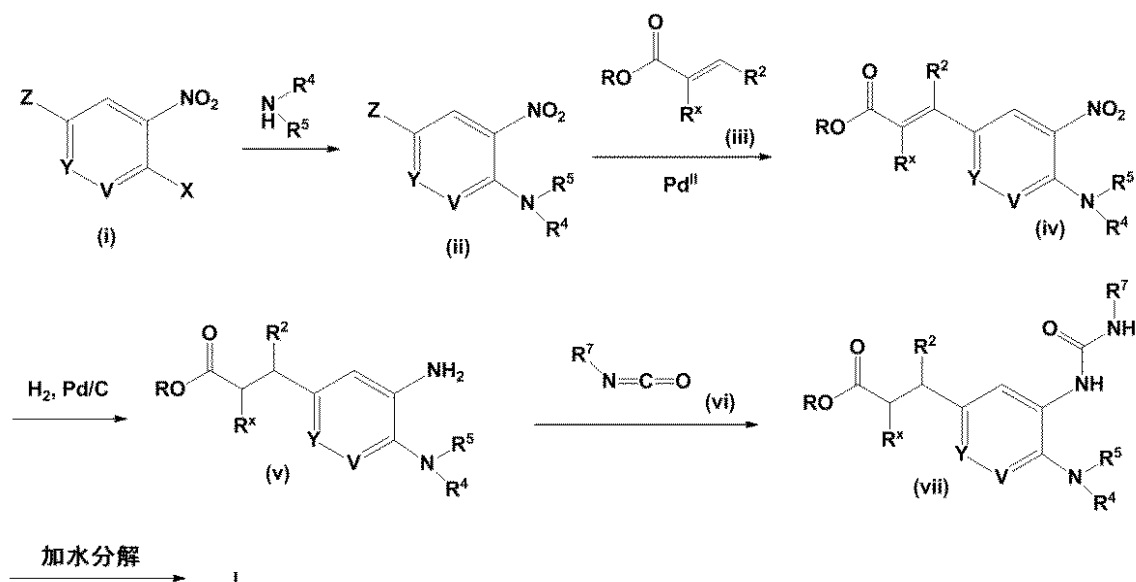
化合物 (i) (式中、 $X = F$ であり、 Z は、 Br 、 Cl および I でありうる)は、市販品として入手可能であるか、あるいは有機／医薬品化学の分野における当業者に公知の標準的な変換方法を用いて製造することができる。化合物 (i) を、溶媒 (例えば、THF、DMF、NMP など) 中のアミン化合物 HNR^4R^5 (スキーム 1) および適する塩基で処理することにより、中間体化合物 (ii) が生じる。一般に、加熱が必要とされる。適する塩基には、下記に限定されないが、脂肪族第三級アミン化合物または過剰量の反応する第一級もしくは第二級アミン化合物 HNR^4R^5 が含まれる。化合物 (ii) を、標準的なヘックパラジウムカップリング条件 (例えば、溶媒 (例えば、THF) 中の Pd^I 触媒 $Pd(OAc)_2$ および化合物 (iii) を含有するオレフィン化合物) 下で処理すると、化合物 (iv) を生じる。化合物 (iv) 中に存在するオレフィン化合物およびニトロ芳香族化合物の還元を、還元条件 (下記に限定されないが、 H_2 雰囲気下および溶媒 (例えば、酢酸エチルまたはメタノール) 中の Pd/C など) 下で行うことにより、飽和アニリン化合物 (v) を生成することができる。アニリン化合物 (v) をイソシアネート化合物 $R^7N=C=O$ で処理することにより、ウレア化合物 (vi) が生成する。典型的には、この反応は、周囲温度と溶媒の沸点の間の温度で溶媒 (例えば、THF) 中において行われる。エステル化合物 (vi) は、当業者に公知の様々な条件下で本発明 I の対応カルボン酸化合物に変換されうる。一般に、これは、水溶液中のアルカリ金属水酸化物 (MOH) を用いて、好ましくは、有機共溶媒 (例えば、メタノールまたは THF) とともに行われる。

20

30

スキーム 1

【化 1 3】



10

【0196】

スキーム 2 に示されるように、化合物 (v) (上記に記載の方法によって製造) を、溶媒 (例えば、THF、DMF、NMP など) 中でペプチドカップリング試薬 (例えば、Bop、PyBOP、HATU または同様の試薬) および適する塩基を用いて、カルボン酸化合物とカップリングさせることにより、中間体化合物 (ix) が生じる。このようなペプチドカップリング試薬の使用は、Han, S.-Y. et al., Tetrahedron, 60:2447-2467 (2004) において総説されている。適する塩基には、以下に限定されないが、脂肪族第三級アミン化合物が含まれる。あるいは、アミン化合物 (v) は、式 R⁷COCl の酸クロリド化合物と反応して、再度、塩基の存在下で溶媒中においてアミド化合物 (ix) を生じる。化合物 (ix) から本発明の化合物 I への変換は、上記に記載の方法によるエステル化合物の加水分解によって行われることにより、本発明の化合物 I を生じる。

20

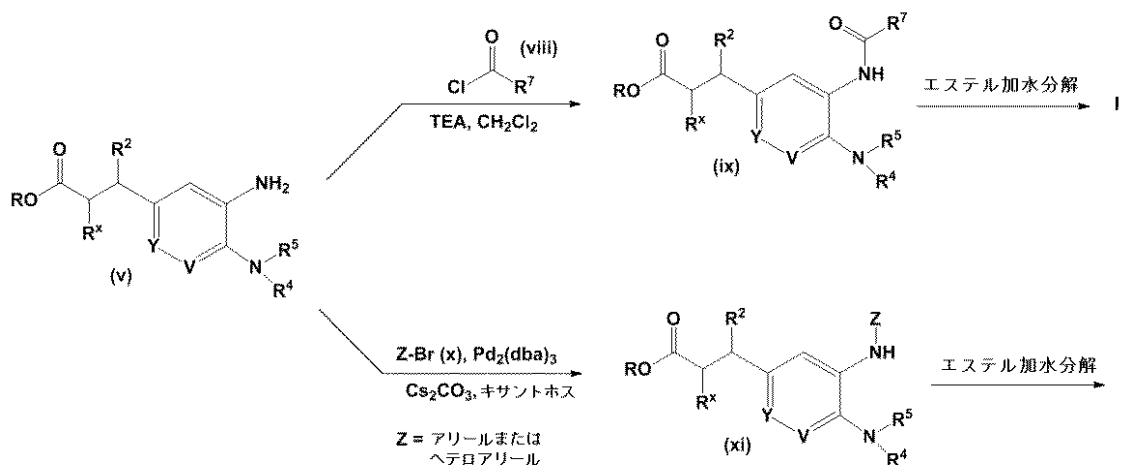
【0197】

一般構造 (v) のアミン化合物もまた、アリールおよびヘテロアリールハライド (x) の両方にパラジウム触媒でカップリングさせることにより、一般構造 (xi) の N-アリール化化合物を生じる。カップリングは、当業者に周知であるブッフバルトおよびハートウィッグによって設定された条件 (すなわち、Pd₂(dba)₃、キサントホスおよび塩基) (Surry, D.S. et al., Chem. Sci., 2:27-50 (2011)) を用いて行うことができる。次いで、一般構造 (xi) の化合物は、本明細書の上記に記載の方法によるエステルの加水分解によって本発明の化合物 I に変換することができる (スキーム 2)。

30

スキーム 2

【化 1 4】



10

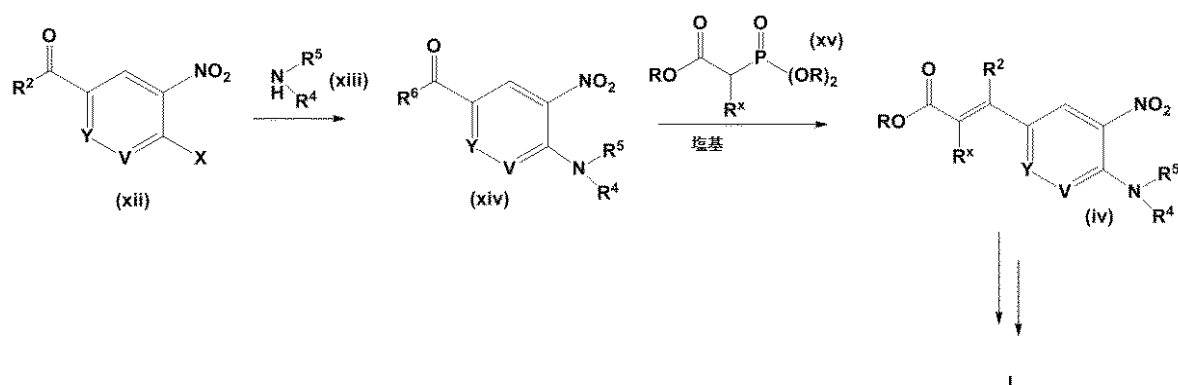
【0198】

カルボニルを含有する化合物 (xii) (式中、X = F であり、Z は、Br、Cl および I でありうる) を、溶媒 (例えば、THF、DMF、NMP など) 中のアミン化合物 HNR⁴R⁵ (xiii) (スキーム 3) および適する塩基で処理すると、中間体化合物 (xiv) を生じる。一般に、加熱が必要とされる。適する塩基には、以下に限定されないが、脂肪族第三級アミン化合物または過剰量の反応する第一級または第二級アミン化合物 HNR⁴R⁵ が含まれる。カルボニルアルデヒド化合物またはケトン化合物のオレフィン化は、スキーム 3 に示されるように、当業者に周知の多くの方法 (例えば、ホーナー・ワズワース・エモンズ条件) によって達成することができる。実施中、前記カルボニル化合物 (xiv) を、塩基 (例えば、ナトリウム ヘキサメチルジシラザン (NaHMDs)) の存在下においてリン酸エステル化合物 (xv) で処理して、オレフィン化合物 (iv) が生じうる。オレフィン化合物 (iv) は、スキーム 1 に記載の方法によって本発明の化合物 I に変換することができる。

20

スキーム 3

【化 1 5】



30

【0199】

スキーム 4 において、化合物 (ii) におけるニトロ基を還元してアニリン化合物 (xvi) を生成することは、様々な方法 (触媒水素化および溶解する金属の還元) の両方の様々な形を含む) によって行うことができる。House, H.O. et al., Modern Synthetic Reactions, Second Edition, Menlo Park, California (1972) を参照のこと。この還元を、ハロゲン置換基 Z を除去することなく行うための好ましい方法は、水性アルコール溶媒中の化合物 (ii) の溶液を酸 (例えば、塩化アンモニウム) および細かく砕いた亜鉛とともに攪拌することである。アニリン化合物 (xvi) を、Pd^{II} 触媒 (例えば、Pd(OAc)₂) を用いて標準的なヘックカップリング条件下で、オレフィン化合物 (xvii) とカップリングさせると、オレフィン化合物 (xviii) を生じうる。アニリン化

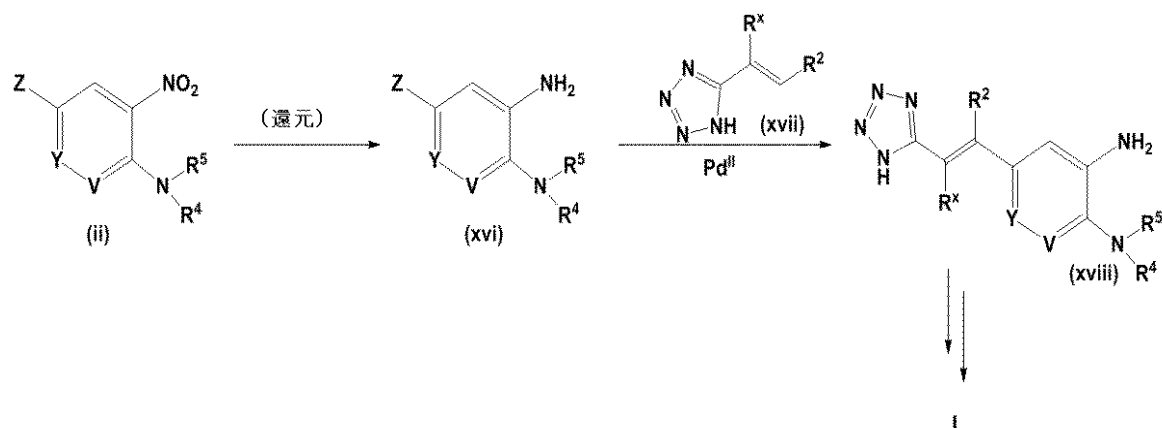
40

50

合物 (xviii) は、スキーム 1 および 2 の上記記載の処理によって本発明の化合物 I に変換することができる。

スキーム 4

【化 16】

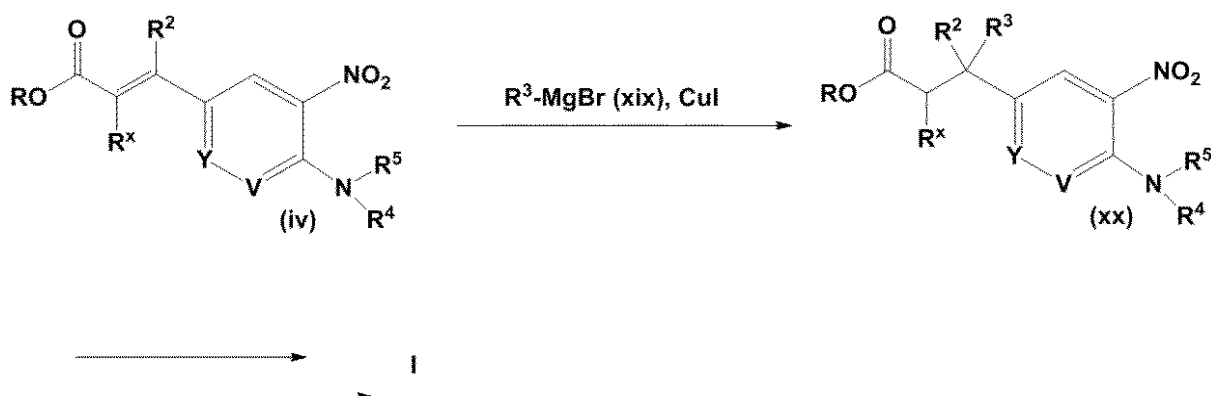


【0200】

スキーム 5 において、オレフィン化合物 (iv) を適当な有機金属 (例えば、銅酸化アルキル) で処理すると、化合物 (xx) (R^3 がエステルカルボニル化合物にベータに導入されている) を生じうる。これらの反応は、当業者に周知であり、アルキルまたはアリールグリニャール試薬 (例えば、 R^3-MgBr) および Cu^I 試薬 (例えば、ヨウ化銅 (I)) を含む。続いて、こうして形成される銅酸化物を、1, 4 位で不飽和エステル化合物 (iv) に加えて、化合物 (xx) を生成することができ、さらに上記に記載の方法によって本発明の化合物 I に変換することができる。

スキーム 5

【化 17】



【0201】

下記のスキーム 6 は、本発明の化合物 I (R^2 および R^3 は、一緒になってシクロプロパンを形成している) の製造を示す。臭化ベンジル化合物 (xxi) は、購入するか、または当業者によって合成することができる。化合物 (xvi) を、塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下においてシアン化アニオン供給源 (例えば、シアン化カリウム) で処理すると、ニトリル化合物 (xxii) が生じる。化合物 (xxii) を HNR^4R^5 で処理すると、上記に記載されるように、一般構造 (xxiii) のアミン化合物が生じる。シクロプロパン形成は、当業者に公知の数種類の方法によって行うことができる。1つの方法は、共塩基 (例えば、水素化ナトリウム) の存在下で 1-ブromo-2-クロロエタンを使用してシクロプロパン化合物 (xxiv) を生成するものである。ニトリル化合物 (xxiv) の加水分解は、最初に高温で強塩基 (例えば、水酸化カリウム) で処理して対応カルボン酸化合物 (xxv) を生成することによって行うことができる。酸化合物 (xxv) の 1つの炭素同族体化は、当業者に公知の数種類の方法によって行うことができ

10

20

30

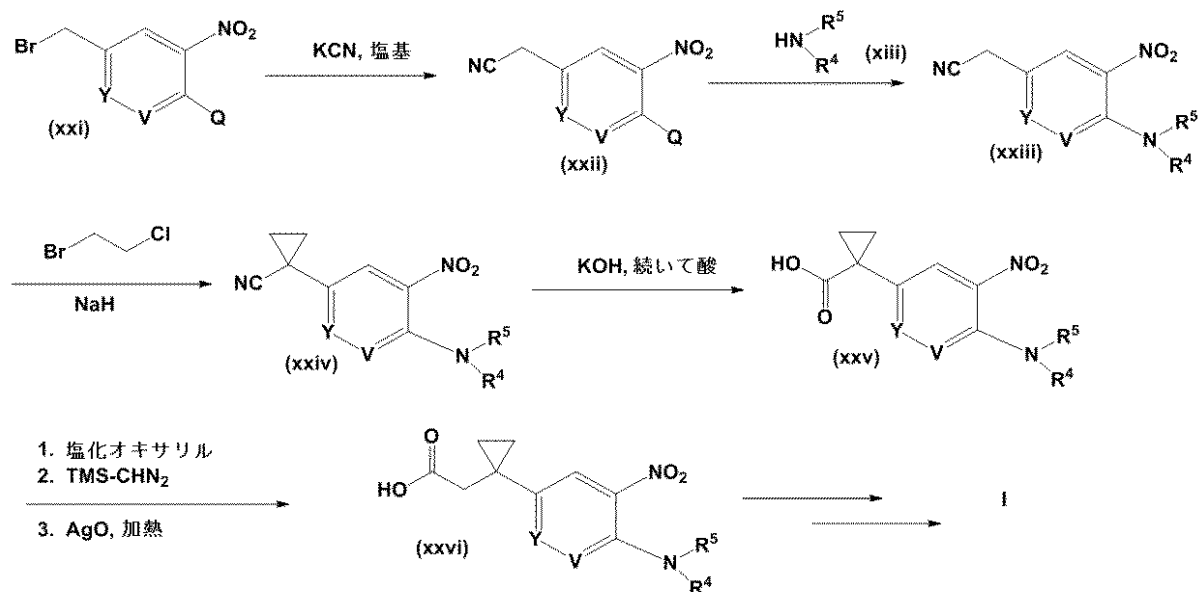
40

50

る。スキーム6は、化合物 (xxv) から一般構造 (xxvi) の化合物を生成するための3ステップの同族体化方法を示す (Qiao, JらのPCT公開番号WO2003/099276)。一般構造 (xxvi) の化合物は、上記に記載の方法によって本発明の化合物Iに変換することができる。

スキーム6

【化18】



10

20

【0202】

下記のスキーム7は、本発明の化合物Iの別の製造を示す。ボロネート化合物 (xxvii) は、Pd触媒 (例えば、Pd(PPh₃)₄ または 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)) を用いて標準的な条件下で、上記に記載のアリールハライド化合物 (ii) から製造することができる。ボロン酸エステル化合物 (xxviii) および不飽和エステル化合物 (iii) のロジウム触媒 1, 4-共役付加は、周知であり (Zou, G. et al., Dalton Trans., 28:3055 (2007))、強塩基 (例えば、NaOH) の存在下でロジウム^I触媒 (例えば、[Rh(COD)Cl]₂) を用いて行われることにより、一般構造 (xxviii) の飽和エステル化合物を生成することができる。前記エステル化合物 (xxviii) は、本明細書で上記に記載の方法によって本発明の化合物Iに変換することができる。

30

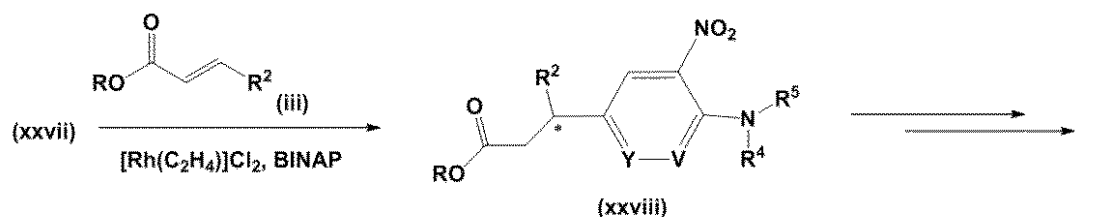
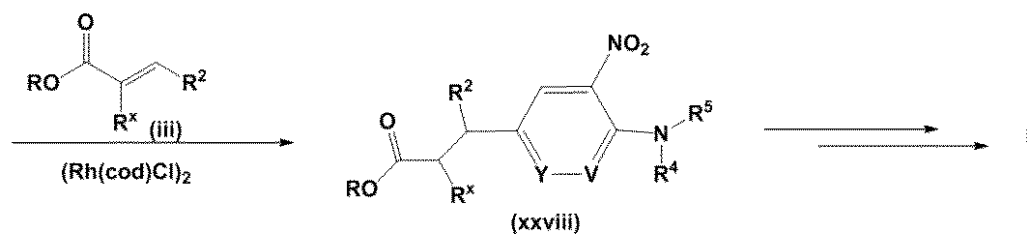
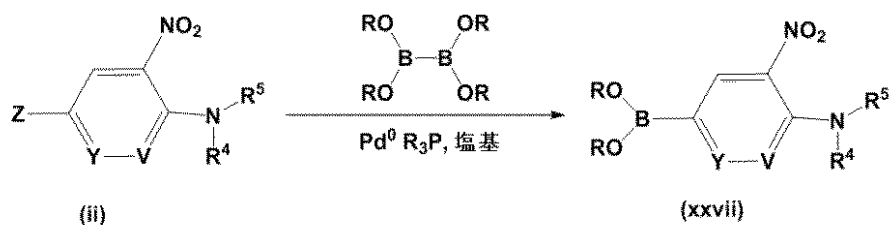
【0203】

別の実施態様において、一般構造 (xxviii) (式中、R^x は、水素である) のボロネート化合物と不飽和エステル化合物 (iii) との共役付加を、キラル触媒を用いて行うことにより、ベンジル位で高まった光学純度を有する一般構造 (xxviii) の生成物を得ることができる (下記のスキーム7を参照)。1つは、林によって開発された条件を用いて、クロロビス(エチレン)ロジウム (I) 二量体をキラルリガンドとして (R) -または (S) -BINAPと組み合わせることにより、この変換を行うことができる (Hayashi et al., J. Am. Chem. Sci., 124:5052 (2002))。一般構造 (xxviii) の化合物のベンジル位における所望の立体化学は、共役付加で用いられる (R) -または (S) -BINAPの適当な選択によって得ることができる。

40

スキーム7

【化 19】

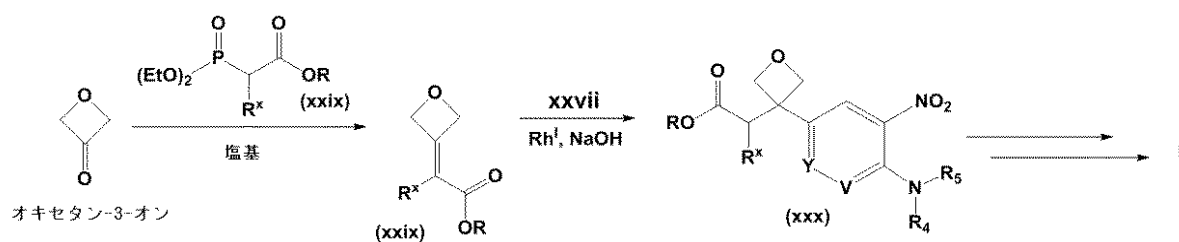


【0204】

本発明 I のオキセタン化合物はまた、スキーム 8 に示される方法と類似する方法で製造することができる。オキセタン-3-オン化合物は、市販品として入手可能であり、塩基（例えば、リチウムヘキサメチルジシラザン（LiHMDS））の存在下でホスホン酸化合物を用いて標準的なホーナー・ワズワース・エモンズオレフィン化条件下で処理して、不飽和エステル化合物（xxix）を生じさせることができる。次いで、ボロン酸化合物（xxvii）の不飽和エステル化合物（xxix）へのロジウム触媒 1, 4-共役付加は、強塩基（例えば、NaOH）の存在下でロジウム^I触媒（例えば、[Rh(COD)Cl]₂）を用いて行うことにより、オキセタン化合物（xxx）を生成することができる。前記オキセタン化合物（xxx）は、上記に記載の方法によって本発明の化合物 I に変換することができる。

スキーム 8

【化 20】



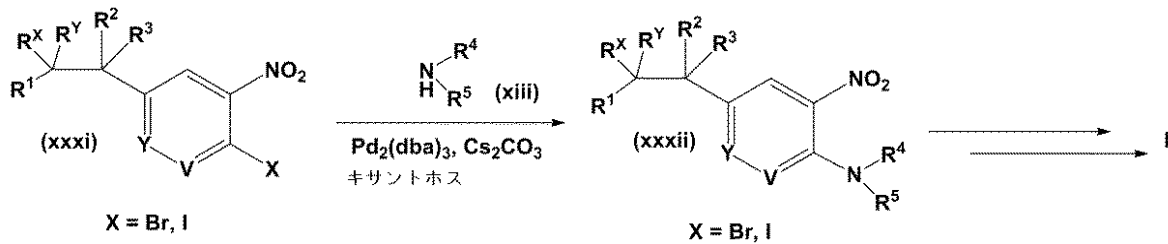
【0205】

スキーム 9 に示される別の実施態様において、一般構造（xxxi）のアリールハライド化合物を、当業者に周知であるブッフバルトおよびハートウィッグによって設定された標準的なカップリング条件（すなわち、Pd₂(dba)₃、キサントホスおよび塩基）（Surry, D.S. et al., Chem. Sci., 2:27-50 (2011)）下において、一般構造（xiii）

）のアミン化合物およびパラジウム触媒で処理して、一般構造（x x x i i）の生成物を生成することができる。この化合物は、本明細書ですでに記載の方法によって本発明の化合物 I に変換することができる。

スキーム 9

【化 2 1】



10

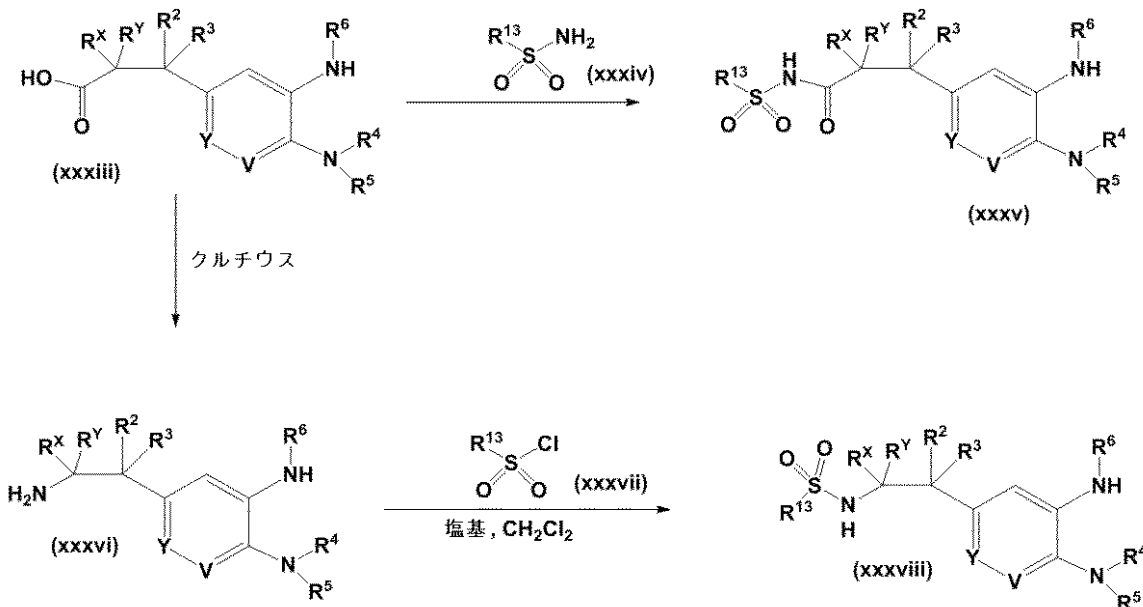
【0 2 0 6】

スキーム 10 は、一般構造（x x x i i i）のカルボン酸化合物を、活性剤（例えば、C D I（カルボニルジイミダゾール））により順次処理し、続いて塩基（例えば、D B U）の存在下で加熱しながら、または加熱せず、スルホンアミド化合物（x x x i v）を加えることにより、一般構造（x x x v）のアシルスルホンアミド化合物に変換することができる別の実施態様を示す。多くのスルホンアミド化合物（x x x i v）が市販品として入手可能である。アシルスルホンアミド化合物（x x x v）は、本発明の化合物（I）である。カルボン酸化合物（x x x i i i）をクルチウス転位に作用する公知の条件（例えば、トルエン中の D P P A、続いて強塩基（例えば、L i O H）とともに加熱するなど）下で処理することにより、一般構造（x x x v i）のアミン化合物を生成することができる。次いで、アミン化合物（x x x v i）を一般構造（x x x v i i）のスルホンクロリド化合物および塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）で処理することにより、本発明の化合物 I である一般構造（x x x v i i i）のスルホンアミド化合物を得ることができる。

20

スキーム 10

【化 2 2】



30

40

【0 2 0 7】

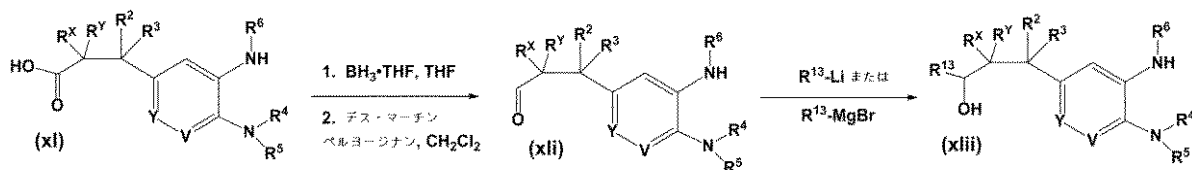
スキーム 11 に示される別の実施態様において、カルボン酸化合物（x 1）を、高温で溶媒（例えば、T H F）中の還元剤（例えば、ボラン・T H F）で処理することにより、対応する第一級アルコール化合物に還元することができる。続いて、得られる第一級アルコール化合物を、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中の適当な酸化剤（例えば、デス・マ

50

ーチンペルヨージナン)で酸化させることにより、一般構造(xli)のアルデヒド化合物を生じる。アルデヒド化合物(xli)を溶媒(例えば、THF)中のアルキルリチウム化合物またはグリニャール試薬で処理することにより、本発明の化合物Iである一般構造(xlii)の第二級アルコール化合物が生じる。

スキーム11

【化23】



10

【0208】

実施例化合物の特徴付けまたは精製で用いられたHPLC/MSおよび分取/HPLC分析方法

HPLC分析/MSは、以下の方法を用いて行った：

方法A：Waters Acquity SDS（下記の方法を使用）：2%～98% 溶媒Bの1.00分間の直線グラジエント；220または254nmでのUV視覚化；カラム：BEH C18 2.1mm×50mm；1.7μm粒子（温度50℃に加熱）；流速：0.8ml/分；移動相A：100% 水、0.05% TFA；移動相B：100% アセトニトリル、0.05% TFA。

20

方法B：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水（10mM 酢酸アンモニウムを含有）；移動相B：95：5 アセトニトリル：水（10mM 酢酸アンモニウムを含有）；温度：50℃；グラジエント：0-100% Bで3分間、続いて100% Bで0.75分保持；流速：1.00mL/分；検出：220nmのUV。

方法C：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水（10mM 酢酸アンモニウムを含有）；移動相B：95：5 アセトニトリル：水（10mM 酢酸アンモニウムを含有）；温度：50℃；グラジエント：0-100% Bで3分間、続いて100% Bで0.75分保持；流速：1.11mL/分；検出：220nmのUV。

30

方法D：カラム：Waters XBridge C18、4.6×150mm、3.5μm粒子；移動相A：10mM 炭酸水素ナトリウム pH9.5/メタノール 95/5；移動相B：10mM 炭酸水素ナトリウム pH9.5/メタノール 5/95；温度：40℃；グラジエント：10-100-100% Bで0-25-30分；流速：1.0mL/分；検出：220および254nmのUV。

【0209】

分析キラルSFCクロマトグラフィーは、BergerまたはAurora Analytical SFCを用いて行った（下記方法を使用）：

方法E：Aurora SFC、カラム：WHELK-O1（登録商標）Komosil 250×4.6mm ID、5μm、流速：2.0mL/分、移動相：90/10 CO₂/MeOH。

40

方法F：装置：Berger SFC MGII；カラム：PHENOMENEX（登録商標）Lux セルロース-2 Axia Pack 25×3cm ID、5μm；移動相A：88/12 CO₂/（MeOH/ACN 50/50）；85.0mL/分；検出：220のUV；試料調製：600μLの30mgを5mLのMeOH中に溶解。

方法G：装置：Aurora analytical SFC；カラム：PHENOMENEX（登録商標）Lux セルロース-2 250×4.6mm ID、3μm；流速：2.0mL/分；移動相：85/15 CO₂/（MeOH/ACN 50/50）。

方法H：カラム：WHELK-O1（登録商標）（R,R）、KROMASIL（登録商

50

標)、250mm×30mm、5 μ 。移動相：85：15 CO₂：MeOHの85mL／分。

方法I：カラム：WHELK-O1（登録商標）（R，R）、KROMASIL（登録商標）、250mm×30mm、5 μ 。移動相：93：7 CO₂：MeOHの85mL／分。

方法J：カラム：WHELK-O1（登録商標）（R，R）、KROMASIL（登録商標）、250mm×30mm、5 μ 。移動相：90：10 CO₂：MeOHの85mL／分。

方法K：カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luxセルロース-2、250mm×30mm、5 μ 。移動相：85：15 CO₂：MeOHの85mL／分。

10

方法L：カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luxセルロース-2、250mm×30mm、5 μ 。移動相：84：16 CO₂：MeOH（+各0.1%のギ酸およびジエチルアミン）の85mL／分。

方法M：カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luxセルロース-2、250mm×30mm、5 μ 。移動相：92：8 CO₂：MeOH（+各0.1%のギ酸およびジエチルアミン）の85mL／分

方法N：Kinetex XB-C18（75×3）mm、2.6 μ m；移動相A：水：アセトニトリル（98：02）中の10mM NH₄OAc；移動相B：水：アセトニトリル（02：98）中の10mM NH₄OAc；グラジエント：20-100% Bで4分間、流速：1mL／分、続いて100% Bで0.6分保持 流速：1.5mL／分；

20

方法O：カラム：Ascentis Express C18（50×2.1）mm、2.7 μ m；流速：1.1mL／分；グラジエント時間 3分；温度：50℃、0% 溶媒B～100% 溶媒B；220nmでモニター（溶媒A：95% 水：5% アセトニトリル；10mM NH₄OAc；溶媒B：5% 水：95% アセトニトリル；10mM NH₄OAc）。

方法P：カラム：Ascentis Express C18（50×4.6）mm、2.7 μ m、流速：4mL／分；グラジエント：0～100% 溶媒Bで4分間；温度：50℃。220nmでモニター（溶媒A：95：05 水：CH₃CN（10mM NH₄OAcを含有）および溶媒B：05：95 水：CH₃CN（10mM NH₄OAcを含有））。

30

方法Q：カラム：Ascentis Express C18（50×4.6）mm、2.7 μ m、流速：4mL／分；グラジエント：0～100% 溶媒Bで4分間；温度：50℃；220nmでモニター（溶媒A：95：05 水：CH₃CN（0.1% TFAを含有）および溶媒B：05：95 水：CH₃CN（0.1% TFAを含有））。

方法R：カラム：Ascentis Express C18（50×2.1）mm、2.7 μ m、流速：1.1mL／分；グラジエント：0～100% 溶媒Bで3分間；温度：50℃；220nmでモニター（溶媒A：95：05 水：CH₃CN（0.1% TFAを含有）および溶媒B：05：95 水：CH₃CN（0.1% TFAを含有））。

方法S：カラム：CHIRALPAK（登録商標）ASH（250×4.6）mm、5.0 μ m；定組成モード、CO₂：共溶媒（85：15）、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：15%、カラム温度：22.1℃；大気圧：100bar；総流速：3g／分；CO₂流速：2.55g／分；共溶媒流速：0.45g／分。

40

方法T：カラム：Acquity BEH C18（2.1×50mm）1.7 μ m；移動相A：緩衝液；ACN（95：5）；移動相B：緩衝液：ACN（5：95）、緩衝液：5mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20-90% Bで1.1分間、続いて90% Bで0.6分保持、流速：0.5mL／分。

方法U：カラム：Kinetex XB-C18（75×3）mm、2.6 μ m；移動相A：水：アセトニトリル（98：02）中の10mM NH₄COOH；移動相B：水：アセトニトリル（02：98）中の10mM NH₄COOH；グラジエント：20-1

50

00% Bで4分間（流速：1 mL/分）、続いて100% Bで0.6分保持（流速：1.5 mL/分）；次いでグラジエント：100-20% Bで0.1分間（流速：1.5 mL/分）。

方法V：カラム：CHIRALPAK（登録商標）ASH（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：20%、カラム温度：20.2℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.4 g/分；共溶媒流速：0.6 g/分。

方法W：カラム：CHIRALPAK（登録商標）ASH（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：20.2℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.1 g/分；共溶媒流速：0.9 g/分。

10

方法X：カラム：CHIRALPAK（登録商標）ASH（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：25%、カラム温度：24.3℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.5 g/分；共溶媒流速：0.75 g/分。

方法Y：カラム：CHIRALPAK（登録商標）ASH（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：25%、カラム温度：27.1℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.25 g/分；共溶媒流速：0.75 g/分。

方法Z：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：26℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.1 g/分；共溶媒流速：0.9 g/分。

20

方法AA：カラム：Acquity BEH C18（2.1×50 mm）1.7 μm；移動相A：水中の0.1% TFA；移動相B：アセトニトリル；グラジエント：2-98% Bで1分間、続いて98% Bで0.6分保持。

方法AB：カラム：Lux セルロース-4（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA 共溶媒率：30%、カラム温度：24.2℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.1 g/分；共溶媒流速：0.9 g/分。

30

方法AC：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-ASH（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：26℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.1 g/分；共溶媒流速：0.9 g/分。

方法AD：KineteX XB-C18（75×3）mm、2.6 μm；移動相A：水中の0.1% HCOOH；移動相B：100% アセトニトリル；グラジエント：20-100% Bで4分間；流速：1 mL/分、続いて100% Bで0.6分保持；流速：1.5 mL/分。

方法AE：カラム：HP-5MS（部品番号：AGILENT（登録商標）19091S-433）；（250×30）mm；0.25 μm；注入量3 μl、流動時間17分（G CMS）。

40

方法AF：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.25% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：25℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.1 g/分；共溶媒流速：0.9 g/分。

方法AG：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-ASH（250×21）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.25% DEA；共溶媒率：45%、カラム温度：25℃；大気圧：100 bar；総流速：75 g/分。

方法AH：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-ASH（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：40

50

%、カラム温度：25℃；大気圧：100bar；総流速：4g／分。

方法AI：カラム：CHIRALCEL（登録商標）－ASH（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：24.7℃；大気圧：95bar；総流速：4g／分；CO₂流速：2.4g／分；共溶媒流速：1.6g／分。

方法AJ：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD－H（250×30）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.25% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：25℃；大気圧：100bar；総流速：120g／分。

方法AK：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD－H（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.25% DEA；共溶媒率：40%、カラム温度：25℃；大気圧：100bar；総流速：4g／分；CO₂流速：2.4g／分；共溶媒流速：1.6g／分。

方法AM：カラム：CHIRALPAK（登録商標）IA（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：21℃；大気圧：100bar；総流速：3g／分；CO₂流速：2.1g／分；共溶媒流速：0.9g／分。

方法AN：カラム：CHIRALPAK（登録商標）IA（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：20%、カラム温度：21℃；大気圧：100bar；総流速：3g／分；CO₂流速：2.4g／分；共溶媒流速：0.6g／分。

方法AU：カラム：XBridge C18（50×3.0）mm、1.7μm；流速：1.0mL／分；グラジエント時間 0% 溶媒Bで0分～100% 溶媒Bで2分、続いて100% Bで1.0分保持、220nmでモニター（溶媒A：10mM 98% ギ酸アンモニウム、2% アセトニトリル；溶媒B：10mM 2% ギ酸アンモニウム、98% アセトニトリル）。

方法AV：カラム：Acquity BEH C8（2.1×50mm）1.7μm；移動相A：緩衝液：ACN（95：5）；移動相B：緩衝液：ACN（5：95）、緩衝液：5mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20－90% Bで1.1分間、続いて90% Bで0.6分保持、流速：0.5mL／分。

方法AQ：カラム：CHIRALPAK（登録商標）OD－H（250×4.6）mm、5.0μm、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：40%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g／分。

方法AR：カラム：Luxセルロース－2（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g／分。

方法AS：カラム：Whealk－O1（R，R）（4.6×250）mm、5μm；共溶媒：IPA中の0.2% DEA；共溶媒率：15%、カラム温度：20.6℃；大気圧：100bar；総流速：3g／分。

方法AT：カラム：Ascentis Express C18（50×2.1）mm、1.7μm；流速：1.0mL／分；グラジエント時間 20% 溶媒Bで0分～100% 溶媒Bで4分、続いて100% Bで0.6分保持、220nmでモニター（溶媒A：10mM 98% ギ酸アンモニウム、2% アセトニトリル；溶媒B：10mM 2% ギ酸アンモニウム、98% アセトニトリル）。

方法AU：カラム：Waters XBridge C18（19×150）mm、5μm粒子；移動相A：10mM 酢酸アンモニウム；移動相B：アセトニトリル；グラジエント：5－45% Bで25分間、続いて100% Bで5分保持；流速：15mL／分。

方法AV：カラム：Luxセルロース－2（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：25%（メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：75%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g／分；CO₂流速：2.1g／分；共溶媒流速：0.9g／分。

10

20

30

40

50

方法AW：カラム：YMC Amylose SA (250×4.6) mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：(エタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：20%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.1 g/分；共溶媒流速：0.9 g/分。

方法AX：カラム：CHIRALPAK (登録商標) IC (250×4.6) mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：エタノール中の0.25% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分；CO₂ 流速：2.1 g/分；共溶媒流速：0.9 g/分。

方法AY：カラム：Acquity BEH C18 (3.0×50 mm) 1.7 μm；移動相A：緩衝液：ACN (95：5)；移動相B：緩衝液：ACN (5：95)、緩衝液：5 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20-90% Bで1.1分間、続いて90% Bで1.7分保持、流速：0.7 mL/分。

方法AZ：カラム：CHIRALPAK (登録商標) AD-H (250×30) mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：25℃；大気圧：100 bar；総流速：120 g/分。

方法BA：カラム：Acquity UPLC BEH C18 (3×50 mm) 1.7 μm；移動相A：緩衝液：ACN (95：5)；移動相B：緩衝液：ACN (5：95)、緩衝液：5 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20-90% Bで1.1分間、続いて90% Bで0.6分保持、流速：0.7 mL/分。

方法BB：カラム：ZORBAX (登録商標) SBC18 (4.6×50) mm、5 μm；移動相A：水：アセトニトリル (98：02) 中の10 mM NH₄COOH；移動相B：水：アセトニトリル (02：98) 中の10 mM NH₄COOH；グラジエント：0-100% Bで4分間 (流速：1.5 mL/分)、続いて100% Bで0.6分保持 (流速：1.5 mL/分)；続いてグラジエント：100-30% Bで0.1分間 (流速：1.5 mL/分)。

方法BC：カラム：Acquity BEH C18 (2.1×50 mm) 1.7 μm；移動相A：水中の0.1% TFA；移動相B：アセトニトリル中の0.1% TFA；グラジエント：10-90% Bで1.0分間、続いて90% Bで0.6分保持、流速：0.7 mL/分。

方法BD：カラム：Kinetex SBC18 (4.6×50 mm-5 μm)、移動相A：水：ACN (98：02) 中の10 mM NH₄COOH、移動相B：水：ACN (02：98) 中の10 mM NH₄COOH、緩衝液：10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：30-100% Bで4.0分間、続いて100% Bで0.6分保持、流速：1.5 mL/分。

方法BE：Gemini-Kinetex nx-C18 (4.6×50 mm-5 μm)、移動相A：水：ACN (98：02) 中の10 mM NH₄COOH、移動相B：水：ACN (02：98) 中の10 mM NH₄COOH、緩衝液：10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：30-100% Bで4.0分間、続いて100% Bで0.6分保持、流速：1.5 mL/分。

方法BF：カラム：CHIRALCEL (登録商標) -OJH (250×4.6) mm、5.0 μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：20%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分。

方法BG：カラム：Wheeler-O1 (R, R) (250×4.6) mm、5 μm；共溶媒：エタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：5%、カラム温度：22.2℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分。

方法BH：カラム：CHIRALPAK (登録商標) AD-H (250×4.6) mm、5.0 μm；共溶媒：IPA中の0.2% DEA；共溶媒率：15%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分。

方法BI：カラム：CHIRALPAK (登録商標) AD-H (250×3.0) mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30

10

20

30

40

50

%、カラム温度：25℃；大気圧：100bar。

方法BJ：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0μm；共溶媒：メタノール+IPA（1：1）中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BK：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BL：カラム：CHIRALPAK（登録商標）OD-H（250×2.1）mm、5.0μm、共溶媒：IPA中の0.2% DEA；共溶媒率：15%、カラム温度：30℃。

方法BM：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：25%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BN：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0μm；共溶媒：IPA中の0.1% NH₄OH；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BO：カラム：Ascenis Express C18（50×2.1mm）2.7μm、移動相A：水：ACN（98：02）中の10mM NH₄COOH、移動相B：水：ACN（02：98）中の10mM NH₄COOH；グラジエント：0-100% Bで1.5分間、続いて100% Bで1.7分保持、流速：1.0mL/分。

方法BP：カラム：Wheek-O1（R，R）（250×4.6）mm、5μm；共溶媒：IPA中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100bars；総流速：3g/分。

方法BQ：カラム：CHIRALPAK（登録商標）IC（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：メタノール：IPA（1：1）中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BR：カラム：CHIRALPAK（登録商標）OJ-H（250×4.6mm）、5μm；移動相：n-ヘキサン：EtOH（70：30）中の0.2% TEA、流速：1.0mL/分。

方法BS：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250×4.6）mm、5.0μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：25%、カラム温度：28℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BT：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250×4.6）mm、5.0μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：15%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：60g/分。

方法BU：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：IPA+ACN中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：25℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BV：カラム：Lux Amylose 2（250×21.2）mm、移動相A：ヘキサン中の0.2% DEA；移動相B：EtOH；流速：25mL/分。

方法BW：カラム：Lux セルロース-2（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：25%（メタノール中の0.1% NH₄OH）；共溶媒率：75%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BX：カラム：Lux セルロース-2（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：エタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：20%、カラム温度：30℃；大気圧：100bar；総流速：3g/分。

方法BY：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0μm；定組成モード、共溶媒：エタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：25%、カラム温度：25.7℃；大気圧：100bar；CO₂流速：2.25g/分；共溶媒流速：0.75g/分；総流速：3g/分。

10

20

30

40

50

方法BZ：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250×4.6）mm、5.0 μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 mL/分。

方法CA：カラム：YMC Amylose SA（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：IPA中の0.2% DEA；共溶媒率：15%、カラム温度：35℃；大気圧：100 bar；総流速：60.0 g/分。

方法CB：カラム：CHIRALPAK（登録商標）ASH（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：ヘキサン：IPA（98：02）中の0.2% DEA；総流速：1.0 mL/分。

方法CC：カラム：Lux セルロース-4（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：30%（メタノール中の0.1% NH₄OH）；共溶媒率：30%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：60 g/分。

方法CD：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250×4.6）mm、5.0 μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 mL/分。

方法CE：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250×2.1）mm、5.0 μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：20%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：60 mL/分。

方法CF：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250×4.6）mm、5.0 μm；共溶媒：IPA：ACN（1：1）中の0.2% DEA；共溶媒率：20%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 mL/分。

方法CG：カラム：CHIRALPAK（登録商標）IC（250×3.0）mm、5.0 μm；共溶媒：メタノール：IPA（1：1）中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：110 g/分。

方法CH：カラム：Lux Amylose 2（250×4.6）mm、5.0 μm；移動相A：ヘキサン中の0.2% DEA；移動相B：EtOH；流速：1 mL/分。

方法CI：カラム：Kineticsx 2.6 μEVO c18 100 Au。移動相A；水：ACN（95：05）中の5 mM NH₄COAC、移動相B：水：ACN（05：95）中の5 mM NH₄COAC、緩衝液：5 mM 酢酸アンモニウム；流速：0.7 mL/分。

方法CJ：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250×4.6）mm、5.0 μm；共溶媒：n-ヘキサン：EtOH（98：2）中の0.2% DEA 総流速：1 mL/分。

方法CK：カラム：Lux セルロース-4（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：IPA中の0.2% DEA；共溶媒率：15%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分。

方法CL：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：4 g/分。

方法CM：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250×4.6）mm、5.0 μm；共溶媒：IPA中の0.2% DEA；共溶媒率：30%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：4 g/分。

方法CN：カラム：CHIRALPAK（登録商標）IC（250×4.6）mm、5.0 μm；定組成モード、共溶媒：メタノール：ACN（1：1）中の0.2% DEA；共溶媒率：25%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分。

方法CO：カラム：Luxセルロース-4（250×4.6）mm、5.0 μm；共溶媒：メタノール中の0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30℃；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分。

方法CP：カラム：ZORBAX（登録商標）AQ（4.6×50）mm、5 μm；移動相A：水：アセトニトリル（98：02）中の10 mM NH₄COOH；移動相B：水

10

20

30

40

50

：アセトニトリル（０２：９８）中の１０ｍＭ NH_4COOH ；グラジエント：３０－１００％ Ｂで４分間（流速：１．５ｍＬ／分）、続いて１００％ Ｂで０．６分保持（流速：１．５ｍＬ／分）；次いでグラジエント：１００－３０％ Ｂで０．１分間（流速：１．５ｍＬ／分）。

方法ＣＱ：カラム：Ｇｅｍｉｎｉ ｎｘ－Ｃ１８（５０×４．６）ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水：アセトニトリル（９８：０２）中の１０ｍＭ NH_4COOH ；移動相Ｂ：水：アセトニトリル（０２：９８）中の１０ｍＭ NH_4COOH ；グラジエント：３０－１００％ Ｂで４分間（流速：１．５ｍＬ／分）、次いで１００％ Ｂで０．６分保持（流速：１．５ｍＬ／分）；続いてグラジエント：１００－３０％ Ｂで０．１分間（流速：１．５ｍＬ／分）。

10

方法ＣＲ：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－Ｈ（２５０×４．６）ｍｍ、５．０μｍ；共溶媒：メタノール中の０．２％ ＤＥＡ；共溶媒率：２０％、カラム温度：３０℃；大気圧：１００ｂａｒ；総流速：３ｇ／分。

方法ＣＳ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（５０×４．６）ｍｍ、５μｍ、流速：４．０ｍＬ／分；グラジエント：０～１００％ 溶媒Ｂで３分間；温度：３５℃；２２０ｎｍでモニター（溶媒Ａ：９５：０５ 水： CH_3CN （０．１％ ＴＦＡを含有）および溶媒Ｂ：０５：９５ 水： CH_3CN （０．１％ ＴＦＡを含有））。

方法ＣＴ：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＡ（２５０×４．６）ｍｍ、５．０μｍ；共溶媒：メタノール中の０．２％ ＤＥＡ；共溶媒率：１５％、カラム温度：２１．７℃；大気圧：９６ｂａｒ；総流速：３ｇ／分； CO_2 流速：２．５５ｇ／分；共溶媒流速：０．４５ｇ／分。

20

方法ＣＵ：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＳＨ（２５０×４．６）ｍｍ、５．０μｍ；共溶媒：ＩＰＡ中の０．２％ ＤＥＡ；共溶媒率：２０％、カラム温度：３０℃；大気圧：１００ｂａｒ；総流速：３ｍＬ／分。

方法ＣＶ：カラム：Ｌｕｘ セルロース－４（２５０×４．６）ｍｍ、５．０μｍ；共溶媒：ＩＰＡ：メタノール（１：１）中の０．２％ ＤＥＡ；共溶媒率：１０％、カラム温度：３０℃；大気圧：１００ｂａｒ；総流速：３ｇ／分。

方法ＣＷ：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ、５．０μｍ；定組成モード、共溶媒：メタノール中の０．２％ ＤＥＡ；共溶媒率：３０％、カラム温度：２１．６℃；大気圧：１０４ｂａｒ；総流速：３ｇ／分。 CO_2 流速：２．１；共溶媒流速：０．９。

30

方法ＣＸ：カラム：Ｌｕｘ Ａｍｙｌｏｓｅ－２（２５０×４．６）ｍｍ、５．０μｍ；定組成モード、共溶媒：１５％（ＩＰＡ中の０．２％ ＤＥＡ；カラム温度：３０℃；大気圧：１０１ｂａｒ；総流速：３ｇ／分； CO_2 流速：２．５５ｇ／分；共溶媒流速：０．４５ｇ／分。

方法ＣＹ：カラム：Ｌｕｘ セルロース－４（２５０×４．６）ｍｍ、５．０μｍ；移動相：ｎ－ヘキサン：メタノール：エタノール（９７：０３）中の０．２％ ＴＦＡ、流速：１．０ｍＬ／分。

方法ＣＺ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（５０×４．６）ｍｍ、５．０μｍ；移動相Ａ：水中の０．１％ ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリル；グラジエント：５－９５％ Ｂで４分間、温度：３５℃；流速：４．０ｍＬ／分。

40

方法ＤＡ：カラム：Ｒ，Ｒ－ＷＨＥＬＫ（２５０×４．６）ｍｍ、５μｍ、移動相：ｎ－ヘキサン：ＩＰＡ（９９：０１）中の０．２％ ＥＡ、流速：１．０ｍＬ／分。

方法ＤＢ：カラム：Ｌｕｘ セルロース－４（２５０×４．６）ｍｍ、５μｍ、共溶媒メタノール中の０．２％ ＤＥＡ、カラム温度１９．４℃、 CO_2 流速１．８ｇ／分、共溶媒流速１．２ｇ／分、共溶媒４０％、総流速３ｇ／分、大気圧１０４ｂａｒ。

方法ＤＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（５０×４．６）ｍｍ、５μｍ、溶媒Ａ：１０ｍＭ NH_4OAc 、溶媒Ｂ：アセトニトリル、温度：３５℃、グラジエント：５－９５％ Ｂで４分間、流速：４．０ｍＬ／分。

方法ＤＤ：カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－Ｈ（２５０×４．６）ｍｍ、

50

5 μm 、共溶媒 メタノール中の 0.2% DEA、カラム温度 19.5 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 流速 2.25 g/分、共溶媒流速 0.75 g/分、共溶媒 25%；総流速 3 g/分；大気圧 100 bar。

方法 DE：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250 $\times$ 4.6）mm、5 μm 、カラム温度 27 $^{\circ}\text{C}$ 、共溶媒 メタノール中の 0.2% DEA、 CO_2 流速 2.25 g/分、共溶媒流速 0.75 g/分、共溶媒 25%、総流速 3 g/分、大気圧 98 bar。

方法 DF：カラム：CHIRALPAK（登録商標）IA（250 $\times$ 4.6）mm、5 μm 、共溶媒 IPA 中の 0.1% NH_4OH 、カラム温度 19.3 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 流速 1.8 g/分、共溶媒流速 1.2 g/分、共溶媒 40%、総流速 3 g/分、大気圧 100 bar。 10

方法 DG：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250 $\times$ 4.6）mm、5 μm 、共溶媒；IPA 中の 0.2% DEA、カラム温度：15.3 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 流速：2.4 g/分、共溶媒流速：3 g/分、共溶媒：99%、大気圧 100 bar。

方法 DH：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250 $\times$ 4.6）mm、5 μm 、共溶媒：IPA 中の 0.2% DEA、カラム温度：27.7 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 流速：2.4 g/分、共溶媒流速：0.6 g/分、共溶媒：20%、総流速；3 g/分、大気圧；100 bar。

方法 DI：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250 $\times$ 4.6）mm、5 μm 、共溶媒：IPA 中の 0.1% NH_4OH 、カラム温度：21.4 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 流速：2.25 g/分、共溶媒流速：0.75 g/分、共溶媒：25%、総流速：3 g/分、大気圧：102 bar。 20

方法 DJ：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250 $\times$ 4.6）mm、5 μm 、共溶媒：IPA、カラム温度：20.6 $^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 流速：2.7 g/分、共溶媒流速：0.3 g/分、共溶媒：10%、総流速：3、大気圧：100。

方法 DK：カラム：CHIRALPAK（登録商標）-IA（250 $\times$ 4.6）、5 μm 、移動相：n-ヘキサン：EtOH（60：40）中の 0.2% DEA、流速：1.0 ml/分。

方法 DL：カラム：CHIRALPAK（登録商標）AD-H（250 $\times$ 4.6）mm、5.0 μm ；定組成モード、共溶媒：IPA+ACN 中の 0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：30 $^{\circ}\text{C}$ ；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分。 30

方法 DM：カラム：XBridge BEH C8（2.1 $\times$ 50 mm）2.5 μm ；移動相 A：緩衝液：ACN（95：5）；移動相 B：緩衝液：ACN（5：95）、緩衝液：5 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20-90% B で 1.1 分間、次いで 90% B で 1.7 分保持、流速：0.5 mL/分。

方法 DN：カラム：CHIRALCEL（登録商標）-OJH（250 $\times$ 4.6）mm、5.0 μm ；定組成モード、共溶媒：エタノール中の 0.2% DEA；共溶媒率：10%、カラム温度：25.8 $^{\circ}\text{C}$ ；大気圧：100 bar；総流速：3 g/分； CO_2 流速：2.7 g/分；共溶媒流速：0.3 g/分。

方法 DO：カラム：Acquity BEH C18（2.1 $\times$ 50 mm）1.7 μm ；移動相 A：緩衝液：ACN（95：5）；移動相 B：緩衝液：ACN（5：95）、緩衝液：5 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20-90% B で 1.1 分間、続いて 90% B で 0.6 分保持、流速：0.7 mL/分。 40

方法 DP：カラム：CHIRALCEL（登録商標）OD-H（250 $\times$ 4.6）mm、5 μm ；共溶媒：MeOH 中の 0.2% DEA； CO_2 流速：2.4 g/分；共溶媒流速：0.6；共溶媒 20%；総流速：g/mon3；大気圧：100 bar。

方法 DQ：カラム：CHIRALCEL（登録商標）IE（250 $\times$ 4.6）mm、5 μm ；移動相：ヘキサン：エタノール：メタノール（1：1）（95：05）中の 0.2% DEA 流速：1.0 ml/分。

方法 DR：Kinetex C18（75 $\times$ 3）mm、2.6 μm ；移動相 A：水：アセトニトリル（98：02）中の 10 mM NH_4OAc ；移動相 B：水：アセトニトリル 50

(02:98)中の10mM NH₄OAc; グラジエント: 80-98% Bで2.5分間(流速: 1mL/分)、続いて98% Bで1.0分保持(流速: 1.0mL/分); 次いでグラジエント: 100-20% Bで0.1分間(流速1.0mL/分)。

方法DS: カラム: CHIRALPAK (登録商標) AD-H (250×4.6)mm、5.0μm; 共溶媒: メタノール中の0.2% DEA; 共溶媒率: 15%、カラム温度: 30℃; 大気圧: 100bar; 総流速: 3g/分。

方法DT: カラム: CHIRALPAK (登録商標) AS、250mm×30mm、5μm。移動相: 88:12 CO₂:MeOHの85mL/分。

方法DU: カラム: WHELK-O1 (登録商標) (R, R)、KROMASIL (登録商標)、250mm×4.6mm、5μm。移動相: 85:15 CO₂:MeOHの2mL/分。

方法DV: カラム: WHELK-O1 (登録商標) (R, R)、KROMASIL (登録商標)、250mm×4.6mm、5μm。移動相: 90:10 CO₂:MeOHの2mL/分。

方法DW: カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luxセルロース-2、250mm×4.6mm、5μm。移動相: 85:15 CO₂:MeOHの2mL/分。

方法DX: カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luxセルロース-2、250mm×4.6mm、5μm。移動相: 90:10 CO₂:MeOH+ギ酸およびジエチルアミンの各0.1%の2mL/分。

方法DY: カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luxセルロース-2、250mm×4.6mm、5μm。移動相: 80:20 CO₂:MeOH+ギ酸およびジエチルアミンの各0.1%の2mL/分。

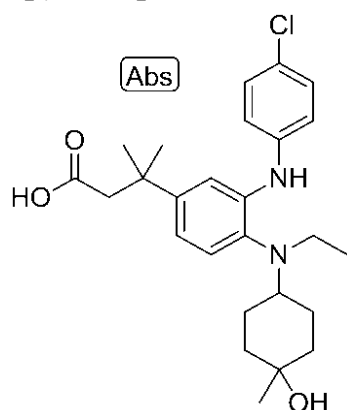
方法DZ: カラム: CHIRALPAK (登録商標) AS、250mm×4.6mm、5μm。移動相: 90:10 CO₂:MeOHの2mL/分。

【0210】

実施例1

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化24】



【0211】

1A. 8-メチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(5g、32.0mmol)の乾燥THF(70mL)中の攪拌した溶液を-70℃に冷却し、エーテル中の臭化メチルマグネシウム(23.48mL、70.4mmol)を10分間にわたって滴下して加えた。冷却浴で室温まで加温させ、混合物を終夜攪拌した。その混合物をNH₄Cl飽和水溶液(75mL)でクエンチさせ、ジエチルエーテル(2×300mL)で抽出した。エーテル抽出液を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して1A(黄色の液体、5.1g、29.6mmol、収率92%)を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR(400MHz、CDCl₃)

1₃) δ 3.96–3.90 (m, 4H)、1.91–1.84 (m, 2H)、1.71–1.65 (m, 3H)、1.63–1.57 (m, 3H)、1.22 (s, 3H)

【0212】

1B. 4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサノン

化合物1A (5.1g、29.6mmol)をTHF (100mL)に溶かし、続いて1N HCl水溶液 (44.4mL、44.4mmol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。その得られた反応液を減圧下で濃縮し、次いで10% MeOH/DCM (2x200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して1B (黄色の液体、3.1g、24.19mmol、収率82%)を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR (300MHz、CDCl₃) δ 2.81–2.65 (m, 2H)、2.32–2.15 (m, 2H)、2.01–1.75 (m, 4H)、1.36 (s, 3H)

10

【0213】

1C. 4-(エチルアミノ)-1-メチルシクロヘキサノール (ジアステレオマー混合物)

1B (3.2g、24.97mmol)およびエタンアミン (13.73mL、27.5mmol)の窒素雰囲気下での乾燥MeOH (50mL)中の攪拌した溶液に、モレキュラーシーブ (5.0g)を添加し、その反応物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、NaBH₄ (1.889g、49.9mmol)を10分間で数回に分けて添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して半固形物を得た。これに飽和NaHCO₃ (100mL)を加え、終夜攪拌した。反応混合物をEtOAc (400mL)に溶かし、水 (100mL)、ブライン (100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して1C (淡黄色の液体、3.1g、19.71mmol、収率79%)を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 2.65 (q, J=7.2Hz, 2H)、2.45–2.35 (m, 1H)、1.92–1.61 (m, 4H)、1.51–1.35 (m, 4H)、1.23 (s, 3H)、1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)

20

【0214】

1D. ジメチル 2-(2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)マロナート

30

臭化 (4-フルオロフェニル)マグネシウム (54.1mL、54.1mmol)の-10℃でのジエチルエーテル (70mL)中の攪拌した溶液に、塩化銅 (I) (2.68g、27.1mmol)を添加した。次いで、ジメチル 2-(プロパン-2-イルイリデン)マロナート (6.99g、40.6mmol)/エーテル (10mL)を2分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、続いて3時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、1Nの氷冷HClでクエンチさせた。水層をジエチルエーテル (50mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して1D (淡黄色の液体、495mg、1.856mmol、収率65%)を得た。¹H NMR (300MHz、CDCl₃) δ 7.34–7.31 (m, 2H)、6.99–6.94 (m, 2H)、3.75 (s, 1H)、3.58 (s, 6H)、1.56 (s, 6H)

40

【0215】

1E. メチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-メチルブタノエート

1D (12.5g、46.6mmol)のDMSO (5.0mL)および水 (0.15mL)の混合液中の攪拌した溶液に、塩化リチウム (3.95g、93mmol)を添加した。反応混合物を180℃に加熱し、5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (50mL)と水 (25mL)との間で分液処理した。水層を酢酸エチル (2x100mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、1E (粘着性の液体、6.2g、29.5mmol、収率63%)

50

を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.34–7.281 (m, 2H)、7.02–6.94 (m, 2H)、3.52 (s, 3H)、2.60 (s, 2H)、1.48 (s, 6H)

【0216】

1F. メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタノエート 1E (0.200 g、0.892 mmol) の0℃での H_2SO_4 (2.0 mL) 中の攪拌した溶液に、硝酸 (0.092 mL、1.338 mmol) を窒素雰囲気下にてゆっくりと添加し、その同一温度で1時間維持した。反応混合物を氷でクエンチさせ、DCM (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、1F (無色の液体、100 mg、0.392 mmol、収率42%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05–8.02 (m, 1H)、7.65–7.61 (m, 1H)、7.25–7.19 (m, 1H)、3.53 (s, 3H)、2.65 (s, 2H)、1.47 (s, 6H)

10

【0217】

1G. メチル 3-(4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタノエート (ジアステレオマー混合物) 1F (1.0 g、3.92 mmol) のジオキサン (10 mL) 中溶液に、DIPEA (2.053 mL、11.75 mmol) を、続いて1C (0.924 g、5.88 mmol) を添加した。反応混合物を135℃に加熱し、終夜攪拌した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液として酢酸エチル/石油エーテル) に付して精製し、1G (黄色の液体、1.1 g、2.354 mmol、収率60.1%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ として) ; 理論値: 392.2、実測値 [M+H]: 393.2; T_r = 3.3分間 (方法N)

20

【0218】

1H. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

メチル1G (850 mg、2.166 mmol) の酢酸エチル (10.0 mL) 中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を連続して排気処理に付し、窒素気体をパージした。これに炭素上10% Pd (157 mg、0.147 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気下 (40 psi) の室温で16時間攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣をMeOH (3 x 20 mL) で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して1H (ジアステレオマー混合物) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 362.3、実測値 [M+H]: 363.4; T_r = 2.68分 (方法U)。

30

ジアステレオマー混合物 1H をキラル分離 (方法AM) に付し、ジアステレオマー1を T_r = 3.76分 (方法AM) にて、ジアステレオマー2を T_r = 6.37分 (方法AM) にて得た。

1H ジアステレオマー1 (黄色の液体、90 mg、0.248 mmol、収率12%) : LC-MS分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 362.3、実測値 [M+H]: 363.4; T_r = 2.79分間 (方法U)

40

1H ジアステレオマー2 (黄色の液体、650 mg、1.793 mmol、収率83%) : LC-MS分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 362.3、実測値 [M+H]: 363.4; T_r = 2.96分間 (方法U)

【0219】

1I. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

1H ジアステレオマー2 (100 mg、0.276 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (58.1 mg、0.303 mmol)、キサントホス (31.9 mg、0

50

． 0 5 5 m m o l) および Cs_2CO_3 (2 7 0 m g 、 0 . 8 2 8 m m o l) のジオキサン (2 . 0 m L) 中混合物を室温で攪拌した。アルゴン気体を該混合物に 1 0 分間にわたって泡立てた。ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (1 5 . 8 6 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l) を加え、アルゴン気体を該混合物に 5 分間にわたって泡立てた。反応混合物を密封し、 1 1 0 ° C に予め加熱した油浴中に 1 8 時間入れた。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。該残渣を D C M (5 0 m L) および水 (1 0 m L) の混合中に戻した。有機層を分離し、水 (1 0 m L) 、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 1 I の残渣 (1 3 1 m g 、 0 . 1 1 6 m m o l 、収率 4 2 %) を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。L C - M S 分析 ($C_{27}H_{37}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 4 7 2 . 3 、実測値 [M + H] : 4 7 3 . 5 ; $T_r = 2 . 1 3$ 分 (方法 B A)

10

【 0 2 2 0 】

実施例 1 . 3 - (3 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - (エチル (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) フェニル) - 3 - メチルブタン酸

上記した残渣 1 I (0 . 1 1 6 m m o l) の T H F (1 . 0 m L) 、 M e O H (1 . 0 m L) および水 (0 . 5 m L) の混合液中の攪拌した溶液に、L i O H · H ₂ O (3 3 . 0 m g 、 1 . 3 8 0 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を 1 N H C l で p H を約 2 の酸性にした。水層を水 (5 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 x 2 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、水 (1 0 m L) 、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取 L C M S に付して精製し、実施例 1 (1 7 . 9 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l 、収率 1 4 %) を得た。L C - M S 分析 ($C_{26}H_{35}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 4 5 8 . 2 3 4 、実測値 [M + H] : 4 5 9 . 2 ; $T_r = 2 . 3$ 分 (方法 O) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) δ 7 . 6 1 - 7 . 5 2 (m , 3 H) 、 7 . 2 2 - 7 . 1 9 (m , 2 H) 、 6 . 7 6 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) 、 3 . 7 1 - 3 . 5 0 (m , 3 H) 、 2 . 7 0 (s , 2 H) 、 1 . 8 3 - 1 . 7 3 (m , 6 H) 、 1 . 4 5 - 1 . 3 1 (m , 8 H) 、 1 . 1 9 (s , 3 H) 、 1 . 0 5 (t , J = 6 . 9 H z , 3 H)

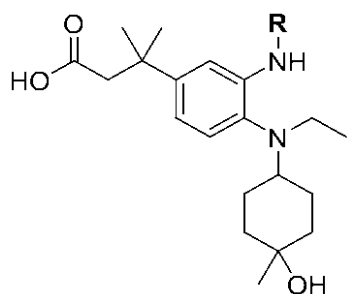
20

【 0 2 2 1 】

実施例 2 ~ 4

30

【 化 2 5 】

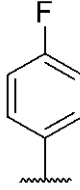
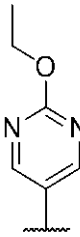
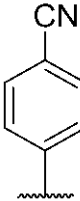


【 0 2 2 2 】

40

実施例 2 ~ 4 は、実施例 1 の合成について記載される手順に従って、1 H ジアステレオマー 2 および対応するハライドより調製した。

【表 2】

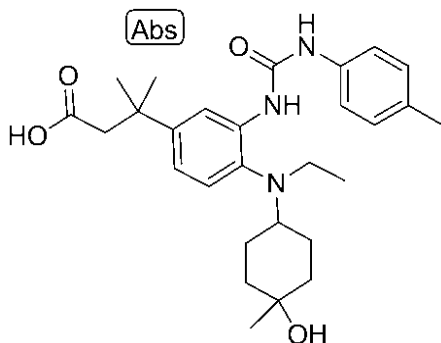
実施例 番号	名称	R	Tr (分) 方法 O	[M+H] ⁺
2	3-(4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.148	443.3
3	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.638	471.4
4	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.703	450.4

【0223】

実施例 5

3-(4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化 26】



【0224】

5A. メチル 3-(4-(エチル(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタノエート

1H ジアステレオマー 2 (0.035 g、0.097 mmol) の乾燥 THF (1.0 mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.013 g、0.097 mmol) を室温で添加し、12 時間攪拌した。反応混合物を DCM (50 mL)

L)で希釈し、セライト（セライト）（登録商標）に通して濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（条件：0－10% MeOH/CHCl₃、12gのシリカゲルカラム）を介して精製し、5A（黄色の液体、45mg、0.091mmol、収率94%）を得た。LC-MS分析（C₂₉H₄₁N₃O₄として）；理論値：495.3、実測値[M+H]：496.3；T_r=1.52分（方法BA）

【0225】

実施例5. 3-（4-（エチル（4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル）アミノ）-3-（3-（p-トリル）ウレイド）フェニル）-3-メチルブタン酸

実施例5は、実施例1の1Iからの合成について記載される手順に従って、5Aより調製した。LC-MS分析（C₂₈H₃₉N₃O₄として）；理論値：481.294、実測値[M+H]：482.3；T_r=1.893分（方法O）；¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆）δ 9.40（s, 1H）、8.43（s, 1H）、8.27（s, 1H）、7.38-7.36（m, 2H）、7.15-7.05（m, 3H）、6.98-6.93（m, 1H）、3.00（s, 2H）、2.72-2.65（m, 1H）、2.25（s, 3H）、1.59-1.53（m, 6H）、1.38（s, 6H）、1.27-1.21（m, 2H）、1.05（s, 3H）、0.85-0.81（m, 3H）（2Hピークは溶媒のピークに埋もれていた）

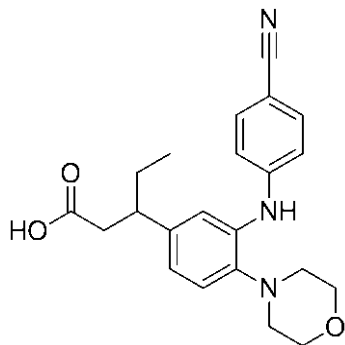
【0226】

実施例6

（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-モルホリノフェニル）ペンタン酸

【化27】



【0227】

6A. メチル 3-（4-モルホリノ-3-ニトロフェニル）ペンタノエート

41B（2.0g、7.84mmol）のNMP（15mL）中溶液に、DIPEA（4.11mL、23.51mmol）を、続いてモルホリン（0.819g、9.40mmol）を添加した。反応混合物を120℃に加熱し、終夜攪拌した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を10% AcOH水溶液、10% NaHCO₃溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液として石油エーテル中0－100%酢酸エチル）に付して精製し、6A（橙色の液体、2.4g、7.45mmol、収率95%）を得た。LC-MS分析（C₁₆H₂₂N₂O₅として）；理論値：322.2、実測値[M+H]：323.2；T_r=2.678分（方法U）

【0228】

6B. メチル 3-（3-アミノ-4-モルホリノフェニル）ペンタノエート

6A（2.4g、7.45mmol）の酢酸エチル（10.0mL）中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのページに付した。これに10% Pd/炭素（0.396g、0.372mmol）を窒素雰囲気下で添加した。該反応混合物を水素雰囲気（40psi）下の室温で3時間攪拌した。反応混合

物をセライト（セライト）（登録商標）パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣をMeOH（3 x 20 mL）で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して6 B（エナンチオマー混合物）を得た。LC-MS分析（ $C_{16}H_{24}N_2O_3$ として）；理論値：292.2、実測値[M+H]⁺：293.2；T_r = 3.028分（方法BE）

エナンチオマー混合物6 Bをキラル分離（方法AF）に付し、エナンチオマー1 T_r = 5.12分（方法AF）、エナンチオマー2 T_r = 5.79分（方法AF）を得た。

6 B エナンチオマー1（褐色の半固形物、0.8 g、2.72 mmol、収率36.6%）；LC-MS分析（ $C_{16}H_{24}N_2O_3$ として）；理論値：292.2、実測値[M+H]⁺：293.2；T_r = 2.064分（方法BE）

6 B エナンチオマー2（褐色の半固形物、0.85 g、2.75 mmol、収率36.9%）；LC-MS分析（ $C_{16}H_{24}N_2O_3$ として）；理論値：292.2、実測値[M+H]⁺：293.2；T_r = 2.067分（方法BE）

【0229】

6 C. メチル 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-モルホリノフェニル）ペンタノエート

化合物6 Cは、11の合成について記載される手順に従って、6 B エナンチオマー1および4-ブロモベンゾニトリルより調製した。LC-MS分析（ $C_{23}H_{27}N_3O_3$ として）；理論値：393.2、実測値[M+H]⁺：394.2；T_r = 1.41分（方法BA）

【0230】

実施例6 エナンチオマー1. 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-モルホリノフェニル）ペンタン酸

実施例6 エナンチオマー1は、実施例1の1 Iからの合成について記載される手順に従って、6 Cより調製した。LC-MS分析（ $C_{22}H_{25}N_3O_3$ として）；理論値：379.2、実測値[M+H]⁺：380.2；T_r = 1.527分（方法O）；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 8.14（s, 1H）、7.53（d, J = 6.4 Hz, 2H）、7.04-6.92（m, 5H）、3.56-3.55（m, 4H）、2.80-2.79（m, 5H）、2.58-2.39（m, 2H）、1.65-1.45（m, 2H）、0.73（t, J = 7.2 Hz, 3H）

実施例6 エナンチオマー2. 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-モルホリノフェニル）ペンタン酸

実施例6 エナンチオマー2は、実施例6 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、6 B エナンチオマー2より調製した。LC-MS分析（ $C_{22}H_{25}N_3O_3$ として）；理論値：379.2、実測値[M+H]⁺：380.2；T_r = 1.527分（方法O）；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 8.16（s, 1H）、7.53（d, J = 6.4 Hz, 2H）、7.04-6.92（m, 5H）、3.56-3.55（m, 4H）、2.80-2.79（m, 5H）、2.58-2.39（m, 2H）、1.65-1.45（m, 2H）、0.73（t, J = 7.2 Hz, 3H）

【0231】

実施例7

（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

3-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-モルホリノフェニル）ペンタン酸

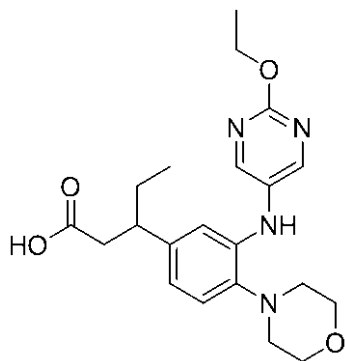
10

20

30

40

【化 28】



10

【0232】

実施例7 エナンチオマー1. 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-モルホリノフェニル)ペンタン酸

実施例7 エナンチオマー1は、実施例6 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、6B エナンチオマー1および5-ブロモ-2-エトキシピリミジンより調製した。LC-MS分析($C_{21}H_{28}N_4O_4$ として)；理論値：400.2、実測値[M+H]：401.3； T_r =1.113分(方法O)； ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.25(s, 2H)、7.33(s, 1H)、6.98(d, J =1.6 Hz, 1H)、6.72-6.71(m, 2H)、4.30(q, J =7.2 Hz, 2H)、3.60-3.55(m, 4H)、2.81-2.72(m, 5H)、2.52-2.34(m, 2H)、1.57-1.4(m, 2H)、1.31(t, J =7.2 Hz, 3H)、0.70(t, J =7.2 Hz, 3H)

20

【0233】

実施例7 エナンチオマー2. 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-モルホリノフェニル)ペンタン酸

実施例7 エナンチオマー2は、実施例6 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、6B エナンチオマー2および5-ブロモ-2-エトキシピリミジンより調製した。LC-MS分析($C_{21}H_{28}N_4O_4$ として)；理論値：400.2、実測値[M+H]：401.3； T_r =1.113分(方法O)； ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.26(s, 2H)、7.33(s, 1H)、6.97(d, J =1.6 Hz, 1H)、6.77-6.71(m, 2H)、4.30(q, J =7.2 Hz, 2H)、3.60-3.55(m, 4H)、2.81-2.72(m, 6H)、2.52-2.34(m, 2H)、1.56-1.4(m, 2H)、1.31(t, J =7.2 Hz, 3H)、0.70(t, J =7.2 Hz, 3H)

30

【0234】

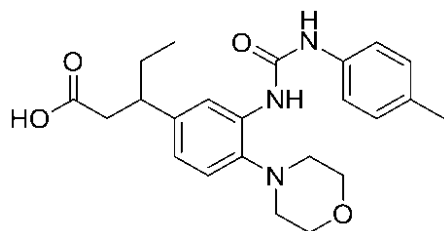
実施例8

(エナンチオマー1およびエナンチオマー2)

3-(4-モルホリノ-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 29】

40



【0235】

実施例8 エナンチオマー1. 3-(4-モルホリノ-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

50

実施例 8 エナンチオマー 1 は、実施例 5 の合成について記載される手順に従って、6 B エナンチオマー 1 および 1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{29}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 411.2、実測値 $[M+H]^+$: 412.2 ; $T_r = 1.524$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.11–7.08 (m, 3H)、6.79 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H)、3.82–3.80 (m, 4H)、2.82–2.75 (m, 5H)、2.53–2.44 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.63–1.60 (m, 1H)、1.55–1.48 (m, 1H)、0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

10

【0236】

実施例 8 エナンチオマー 2. 3-(4-モルホリノ-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例 8 エナンチオマー 2 は、実施例 5 の合成について記載される手順に従って、6 B エナンチオマー 2 および 1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{29}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 411.2、実測値 $[M+H]^+$: 412.2 ; $T_r = 1.274$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.17–7.14 (m, 3H)、6.88 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H)、3.86–3.84 (m, 4H)、2.96–2.83 (m, 5H)、2.66–2.32 (m, 2H)、2.32 (s, 3H)、1.75–1.66 (m, 1H)、1.65–1.62 (m, 1H)、0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

20

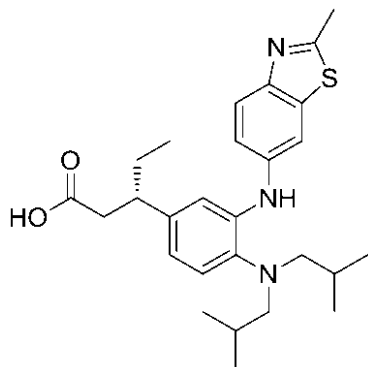
【0237】

実施例 9

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化30】



30

【0238】

9 A. N,N-ジイソブチル-2-ニトロ-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)アニリン

40

4-ブロモ-N,N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン (1 g、3.04 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.018 g、4.01 mmol) および酢酸カリウム (0.894 g、9.11 mmol) の DMSO (10 mL) 中混合物を室温で攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ 付加物 (0.074 g、0.091 mmol) を添加し、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。反応混合物を80℃で6時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (200 mL) で希釈した。有機層を水 (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (条件: 石油エーテル中0-100%酢酸エチルまたは石油エー

50

テル中に酢酸エチルのグラジエント)に付して精製し、9A(ゴム状物、1.0g、2.66mmol、収率87%)を得た。LC-MS分析($C_{20}H_{33}BN_2O_4$ として)；理論値：376.253、実測値[M+H]：377.3； $T_r = 4.48$ 分(方法U)

【0239】

9B. (S)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

テフロン(登録商標)製キャップを取り付けた圧力管に、9A(200mg、0.531mmol)、1,4-ジオキサン(5.0mL)を加え、続いて(E)-メチルペンター2-エノエート(72.8mg、0.638mmol)、(R)-BINAP(7.28mg、0.012mmol)および水酸化ナトリウム1M溶液(0.485mL、0.485mmol)を添加した。アルゴン気体を該混合物に10分間通気し、クロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー(3.10mg、7.97μmol)を室温で添加した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。次に該管をスクリュー式キャップで栓をし、50℃で3時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、酢酸(0.027mL、0.478mmol)でクエンチさせ、5分間攪拌し、次にそれを水(10mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3x20mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(条件：石油エーテル中0-100%酢酸エチルまたは石油エーテル中に酢酸エチルのグラジエント)に付して精製し、9B(黄色の液体、150mg、0.412mmol、収率77%)を得た。LC-MS分析($C_{20}H_{32}N_2O_4$ として)；理論値：364.2、実測値[M+H]：365.4； $T_r = 4.12$ 分(方法U)；(生成物の絶対立体化学は(R)-BINAPの共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる)

【0240】

9C. (S)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタノエート

9B(0.150g、0.412mmol)の酢酸エチル(20.0mL)中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのページに付した。これに10%Pd/炭素(0.030g、0.028mmol)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気(40psi)下の室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣をMeOH(3x20mL)で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して9C(120mg、0.359mmol、収率87%)を得た。LC-MS分析($C_{20}H_{34}N_2O_2$ として)；理論値：334.3、実測値[M+H]：335.3； $T_r = 1.90$ 分(方法BA)

【0241】

実施例9. (S)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

9C(100mg、0.276mmol)、6-プロモ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール(32.7mg、0.143mmol)、キサントホス(Xantphos)(41.5mg、0.072mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(41.4mg、0.430mmol)のジオキサン(2.0mL)中混合物を室温で攪拌した。アルゴン気体を該混合物に10分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(8.25mg、0.014mmol)を加え、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。該反応混合物を密封し、110℃に予め加熱した油浴中に18時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をDCM(50mL)および水(10mL)の混合液中に戻した。有機層を分離し、水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCM

Sに付して精製し、実施例9（14.2mg、0.030mmol、収率21%）を得た。
LC-MS分析（ $C_{27}H_{37}N_3O_2S$ として）；理論値：467.3、実測値[M+H]：468.4； $T_r = 2.616$ 分（方法O）； ^1H NMR（400MHz、 $DMSO-d_6$ ） δ 12.0（bs, 1H）、7.75（d, $J = 8.8$ Hz, 1H）、7.64（s, 1H）、7.16–7.11（m, 3H）、6.73（dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 2H）、2.9–2.79（m, 1H）、2.72（s, 3H）、2.61–2.40（m, 6H）、1.71–1.63（m, 3H）、1.61–1.45（m, 1H）、0.84–0.83（m, 12H）、0.73（t, $J = 7.2$ Hz, 3H）

【0242】

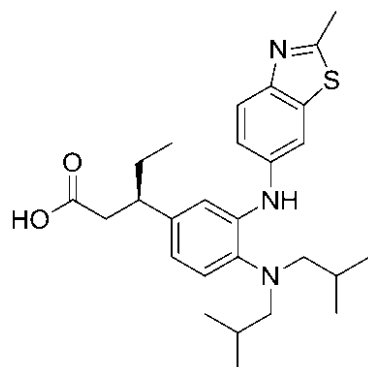
10

実施例10

（エナンチオマー2）

（R）-3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-（（2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

【化31】



20

【0243】

10A. （R）-メチル 3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-ニトロフェニル）ペンタノエート

10Aは、9Bの合成について記載される手順に従って、9Aおよび（S）-BINAPより調製した。LC-MS分析（ $C_{20}H_{32}N_2O_4$ として）；理論値：364.2、実測値[M+H]：365.4； $T_r = 4.2$ 分（方法U）；（生成物の絶対立体化学は（S）-BINAPの共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる）

30

【0244】

10B. （R）-メチル 3-（3-アミノ-4-（ジイソブチルアミノ）フェニル）ペンタノエート

10Bは、9Cの合成について記載される手順に従って、10Aより調製した。LC-MS分析（ $C_{20}H_{34}N_2O_2$ として）；理論値：334.3、実測値[M+H]：335.3； $T_r = 1.87$ 分（方法BA）；単一のエナンチオマーとしてエナンチオマー過剰率が90%のキラル純度で $T_r = 18.9$ 分（方法CY）

40

【0245】

実施例10. （R）-3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-（（2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

実施例10は、実施例9の合成について記載される手順に従って、10Bより調製した。LC-MS分析（ $C_{27}H_{37}N_3O_2S$ として）；理論値：467.3、実測値[M+H]：468.4； $T_r = 2.616$ 分（方法O）； ^1H NMR（400MHz、 $DMSO-d_6$ ） δ 12.0（br. s, 1H）、7.75（d, $J = 8.8$ Hz, 1H）、7.63（s, 1H）、7.16–7.11（m, 3H）、6.73（d, $J = 8.8$ Hz, 2H）、2.9–2.79（m, 1H）、2.72（s, 3H）、2.61–

50

2.40 (m, 6H)、1.71–1.63 (m, 3H)、1.61–1.45 (m, 1H)、0.84–0.83 (m, 12H)、0.73 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

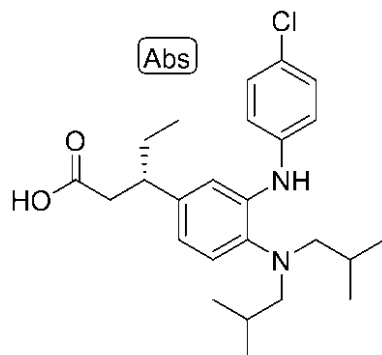
【0246】

実施例11

(エナンチオマー1)

(S)–3–(3–((4–クロロフェニル)アミノ)–4–(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタン酸

【化32】



10

【0247】

実施例11は、実施例9の合成について記載される手順に従って、9Cおよび1–ブromo–4–クロロベンゼンより調製した。LC–MS分析 (C₂₅H₃₅ClN₂O₂として)；理論値：430.2、実測値 [M+H]⁺：431.2；T_r = 2.862分 (方法O)；¹H NMR (400 MHz、DMSO–d₆) δ 12.0 (bs, 1H)、7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.19 (s, 1H)、7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.04–7.02 (m, 3H)、6.73 (dd, J = 8.4、1.6 Hz, 1H)、2.82–2.76 (m, 1H)、2.66–2.32 (m, 6H)、1.67–1.57 (m, 3H)、1.52–1.46 (m, 1H)、0.82 (d, J = 6.4 Hz, 12H)、0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

20

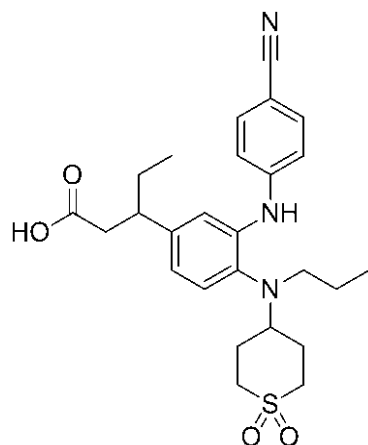
【0248】

実施例12

(エナンチオマー1およびエナンチオマー2)

3–(3–((4–シアノフェニル)アミノ)–4–((1,1–ジオキシドテトラヒドロ–2H–チオピラン–4–イル)(プロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化33】



40

【0249】

12A. N–プロピルテトラヒドロ–2H–チオピラン–4–アミン

ジヒドロ–2H–チオピラン–4 (3H)–オン (5.0 g、43.0 mmol) の乾燥 MeOH (80 mL) 中の攪拌した溶液に、プロパン–1–アミン (2.80 g、47

50

． 3 mmol) を添加した。次にモレキュラーシーブ (5.0 g) を該反応混合物に添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、NaBH₄ (3.26 g、86 mmol) を 10 分間にて少しずつ添加した。それを室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して半固形物を得た。これに NaHCO₃ 飽和水溶液 (200 mL) を加え、終夜攪拌した。混合物を EtOAc (400 mL) で抽出し、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して 12A (淡黄色の液体、5.5 g、34.5 mmol、収率 80%) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 2.74–2.51 (m, 6H)、2.49–2.35 (m, 1H)、2.21–2.1 (m, 2H)、1.56–1.41 (m, 4H)、0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

10

【0250】

12B. メチル 3- (3-ニトロ-4- (プロピル (テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

41B (2.0 g、7.84 mmol) の NMP (20 mL) 中溶液に、DIPEA (4.11 mL、23.51 mmol) を、続いて 12A (1.872 g、11.75 mmol) を添加した。反応混合物を 135 °C に加熱し、終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を黄色の液体として得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (条件：石油エーテル中 0–100% 酢酸エチルまたは石油エーテル中に酢酸エチルのグラジエント) に付して精製し、12B (黄色の液体、0.6 g、1.521 mmol、収率 20%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₀N₂O₄S として) ; 理論値 : 394.2、実測値 [M+H]⁺ : 395.2 ; T_r = 3.75 分 (方法 BE)

20

【0251】

12C. メチル 3- (4- ((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) (プロピル) アミノ) -3-ニトロフェニル) ペンタノエート

12B (0.6 g、1.521 mmol) の 0 °C でのアセトニトリル (7.0 mL)、水 (5.38 mL) 中の攪拌した溶液に、炭酸水素ナトリウム (1.278 g、15.21 mmol) を、続いてオキソン (OXONE (登録商標)) (2.337 g、3.80 mmol) を添加した。該混合物をその同一温度で 20 分間攪拌し、そして室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、セライト (セライト) (登録商標) に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して橙色の液体を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (条件：石油エーテル中 0–100% 酢酸エチルまたは石油エーテル中に酢酸エチルのグラジエント) に付して精製し、12C (黄色の液体、500 mg、1.172 mmol、収率 77%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₀N₂O₆S として) ; 理論値 : 426.2、実測値 [M+H]⁺ : 427.2 ; T_r = 2.65 分 (方法 BE)

30

【0252】

12D. メチル 3- (3-アミノ-4- ((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) (プロピル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

メチルの 12C (450 mg、1.055 mmol) の酢酸エチル (10.0 mL) 中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのパージに付した。これに 10% Pd/炭素 (76 mg、0.072 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気 (40 psi) 下の室温で 16 時間攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣を MeOH (3 x 20 mL) で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して 12D を得た。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₂N₂O₄S として) ; 理論値 : 396.2、実測値 [M+H]⁺ : 397.4 ; T_r = 1.27 分 (方法 BA)

40

【0253】

50

1 2 D の混合物をキラル分離に付し（方法 B S）、ジアステレオマー 1 $T_r = 3.4$ 分（方法 B S）、ジアステレオマー 2 $T_r = 7.73$ 分（方法 B S）を得た。

1 2 D エナンチオマー 1（絶対立体化学は不明、黄色の液体、130 mg、0.328 mmol、収率 31.1%）：LC-MS 分析（ $C_{20}H_{32}N_2O_4S$ として）；理論値：396.2、実測値 $[M+H]$ ：397.4； $T_r = 1.27$ 分（方法 B A）

【0254】

1 2 D エナンチオマー 2（絶対立体化学は不明、黄色の液体、130 mg、0.328 mmol、収率 31.1%）：LC-MS 分析（ $C_{20}H_{32}N_2O_4S$ として）；理論値：396.2、実測値 $[M+H]$ ：397.4； $T_r = 1.27$ 分（方法 B A）

【0255】

実施例 12 エナンチオマー 1. 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（（1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）（プロピル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

実施例 12 エナンチオマー 1 は、実施例 9 の合成について記載される手順に従って、1 2 D より調製した（絶対立体化学は不明）。LC-MS 分析（ $C_{26}H_{33}N_3O_4S$ として）；理論値：483.219、実測値 $[M+H]$ ：484.3； $T_r = 1.463$ 分（方法 Q）； ^1H NMR（400 MHz、MeOD） δ 7.55（d, $J = 8.4$ Hz, 2H）、7.24（d, $J = 8.0$ Hz, 2H）、7.15（d, $J = 8.0$ Hz, 2H）、6.96-6.93（m, 1H）、3.21-3.16（m, 1H）、3.01-2.96（m, 7H）、2.68-2.64（m, 1H）、2.57-2.53（m, 1H）、2.17-2.13（m, 4H）、1.74-1.60（m, 2H）、1.38-1.30（m, 2H）、0.86-0.83（m, 6H）

【0256】

実施例 12 エナンチオマー 2. 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（（1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）（プロピル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

実施例 12 エナンチオマー 2 は、実施例 9 の合成について記載される手順に従って、1 2 D エナンチオマー 2 より調製した（絶対立体化学は不明）。LC-MS 分析（ $C_{26}H_{33}N_3O_4S$ として）；理論値：483.219、実測値 $[M+H]$ ：484.3； $T_r = 2.015$ 分（方法 O）； ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 7.90（s, 1H）、7.55（d, $J = 8.0$ Hz, 2H）、7.17-7.11（m, 2H）、7.15（d, $J = 8.0$ Hz, 2H）、6.92-6.90（m, 1H）、3.21-3.16（m, 1H）、3.05-2.81（m, 7H）、2.61-2.42（m, 2H）、2.06-1.91（m, 4H）、1.62-1.45（m, 2H）、1.23-1.18（m, 2H）、0.75-0.71（m, 6H）

【0257】

実施例 13

（エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2）

3-（4-（（1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）（プロピル）アミノ）-3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

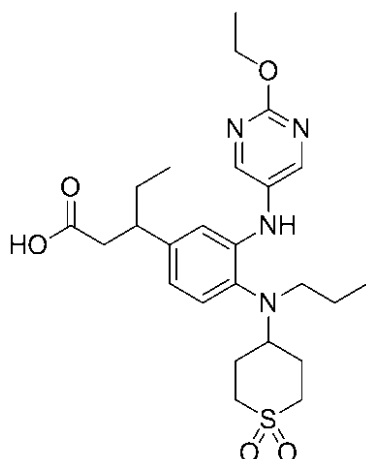
10

20

30

40

【化 3 4】



10

【0258】

実施例 13 エナンチオマー 1. 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 13 エナンチオマー 1 は、実施例 1 (絶対立体化学は不明) の合成について記載される手順に従って、12D エナンチオマー 1 および 5-ブロモ-2-エトキシピリミジンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{36}N_4O_5S$ として) ; 理論値 : 504.241、実測値 $[M+H]^+$: 504.3 ; $T_r = 1.619$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 2H)、7.22 (s, 1H)、7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、6.76-6.75 (m, 1H)、6.66-6.64 (m, 1H)、4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、3.30-3.01 (m, 5H)、2.91-2.85 (m, 2H)、2.8-2.72 (m, 1H)、2.52-2.41 (m, 2H)、2.2-1.9 (m, 4H)、1.64-1.46 (m, 2H)、1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、1.27-1.22 (m, 2H)、0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

20

【0259】

実施例 13 エナンチオマー 2. 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 13 エナンチオマー 2 は、実施例 1 の合成について記載される手順に従って、12D エナンチオマー 2 および 5-ブロモ-2-エトキシピリミジンより調製した (絶対立体化学は不明)。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{36}N_4O_5S$ として) ; 理論値 : 504.241、実測値 $[M+H]^+$: 505.1 ; $T_r = 1.955$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.41 (s, 2H)、7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、6.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、6.75 (dd, $J = 8.0$ 、1.6 Hz, 1H)、4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、3.33-3.25 (m, 3H)、3.08-2.95 (m, 4H)、2.9-2.82 (m, 1H)、2.12-1.92 (m, 2H)、2.31-2.21 (m, 4H)、1.69-1.51 (m, 2H)、1.45-1.30 (m, 5H)、0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

30

40

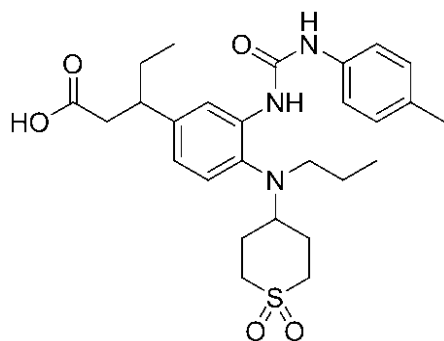
【0260】

実施例 14

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 3 5】



10

【0261】

実施例 14 エナンチオマー 1. 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例 14 エナンチオマー 1 は、実施例 5 の合成について記載される手順に従って、12D エナンチオマー 1 および 1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した (絶対立体化学は不明)。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_5S$ として) ; 理論値 : 515.3、実測値 $[M+H]^+$: 516.4 ; $T_r = 1.7$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.22-7.15 (m, 3H)、6.90 (dd, $J = 8.4$ 、2.0 Hz, 1H)、3.20-3.05 (m, 5H)、2.96-2.93 (m, 3H)、2.63-2.53 (m, 2H)、2.33 (s, 3H)、2.23-2.20 (m, 2H)、2.11-2.06 (m, 2H)、1.77-1.62 (m, 2H)、1.34-1.28 (m, 2H)、0.85-0.81 (m, 6H)

20

【0262】

実施例 14 エナンチオマー 2. 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例 14 エナンチオマー 2 は、実施例 5 の合成について記載される手順に従って、12D エナンチオマー 2 および 1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した (絶対立体化学は不明)。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_5S$ として) ; 理論値 : 515.3、実測値 $[M+H]^+$: 516.4 ; $T_r = 1.427$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、6.79 (dd, $J = 8.4$ 、2.0 Hz, 1H)、3.17-3.05 (m, 5H)、2.90-2.86 (m, 3H)、2.53-2.44 (m, 2H)、2.24-2.18 (m, 5H)、1.9-1.81 (m, 2H)、1.69-1.59 (m, 1H)、1.55-1.46 (m, 1H)、1.23-1.17 (m, 2H)、0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

30

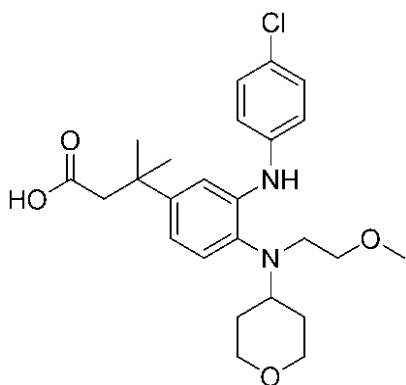
40

【0263】

実施例 15

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化 3 6】



10

【0264】

15 A. ジエチル 2- (2- (4-フルオロフェニル) プロパン-2-イル) マロナート

マグネシウム (0.139 g、5.71 mmol) および少量のヨウ素の乾燥ジエチルエーテル (5.0 mL) 中の攪拌した溶液に、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (0.500 g、2.86 mmol) / THF (2 mL) を室温で添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を-10℃に冷却し、THF (1 mL) に溶かしたジエチル

20

イソプロピリデンマロナート (1.144 g、5.71 mmol) を2分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、続いて3時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、氷冷1N HClでクエンチさせた。水層をジエチルエーテル (50 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して15 A (淡黄色の液体、550 mg、1.856 mmol、収率65%) を得た。LC-MS分析 ($C_{16}H_{21}FO_4$ として) ; 理論値: 296.14、実測値 $[M+H]^+$: 297.2 ; $T_r = 1.47$ 分 (方法BA)

【0265】

15 B. エチル 3- (4-フルオロフェニル) -3-メチルブタノエート

15 A (0.500 g、1.687 mmol) のDMSO (5.0 mL)、水 (0.15 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、塩化リチウム (0.143 g、3.37 mmol) を添加した。反応混合物を180℃に加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (50 mL) と水 (25 mL) との間で分液処理した。水層をエーテル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、15 B (淡黄色の液体、255 mg、1.137 mmol、収率67%) を得た。LC-MS分析 ($C_{13}H_{17}FO_2$ として) ; 理論値: 224.12、実測値 $[M+H]^+$: 225.2 ; $T_r = 2.87$ 分 (方法N)

30

【0266】

15 C. エチル 3- (4-フルオロ-3-ニトロフェニル) -3-メチルブタノエート

15 B (0.200 g、0.892 mmol) のH₂SO₄ (2.0 mL) 中の0℃での攪拌した溶液に、硝酸 (0.092 mL、1.338 mmol) を窒素雰囲気下でゆっくりと添加し、同一温度を1時間維持した。反応混合物を氷でクエンチさせ、DCM (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、15 C (無色の液体、210 mg、0.780 mmol、収率87%) を得た。LC-MS分析 ($C_{13}H_{16}FNO_4$ として) ; 理論値: 269.10、実測値: $[M+H]^+$ にて270.2 ; $T_r = 2.967$ 分 (方法N)

40

【0267】

15 D. N- (2-メトキシエチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

ジヒドロ-2H-ピラン-4 (3H) -オン (27.7 mL、300 mmol) のメタ

50

ノール（300 mL）中の窒素雰囲気下にある攪拌した溶液に、2-メトキシエタンアミン（25.8 mL、300 mmol）を、続いて4 Åモレキュラーシーブ（2 g）を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。これに NaBH_4 （34.0 g、899 mmol）を0℃で少しずつ添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水（10 mL）でクエンチさせ、減圧下で濃縮して半固形物を得、それを10%炭酸水素ナトリウム（500 mL）でクエンチさせ、それを酢酸エチル（2 x 200 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して15 D（黄色の液体、30 g、188 mmol、収率62%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 3.89–3.56（m, 6H）、3.37（s, 3H）、2.86–2.67（m, 3H）、1.98–1.67（m, 4H）

10

【0268】

15 E. エチル 3-（4-（（2-メトキシエチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-3-ニトロフェニル）-3-メチルブタノエート

密封された管中の15 C（2 g、7.43 mmol）／N-メチル-2-ピロリジノン（10 mL）に、DIPEA（3.89 mL、22.28 mmol）および15 D（2.365 g、14.86 mmol）を添加した。反応混合物を135℃で36時間攪拌した。TLCは反応の終了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水（20 mL）でクエンチさせ、MTBE（3 x 30 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、15 E（黄色の液体、810 mg、1.923 mmol、収率25%）を得た。LC-MS分析（ $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ として）；理論値：408.22、実測値[M+H]：409.5； T_r = 1.41分（方法AY）

20

【0269】

15 F. エチル 3-（3-アミノ-4-（（2-メトキシエチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）-3-メチルブタノエート

15 E（0.810 g、1.983 mmol）の酢酸エチル（8 mL）中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのパージに付した。これに10%Pd／炭素（0.106 g、0.099 mmol）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気（40 psi）下で攪拌した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣を酢酸エチル（3 x 15 mL）で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、15 F（黄色の液体、500 mg、1.281 mmol、収率64%）を得た。LC-MS分析（ $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ として）；理論値：378.26、実測値[M+H]：379.3； T_r = 1.34分（方法AY）

30

【0270】

15 G. エチル 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（（2-メトキシエチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）-3-メチルブタノエート

40

15 F（0.050 g、0.132 mmol）、1-ブロモ-4-クロロベンゼン（0.030 g、0.159 mmol）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（7.64 mg、0.013 mmol）および Cs_2CO_3 （0.065 g、0.198 mmol）の1,4-ジオキサン（1.5 mL）中混合物を室温で攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（3.80 mg、6.60 μmol ）を加え、アルゴン気体を該混合物にさらに5分間泡立てた。反応混合物を密封し、110℃に予め加熱した油浴中に12時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル（15 mL）および水（15 mL）の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（2 x 10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で

50

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、15 G (黄色の液体、50 mg、0.082 mmol、収率61%)を得た。LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}ClN_2O_4$ として) ; 理論値 : 488.2、実測値 $[M+H]^+$: 489.4 ; $T_r = 1.84$ 分 (方法A Y)

【0271】

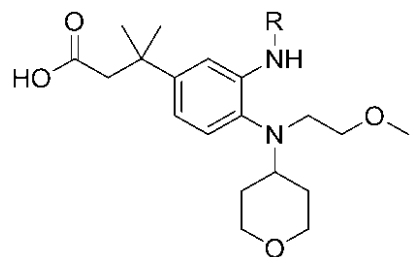
実施例15. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

15 G (0.050 g、0.102 mmol) の THF (0.7 mL)、メタノール (0.7 mL) および水 (0.1 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH · H₂O (0.017 g、0.409 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例15 (16.7 mg、0.036 mmol、収率35%) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{33}ClN_2O_4$ として) ; 理論値 : 460.2、実測値 $[M+H]^+$: 461.1 ; $T_r = 2.13$ 分 (方法O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 1H)、7.13-7.30 (m, 3H)、7.18 (m, 1H)、7.09 (m, 2H)、6.91 (m, 1H)、3.67-3.85 (m, 4H)、3.07-3.22 (m, 7H)、2.89-3.03 (m, 1H)、2.26-2.40 (m, 2H)、1.65 (m, 4H)、1.27-1.44 (m, 6H)

【0272】

実施例16および17

【化37】



実施例16および17は、対応するハライドを用いることにより、実施例15について記載される手順に従って調製した。

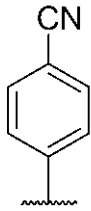
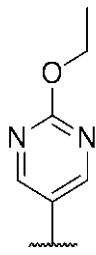
【0273】

10

20

30

【表 3】

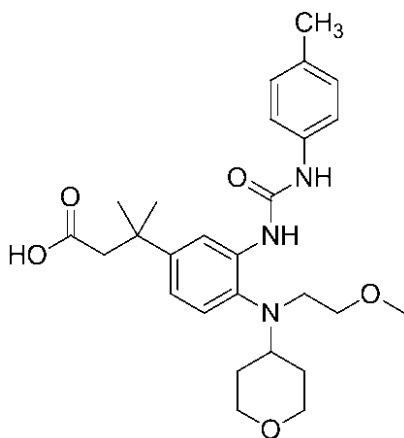
実施例 番号	名称	R	Tr (分) 方法 O	[M+H] ⁺
16	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.766	452.1
17	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.619	473.1

【0274】

実施例 18

3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化 38】

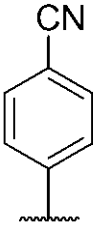
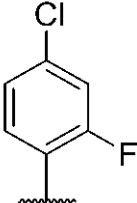


【0275】

18A. エチル 3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタノエート

15F (0.035 g、0.092 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.015 g、0.111 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して 18A (黄色の液体、45 mg、0.069 mmol、収率 75%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₉H₄₁N₃O₅ として) ; 理論値 : 51

【表 4】

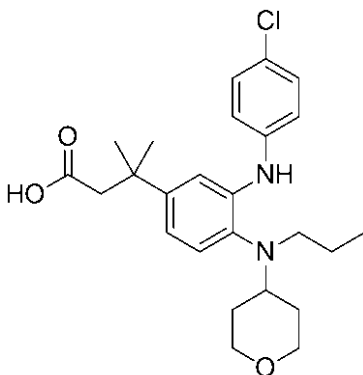
実施例 番号	名称	R	Tr (分) 方法 O	[M+H] ⁺
19	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.56	495.3
20	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.02	522.1

【0279】

実施例 21

3-(3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化 40】



【0280】

21A. N-プロピルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(9.26 mL、100 mmol)のテトラヒドロフラン(100 mL)、メタノール(100 mL)中の窒素雰囲気下にある攪拌した溶液に、プロパン-1-アミン(8.25 mL、100 mmol)を、続いて4 Åモレキュラーシーブ(4 g)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。これにNaBH₄(11.34 g、300 mmol)を0℃で少しずつ添加し、その反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)でクエンチさせ、減圧下で濃縮して半固形物を得、それを10%炭酸水素ナトリウム(500 mL)でクエンチさせ、酢酸エ

チル (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 21A (黄色の液体、8.4 g、58.6 mmol、収率 58%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 3.82–3.27 (m, 4H)、2.49 (m, 1H)、2.56 (m, 2H)、1.73–1.63 (m, 4H)、1.41 (m, 2H)、0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0281】

21B. メチル 3-メチル-3-(3-ニトロ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

密封された管中の 15C (0.600 g、2.351 mmol) / N-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) に、DIPEA (1.232 mL、7.05 mmol) および 21A (0.673 g、4.70 mmol) を添加した。反応混合物を 135℃ で 15 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) でクエンチさせ、それを MTBE (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、21B (黄色の液体、230 mg、0.608 mmol、収率 25%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₀N₂O₅ として) ; 理論値 : 378.21、実測値 [M+H]⁺ : 379.5 ; T_r = 1.55 分 (方法 A Y)

10

【0282】

21C. メチル 3-(3-アミノ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

21B (0.230 g、0.608 mmol) の酢酸エチル (3 mL) 中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのページに付した。これに 10% Pd/炭素 (0.032 g、0.030 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気 (40 psi) 下で攪拌した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣を酢酸エチル (3 x 15 mL) で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して 21C (黄色の液体、160 mg、0.459 mmol、収率 76%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₂N₂O₃ として) ; 理論値 : 348.2、実測値 [M+H]⁺ : 349.6 ; T_r = 1.52 分 (方法 A Y)

20

30

【0283】

21D. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

21C (0.050 g、0.143 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (0.033 g、0.172 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.042 g、0.072 mmol) および Cs₂CO₃ (0.140 g、0.430 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中混合物を室温で攪拌した。アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (8.25 mg、0.014 mmol) を添加し、アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。反応混合物を密封し、110℃ に予め加熱した油浴中に 12 時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、21D (黄色の液体、60 mg、0.131 mmol、収率 91%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₆H₃₅ClN₂O₃ として) ; 理論値 : 458.2、実測値 [M+H]⁺ : 459.6 ; T_r = 2.20 分 (方法 A Y)

40

【0284】

50

実施例 21. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

21D (0.060 g、0.131 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.2 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O (0.022 g、0.523 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取 LCMS に付して精製し、実施例 21 (14.4 mg、0.031 mmol、収率 23%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₅H₃₃N₂O₃ として) ; 理論値 : 444.2、実測値 [M+H]⁺ : 445.2 ; T_r = 2.39 分 (方法 O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 1H)、7.13–7.30 (m, 3H)、7.18 (m, 1H)、7.09 (m, 2H)、6.91 (m, 1H)、3.67–3.85 (m, 4H)、3.07–3.22 (m, 4H)、2.89–3.03 (m, 1H)、2.26–2.40 (m, 2H)、1.65 (m, 4H)、1.27–1.44 (m, 6H)、0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

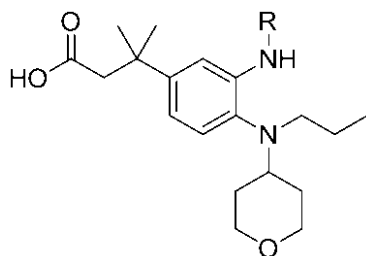
10

【0285】

実施例 22～24

【化 41】

20

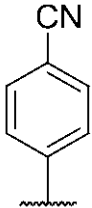
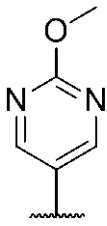
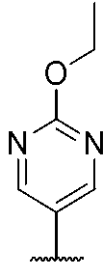


実施例 22～24 は、対応するハライドを用いることにより、実施例 21 についての手順に従って調製した。

【0286】

30

【表 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	[M+H] ⁺
22	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.036	436.2
23	3-(3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.766	443.3
24	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.879	457.3

10

20

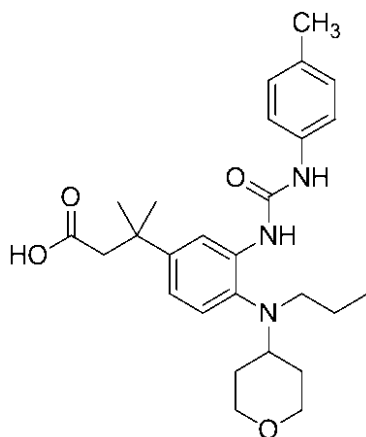
30

【0287】

実施例 25

3-メチル-3-(4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化 4 2】



10

【0288】

25A. エチル 3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタノエート

化合物25Aは、18Aの合成について記載される手順に従って、15Fおよび1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS分析($C_{29}H_{41}N_3O_5$ として)；理論値：511.3、実測値[M+H]：512.5； $T_r = 1.53$ 分(方法AY)

20

【0289】

実施例25. 3-メチル-3-(4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

実施例25は、実施例15の15Gからの合成について記載される手順に従って、25Aより調製した。LC-MS分析($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として)；理論値：467.26、実測値[M+H]：468.3； $T_r = 1.91$ 分(方法O)； ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.33-9.43(m, 1H)、8.38(s, 1H)、8.28(m, 1H)、7.37(m, 2H)、7.06-7.18(m, 3H)、6.90-7.00(m, 1H)、3.84(m, 2H)、3.13-3.20(m, 2H)、2.63-2.71(m, 3H)、2.29-2.37(m, 4H)、2.24(s, 3H)、1.98-2.11(m, 2H)、1.34-1.41(m, 6H)、1.18-1.26(m, 2H)、0.72-0.83(t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

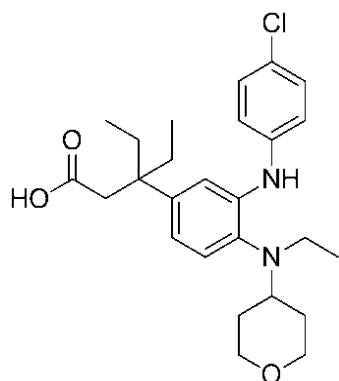
30

【0290】

実施例26

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタン酸

【化 4 3】



40

【0291】

26A. ジエチル 2-(ペンタン-3-イリデン)マロナート

50

ジエチルマロナート (15.24 mL、100 mmol)、ペンタン-3-オン (10.62 mL、100 mmol) およびピリジン (11.31 mL、140 mmol) のテトラヒドロフラン (480 mL) 中の 0 °C で攪拌した溶液に、四塩化チタン (DCM 中 1 M) (140 mL、140 mmol) を滴下方式 (10 分間) にて添加した。反応混合物を室温にまで昇温させ、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) でクエンチさせた。その混合物をジエチルエーテル (150 mL) で抽出した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、26A (黄色の液体、5.8 g、25.4 mmol、収率 25%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{12}H_{20}O_4$ として) ; 理論値 : 228.1、実測値 [M+H] : 229.3 ; $T_r = 1.43$ 分 (方法 A Y)

10

【0292】

26B. ジエチル 2- (3- (4-フルオロフェニル) ペンタン-3-イル) マロナート

臭化 (4-フルオロフェニル) マグネシウム (89 mL、89 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (76 mL) 中の -10 °C に冷却した攪拌溶液に、塩化銅 (I) (2.2 g、22.22 mmol) を添加した。次に 26A (7.61 g、33.3 mmol) / ジエチルエーテル (7.6 mL) を 5 分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、次いで 12 時間還流した。LCMS は反応の完了を示した。反応混合物を 0 °C に冷却し、氷冷 1 N HCl でクエンチさせた。水層をエーテル (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、26B (黄色の液体、7.5 g、21.73 mmol、収率 98%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{18}H_{25}FO_4$ として) ; 理論値 : 324.2、実測値 [M+H] : 325.3 ; $T_r = 1.65$ 分 (方法 A Y)

20

【0293】

26C. エチル 3-エチル-3- (4-フルオロフェニル) ペンタノエート

26B (7.5 g、23.12 mmol) の DMSO (75 mL)、水 (3.75 mL) 中の攪拌した溶液に、塩化リチウム (1.960 g、46.2 mmol) を添加した。反応混合物を 180 °C で 12 時間加熱した。TLC は反応の終了を示した。反応混合物を 0 °C に冷却し、それを水 (60 mL) でクエンチさせた。それを酢酸エチル (2 x 60 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、26C (黄色の液体、4.7 g、16.02 mmol、収率 69%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{15}H_{21}FO_2$ として) ; 理論値 : 252.1、実測値 [M+H] : 253.3 ; $T_r = 1.64$ 分 (方法 A Y)

30

【0294】

26D. エチル 3-エチル-3- (4-フルオロ-3-ニトロフェニル) ペンタノエート

26C (4.7 g、18.63 mmol) の H_2SO_4 (47 mL) 中の 0 °C で攪拌した溶液に、硝酸カリウム (1.883 g、18.63 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌した。TLC は反応の終了を示した。反応混合物を水中に注ぎ、それを酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、26D (黄色の液体、2 g、6.73 mmol、収率 36%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H)、7.64 (m, 1H)、7.29 (m, 1H)、4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、2.74 (s, 2H)、1.89-1.94 (m, 4H)、1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.82 (m, 6H)

40

【0295】

50

26 E. N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

化合物 26 E は、15 D の合成について記載される手順に従って、ジヒドロ-2H-ピラン-4 (3H)-オンおよびエタンアミンより調製した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 3.97 (m, 2H)、3.41 (m, 2H)、2.67 (m, 1H)、2.63 (m, 2H)、1.89-1.77 (m, 4H)、1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0296】

26 F. エチル 3-エチル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

密封された管中の 26 D (2 g、6.73 mmol) / N-メチル-2-ピロリジノン (10 mL) に、DIPEA (3.52 mL、20.18 mmol) および 26 E (1.738 g、13.45 mmol) を添加した。反応混合物を 135 °C で 15 時間攪拌した。TLC は反応の終了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) でクエンチさせ、それを MTBE (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、化合物 26 F (粘着性の液体、1.2 g、2.83 mmol、収率 42%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₂H₃₄N₂O₅ として) ; 理論値 : 406.2、実測値 [M+H]⁺ : 407.2 ; T_r = 1.64 分 (方法 A Y)

【0297】

26 G. エチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタノエート

26 F (1.2 g、2.95 mmol) の酢酸エチル (12 mL) 中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのページに付した。これに 10% Pd/炭素 (0.157 g、0.148 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気 (40 psi) 下で攪拌した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣を酢酸エチル (3 x 15 mL) で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、26 G (黄色の液体、900 mg、2.271 mmol、収率 77%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₂H₃₆N₂O₃ として) ; 理論値 : 376.3、実測値 [M+H]⁺ : 377.3 ; T_r = 1.65 分 (方法 A Y)

【0298】

26 H. エチル 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタノエート

26 G (0.050 g、0.133 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (0.031 g、0.159 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (7.68 mg、0.013 mmol) および Cs₂CO₃ (0.065 g、0.199 mmol) の 1,4-ジオキサン (1.5 mL) 中混合物を攪拌した。アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (3.82 mg、6.64 μmol) を添加し、アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。反応混合物を密封し、110 °C に予め加熱した油浴中に 12 時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、26 H (粘着性の液体、50 mg、0.050 mmol、収率 37%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₈H₃₉ClN₂O₃ として) ; 理論値 : 486.3、実測値 [M+H]⁺ : 487.5 ; T_r = 2.31 分 (方法 A Y)

10

20

30

40

50

【0299】

実施例26. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタン酸

26H(0.050g、0.103mmol)のTHF(1mL)、メタノール(1mL)および水(0.1mL)の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O(0.017g、0.411mmol)を添加した。反応混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2x10mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例26(13.7mg、0.030mmol、収率28%)を得た。LC-MS分析(C₂₆H₃₅ClN₂O₃として)；理論値：458.2、実測値[M+H]：459.1；T_r=2.67分(方法O)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 7.36(s, 1H)、7.20-7.29(m, 2H)、7.06-7.17(m, 4H)、6.85(m, 1H)、3.79(m, 2H)、3.11-3.23(m, 2H)、2.91-3.04(m, 3H)、2.56(s, 2H)、1.69-1.81(m, 4H)、1.64(m, 2H)、1.41(m, 2H)、0.80(t, J=7.2Hz, 3H)、0.66(m, 6H)

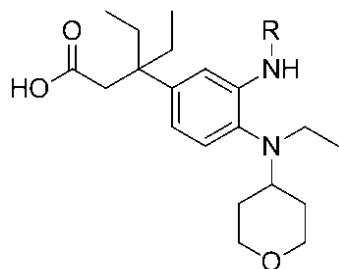
10

【0300】

実施例27～29

20

【化44】

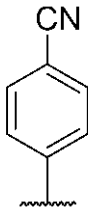
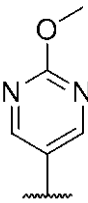
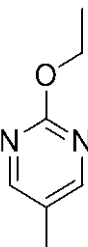


実施例27～29は、対応するハライドを用いることにより、実施例26についての手順に従って調製した。

30

【0301】

【表 6】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	[M+H] ⁺
27	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタン酸		2.267	450.1
28	3-エチル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.989	457.1
29	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタン酸		2.149	471.1

10

20

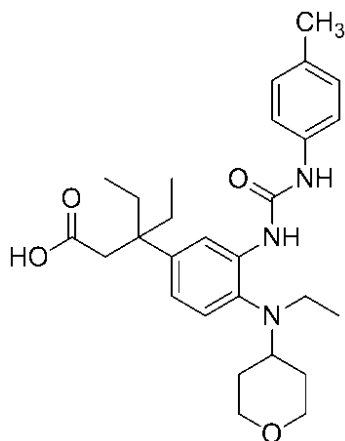
30

【0302】

実施例 30

3-エチル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 4 5】



10

【0303】

30A. エチル 3-エチル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

26G (0.035 g、0.093 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.015 g、0.112 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して30A (粘着性の液体、45 mg、0.071 mmol、収率76%) を得た。LC-MS分析 ($C_{30}H_{43}N_3O_4$ として) ; 理論値: 509.32、実測値 $[M+H]^+$: 510.4 ; $T_r = 1.74$ 分 (方法AY)

20

【0304】

実施例30. 3-エチル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

30A (0.045 g、0.088 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.1 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH·H₂O (0.015 g、0.353 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例30 (25 mg、0.051 mmol、収率58%) を得た。LC-MS分析 ($C_{28}H_{39}N_3O_4$ として) ; 理論値: 481.2、実測値 $[M+H]^+$: 482.2 ; $T_r = 2.21$ 分 (方法R) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H)、8.45-8.56 (m, 1H)、8.15-8.30 (m, 1H)、7.31-7.45 (m, 2H)、7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)、6.79-6.93 (m, 1H)、3.83 (m, 2H)、3.13-3.31 (m, 2H)、2.87-3.05 (m, 3H)、2.59 (s, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.63-1.86 (m, 6H)、1.39 (m, 2H)、0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.64 (m, 6H)

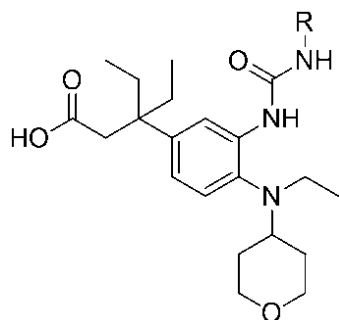
30

40

【0305】

実施例31および32

【化 4 6】



10

実施例 3 1 および 3 2 は、対応するイソシアナートを用いることにより、実施例 3 0 についての手順に従って調製した。

【 0 3 0 6】

【表 7】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	[M+H] ⁺
31	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタン酸		2.04	493.1
32	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルペンタン酸		2.04	520.3

20

30

【 0 3 0 7】

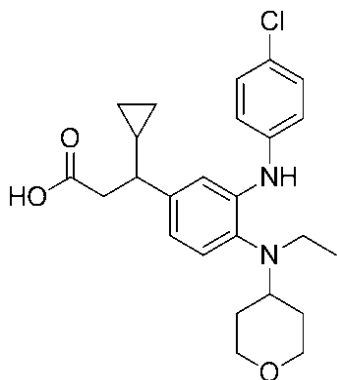
実施例 3 3

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

40

【化 4 7】



10

【0308】

33A. N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5.6 g、25.5 mmol) を含有する密閉された管中に、26Eを添加した。反応混合物を135℃で12時間加熱した。LCMSは反応の完了を示した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、33A (黄色の液体、7.3 g、21.73 mmol、収率85%) を得た。LC-MS分析 ($C_{13}H_{17}BrN_2O_3$ として) ; 理論値: 328.0、実測値 [M+2] : 330.2 ; $T_r = 3.10$ 分 (方法U)

20

【0309】

33B. N-エチル-N-(2-ニトロ-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)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

33A (2.6 g、7.90 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.01 g、11.85 mmol) および酢酸カリウム (2.325 g、23.69 mmol) の1,4-ジオキサン (26 mL) 中の攪拌した溶液に、アルゴンを10分間パージした。これに $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 付加物 (0.322 g、0.395 mmol) を加え、アルゴンを5分間パージした。反応混合物を90℃で5時間加熱した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) でクエンチさせた。水層を酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、33B (黄色の固体、2.8 g、7.44 mmol、収率91%) を得た。LC-MS分析 ($C_{19}H_{29}BN_2O_5$ として) ; 理論値: 376.2、実測値 [M+H] ; 377.4 ; $T_r = 3.63$ 分 (方法U)

30

【0310】

33C. (E)-メチル 3-シクロプロピルアクリラート

塩化リチウム (18.15 g、428 mmol) の窒素雰囲気下にあるアセトニトリル (80 mL) 中の攪拌された懸濁液に、トリメチルホスホノアセタート (55.4 mL、342 mmol)、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (86 mL、571 mmol) を、続いてシクロプロパンカルボアルデヒド (21.32 mL、285 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。TLCは反応の終了を示した。反応混合物を水 (300 mL) でクエンチさせ、それを酢酸エチル (300 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、1N HCl (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、33C (黄色の液体、11 g、87 mmol、収率30%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) δ 6.46 (m, 1H)、5.87 (m, 1H)、3.72 (s, 3H)、1.68 (m, 1H)、0.98 (m, 2H)、0.66 (m, 2H)

40

【0311】

50

33D. メチル 3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)プロパノエート

密閉された管中にある、33B、33Cおよび水酸化ナトリウム(8.98 mL、8.98 mmol)の1,4-ジオキサン(37 mL)中懸濁液をアルゴンで10分間パージした。これにクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.242 g、0.492 mmol)を添加し、アルゴンを5分間パージした。反応混合物を50℃で6時間加熱した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸(0.563 mL)でクエンチさせ、それを5分間攪拌し、その後でそれを酢酸エチル(40 mL)と水(20 mL)の間で分液処理した。水層を酢酸エチル(30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、33D(黄色の固体、2.1 g、5.24 mmol、収率53%)を得た。LC-MS分析($C_{20}H_{28}N_2O_5$ として)；理論値：376.2、実測値[M+H]：377.4； $T_r = 1.53$ 分(方法AY)

10

【0312】

33E. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

33D(2.1 g、5.58 mmol)の酢酸エチル(21 mL)中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのパージに付した。これに10% Pd/炭素(0.297 g、0.279 mmol)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気(40 psi)下で攪拌した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣を酢酸エチル(3x15 mL)で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮し、粗化合物のラセミ体33E(黄色の固体、1.5 g)を得た。LC-MS分析($C_{20}H_{30}N_2O_3$ として)；理論値：346.2、実測値[M+H]：347.2； $T_r = 1.46$ 分(方法AY)

20

【0313】

ラセミ体33E(方法BK)をキラル分離に付し、エナンチオマー1およびエナンチオマー2を単一のエナンチオマーとして得た。エナンチオマー1： $T_r = 2.89$ 分(方法BK)およびエナンチオマー2： $T_r = 3.61$ 分(方法BK)

30

【0314】

33E エナンチオマー1(黄色の液体、390 mg、1.126 mmol、収率20%)；LC-MS分析($C_{20}H_{30}N_2O_3$ として)；理論値：346.2、実測値[M+H]：347.2； $T_r = 2.17$ 分(方法BB)

【0315】

33E エナンチオマー2(黄色の液体、440 mg、1.245 mmol、収率22%)；LC-MS分析($C_{20}H_{30}N_2O_3$ として)；理論値：346.2、実測値[M+H]：347.2； $T_r = 2.17$ 分(方法BB)

【0316】

33F. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

40

33E エナンチオマー1(0.050 g、0.144 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン(0.033 g、0.173 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.042 g、0.072 mmol)および CS_2CO_3 (0.141 g、0.433 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)中混合物を室温で攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(8.30 mg、0.014 mmol)を添加し、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。反応混合物を密封し、110℃に予め加熱した油浴中に5時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸

50

エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、33F (黄色の液体、50 mg、0.048 mmol、収率33%) を得た。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}ClN_2O_3$ として) ; 理論値: 456.2、実測値 [M+H]⁺: 457.4; T_r = 1.31分 (方法AY)

【0317】

実施例33 エナンチオマー1. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

33F (0.050 g、0.109 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.2 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH·H₂O (0.018 g、0.438 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例33 エナンチオマー1 (20.4 mg、0.046 mmol、収率41%) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}ClN_2O_3$ として) ; 理論値: 442.2、実測値 [M+H]⁺: 443.2; T_r = 2.15分 (方法O); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.40 (m, 1H)、7.04-7.20 (m, 2H)、7.08-7.18 (m, 4H)、6.95 (m, 1H)、3.79 (m, 2H)、3.10-3.22 (m, 2H)、2.98 (m, 3H)、2.57-2.72 (m, 2H)、2.33 (m, 1H)、1.63 (m, 2H)、1.43 (m, 2H)、0.94-1.08 (m, 1H)、0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H)、0.44-0.58 (m, 1H)、0.31-0.40 (m, 1H)、0.19-0.28 (m, 1H)、0.06-0.18 (m, 1H)

【0318】

実施例33 エナンチオマー2. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

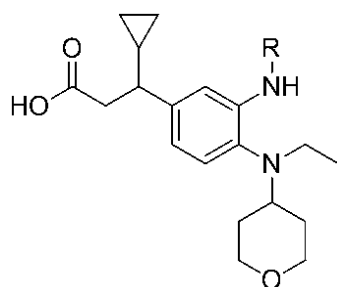
実施例33 エナンチオマー2は、化合物33E エナンチオマー2を用いて、実施例33 エナンチオマー1と同様の手順に従って調製した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}ClN_2O_3$ として) ; 理論値: 442.2、実測値 [M+H]⁺: 443.1; T_r = 2.15分 (方法O); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.35-7.43 (m, 1H)、7.22-7.28 (m, 2H)、7.08-7.18 (m, 4H)、6.71-6.87 (m, 1H)、3.79 (m, 2H)、3.10-3.22 (m, 2H)、2.91-3.05 (m, 3H)、2.56-2.70 (m, 2H)、2.17-2.26 (m, 1H)、1.65 (m, 2H)、1.32-1.47 (m, 2H)、0.95-1.06 (m, 1H)、0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H)、0.45-0.55 (m, 1H)、0.30-0.40 (m, 1H)、0.22 (m, 1H)、0.06-0.18 (m, 1H)

【0319】

実施例34~36

(エナンチオマー1)

【化 4 8】



実施例 3 4～3 6 は、実施例 3 3 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、3 3 E エナンチオマー 1 および対応するハライドより調製した（絶対立体化学は不明）。

【0 3 2 0】

【表 8】

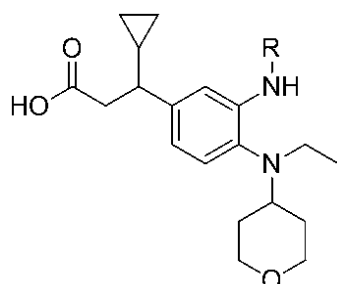
実施例 番号	名称	R	T _r (分)	[M+H] ⁺
34	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸		1.62 (方法 O)	434.3
35	3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.34 (方法 O)	441.3
36	3-シクロプロピル-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.15 (方法 R)	455.3

【0 3 2 1】

実施例 3 7～3 9

(エナンチオマー 2)

【化 4 9】



10

実施例 37～39 は、実施例 33 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、33E エナンチオマー 2 および対応するハライドより調製した。

【0322】

【表 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	[M+H] ⁺
37	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸		1.81 (方法 O)	434.2
38	3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.55 (方法 O)	441.2
39	3-シクロプロピル-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.15 (方法 R)	455.4

20

30

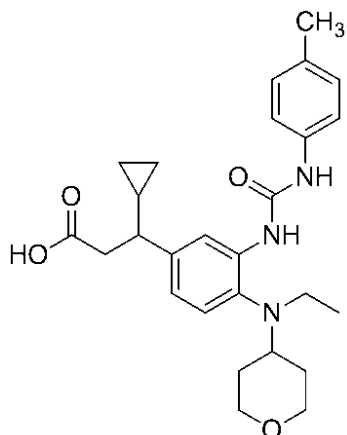
40

【0323】

実施例 40

50

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)
 3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸
 【化 50】



10

【0324】

40A. メチル 3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパノエート

20

33E エナンチオマー 1 (0.035 g、0.101 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.032 g、0.242 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。該反応混合物を減圧下で濃縮して 40A (黄色の液体、45 mg、0.057 mmol、収率 56%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{28}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値: 479.3、実測値 $[M+H]^+$: 480.4; $T_r = 1.12$ 分 (方法 A Y)

【0325】

実施例 40 エナンチオマー 1. 3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

30

化合物 40A (0.045 g、0.094 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL)、メタノール (1.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (0.016 g、0.375 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取 LCMS に付して精製し、実施例 40 エナンチオマー 1 (22.5 mg、0.047 mmol、収率 50%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値: 465.2、実測値 $[M+H]^+$: 466.4; $T_r = 1.54$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 9.63–9.73 (m, 1H)、8.67–8.80 (m, 1H)、8.34–8.42 (m, 1H)、7.58–7.68 (m, 2H)、7.30–7.43 (m, 3H)、6.85 (m, 1H)、4.08 (m, 2H)、3.39–3.55 (m, 2H)、3.24 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H)、2.80–2.95 (m, 3H)、2.44–2.57 (m, 4H)、1.61–1.73 (m, 2H)、1.20–1.31 (m, 2H)、1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)、0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H)、0.55–0.68 (m, 1H)、0.49 (m, 1H)、0.38 (m, 1H)

40

【0326】

50

実施例 40 エナンチオマー 2. 3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

実施例 40 エナンチオマー 2 は、実施例 40 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、33E エナンチオマー 2 より調製した。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 465. 2、実測値 $[M+H]^+$: 466. 3 ; $T_r = 1. 75$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9. 40 (s, 1H)、8. 47 (s, 1H)、8. 13 (m, 1H)、7. 37 (m, 2H)、7. 04-7. 18 (m, 3H)、6. 84 (m, 1H)、3. 76-3. 91 (m, 2H)、3. 39-3. 55 (m, 2H)、3. 24 (q, $J = 6. 4$ Hz, 2H)、2. 89-3. 03 (m, 3H)、2. 63-2. 74 (m, 4H)、1. 64-1. 77 (m, 2H)、1. 33-1. 45 (m, 2H)、0. 92-1. 02 (m, 1H)、0. 73-0. 85 (t, $J = 7. 2$ Hz, 3H)、0. 43-0. 56 (m, 2H)、0. 29-0. 38 (m, 2H)

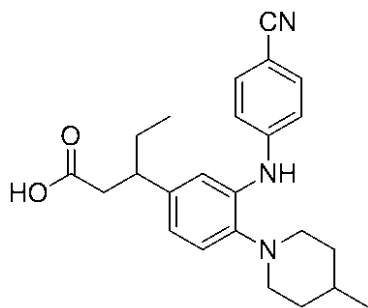
【0327】

実施例 41

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

【化 51】



【0328】

41A. 2-(4-フルオロ-3-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

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (10 g、45. 5 mmol)、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) (16. 16 g、63. 6 mmol)、酢酸カリウム (13. 38 g、136 mmol) のジオキサン (100 mL) 中の攪拌した溶液に添加した。反応混合物にアルゴンを 5 分間バージした。5 分後、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ 付加物 (3. 71 g、4. 55 mmol) を該反応混合物にアルゴン下で添加し、108 °C で 12 時間加熱した。反応混合物を室温にまで冷却させ、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。有機層を水 (50 mL) で洗浄し、水層を分離し、酢酸エチル (2 x 100 mL) で再抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を褐色の油状物として得た。その油性化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチルで溶出) に付して精製し、41A (明黄色の固体、10. 4 g、38. 9 mmol、収率 86%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{12}H_{15}BFNO_4$ として) ; 理論値 : 267. 108、実測値 $[M+NH_4]^+$: 285. 2 ; $T_r = 1. 07$ (方法 AY)

【0329】

41B. メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

41A (5 g、18. 72 mmol) のジオキサン (80 mL) 中の攪拌した溶液に、(E)-メチル ペンタ-2-エノエート (5. 34 g、46. 8 mmol) を、続いて NaOH (1M) (16. 85 mL、16. 85 mmol) を添加した。反応混合物にア

ルゴンを15分間パージした。その上記した反応混合物に、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.462 g、0.936 mmol)を加え、アルゴンパージのサイクルを繰り返した。反応懸濁液を50℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温にまで冷却させ、AcOH(0.965 mL、16.85 mmol)でクエンチさせ、それを5分間攪拌し、続いてそれを酢酸エチル(100 mL)と水(80 mL)との間で分液処理した。水層を酢酸エチル(2 x 100 mL)で再抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(80 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチルを用いる)に付して精製し、41B(褐色の油、4.0 g、15.74 mmol、収率84%)を得た。LC-MS分析($C_{12}H_{14}FNO_4$ として)；理論値：255.09、実測値[M+NH₄]:273.0；T_r=2.751(方法U)

10

【0330】

41C. メチル 3-(4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

密閉された管中にある、41B(1.5 g、5.88 mmol)/N-メチル-2-ピロリジノン(15 mL)に、DIPEA(3.08 mL、17.63 mmol)および4-メチルピペリジン(1.166 g、11.75 mmol)を添加した。反応混合物を135℃で12時間攪拌した。TLCは反応の終了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水(20 mL)でクエンチさせ、それをMTBE(3 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、41C(黄色の液体、1.8 g、5.38 mmol、収率86%)を得た。LC-MS分析($C_{18}H_{26}N_2O_4$ として)；理論値：334.2、実測値[M+2]:336.6；T_r=1.69分(方法AY)

20

【0331】

41D. メチル 3-(3-アミノ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

41C(1.8 g、5.38 mmol)の酢酸エチル(18 mL)中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのパージに付した。これに10% Pd/炭素(0.286 g、0.269 mmol)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気(40 psi)下で攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣を酢酸エチル(3 x 15 mL)で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して粗化合物41D(黄色の固体、1.2 g)を得た。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_2$ として)；理論値：304.2、実測値[M+H]:305.2；T_r=1.67分(方法AY)

30

【0332】

ラセミ体41Dをキラル分離に付し(方法BU)、エナンチオマー1およびエナンチオマー2を単一のエナンチオマーとして得た。41D エナンチオマー1：T_r=4.25分(方法BU)および41D エナンチオマー2：T_r=5.4分(方法BU)

40

【0333】

41D エナンチオマー1(黄色の液体、350 mg、1.138 mmol、収率21%)：LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_2$ として)；理論値：304.2、実測値[M+H]:305.2；T_r=3.54分(方法BE)

41D エナンチオマー2(黄色の液体、350 mg、1.138 mmol、収率21%)：LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_2$ として)；理論値：304.2、実測値[M+H]:305.2；T_r=3.53分(方法BE)

【0334】

41E. メチル 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

50

41D エナンチオマー1 (0.050 g、0.164 mmol)、4-ブロモベンゾニトリル (0.036 g、0.197 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (9.50 mg、0.016 mmol) および Cs_2CO_3 (0.080 g、0.246 mmol) の1,4-ジオキサン (1.5 mL) 中混合物を攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (4.72 mg、8.21 μmol) を加え、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。反応混合物を密封し、110℃に予め加熱した油浴中に4時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (条件: 石油エーテル中50%酢酸エチル) に付して精製し、41E (黄色の液体、50 mg、0.112 mmol、収率68%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ として); 理論値: 405.2、実測値 [M+H]: 406.5; $T_r = 1.85$ 分 (方法AY)

10

【0335】

実施例41 エナンチオマー1. 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

41Eのテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.1 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.021 g、0.493 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例41 エナンチオマー1 (16.7 mg、0.036 mmol、収率35%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ として); 理論値: 391.2、実測値 [M+H]: 392.3; $T_r = 1.97$ 分 (方法O); ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94–8.06 (s, 1H)、7.47–7.58 (m, 2H)、6.98 (m, 5H)、3.17 (s, 1H)、3.04 (m, 4H)、2.81 (m, 1H)、2.28–2.42 (m, 1H)、1.46–1.68 (m, 5H)、1.17–1.34 (m, 2H)、0.88 (m, 3H)、0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

20

30

【0336】

実施例41 エナンチオマー2. 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

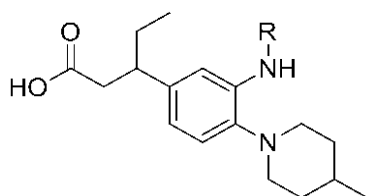
実施例41 エナンチオマー2は、実施例41 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、41D エナンチオマー2より調製した。LC-MS分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ として); 理論値: 391.2、実測値 [M+H]: 392.3; $T_r = 1.98$ 分 (方法O); ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (s, 1H)、7.46–7.59 (m, 2H)、6.85–7.09 (m, 5H)、3.17 (s, 1H)、3.04 (m, 4H)、2.81 (m, 1H)、2.37–2.46 (m, 1H)、1.46–1.68 (m, 5H)、1.10–1.24 (m, 2H)、0.88 (m, 3H)、0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

40

【0337】

実施例42および43
(エナンチオマー1)

【化 5 2】



実施例 4 2 および 4 3 は、実施例 4 1 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、4 1 D エナンチオマー 1 および対応するハライドより調製した。

【0 3 3 8】

10

【表 1 0】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	[M+H] ⁺
42	3-(3-((2-メトキシピリミジン -5-イル)アミノ)-4-(4-メチル ピペリジン-1-イル)フェニル) ペンタン酸		1.68 (方法 O)	399.3
43	3-(3-((2-エトキシピリミジン -5-イル)アミノ)-4-(4-メチル ピペリジン-1-イル)フェニル) ペンタン酸		1.42 (方法 R)	413.3

20

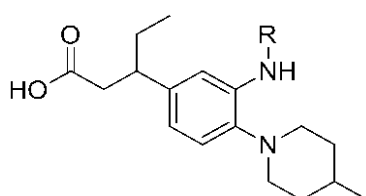
30

【0 3 3 9】

実施例 4 4 および 4 5

(エナンチオマー 2)

【化 5 3】

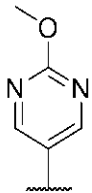
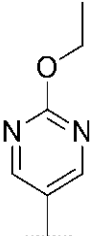


40

実施例 4 4 および 4 5 は、実施例 4 1 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、4 1 D エナンチオマー 2 および対応するハライドより調製した。

【0 3 4 0】

【表 1 1】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法R	[M+H] ⁺
44	3-(3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.95	399.1
45	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.41	413.3

10

【0341】

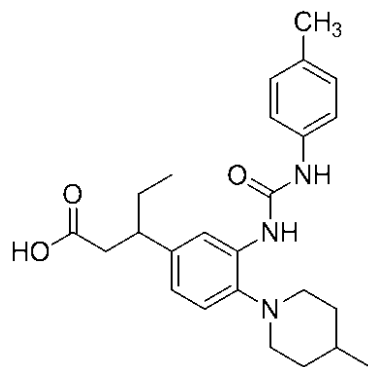
20

実施例 4 6

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 5 4】



30

【0342】

4 6 A. メチル 3-(4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

4 1 D エナンチオマー 1 (0. 035 g、0. 115 mmol) のテトラヒドロフラン (1. 5 mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0. 018 g、0. 138 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。その反応混合物を減圧下で濃縮して化合物 4 6 A (黄色の液体、50 mg、0. 075 mmol、収率 65%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₆H₃₅N₃O₃ として) ; 理論値 : 437. 2、実測値 [M+H]⁺ : 438. 5 ; T_r = 1. 76 分 (方法 A Y)

40

【0343】

実施例 4 6 エナンチオマー 1. 3-(4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

4 6 A (0. 050 g、0. 114 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0. 1 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O

50

O (0.019 g、0.457 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取 LCMS に付して精製し、実施例 46 エナンチオマー 1 (13.3 mg、0.031 mmol、収率 27%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{33}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 423.3、実測値 $[M+H]$: 424.3 ; $T_r = 2.24$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H)、7.87–8.04 (m, 2H)、7.37 (m, 2H)、7.01–7.18 (m, 3H)、6.67–6.85 (m, 1H)、2.87–2.96 (m, 3H)、2.56–2.64 (m, 2H)、2.36–2.45 (m, 1H)、2.14–2.29 (m, 4H)、1.58–1.77 (m, 3H)、1.36–1.54 (m, 4H)、0.99 (m, 3H)、0.73 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

10

【0344】

実施例 46 エナンチオマー 2. 3-(4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例 46 エナンチオマー 2 は、41D エナンチオマー 2 を用いることにより、実施例 46 エナンチオマー 1 と同様の手順に従って調製した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{33}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 423.2、実測値 $[M+H]$: 424.3 ; $T_r = 2.15$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H)、7.84–8.04 (m, 2H)、7.31–7.46 (m, 2H)、6.98–7.17 (m, 3H)、6.77 (m, 1H)、2.75–2.96 (m, 3H)、2.54–2.67 (m, 2H)、2.35–2.45 (m, 1H)、2.19–2.30 (m, 4H)、1.56–1.77 (m, 3H)、1.34–1.53 (m, 4H)、0.99 (m, 3H)、0.73 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

20

【0345】

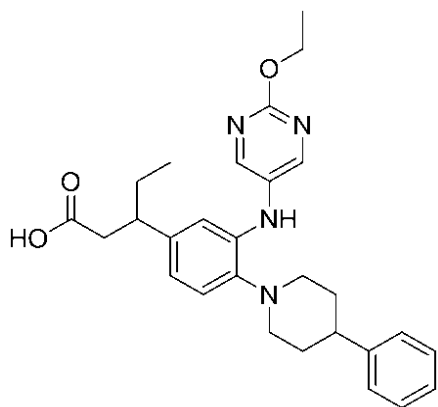
実施例 47

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

30

【化 55】



40

【0346】

47A. メチル 3-(3-ニトロ-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

化合物 47A は、41C の合成について記載される手順に従って、41B および 4-フェニルピペリジンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{28}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 396.2、実測値 $[M+H]$: 397.4 ; $T_r = 1.73$ 分 (方法 AY)

【0347】

50

47B. メチル 3- (3-アミノ-4- (4-フェニルピペリジン-1-イル) フェニル) ペンタノエート

化合物47Bは、41Dの合成について記載される手順に従って、47Aより調製した。LC-MS分析 ($C_{23}H_{30}N_2O_2$ として) ; 理論値: 366. 2、実測値 [M+H]⁺: 367. 2; T_r = 1. 72分 (方法AY)

【0348】

47C. メチル 3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (4-フェニルピペリジン-1-イル) フェニル) ペンタノエート

化合物47Cは、41Eの合成について記載される手順に従って、47Bより調製した。LC-MS分析 ($C_{29}H_{36}N_4O_3$ として) ; 理論値: 488. 3、実測値 [M+H]⁺: 489. 5; T_r = 1. 83分 (方法AY)

10

【0349】

ラセミ体実施例47. 3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (4-フェニルピペリジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸

ラセミ体実施例47は、実施例41 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、47Cより調製した。LC-MS分析 ($C_{28}H_{34}N_4O_3$ として) ; 理論値: 474. 3、実測値 [M+H]⁺: 475. 5; T_r = 1. 40分 (方法AY)

実施例47のラセミ体をキラル分離に付し (方法BF)、単一のエナンチオマーとして、エナンチオマー1およびエナンチオマー2を得た。エナンチオマー1: T_r = 5. 22分およびエナンチオマー2: T_r = 6. 76分 (方法BF)

20

【0350】

実施例47 エナンチオマー1: LC-MS分析 ($C_{28}H_{34}N_4O_3$ として) ; 理論値: 474. 3、実測値 [M+H]⁺: 475. 4; T_r = 1. 98分 (方法O); ¹H

NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8. 25 (s, 2H)、7. 45 (s, 1H)、7. 25-7. 33 (m, 2H)、7. 14-7. 23 (m, 3H)、7. 01 (m, 1H)、6. 83 (m, 1H)、6. 75 (m, 1H)、4. 30 (q, J = 7. 2Hz, 2H)、3. 12-3. 26 (m, 3H)、2. 73-2. 85 (m, 1H)、2. 61-2. 71 (m, 2H)、2. 37-2. 46 (m, 2H)、1. 65-1. 80 (m, 2H)、1. 42-1. 62 (m, 4H)、1. 34 (m, 3H)、0. 61-0. 77 (t, J = 7. 2Hz, 3H)

30

【0351】

実施例47 エナンチオマー2: LC-MS分析 ($C_{28}H_{34}N_4O_3$ として) ; 理論値: 474. 3、実測値 [M+H]⁺: 475. 4; T_r = 1. 98分 (方法O); ¹H

NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8. 25 (s, 2H)、7. 45 (s, 1H)、7. 27-7. 28 (m, 2H)、7. 17-7. 20 (m, 3H)、7. 01 (m, 1H)、6. 82 (m, 1H)、6. 75 (m, 1H)、4. 32 (q, J = 7. 2Hz, 2H)、3. 12-3. 26 (m, 3H)、2. 79-2. 85 (m, 1H)、2. 61-2. 71 (m, 2H)、2. 37-2. 46 (m, 2H)、1. 65-1. 80 (m, 2H)、1. 56-1. 62 (m, 4H)、1. 34 (m, 3H)、0. 72 (t, J = 7. 2Hz, 3H)

40

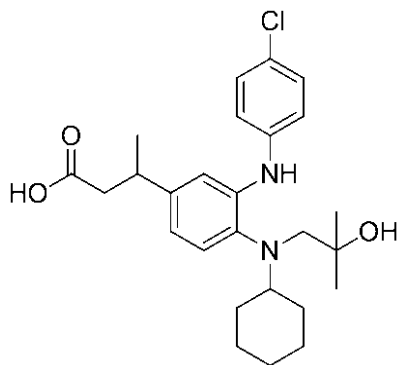
【0352】

実施例48

(エナンチオマー1およびエナンチオマー2)

3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ) フェニル) ブタン酸

【化 5 6】



10

【0353】

48A. 1-(シクロヘキシルアミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

シクロヘキサノン (10.0 g、102 mmol)、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (9.08 g、102 mmol) の乾燥 THF (100 mL) 中の攪拌した溶液に、MeOH (100 mL) および 3.0 h のモレキュラーシーブを窒素雰囲気下にて添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を 0 °C に冷却し、NaBH₄ (11.56 g、306 mmol) を 60 分間において少しずつ添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C の水 (20 mL) でクエンチさせた。減圧下で濃縮し、メタノールを完全に除去して半固形物を得、それを 10 % 炭酸水素ナトリウム (100 mL) でクエンチさせた。水層を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して液体の化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、48A (淡黄色の液体、13.5 g、102 mmol、収率 78 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 4.10 (br. s, 1H)、2.40 (s, 2H)、2.33-2.30 (m, 1H)、1.90-1.20 (m, 11H)、1.16 (s, 6H)

20

【0354】

48B. 1-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)(シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

NaH (2.182 g、54.5 mmol) の乾燥 DMF (60.0 mL) 中の攪拌した溶液に、48A (12.46 g、72.7 mmol) を 0 °C で添加し、同一温度で 30 分間維持した。4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (8.0 g、36.4 mmol) を 0 °C で添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、水 (3 mL) でクエンチさせ、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 20 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、減圧下で濃縮して橙色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、48B (橙色の液体、0.7 g、1.65 mmol、収率 93 %) を得た。LC-MS 分析 (C₁₆H₂₃BrN₂O₃ として) ; 理論値 : 370.2、実測値 [M+2] : 372.2 ; T_r = 3.58 分 (方法 N)

30

40

【0355】

48C. 1-(シクロヘキシル(2-ニトロ-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)-2-メチルプロパン-2-オール

48B (5.0 g、13.47 mmol)、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) (4.10 g、16.16 mmol)、酢酸カリウム (3.97 g、40.4 mmol) の乾燥 DMSO (50.0 mL) 中の攪拌した溶液にアルゴンを 10 分間パージし、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (0.550 g、0.673 mmol) を添加した。反応物を 80 °C に予め加

50

熱した油浴中に置き、そこで2時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（50 mL）で希釈し、水（25 mL）で洗浄し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（2 x 50 mL）で逆抽出した。有機層を混合して一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥させ、完全に濃縮して褐色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、48°C（橙色の半固形物、4.5 g、10.76 mmol、収率80%）を得た。LC-MS分析（ $C_{22}H_{35}BN_2O_5$ として）；理論値：418.2、実測値[M+H]：419.2； $T_r = 4.00$ 分（方法N）

【0356】

48D. メチル 3-（4-（シクロヘキシル（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アミノ）-3-ニトロフェニル）ブタノエート

化合物48Dは、33Dの合成について記載される手順に従って、メチルクロトナートより調製した。LC-MS分析（ $C_{21}H_{32}N_2O_5$ として）；理論値：392.2、実測値[M+H]：393.4； $T_r = 3.66$ 分（方法N）

【0357】

48E. メチル 3-（3-アミノ-4-（シクロヘキシル（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アミノ）フェニル）ブタノエート

48D（1.8 g、4.59 mmol）の酢酸エチル（30 mL）中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのパージに付した。これに10% Pd/炭素（0.332 g、0.312 mmol）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気（40 psi）下で攪拌した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣を酢酸エチル（3 x 15 mL）で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して粗化合物のラセミ体48E（黄色の固体、1.4 g）を得た。LC-MS分析（ $C_{21}H_{34}N_2O_3$ として）；理論値：362.2、実測値[M+H]：363.3； $T_r = 3.06$ 分（方法N）

ラセミ体48Eをキラル分離に付し（方法AE）、単一のエナンチオマーとして、エナンチオマー1およびエナンチオマー2を得た（方法AE）。エナンチオマー1： $T_r = 3.15$ 分およびエナンチオマー2： $T_r = 5.12$ 分（方法AE）

48E エナンチオマー1（黄色の液体、450 mg、1.241 mmol、収率26%）；LC-MS分析（ $C_{21}H_{34}N_2O_3$ として）；理論値：362.2、実測値[M+H]：363.2； $T_r = 3.18$ 分（方法BO）

48E エナンチオマー2（黄色の液体、450 mg、1.241 mmol、収率26%）；LC-MS分析（ $C_{21}H_{34}N_2O_3$ として）；理論値：362.2、実測値[M+H]：363.5； $T_r = 3.81$ 分（方法U）

【0358】

48F. メチル 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（シクロヘキシル（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アミノ）フェニル）ブタノエート

48E エナンチオマー1（0.050 g、0.138 mmol）、1-ブロモ-4-クロロベンゼン（0.032 g、0.166 mmol）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（0.040 g、0.069 mmol）および CS_2CO_3 （0.135 g、0.414 mmol）の1,4-ジオキサン（1.5 mL）中混合物を攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（7.93 mg、0.014 mmol）を加え、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。反応混合物を密封し、110°Cに予め加熱した油浴中に12時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル（15 mL）および水（15 mL）の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（2 x 10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、48F（黄色の液体、50 mg、0.037 mmol、収率26%）を得た。LC-MS分析（ $C_{27}H$

10

20

30

40

50

$C_{26}H_{35}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 472.2、実測値 $[M+H]^+$: 473.5 ; $T_r = 2.03$ 分 (方法AY)

【0359】

実施例 48 エナンチオマー 1. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ブタン酸 48F (0.050 g、0.106 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.1 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (0.018 g、0.423 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取 LCMS に付して精製し、実施例 48 エナンチオマー 1 (20.6 mg、0.045 mmol、収率 42%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 458.2、実測値 $[M+H]^+$: 459.3 ; $T_r = 2.24$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 7.48 (s, 1H)、7.22–7.31 (m, 2H)、7.02–7.17 (m, 4H)、6.73 (m, 1H)、3.05 (m, 2H)、2.95 (br. s, 2H)、2.31–2.46 (m, 3H)、1.76–1.89 (m, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.42 (m, 1H)、1.08–1.22 (m, 5H)、0.91 (m, 9H)

10

20

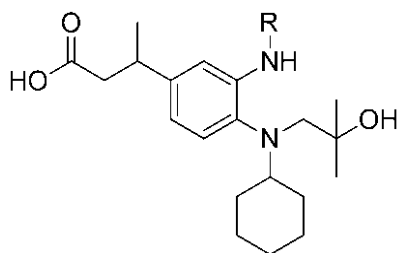
【0360】

実施例 48 エナンチオマー 2. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ブタン酸 実施例 48 エナンチオマー 2 は、実施例 48 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、48E エナンチオマー 2 より調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 458.2、実測値 $[M+H]^+$: 459.2 ; $T_r = 2.24$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 7.48 (s, 1H)、7.26 (m, 2H)、7.10–7.17 (m, 3H)、7.01–7.09 (m, 1H)、6.73 (m, 1H)、3.05–3.18 (m, 2H)、2.95 (m, 2H)、2.49 (m, 3H)、1.97–2.10 (m, 2H)、1.62 (m, 2H)、1.43 (m, 1H)、1.06–1.26 (m, 5H)、0.90 (m, 9H)

30

【0361】

実施例 49～52
(エナンチオマー 1)
【化 57】

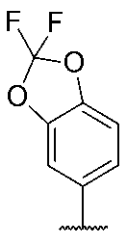
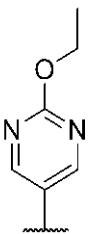
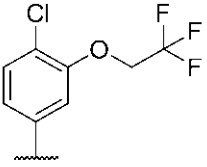
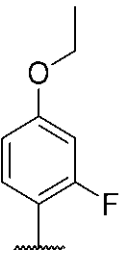


40

【0362】

実施例 49～52 は、実施例 48 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、48E エナンチオマー 1 および対応するハライドより調製した。

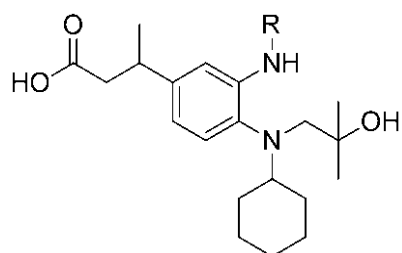
【表 1 2】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	[M+H] ⁺
49	3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.32	505.3
50	3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.81	471.3
51	3-(3-((4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.40	557.3
52	3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((4-エトキシ-2-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.23	487.3

【0363】

実施例 53～56
(エナンチオマー 2)

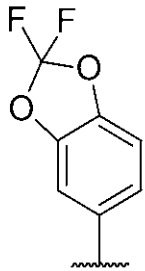
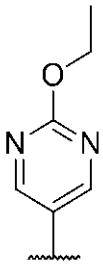
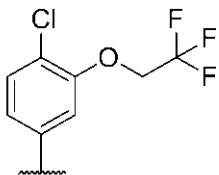
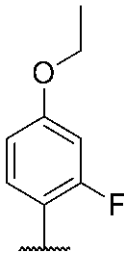
【化 58】



【0364】

実施例 53～56 は、実施例 48 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、48E エナンチオマー 2 および対応するハライドより調製した。

【表 1 3】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	[M+H] ⁺
53	3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.35	505.3
54	3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.79	471.3
55	3-(3-((4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.42	557.2
56	3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((4-エトキシ-2-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.28	487.3

10

20

30

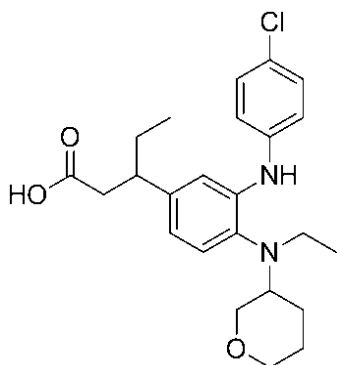
40

実施例 59

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニルペンタン酸

【化 59】



10

【0366】

59A. N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン

ジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-オン(10g、100mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)、メタノール(100mL)中の窒素雰囲気下にある攪拌した溶液に、エタンアミン(THF中2M)(49.9mL、100mmol)を、続いて4 Åモレキュラーシーブ(4g)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。これにNaBH₄(11.34g、300mmol)を0℃で少しずつ添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチさせ、減圧下で濃縮して半固形物を得、10%炭酸水素ナトリウム(500mL)でクエンチさせた。それを酢酸エチル(2x200mL)で抽出し、ブライン(100mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して59A(黄色の液体、11g、85mmol、収率85%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 3.74-3.65(m, 4H)、2.70(m, 1H)、2.67(m, 2H)、1.98-1.57(m, 4H)、1.02(t, J=7.2Hz, 3H)

20

【0367】

59B. N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン

密閉された管中にある、4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(4g、18.18mmol)に、59A(3.52g、27.3mmol)を添加した。反応混合物を135℃で12時間加熱した。LCMSは反応の完了を示した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、59B(黄色の液体、3.5g、10.63mmol、収率58%)を得た。LC-MS分析(C₁₃H₁₇BrN₂O₃として)；理論値：328.0、実測値[M+H]⁺：329.2；T_r=3.10分(方法U)

30

【0368】

59C. 4-ブロモ-N1-エチル-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

59B(6.8g、20.66mmol)の酢酸(68mL)中の窒素雰囲気下にある0℃での攪拌した溶液に、鉄(4.61g、83mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、それを10%炭酸水素ナトリウムを用いることでpHが約9の塩基性にし、酢酸エチル(4x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して59Cの粗化合物(黄色の固体、5g)を得た。LC-MS分析(C₁₃H₁₉BrN₂Oとして)；理論値：298.06、実測値[M+2]⁺：301.3；T_r=1.46分(方法AY)

40

【0369】

50

ラセミ体 59C をキラル分離に付し、単一のエナンチオマーとしてエナンチオマー 1 とエナンチオマー 2 とを得た (方法 AR)。59C エナンチオマー 1 : $T_r = 4.27$ 分および 59C エナンチオマー 2 : $T_r = 5.33$ 分 (方法 AR)

59C エナンチオマー 1 (黄色の液体、2 g、6.68 mmol、収率 32%) : LC-MS 分析 ($C_{13}H_{19}BrN_2O$ として) ; 理論値 : 298.06、実測値 [M+H] : 299.2 ; $T_r = 2.874$ 分 (方法 U)

59C エナンチオマー 2 (黄色の液体、1.5 g、5.01 mmol、収率 24%) : LC-MS 分析 ($C_{13}H_{19}BrN_2O$ として) ; 理論値 : 298.06、実測値 [M+H] : 299.2 ; $T_r = 2.876$ 分 (方法 U)

【0370】

59D. N1-エチル-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-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)ベンゼン-1,2-ジアミン

59C エナンチオマー 1 (1.9 g、6.35 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.419 g、9.53 mmol) および酢酸カリウム (1.870 g、19.05 mmol) の 1,4-ジオキサン (19 mL) 中の攪拌した溶液にアルゴンを 10 分間バージした。これに $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 付加物 (0.259 g、0.318 mmol) を添加し、アルゴンで 5 分間バージした。反応混合物を 90°C で 5 時間加熱した。LCMS は反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) でクエンチさせた。水層を酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、59D (黄色の液体、2.0 g、5.78 mmol、収率 91%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{31}BN_2O_3$ として) ; 理論値 : 346.2、実測値 [M+H] : 347.6 ; $T_r = 1.56$ 分 (方法 AY)

【0371】

59E. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

テフロン製キャップを取り付けた圧力管に、化合物 59D (1 g、2.89 mmol)、1,4-ジオキサン (10 mL) を、続いて (E)-メチル ペンター-2-エノエート (0.989 g、8.66 mmol)、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.036 g、0.058 mmol) および水酸化ナトリウムの 1M 溶液 (2.60 mL、2.60 mmol) を添加した。アルゴン気体を該混合物に 10 分間通気し、クロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.014 g、0.029 mmol) を室温で添加した。アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。次に該管をスクリュー式キャップで栓をし、50°C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.165 mL) でクエンチさせ、5 分間攪拌し、その後でそれを水 (15 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、59E (黄色の固体、800 mg) を得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.2、実測値 [M+H] : 335.8 ; $T_r = 1.48$ 分 (方法 AY)

【0372】

59E をキラル分離に付し (方法 BY)、59E ジアステレオマー 1 : $T_r = 2.78$ 分 (方法 BY) および 59E ジアステレオマー 2 : $T_r = 3.51$ 分 (方法 BY) を得た。

59E ジアステレオマー 1 (黄色の液体、240 mg) : LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.2、実測値 [M+H] : 335.2 ; $T_r = 3.26$ 分 (方法 U)

10

20

30

40

50

59E ジアステレオマー2 (黄色の液体、265mg) : LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.2、実測値 $[M+2]$: 335.2 ; $T_r = 3.26$ 分 (方法U)

【0373】

59F. メチル 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

59E ジアステレオマー1 (0.050g、0.149mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (0.034g、0.179mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.043g、0.075mmol) および Cs_2CO_3 (0.146g、0.448mmol) の1,4-ジオキサン (2mL) 中混合物を攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (8.60mg、0.015mmol) を添加し、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。反応混合物を密封し、110°Cに予め加熱した油浴中に12時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (15mL) および水 (15mL) の混合液中に戻した。有機層を合わせ、水 (10mL)、ブライン (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、59F (黄色の液体、60mg、0.082mmol、収率55%) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{33}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 444.2、実測値 $[M+H]$: 445.5 ; $T_r = 2.06$ 分 (方法AY)

10

20

【0374】

実施例59 ジアステレオマー1. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

59F (0.060g、0.135mmol) のテトラヒドロフラン (1mL)、メタノール (1mL) および水 (0.2mL) の混合液中の攪拌した溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (0.023g、0.539mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (10mL) で希釈し、酢酸エチル (2x10mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10mL)、ブライン (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例59 ジアステレオマー1 (16.3mg、0.037mmol、収率27%) を得た。LC-MS分析 ($C_{24}H_{31}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 430.2、実測値 $[M+H]$: 431.2 ; $T_r = 2.33$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400MHz、 $DMSO-d_6$) δ 7.36 (s, 1H)、7.22-7.29 (m, 2H)、7.09-7.16 (m, 3H)、7.03 (m, 1H)、6.68-6.78 (m, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.60-3.69 (m, 3H)、3.10-3.21 (m, 2H)、2.92-3.03 (m, 1H)、2.81 (m, 1H)、2.38-2.47 (m, 2H)、1.54-1.70 (m, 4H)、1.33-1.47 (m, 2H)、0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

30

【0375】

実施例59 ジアステレオマー2. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例59 ジアステレオマー2は、実施例59 ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、59E ジアステレオマー2より調製した。LC-MS分析 ($C_{24}H_{31}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 430.2、実測値 $[M+H]$: 431.2 ; $T_r = 2.32$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400MHz、 $DMSO-d_6$) δ 7.36 (s, 1H)、7.21-7.29 (m, 2H)、7.08-7.17 (m, 3H)、7.03 (m, 1H)、6.74 (m, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.59-3.71 (m, 3H)、3.09-3.22 (m, 2H)、2.93-3.03 (m, 1H)、2.77-2.90 (m, 1H)、2.38-2.48 (m, 2H)、1.5

40

50

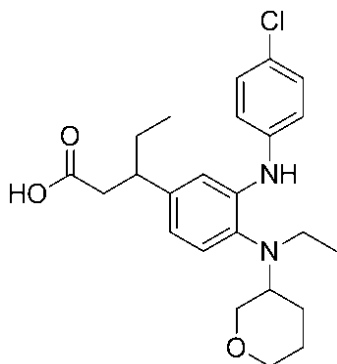
5-1. 67 (m, 4H)、1.45-1.54 (m, 2H)、0.79 (t, J=7.2 Hz, 3H)、0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H)

【0376】

実施例60

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸(ジアステレオマー3およびジアステレオマー4)

【化60】



10

【0377】

60A. N1-エチル-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-(4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

20

59C エナンチオマー2 (1.9 g、6.35 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.419 g、9.53 mmol)および酢酸カリウム(1.870 g、19.05 mmol)の1,4-ジオキサン(19 mL)中の攪拌した溶液にアルゴンを10分間バージした。これにPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物(0.259 g、0.318 mmol)を添加し、アルゴンで5分間バージした。反応混合物を90℃で5時間加熱した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水(30 mL)でクエンチさせた。水層を酢酸エチル(3 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、60A(黄色の液体、1.5 g、4.33 mmol、収率93%)を得た。LC-MS分析(C₁₉H₃₁BN₂O₃として)；346.2、実測値[M+H]⁺：347.6；T_r=1.56分(方法AY)

30

【0378】

60B. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

化合物60Bは、59Eの合成について記載される手順に従って、60Aより調製した。LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₃として)；理論値：334.2、実測値[M+H]⁺：335.8；T_r=1.48分(方法AY)

60Bをキラル分離に付し(方法DN)、60B ジアステレオマー3：T_r=2.3分(方法DN)および60B ジアステレオマー4：T_r=3.08分(方法DN)を得た。

40

60B ジアステレオマー3：LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₃として)；理論値：334.2、実測値[M+H]⁺：335.2；T_r=3.26分(方法U)

60B ジアステレオマー4：LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₃として)；理論値：334.2、実測値[M+2]⁺：335.2；T_r=3.42分(方法U)

【0379】

60C. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

60B ジアステレオマー3(0.050 g、0.149 mmol)、1-ブロモ-4

50

ークロロベンゼン (0.034 g、0.179 mmol)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (0.043 g、0.075 mmol) および Cs_2CO_3 (0.146 g、0.448 mmol) の1,4-ジオキサン (2 mL) 中混合物を攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (8.60 mg、0.015 mmol) を添加し、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。反応混合物を密封し、110℃に予め加熱した油浴中に12時間置いた。その反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合液中に戻した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、60℃ (黄色の液体、55 mg、0.054 mmol、収率36%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 444.2、実測値 [M+H]: 445.4; $T_r = 2.08$ 分 (方法AY)

10

【0380】

実施例60 ジアステレオマー3. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

60℃ (0.060 g、0.135 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.2 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.023 g、0.539 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例60 ジアステレオマー3 (15 mg、0.033 mmol、収率26%) を得た。

20

LC-MS分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 430.2、実測値 [M+H]: 431.2; $T_r = 2.32$ 分 (方法O); ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.36 (s, 1H)、7.25 (m, 2H)、7.09-7.18 (m, 3H)、6.98-7.06 (m, 1H)、6.74 (m, 1H)、3.77-3.84 (m, 1H)、3.62-3.70 (m, 3H)、3.10-3.23 (m, 2H)、2.98 (m, 1H)、2.76-2.92 (m, 1H)、2.35-2.47 (m, 2H)、1.58-1.69 (m, 4H)、1.35-1.45 (m, 2H)、0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

30

【0381】

実施例60 ジアステレオマー4. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

実施例60 ジアステレオマー4は、実施例60 ジアステレオマー3の合成について記載される手順に従って、60B ジアステレオマー4より調製した。LC-MS分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 430.2、実測値 [M+H]: 431.2; $T_r = 2.24$ 分 (方法O); ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 (s, 1H)、7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)、7.00-7.17 (m, 4H)、6.67-6.88 (m, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.60-3.69 (m, 3H)、3.10-3.21 (m, 2H)、2.92-3.03 (m, 1H)、2.81 (m, 1H)、2.38-2.47 (m, 2H)、1.54-1.70 (m, 4H)、1.33-1.47 (m, 2H)、0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

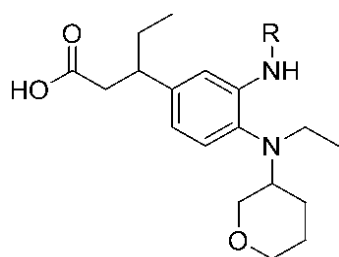
40

【0382】

実施例61~63

(ジアステレオマー1)

【化 6 1】



【 0 3 8 3】

実施例 6 1～6 3 は、実施例 5 9 ジアステレオマー 1 の合成について記載される手順に従って、5 9 E ジアステレオマー 1 および対応するハライドより調製した。

10

【表 1 4】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	[M+H] ⁺
61	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.96	422.2
62	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.67	429.2
63	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.78	443.2

20

30

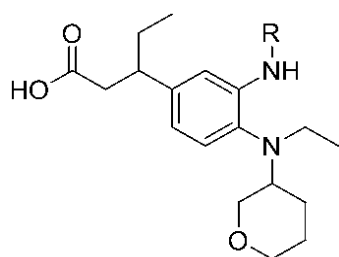
40

【 0 3 8 4】

実施例 6 4～6 6

(ジアステレオマー 2)

【化 6 2】



【 0 3 8 5】

実施例 6 4～6 6 は、実施例 5 9 ジアステレオマー 1 の合成について記載される手順 10
に従って、5 9 E ジアステレオマー 2 および対応するハライドより調製した。

【表 1 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	[M+H] ⁺
64	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3- イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.95	422.2
65	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラ ン-3-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピ リミジン-5-イル)アミノ)フェニル) ペンタン酸		1.68	429.2
66	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H -ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペ ンタン酸		1.78	443.2

20

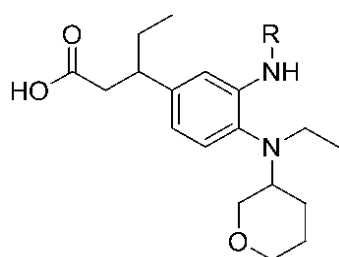
30

【 0 3 8 6】

実施例 6 7～6 9

(ジアステレオマー 3)

【化 6 3】



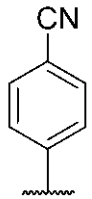
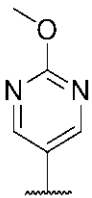
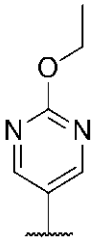
40

【 0 3 8 7】

実施例 6 7～6 9 は、実施例 6 0 ジアステレオマー 3 の合成について記載される手順
に従って、6 0 B ジアステレオマー 3 および対応するハライドより調製した。

50

【表 16】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	[M+H] ⁺
67	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.95	422.2
68	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.69	429.2
69	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.82	443.3

10

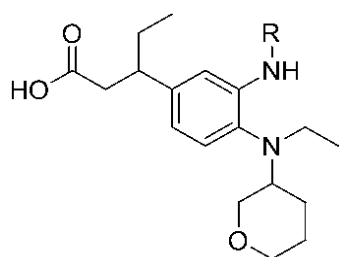
20

【0388】

実施例 70～72

(ジアステレオマー 4)

【化 64】

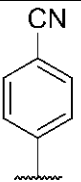
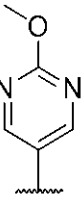
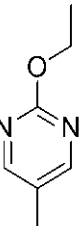


30

【0389】

実施例 70～72 は、実施例 60 ジアステレオマー 3 の合成について記載される手順に従って、60B ジアステレオマー 4 および対応するハライドより調製した。

【表 17】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	[M+H] ⁺
70	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.92	422.2
71	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.62	429.3
72	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.79	443.2

10

20

【0390】

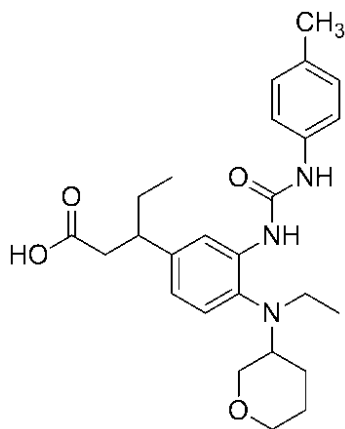
実施例 73

(ジアステレオマー 1、ジアステレオマー 2、ジアステレオマー 3、ジアステレオマー 4)

3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

30

【化 65】



40

【0391】

73A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

59E ジアステレオマー 1 (0.035 g、0.105 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.017 g、0.126 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。LCMS は反応の完了を示した。該反応混合物を減圧下で濃縮して 73A (黄色の液体、4

50

5 mg、0.069 mmol、収率66%)を得た。LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値: 467.3、実測値 [M+H]⁺: 468.5 ; T_r = 1.63分 (方法AY)

【0392】

実施例73 ジアステレオマー1. 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

73A (0.045 g、0.096 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL)、メタノール (1.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O (0.016 g、0.385 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例73 ジアステレオマー1 (25 mg、0.056 mmol、収率57%) を得た。LC-MS分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値: 453.2、実測値 [M+H]⁺: 454.2 ; T_r = 1.85分 (方法O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.05-7.19 (m, 3H)、6.69-6.85 (m, 1H)、3.94 (m, 1H)、3.65-3.77 (m, 1H)、3.07-3.21 (m, 2H)、2.94-3.05 (m, 2H)、2.80-2.91 (m, 2H)、2.33 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.91 (m, 1H)、1.56-1.74 (m, 2H)、1.39-1.54 (m, 2H)、1.21-1.36 (m, 1H)、0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、0.63-0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0393】

実施例73 ジアステレオマー2. 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例73 ジアステレオマー2は、実施例73 ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、59E ジアステレオマー2より調製した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値: 453.2、実測値 [M+H]⁺: 454.2 ; T_r = 1.85分 (方法O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.05-7.20 (m, 3H)、6.71 (s, 1H)、3.85-4.00 (m, 1H)、3.62-3.77 (m, 1H)、3.06-3.18 (m, 2H)、2.93-3.05 (m, 2H)、2.78-2.92 (m, 2H)、2.33 (m, 2H)、2.26 (s, 3H)、1.91 (m, 1H)、1.57-1.73 (m, 2H)、1.38-1.52 (m, 2H)、1.15-1.35 (m, 1H)、0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、0.63-0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0394】

実施例73 ジアステレオマー3. 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例73 ジアステレオマー3は、実施例73 ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、60B ジアステレオマー3より調製した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値: 453.2、実測値 [M+H]⁺: 454.2 ; T_r = 1.84分 (方法O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.34-9.46 (m, 1H)、8.36-8.45 (m, 1H)、8.02-8.12 (m, 1H)、7.34-7.44 (m, 2H)、7.16 (m, 1H)、7.03-7.12 (m, 2H)、6.80 (m, 1H)、3.88-3.98 (m, 1H)、3.71 (m, 1H)、3.06-3.20 (m, 2H)、2.94-3.03 (m, 2H)、2.80-2.92 (m, 2H)、2.33 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、1.

9.1 (m, 1H)、1.56–1.71 (m, 2H)、1.39–1.54 (m, 2H)、1.20–1.34 (m, 1H)、0.79 (m, 3H)、0.62–0.75 (m, 3H)

【0395】

実施例 73 ジアステレオマー 4. 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例 73 ジアステレオマー 4 は、実施例 73 ジアステレオマー 1 の合成について記載される手順に従って、60B ジアステレオマー 4 より調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として)；理論値：453.2、実測値 $[M+H]^+$ ：454.3； $T_r = 1.85$ 分 (方法 O)； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.47 (m, 1H)、8.36–8.51 (m, 1H)、8.01–8.15 (m, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.16 (m, 1H)、7.10 (m, 2H)、6.73–6.85 (m, 1H)、3.94 (m, 1H)、3.64–3.80 (m, 1H)、3.07–3.20 (m, 2H)、2.94–3.05 (m, 2H)、2.79–2.92 (m, 2H)、2.34 (m, 2H)、2.26 (s, 3H)、1.84–1.98 (m, 1H)、1.56–1.74 (m, 2H)、1.38–1.54 (m, 2H)、1.29 (m, 1H)、0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

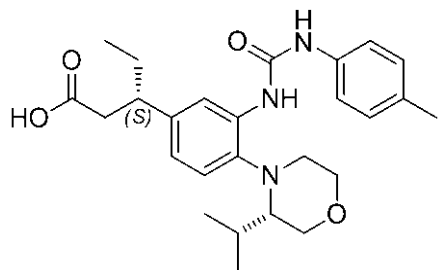
【0396】

実施例 74

(ジアステレオマー 1)

(S)-3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 66】



【0397】

74A. (S)-5-イソプロピルモルホリン-3-オン

60% NaH (8.92 g、223 mmol) のトルエン (300 mL) 中の氷冷した懸濁液に、L-バリノール (10 g、97 mmol) / トルエン (200 mL) を滴下様式にて添加した。反応混合物をゆっくりと室温にまで加温させ、エチル 2-クロロアセタート (11.88 g、97 mmol) / トルエン (50 mL) を滴下様式にて加えた。反応混合物を加熱して 20 時間還流させた。反応物を室温に冷却し、水 (20 mL) でクエンチさせ、減圧下で濃縮した。その粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (120 g のシリカゲルカラム；2% MeOH：CHCl₃) に付して精製し、74A (オフホワイト色の固体、10 g、69.8 mmol、収率 72.0%) を得た。LC-MS 分析 ($C_7H_{13}NO_2$ として)；理論値：143.1、実測値 $[M+H]^+$ ：144.2； $T_r = 0.6$ 分 (方法 U)

【0398】

74B. (S)-3-イソプロピルモルホリン

LiAlH₄ (THF 中 2.4 M、58.2 mL、140 mmol) の 0℃ に冷却した THF (100 mL) 中溶液に、74A (10 g、69.8 mmol) / THF (50 mL) を滴下様式にて加えた。次に反応物を加熱して終夜還流させた。その反応物を 0℃ に冷却し、水 (5 mL) で、続いて 2 M NaOH 溶液 (10 mL) でクエンチさせた。反

応混合物を室温で1時間攪拌した。その固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して74B(褐色の油、8.5g、65.8mmol、収率94%)を得た。LC-MS分析($C_7H_{15}NO$ として);理論値:129.2、実測値[M+H]:130.2; $T_r = 0.33$ 分(方法U)

【0399】

74C. (S)-4-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-3-イソプロピルモルホリン

4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(9.02g、41.0mmol)のNMP(30mL)中溶液に、DIPEA(21.49mL、123mmol)を、続いて74B(5.3g、41.0mmol)を添加し、120℃で終夜加熱した。反応混合物を水(100mL)で希釈し、MTBE(2x100mL)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製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(5%EA:ヘキサン;40gのシリカゲルカラム)に付して精製し、74C(褐色のガム状物、3.8g、11.43mmol、収率27.9%)を得た。LC-MS分析($C_{13}H_{17}BrN_2O_3$ として);理論値:328.04、実測値[M+H]:329.2; $T_r = 3.23$ 分(方法U)

【0400】

74D. (S)-4-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-3-イソプロピルモルホリン

74C(1.1g、3.34mmol)のDMSO(25mL)中溶液に、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン)(1.510g、6.68mmol)および酢酸カリウム(1.476g、15.04mmol)を添加した。反応混合物を窒素で10分間バージした。次にPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物(0.136g、0.167mmol)を添加し、80℃で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、ブライン溶液(10x50mL)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74D(褐色の固体、1.4g、2.435mmol、収率72.9%)を得た。LC-MS分析($C_{18}H_{27}BN_2O_5$ として);理論値:362.2、実測値[M+H]:295.2(親ボロン酸について); $T_r = 2.05$ 分(方法U)

【0401】

74E. (S)-メチル 3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

74D(1.4g、3.86mmol)のジオキサン(20mL)中溶液に、1N水酸化ナトリウム(3.48mL、3.48mmol)を添加し、窒素を10分間バージした。次いで(E)-メチル ペンタ-2-エノエート(2.206g、19.32mmol)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.072g、0.116mmol)およびクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー(0.023g、0.058mmol)を添加した。丸底フラスコをセブタムで栓をし、35℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(30mL)で、続いてブライン溶液(2x30mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(15%EA:ヘキサン;24gのシリカゲルカラム)に付して精製し、74E(褐色のガム状物、0.7g、1.748mmol、収率37%)を得た。LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_5$ として);理論値:364.2、実測値[M+H]:365.2; $T_r = 3.08$ 分(方法U);(生成物の絶対立体化学は(R)-BINAPの共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる)

【0402】

74F. (S)-メチル 3-(3-アミノ-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

74E(0.65g、1.784mmol)の酢酸エチル(10mL)中溶液に、10

10

20

30

40

50

% Pd/C (0.15 g、0.141 mmol) を加え、水素ブラダー圧下で4時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) に通して濾過し、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (15% EA:ヘキサン; 40 g のシリカゲルカラム) に付して精製し、74F のジアステレオマー混合物を得た。

ジアステレオマー混合物 (91:9) の74F をキラル分離に付し、74F ジアステレオマー1: $T_r = 6.9$ 分、74F ジアステレオマー2: $T_r = 7.2$ 分 (方法BK) を得た。

74F ジアステレオマー1 (褐色の固体、230 mg、0.681 mmol、収率38.2%) : LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値: 334.2、実測値: 335.2 ; $T_r = 3.55$ 分 (方法U)

【0403】

74G. (S)-メチル 3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

74F ジアステレオマー1 (15 mg、0.045 mmol) の THF (1 mL) 中溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (11.94 mg、0.090 mmol) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、ブライン溶液 (2 x 10 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74G (30 mg、0.022 mmol、収率50.1%) を白色の固体として得た。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値: 467.2、実測値: 468.2 ; $T_r = 4.01$ 分 (方法U)

【0404】

実施例74. (S)-3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

74G (30 mg、0.064 mmol) の THF (2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中溶液に、LiOH · H₂O (13.45 mg、0.321 mmol) / 水 (1 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。その残渣に、水 (10 mL) を加え、固形クエン酸で酸性 (pH 約4) にし、酢酸エチル (2 x 25 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製物を得、それを分取性 HPLC に付して精製し、実施例74 (11.3 mg、0.025 mmol、収率38.4%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値: 453.2、実測値: 454.2 ; $T_r = 4.01$ 分 (方法O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.79 (dd, J = 2.0、8.0 Hz, 1H)、3.74-3.88 (m, 3H)、3.50-3.55 (m, 1H)、3.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、2.81-2.84 (m, 1H)、2.62-2.64 (m, 2H)、2.43-2.45 (m, 1H)、2.25 (s, 3H)、1.60-1.62 (m, 2H)、1.59-1.60 (m, 1H)、0.80 (d, J = 7.2 Hz, 3H)、0.67-0.74 (m, 6H) (留意点: 1H は溶媒のピークに埋もれていた)

【0405】

実施例75および76

(ジアステレオマー1)

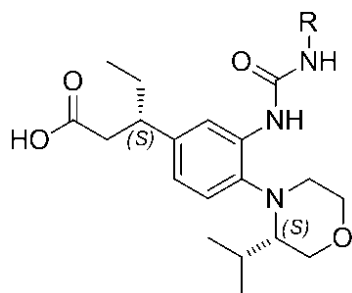
10

20

30

40

【化 6 7】



【 0 4 0 6】

10

実施例 7 5 および 7 6 は、実施例 7 4 の合成について記載される手順に従って、7 4 F ジアステレオマー 1 および対応するイソシアナートより調製した。

【表 1 8】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H)
75	(S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フル オロフェニル)ウレイ ド)-4-((S)-3-イソプロピルモ ルホリノ)フェニル)ペンタン 酸		1.85	492.2
76	(S)-3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メ トキシフェニル)ウレイ ド)-4-((S)-3-イソプロピルモ ルホリノ)フェニル)ペンタン 酸		1.5	488.2

20

30

【 0 4 0 7】

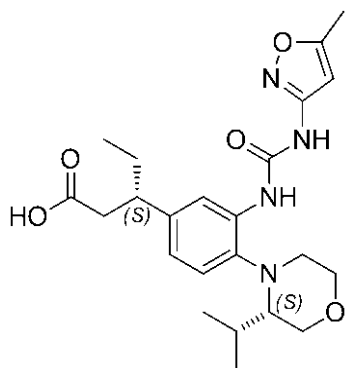
40

実施例 7 7

(ジアステレオマー 1)

(S)-3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(5-メチル
イソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 6 8】



10

【0408】

77A. (S)-3-(4-(3-(3-(5-methylisoxazol-3-yl)ureido)phenyl)pentanoate

74F ジアステレオマー1 (15 mg、0.045 mmol) の THF (2 mL) 中溶液に、4-ニトロフェニル クロロホルマート (9.04 mg、0.045 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応物に、5-メチルイソキサゾール-3-アミン (5.28 mg、0.054 mmol) を、続いてピリジン (3.63 μ l、0.045 mmol)、触媒量の DMAP を添加し、50 °C で終夜攪拌した。反応物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (2 x 10 mL) で、続いてブライン溶液 (2 x 15 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77A (褐色のガム状物、30 mg、9.16 μ mol、収率20%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{34}N_4O_5$ として) ; 理論値: 458.2、実測値: 459.2 ; T_r = 1.49 分 (方法AY)

20

【0409】

実施例77. (S)-3-(4-(3-(3-(5-methylisoxazol-3-yl)ureido)phenyl)pentanoic acid

実施例77は、実施例74の74Gからの合成について記載される手順に従って、77Aより調製した。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{32}N_4O_5$ として) ; 理論値: 444.2、実測値: 445.2 ; T_r = 1.42 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H)、9.50 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.86 (dd, J = 2.00、8.00 Hz, 1H)、6.38 (s, 1H)、3.87–3.89 (m, 2H)、3.72 (d, J = 10.40 Hz, 1H)、3.56–3.59 (m, 2H)、3.04 (d, J = 10.40 Hz, 1H)、2.79–2.84 (m, 1H)、2.62–2.65 (m, 1H)、2.51–2.54 (m, 1H)、2.43–2.46 (m, 1H)、2.37 (d, J = 0.80 Hz, 3H)、1.48–1.59 (m, 3H)、0.80 (d, J = 7.20 Hz, 3H)、0.72 (t, J = 7.60 Hz, 3H)、0.66 (d, J = 7.20 Hz, 3H)

30

【0410】

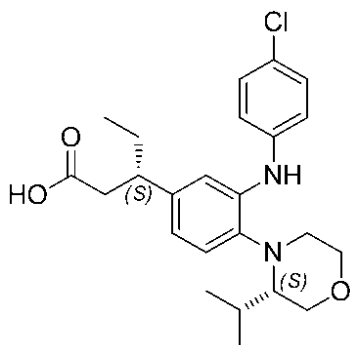
実施例78

(ジアステレオマー1)

(S)-3-(3-(4-chlorophenyl)amino)-4-(3-(3-(5-methylisoxazol-3-yl)ureido)phenyl)pentanoic acid

40

【化 6 9】



10

【0411】

78A. (S)-メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

74F ジアステレオマー1 (25 mg、0.075 mmol) の1,4-ジオキサン (2 mL) 中溶液に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (17.17 mg、0.090 mmol)、 Cs_2CO_3 (73.1 mg、0.224 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を15分間バージした。次にキサントホス (21.63 mg、0.037 mmol) を、続いてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (4.30 mg、7.47 μmol) を添加し、110℃で終夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (2 x 15 mL) で、続いてブライン溶液 (2 x 15 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78A (褐色のガム状物、45 mg、0.029 mmol、収率39.2%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 444.2、実測値: 445.2; $T_r = 4.07$ 分 (方法U)

20

【0412】

実施例78. (S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

78A (40 mg、0.090 mmol) のTHF (2 mL) およびMeOH (0.5 mL) 中溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (18.84 mg、0.449 mmol) / 水 (1 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣に水 (10 mL) を加え、固形クエン酸で酸性 (pH 約4) にし、酢酸エチル (2 x 25 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製物を得、それを分取性HPLCに付して精製し、実施例78 (5.8 mg、0.013 mmol、収率15%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 430.2、実測値: 431.2; $T_r = 2.17$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45 (s, 1H)、7.27 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 3H)、7.02 (s, 1H)、6.73 (d, $J = 9.60$ Hz, 1H)、3.69–3.76 (m, 3H)、3.46–3.49 (m, 1H)、3.01–3.04 (m, 1H)、2.67–2.72 (m, 3H)、2.52–2.55 (m, 1H)、2.41–2.44 (m, 1H)、1.70–1.73 (m, 1H)、1.58–1.62 (m, 1H)、1.46–1.52 (m, 1H)、0.71–0.78 (m, 6H)、0.66 (d, $J = 7.20$ Hz, 3H)

30

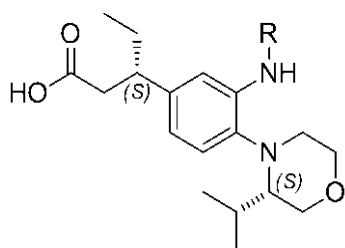
40

【0413】

実施例79～82

(ジアステレオマー1)

【化 7 0】



【 0 4 1 4】

実施例 7 9 ~ 8 2 は、実施例 7 8 の合成について記載される手順に従って、7 4 F ジ
アステレオマー 1 および対応するアリールハライドより調製した。

【表 1 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	(M+H)
79	(S)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.69	443.3
80	(S)-3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.95	468.2
81	(S)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.26	477.2
82	(S)-3-(3-((4-エトキシフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.1	441.3

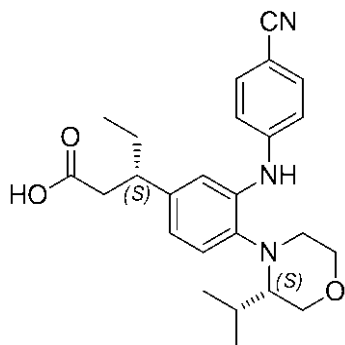
【 0 4 1 5】

実施例 8 3

(ジアステレオマー 1)

(S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

【化 7 1】



10

【0416】

83A. (S)-3-(3-((4-cyanophenyl)amino)-4-((S)-3-isopropylmorpholin-1-yl)phenyl)pentanoic acid

化合物83Aは、78Aの合成について記載される手順に従って、74F ジアステレオマー1および4-ブロモベンゾニトリルより調製した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_3$ として) ; 理論値: 435.2、実測値: 436.2 ; $T_r = 3.58$ 分(方法U)

【0417】

実施例83. (S)-3-(3-((4-cyanophenyl)amino)-4-((S)-3-isopropylmorpholin-1-yl)phenyl)pentanoic acid

20

83A (40 mg、0.092 mmol) の THF (2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (19.25 mg、0.459 mmol) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣に、水 (10 mL) を加え、固形クエン酸で酸性 (pH 約 4) にし、酢酸エチル (2 x 25 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製物を得た。その粗混合物を分取性 HPLC に付して精製し、実施例83 (8.4 mg、0.020 mmol、収率 22%) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}N_3O_3$ として) ; 理論値: 421.2、実測値: 422.2 ; $T_r = 1.93$ 分(方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 1H)、7.56 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H)、7.15 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H)、7.09 (d, *J* = 8.80 Hz, 3H)、6.89 (dd, *J* = 2.00、8.20 Hz, 1H)、3.63–3.68 (m, 3H)、3.48–3.51 (m, 1H)、3.01–3.03 (m, 1H)、2.82–2.86 (m, 2H)、2.69–2.72 (m, 1H)、2.51–2.58 (m, 1H)、2.41–2.44 (m, 1H)、1.78–1.81 (m, 1H)、1.61–1.64 (m, 1H)、1.45–1.50 (m, 1H)、0.71–0.74 (m, 6H)、0.64 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)

30

【0418】

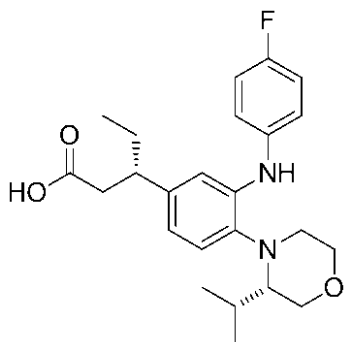
実施例84

(ジアステレオマー1)

(S)-3-(3-((4-fluorophenyl)amino)-4-((S)-3-isopropylmorpholin-1-yl)phenyl)pentanoic acid

40

【化 7 2】



【0 4 1 9】

7 4 F ジアステレオマー 1 (25 mg、0.075 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中溶液に、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (15.70 mg、0.090 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド (21.55 mg、0.224 mmol) を添加した。反応混合物に窒素を 15 分間バージした。次いでキサントホス (21.63 mg、0.037 mmol) を加え、続いてビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (4.30 mg、7.47 μmol) を添加し、110℃で終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。その残渣に、水 (10 mL) を添加し、固形クエン酸で酸性 (pH 約 4) にした。反応混合物を酢酸エチル (2 x 25 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製物を得、それを分取性 HPLC に付して精製し、実施例 8 4 (淡黄色の固体、3.5 mg、8.27 μmol、収率 11.07%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}FN_2O_3$ として) ; 理論値 : 414.2、実測値 : 415.2 ; $T_r = 2.0$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) δ 7.31 (s, 1H)、7.07–7.16 (m, 5H)、6.93 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H)、6.66 (dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H)、3.78–3.81 (m, 1H)、3.69–3.71 (m, 2H)、3.02–3.05 (m, 1H)、2.65–2.70 (m, 3H)、2.35–2.40 (m, 1H)、1.70–1.71 (m, 1H)、1.57–1.58 (m, 1H)、1.47–1.49 (m, 1H)、0.78 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H)、0.65–0.73 (m, 6H) (1H は溶媒のピークに埋もれており、1H は水分のピークに埋もれていた)

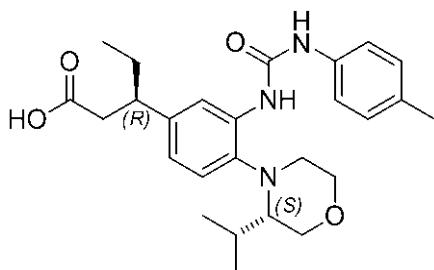
【0 4 2 0】

実施例 8 5

(ジアステレオマー 2)

(R)-3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 7 3】



【0 4 2 1】

8 5 A. (R)-メチル 3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

7 4 D (1.25 g、3.45 mmol) のジオキサン (20 mL) 中溶液に、1 N 酸化ナトリウム (3.11 mL、3.11 mmol) を添加し、窒素を 10 分間バージし

た。次に (E) - メチル ペンタ - 2 - エノエート (1.969 g、17.25 mmol)、(S) - (-) - 2,2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル (0.107 g、0.173 mmol) およびクロロビス (エチレン) ロジウム (I) ダイマー (0.027 g、0.069 mmol) を添加した。RB をセプタムで栓をし、35℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (30 mL) で、続いてブライン溶液 (2 x 30 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (15% EA : ヘキサン; 24 g のシリカゲルカラム) に付して精製し、85A (褐色のゴム状物、0.7 g、1.748 mmol、収率 37.2%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_5$ として) : 理論値 : 364.2、実測値 : 365.2; $T_r = 3.3$ 分 (方法 U) ; (生成物の絶対立体化学は (S) - BINAP の共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる)

10

【0422】

85B. (R) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタノエート

化合物 85B (ジアステレオマー混合物) は、74F の合成について記載される手順に従って、85A より調製した。

ジアステレオマー混合物 (10 : 90) 85B をキラル分離に付し、85B ジアステレオマー 1; $T_r = 6.9$ 分、85B ジアステレオマー 2; $T_r = 7.2$ 分 (方法 BK) を得た。

20

85B ジアステレオマー 2 : LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.2、実測値 : 335.2; $T_r = 3.55$ 分 (方法 U)

【0423】

実施例 85. (R) - 3 - (4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

実施例 85 は、実施例 74 の合成について記載される手順に従って、85B ジアステレオマー 2 より調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 453.2、実測値 : 454.2; $T_r = 1.7$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.10 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H)、7.37 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)、7.16 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.10 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)、6.79 (dd, $J = 2.00$ 、8.00 Hz, 1H)、3.74 - 3.88 (m, 3H)、3.50 - 3.55 (m, 1H)、3.01 (d, $J = 9.60$ Hz, 1H)、2.81 - 2.84 (m, 1H)、2.62 - 2.64 (m, 2H)、2.43 - 2.45 (m, 1H)、2.25 (s, 3H)、1.60 - 1.62 (m, 2H)、1.59 - 1.60 (m, 1H)、0.80 (d, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.67 - 0.74 (m, 6H) (留意点 : 1H は溶媒のピークに埋もれていた)

30

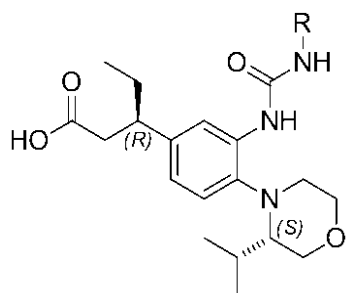
【0424】

実施例 86 ~ 88

(ジアステレオマー 2)

40

【化 74】



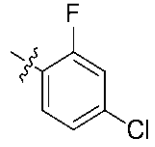
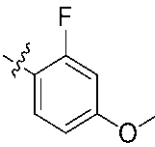
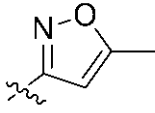
【0425】

50

実施例 86 および 87 は、実施例 85 の合成について記載される手順に従って、85 B ジアステレオマー 2 および対応するイソシアナートより調製した。

実施例 88 は、実施例 77 の合成について記載される手順に従って、85 B ジアステレオマー 2 および対応するアミンより調製した。

【表 20】

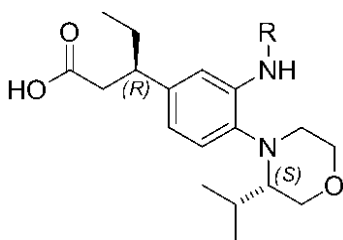
実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	(M+H)
86	(R)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フル オロフェニル)ウレイド)-4-((S) -3-イソプロピルモルホリノ)フ ェニル)ペンタン酸		1.85	492.2
87	(R)-3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メ トキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ) フェニル)ペンタン酸		1.64	488.2
88	(R)-3-(4-((S)-3-イソプロピル モルホリノ)-3-(3-(5-メチルイ ソキサゾール-3-イル)ウレイド) フェニル)ペンタン酸		1.58	445.2

【0426】

実施例 89～91

(ジアステレオマー 2)

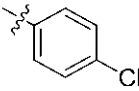
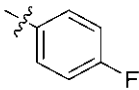
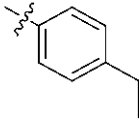
【化 75】



【0427】

実施例 89～91 は、実施例 84 の合成について記載される手順に従って、85 B ジ
アステレオマー 2 および対応するアリールハライドより調製した。

【表 2 1】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	(M+H)
89	(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.18	431.2
90	(R)-3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.9	415.2
91	(R)-3-(3-((4-エチルフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.31	425.3

10

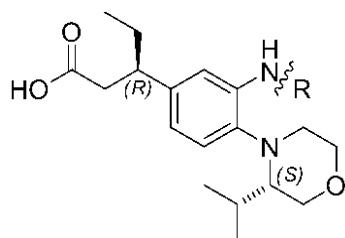
【0428】

20

実施例 92～94

(ジアステレオマー 2)

【化 7 6】



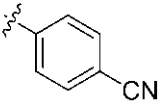
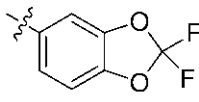
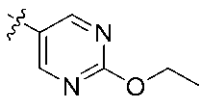
30

【0429】

実施例 92 は、実施例 83 の合成について記載される手順に従って、85B ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドより調製した。

実施例 93 および 94 は、実施例 78 の合成について記載される手順に従って、85B ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドより調製した。

【表 2 2】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
92	(R)-3-(3-((4-シアノフェ ニル)アミノ)-4-((S)-3-イ ソプロピルモルホリノ)フ ェニル)ペンタン酸		2.32	R	422.2
93	(R)-3-(3-((2,2-ジフルオ ロベンゾ[d][1,3]ジオキシ ール-5-イル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホ リノ)フェニル)ペンタン酸		2.25	O	477.2
94	(R)-3-(3-((2-エトキシピ リミジン-5-イル)アミノ)- 4-((S)-3-イソプロピルモ ルホリノ)フェニル)ペンタ ン酸		2.23	R	443.3

10

20

【0430】

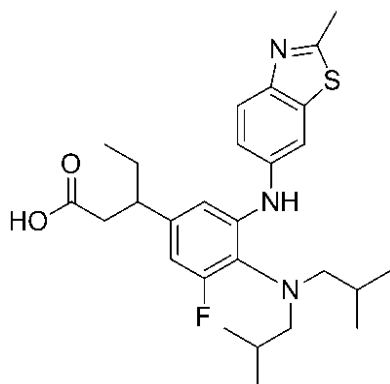
実施例 9 5

(エナンチオマー 1)

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-メチルベンゾ[d]チ
アゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

30

【化 7 7】



40

【0431】

9 5 A. 4-ブロモ-2-フルオロ-N,N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン

5-ブロモ-1,2-ジフルオロ-3-ニトロベンゼン (1 g、4.20 mmol) お
よびジイソブチルアミン (1.629 g、12.61 mmol) の溶液を窒素下に置き、
130℃で2時間加熱した。その反応物をエーテルで希釈し、5%HOAcで、次いでブ
ラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、揮散させ、シリカゲルでのクロマトグラフィー (E
tOAc-ヘキサン) に付し、95A (1.28 g、収率83%) を橙色の油として得
た。MS (ES) : m/z = 347 [M+H]⁺ ; T_r = 1.34 分 (方法A)

50

【0432】

95B. 4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-フルオロ-N,N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン

5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン)(1.015g、4.49mmol)、95A(1.2g、3.46mmol)および酢酸カリウム(1.018g、10.37mmol)の脱気処理に付したDMSO(4.94mL)中溶液を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(I)ジクロロメタン複合体(0.126g、0.173mmol)で処理した。この暗色溶液を窒素下に置き、80℃で2時間加熱し、次に室温に冷却した。反応物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc-ヘキサン)に付して精製した。適切なフラクションを濃縮し、95B(1.23g、収率89%)を橙色の油として得た。MS(ES):m/z=313[M+H]⁺(親ボロン酸についての分子量);T_r=1.11分(方法A)

10

【0433】

95C. (+/-)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル)ペンタノエート

反応バイアルに、95B(1.2g、3.16mmol)を充填した。SMをジオキサン(10mL)に溶かし、(E)-メチル ペンター-2-エノエート(1.081g、9.47mmol)を加え、続いて1M水酸化ナトリウム水溶液(2.84mL、2.84mmol)を添加した。該試料を真空下で凍結させ、次いで窒素下で解凍することで2回脱気処理に付した。該反応物にクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.078g、0.158mmol)を充填し、その凍結/解凍パージのサイクルを繰り返した。反応物を50℃で4.5時間攪拌し、酢酸(0.361mL、6.31mmol)で処理し、次いでフラッシュカラムに適用して5-15%EtOAc-ヘキサンで溶出した。適切なフラクションを濃縮して95C(0.81g、収率64%)を橙色の油として得た。MS(ES):m/z=383[M+H]⁺;T_r=1.29分(方法A)

20

【0434】

95D. メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタノエート

ラセミ体95Dは、1Hの合成について記載される手順に従って、95Cより調製した。MS(ES):m/z=353[M+H]⁺;T_r=1.22分(方法A)

30

ラセミ体95Dをキラル分離に付し、エナンチオマー1:T_r=8.31分およびエナンチオマー2:T_r=8.98分(方法BG)を得た。

95D エナンチオマー1:LC-MS分析(C₂₀H₃₃FN₂O₂として);理論値:352.2、実測値[M+H]:353.4;T_r=4.13分(方法U)

95D エナンチオマー2:LC-MS分析(C₂₀H₃₃FN₂O₂として);理論値:352.2、実測値[M+H]:353.4;T_r=4.12分(方法U)

【0435】

95E. メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

40

メチルの95D エナンチオマー1(50mg、0.142mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)中溶液に、6-プロモ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール(38.8mg、0.170mmol)、Cs₂CO₃(139mg、0.426mmol)を加えた。反応混合物に窒素を15分間パージした。次にキサントホス(41.0mg、0.071mmol)を、続いてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(8.16mg、0.014mmol)を添加し、110℃で終夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、水(2x15mL)で、続いてブライン溶液(2x15mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(15%EA:ヘキサン;12gシリカゲルカラム)に付して精製し、95E(褐色のガム状物、50mg、0.093mmol、収率65.6%)を得

50

た。LC-MS分析 ($C_{28}H_{38}FN_3O_2S$ として) ; 理論値 : 499.2、実測値 : 500.2 ; $T_r = 4.67$ 分 (方法U)

【0436】

実施例95. 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例95は、実施例78の合成について記載される手順に従って、95Eより調製した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{36}FN_3O_2S$ として) ; 理論値 : 485.2、実測値 : 486.2 ; $T_r = 2.65$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.81 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.19 (d, $J = 10.40$ Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.52 (d, $J = 13.20$ Hz, 1H)、2.67-2.86 (m, 8H)、2.55-2.57 (m, 1H)、2.39-2.45 (m, 1H)、1.45-1.67 (m, 4H)、0.87 (d, $J = 6.40$ Hz, 12H)、0.73 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)

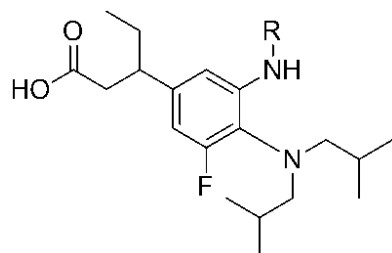
10

【0437】

実施例96~107

(エナンチオマー1)

【化78】



20

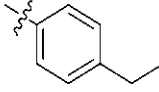
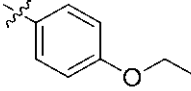
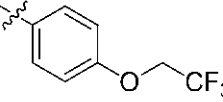
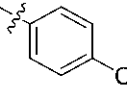
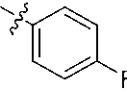
【0438】

実施例96~106は、実施例95の合成について記載される手順に従って、中間体95D エナンチオマー1および対応するハライドより調製した。

実施例107は、実施例83の合成について記載される手順に従って、95D エナンチオマー1および対応するハライドより調製した。

30

【表 2 3】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
96	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		3.0	O	443.3
97	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((4-エトキシフェニル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.86	O	459.3
98	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.86	O	513.3
99	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.95	O	449.2
100	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.89	O	433.3

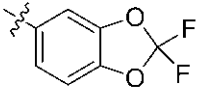
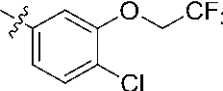
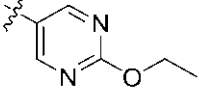
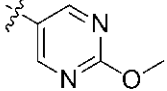
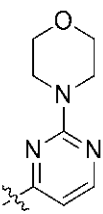
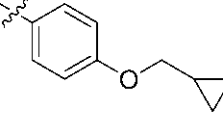
10

20

30

40

【表 2 4】

101	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		3.08	O	495.2
102	3-(3-((4-クロロ-3-(2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		3.08	O	547.2
103	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.99	R	461.3
104	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.35	O	447.3
105	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-モルホリノピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.46	O	502.3
106	3-(3-((4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.97	O	485.3

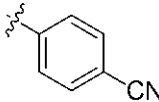
10

20

30

40

【表 2 5】

107	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.66	O	440.3

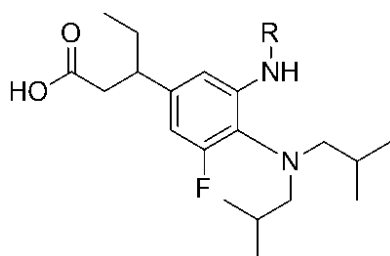
10

【0439】

実施例 111～123

(エナンチオマー 2)

【化 7 9】



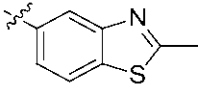
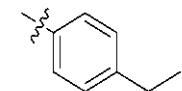
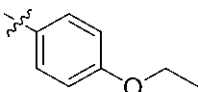
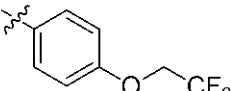
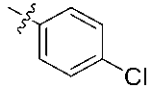
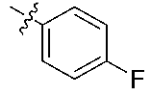
20

【0440】

実施例 111～122 は、実施例 95 の合成について記載される手順に従って、95 D エナンチオマー 2 および対応するハライドより調製した。

実施例 123 は、実施例 83 の合成について記載される手順に従って、95 D エナンチオマー 2 および対応するハライドより調製した。

【表 2 6】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
111	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.65	O	486.2
112	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		3.0	O	443.3
113	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((4-エトキシフェニル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.86	O	459.3
114	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.85	O	513.3
115	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.95	O	449.2
116	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.81	O	433.3

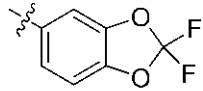
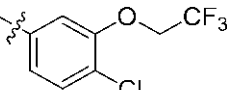
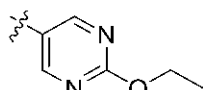
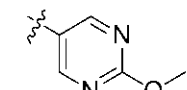
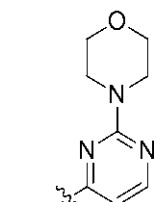
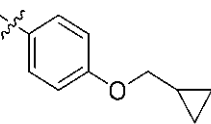
10

20

30

40

【表 2 7】

117	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		3.12	O	495.3
118	3-(3-((4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		3.14	Q	547.2
119	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.65	O	461.3
120	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.34	O	447.3
121	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-モルホリノピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.46	O	502.3
122	3-(3-((4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.97	O	485.3

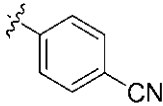
10

20

30

40

【表 28】

123	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.66	O	440.3

【0441】

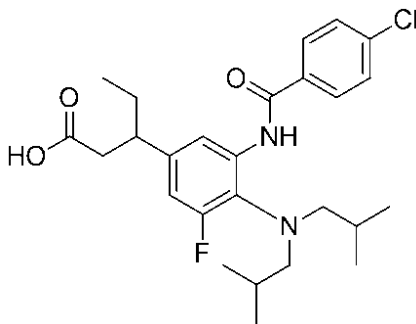
10

実施例 127

(エナンチオマー 1)

3-(3-(4-クロロベンズアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化 80】



20

【0442】

127A. メチル 3-(3-(4-クロロベンズアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタノエート

4-クロロ安息香酸 (48.9 mg、0.312 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液に、HATU (108 mg、0.284 mmol) および DIPEA (0.149 mL、0.851 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次に 95D エナンチオマー 1 (100 mg、0.284 mmol) / DMF (1 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。その残渣に、炭酸水素ナトリウム (10%) 溶液 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (2 x 20 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 127A (褐色のガム状物、150 mg、0.079 mmol、収率 28.0%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{36}ClFN_2O_3$ として) ; 理論値 : 490.2、実測値 : 491.2 ; $T_r = 4.62$ 分 (方法 U)

30

【0443】

実施例 127. 3-(3-(4-クロロベンズアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸

実施例 127 は、実施例 74 の合成について記載される手順に従って、127A より調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{34}ClFN_2O_3$ として) ; 理論値 : 476.2、実測値 : 477.2 ; $T_r = 2.62$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMF SO- d_6) δ 9.61 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.84 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.66 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)、6.88 (d, $J = 13.20$ Hz, 1H)、2.88-2.90 (m, 1H)、2.73-2.75 (m, 4H)、2.55-2.58 (m, 1H)、2.44-2.49 (m, 1H)、1.50-1.67 (m, 4H)、0.82 (d, $J = 6.40$ Hz, 12H)、0.74 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)

40

【0444】

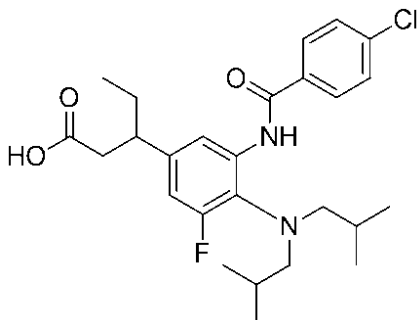
実施例 128

50

(エナンチオマー 2)

3-(3-(4-クロロベンズアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化 8 1】



10

【0 4 4 5】

実施例 1 2 8 は、実施例 1 2 7 の合成について記載される手順に従って、9 5 D エナンチオマー 2 より調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{34}ClFN_2O_3$ として) ; 理論値 : 476.2、実測値 : 477.2 ; $T_r = 2.62$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.84 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.66 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)、6.88 (d, $J = 13.20$ Hz, 1H)、2.88-2.90 (m, 1H)、2.73-2.75 (m, 4H)、2.55-2.58 (m, 1H)、2.44-2.49 (m, 1H)、1.50-1.67 (m, 4H)、0.82 (d, $J = 6.40$ Hz, 12H)、0.74 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)

20

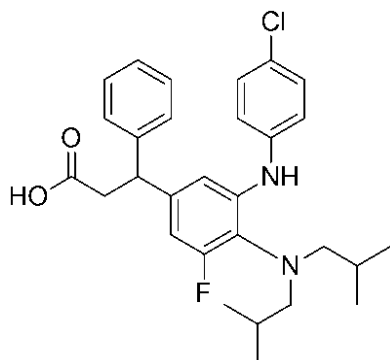
【0 4 4 6】

実施例 1 2 9

(エナンチオマー 1)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-3-フェニルプロパン酸

【化 8 2】



30

【0 4 4 7】

1 2 9 A. メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-3-フェニルプロパノエート

9 5 B (0.45 g、1.183 mmol) のジオキサン (15 mL) 中溶液に、メチルシンナマート (0.384 g、2.367 mmol) を、続いて 1 M 水酸化ナトリウム (1.065 mL、1.065 mmol) を加えた。反応混合物にアルゴン を 10 分間バージし、次にクロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.029 g、0.059 mmol) を添加した。次いで反応混合物を 50 °C に加熱し、終夜攪拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (2 x 50 mL) で、続いてブライン溶液 (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (5 % EA : ヘキ

40

50

サン；40 g シリカゲルカラム）に付して精製し、129A（褐色のガム状物、0.4 g、0.892 mmol、収率75%）を得た。LC-MS分析（ $C_{24}H_{31}FN_2O_4$ として）；理論値：430.2、実測値：431.2； $T_r = 4.3$ 分（方法U）

【0448】

129B. メチル 3-（3-アミノ-4-（ジイソブチルアミノ）-5-フルオロフェニル）-3-フェニルプロパノエート

129A（80 mg、0.186 mmol）の酢酸エチル（2 mL）中溶液に、Pd/C（39.6 mg、0.037 mmol）を添加し、タイニクレープ中、40 psiの水素圧下で2.5時間攪拌した。反応物をセライト（登録商標）に通して濾過し、減圧下で濃縮して129B（褐色のガム状物、0.07 g、0.15 mmol、収率80%）を得た。LC-MS分析（ $C_{24}H_{33}FN_2O_2$ として）；理論値：400.2、実測値：401.2； $T_r = 4.23$ 分（方法U）

10

【0449】

ラセミ体の129Bをキラル分離に付し、エナンチオマー1： $T_r = 4.5$ 分およびエナンチオマー2： $T_r = 5.0$ 分（方法BN）を得た。

129B エナンチオマー1（0.02 g、0.085 mmol、収率27.1%）；LC-MS分析（ $C_{24}H_{33}FN_2O_2$ として）；理論値：400.2；実測値：401.2； $T_r = 4.248$ 分（方法U）

129B エナンチオマー2（0.02 g、0.085 mmol、収率27.1%）；LC-MS分析（ $C_{24}H_{33}FN_2O_2$ として）；理論値：400.2；実測値：401.2； $T_r = 4.248$ 分（方法U）

20

【0450】

129C. メチル 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（ジイソブチルアミノ）-5-フルオロフェニル）-3-フェニルプロパノエート

129B エナンチオマー1（40 mg、0.100 mmol）の1,4-ジオキサン（2 mL）中溶液に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン（27.3 mg、0.120 mmol）、 Cs_2CO_3 （98 mg、0.300 mmol）を添加した。反応混合物に窒素を15分間バージした。次にキサントホス（28.9 mg、0.050 mmol）を、続いてビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（5.74 mg、9.99 μ mol）を添加し、110℃で終夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、水（2 x 15 mL）で、続いてブライン溶液（2 x 15 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129C（褐色のガム状物、50 mg、0.030 mmol、収率30.2%）を得た。LC-MS分析（ $C_{30}H_{36}ClFN_2O_2$ として）；理論値：510.2、実測値：511.2； $T_r = 4.79$ 分（方法U）

30

【0451】

実施例129. 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（ジイソブチルアミノ）-5-フルオロフェニル）-3-フェニルプロパン酸

実施例129は、実施例74の74Gからの合成について記載される手順に従って、129Cより調製した。LC-MS分析（ $C_{29}H_{34}ClFN_2O_2$ として）；理論値：496.2、実測値：497.2； $T_r = 2.99$ 分（方法O）； ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 7.42（s, 1H）、7.27-7.34（m, 6H）、7.17-7.20（m, 1H）、7.07-7.10（m, 2H）、6.95（s, 1H）、6.60（dd, $J = 1.60, 13.20$ Hz, 1H）、4.35（t, $J = 8.00$ Hz, 1H）、2.96-2.99（m, 2H）、2.67-2.68（m, 4H）、1.54-1.60（m, 2H）、0.83（d, $J = 6.80$ Hz, 12H）

40

【0452】

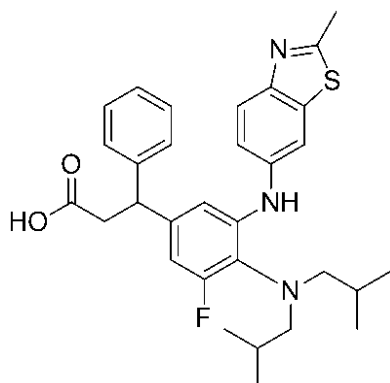
実施例130

（エナンチオマー1）

3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-フルオロ-5-（（2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル）アミノ）フェニル）-3-フェニルプロパン酸

50

【化 8 3】



10

【0 4 5 3】

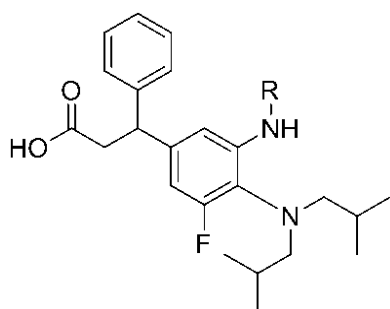
実施例 1 3 0 は、実施例 1 2 9 の合成について記載される手順に従って、1 2 9 B エナンチオマー 1 および 6-ブロモ-2-メチルベンゾ[d]チアゾールより調製した。LC-MS 分析 ($C_{31}H_{36}FN_3O_2S$ として) ; 理論値 : 533.2、実測値 : 534.2 ; $T_r = 2.7$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.79 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H)、7.68 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.34 (d, $J = 7.20$ Hz, 2H)、7.29 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H)、7.18–7.21 (m, 1H)、7.13 (dd, $J = 2.40$ 、 8.80 Hz, 1H)、7.01 (s, 1H)、6.60 (dd, $J = 1.60$ 、 13.20 Hz, 1H)、4.37 (t, $J = 7.60$ Hz, 1H)、2.97–3.00 (m, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.67–2.70 (m, 4H)、1.56–1.63 (m, 2H)、0.85 (d, $J = 6.80$ Hz, 12H)

20

【0 4 5 4】

実施例 1 3 1 および 1 3 2
(エナンチオマー 2)

【化 8 4】

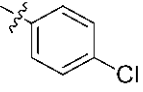
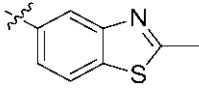


30

【0 4 5 5】

実施例 1 3 1 および 1 3 2 は、実施例 1 2 9 の合成について記載される手順に従って、1 2 9 B エナンチオマー 2 および対応するハライドより調製した。

【表 2 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
131	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-3-フェニルプロパン酸		2.94	O	497.2
132	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		2.7	O	534.3

10

20

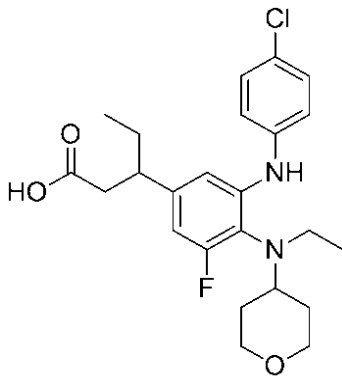
【0456】

実施例 133

(エナンチオマー 1)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化 8 5】



30

【0457】

133A. N-(4-ブロモ-2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

化合物 133A は、74C の合成について記載される手順に従って、5-ブロモ-1,2-ジフルオロ-3-ニトロベンゼンおよび N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンより調製した。LC-MS 分析 (C₁₃H₁₆BrFN₂O として) ; 理論値 : 346.03、実測値 (M+2) : 348.2 ; T_r = 3.28 (方法 U) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 1.60 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 2.00、11.00 Hz, 1H)、3.82 (dd, J = 3.20、11.20 Hz, 2H)、3.23 (t, J = 10.00 Hz, 2H)、3.11-3.17 (m, 1H)、3.01-3.06 (m, 2H)、1.58 (d, J = 8.00 Hz, 2H)、1.29-1.39 (m, 2H)、0.83 (t, J = 7.20 Hz, 3H)

40

【0458】

50

133B. メチル 3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタ-2-エノエート

133A (2.1 g、6.05 mmol) の DMF (40 mL) 中溶液に、(E)-メチル ペンタ-2-エノエート (2.071 g、18.15 mmol)、TEA (2.53 mL、18.15 mmol) を、続いて臭化テトラブチルアンモニウム (0.390 g、1.210 mmol) を加えた。次に反応混合物を窒素で10分間パージした。次にジクロロビス (トリ-*o*-トリルホスフィン) パラジウム (II) (0.238 g、0.302 mmol) を添加し、120℃で終夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (20 mL) で、続いてブライン溶液 (2 x 20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (15% EA:ヘキサン; 40 g のシリカゲルカラム) に付して精製し、133B (褐色のガム状物 420 mg、0.773 mmol、収率12.78%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{25}FN_2O_5$ として); 理論値: 380.17、実測値: 381.2; $T_r = 3.41$ 分 (方法U)

10

【0459】

133C. メチル 3- (3-アミノ-4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -5-フルオロフェニル) ペンタノエート

133B (400 mg、1.051 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 中溶液に、10% Pd/C (224 mg、0.210 mmol) を添加し、水素ブラダー圧下の室温で12時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) に通して濾過し、減圧下で濃縮して粗製物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、ラセミ体133Cを得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{29}FN_2O_3$ として); 理論値: 352.21、実測値: 353.2; $T_r = 3.07$ 分 (方法U)

20

【0460】

ラセミ体133Cをキラル分離に供し、エナンチオマー1; $T_r = 11.56$ 分およびエナンチオマー2; $T_r = 16.43$ 分 (方法BV) を得た。

133C エナンチオマー1 (褐色のガム状物、64 mg、0.154 mmol、収率14.67%); LC-MS 分析 ($C_{19}H_{29}FN_2O_3$ として); 理論値: 352.21、実測値: 353.2; $T_r = 3.12$ 分 (方法U)

133C エナンチオマー2 (褐色のガム状物、57 mg、0.145 mmol、収率13.82%); LC-MS 分析 ($C_{19}H_{29}FN_2O_3$ として); 理論値: 352.21、実測値: 353.2; $T_r = 3.06$ 分 (方法U)

30

【0461】

実施例133. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -5-フルオロフェニル) ペンタン酸

実施例133は、実施例84の合成について記載される手順に従って、133C エナンチオマー1より調製した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{30}ClFN_2O_3$ として); 理論値: 448.19、実測値: 449.2; $T_r = 2.35$ 分 (方法R); ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.30 (dd, $J = 2.00, 6.80$ Hz, 2H)、7.20 (dd, $J = 2.40, 6.80$ Hz, 2H)、6.82 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、6.51 (dd, $J = 1.60, 12.80$ Hz, 1H)、3.79 (s, 2H)、3.21-3.24 (m, 2H)、3.13-3.15 (m, 1H)、3.01-3.04 (m, 2H)、2.73-2.75 (m, 1H)、2.66-2.68 (m, 1H)、2.40-2.44 (m, 1H)、1.14-1.60 (m, 6H)、0.84 (t, $J = 7.44$ Hz, 3H)、0.72 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)

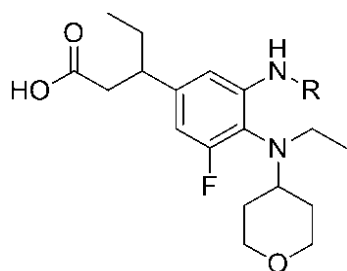
40

【0462】

実施例134~138

(エナンチオマー1)

【化 8 6】



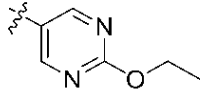
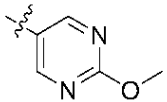
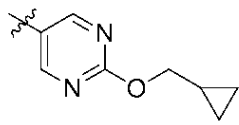
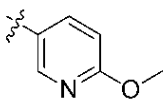
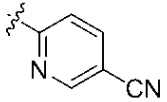
【0 4 6 3】

10

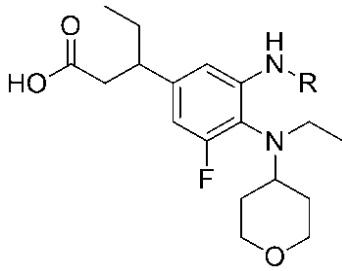
実施例 1 3 4 ~ 1 3 7 は、実施例 7 8 の合成について記載される手順に従って、1 3 3 C エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドより調製した。

実施例 1 3 8 は、実施例 8 3 の合成について記載される手順に従って、1 3 3 C エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドより調製した。

【表 3 0】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
134	3-(3-((2-エトキシピリ ミジン-5-イル)アミノ) -4-(エチル(テトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-5-フルオロフ ェニル)ペンタン酸		1.55	O	461.4
135	3-(4-(エチル(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-フルオロ-5 -((2-メトキシピリミジ ン-5-イル)アミノ)フェ ニル)ペンタン酸		1.42	O	447.3
136	3-(3-((2-(シクロプロ ピルメトキシ)ピリミジ ン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミ ノ)-5-フルオロフェニ ル)ペンタン酸		1.93	O	487.4
137	3-(4-(エチル(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-フルオロ-5 -((6-メトキシピリジン -3-イル)アミノ)フェニ ル)ペンタン酸		1.61	O	446.3
138	3-(3-((5-シアノピリジ ン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミ ノ)-5-フルオロフェニ ル)ペンタン酸		1.79	O	441.3

実施例 139～144
(エナンチオマー 2)
【化 87】



10

【0465】

実施例 139～142 は、実施例 78 の合成について記載される手順に従って、133 C エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドより調製した。

実施例 143 は、実施例 83 の合成について記載される手順に従って、133 C エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドより調製した。

実施例 144 は、実施例 133 の合成について記載される手順に従って、133 C エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドより調製した。

【表 31】

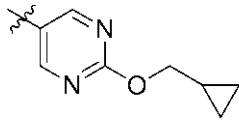
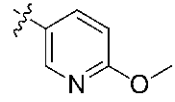
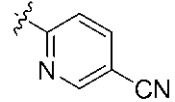
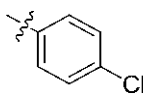
実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
139	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		1.95	R	461.3
140	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-フルオロ-5-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.39	O	447.3

20

30

40

【表 3 2】

141	3-(3-((2-(シクロプロ ピルメトキシ)ピリミジ ン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミ ノ)-5-フルオロフェニ ル)ペンタン酸		1.71	O	487.4
142	3-(4-(エチル(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-フルオロ-5 -((6-メトキシピリジン -3-イル)アミノ)フェニ ル)ペンタン酸		1.59	O	446.4
143	3-(3-((5-シアノピリジ ン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミ ノ)-5-フルオロフェニ ル)ペンタン酸		1.54	O	441.3
144	3-(3-((4-クロロフェニ ル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)アミノ)-5- フルオロフェニル)ペン タン酸		1.97	O	449.3

10

20

30

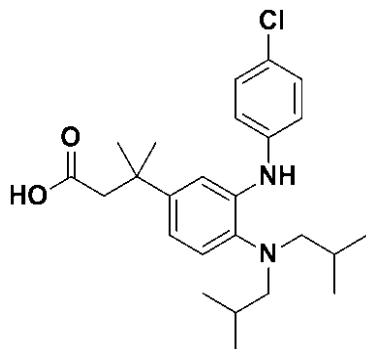
40

【0466】

実施例 145

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化 8 8】



10

【0 4 6 7】

1 4 5 A. ジエチル 2- (2- (4-フルオロフェニル) プロパン-2-イル) マロネート

マグネシウム (0. 1 3 9 g、5. 7 1 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (5. 0 mL) 中の攪拌した溶液に、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (0. 5 0 0 g、2. 8 6 mmol) および少量のヨウ素を室温で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を-10℃に冷却し、ジエチル イソプロピリデンマロネート (1. 1 4 4 g、5. 7 1 mmol) を2分間にわたって滴下して加え、室温で20分間攪拌した。次に反応混合物を3時間還流させた。反応混合物を氷冷1 N HCl (5 mL) でクエンチさせた。有機層を分離し、水層をジエチルエーテル (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させて1 4 5 A (淡黄色の液体、5 5 0 mg、1. 8 5 6 mmol、収率65%) を得た。LC-MS分析 (C₁₆H₂₁FO₄として) ; 理論値: 296. 14、実測値 [M+H]⁺: 297. 2 ; T_r = 1. 47分 (方法BA)

20

【0 4 6 8】

1 4 5 B. エチル 3- (4-フルオロフェニル) -3-メチルブタノエート

1 4 5 A (0. 5 0 0 g、1. 6 8 7 mmol) のDMSO (5. 0 mL)、水 (0. 1 5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、塩化リチウム (0. 1 4 3 g、3. 3 7 mmol) を添加した。反応混合物を180℃に加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (50 mL) と水 (25 mL) の間で分液処理した。水層をエーテル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、1 4 5 B (淡黄色の液体、2 5 5 mg、1. 1 3 7 mmol、収率67%) を得た。LC-MS分析 (C₁₃H₁₇FO₂として) ; 理論値: 224. 12、実測値 [M+H]⁺: 225. 2 ; T_r = 2. 87分 (方法N)

30

【0 4 6 9】

1 4 5 C. エチル 3- (4-フルオロ-3-ニトロフェニル) -3-メチルブタノエート

25 mLの丸底フラスコに、0℃で1 4 5 B (0. 2 0 0 g、0. 8 9 2 mmol) / H₂SO₄ (2. 0 mL) を充填した。硝酸 (0. 0 9 2 mL、1. 3 3 8 mmol) を窒素雰囲気下に加え、同一温度を1時間維持した。反応混合物を氷に加え、DCM (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、1 4 5 C (無色の液体、2 1 0 mg、0. 7 8 0 mmol、収率87%) を得た。LC-MS分析 (C₁₃H₁₆FN₂O₄として) ; 理論値: 269. 10、実測値: [M+H]⁺にて270. 2 ; T_r = 1. 02分 (方法BC)

40

【0 4 7 0】

1 4 5 D. エチル 3- (4- (ジイソブチルアミノ) -3-ニトロフェニル) -3-メチルブタノエート

50

5 mLの圧力管に、145C (200 mg、0.743 mmol)、ジイソブチルアミン (192 mg、1.486 mmol) を充填し、130℃の温度で12時間加熱した。反応混合物を減圧下で乾固させ、粗反応混合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、145D (橙色の液体、255 mg、0.674 mmol、収率91%) を得た。LC-MS分析 ($C_{21}H_{34}N_2O_4$ として) ; 理論値: 378.2、実測値 [M+H]⁺: 379.2; T_r = 4.29分 (方法N)

【0471】

145E. エチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

145D (255 mg、0.674 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのパージに付した。これに10% Pd/C (25 mg、0.023 mmol) を窒素流の下で充填した。得られた混合物を、連続して、排気および窒素でのパージに付し、その後で該フラスコに40 psiの水素圧を加圧し、外界温度で4時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、次にそれを酢酸エチル (2 x 20 mL) で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して145E (230 mg、0.660 mmol、収率98%) を得た。LC-MS分析 ($C_{21}H_{36}N_2O_2$ として) ; 理論値: 348.2、実測値 [M+H]⁺: 349.2; T_r = 4.22分 (方法N)

【0472】

145F. エチル 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

145E (0.040 g、0.115 mmol) の乾燥ジオキサン (2.0 mL) 中の攪拌した溶液に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (0.022 g、0.115 mmol)、炭酸セシウム (0.112 g、0.344 mmol) を添加し、アルゴンを10分間パージした。4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.013 g、0.023 mmol) およびビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (6.60 mg、0.011 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。管に蓋をし、100℃の平行合成装置上に16時間置いた。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、EtOAc (2 x 10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗反応混合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、145F (オフホワイトの固体、42 mg、0.091 mmol、収率80%) を得た。LC-MS分析 ($C_{27}H_{39}ClN_2O_2$ として) ; 理論値: 458.2、実測値 [M+H]⁺: 459.1; T_r = 1.71分 (方法BC)

【0473】

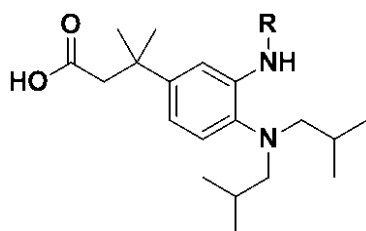
実施例145. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

145F (0.040 g、0.087 mmol) のTHF (1.0 mL)、MeOH (1.0 mL)、水 (0.5 mL) の混合液中溶液に、LiOH (10.43 mg、0.436 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、粗製物のpHを1.5 (N) HCl溶液で約2に調整した。水層をジクロロメタン (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取LCMSを介して精製し、実施例145 (36.4 mg、0.083 mmol、収率95%) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{35}ClN_2O_2$ として) ; 理論値: 430.2、実測値 [M+H]⁺: 431.2; T_r = 3.09分 (方法O); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.90 (br. s, 1H)、7.27-7.20 (m, 2H)、7.14-7.12 (m, 1H)、7.05-7.04 (m, 2H)、7.03-7.02 (m, 2H)、6.93-6.90 (m, 1H)、2.67-2.50 (m, 4H)、1.69-1.61 (m, 2H)、1.34 (s, 6H)、0.83 (m, 12H) (留意点: 1つの多重項のCH₂は溶媒のピークに埋もれていた)

【0474】

実施例 146 ~ 148

【化 89】



【0475】

10

実施例 146 ~ 148 は、実施例 145 の合成について記載される手順に従って、145 E および対応するアリールハライドより調製した。

【表 33】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
146	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.807	468.3
147	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		3.138	477.3
148	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.624	443.4

20

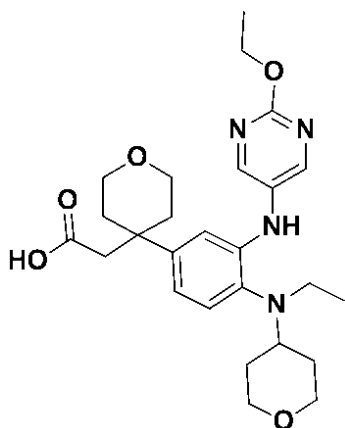
30

【0476】

実施例 153

2-(4-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸

【化 90】



10

【0477】

153A. エチル 2-シアノ-2-(ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-イリデン)アセタート

ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(5.0g、49.9mmol)、エチル 2-シアノアセタート(5.65g、49.9mmol)の乾燥トルエン(50.0mL)中の攪拌した溶液に、酢酸アンモニウム(0.770g、9.99mmol)、酢酸(2.45mL、42.8mmol)およびピペリジン(0.00494mL、0.050mmol)を室温で添加した。反応混合物を加熱して110℃で3時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下でトルエンを蒸発させ、褐色の液体を得た。上記の液体を酢酸エチル(300mL)で希釈し、水(100mL)、重炭酸塩飽和溶液(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を合わせ、溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮してオフホワイト色の半固形物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、153A(オフホワイトの固体、7.65g、39.2mmol、収率78%)を得た。LC-MS分析($C_{10}H_{13}NO_3$ として)；理論値：195.2、実測値[M-H]：194.2； $T_r = 0.96$ 分(方法BA)

20

【0478】

153B. エチル 2-シアノ-2-(4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

153A(2.5g、12.87mmol)の乾燥ジエチルエーテル(60mL)中の攪拌した溶液に、臭化(4-フルオロフェニル)マグネシウム(15.45mL、15.45mmol)を窒素雰囲気下にある室温で20分間にわたってゆっくりと添加した。得られた混合物の粘性の懸濁液を40℃で5時間還流させた。反応混合物を0℃に冷却し、1N HCl(25mL)でクエンチさせた。水層をジエチルエーテル(2x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させて褐色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、153B(淡黄色の液体、3.0g、10.30mmol、収率80%)を得た。LC-MS分析($C_{16}H_{18}FNO_3$ として)；理論値：291.12、実測値[M-H]：290.4； $T_r = 1.15$ 分(方法BA)

40

【0479】

153C. 2-(4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸

153B(2.9g、9.95mmol)のエチレングリコール(50mL)中の攪拌した溶液に、KOH(4.55g、81mmol)および水(10.0mL、555mmol)を添加した。反応混合物を180℃に加熱し、16時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、水(100mL)で希釈し、濃HClでpHを約3に調整した。水層をジクロロメタン(3x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して153C(淡黄色の液体、2.1g、8.81mmol、収率89.0%)を得た。LC-MS分析($C_{13}H_{15}FO_3$ として)；理論値：238.1

50

、実測値 $[M+H]$: 239.2 ; $T_r = 0.48$ 分 (方法U)

【0480】

153D. メチル 2-(4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

153CのMeOH(20.0mL)中の攪拌した溶液に、 H_2SO_4 (0.045mL、0.839mmol)を室温で添加した。反応混合物を加熱して6時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して淡黄色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、153D(淡黄色の液体、1.25g、4.95mmol、収率59.0%)を得た。LC-MS分析($C_{14}H_{17}FO_3$ として)；理論値：252.1、実測値 $[M+H]$: 253.2 ; $T_r = 1.89$ 分 (方法BE)

10

【0481】

153E. メチル 2-(4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

153D(0.750g、2.97mmol)を含む0℃での50mLの丸底フラスコにて、 H_2SO_4 (3.0mL、56.3mmol)を、続いて硝酸カリウム(0.301g、2.97mmol)を窒素雰囲気下にてゆっくりと添加した。反応混合物を同一温度で15分間攪拌した。反応混合物を水中に20分間にわたってゆっくりと注いだ。水層を酢酸エチル(2x10mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、153E(淡黄色の液体、785mg、2.64mmol、収率89%)を得た。 ^1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) δ 8.01-7.99(m, 1H)、7.61-7.57(m, 1H)、7.33-7.26(m, 1H)、3.83-3.64(m, 4H)、3.46(s, 3H)、2.69(s, 2H)、2.23-2.04(m, 4H)

20

【0482】

153F. メチル 2-(4-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

153E(1.0g、3.36mmol)、N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(0.652g、5.05mmol)のNMP(10.0mL)中の攪拌した溶液に、DIPEA(1.763mL、10.09mmol)を添加し、135℃で36時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、MTBE(50.0mL)で希釈した。有機層を水(2x25mL)で洗浄した。水層をMTBE(2x30mL)で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して淡黄色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、153F(明橙色の液体、1.1g、2.71mmol、収率80%)を得た。LC-MS分析($C_{21}H_{30}N_2O_6$ として)；理論値：406.2、実測値 $[M+H]$: 407.2 ; $T_r = 2.64$ 分 (方法N)

30

【0483】

153G. メチル 2-(4-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

40

153F(1.0g、2.460mmol)の乾燥酢酸エチル(7.5mL)中の攪拌した溶液に、10%Pd/C(0.100g、0.094mmol)を窒素雰囲気下にて添加した。得られた混合物を、連続して、排気、次いで窒素でのパージに付し、その後でそのフラスコを水素で40psiまで加圧し、外界温度で16時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、次にそれを酢酸エチルで徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して153G(淡黄色の液体、900mg、2.391mmol、収率97%)を得た。LC-MS分析($C_{21}H_{32}N_2O_4$ として)；理論値：376.2、実測値 $[M+H]$: 377.3 ; $T_r = 2.79$ 分 (方法N)

50

【0484】

153H. メチル 2-(4-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

153G (0.075 g、0.199 mmol)、5-ブロモ-2-エトキシピリミジン (0.040 g、0.199 mmol)、炭酸セシウム (0.097 g、0.299 mmol) の乾燥ジオキサン (2.0 mL) 中の脱気処理に付した溶液に、アルゴンを 15 分間バージした。4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.012 g、0.020 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (5.73 mg、9.96 μmol) を加え、その圧力管の蓋を閉め、油浴に置いた。反応混合物を 110 °C の温度に加熱し、4 時間維持した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、EtOAc (2 x 10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、153H (オフホワイト色の固体、78 mg、0.156 mmol、収率 79%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₇H₃₈N₄O₅ として) ; 理論値 : 498.2、実測値 [M+H]⁺ : 499.4 ; T_r = 2.75 分 (方法 N)

10

【0485】

実施例 153. 2-(4-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸

実施例 153 は、実施例 145 の 145F からの合成について記載される手順に従って、153H より調製した。LC-MS 分析 (C₂₆H₃₆N₄O₅ として) ; 理論値 : 484.2、実測値 [M+H]⁺ : 485.1 ; T_r = 1.51 分 (方法 O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.9 (br. s, 1H)、8.41 (s, 2H)、7.28 (s, 1H)、7.15-7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.84-6.82 (m, 1H)、4.29-4.27 (m, 2H)、3.80-3.76 (m, 2H)、3.64-3.63 (m, 2H)、3.49-3.47 (m, 2H)、3.23-3.16 (m, 3H)、3.00-2.96 (m, 2H)、2.53-2.49 (m, 2H)、2.06-1.92 (m, 4H)、1.68-1.65 (m, 2H)、1.42-1.40 (m, 2H)、1.33 (m, 3H)、0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

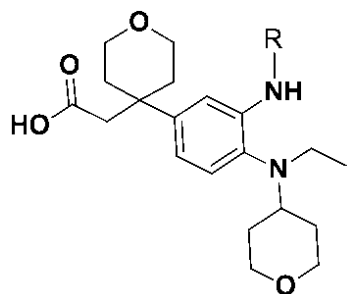
20

30

【0486】

実施例 154 ~ 156

【化 91】

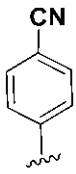
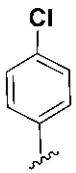
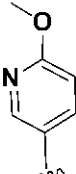


40

【0487】

実施例 154 ~ 156 は、実施例 153 の合成について記載される手順に従って、153G および対応するアリールハライドより調製した。

【表 3 4】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
154	2-(4-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸		1.659	464.1
155	2-(4-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸		1.991	473.1
156	2-(4-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸		1.592	470.1

10

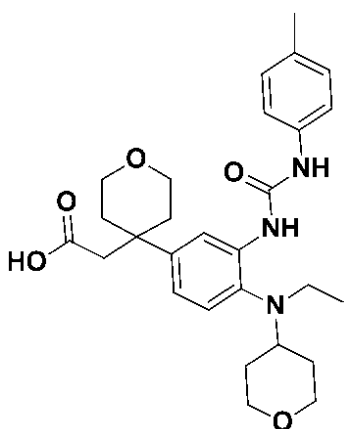
20

【0488】

実施例 157

2-(4-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸
【化92】

30



40

【0489】

157A. メチル 2-(4-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

化合物 157A は、5A の合成について記載される手順に従って、153G および 1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS 分析 (C₂₉H₃₉N₃O₅ として) ; 理論値 : 509. 2、実測値 [M+H]⁺ : 510. 5 ; T_r = 1. 36 分 (方法 BA)

【0490】

50

実施例 157. 2-(4-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸

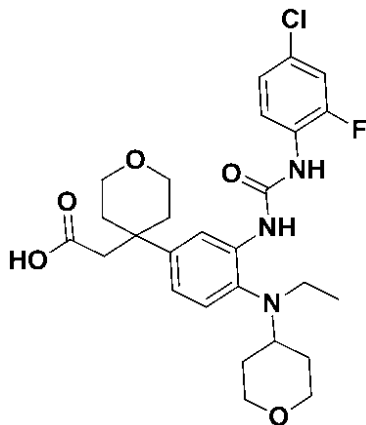
実施例 157は、実施例 145の 145 Fからの合成について記載される手順に従って、157 Aより調製した。LC-MS分析 ($C_{28}H_{37}N_3O_5$ として) ; 理論値 : 495.2、実測値 $[M+H]^+$: 496.1 ; $T_r = 1.59$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.38-7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.18-7.16 (m, 1H)、7.10-7.08 (m, 2H)、6.95-6.93 (m, 1H)、3.90-3.82 (m, 2H)、3.71-3.68 (m, 2H)、3.52-3.50 (m, 2H)、3.34-3.17 (m, 4H)、3.00-2.96 (m, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.07-1.99 (m, 4H)、1.72-1.69 (m, 2H)、1.39-1.38 (m, 2H)、0.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)

【0491】

実施例 158

2-(4-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸

【化93】



【0492】

158 A. メチル 2-(4-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

化合物 158 Aは、5 Aの合成について記載される手順に従って、153 Gおよび4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンより調製した。LC-MS分析 ($C_{28}H_{35}ClFN_3O_5$ として) ; 理論値 : 547.2、実測値 $[M+H]^+$: 548.4 ; $T_r = 1.44$ 分 (方法 B A)

【0493】

実施例 158. 2-(4-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸

実施例 158は、実施例 145の 145 Fからの合成について記載される手順に従って、158 Aより調製した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{33}ClFN_3O_5$ として) ; 理論値 : 533.2、実測値 $[M+H]^+$: 534.0 ; $T_r = 1.71$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.16-8.11 (m, 1H)、7.45-7.24 (dd, $J = 2.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H)、7.22-7.16 (

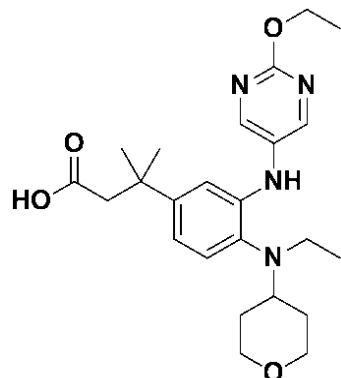
m, 2 H)、6.98–6.96 (dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 2.0 Hz , 1 H)、3.89–3.82 (m, 2 H)、3.68–3.66 (m, 2 H)、3.50–3.46 (m, 2 H)、3.34–3.17 (m, 2 H)、3.00–2.96 (m, 3 H)、2.53–2.50 (m, 2 H)、2.07–1.90 (m, 4 H)、1.72–1.69 (m, 2 H)、1.41–1.38 (m, 2 H)、0.80 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H)

【0494】

実施例 159

3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化94】



【0495】

159A. エチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタノエート

145C (2.0 g、7.43 mmol) および N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1.439 g、11.14 mmol) の NMP (5.0 mL) 溶媒中の攪拌した溶液に、DIPEA (3.89 mL、22.28 mmol) を添加した。反応混合物を 135℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、MTBE (20 mL) で抽出し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層を MTBE (2 x 20 mL) で逆抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、159A (520 mg、1.374 mmol、収率 18.50%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ として) ; 理論値 : 378.2、実測値 $[M+H]^+$: 379.2 ; $T_r = 3.374$ 分 (方法 N)

【0496】

159B. エチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

159B は、145E の合成について記載される手順に従って、159A より調製した。LC-MS 分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値 : 348.2、実測値 $[M+H]^+$: 349.2 ; $T_r = 3.05$ 分 (方法 N)

【0497】

159C. エチル 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

化合物 159C は、145F の合成について記載される手順に従って、159B および 5-ブromo-2-エトキシピリミジンより調製した。LC-MS 分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 470.2、実測値 $[M+H]^+$: 471.2 ; $T_r = 3.684$ 分 (方法 N)

【0498】

実施例 159. 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタ

ン酸

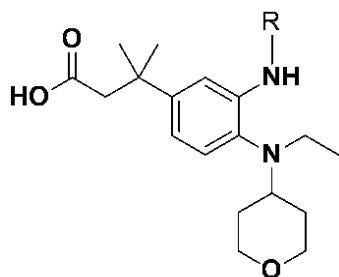
実施例 159 は、実施例 145 の 145 F からの合成について記載される手順に従って、159 C より調製した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{34}N_4O_4$ として)；理論値：442.2、実測値 $[M+H]^+$ ：443.4； $T_r = 2.39$ 分 (方法 N)； ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.90 (br. s, 1H)、8.43 (s, 2H)、7.29 (s, 1H)、7.11 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.02 (m, 1H)、6.86 (m, 1H)、4.27 (m, 2H)、3.83–3.80 (m, 2H)、3.25–2.97 (m, 4H)、2.99–2.98 (m, 3H)、1.51–1.50 (m, 2H)、1.48 (m, 2H)、1.44 (m, 9H)、0.77–0.82 (m, 3H)

10

【0499】

実施例 160～165

【化 95】

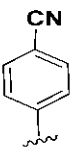
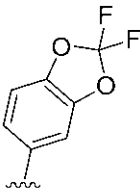
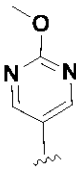
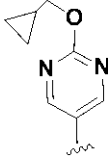
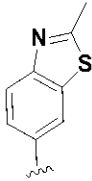
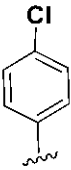


20

【0500】

実施例 160～165 は、実施例 145 の合成について記載される手順に従って、159 B および対応するアリールハライドより調製した。

【表 3 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
160	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.814	422.3
161	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.814	477.2
162	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.51	429.2
163	3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.98	469.3
164	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.00	468.2
165	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.32	431.2

10

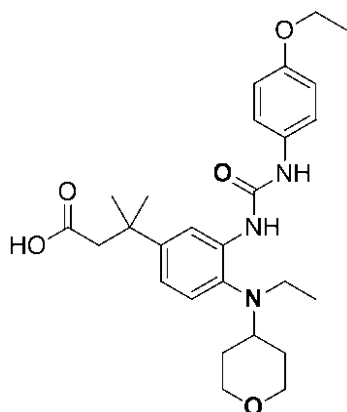
20

30

40

実施例 166

3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸
【化96】



10

【0502】

166A. エチル 3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

化合物 166A は、5A の合成について記載される手順に従って、159B および 1-エトキシ-4-イソシアナトベンゼンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{41}N_3O_5$ として)；理論値：511.305、実測値 $[M+H]$ ：512.6； $T_r = 1.20$ 分 (方法 BC)

20

【0503】

実施例 166. 3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

実施例 166 は、実施例 145 の 145F からの合成について記載される手順に従って、166A より調製した。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_5$ として)；理論値：483.2、実測値 $[M+H]$ ：484.3； $T_r = 1.64$ 分 (方法 O)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H)、8.32-8.31 (m, 2H)、7.36-7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.14-7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)、6.97-6.94 (m, 1H)、6.86-6.84 (m, 2H)、4.03-3.95 (m, 2H)、3.45-2.90 (m, 7H)、2.18-2.15 (m, 2H)、1.87-1.85 (m, 2H)、1.36-1.32 (m, 9H)、0.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) (留意点：1つの $-CH_2$ ピークは溶媒ピークに埋もれていた)

30

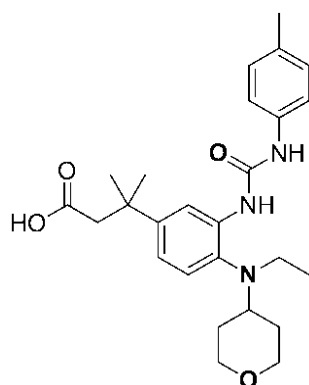
【0504】

実施例 167

3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸

40

【化 97】



10

【0505】

167A. エチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタノエート

化合物167Aは、5Sの合成について記載される手順に従って、159Bおよび1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS分析($C_{28}H_{39}N_3O_4$ として)；理論値：481.294、実測値[M+H]：482.5； $T_r = 1.23$ 分(方法C1)

【0506】

実施例167. 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸

実施例167は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、167Aより調製した。LC-MS分析($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として)；理論値：453.263、実測値[M+H]：454.3； $T_r = 1.806$ 分(方法O)； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 11.8(br. s, 1H)、9.4(s, 1H)、8.46(s, 1H)、8.31(d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.38(d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.14-7.08(m, 3H)、6.97-6.76(m, 1H)、3.83-3.81(m, 2H)、3.37-3.23(m, 4H)、2.99-2.94(m, 3H)、2.25(s, 3H)、1.72-1.69(m, 2H)、1.41-1.37(m, 8H)、0.79(t, $J = 6.8$ Hz, 3H)

30

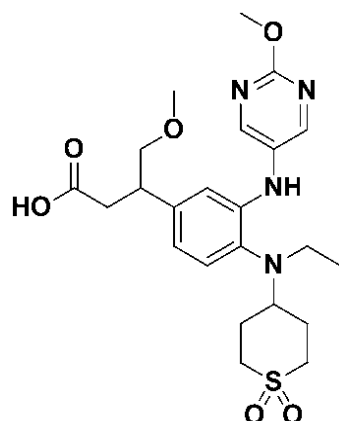
【0507】

実施例168

(エナンチオマー1およびエナンチオマー2)

3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 98】



40

【0508】

168A. (E)-メチル 4-メトキシブタ-2-エノエート

50

(E)ーメチル 4ープロモブター2ーエノエート (3 g、16.76 mmol) のメタノール (1.5 mL) 中の攪拌した溶液に、酸化銀 (3.11 g、13.41 mmol) を添加し、室温で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、セライト (登録商標) 床に通して濾過し、酢酸エチル (2 x 30 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発乾固させて粗製物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、168A (黄色の液体、0.7 g、5.00 mmol、収率29.8%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 6.93–6.85 (m, 1H)、6.02–5.95 (m, 1H)、4.08–4.06 (m, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.29 (s, 3H)

【0509】

168B. 2ー(4ーフルオロフェニル)ー5,5ージメチルー1,3,2ージオキサボリナン

1ープロモー4ーフルオロベンゼン (20 g、114 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン (31.0 g、137 mmol) および酢酸カリウム (33.6 g、343 mmol) のトルエン (200 mL) 中の攪拌した溶液にアルゴンを20分間パージした。PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物 (2.80 g、3.43 mmol) を加え、アルゴンを5分間パージした。反応混合物を80℃に加熱し、2時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、それを減圧下で濃縮した。粗製物をEtOAc (300 mL) に溶かし、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、EtOAc (100 mL) ですすぎ、濾液を水 (200 mL)、続いてブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、168B (オフホワイト色の固体、21 g、96 mmol、収率84%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.75–7.71 (m, 2H)、7.18–7.13 (m, 2H)、3.75 (s, 4H)、0.95 (s, 6H)

【0510】

168C. メチル 3ー(4ーフルオロフェニル)ー4ーメトキシブタノエート

密閉された管中にある、168B (1.877 g、14.42 mmol)、168A (1.877 g、14.42 mmol) および水酸化ナトリウム溶液 (8.65 mL、8.65 mmol) / 1,4ージオキサン (20.0 mL) にアルゴンを30分間パージした。これにクロロ(1,5ーシクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー (0.237 g、0.481 mmol) を加え、アルゴンを10分間パージした。反応混合物を50℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.495 mL、8.65 mmol) でクエンチさせ、それを5分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL) の間で分液処理した。水層を酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、ラセミ体168C (淡黄色の液体、1.25 g、5.53 mmol、収率57.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.21–7.16 (m, 2H)、7.00–6.95 (m, 2H)、3.59 (s, 3H)、3.51–3.38 (m, 3H)、3.31 (s, 3H)、2.84–2.60 (m, 1H)、2.60–2.52 (m, 1H)

【0511】

168D. メチル 3ー(4ーフルオロー3ーニトロフェニル)ー4ーメトキシブタノエート

化合物168Dは、145Cの合成について記載される手順に従って、168Cより調製した。LC-MS分析 (C₁₂H₁₄FN₂O₅として) ; 理論値: 271.1、実測値 [M+H]⁺: 272.2; T_r = 2.28分 (方法U)

【0512】

168E. Nーエチルテトラヒドロー2Hーチオピランー4ーアミン

ジヒドロー2Hーチオピランー4 (3H)ーオン (6.0 g、51.6 mmol) の乾

10

20

30

40

50

燥MeOH(50 mL)中の攪拌した溶液に、エタンアミン(28.4 mL、56.8 mmol)を添加した。次にモレキュラーシーブ(5.0 g)を反応混合物に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、NaBH₄(3.91 g、103 mmol)を10分間にわたって少しずつ添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して半固形物を得た。これにNaHCO₃飽和水溶液(200 mL)を加え、終夜攪拌した。混合物をEtOAc(2x200 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して168E(淡黄色の液体、6.4 g、44.1 mmol、収率85%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 2.69–2.59(m, 6H)、2.49–2.43(m, 1H)、2.21–2.15(m, 2H)、1.55–1.41(m, 2H)、1.10(t, J=7.2 Hz, 3H)

10

【0513】

168F. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

化合物168Fは、153Fの合成について記載される手順に従って、168Dおよび168Eより調製した。LC-MS分析(C₁₉H₂₈N₂O₅Sとして)；理論値：396.17、実測値[M+H]⁺：397.2；T_r=3.108分(方法U)

【0514】

168G. メチル 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

20

168F(0.7 g、1.765 mmol)のアセトニトリル(7.0 mL)、水(5.38 mL)の混合液中の攪拌した溶液に、オキソン(登録商標)(2.71 g、4.41 mmol)、炭酸水素ナトリウム(1.483 g、17.65 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を同一温度で20分間攪拌し、外界温度で1時間続けた。得られた沈殿物をアセトニトリルで希釈し、セライト(登録商標)パッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル(25 mL)で希釈し、水(10 mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して橙色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、ラセミ体の168G(橙色の液体、0.7 g、1.65 mmol、収率93%)を得た。LC-MS分析(C₁₉H₂₈N₂O₇Sとして)；理論値：428.1、実測値[M+H]⁺：429.1；T_r=2.58分(方法U)

30

【0515】

168H. メチル 3-(3-アミノ-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

168Hは、145Eの合成について記載される手順に従って、168Gより調製した。LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₅Sとして)；理論値：398.1、実測値[M+H]⁺：399.2；T_r=1.94分(方法U)

【0516】

ラセミ体の168Hをキラル分離に付し(方法Z)、単一のエナンチオマーとして、168H エナンチオマー1；T_r=4.24分(方法Z)および168H エナンチオマー2；T_r=2.91分(方法Z)を得た。

40

168H エナンチオマー1(褐色の半固形物、0.15 g、0.376 mmol、収率23%)；LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₅Sとして)；理論値：398.1、実測値[M+H]⁺：399.2；T_r=1.94分(方法N)

168H エナンチオマー2(褐色の半固形物、0.15 g、0.376 mmol、収率23%)；LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₅Sとして)；理論値：398.1、実測値[M+H]⁺：399.2；T_r=1.94分(方法N)

【0517】

168I エナンチオマー1. メチル 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

50

168I エナンチオマー1は、145Fの合成について記載される手順に従って、168H エナンチオマー1および5-ブロモ-2-メトキシピリミジンより調製した。LC-MS分析 ($C_{24}H_{34}N_4O_6S$ として) ; 理論値: 506.2、実測値 $[M+H]$: 507.4 ; $T_r = 1.13$ 分 (方法BA)

【0518】

実施例168 エナンチオマー1. 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) (エチル) アミノ) -3-((2-メトキシピリミジン-5-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

実施例168 エナンチオマー1は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、168I エナンチオマー1より調製した。LC-MS分析 ($C_{23}H_{32}N_4O_6S$ として) ; 理論値: 492.2、実測値 $[M+H]$: 493.2 ; $T_r = 1.13$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 2H)、7.34 (s, 1H)、7.11-7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.84 (m, 1H)、6.71-6.68 (dd, $J=1.6, 2.0$ Hz, 1H)、3.89 (s, 3H)、3.30 (s, 3H)、3.28-3.15 (m, 5H)、3.10-2.94 (m, 5H)、2.60-2.40 (m, 2H)、2.13-1.96 (m, 4H)、0.87-0.83 (t, $J=6.80$ Hz, 3H)

10

【0519】

実施例168 エナンチオマー2. 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) (エチル) アミノ) -3-((2-メトキシピリミジン-5-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

20

実施例168 エナンチオマー2は、実施例168 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、168H エナンチオマー2より調製した。LC-MS分析 ($C_{23}H_{32}N_4O_6S$ として) ; 理論値: 492.2、実測値 $[M+H]$: 493.2 ; $T_r = 1.13$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 2H)、7.34 (s, 1H)、7.11-7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.84 (m, 1H)、6.71-6.68 (dd, $J=1.6, 2.0$ Hz, 1H)、3.89 (s, 3H)、3.30 (s, 3H)、3.28-3.15 (m, 5H)、3.10-2.94 (m, 5H)、2.60-2.40 (m, 2H)、2.13-1.96 (m, 4H)、0.87-0.83 (t, $J=6.80$ Hz, 3H)

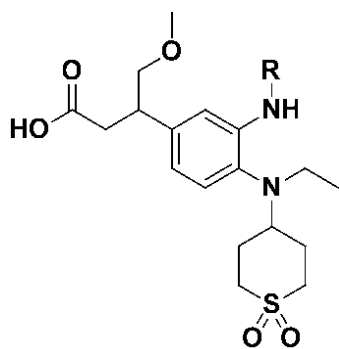
30

【0520】

実施例169~172

(エナンチオマー1)

【化99】

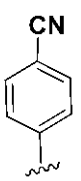
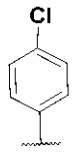
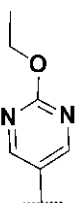
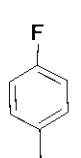


40

【0521】

実施例169~172は、実施例168 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、168H エナンチオマー1および対応するアリールハライドより調製した。

【表 3 6】

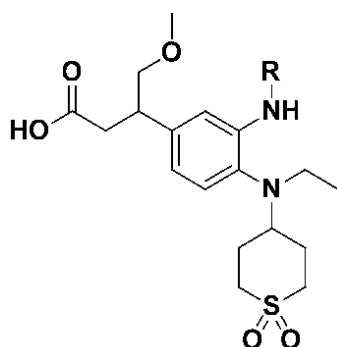
実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
169	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.341	486.2
170	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.580	495.2
171	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.06	507.3
172	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.393	479.0

【0522】

実施例 173～176

(エナンチオマー 2)

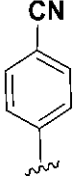
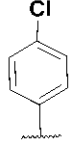
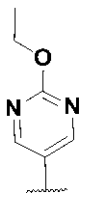
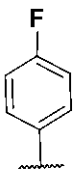
【化100】



【0523】

実施例 173～176 は、実施例 168 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、168H エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表 3 7】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
173	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.333	486.2
174	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.369	495.3
175	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.063	507.3
176	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.389	479.1

10

20

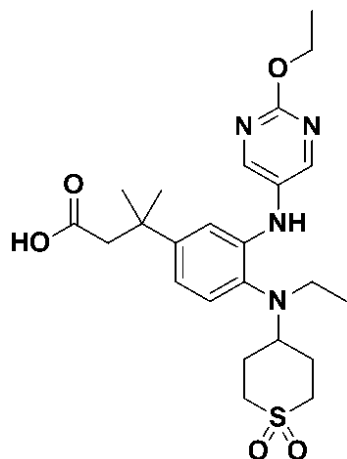
30

【0524】

実施例 177

3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化101】



40

【0525】

50

177A. N-エチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

ジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン(6.0g、51.6mmol)の乾燥MeOH(50mL)中の攪拌した溶液に、エタンアミン(28.4mL、56.8mmol)を添加した。次にモレキュラーシーブ(5.0g)をその反応混合物に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、NaBH₄(3.91g、103mmol)を10分間にわたって少しずつ添加した。それを室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して半固形物を得た。これにNaHCO₃飽和水溶液(200mL)を添加し、終夜攪拌した。混合物をEtOAc(2x200mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して177A(淡黄色の液体、6.4g、44.1mmol、収率85%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 2.69-2.59(m, 6H)、2.49-2.43(m, 1H)、2.21-2.15(m, 2H)、1.55-1.41(m, 2H)、1.10(t, J=7.2Hz, 3H)

10

【0526】

177B. エチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタノエート

化合物177Bは、159Aの合成について記載される手順に従って、145Cおよび177Aより調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₀N₂O₄Sとして)；理論値：394.2、実測値[M+H]：395.2；T_r=3.67分(方法N)

20

【0527】

177C. エチル 3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタノエート

化合物177Cは、168Gの合成について記載される手順に従って、177Bより調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₀N₂O₆Sとして)；理論値：426.2、実測値[M+H]：427.2；T_r=2.945分(方法N)

【0528】

177D. エチル 3-(3-アミノ-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

化合物177Dは、145Eの合成について記載される手順に従って、177Cより調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₂N₂O₄Sとして)；理論値：396.2、実測値[M+H]：397.4；T_r=2.669分(方法N)

30

【0529】

177E. エチル 3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

化合物177Eは、145Fの合成について記載される手順に従って、177Dおよび5-プロモ-2-エトキシピリミジンより調製した。LC-MS分析(C₂₆H₃₈N₄O₅Sとして)；理論値：518.2、実測値[M+H]：519.5；T_r=1.43分(方法BC)

【0530】

実施例177. 3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

実施例177は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、177Eより調製した。LC-MS分析(C₂₄H₃₄N₄O₅Sとして)；理論値：490.2、実測値[M+H]：491.2；T_r=2.104分(方法N)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 11.72(br. s, 1H)、8.43(s, 2H)、7.31(m, 1H)、7.11-7.08(m, 1H)、6.95(m, 1H)、6.84-6.81(m, 1H)、4.27(m, 2H)、3.33-3.05(m, 2H)、3.00-2.95(m, 2H)、2.90(m, 2H)、2.50(m, 2H)

40

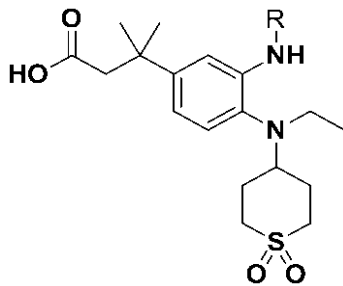
50

m, 3 H)、1.95–2.10 (m, 4 H)、1.50–1.51 (m, 9 H)、0.87 (m, 3 H)

【0531】

実施例 178～180

【化102】



10

【0532】

実施例 178～180 は、実施例 177 の合成について記載される手順に従って、177D および対応するアリールハライドより調製した。

【表38】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
178	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.679	470.2
179	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.067	525.2
180	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.971	479.2

20

30

40

【0533】

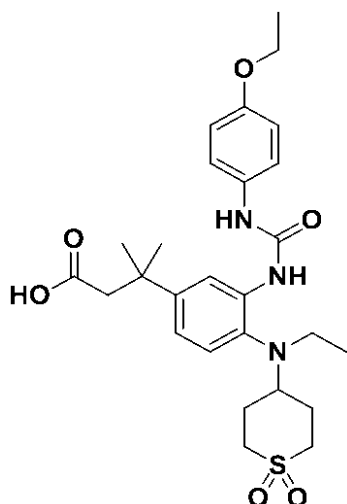
実施例 181

3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-3-メチル

50

ブタン酸

【化 1 0 3】



10

【0 5 3 4】

1 8 1 A. エチル 3- (4- ((1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) (エチル) アミノ) -3- (3- (4-エトキシフェニル) ウレイド) フェニル) -3-メチルブタン酸

20

化合物 1 8 1 A は、5 A の合成について記載される手順に従って、1 7 7 D および 1-エトキシ-4-イソシアナトベンゼンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{41}N_3O_6S$ として) ; 理論値 : 559. 2、実測値 $[M+H]^+$: 560. 2 ; $T_r = 0. 95$ 分 (方法 B C)

【0 5 3 5】

実施例 1 8 1. 3- (4- ((1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) (エチル) アミノ) -3- (3- (4-エトキシフェニル) ウレイド) フェニル) -3-メチルブタン酸

実施例 1 8 1 は、実施例 1 4 5 の 1 4 5 F からの合成について記載される手順に従って、1 8 1 A より調製した。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_6S$ として) ; 理論値 : 531. 2、実測値 $[M+H]^+$: 532. 3 ; $T_r = 1. 49$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9. 28 (s, 1 H)、8. 32-8. 31 (m, 2 H)、7. 36-7. 34 (d, $J = 8. 8$ Hz, 2 H)、7. 14-7. 12 (d, $J = 8. 8$ Hz, 1 H)、6. 97-6. 94 (m, 1 H)、6. 86-6. 84 (m, 2 H)、4. 00-3. 95 (m, 2 H)、3. 37-2. 96 (s, 9 H)、2. 18-2. 16 (m, 2 H)、1. 88-1. 85 (m, 2 H)、1. 36 (s, 6 H)、1. 32-1. 28 (m, 3 H)、0. 83-0. 79 (m, 3 H)

30

【0 5 3 6】

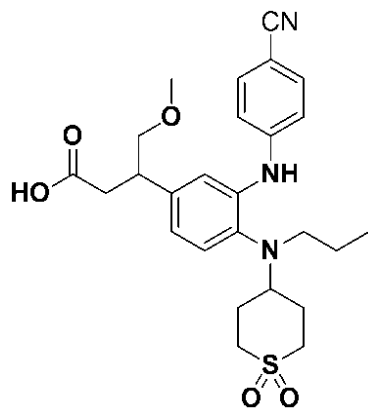
実施例 1 8 2

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

40

3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) (プロピル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

【化 104】



10

【0537】

182A. N-プロピルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

ジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン(5.0g、43.0mmol)の乾燥MeOH(80mL)中の攪拌した溶液に、プロパン-1-アミン(2.80g、47.3mmol)を添加した。次にモレキュラーシーブ(5.0g)を反応混合物に添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、NaBH₄(3.26g、86mmol)を10分間にわたって少しずつ添加した。それを室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して半固形物を得た。これにNaHCO₃飽和水溶液(200mL)を添加し、終夜攪拌した。混合物をEtOAc(400mL)で抽出し、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して182A(淡黄色の液体、5.5g、34.5mmol、収率80%)を得た。

20

¹H NMR(300MHz、CDCl₃) δ 2.74-2.51(m, 6H)、2.49-2.35(m, 1H)、2.21-2.1(m, 2H)、1.56-1.41(m, 4H)、0.90(t, J=7.2Hz, 3H)

【0538】

182B. N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-プロピルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(2.0g、9.09mmol)のNMP(15mL)中溶液に、DIPEA(4.76mL、27.3mmol)を、続いて182A(2.172g、13.64mmol)を添加した。反応混合物を135℃に加熱し、終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を黄色の液体として得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを通して精製し、182B(黄色の液体、2.8g、7.79mmol、収率86%)を得た。LC-MS分析(C₁₄H₁₉BrN₂O₂Sとして)；理論値：358.035、実測値[M+H]⁺：359.2；T_r=3.75分(方法U)

30

【0539】

182C. N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-プロピルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

化合物182Cは、168Bの合成について記載される手順に従って、182Bより調製した。LC-MS分析(C₁₉H₂₉BN₂O₄Sとして)；理論値：392.2、実測値[M+H]⁺：325.2(親ボロン酸についての分子量)；T_r=2.74分(方法N)

40

【0540】

182D. メチル 4-メトキシ-3-(3-ニトロ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

化合物182Dは、168Cの合成について記載される手順に従って、182Cおよび(E)-メチル 4-メトキシブタ-2-エノエートより調製した。LC-MS分析(C

50

$C_{20}H_{30}N_2O_5S$ として) ; 理論値 : 410.2、実測値 $[M+H]$: 411.2 ; $T_r = 3.40$ 分 (方法BD)

【0541】

182E. メチル 3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

化合物182Eは、168Gの合成について記載される手順に従って、182Dより調製した。LC-MS分析 ($C_{20}H_{30}N_2O_7S$ として) ; 理論値 : 442.2、実測値 $[M+H]$: 443.2 ; $T_r = 2.17$ 分 (方法BD)

【0542】

182F. メチル 3-(3-アミノ-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

化合物182Fは、145Eの合成について記載される手順に従って、182Eより調製した。LC-MS分析 ($C_{20}H_{32}N_2O_5S$ として) ; 理論値 : 412.2、実測値 $[M+H]$: 413.2 ; $T_r = 0.78$ 分 (方法BC)

【0543】

ラセミ体の実施例182Fをキラル分離 (方法Z) に供し、182F エナンチオマー1 ; $T_r = 3.14$ 分 (方法Z) および182F エナンチオマー2 ; $T_r = 5.85$ 分 (方法Z) を単一のエナンチオマーとして得た。

182Fエナンチオマー1 (褐色の半固形物、0.060g、0.145mmol、収率6.44%) : LC-MS分析 ($C_{20}H_{32}N_2O_5S$ として) ; 理論値 : 412.2、実測値 $[M+H]$: 413.2 ; $T_r = 0.78$ 分 (方法BC)

182F エナンチオマー2 (褐色の半固形物、0.050g、0.121mmol、収率5.36%) : LC-MS分析 ($C_{20}H_{32}N_2O_5S$ として) ; 理論値 : 412.2、実測値 $[M+H]$: 413.2 ; $T_r = 0.78$ 分 (方法BC)

【0544】

182G エナンチオマー1. メチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

182G エナンチオマー1は、145Fの合成について記載される手順に従って、182F エナンチオマー1および4-プロモベンゾニトリルより調製した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{35}N_3O_5$ として) ; 理論値 : 513.2、実測値 $[M+H]$: 514.3 ; $T_r = 1.29$ 分 (方法BA)

【0545】

実施例182 エナンチオマー1. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例182 エナンチオマー1は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、182G エナンチオマー1より調製した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_5S$ として) ; 理論値 : 499.2、実測値 $[M+H]$: 500.1 ; $T_r = 1.48$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H)、7.57-7.52 (m, 2H)、7.18-7.14 (m, 2H)、7.06-7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.97-6.94 (m, 1H)、3.40-3.23 (m, 6H)、3.19-3.10 (m, 4H)、3.05-2.90 (m, 2H)、2.85-2.36 (m, 3H)、2.07-1.90 (m, 4H)、1.25-1.21 (m, 2H)、0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【0546】

実施例182 エナンチオマー2. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)ア

10

20

30

40

50

ミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例182 エナンチオマー2は、実施例182 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、182F エナンチオマー2より調製した。LC-MS分析($C_{26}H_{33}N_3O_5S$ として)；理論値：499.2、実測値 $[M+H]^+$ ：500.1； $T_r=1.47$ 分(方法O)； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 7.88(s, 1H)、7.58-7.55(m, 2H)、7.18-7.15(m, 2H)、7.06-7.04(d, $J=8.8$ Hz, 2H)、6.98-6.95(m, 1H)、3.43-3.21(m, 6H)、3.17-3.10(m, 4H)、3.05-2.90(m, 2H)、2.88-2.36(m, 3H)、2.07-1.90(m, 4H)、1.25-1.21(m, 2H)、0.75(t, $J=7.2$ Hz, 3H)

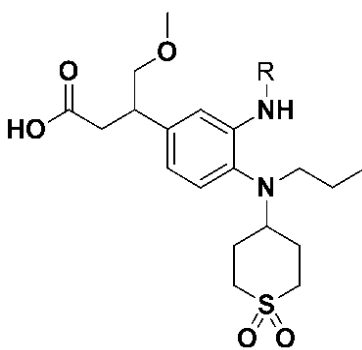
10

【0547】

実施例183および184

(エナンチオマー1)

【化105】



20

【0548】

実施例183および184は、実施例182 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、182F エナンチオマー1および対応するアリールハライドより調製した。

【表39】

実施例 番号	名称	R	T_r (分) 方法O	$(M+H)^+$
183	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.663	509.0
184	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.530	493.0

30

40

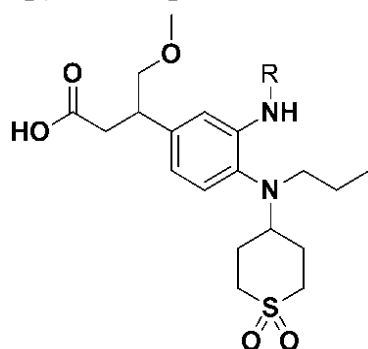
【0549】

実施例185および186

(エナンチオマー2)

50

【化 1 0 6】



10

【 0 5 5 0】

実施例 185 および 186 は、実施例 182 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、182 F エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドより調製した。

【表 4 0】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
185	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4- -((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H- チオピラン-4-イル)(プロピル)アミ ノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.652	509.0
186	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ -2H-チオピラン-4-イル)(プロピル) アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)ア ミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.53	493.3

20

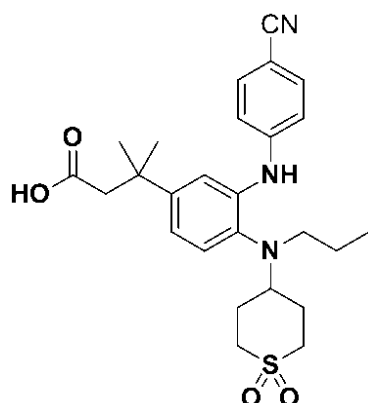
30

【 0 5 5 1】

実施例 187

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化 1 0 7】



40

【 0 5 5 2】

50

187A. N-プロピルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

ジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン(5.0g、43.0mmol)の乾燥MeOH(80mL)中の攪拌した溶液に、プロパン-1-アミン(2.80g、47.3mmol)を添加した。次にモレキュラーシーブ(5.0g)を該反応混合物に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、NaBH₄(3.26g、86mmol)を10分間にわたって少しずつ添加した。それを室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して半固形物を得た。これにNaHCO₃飽和水溶液(200mL)を添加し、終夜攪拌した。反応混合物をEtOAc(400mL)で抽出し、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して187A(淡黄色の液体、5.5g、34.5mmol、収率80%)を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) δ 2.74-2.51(m, 6H)、2.49-2.35(m, 1H)、2.21-2.1(m, 2H)、1.56-1.41(m, 4H)、0.90(t, J=7.2Hz, 3H)

10

【0553】

187B. エチル 3-メチル-3-(3-ニトロ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

化合物187Bは、159Aの合成について記載される手順に従って、145Cおよび187Aより調製した。LC-MS分析(C₂₁H₃₂N₂O₄Sとして)；理論値：408.2、実測値[M+H]：409.2；T_r=4.108分(方法N)

20

【0554】

187C. エチル 3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタノエート

化合物187Cは、169Gの合成について記載される手順に従って、187Bより調製した。LC-MS分析(C₂₁H₃₂N₂O₆Sとして)；理論値：440.2、実測値[M+H]：441.2；T_r=3.672分(方法N)

【0555】

187D. エチル 3-(3-アミノ-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

187Dは、145Eの合成について記載される手順に従って、187Cより調製した。LC-MS分析(C₂₁H₃₄N₂O₄Sとして)；理論値：410.2、実測値[M+H]：411.2；T_r=3.48分(方法N)

30

【0556】

187E. エチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

化合物187Eは、145Fの合成について記載される手順に従って、187Dおよび4-プロモベンゾニトリルより調製した。LC-MS分析(C₂₈H₃₇N₃O₄Sとして)；理論値：511.2、実測値[M+H]：512.3；T_r=1.47分(方法B A)

【0557】

40

実施例187. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

実施例187は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、187Eより調製した。LC-MS分析(C₂₆H₃₃N₃O₄Sとして)；理論値：483.2、実測値[M+H]：484.0；T_r=1.72分(方法O)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 7.88(s, 1H)、7.55-7.52(d, J=8.8Hz, 2H)、7.25-7.20(m, 1H)、7.16-7.10(m, 2H)、7.08-7.00(m, 2H)、3.17-3.02(m, 2H)、2.99-2.87(m, 5H)、2.53-2.51(m, 2H)、1.97-1.91

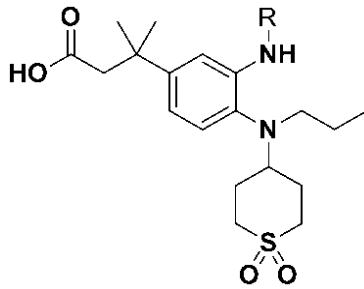
50

(m, 4 H)、1.33 (s, 6 H)、1.19 (m, 2 H)、0.75 (m, 3 H)

【0558】

実施例188および189

【化108】



10

【0559】

実施例188および189は、実施例187の合成について記載される手順に従って、187Dおよび対応するアリールハライドより調製した。

【表41】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
188	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.619	505.1
189	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.482	491.1

20

30

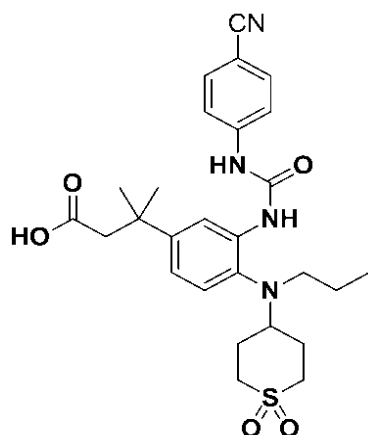
【0560】

実施例190

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(プロピル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

40

【化 1 0 9】



10

【0 5 6 1】

1 9 0 A. エチル 3- (3- (3- (4-シアノフェニル) ウレイド) -4- ((1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) (プロピル) アミノ) フェニル) -3-メチルブタノエート

1 9 0 A は、5 A の合成について記載される手順に従って、1 8 7 D および 4-イソシアナトベンズニトリルより調製した。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{38}N_4O_5S$ として) ; 理論値 : 554.25、実測値 $[M+H]^+$: 555.3; $T_r = 1.39$ 分 (方法 B C)

20

【0 5 6 2】

実施例 1 9 0. 3- (3- (3- (4-シアノフェニル) ウレイド) -4- ((1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) (プロピル) アミノ) フェニル) -3-メチルブタン酸

実施例 1 9 0 は、実施例 1 4 5 の 1 4 5 F に対する合成について記載される手順に従って、1 9 0 A より調製した。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{34}N_4O_5S$ として) ; 理論値 : 526.2、実測値 $[M+H]^+$: 527.1; $T_r = 1.66$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.76-7.63 (m, 5H)、7.20-7.18 (m, 1H)、7.03-6.98 (m, 1H)、3.20-2.95 (m, 7H)、2.50-2.40 (m, 2H)、2.24-2.21 (m, 2H)、1.92-1.86 (m, 2H)、1.37 (s, 6H)、1.20-1.19 (m, 2H)、0.81 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)

30

【0 5 6 3】

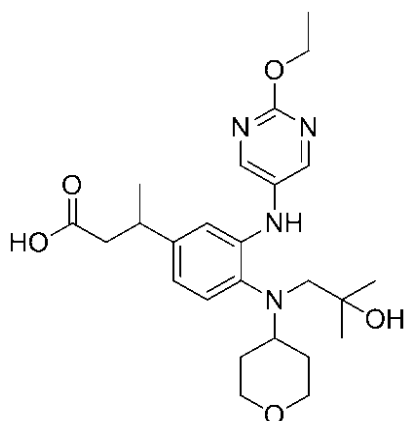
実施例 1 9 1

(エナンチオマー 1)

3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ブタン酸

40

【化 1 1 0】



10

【0 5 6 4】

191A. 2-メチル-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)プロパン-2-オール

化合物191Aは、168Eの合成について記載される手順に従って、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンおよび1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールより調製した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 3.90-3.80(m, 2H)、3.45-3.30(m, 2H)、2.55-2.50(m, 1H)、2.40(m, 2H)、1.90-1.83(m, 2H)、1.45-1.30(m, 2H)、1.14(s, 6H)

20

【0 5 6 5】

191B. 1-((4-ブromo-2-ニトロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

NaH(0.818g、20.45mmol)の乾燥DMF(20.0mL)中の攪拌した溶液に、191A(4.73g、27.3mmol)を0℃で添加し、同一温度で30分間攪拌した。4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(3.0g、13.64mmol)を0℃で添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を3mLの水を用いて0℃でクエンチさせ、酢酸エチル(50mL)で希釈した。有機層を水(10mL)で洗浄し、水層を酢酸エチル(2x20mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して橙色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、191B(橙色の半固形物、3.5g、9.38mmol、収率69%)を得た。LC-MS分析(C₁₅H₂₁BrN₂O₄として)；理論値：372.06、実測値[M+H]⁺：373.41；T_r=1.31分(方法BA)

30

【0 5 6 6】

191C. 1-((4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

化合物191Cは、168Bの合成について記載される手順に従って、191Bより調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₁BN₂O₆として)；理論値：406.2、実測値[M+H]⁺：339.0(親ボロン酸についての分子量)；T_r=0.50分(方法BA)

40

【0 5 6 7】

191D. メチル 3-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ブタノエート

191Dは、168Cの合成について記載される手順に従って、191Cおよびメチルブタ-2-エノエートより調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₀N₂O₆として)；理論値：394.20、実測値[M+H]⁺：395.5；T_r=1.22分(方法BC)

50

【0 5 6 8】

191Eは、145Eの合成について記載される手順に従って、191Dより調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₂N₂O₄として)；理論値：364.20、実測値[M+H]：365.5；T_r=1.14分(方法BC)

ラセミ体の 191 E をキラル分離に供し（方法 AM）、191 E エナンチオマー 1；
T_r = 4. 24 分（方法 AM）および 191 E エナンチオマー 2；T_r = 9. 14 分（
方法 AM）を単一のエナンチオマーとして得た。

191E エナントイマー1 (明黄色の半固形物、0.350g、0.145mmol、収率18.4%) : LC-MS分析 (C₂₀H₃₂N₂O₄として) ; 理論値 : 364.2、実測値 [M+H] : 365.2 ; T_r = 2.09分 (方法N)

191E エナンチオマー2（明黄色の半固形物、0.350g、0.145mmol、収率18.4%）：LC-MS分析（ $C_{20}H_{32}N_2O_4$ として）；理論値：364.2、実測値[M+H]：365.2； $T_r=2.10$ 分（方法N）

191F エナンチオマー1. メチル 3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

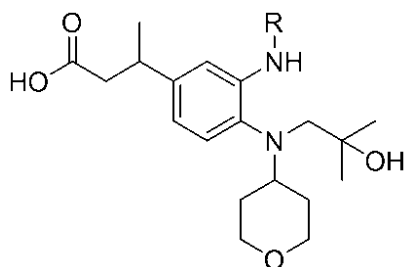
191F エナンチオマー1は、145Fの合成について記載される手順に従って、191E エナンチオマー1および5-ブロモ-2-エトキシピリミジンより調製した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{38}N_4O_5$ として) ; 理論値: 486.2、実測値 [M+H]⁺: 487.6; T_r = 1.09分 (方法BC)

実施例 191 エナンチオマー 1. 3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

実施例 191 エナンチオマー 1 は、実施例 145 の 145 F からの合成について記載される手順に従って、191 F エナンチオマー 1 および 5-ブロモ-2-エトキシピリミジンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{36}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 472.2、実測値 $[M+H]^+$: 473.4 ; $T_r = 1.08$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 2H)、7.44 (br. s, 1H)、7.21-7.13 (m, 1H)、6.95 (m, 1H)、6.69-6.67 (m, 1H)、4.35-4.30 (m, 2H)、3.84-3.80 (m, 4H)、3.15-2.90 (m, 5H)、2.99 (m, 1H)、2.44 (m, 1H)、1.77 (m, 2H)、1.50 (m, 2H)、1.36-1.32 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、1.16-1.15 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H)、0.96 (m, 6H)

実施例 192 ~ 194

【化 1 1 1】



10

20

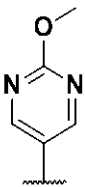
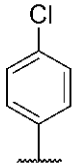
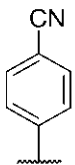
30

40

50

実施例 192～194 は、実施例 191 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、191E エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドより調製した。

【表 4 2】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
192	3-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.202	459.4
193	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.420	461.3
194	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.17	452.3

10

20

【0574】

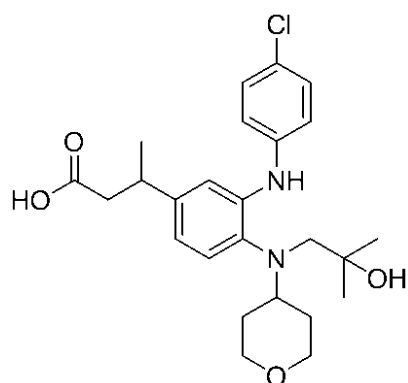
実施例 195

30

(エナンチオマー 2)

3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

【化 1 1 2】



40

【0575】

195A. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

195A は、145F の合成について記載される手順に従って、191E エナンチオ

50

マー 2 および 1-ブロモ-4-クロロベンゼンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}ClN_2O_4$ として) ; 理論値 : 474.2、実測値 $[M+H]^+$: 475.6 ; $T_r = 1.38$ 分 (方法 BC)

【0576】

実施例 195 エナンチオマー 2. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

実施例 195 エナンチオマー 2 は、実施例 145 の 145 F からの合成について記載される手順に従って、195 A より調製した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{33}ClN_2O_4$ として) ; 理論値 : 460.2、実測値 $[M+H]^+$: 461.3 ; $T_r = 1.43$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.80 (br. s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.29-7.26 (m, 2H)、7.17-7.11 (m, 4H)、7.07-7.06 (m, 1H)、6.76-6.73 (dd, $J = 2.0$ 、2.0 Hz, 1H)、3.09-2.90 (m, 3H)、2.68-2.54 (m, 3H)、2.52-2.30 (m, 2H)、1.71 (m, 2H)、1.46 (m, 2H)、1.16-1.15 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H)、0.93 (m, 6H) (留意点 : 2 プロトンは溶媒のピークに埋もれていた)

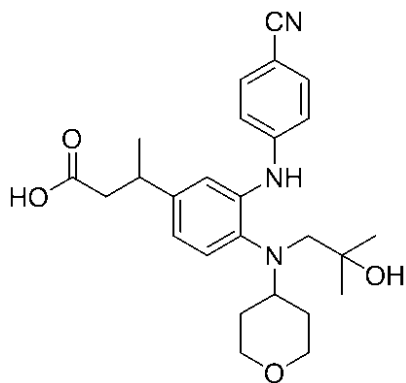
【0577】

実施例 196

(エナンチオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

【化 113】



【0578】

196 A. メチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

196 A は、145 F の合成について記載される手順に従って、191 E エナンチオマー 2 および 4-ブロモベンズニトリルより調製した。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 465.2、実測値 $[M+H]^+$: 466.6 ; $T_r = 1.25$ 分 (方法 BC)

【0579】

実施例 196 エナンチオマー 2. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

実施例 196 エナンチオマー 2 は、実施例 145 の 145 F からの合成について記載される手順に従って、196 A より調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 451.2、実測値 $[M+H]^+$: 452.3 ; $T_r = 1.19$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.10 (br. s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.62-7.59 (m, 2H)、7.24-7.19 (

m, 2 H)、7.13–7.08 (m, 2 H)、6.95–6.90 (dd, $J = 2.0$ 、 2.0 Hz, 1 H)、3.10–2.90 (m, 5 H)、2.68–2.54 (m, 4 H)、1.63 (m, 2 H)、1.46 (m, 2 H)、1.22–1.15 (m, 3 H)、0.94 (m, 6 H) (留意点：2プロトンは溶媒のピークに埋もれていた)

【0580】

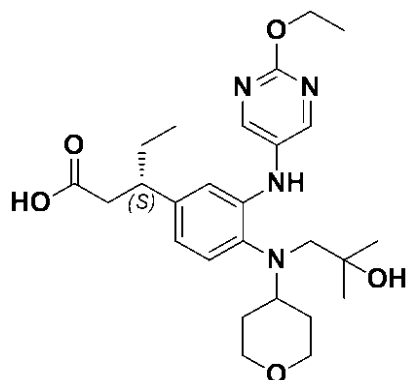
実施例 197

(エナンチオマー 1)

(S)–3–(3–((2–エトキシピリミジン–5–イル)アミノ)–4–((2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)(テトラヒドロ–2 H–ピラン–4–イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

10

【化 114】



20

【0581】

197A. (S)–メチル 3–(4–((2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)(テトラヒドロ–2 H–ピラン–4–イル)アミノ)–3–ニトロフェニル)ペンタノエート

197Aは、9Bの合成について記載される手順に従って、191C、クロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマーおよび(R)–BINAPより調製した。LC–MS分析($C_{21}H_{32}N_2O_6$ として)；理論値：408.2、実測値[M+H]：409.2； $T_r = 2.55$ 分(方法N)(生成物の絶対立体化学は(R)–BINAPの共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる)

30

【0582】

197B. (S)–メチル 3–(3–アミノ–4–((2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)(テトラヒドロ–2 H–ピラン–4–イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

197Bは、145Eの合成について記載される手順に従って、197Aより調製した。LC–MS分析($C_{21}H_{34}N_2O_4$ として)；理論値：378.2、実測値[M+H]：379.2； $T_r = 2.20$ 分(方法N)；キラルHPLC分析；キラル純度、 $ee = 100\%$ ； $T_r = 2.92$ 分(方法AM)

【0583】

197C. (S)–メチル 3–(3–((2–エトキシピリミジン–5–イル)アミノ)–4–((2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)(テトラヒドロ–2 H–ピラン–4–イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

40

197Cは、145Fの合成について記載される手順に従って、197Bおよび5–ブromo–2–エトキシピリミジンより調製した。LC–MS分析($C_{27}H_{40}N_4O_5$ として)；理論値：500.3、実測値[M+H]：501.6； $T_r = 1.39$ 分(方法AY)

【0584】

実施例 197. (S)–3–(3–((2–エトキシピリミジン–5–イル)アミノ)–4–((2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)(テトラヒドロ–2 H–ピラン–4–イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

50

実施例 197 は、実施例 145 の 145 F からの合成について記載される手順に従って、197 C より調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{38}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 486.2、実測値 $[M+H]^+$: 487.3 ; $T_r = 1.320$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.95 (br. s, 1H)、8.42 (s, 2H)、7.42 (s, 1H)、7.15–7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、6.75 (m, 1H)、6.64–6.62 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H)、4.39–4.30 (m, 2H)、3.82–3.78 (m, 2H)、3.15 (m, 2H)、2.98 (m, 2H)、2.68–2.54 (m, 3H)、2.52–2.40 (m, 2H)、1.71 (m, 2H)、1.62–1.45 (m, 4H)、1.34–1.31 (m, 3H)、0.98 (s, 6H)、0.69–0.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)

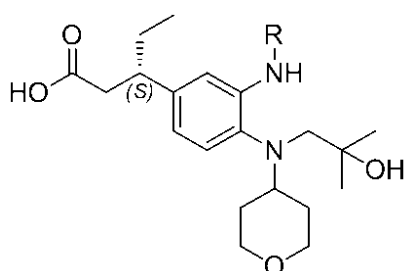
10

【0585】

実施例 198～201

(エナンチオマー 1)

【化 115】

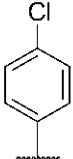
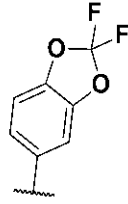
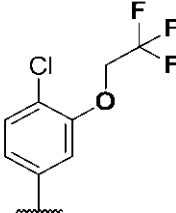
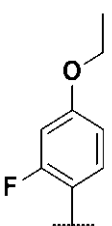


20

【0586】

実施例 198～201 は、実施例 197 の合成について記載される手順に従って、197 B および対応するアリールハライドより調製した。

【表 4 3】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
198	(S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.014	475.2
199	(S)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.140	521.2
200	(S)-3-(3-((4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.267	573.3
201	(S)-3-(3-((4-エトキシ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.810	503.3

【0587】

実施例 202

(エナンチオマー 2)

(R)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

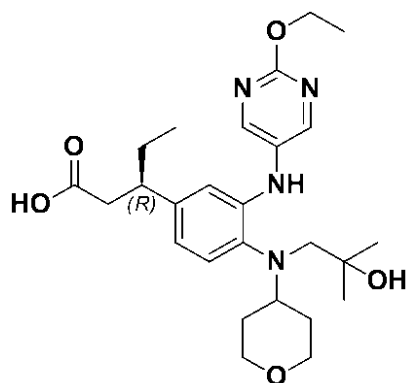
10

20

30

40

【化 1 1 6】



10

【0588】

202 A. (R)-methyl 3-((4-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)pentanoate)

202 Aは、9 Bの合成について記載される手順に従って、191 C、クロロビス（エチレン）ロジウム（I）ダイマーおよび（S）-BINAPより調製した。LC-MS分析（ $C_{21}H_{32}N_2O_6$ として）；理論値：408.2、実測値 [M+H]⁺：409.2；T_r = 2.55分（方法N）（生成物の絶対立体化学は（S）-BINAPの共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる）

20

【0589】

202 B. (R)-methyl 3-((3-amino-4-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)phenyl)pentanoate)

202 Bは、145 Eの合成について記載される手順に従って、202 Aより調製した。LC-MS分析（ $C_{21}H_{34}N_2O_4$ として）；理論値：378.2、実測値 [M+H]⁺：379.4；T_r = 2.18分（方法N）；キラル純度；単一のエナンチオマーとして、T_r = 4.53分、99% ee（方法AN）

【0590】

202 C. (R)-methyl 3-((3-((2-ethoxypyrimidin-5-yl)amino)-4-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)phenyl)pentanoate)

30

202 Cは、145 Fの合成について記載される手順に従って、202 Bおよび5-ブromo-2-ethoxypyrimidinより調製した。LC-MS分析（ $C_{27}H_{40}N_4O_5$ として）；理論値：500.3、実測値 [M+H]⁺：501.6；T_r = 1.39分（方法AY）

【0591】

実施例202. (R)-3-((3-((2-ethoxypyrimidin-5-yl)amino)-4-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)phenyl)pentanoic acid)

40

実施例202は、実施例145の145 Fからの合成について記載される手順に従って、202 Cより調製した。LC-MS分析（ $C_{26}H_{38}N_4O_5$ として）；理論値：486.2、実測値 [M+H]⁺：487.3；T_r = 1.32分（方法O）；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 11.95 (br. s, 1H)、8.42 (s, 2H)、7.42 (s, 1H)、7.15–7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.75 (m, 1H)、6.64–6.62 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H)、4.39–4.30 (m, 2H)、3.82–3.78 (m, 2H)、3.15 (m, 2H)、2.98 (m, 2H)、2.68–2.54 (m, 3H)、2.52–2.40 (m, 2H)、1.71 (m, 2H)、1.62–1.45 (m, 4H)、1.34–1.31 (m, 3H)、0.98 (s, 6H)、0.69–0.65 (d, J = 8.0 Hz,

50

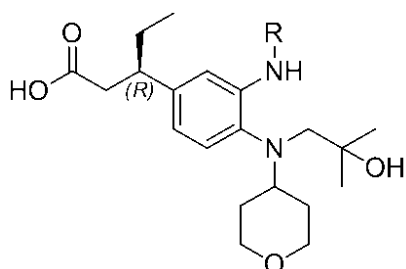
3 H)

【0592】

実施例203～206

(エナンチオマー2)

【化117】

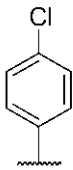
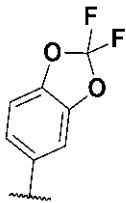
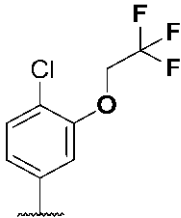
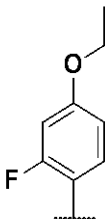


10

【0593】

実施例203～206は、実施例202の合成について記載される手順に従って、202Bおよび対応するアリールハライドより調製した。

【表 4 4】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
203	(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.00	475.3
204	(R)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.139	521.2
205	(R)-3-(3-((4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.274	573.3
206	(R)-3-(3-((4-エトキシ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.105	503.3

【0594】

実施例 207

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

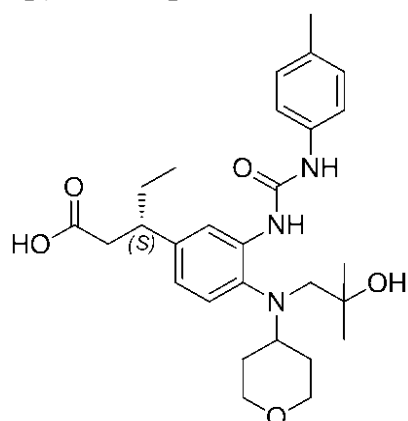
10

20

30

40

【化 1 1 8】



10

【0 5 9 5】

207A. (S)-メチル 3-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

207Aは、5Aの合成について記載される手順に従って、197Bおよび1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS分析($C_{29}H_{41}N_3O_5$ として)；理論値：511.65、実測値[M+H]：512.4； T_r = 2.78分(方法Q)

20

【0 5 9 6】

実施例207. (S)-3-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例207は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、207Aより調製した。LC-MS分析($C_{28}H_{39}N_3O_5$ として)；理論値：497.6、実測値[M+H]：498.3； T_r = 1.49分(方法O)； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 11.90(br. s, 1H)、9.25(s, 1H)、8.14(s, 1H)、8.00(s, 1H)、7.38-7.35(m, 2H)、7.20-7.08(m, 3H)、6.79-6.77(m, 1H)、3.98-3.95(m, 2H)、3.10-3.05(m, 2H)、2.95-2.80(m, 3H)、2.54-2.41(m, 2H)、2.31(s, 3H)、1.82-1.76(m, 4H)、1.65-1.45(m, 3H)、1.20-1.19(m, 1H)、0.89(s, 6H)、0.70(t, J = 7.20Hz, 3H)

30

【0 5 9 7】

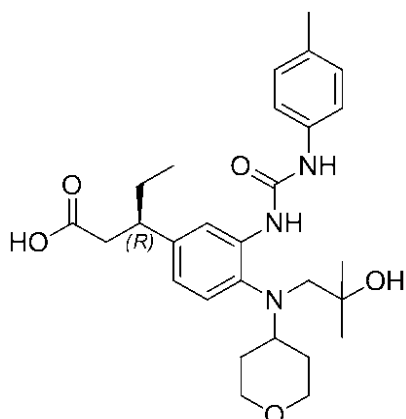
実施例208

(エナンチオマー2)

(R)-3-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

40

【化 1 1 9】



10

【0 5 9 8】

実施例 208 は、実施例 207 の合成について記載される手順に従って、202B および 1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{28}H_{39}N_3O_5$ として) ; 理論値 : 497.6、実測値 $[M+H]^+$: 498.3 ; $T_r = 1.49$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 11.90 (br. s, 1H)、9.25 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.38–7.36 (m, 2H)、7.19–7.09 (m, 3H)、6.80–6.78 (m, 1H)、3.98–3.95 (m, 2H)、3.16–3.05 (m, 2H)、2.95–2.80 (m, 4H)、2.54–2.41 (m, 2H)、2.31 (s, 3H)、1.82–1.76 (m, 4H)、1.65–1.45 (m, 3H)、1.20–1.19 (m, 1H)、0.89 (s, 6H)、0.70 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)

20

【0 5 9 9】

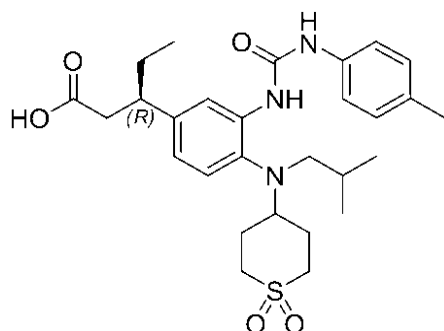
実施例 209

(エナンチオマー 1)

(R)-3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 1 2 0】

30



【0 6 0 0】

40

209A. N-イソブチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン・HCl

ジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン (10.0 g、86 mmol)、イソブチルアミン (9.36 mL、95 mmol) の乾燥 THF (100 mL)、MeOH (100 mL) の混合液中の窒素雰囲気下にある攪拌した溶液に、モレキュラーシーブ (3.0 g) を該反応混合物に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、 $NaBH_4$ (3.91 g、103 mmol) を 10 分間にわたって少しずつ添加した。それを室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して半固形物を得た。これに $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (200 mL) を添加し、終夜攪拌した。混合物を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の液体を得た。上記の液体をエ

50

ーテルに溶かし、4 N HCl / ジオキサンを用いて酸性にし、HCl 塩とした。固体を濾過し、減圧下で乾燥させ、209A (オフホワイト色の固体、14.5 g、69.1 mmol、収率80%)を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.69 (br. s, 1H)、3.10 (m, 1H)、2.90–2.70 (m, 5H)、2.52–2.43 (m, 2H)、2.05–1.90 (m, 1H)、1.73–1.68 (m, 2H)、1.10–0.90 (m, 6H)

【0601】

209B. N-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-N-イソブチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

209Bは、153Fの合成について記載される手順に従って、209Aおよび4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼンより調製した。LC-MS分析(C₁₅H₂₁BrN₂O₂Sとして)；理論値：372.0、実測値[M+2]：374.4；T_r=1.69分(方法AP)

10

【0602】

209C. N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-イソブチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

209Cは、実施例168Bの合成について記載される手順に従って、209Bより調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₁BN₂O₄Sとして)；理論値：406.2、実測値[M+H]：339.2(親ボロン酸についての分子量)；T_r=2.91分(方法N)

20

【0603】

209D. (R)-メチル 3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

209Dは、197Aの合成について記載される手順に従って、209Cおよび(S)-BINAPより調製した。LC-MS分析(C₂₁H₃₂N₂O₄Sとして)；理論値：408.2、実測値[M+H]：409.6；T_r=1.33分(方法BC)(生成物の絶対立体化学は(S)-BINAPの共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる)

【0604】

209E. (R)-メチル 3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

209Eは、168Gの合成について記載される手順に従って、209Dより調製した。LC-MS分析(C₂₁H₃₂N₂O₆Sとして)；理論値：440.2、実測値[M+H]：441.5；T_r=1.40分(方法BA)；キラル純度；T_r=2.92分、87% ee(方法BS)

30

【0605】

209F. (R)-メチル 3-(3-アミノ-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

209Fは、145Eの合成について記載される手順に従って、209Eより調製した。LC-MS分析(C₂₁H₃₂N₂O₆Sとして)；理論値：410.2、実測値[M+H]：411.2；T_r=2.87分(方法N)

40

【0606】

209G. (R)-メチル 3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

209Gは、5Aの合成について記載される手順に従って、209Fおよび1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS分析(C₂₉H₄₁N₃O₅Sとして)；理論値：543.2、実測値[M+H]：544.6；T_r=1.14分(方法BC)

【0607】

50

実施例 209. (R)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

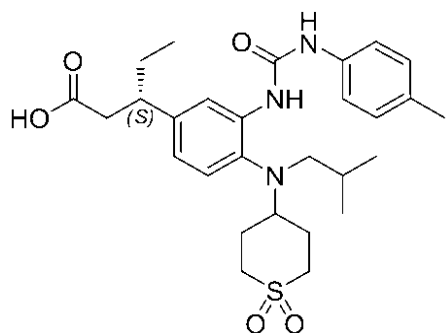
実施例 209は、実施例 145の 145 Fからの合成について記載される手順に従って、209 Gより調製した。LC-MS分析 ($C_{28}H_{39}N_3O_5S$ として) ; 理論値 : 529.2、実測値 $[M+H]^+$: 530.3 ; $T_r = 1.79$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) δ 9.40 (s, 1H)、8.05–7.98 (m, 2H)、7.37–7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.14–7.08 (m, 3H)、6.79 (m, 1H)、3.33–3.10 (m, 4H)、3.05–2.95 (m, 2H)、2.60–2.50 (m, 3H)、2.40 (m, 1H) 2.32 (s, 3H)、2.22–2.15 (m, 2H)、1.92–1.85 (m, 2H)、1.74–1.21 (m, 3H)、0.82 (m, 6H)、0.72–0.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【0608】

実施例 210

(エナンチオマー 2)

(S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸
【化 121】



【0609】

210 A. (S)-メチル 3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

210 Aは、9 Bの合成について記載される手順に従って、209 Cおよび R (+) B I N A Pより調製した。LC-MS分析 ($C_{21}H_{32}N_2O_4S$ として) ; 理論値 : 408.2、実測値 $[M+H]^+$: 409.2 ; $T_r = 1.33$ 分 (方法 B C) (生成物の絶対立体化学 (R)-B I N A Pの共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる)

【0610】

210 B. (S)-メチル 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

210 Bは、168 Gの合成について記載される手順に従って、210 Aより調製した。LC-MS分析 ($C_{21}H_{32}N_2O_6S$ として) ; 理論値 : 440.2、実測値 $[M+H]^+$: 441.2 ; $T_r = 1.40$ 分 (方法 B A) ; キラル純度 ; $T_r = 2.92$ 分、98% ee (方法 B S)

【0611】

210 C. (S)-メチル 3-(3-アミノ-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

210 Cは、145 Eの合成について記載される手順に従って、210 Bより調製した。LC-MS分析 ($C_{21}H_{34}N_2O_6S$ として) ; 理論値 : 410.2、実測値 $[M+H]^+$: 411.2 ; $T_r = 2.87$ 分 (方法 N)

【0612】

210D. (S)-メチル 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

210Dは、5Aの合成について記載される手順に従って、210Cおよび1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS分析($C_{29}H_{41}N_3O_5S$ として)；理論値：543.2、実測値[M+H]：544.5； $T_r = 1.48$ 分(方法BC)

【0613】

実施例210. (S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

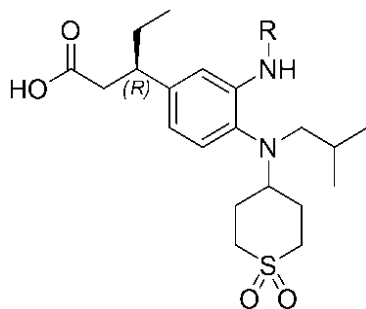
実施例210は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、210Dより調製した。LC-MS分析($C_{28}H_{39}N_3O_5S$ として)；理論値：529.2、実測値[M+H]：530.3； $T_r = 1.79$ 分(方法O)； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 9.40(s, 1H)、8.05-7.98(m, 2H)、7.37-7.35(d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.14-7.08(m, 3H)、6.79(m, 1H)、3.33-3.10(m, 4H)、3.05-2.95(m, 2H)、2.60-2.50(m, 3H)、2.40(m, 1H) 2.32(s, 3H)、2.22-2.15(m, 2H)、1.92-1.85(m, 2H)、1.74-1.21(m, 3H)、0.82(m, 6H)、0.72-0.69(t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【0614】

実施例211～213

(エナンチオマー1)

【化122】



【0615】

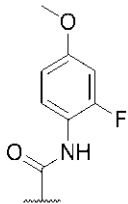
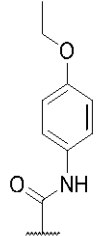
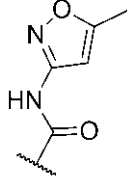
実施例211～213は、実施例210の合成について記載される手順に従って、209Fおよび対応するイソシアナートより調製した。

10

20

30

【表 4 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
211	(R)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.798	564.4
212	(R)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.895	560.4
213	(R)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		521.4	1.347

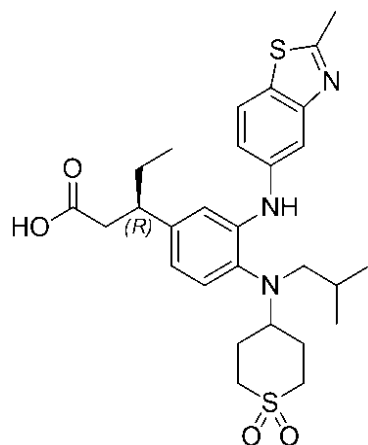
【0616】

実施例 214

(エナンチオマー 1)

3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化123】



【0617】

209 F (20 mg、0.049 mmol)、炭酸セシウム (31.7 mg、0.097 mmol) および 5-ブロモ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール (12 mg、0.0

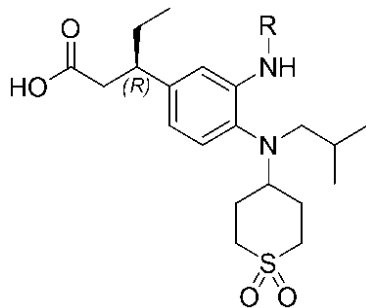
73 mmol) を含有するバイアルに、1,4-ジオキサン (1 mL) を添加した。該混合物を窒素で10分間脱気処理に付した。キサントホス (6.88 mg、0.012 mmol) およびビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (1.401 mg、2.436 μ mol) を加え、その反応混合物を110℃で6時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗残渣をDCM (0.5 mL) で溶かし、pHが酸性になるまで1.5N HClで処理した。水層をDCM (1 x 20 mL) で抽出し、減圧下で濃縮して粗製物を得た。これにLiOH (11.67 mg、0.487 mmol) およびMeOH (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。逆相分取性HPLCに付して精製し、実施例214 (オフホワイト色の固体、12 mg、0.048 mmol、収率42%) を得た。LC-MS分析 ($C_{28}H_{37}N_3O_4S_2$ として) ; 理論値: 543.7、実測値 [M+H]⁺: 544.4; T_r = 1.95分 (方法O); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H)、9.34 (s, 1H)、8.07–7.98 (m, 2H)、7.37–7.35 (m, 2H)、7.15–7.08 (m, 2H)、6.80–6.70 (m, 1H)、3.33–3.10 (m, 2H)、3.05–2.95 (m, 3H)、2.60–2.50 (m, 3H)、2.40 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.22–2.15 (m, 2H)、1.92–1.85 (m, 2H)、1.74–1.21 (m, 3H)、0.82 (m, 6H)、0.72–0.69 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0618】

実施例215

(エナンチオマー1)

【化124】



【0619】

実施例215は、実施例214の合成について記載される手順に従って、209Fおよび5-プロモ-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソールより調製した。

【表46】

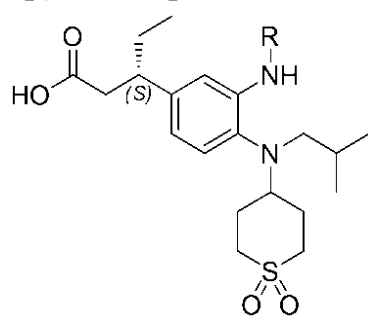
実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法O	(M+H) ⁺
215	(R)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.961	553.3

【0620】

実施例216～218

(エナンチオマー2)

【化 1 2 5】



【 0 6 2 1】

10

実施例 2 1 6 ~ 2 1 8 は、実施例 2 1 0 の合成について記載される手順に従って、2 1 0 C および対応するイソシアナートより調製した。

【表 4 7】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
216	(S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.603	564.2
217	(S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.698	560.4
218	(S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.538	521.4

20

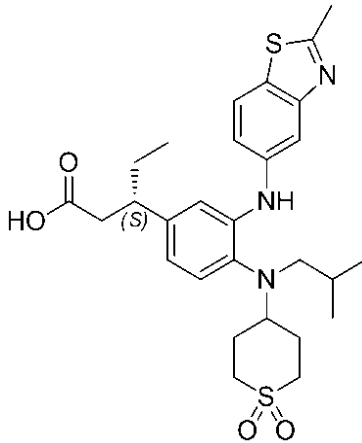
30

40

【 0 6 2 2】

実施例 2 1 9 および 2 2 0
(エナンチオマー 2)

【化 1 2 6】



10

【0 6 2 3】

実施例 2 1 9 および 2 2 0 は、実施例 2 1 4 の合成について記載される手順に従って、2 1 0 C および対応するアリールハライドより調製した。

【表 4 8】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
219	(S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.804	544.4
220	(S)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.117	553.3

20

30

【0 6 2 4】

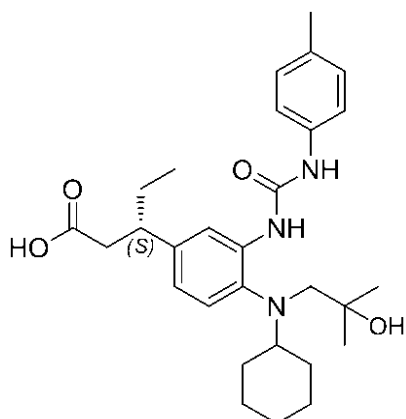
実施例 2 2 1

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

40

【化 1 2 7】



10

【0 6 2 5】

2 2 1 A. 1-((シクロヘキシルアミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

シクロヘキサノン (10.0 g、102 mmol)、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (9.08 g、102 mmol) の乾燥 THF (100 mL)、MeOH (100 mL) 中の攪拌した溶液に、3.0 g のモレキュラーシーブを窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を 0 °C に冷却し、NaBH₄ (11.56 g、306 mmol) を 60 分間にわたって少しずつ添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C の水 (20 mL) でクエンチさせた。減圧下で濃縮し、メタノールを完全に除去し、半固形物を得、それを 10 % 炭酸水素ナトリウム (100 mL) でクエンチさせた。水層を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して液体の化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、2 2 1 A (淡黄色の液体、13.5 g、102 mmol、収率 78 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 4.10 (br. s, 1H)、2.40 (s, 2H)、2.33–2.30 (m, 1H)、1.90–1.20 (m, 9H)、1.16 (s, 6H)

20

【0 6 2 6】

2 2 1 B. 1-((4-ブロモ-2-ニトロフェニル)(シクロヘキシル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

NaH (2.182 g、54.5 mmol) の乾燥 DMF (60.0 mL) 中の攪拌した溶液に、2 2 1 A (12.46 g、72.7 mmol) を 0 °C で添加し、同一温度で 30 分間維持した。4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (8.0 g、36.4 mmol) を 0 °C で添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、水 (3 mL) でクエンチさせ、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 20 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 橙色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、2 2 1 B (橙色の液体、0.7 g、1.65 mmol、収率 93 %) を得た。LC-MS 分析 (C₁₆H₂₃BrN₂O₃ として) ; 理論値 : 370.2、実測値 [M+2] : 372.2 ; T_r = 3.58 分 (方法 N)

30

40

【0 6 2 7】

2 2 1 C. 1-((シクロヘキシル(2-ニトロ-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)-2-メチルプロパン-2-オール

2 2 1 B (5.0 g、13.47 mmol)、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) (4.10 g、16.16 mmol)、酢酸カリウム (3.97 g、40.4 mmol) の乾燥 DMSO (50.0 mL) 中の攪拌した溶液にアルゴンを 10 分間バージし、PdCl₂(dppf)·CH₂

50

C₁₂ 付加物 (0.550 g、0.673 mmol) を添加した。反応物を 80 °C に予め加熱した油浴中に置き、2 時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (25 mL) で洗浄し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 50 mL) で逆抽出した。有機層を一緒に混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、完全に乾燥させて褐色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、221C (橙色の半固形物、4.5 g、10.76 mmol、収率 80%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₂H₃₅BN₂O₅ として) ; 理論値 : 418.2、実測値 [M+H]⁺ : 419.2 ; T_r = 4.00 分 (方法 N)

【0628】

221D. (S)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ)-3-ニトロフェニル) ペンタノエート 10

アルゴンを 10 分間泡立てた 1,4-ジオキサン (50.0 mL)、クロロビス (エチレン) ロジウム (I) ダイマー (0.021 g、0.054 mmol)、(R)-BINAP (0.049 g、0.079 mmol) を充填した 100 mL の丸底フラスコに、221C (1.5 g、3.59 mmol) およびメチル ペンター 2-エノエート (0.491 g、4.30 mmol)、水酸化ナトリウム (1 モル溶液) (3.27 mL、3.27 mmol) を個々に添加し、アルゴンをさらに 5 分間泡立てた。反応混合物を 50 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.185 mL、3.23 mmol) でクエンチさせ、それを 5 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (25 mL) と水 (25 mL) との間で分液処理した。水層を酢酸エチル (2 x 25 mL) で逆抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、221D (橙色の半固形物、0.9 g、2.214 mmol、収率 62%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₂H₃₄N₂O₅ として) ; 理論値 : 406.2、実測値 [M+H]⁺ : 407.2 ; T_r = 3.58 分 (方法 N) ; (生成物の絶対立体化学は (R)-BINAP の共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる) 20

【0629】

221E. (S)-メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ) フェニル) ペンタノエート 30

密封可能な水素攪拌フラスコに、221D (0.900 g、2.214 mmol)、Pd/C (0.160 g、0.151 mmol) / 乾燥酢酸エチル (20.0 mL) を窒素流下にて充填した。得られた混合物を、連続して、排気および窒素でのパージに付し、その後で該フラスコを水素を用いて 40 psi に加圧し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、次にそれを酢酸エチル (10 mL) で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、真空下にて濃縮し、橙色の半固形物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、221E (橙色の半固形物、0.9 g、2.214 mmol、収率 62%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₂H₃₆N₂O₃ として) ; 理論値 : 376.2、実測値 [M+H]⁺ : 377.2 ; T_r = 3.38 分 (方法 N) ; キラル純度 = 94% ee ; T_r = 31.48 分 (方法 DA) 40

【0630】

221F. (S)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ)-3-(3-(p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタノエート

221E (0.025 g、0.066 mmol) の乾燥 THF (1.0 mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (8.84 mg、0.066 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、221F を得た。LC-MS 分析 (C₃₀H₄₃N₃O₄ として) ; 理論値 : 509.3、実測値 [M+H]⁺ : 510.6 ; T_r = 1.11 分 (方法 BC)

【0631】

実施例 221. (S)-3-(4-(シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ)-3-(3-(p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸 50

221F (0.034 g、0.067 mmol) の THF (1.0 mL)、MeOH (0.667 mL)、水 (0.333 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O (7.99 mg、0.334 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物を得た。その粗製物の pH を 1.5 N HCl 溶液で約 2 に調整し、水層をジクロロメタン (2 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水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。分取 LCMS を介して精製し、実施例 221 (オフホワイト色の固体、25.7 mg、0.048 mmol、収率 72%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₉H₄₁N₃O₄ として) ; 理論値 : 495.3、実測値 [M+H]⁺ : 496.3 ; T_r = 1.72 分 (方法 O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H)、8.24 (m, 1H)、7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.39–7.35 (m, 2H)、7.17–7.04 (m, 3H)、6.77–6.75 (m, 1H)、4.10 (br. s, 1H)、3.08–2.90 (m, 2H)、2.88–2.08 (m, 1H)、2.49–2.40 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.98–1.80 (m, 2H)、1.75–1.60 (m, 4H)、1.58–1.40 (m, 2H)、1.20–1.05 (m, 6H)、0.88 (m, 6H)、0.69 (t, J = 8.00 Hz, 3H)

10

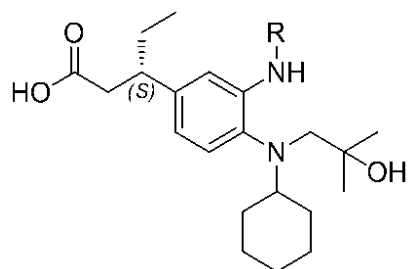
【0632】

実施例 225～231

(エナンチオマー 1)

【化 128】

20

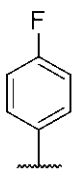
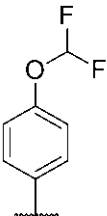
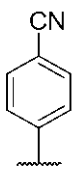
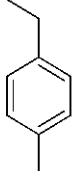
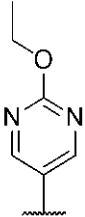
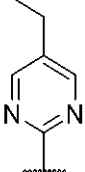
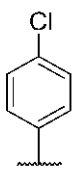


【0633】

実施例 225～231 は、実施例 214 の合成について記載される手順に従って、221E および対応するアリールハライドより調製した。

30

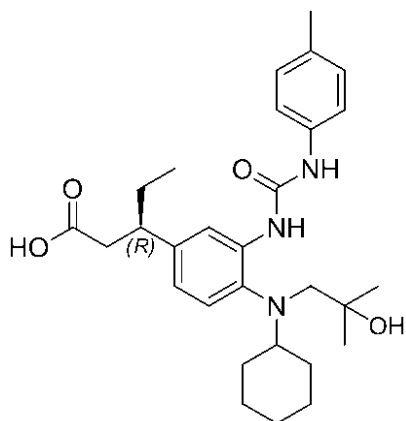
【表 4 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
225	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.633	457.4
226	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.698	505.4
227	(S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.720	464.4
228	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.199	467.5
229	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.617	485.4
230	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.723	469.4
231	(S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.080	473.4

実施例 232

(エナンチオマー 2)

(R) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸
【化 129】



10

【0635】

232A. (R) - メチル 3 - (4 - (シクロヘキシル (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) ペンタノエート

232Aは、221Dの合成について記載される手順に従って、221Cおよび(S) - BINAPより調製した。LC-MS分析 ($C_{22}H_{34}N_2O_5$ として) ; 理論値 : 406.2、実測値 [M+H] : 407.4 ; $T_r = 3.742$ 分 (方法N) (生成物の絶対立体化学は(S) - BINAPの共役付加における使用より予測される生成物のエナンチオマーに基づき割り当てられる)

20

【0636】

232B. (R) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

232Bは、221Eの合成について記載される手順に従って、232Aより調製した。LC-MS分析 ($C_{22}H_{36}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 376.2、実測値 [M+H] : 377.2 ; $T_r = 3.38$ 分 (方法N) ; キラル純度 83% ee ; $T_r = 29.39$ 分 (方法DA)

30

【0637】

232C. メチル 3 - (4 - (シクロヘキシル (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタノエート

232Cは、221Fの合成について記載される手順に従って、232Bおよび1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS分析 ($C_{30}H_{43}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 509.3、実測値 [M+H] : 510.6 ; $T_r = 1.11$ 分 (方法BC)

【0638】

実施例 232. (R) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

40

実施例 232は、実施例 221の221Fからの合成について記載される手順に従って、232Cより調製した。LC-MS分析 ($C_{29}H_{41}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 495.3、実測値 [M+H] : 496.3 ; $T_r = 1.72$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H)、8.24 (m, 1H)、7.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.39-7.35 (m, 2H)、7.17-7.04 (m, 3H)、6.77-6.75 (m, 1H)、4.10 (br. s, 1H)、3.08-2.90 (m, 2H)、2.88-2.08 (m, 1H)、2.49-2.40 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.98-1.80 (m, 2H)、1.75-1.60 (m, 4H)、1.58-1.40 (m, 2H)、1.20-1.05 (m

50

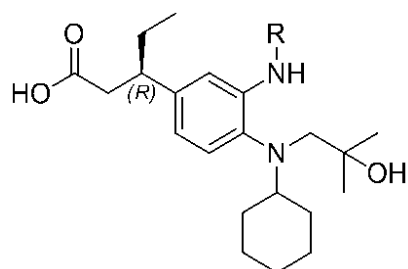
, 6 H)、0.88 (m, 6 H)、0.69 (t, $J = 8.00$ Hz, 3 H)

【0639】

実施例 236 ~ 242

(エナンチオマー 2)

【化130】

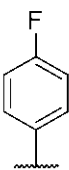
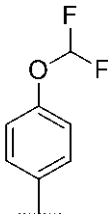
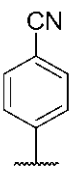
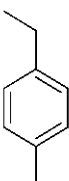
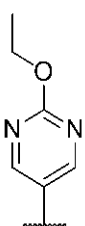
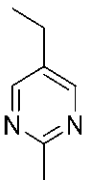
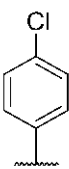


10

【0640】

実施例 236 ~ 242 は、実施例 214 の合成について記載される手順に従って、232 B および対応するアリールハライドより調製した。

【表 50】

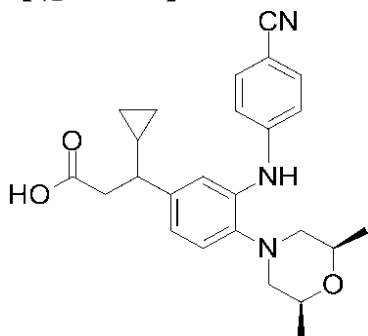
実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
236	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.944	457.4
237	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.022	505.4
238	(R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.787	464.4
239	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-(4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.241	467.5
240	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.676	485.4
241	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-(5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.786	469.4
242	(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.828	473.4

実施例 243

(エナンチオマー 1)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

【化 131】



10

【0642】

243A. (2S,6R)-4-(4-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-2,6-ジメチルモルホリン

4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (2.8 g、12.73 mmol) および (2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン (1.466 g、12.73 mmol) の NMP (10 mL) 中溶液に、DIPEA (6.67 mL、38.2 mmol) を添加した。反応混合物を 135℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を 10% AcOH 水溶液で、続いて 10% NaHCO₃ 溶液およびブライン溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗試料を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、243A (橙色の液体、3.5 g、10.47 mmol、収率 82%) を得た。LC-MS 分析 (C₁₂H₁₅BrN₂O₃ として); 理論値: 315.163、実測値 [M+2]: 317.0; T_r = 3.191 分 (方法 N)

20

【0643】

243B. (2S,6R)-4-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-2,6-ジメチルモルホリン

243A (2.5 g、7.93 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン (2.365 g、10.47 mmol) および酢酸カリウム (2.336 g、23.80 mmol) のジオキサン (30 mL) 中混合物を室温で攪拌した。アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (0.194 g、0.238 mmol) を加え、アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。該反応混合物を 80℃ で 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (100 mL) で希釈した。有機層を水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、243B (黄色の固体、2.4 g、6.76 mmol、収率 85%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 1.60 Hz, 1H)、7.83 (dd, J = 1.60、8.40 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、3.82-3.87 (m, 2H)、3.75 (s, 4H)、3.09 (dd, J = 2.00、9.60 Hz, 2H)、2.60 (dd, J = 10.40、12.00 Hz, 2H)、1.19 (d, J = 6.00 Hz, 6H)、1.01 (s, 6H)

30

40

【0644】

243C. メチル 3-シクロプロピル-3-(4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)プロパノエート

テフロン製キャップを取り付けた圧力管に、243B (2.0 g、5.74 mmol)、1,4-ジオキサン (40 mL) を添加し、続いて (E)-メチル 3-シクロプロピルアクリレート (0.870 g、6.89 mmol)、水酸化ナトリウム (5.17 mL

50

、5.17 mmol)を加えた。アルゴン気体を該混合物に10分間通気し、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.042 g、0.086 mmol)を室温で添加した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。次に該管をスクリー式キャップで栓をし、50℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸(0.2 mL)でクエンチさせ、5分間攪拌し、その後でそれを水(50 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水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。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、243 C(黄色の液体、2.0 g、5.13 mmol、収率89%)を得た。LC-MS分析($C_{19}H_{26}N_2O_5$ として)；理論値：362.420、実測値[M+H]：363.0； $T_r = 1.47$ 分(方法BA)

10

【0645】

243 D. メチル 3-(3-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

243 C(2.4 g、6.62 mmol)の酢酸エチル(100 mL)中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのパージに付した。これに10% Pd/炭素(0.352 g、0.331 mmol)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気(40 psi)下で攪拌した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。該反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣をMeOH(3 x 100 mL)で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、243 Dを得た。LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：332.437、実測値[M+H]：333.3； $T_r = 1.33$ 分(方法BA)

20

【0646】

ラセミ体243 Dをキラル分離(方法BZ)に付し、243 D エナンチオマー1； $T_r = 3.46$ 分(方法BZ)、243 D エナンチオマー2； $T_r = 4.13$ 分(方法BZ)を得た。

243 D エナンチオマー1：(褐色の半固形物、0.65 g、1.955 mmol、収率29.5%)；LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：332.437、実測値[M+H]：333.3； $T_r = 3.38$ 分(方法N)

30

243 D エナンチオマー2：(褐色の半固形物 0.7 g、2.069 mmol、収率31.2%)；LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：332.437、実測値[M+H]：333.3； $T_r = 3.37$ 分(方法N)

【0647】

243 E. メチル 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

243 Dエナンチオマー1および4-プロモベンゾニトリル(0.027 g、0.150 mmol)、炭酸セシウム(0.074 g、0.226 mmol)の乾燥ジオキサン(2.0 mL)中の脱気処理に付された溶液に、アルゴンを15分間パージし、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(8.70 mg、0.015 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(4.32 mg、7.52 μ mol)を加えた。反応物を110℃の温度に加熱し、4時間維持した。該反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、243 E(褐色の半固形物、52 mg、0.120 mmol、収率80%)を得た。LC-MS分析($C_{26}H_{31}N_3O_3$ として)；理論値：433.2、実測値[M+H]：434.4； $T_r = 1.53$ 分(方法BA)

40

【0648】

実施例243. 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

50

243E (0.050 g、0.115 mmol) の乾燥 THF (1.0 mL)、MeOH (1.0 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (0.024 g、0.577 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮して、水 (2 mL) を加え、ジエチルエーテル (5 mL) で洗浄した。水層を分離し、クエン酸飽和溶液で酸性にした。水層を DCM (3 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、濃縮して半固形物の生成物を得た。分取 LCMS 方法に付して精製し、実施例 243 (オフホワイト色の固体、18.2 mg、0.042 mmol、収率 36%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{29}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 419.2、実測値 $[M+H]^+$: 420.3 ; $T_r = 1.50$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H)、7.53–7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、7.09 (m, 1H)、7.01–6.99 (m, 2H)、6.98–6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、3.51–3.45 (m, 2H)、2.99–2.97 (m, 2H)、2.64–2.59 (m, 2H)、2.26–2.22 (m, 3H)、1.10–0.99 (m, 7H)、0.49–0.47 (m, 1H)、0.35–0.33 (m, 1H)、0.23–0.21 (m, 1H)、0.14–0.12 (m, 1H)

10

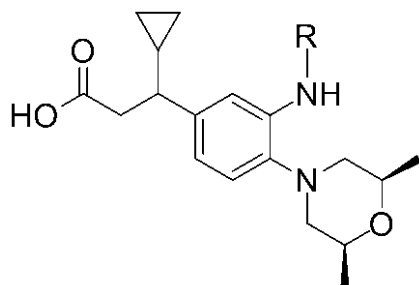
【0649】

実施例 244～246

(エナンチオマー 1)

【化 132】

20

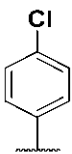
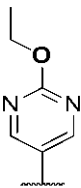
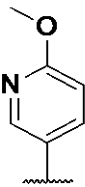


【0650】

実施例 244～246 は、実施例 243 の合成について記載される手順に従って、243D エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドより調製した。

30

【表 5 1】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
244	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸		2.194	429.2
245	3-シクロプロピル -3-(4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.344	441.3
246	3-シクロプロピル -3-(4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.454	426.3

10

20

30

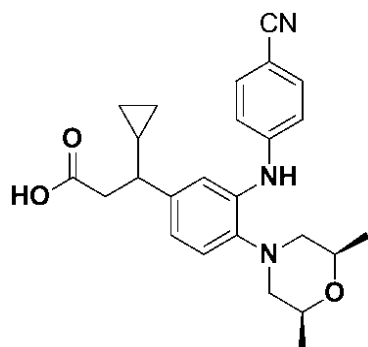
【0651】

実施例 247

(エナンチオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

【化 133】



40

【0652】

50

247A. メチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

247Aは、145Fの合成について記載される手順に従って、243D エナンチオマー2および4-プロモベンゾニトリルより調製した。LC-MS分析($C_{26}H_{31}N_3O_3$ として)；理論値：433.2、実測値[M+H]：434.5； $T_r = 1.53$ 分(方法BA)

【0653】

実施例247. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

実施例247は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、247Aより調製した。LC-MS分析($C_{25}H_{29}N_3O_3$ として)；理論値：419.2、実測値[M+H]：420.3； $T_r = 1.52$ 分(方法O)； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 8.18(s, 1H)、7.53-7.51(d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、7.09(m, 1H)、7.01-6.99(m, 2H)、6.98-6.96(d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、2.99-2.97(m, 2H)、2.64-2.59(m, 2H)、2.26-2.22(m, 3H)、1.10-0.99(m, 7H)、0.49-0.47(m, 1H)、0.35-0.33(m, 1H)、0.23-0.21(m, 1H)、0.14-0.12(m, 1H)(留意点：2プロトンは溶媒のピークに埋もれている)

10

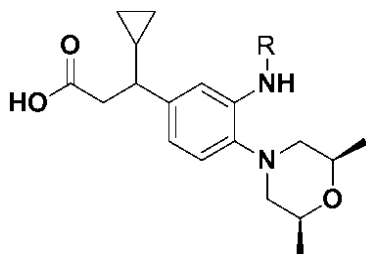
20

【0654】

実施例248～250

(エナンチオマー2)

【化134】

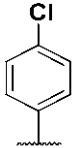
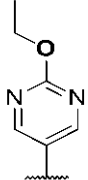
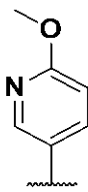


30

【0655】

実施例248～250は、実施例243の合成について記載される手順に従って、243D エナンチオマー2および対応するアリールハライドより調製した。

【表 5 2】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) 方法 O	(M+H) ⁺
248	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸		1.87	429.3
249	3-シクロプロピル-3-(4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.357	441.3
250	3-シクロプロピル-3-(4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.453	426.3

10

20

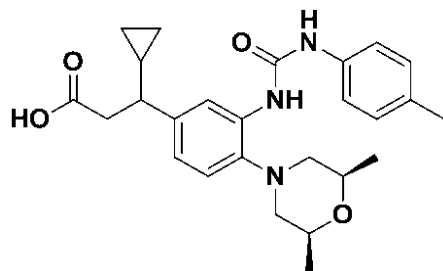
【0656】

実施例 251

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-シクロプロピル-3-(4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

【化 135】



30

【0657】

251A. メチル 3-シクロプロピル-3-(4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパノエート

251Aは、5Aの合成について記載される手順に従って、243D エナンチオマー 1 および 1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS分析 (C₂₇H₃₅N₃O₄として) ; 理論値 : 465. 2、実測値 [M+H]⁺ : 466. 4 ; T_r = 1. 49分 (方法BA)

40

【0658】

実施例 251 エナンチオマー 1. 3-シクロプロピル-3-(4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

実施例 251 エナンチオマー 1 は、実施例 145 の 145F からの合成について記載

50

される手順に従って、251Aより調製した（絶対立体化学は不明）。LC-MS分析（ $C_{26}H_{33}N_3O_4$ として）；理論値：451.2、実測値[M+H]：452.3； $T_r = 1.76$ 分（方法O）； ^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.42（s, 1H）、8.09（s, 1H）、8.01（d, $J = 1.6$ Hz, 1H）、7.36（m, 1H）、7.34（m, 1H）、7.10–7.05（m, 3H）、6.84–6.82（m, 1H）、3.91–3.88（m, 2H）、2.76–2.60（m, 2H）、2.49–2.35（m, 2H）、2.33–2.30（m, 2H）、2.23–2.15（s, 3H）、2.10–2.05（m, 1H）、1.09–1.07（d, $J = 6.0$ Hz, 6H）、0.93–0.08（m, 1H）、0.49–0.47（m, 1H）、0.32–0.30（m, 1H）、0.23–0.19（m, 1H）、0.09–0.05（m, 1H）

【0659】

実施例251 エナンチオマー2. 3-シクロプロピル-3-(4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

実施例251 エナンチオマー2は、実施例251 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、243D エナンチオマー2および1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した（絶対立体化学は不明）。LC-MS分析（ $C_{26}H_{33}N_3O_4$ として）；理論値：451.2、実測値[M+H]：452.3； $T_r = 1.45$ 分（方法O）； ^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.42（s, 1H）、8.09（s, 1H）、8.01（d, $J = 1.6$ Hz, 1H）、7.36（m, 1H）、7.34（m, 1H）、7.10–7.05（m, 3H）、6.84–6.82（m, 1H）、3.91–3.88（m, 2H）、2.76–2.60（m, 2H）、2.49–2.35（m, 2H）、2.33–2.30（m, 2H）、2.23–2.15（s, 3H）、2.10–2.05（m, 1H）、1.09–1.07（d, $J = 6.0$ Hz, 6H）、0.93–0.08（m, 1H）、0.49–0.47（m, 1H）、0.32–0.30（m, 1H）、0.23–0.19（m, 1H）、0.09–0.05（m, 1H）

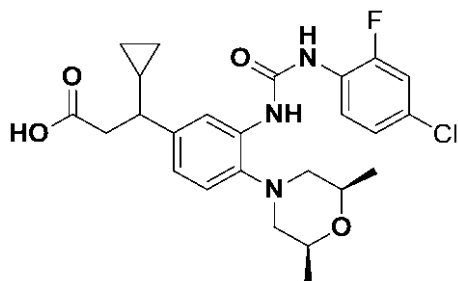
【0660】

実施例252

（エナンチオマー1）

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

【化136】



【0661】

252A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

252Aは、5Aの合成について記載される手順に従って、243D エナンチオマー1および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンより調製した。LC-MS分析（ $C_{26}H_{31}ClFN_3O_4$ として）；理論値：503.19、実測値[M+H]：504.4； $T_r = 1.57$ 分（方法BA）

【0662】

実施例252 エナンチオマー1. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

実施例252 エナンチオマー1は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、252Aより調製した(絶対立体化学は不明)。LC-MS分析($C_{25}H_{29}ClFN_3O_4$ として);理論値:489.18、実測値[M+H]:490.3; T_r = 1.59分(方法O); ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 9.52(s, 1H)、8.50(s, 1H)、8.15-8.10(t, J = 8.8Hz, 1H)、7.94-7.93(m, 1H)、7.47-7.44(m, 1H)、7.25-7.22(m, 1H)、7.08-7.06(d, J = 8.4Hz, 1H)、6.89-6.87(m, 1H)、3.94-3.89(m, 2H)、2.81-2.76(m, 2H)、2.59-2.51(m, 2H)、2.36-2.31(m, 2H)、2.22-2.20(m, 1H)、1.09-1.07(d, J = 6.0Hz, 6H)、0.94-0.93(m, 1H)、0.49-0.47(m, 1H)、0.32-0.30(m, 1H)、0.23-0.19(m, 1H)、0.09-0.05(m, 1H)

10

【0663】

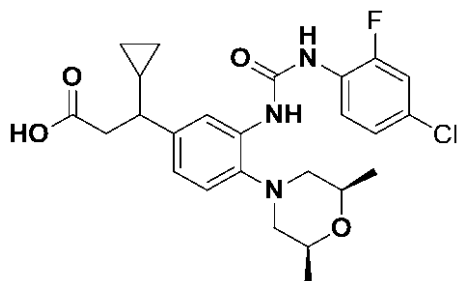
実施例253

(エナンチオマー2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

20

【化137】



30

【0664】

253A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

253Aは、5Aの合成について記載される手順に従って、243D エナンチオマー2および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンより調製した。LC-MS分析($C_{26}H_{31}ClFN_3O_4$ として);理論値:503.19、実測値[M+H]:504.4; T_r = 1.57分(方法BA)

【0665】

実施例253 エナンチオマー2. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

40

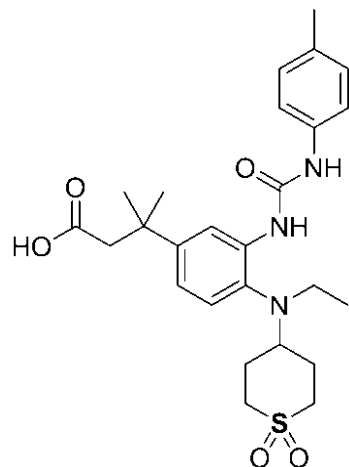
実施例253 エナンチオマー2は、実施例145の145Fからの合成について記載される手順に従って、253Aより調製した(絶対立体化学は不明)。LC-MS分析($C_{25}H_{29}ClFN_3O_4$ として);理論値:489.18、実測値[M+H]:490.3; T_r = 1.59分(方法O); ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 9.52(s, 1H)、8.50(s, 1H)、8.15-8.10(t, J = 8.8Hz, 1H)、7.94-7.93(m, 1H)、7.47-7.44(m, 1H)、7.25-7.22(m, 1H)、7.08-7.06(d, J = 8.4Hz, 1H)、6.89-6.87(m, 1H)、3.94-3.89(m, 2H)、2.81-2.

50

7.6 (m, 2H)、2.59–2.51 (m, 2H)、2.36–2.31 (m, 2H)、
2.22–2.20 (m, 1H)、1.09–1.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)、
0.94–0.93 (m, 1H)、0.49–0.47 (m, 1H)、0.32–0.30 (m, 1H)、
0.23–0.19 (m, 1H)、0.09–0.05 (m, 1H)
【0666】

実施例 254

3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸
【化138】



10

20

【0667】

254A. エチル 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタノエート

化合物 254A は、5A の合成について記載される手順に従って、177D および 1-イソシアナト-4-メチルベンゼンより調製した。LC-MS 分析 ($C_{28}H_{39}N_3O_5S$ として)；理論値：529.2、実測値 $[M+H]^+$ ：530.2； $T_r = 0.97$ 分 (方法 BC)

30

【0668】

実施例 254. 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-メチルブタン酸

実施例 254 は、実施例 145 の 145F からの合成について記載される手順に従って、254A より調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_5S$ として)；理論値：501.2、実測値 $[M+H]^+$ ：502.3； $T_r = 1.50$ 分 (方法 O)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H)、8.36–8.33 (m, 2H)、7.37–7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.22–7.07 (m, 3H)、6.98–6.95 (m, 1H)、3.42–2.97 (m, 6H)、2.24 (s, 3H)、2.20–2.16 (m, 2H)、1.88–1.85 (m, 2H)、1.36 (s, 6H)、1.27–1.20 (m, 1H)、0.83–0.80 (m, 3H) (留意点：1 の多重項 CH_2 は溶媒のピークに埋もれている)

40

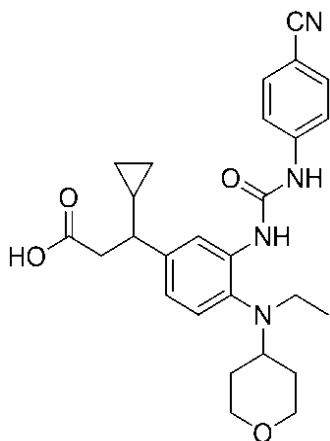
【0669】

実施例 255

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

【化 1 3 9】



10

【0670】

255A. メチル 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

33E エナンチオマー1 (0.035 g、0.101 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の攪拌した溶液に、4-イソシアナトベンズニトリル (0.017 g、0.121 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示した。該反応混合物を減圧下で濃縮して255A (黄色の液体、45 mg、0.076 mmol、収率75%) を得た。LC-MS分析 ($C_{28}H_{34}N_4O_4$ として) ; 理論値: 490.25、実測値 $[M+H]^+$: 491.4; $T_r = 1.41$ 分 (方法AY)

20

【0671】

実施例255 エナンチオマー1. 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

化合物255A (0.045 g、0.076 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL)、メタノール (1.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (0.015 g、0.367 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液でpHを約2の酸性にした。水層を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例255エナンチオマー1 (絶対立体化学は不明) (26 mg、0.056 mmol、収率60%) を得た。LC-MS分析 ($C_{27}H_{32}N_4O_4$ として) ; 理論値: 476.2、実測値 $[M+H]^+$: 477.1; $T_r = 1.60$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 8.55–8.92 (m, 1H)、8.02–8.32 (m, 1H)、7.55–7.87 (m, 5H)、7.05–7.28 (m, 1H)、6.68–6.97 (m, 1H)、3.82 (m, 4H)、3.08–3.23 (m, 2H)、2.84–3.05 (m, 1H)、2.67 (m, 1H)、2.25–2.41 (m, 2H)、1.87–2.15 (m, 4H)、0.82 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)、0.54–0.79 (m, 5H)

30

40

【0672】

実施例255 エナンチオマー2. 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

実施例255 エナンチオマー2は、33E エナンチオマー2を用いて、実施例255 エナンチオマー1と同様の手順に従って調製した (絶対立体化学は不明)。LC-M

50

S 分析 ($C_{27}H_{32}N_4O_4$ として) ; 理論値 : 476.2、実測値 $[M+H]^+$: 477.0 ; $T_r = 1.58$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.55–8.92 (m, 1H)、8.02–8.32 (m, 1H)、7.55–7.87 (m, 5H)、7.05–7.28 (m, 1H)、6.68–6.97 (m, 1H)、3.82 (m, 4H)、3.08–3.23 (m, 2H)、2.84–3.05 (m, 1H)、2.67 (m, 1H)、2.25–2.41 (m, 2H)、1.87–2.15 (m, 4H)、0.82 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)、0.54–0.79 (m, 5H)

【0673】

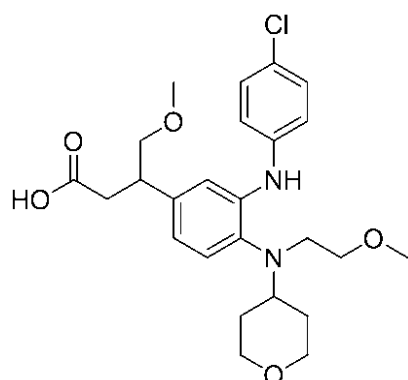
実施例 256

10

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化140】



20

【0674】

256A. N-(2-メトキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

化合物 256A は、15D の合成について記載される手順に従って、2-メトキシエタナミンより調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 3.89–3.55 (m, 6H)、3.37 (s, 3H)、2.86 (m, 2H)、2.68 (m, 1H)、1.98–1.61 (m, 4H)

30

【0675】

256B. N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

256B は、15E の合成について記載される手順に従って、256A より調製した。LC-MS 分析 ($C_{14}H_{19}BrN_2O_4$ として) ; 理論値 : 358.05、実測値 $[M+H]^+$: 361.2 ; $T_r = 1.37$ 分 (方法 AY)

【0676】

256C. N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

40

化合物 256C は、41A の合成について記載される手順に従って、256B より調製した。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{29}BN_2O_6$ として) ; 理論値 : 392.21、実測値 : MS (ES) : $m/z = 325.3$ $[M+H]^+$ (親ボロン酸についての分子量) ; $T_r = 0.91$ 分 (方法 AY)

【0677】

256D. (E)-エチル 4-メトキシブター-2-エノエート

次に、エチル ブター-2-イノエート (70 g、624 mmol) の乾燥トルエン (350 mL) 中溶液に、メタノール (30.3 mL、749 mmol)、トリフェニルホスフィン (8.19 g、31.2 mmol)、触媒量の酢酸 (7.15 mL、125 mmol) を室温で添加し、該反応混合物を 10 分間攪拌させた。反応混合物を 110 °C で 20

50

時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（3 x 50 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、濃縮して黄色の油を得た。上記の油状物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、256D（35 g、243 mmol、収率38.9%）を淡黄色の液体として得た。

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 6.84–6.91（m, 1H）、5.94–5.99（m, 1H）、4.07–4.15（m, 4H）、3.29（s, 3H）、1.22（t, $J=7.2$ Hz, 3H）

【0678】

256E. エチル 4-メトキシ-3-（4-（（2-メトキシエチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-3-ニトロフェニル）ブタノエート

化合物256Eは、59Eの合成について記載される手順に従って、256Cおよび256Dより調製した。LC-MS分析（ $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ として）；理論値：424.2、実測値[M+H]：425.4； $T_r=1.29$ 分（方法AY）

【0679】

256F. エチル 3-（3-アミノ-4-（（2-メトキシエチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）-4-メトキシブタノエート

化合物256Fは、33Eの合成について記載される手順に従って、256Eより調製した。LC-MS分析（ $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として）；理論値：394.2、実測値[M+H]：395.4； $T_r=1.17$ 分（方法AY）

【0680】

256Fをキラル分離（方法CK）に付し、エナンチオマー1およびエナンチオマー2を単一のエナンチオマーとして得た；エナンチオマー1； $T_r=7.6$ 分（方法CK）およびエナンチオマー2； $T_r=8.8$ 分（方法CK）

256F エナンチオマー1（黄色の液体、110 mg、0.279 mmol、収率39%）；LC-MS分析（ $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として）；理論値：394.2、実測値[M+H]：395.2； $T_r=1.80$ 分（方法BB）

256F エナンチオマー2（黄色の液体、110 mg、0.279 mmol、収率39%）；LC-MS分析（ $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として）；理論値：394.2、実測値[M+H]：395.2； $T_r=1.80$ 分（方法BB）

【0681】

256G. エチル 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（（2-メトキシエチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）-4-メトキシブタノエート

化合物256Gは、33Fの合成について記載される手順に従って、256F エナンチオマー1より調製した。LC-MS分析（ $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_5$ として）；理論値：504.2、実測値[M+H]：505.2； $T_r=1.65$ 分（方法AY）

【0682】

実施例256 エナンチオマー1. 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（（2-メトキシエチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）-4-メトキシブタン酸

実施例256 エナンチオマー1は、実施例1の1Iからの合成について記載される手順に従って、256Gより調製した（絶対立体化学は不明）。LC-MS分析（ $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5$ として）；理論値：476.2、実測値[M+H]：477.1； $T_r=1.60$ 分（方法O）； ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 7.53（s, 1H）、7.27（d, $J=8.80$ Hz, 2H）、7.18（d, $J=8.0$ Hz, 1H）、7.04–7.13（m, 3H）、6.70–6.85（m, 1H）、3.78（m, 4H）、3.42–3.51（m, 6H）、3.05–3.23（m, 7H）、2.97（m, 1H）、2.59–2.71（m, 2H）、1.66（m, 2H）、1.27–1.47（m, 2H）

【0683】

実施例 256 エナンチオマー 2. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

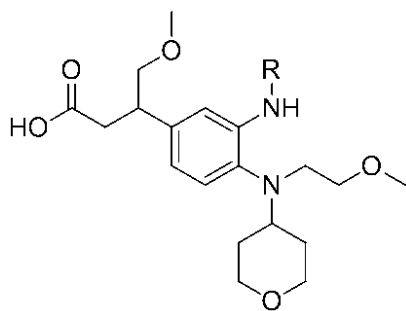
実施例 256 エナンチオマー 2 は、実施例 256 エナンチオマー 1 の 256 F エナンチオマー 1 からの合成について記載される手順に従って、256 F エナンチオマー 2 より調製した（絶対立体化学は不明）。LC-MS 分析（ $C_{25}H_{33}ClN_2O_5$ として）；理論値：476.2、実測値 $[M+H]^+$ ：477.1； $T_r = 1.60$ 分（方法 O）； ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 7.53（s, 1H）、7.32（m, 2H）、7.18（m, 1H）、7.13（m, 3H）、6.77（m, 1H）、3.78（m, 4H）、3.42-3.51（m, 6H）、3.05-3.23（m, 7H）、2.97（m, 1H）、2.65（m, 2H）、1.65（m, 2H）、1.24-1.47（m, 2H）

【0684】

実施例 257 および 258

（エナンチオマー 1）

【化 141】



【0685】

実施例 257 および 258 は、実施例 256 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、256 F エナンチオマー 1 および対応するハライドより調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 53】

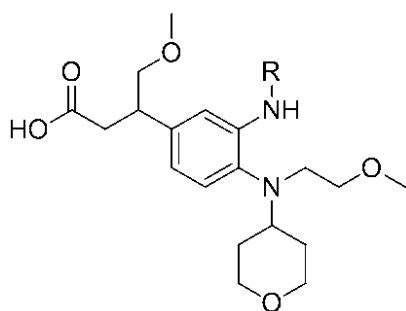
実施例 番号	名称	R	T_r (分) (方法 O)	$[M+H]^+$
257	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.23	468.3
258	3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.51	461.2

【0686】

実施例 259 および 260

（エナンチオマー 2）

【化 1 4 2】



【0 6 8 7】

10

実施例 2 5 9 および 2 6 0 は、実施例 2 5 6 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、2 5 6 F エナンチオマー 2 および対応するハライドより調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 5 4】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) (方法O)	[M+H] ⁺
259	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.23	468.3
260	3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.51	461.2

20

30

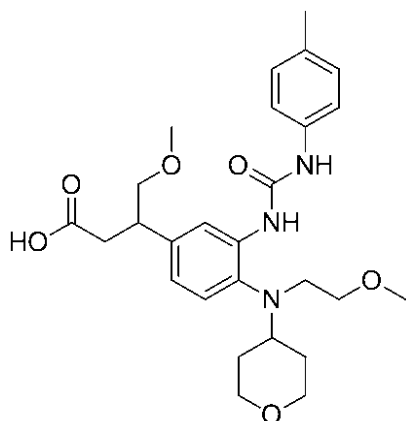
【0 6 8 8】

実施例 2 6 1

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

4-メトキシ-3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化 1 4 3】



40

【0 6 8 9】

2 6 1 A. エチル 4-メトキシ-3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒド

50

ロー2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタノエート

256F エナンチオマー1 (0.025g、0.063mmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (10.13mg、0.076mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。LCMSは反応の完了を示した。該反応混合物を減圧下で濃縮して261A (黄色の液体、30mg、0.044mmol、収率77%) を得た。LC-MS分析 ($C_{29}H_{41}N_3O_6$ として) ; 理論値: 527.3、実測値 $[M+H]^+$: 528.0; $T_r = 1.41$ 分 (方法AY)

【0690】

実施例261 エナンチオマー1. エチル 4-メトキシ-3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタノエート

化合物261A (0.030g、0.057mmol) のテトラヒドロフラン (1.5mL)、メタノール (1.5mL) および水 (0.5mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (9.54mg、0.227mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液でpHを約2の酸性にした。水層を水 (10mL) で希釈し、酢酸エチル (2x10mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (10mL)、ブライン (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例261 エナンチオマー1 (絶対立体化学は不明) (7.3mg、0.014mmol、収率25%) を得た。LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_6$ として) ; 理論値: 499.2、実測値 $[M+H]^+$: 500.1; $T_r = 1.37$ 分 (方法O) ; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H)、8.41 (s, 1H)、8.04-8.13 (m, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.18 (m, 1H)、7.04-7.13 (m, 2H)、6.78-6.88 (m, 1H)、3.83 (m, 4H)、3.20-3.28 (m, 6H)、3.68-3.71 (m, 7H)、2.58-2.72 (m, 1H)、2.37-2.45 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.64-1.80 (m, 2H)、1.31-1.46 (m, 2H)

【0691】

実施例261 エナンチオマー2. エチル 4-メトキシ-3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタノエート

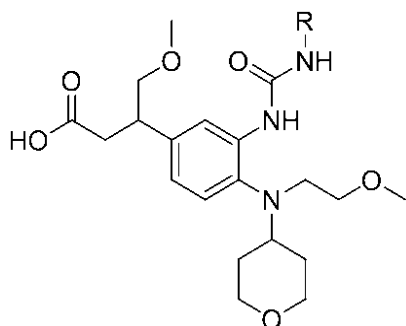
実施例261 エナンチオマー2は、実施例261 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、256F エナンチオマー2より調製した (絶対立体化学は不明)。LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_6$ として) ; 理論値: 499.2、実測値 $[M+H]^+$: 500.1; $T_r = 1.37$ 分 (方法O) ; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 9.31-9.44 (m, 1H)、8.41 (s, 1H)、8.10 (m, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.19 (m, 1H)、7.10 (m, 2H)、6.71-6.88 (m, 1H)、3.83 (m, 4H)、3.21-3.30 (m, 6H)、3.68-3.71 (m, 7H)、2.66 (m, 1H)、2.47 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.70 (m, 2H)、1.32-1.48 (m, 2H)

【0692】

実施例262

(エナンチオマー1)

【化 1 4 4】



10

【 0 6 9 3】

実施例 2 6 2 は、実施例 2 6 1 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、2 5 6 F エナンチオマー 1 および対応するイソシアナートより調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 5 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) (方法 O)	[M+H] ⁺
262	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.35	538.3

20

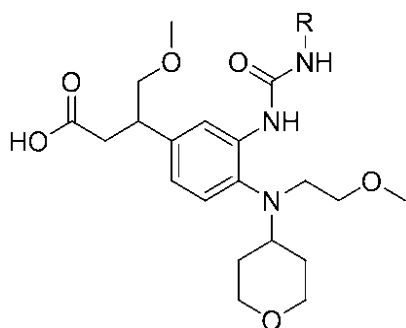
【 0 6 9 4】

実施例 2 6 3

30

(エナンチオマー 2)

【化 1 4 5】

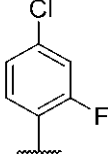


40

【 0 6 9 5】

実施例 2 6 3 は、実施例 2 6 1 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、2 5 6 F エナンチオマー 2 より調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 5 6】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) (方法O)	[M+H] ⁺
263	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.36	538.3

10

【0696】

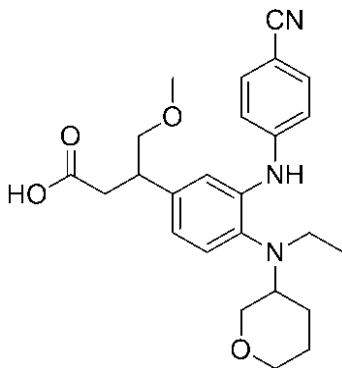
実施例 264

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 146】

20



30

【0697】

264A. エチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

化合物 264A は、59E の合成について記載される手順に従って、(E)-エチル 4-メトキシブタ-2-エノエートおよび 59D より調製した。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₂N₂O₄ として) ; 理論値 : 364. 2、実測値 [M+H]⁺ : 365. 3 ; T_r = 1. 31 分 (方法 A Y)

264A (方法 C L) をキラル分離に付し、264A ジアステレオマー 1 ; T_r = 2. 09 分 (方法 C L) および 264A ジアステレオマー 2 ; T_r = 2. 85 分 (方法 C L) を得た。

40

264A ジアステレオマー 1 (黄色の液体、100 mg、32%) : LC-MS 分析 (C₂₀H₃₂N₂O₄ として) ; 理論値 : 364. 2、実測値 [M+H]⁺ : 365. 3 ; T_r = 2. 42 分 (方法 B B)

264A ジアステレオマー 2 (黄色の液体、100 mg、32%) : LC-MS 分析 (C₂₀H₃₂N₂O₄ として) ; 理論値 : 364. 2、実測値 [M+H]⁺ : 365. 3 ; T_r = 2. 43 分 (方法 B B)

【0698】

264B. エチル 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

264A ジアステレオマー 1 (0. 050 g、0. 137 mmol)、4-ブロモベ

50

ンゾニトリル (0.030 g、0.165 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.067 g、0.206 mmol) および 4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (7.94 mg、0.014 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中混合物を攪拌した。アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (3.94 mg、6.86 μmol) を添加し、アルゴン気体を該混合物に 5 分間泡立てた。該反応混合物を密封し、110℃に予め加熱した油浴中に 3 時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合液中に戻した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、264 B (黄色の液体、60 mg、0.108 mmol、収率 79%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 465.2、実測値 $[\text{M}+\text{H}]$: 466.3 ; $T_r = 2.06$ 分 (方法 A Y)

10

【0699】

実施例 264 ジアステレオマー 1. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

264 B (0.060 g、0.135 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.2 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.023 g、0.539 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸溶液で pH 約 2 の酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取 LCMS に付して精製し、実施例 264 ジアステレオマー 1 (絶対的および相対的立体化学は不明) (20.2 mg、0.046 mmol、収率 35%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 437.2、実測値 $[\text{M}+\text{H}]$: 438.1 ; $T_r = 1.56$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (s, 1 H)、7.56 (d, $J = 8.74$ Hz, 2 H)、7.06-7.21 (m, 4 H)、6.93 (m, 1 H)、3.73-3.90 (m, 4 H)、3.20-3.28 (s, 3 H)、3.09-3.18 (m, 4 H)、3.00 (m, 1 H)、2.79-2.91 (m, 1 H)、2.60 (m, 1 H)、2.46 (m, 1 H)、1.73-1.82 (m, 1 H)、1.51-1.62 (m, 1 H)、1.38-1.47 (m, 1 H)、1.27-1.36 (m, 1 H)、0.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H)

20

30

【0700】

実施例 264 ジアステレオマー 2. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (エチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

実施例 264 ジアステレオマー 2 は、実施例 264 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、264 A ジアステレオマー 2 より調製した (絶対的および相対的立体化学は不明)。LC-MS 分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 437.2、実測値 $[\text{M}+\text{H}]$: 438.1 ; $T_r = 1.61$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (s, 1 H)、7.56 (m, 2 H)、7.04-7.14 (m, 4 H)、6.87-7.01 (m, 1 H)、3.74 (m, 4 H)、3.20-3.28 (s, 3 H)、3.03-3.19 (m, 4 H)、3.00 (m, 1 H)、2.79-2.91 (m, 1 H)、2.60 (m, 1 H)、2.28-2.39 (m, 1 H)、1.73-1.82 (m, 1 H)、1.57 (m, 1 H)、1.40-1.49 (m, 1 H)、1.28-1.38 (m, 1 H)、0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)

40

【0701】

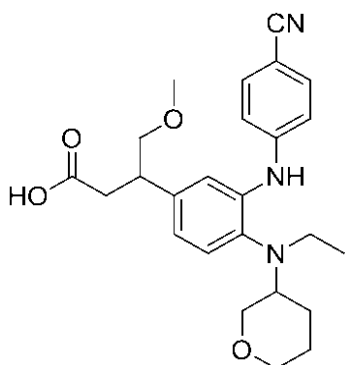
50

実施例 265

(ジアステレオマー 3 およびジアステレオマー 4)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル-4-メトキシブタン酸

【化 147】



10

【0702】

265A. N1-エチル-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-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)ベンゼン-1,2-ジアミン

59C エナンチオマー 2 (800 mg、2.67 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.018 g、4.01 mmol) および酢酸カリウム (0.787 g、8.02 mmol) の 1,4-ジオキサン (8 mL) 中の攪拌した溶液にアルゴンを 10 分間バージした。これに PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (0.109 g、0.134 mmol) を添加し、アルゴンで 5 分間バージした。該反応混合物を 90 °C で 5 時間加熱した。LCMS は反応の完了を示した。該反応混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) でクエンチさせた。水層を酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、265A (黄色の液体、0.410 g、1.184 mmol、収率 44%) を得た。LC-MS 分析 (C₁₉H₃₁BN₂O₃ として) ; 理論値 : 346.2、実測値 [M+H]⁺ : 347.0 ; T_r = 1.52 分 (方法 AY)

20

30

【0703】

265B. エチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

化合物 265B は、59E の合成について記載される手順に従って、265A および E-4-メトキシブタ-2-エノエートより調製した。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₂N₂O₄ として) ; 理論値 : 364.2、実測値 [M+H]⁺ : 365.3 ; T_r = 1.43 分 (方法 AY)

265B をキラル分離 (方法 CM) に付し、265B ジアステレオマー 3 ; T_r = 1.62 分 (方法 CM) および 265B ジアステレオマー 4 ; T_r = 2.09 分 (方法 CM) を得た。

40

265B ジアステレオマー 3 (黄色の液体、100 mg、44%) : LC-MS 分析 (C₂₀H₃₂N₂O₄ として) ; 理論値 : 364.2、実測値 [M+H]⁺ : 365.3 ; T_r = 1.43 分 (方法 BB)

265B ジアステレオマー 4 (黄色の液体、100 mg、44%) : LC-MS 分析 (C₂₀H₃₂N₂O₄ として) ; 理論値 : 364.2、実測値 [M+H]⁺ : 365.3 ; T_r = 1.43 分 (方法 BB)

【0704】

265C. エチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル-4-メトキシブタノエート

50

265B ジアステレオマー3 (0.050 g、0.137 mmol)、4-ブロモベンズニトリル (0.030 g、0.165 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (7.94 mg、0.014 mmol) および Cs_2CO_3 (0.067 g、0.206 mmol) の1,4-ジオキサン (2 mL) 中混合物を攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (3.94 mg、6.86 μmol) を添加し、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。該反応混合物を密封し、110℃に予め加熱した油浴中に3時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合液中に戻した。有機層を合わせ、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、265C (黄色の液体、60 mg、0.104 mmol、収率76%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値: 465.2、実測値 [M+H]: 466.3; $T_r = 1.56$ 分 (方法AY)

【0705】

実施例265 ジアステレオマー3. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

265C (0.060 g、0.129 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.2 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.022 g、0.515 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣をクエン酸水溶液でpH約2の酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例265 ジアステレオマー3 (絶対的および相対的立体化学は不明) (15 mg、0.034 mmol、収率26%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値: 437.2、実測値 [M+H]: 438.1; $T_r = 1.56$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (s, 1H)、7.50-7.64 (m, 2H)、7.05-7.22 (m, 4H)、6.82-6.99 (m, 1H)、3.69-3.78 (m, 4H)、3.20-3.26 (m, 3H)、3.10-3.18 (m, 4H)、2.94-3.05 (m, 1H)、2.81-2.91 (m, 1H)、2.60 (m, 1H)、2.46 (m, 1H)、1.73-1.82 (m, 1H)、1.54-1.65 (m, 1H)、1.40-1.49 (m, 1H)、1.27-1.38 (m, 1H)、0.81 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

【0706】

実施例265 ジアステレオマー4. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

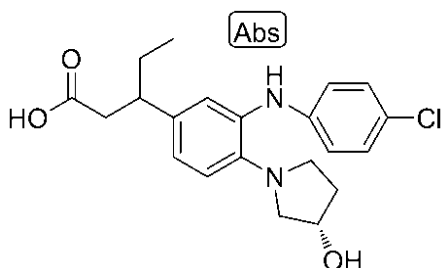
実施例265 ジアステレオマー4は、実施例265 ジアステレオマー3の合成について記載される手順に従って、265B ジアステレオマー4より調製した (絶対立体化学は不明)。LC-MS分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値: 437.2、実測値 [M+H]: 438.1; $T_r = 1.56$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (s, 1H)、7.56 (d, $J=8.74$ Hz, 2H)、7.06-7.22 (m, 4H)、6.83-7.00 (m, 1H)、3.72 (m, 4H)、3.20-3.28 (s, 3H)、3.08-3.17 (m, 4H)、2.94-3.05 (m, 1H)、2.86 (m, 1H)、2.65 (m, 1H)、2.46 (d, $J=8.68$ Hz, 1H)、1.73-1.82 (m, 1H)、1.51-1.60 (m, 1H)、1.38-1.49 (m, 1H)、1.27-1.38 (m, 1H)、0.81 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

【0707】

実施例 266

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニルペンタン酸

【化148】



10

【0708】

266A. 2-(4-フルオロフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン

1-ブromo-4-フルオロベンゼン (10 g、57.1 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (19.36 g、86 mmol) および酢酸カリウム (16.82 g、171 mmol) のトルエン (100 mL) 中の攪拌した溶液にアルゴンを10分間パージした。これに PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (1.400 g、1.714 mmol) を添加し、アルゴンで5分間パージした。該反応混合物を80℃で2時間加熱した。LCMSは反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) でクエンチさせた。水層をDCM (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、266A (オフホワイト色の固体、10 g、48.1 mmol、収率84%) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.80-7.76 (m, 2H)、7.05-6.99 (m, 2H)、3.76 (s, 4H)、1.02 (s, 6H)

20

【0709】

266B. メチル 3-(4-フルオロフェニル)ペンタノエート

30

テフロン製キャップを取り付けた圧力管に、化合物 266A (1 g、2.89 mmol)、1,4-ジオキサン (10 mL) を添加し、続いて (E)-メチルペンター-2-エノエート (0.549 g、4.81 mmol)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.066 g、0.106 mmol) および水酸化ナトリウムの1M溶液 (4.33 mL、4.33 mmol) を加えた。アルゴン気体を該混合物に10分間通気し、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー (0.028 g、0.072 mmol) を室温で添加した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。次に該管をスクリュー式キャップで栓をし、50℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.2 mL) でクエンチさせ、5分間攪拌し、その後でそれを水 (15 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、266B (液体、0.8 g、3.81 mmol、収率79%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.14-7.10 (m, 2H)、6.99-6.95 (m, 2H)、3.57 (s, 3H)、3.05-2.95 (m, 1H)、2.65-2.52 (m, 2H)、1.75-1.52 (m, 2H)、0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

40

【0710】

266C. メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

266B (0.1 g、0.476 mmol) の H₂SO₄ (3 mL、56.3 mmol)

50

）中の 0℃での攪拌した溶液に、硝酸（0.031 mL、0.476 mmol）を窒素雰囲気下でゆっくりと添加し、同一温度で 1 時間維持した。反応混合物を氷でクエンチさせ、酢酸エチル（2 x 50 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、266 C（黄色の液体、0.07 g、0.274 mmol、収率 57.7%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 7.88–7.86（m, 1H）、7.48–7.45（m, 1H）、7.26–7.19（m, 1H）、3.57（s, 3H）、3.15–3.05（m, 1H）、2.71–2.52（m, 2H）、1.81–1.52（m, 2H）、0.82（t, J = 7.2 Hz, 3H）

【0711】

10

266 D. メチル 3-（4-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）-3-ニトロフェニル）ペンタノエート

化合物 266 D は、1 G の合成について記載される手順に従って、266 C および（S）-ピロリジン-3-オールより調製した。LC-MS 分析（C₁₆H₂₂N₂O₅ として）；理論値：322.2、実測値 [M+H]⁺：323.2；T_r = 3.012 分（方法 U）

【0712】

266 E. メチル 3-（3-アミノ-4-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）フェニル）ペンタノエート

20

化合物 266 E は、1 H の合成について記載される手順に従って、266 D より調製した。LC-MS 分析（C₁₆H₂₄N₂O₃ として）；理論値：292.2、実測値 [M+H]⁺：293.2；T_r = 1.892 分（方法 U）

【0713】

266 F. メチル 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）フェニル）ペンタノエート

化合物 266 F は、1 I の合成について記載される手順に従って、266 E および 1-ブロモ-4-クロロベンゼンより調製した。LC-MS 分析（C₂₂H₂₇ClN₂O₃ として）；理論値：402.2、実測値 [M+H]⁺：403.5；T_r = 1.55 分（方法 T）

【0714】

30

実施例 266. 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）フェニル）ペンタン酸

実施例 266 は、実施例 1 の 1 I からの合成について記載される手順に従って、266 F より調製した（ベンジル位でのホモキラルな立体化学は不明）。LC-MS 分析（C₂₁H₂₅ClN₂O₃ として）；理論値：388.2、実測値 [M+H]⁺：389.2；T_r = 1.560 分（方法 O）；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 7.42（s, 1H）、7.11（d, J = 8.8 Hz, 2H）、6.88–6.76（m, 3H）、6.67（d, J = 8.8 Hz, 2H）、4.79（d, J = 4.0 Hz, 1H）、4.25–4.15（m, 1H）、3.37–3.16（m, 2H）、3.07–3.06（m, 1H）、2.68–2.53（m, 2H）、2.40–2.33（m, 2H）、1.95–1.85（m, 1H）、1.75–1.35（m, 3H）、0.72（t, J = 7.2 Hz, 3H）

40

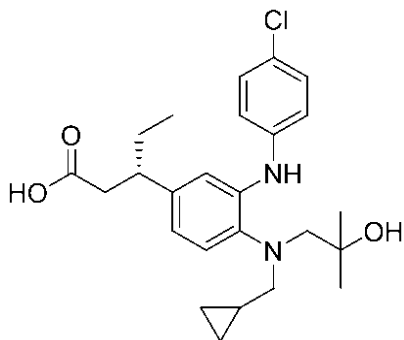
【0715】

実施例 267

（エナンチオマー 1）

（S）-3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（（シクロプロピルメチル）（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

【化 1 4 9】



【0 7 1 6】

2 6 7 A. 1-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

シクロプロパンカルバルデヒド (5 g、71.3 mmol) のメタノール (50 mL) 中の窒素下にある攪拌した溶液に、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (6.36 g、71.3 mmol) を、続いて 4 Å モレキュラーシーブ (4 g) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。上記の混合物に、 NaBH_4 (8.10 g、214 mmol) を 0 °C で少しずつ添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に氷水でクエンチさせ、揮発性物質を減圧下で除去した。水層を 10 % NaHCO_3 溶液で希釈し、 EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して 2 6 7 A (淡黄色の油、6 g、37.7 mmol、収率 52.9 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.18 (s, 1H)、2.40–2.27 (m, 4H)、1.08 (s, 6H)、0.87–0.85 (m, 1H)、0.41–0.37 (m, 2H)、0.09–0.07 (m, 2H)

【0 7 1 7】

2 6 7 B. 1-((4-ブロモ-2-ニトロフェニル)(シクロプロピルメチル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5 g、22.73 mmol) の NMP (20 mL) 中溶液に、2 6 7 A (3.26 g、22.73 mmol) を、続いて DIPEA (9.92 mL、56.8 mmol) を添加した。次に該反応混合物を 120 °C で 5 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、 EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、2 6 7 B (赤色の油、7.5 g、19.67 mmol、収率 87 %) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値 : 343.2、実測値 $[\text{M}+2\text{H}]$: 345.1 ; T_r = 1.12 分 (方法 BC)

【0 7 1 8】

2 6 7 C. 1-((シクロプロピルメチル)(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

密封可能なフラスコ中の 2 6 7 B (7.5 g、21.85 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン (6.42 g、28.4 mmol) および酢酸カリウム (6.43 g、65.6 mmol) の室温での 1,4-ジオキサン (30 mL) 中混合物に、アルゴン を 20 分間パージし、その後で $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (0.535 g、0.656 mmol) を添加し、該フラスコを密封し、反応物を 80 °C で 6 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、 EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗試料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、2 6 7 C (赤色の油、7 g、17.67 mmol、収率 81 %) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値 : 355.2、実測値 $[\text{M}+2\text{H}]$: 357.1 ; T_r = 1.12 分 (方法 BC)

9 BN₂O₅として) ; 理論値 : 376.2、実測値 [M-68] : 309.1 (親ボロン酸についての分子量) ; T_r = 0.81分 (方法BC)

【0719】

267D. メチル (S)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

267C (2g、5.32mmol) および (E)-メチル ペンター-2-エノエート (1.820g、15.95mmol) の1,4-ジオキサン (20mL) 中の攪拌かつアルゴン通気に付した溶液に、水酸化ナトリウム (1.0mol) (4.85mL、4.85mmol) および (R)-BINAP (0.073g、0.117mmol) を添加し、通気を続け、次にクロロビス (エチレン) ロジウム (I) ダイマー (0.031g、0.080mmol) を添加し、アルゴンをさらに5分間泡立てた。反応混合物を密封した管中にて50℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.274mL、4.78mmol) でクエンチし、それを5分間攪拌し、その後で酢酸エチルと水との間で分液処理した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗試料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、267D (淡黄色の油、0.85g、2.134mmol、収率40.1%) を得た。LC-MS分析 (C₂₀H₃₀N₂O₅として) ; 理論値 : 378.2、実測値 [M+H] : 379.2 ; T_r = 1.01分 (方法BC)

10

【0720】

267E. メチル (S)-3-(3-アミノ-4-(シクロプロピルメチル)-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

267D (0.8g、2.114mmol) のMeOH (15mL) 中の攪拌した溶液に、Pd/C (10%) (0.112g、0.106mmol) を注意して添加した。フラスコを、連続して、排気および窒素でのパージに付し、その後で水素を用いて15psiに6時間加圧した。反応混合物をセライト (登録商標) 床を介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して267Eを得た。

20

267Eのエナンチオマー混合物 (93:7) をキラル分離に付し、267E エナンチオマー1 ; T_r = 3.6分、267E エナンチオマー2 ; T_r = 4.86分 (方法CX) を得た。

30

267E エナンチオマー1 : (淡黄色の油、0.45g、1.227mmol、収率58.0%) ; LC-MS分析 (C₂₀H₃₂N₂O₃として) ; 理論値 : 348.2、実測値 [M+H] : 349.5 ; T_r = 1.45分 (方法AY)

【0721】

267F. メチル (S)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

267E エナンチオマー1 (0.03g、0.086mmol) の1,4-ジオキサン (2mL) 中の脱気処理に付した溶液に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (0.020g、0.103mmol)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (9.96mg、0.017mmol)、炭酸セシウム (0.084g、0.258mmol) を、次にビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (4.95mg、8.61μmol) を添加した。次いで、密封した管中において、反応温度を110℃に上げ、5時間維持した。反応混合物をセライト (登録商標) プラグに通して濾過し、次に該プラグをEtOAcで洗浄した。該濾液を減圧下で濃縮して267F (0.035g、0.076mmol、収率89%) を粗製物として得た。次に該粗製物をさらに精製することなく適用した。LC-MS分析 (C₂₆H₃₅ClN₂O₃として) ; 理論値 : 458.2、実測値 [M+H] : 459.2 ; T_r = 0.93分 (方法BC)

40

【0722】

実施例267 エナンチオマー1. (S)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミ

50

ノ) - 4 - ((シクロプロピルメチル) (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ
) フェニル) ペンタン酸

267F (0.04 g、0.052 mmol) の THF (1 mL)、MeOH (1 mL)
) および水 (1 mL) の混合液中溶液に、LiOH・H₂O (5.01 mg、0.209
mmol) を室温で添加し、5 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物の
pH を 1.5 N HCl 溶液で約 2 に調整した。水溶液を DCM (2 x 10 mL) で抽出
した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下
で濃縮した。粗製物を分取性 HPLC に付して精製し、実施例 267 エナンチオマー 1
(オフホワイト色の固体、0.006 g、0.013 mmol、収率 26%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₅H₃₃ClN₂O₃ として) ; 理論値 : 444.2、実測値 [M+
H] : 445.2 ; T_r = 2.134 分 (方法 O) ; ¹H NMR (400 MHz、Me
OD) δ 7.25-7.21 (m, 3H)、7.15-7.11 (m, 2H)、7.
08 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、6.75 (dd, J = 2.00、7.60 Hz,
1H)、3.13 (s, 2H)、2.92-2.85 (m, 1H)、2.82 (d, J =
6.80 Hz, 2H)、2.66-2.60 (m, 1H)、2.54-2.51 (m, 1
H)、1.75-1.55 (m, 2H)、1.12 (s, 6H)、0.84-0.80 (m,
4H)、0.31-0.28 (m, 2H)、-0.07--0.88 (m, 2H)

10

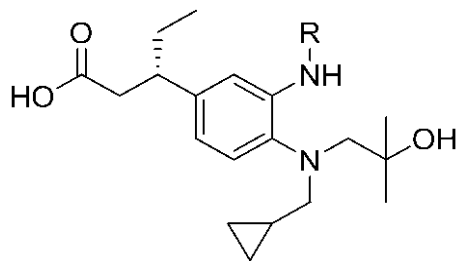
【0723】

実施例 268 ~ 270

(エナンチオマー 1)

20

【化150】

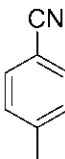
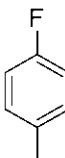
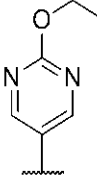


【0724】

実施例 268 ~ 270 は、実施例 267 の合成について記載される手順に従って、26
7E エナンチオマー 1 および対応するハライドより調製した。

30

【表 57】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
268	(S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.827	O	436.2
269	(S)-3-(4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.986	O	429.3
270	(S)-3-(4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.724	O	457.3

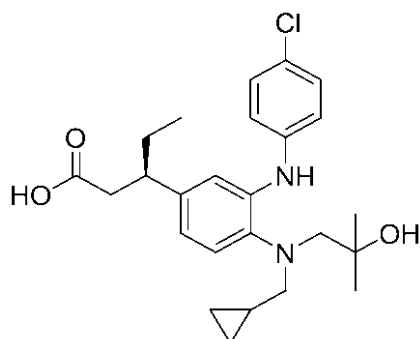
【0725】

実施例 271

(エナンチオマー 2)

(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 151】



【0726】

271A. メチル (R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

271Aは、267Dの合成について記載される手順に従って、S-BINAPおよび267Cを用いて調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₀N₂O₅として)；理論値：378.2、実測値[M+H]：379.2；T_r=1.06分(方法BC)

【0727】

271B. メチル (R)-3-(3-(3-アミノ-4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

271Bは、267Eの合成について記載される手順に従って、271Aを用いて調製した。

271Bのエナンチオマー混合物(9:91)をキラル分離に付し、271B エナンチオマー1; $T_r = 3.6$ 分、271B エナンチオマー2; $T_r = 4.8$ 分(方法CX)を得た。

271B エナンチオマー2: (淡黄色の油、0.45g、1.227mmol、収率58.0%); LC-MS分析($C_{20}H_{32}N_2O_3$ として); 理論値: 348.2、実測値[M+H]: 349.5; $T_r = 1.45$ 分(方法AY)

10

【0728】

271C. メチル (R)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

271Cは、267Fの合成について記載される手順に従って、271B エナンチオマー2および1-ブromo-4-クロロベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析($C_{26}H_{35}ClN_2O_3$ として); 理論値: 458.2、実測値[M+H]: 459.2; $T_r = 0.93$ 分(方法BC)

【0729】

実施例271 エナンチオマー2. (R)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

20

実施例271 エナンチオマー2は、実施例267 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、271Cを用いて調製した。LC-MS分析($C_{25}H_{33}ClN_2O_3$ として); 理論値: 444.2、実測値[M+H]: 445.2; $T_r = 2.136$ 分(方法O); ^1H NMR(400MHz、MeOD) δ 7.25-7.21(m, 3H)、7.15-7.11(m, 2H)、7.08(d, $J = 2.00$ Hz, 1H)、6.75(dd, $J = 2.00$ 、7.60Hz, 1H)、3.13(s, 2H)、2.92-2.85(m, 1H)、2.82(d, $J = 6.80$ Hz, 2H)、2.66-2.60(m, 1H)、2.54-2.51(m, 1H)、1.75-1.55(m, 2H)、1.12(s, 6H)、0.84-0.80(m, 4H)、0.31-0.28(m, 2H)、-0.07--0.88(m, 2H)

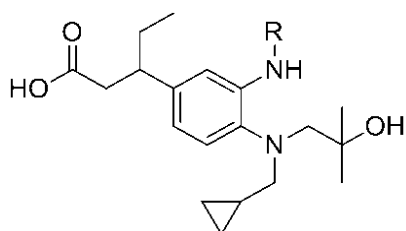
30

【0730】

実施例272~274

(エナンチオマー2)

【化152】

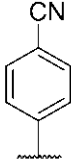
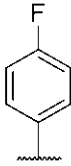
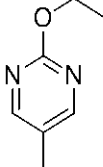


40

【0731】

実施例272~274は、実施例271の合成について記載される手順に従って、271B エナンチオマー2および対応するハライドを用いて調製した。

【表 5 8】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
272	(R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.823	O	436.2
273	(R)-3-(4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.066	O	429.3
274	(R)-3-(4-((シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.700	O	457.3

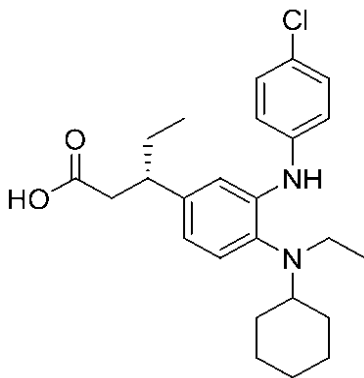
【0732】

実施例 279

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((シクロヘキシル(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 153】



【0733】

279A. N-エチルシクロヘキサナミン・HCl

エタンアミン (2.53 g、56.0 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、シクロヘキサノン (5 g、50.9 mmol) を窒素下で 4 Å モレキュラーシーブ (2 g) と一緒に室温で添加した。次いで該反応混合物を終夜攪拌した。上記した混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (5.78 g、153 mmol) を 0 °C で少しずつ添加した。次に該反応混合物をゆっくりと室温とし、2 時間攪拌した。反応混合物を Na₂CO₃ 飽和水溶

液でクエンチさせ、ジエチルエーテル（2 x 100 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下、より低い温度（35℃）で濃縮した。得られた油状物をジエチルエーテル（10 mL）に溶かし、4 M HCl / ジオキサンでゆっくりと処理した。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて279A（白色の固体、3 g、17.41 mmol、収率34.2%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 2.92–2.89（m, 3H）、2.02–1.99（m, 2H）、1.76–1.73（m, 2H）、1.62–1.58（m, 2H）、1.35–1.27（m, 4H）、1.22（t, J = 8.40 Hz, 3H）

【0734】

279B. 4-ブロモ-N-シクロヘキシル-N-エチル-2-ニトロアニリン 10

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン（3 g、13.64 mmol）の室温でのNMP（12 mL）中溶液に、279A（2.455 g、15.00 mmol）を加え、続いてDIPEA（7.15 mL、40.9 mmol）を添加した。反応物を密封し、120℃で16時間加熱した。該反応混合物を冷却し、水中に注ぎ、MTBE（2 x 150 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗試料をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルを用い、石油エーテル中0–2% EtOAcを溶離液として使用する）に付して精製した。化合物含有のフラクションを蒸発させ、279B（赤色の油、2.5 g、7.26 mmol、収率53.2%）を得た。LC-MS分析（C₁₄H₁₉BrN₂O₂として）；理論値：326.1、実測値[M+H]：329.2；T_r = 1.96分（方法T） 20

【0735】

279C. N-シクロヘキシル-N-エチル-2-ニトロ-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)アニリン

279B（2 g、6.11 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（2.328 g、9.17 mmol）および酢酸カリウム（1.800 g、18.34 mmol）のDMSO（20 mL）中の攪拌した溶液にアルゴンを10分間バージした。これに、PdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂付加物（0.250 g、0.306 mmol）を添加し、アルゴンをさらに5分間バージした。該反応混合物を80℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（100 mL）中に注ぎ、EtOAc（2 x 100 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルおよび石油エーテル中0–10% EtOAcを溶離液として用いる）に付して精製した。化合物含有のフラクションを蒸発させて279C（淡黄色の油、2 g、4.81 mmol、収率79%）を得た。LC-MS分析（C₂₀H₃₁BN₂O₄として）；理論値：374.2、実測値[M+H]：275.2；T_r = 1.48分（方法AA） 30

【0736】

279D. メチル (S)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート (E1)

1,4-ジオキサン（20 mL）の攪拌かつアルゴンを通気している溶液に、クロロビス（エチレン）ロジウム（I）ダイマー（7.79 mg、0.020 mmol）、(R)-BINAP（0.018 g、0.029 mmol）を添加し、アルゴンを10分間通気し、279C（0.5 g、1.336 mmol）、(E)-メチル ペンタ-2-エノエート（0.183 g、1.603 mmol）、水酸化ナトリウム（1.220 mL、1.220 mmol）を個々に添加し、アルゴンをさらに5分間泡立てた。反応混合物を密封した管中において50℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸（0.069 mL、1.202 mmol）でクエンチさせ、それを5分間攪拌し、その後で酢酸エチルと水との間で分液処理した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルおよび石油エーテル中0–5% EtOAcを溶離液として用いる）に付して精製した。化合物含有のフラクションを蒸発させ、279D 40 50

(淡黄色の油、0.35 g、0.966 mmol、収率72.3%)を得た。LC-MS分析($C_{20}H_{30}N_2O_4$ として)；理論値：362.2、実測値[M+H]：363.6； $T_r = 1.26$ 分(方法AA)

【0737】

279E. メチル (S)-3-(3-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

279D(0.35 g、0.966 mmol)およびPd/C(10%) (0.051 g、0.048 mmol)を充填した密封可能な水素攪拌フラスコに、酢酸エチル(15 mL)を注意して添加した。フラスコを、連続して、排気および窒素でのパージに付し、その後で水素を用いて40 psiに4時間加圧した。反応混合物をセライト(登録商標)床に通して濾過し、メタノール(2 x 15 mL)で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して279E(粘着性の固体、0.28 g、0.800 mmol、収率83%)を得た。LC-MS分析($C_{20}H_{32}N_2O_2$ として)；理論値：332.2、実測値[M+H]：333.6； $T_r = 0.87$ 分(方法AA)

279E エナンチオマー1のキラル純度は、エナンチオマー的に純粋である(95:5)ことが判明し、それをさらに精製することなく適用した。(279E エナンチオマー1； $T_r = 3.07$ ；279E エナンチオマー2； $T_r = 4.02$ ；方法BH)

【0738】

279F. メチル (S)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

279E エナンチオマー1(0.035 g、0.180 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)中の脱気処理した溶液に、 CS_2CO_3 (0.147 g、0.451 mmol)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.044 g、0.075 mmol)を加え、続いてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(8.65 mg、0.015 mmol)を添加した。次に該反応物を110℃で16時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、セライト(登録商標)床に通して濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルおよび石油エーテル中0-50% EtOAcを溶離液として用いる)に付して精製した。化合物含有のフラクションを蒸発させ、279F(淡黄色の油、0.04 g、0.072 mmol、収率48.0%)を得た。LC-MS分析($C_{26}H_{35}ClN_2O_2$ として)；理論値：442.2、実測値[M+H]：443.6； $T_r = 1.02$ 分(方法BC)

【0739】

実施例279 エナンチオマー1. (S)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-シクロヘキシル(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

279F(0.04 g、0.090 mmol)のTHF(1 mL)、MeOH(1 mL)および水(1 mL)中溶液に、NaOH(0.014 g、0.361 mmol)を室温で添加し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、その粗製物を水(10 mL)に溶かし、1.5N HCl溶液で酸性にし、EtOAc(2 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。化合物を分取性HPLCに付して精製し、実施例279 エナンチオマー1(オフホワイト色の固体、0.27 g、0.060 mmol、収率66.9%)を得た。LC-MS分析($C_{25}H_{33}ClN_2O_2$ として)；理論値：428.2、実測値[M+H]：429.2； $T_r = 2.392$ 分(方法O)； ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.29(s, 1H)、7.25-7.21(m, 2H)、7.11-7.07(m, 3H)、7.02(d, J=2.00 Hz, 1H)、6.73-6.71(m, 1H)、2.99-2.92(m, 2H)、2.86-2.75(m, 1H)、2.60-2.54(m, 2H)、2.49-2.43(m, 1H)、1.62-1.61(m, 2H)、1.65-1.63(m, 2H)、1.52-1.57(m, 2H)、1.27-1.12(m, 3H)、1.02-1.00(m, 3H)、0.81(t, J=7.20 Hz, 3H)、0

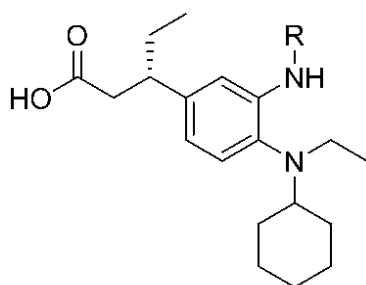
. 73 (t, J = 6.80 Hz, 3H)

【0740】

実施例 280 ~ 284

(エナンチオマー 1)

【化 154】

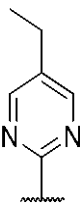
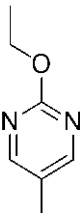
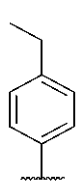
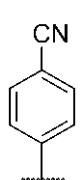
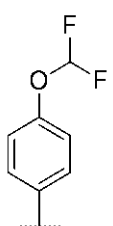


10

【0741】

実施例 280 ~ 284 は、実施例 279 の合成について記載される手順に従って、279 E エナンチオマー 1 および対応するハライドを用いて調製した。

【表 5 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
280	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-((5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 245	O	425. 4
281	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 079	O	441. 4
282	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 733	O	423. 4
283	(S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1. 405	R	420. 4
284	(S)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 450	O	461. 4

10

20

30

【0742】

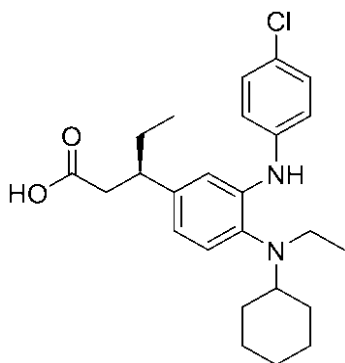
実施例 285

(エナンチオマー 2)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

40

【化 1 5 5】



10

【0 7 4 3】

2 8 5 A. メチル (R) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (エチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) ペンタノエート

2 8 5 A は、2 7 9 D の合成について記載される手順に従って、S - B I N A P および 2 7 9 C を用いて調製した。L C - M S 分析 ($C_{20}H_{30}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 3 6 2 . 2 、実測値 [M + H] : 3 6 3 . 6 ; $T_r = 1 . 2 6$ 分 (方法 A A)

【0 7 4 4】

2 8 5 B. メチル (R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (エチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

20

2 8 5 B は、2 7 9 E エナンチオマー 1 の合成と同様の手順に従って、2 8 5 A を用いて調製した (粘着性の固体、0 . 2 8 g 、0 . 8 0 0 m m o l 、収率 8 5 %) 。L C - M S 分析 ($C_{20}H_{32}N_2O_2$ として) ; 理論値 : 3 3 2 . 2 、実測値 [M + H] : 3 3 3 . 6 ; $T_r = 0 . 8 7$ 分 (方法 A A)

2 8 5 B エナンチオマー 2 についてのキラル純度は、エナンチオマー的に純粋である (5 : 9 5) ことが判明し、それをさらに精製することなく適用した。 (2 8 5 B エナンチオマー 1 : $T_r = 3 . 0 9$; 2 8 5 B エナンチオマー 2 : $T_r = 3 . 9 2$; 方法 B H)

【0 7 4 5】

2 8 5 C. メチル (R) - 3 - (3 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) - 4 (シクロヘキシル (エチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

30

2 8 5 C は、2 7 9 F の合成について記載される手順に従って、2 8 5 B エナンチオマー 2 および 1 - クロロ - 4 - ブロモベンゼンを用いて調製した。L C - M S 分析 ($C_{26}H_{35}ClN_2O_2$ として) ; 理論値 : 4 4 2 . 2 、実測値 [M + H] : 4 4 3 . 6 ; $T_r = 1 . 0 2$ 分 (方法 B C)

【0 7 4 6】

実施例 2 8 5 エナンチオマー 2. (R) - 3 - (3 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - (シクロヘキシル (エチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

実施例 2 8 5 エナンチオマー 2 は、実施例 2 7 9 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、2 8 5 C を用いて調製した。L C - M S 分析 ($C_{25}H_{33}ClN_2O_2$ として) ; 理論値 : 4 2 8 . 2 、実測値 [M + H] : 4 2 9 . 2 ; $T_r = 2 . 3 9 2$ 分 (方法 O) ; ^1H N M R (4 0 0 M H z 、D M S O - d_6) δ 7 . 2 9 (s , 1 H) 、7 . 2 5 - 7 . 2 1 (m , 2 H) 、7 . 1 1 - 7 . 0 7 (m , 3 H) 、7 . 0 2 (d , $J = 2 . 0 0$ H z , 1 H) 、6 . 7 3 - 6 . 7 1 (m , 1 H) 、2 . 9 9 - 2 . 9 2 (m , 2 H) 、2 . 8 6 - 2 . 7 5 (m , 1 H) 、2 . 6 0 - 2 . 5 4 (m , 2 H) 、2 . 4 9 - 2 . 4 3 (m , 1 H) 、1 . 6 2 - 1 . 6 1 (m , 2 H) 、1 . 6 5 - 1 . 6 3 (m , 2 H) 、1 . 5 2 - 1 . 5 7 (m , 2 H) 、1 . 2 7 - 1 . 1 2 (m , 3 H) 、1 . 0 2 - 1 . 0 0 (m , 3 H) 、0 . 8 1 (t , $J = 7 . 2 0$ H z , 3 H) 、0 . 7 3 (t , $J = 6 . 8 0$ H z , 3 H)

40

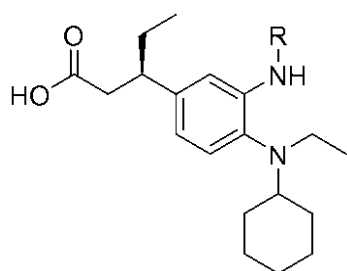
【0 7 4 7】

50

実施例 286～290

(エナンチオマー 2)

【化 156】

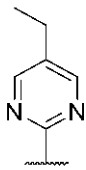
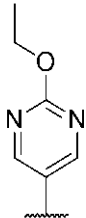
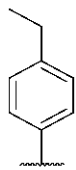
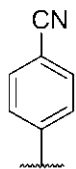
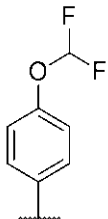


10

【0748】

実施例 286～290 エナンチオマー 2 は、実施例 285 の合成について記載される
手順に従って、285B エナンチオマー 2 および対応するハライドを用いて調製した。

【表 60】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
286	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-((5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.218	O	425.4
287	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.206	O	441.4
288	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.620	R	423.4
289	(R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.128	O	420.4
290	(R)-3-(4-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-3-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.488	R	461.4

10

20

30

【0749】

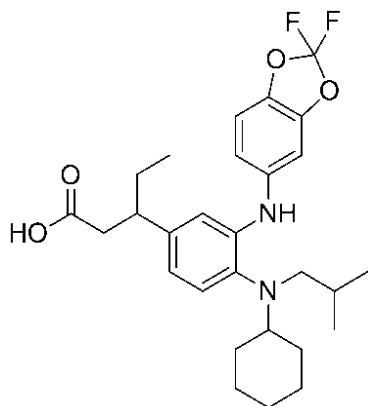
実施例 299

(エナンチオマー 1)

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

40

【化 1 5 7】



10

【0 7 5 0】

299A. メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

ラセミ体の3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタノエートの1073Dを、分取性キラルSFCによりキラルパック(CHIRALPAK)(登録商標)ICカラム上で10%アセトニトリル/CO₂を用いて個々の対掌体に分離した(第1ピーク、T_R=3.51分(250mm x 4.6mm キラルパック(登録商標)ICカラム、3g/分のアセトニトリル/CO₂、絶対立体化学は不明)。分割した3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタノエート(0.05g、0.139mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)中の脱気処理した溶液に、5-プロモ-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール(0.039g、0.166mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.016g、0.028mmol)、炭酸セシウム(0.136g、0.416mmol)を加え、続いてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(7.97mg、0.014mmol)を添加した。次にその反応温度を110℃にまで上げ、密封した管中にて16時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)床を通して濾過し、EtOAc(25mL)で洗浄した。有機層を水(2x10mL)、続いてブライン溶液(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して299A(淡黄色の油、0.05g、0.077mmol、収率55.8%)を得た。LC-MS分析(C₂₉H₃₈F₂N₂O₄として)；理論値：516.2、実測値[M+H]⁺：517.2；T_R=1.27分(方法BC)

20

30

【0 7 5 1】

実施例299 エナンチオマー1. 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

299A(0.05g、0.097mmol)のTHF(1mL)、MeOH(1mL)および水(1mL)の混合液中溶液に、NaOH(0.015g、0.387mmol)を室温で添加し、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、その塩を水(10mL)に溶かし、1.5N HCl溶液で酸性にし、EtOAc(2x20mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を分取性HPLCに付して精製し、実施例299 エナンチオマー1(絶対立体化学は不明、オフホワイト色の固体、0.047g、0.088mmol、収率91%)を得た。LC-MS分析(C₂₈H₃₆F₂N₂O₄として)；理論値：502.2、実測値[M+H]⁺：503.3；T_R=3.080分(方法O)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 7.23(d, J=8.80Hz, 1H)、7.11-7.10(m, 4H)、6.83-6.80(m, 1H)、6.73(d, J=8.00Hz, 1H)、2.81-2.73(m, 3H)、2.59-2.56(m, 1H)、2.45-

40

50

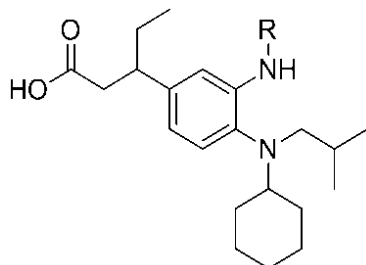
2.40 (m, 2H)、1.78–1.72 (m, 2H)、1.68–1.61 (m, 3H)、1.50–1.44 (m, 2H)、1.33–1.25 (m, 3H)、1.02–0.94 (m, 3H)、0.80 (d, $J = 6.40$ Hz, 6H)、0.72 (t, $J = 6.40$ Hz, 3H)

【0752】

実施例300～314

(エナンチオマー1)

【化158】

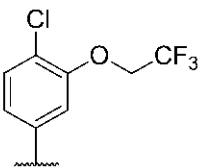
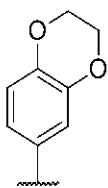
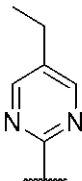
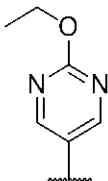
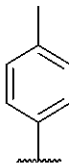


10

【0753】

実施例300～314は、実施例299の合成について記載される手順に従って、299Aおよび対応するハライドを用いて調製した（絶対的立体化学は決定せず）。

【表 6 1】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
300	3-(4-((1,1-ジオキシド テトラヒドロ-2H-チオピ ラン-4-イル)(エチル)ア ミノ)-3-((4-フルオロフ ェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタ ン酸		3.208	O	555.3
301	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((2,3-ジヒドロベンゾ[b] [1,4]ジオキシシ-6-イル)アミノ)フェニル)ペン タン酸		2.162	R	481.3
302	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((5-エチルピリミジン-2- イル)アミノ)フェニル) ペンタン酸		2.848	O	453.3
303	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン- 5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.127	R	469.3
304	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(<i>p</i> -トリルアミノ)フェニ ル)ペンタン酸		2.044	R	437.4

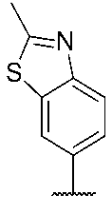
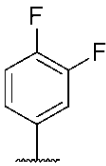
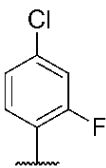
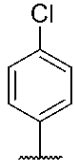
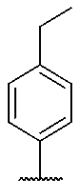
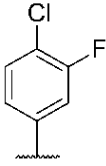
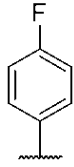
10

20

30

40

【表 6 2】

305	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.878	R	494.4
306	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.080	R	459.4
307	3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.504	R	475.4
308	3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.975	O	457.4
309	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		3.038	O	451.4
310	3-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.484	O	475.3
311	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.989	R	441.4

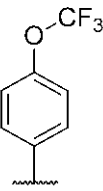
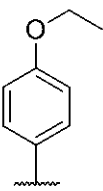
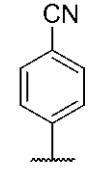
10

20

30

40

【表 6 3】

312	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.985	O	507.4
313	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(4-エトキシフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		3.011	O	467.3
314	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.239	O	448.3

10

20

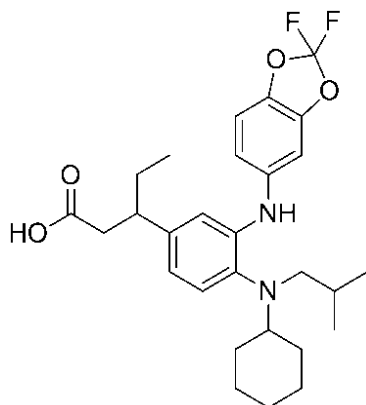
【0754】

実施例 315

(エナンチオマー 2)

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 159】



30

【0755】

315A. メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

ラセミ体の 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタノエートである 1073D を分取性キラル SFC によりキラルパック (CHIRALPAK) (登録商標) IC カラム上で 10% アセトニトリル/CO₂ を用いて個々の対掌体に分離した (第 2 ピーク、T_R = 4.61 分 (250 mm x 4.6 mm キラルパック (登録商標) IC カラム、3 g/分のアセトニトリル/CO₂、絶対立体化学は不明)。化合物 315A は、299A の合成について記載される手順に従って、光学的に純粋な 3

40

50

ー（３－アミノ－４－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）フェニル）ペンタノエート（上記のピーク２）および５－ブromo－２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソールを用いて調製した。LC-MS分析（ $C_{29}H_{38}F_2N_2O_4$ として）；理論値：５１６．２、実測値[M+H]⁺：５１７．０；T_r＝１．２６分（方法ＢＣ）

【０７５６】

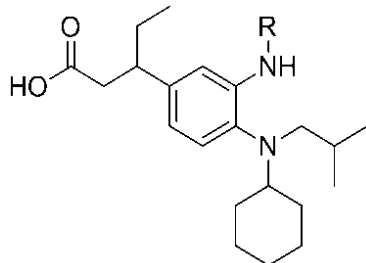
実施例３１５ エナンチオマー２． ３－（４－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）－３－（（２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－５－イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

実施例３１５ エナンチオマー２は、実施例２９９ エナンチオマー１の合成について記載される手順に従って、３１５Ａを用いて調製した（絶対立体化学は不明、オフホワイト色の固体、０．０４８ｇ、０．０９６mmol、収率９９％）。LC-MS分析（ $C_{28}H_{36}F_2N_2O_4$ として）；理論値：５０２．２、実測値[M+H]⁺：５０３．３；T_r＝３．２０８分（方法Ｏ）；¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆） δ ７．２３（d，J＝８．８０Hz，１H）、７．１１－７．１０（m，４H）、６．８３－６．８０（m，１H）、６．７３（d，J＝８．００Hz，１H）、２．８１－２．７３（m，３H）、２．５９－２．５６（m，１H）、２．４５－２．４０（m，２H）、１．７８－１．７２（m，２H）、１．６８－１．６１（m，３H）、１．５０－１．４４（m，２H）、１．３３－１．２５（m，３H）、１．０２－０．９４（m，３H）、０．８０（d，J＝６．４０Hz，６H）、０．７２（t，J＝６．４０Hz，３H）

【０７５７】

実施例３１６および３１７
（エナンチオマー２）

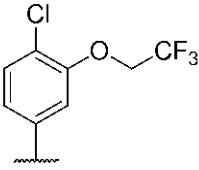
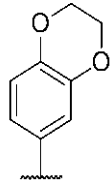
【化１６０】



【０７５８】

実施例３１６および３１７は、実施例３１５の合成について記載される手順に従って、光学的に純粋な３－（３－アミノ－４－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）フェニル）ペンタノエート（３１５Ａに記載されるピーク２）および対応するハライドを用いて調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 6 4】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
316	3-(4-((1,1-ジオキシドテ トラヒドロ-2H-チオピラ ン-4-イル)(エチル)アミ ノ)-3-((4-フルオロフェ ニル)アミノ)フェニル)-4 -イソプロポキシブタン酸		3.206	O	555.3
317	3-(4-(シクロヘキシル(イ ソブチル)アミノ)-3-((2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アミ ノ)フェニル)ペンタン酸		2.196	R	481.3

10

20

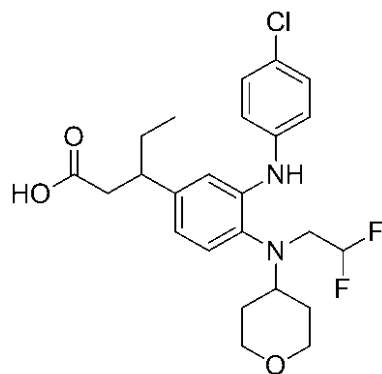
【0759】

実施例 318

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 161】



30

【0760】

318A. 2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)エタノール
ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(5g、49.9mmol)および2-ア
ミノエタノール(3.66g、59.9mmol)のエタノール(50mL)中溶液を室
温で2時間攪拌した。次に反応物を氷浴中にて冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(2.8
3g、74.9mmol)で処理し、室温で16時間攪拌した。反応混合物をNaHCO
₃ 飽和水溶液でクエンチさせ、DCM(2x100mL)で抽出した。有機層を合わせ、
無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して318A(無色の油、5.3
g、32.9mmol、収率65.8%)を得た。¹H NMR(300MHz、DMS
O-d₆) δ 3.81(dt, J=11.4、3.5Hz, 2H)、3.43(q,
J=5.7Hz, 2H)、3.29-3.22(m, 2H)、2.61-2.54(m,
2H)、1.72-1.70(m, 2H)、1.26-1.13、1.08(d, J=1

40

50

. 1 H z, 1 H)、1. 07-1. 00 (m, 2 H)

【0761】

318B. 2-((4-ブロモ-2-ニトロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)エタノール

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(5 g、22. 73 mmol)のNMP(10 mL)中溶液に、318A(3. 30 g、22. 73 mmol)を、続いてDIPA(9. 92 mL、56. 8 mmol)を添加した。次に反応混合物を120℃で16時間加熱した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc(2 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルを使用し、石油エーテル中0-40% EtOAcを溶離液として用いる)に付して精製した。化合物含有のフラクションを蒸発させて318B(赤色の固体、4 g、11. 01 mmol、収率48. 4%)を得た。LC-MS分析($C_{13}H_{17}BrN_2O_4$ として)；理論値：344. 1、実測値[M+H]：347. 0； T_r = 1. 09分(方法BA)

【0762】

318C. 2-((4-ブロモ-2-ニトロフェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)アセトアルデヒド

318B(3 g、8. 69 mmol)のDCM(60 mL)中溶液に、デスマーチン(Dess-Martin)ペルヨージナン(4. 42 g、10. 43 mmol)を窒素下の室温で添加し、16時間攪拌した。粗製物をセライト(登録商標)床に通して濾過し、DCM(60 mL)ですすいだ。濾液をNaHCO₃溶液(2 x 30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して318C(淡黄色の油、3 g、7. 87 mmol、収率91%)を得た。その粗製物をさらに精製することなく適用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 9. 44(s, 1H)、8. 10-8. 05(m, 1H)、7. 82-7. 76(m, 1H)、7. 48(d, J=11. 60 Hz, 1H)、4. 00(s, 2H)、3. 81-3. 85(m, 2H)、3. 27-3. 10(m, 2H)、2. 93-2. 89(m, 1H)、1. 33-1. 21(m, 4H)

【0763】

318D. N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-(2,2-ジフルオロエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

318C(4 g、11. 66 mmol)のDCM(100 mL)中の攪拌した溶液に、DAST(3. 85 mL、29. 1 mmol)を-20℃でゆっくりと添加した。次に反応物を室温にて16時間加温させた。反応混合物を氷浴の下で冷却し、10% NaHCO₃溶液(40 mL)でクエンチさせ、水層をDCM(2 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルを用い、石油エーテル中0-30% EtOAcを溶離液として使用する)に付して精製し、純粋なフラクションを得、それを減圧下で濃縮して318D(黄色の油、3. 7 g、9. 12 mmol、収率78%)を得た。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ 8. 10-8. 05(m, 1H)、7. 82-7. 76(m, 1H)、7. 63(d, J=8. 7 Hz, 1H)、6. 05-5. 62(m, 1H)、3. 84(dd, J=11. 1、4. 0 Hz, 2H)、3. 51(td, J=15. 1、4. 2 Hz, 2H)、3. 19(td, J=11. 6、2. 1 Hz, 2H)、3. 11-3. 02(m, 1H)、1. 65-1. 44(m, 2H)、1. 17(d, J=7. 2 Hz, 2H)

【0764】

318E. N-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

318D(2. 5 g、6. 85 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン

10

20

30

40

50

(2.010 g、8.90 mmol) および酢酸カリウム (2.016 g、20.54 mmol) の密封可能なフラスコ中における室温での DMSO (50 mL) 中混合物に、アルゴンを 20 分間バージし、その後で $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (0.168 g、0.205 mmol) を添加し、フラスコを密封し、反応物を 80 °C で 6 時間加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルを用い、石油エーテル中 0–40 % EtOAc を溶離液として使用する) に付して精製し、純粋なフラクションを得、それを減圧下で濃縮して 318 E (赤色の油、2.3 g、5.20 mmol、収率 76 %) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_5$ として) ; 理論値 : 398.2、実測値 [M+H] : 331 (親ボロン酸についての分子量) ; $T_r = 0.98$ 分 (方法 BA)

10

【0765】

318 F. メチル 3- (4- ((2,2-ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) -3-ニトロフェニル) ペンタノエート

318 E (0.5 g、1.256 mmol) および (E)-メチル ペンタ-2-エノエート (0.430 g、3.77 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中の攪拌したアルゴン通気の溶液に、水酸化ナトリウム (1.146 mL、1.146 mmol) を添加し、通気を続け、次にクロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.012 g、0.025 mmol) を加え、アルゴンをさらに 5 分間泡立てた。反応混合物を密封した管中にて 50 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.065 mL、1.130 mmol) でクエンチさせ、それを 5 分間攪拌し、その後で酢酸エチル (2 x 50 mL) と水 (50 mL) との間で分液処理した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルを用い、石油エーテル中 0–40 % EtOAc を溶離液として使用する) に付して精製し、純粋なフラクションを得、それを減圧下で濃縮して 318 F (黄色の油、0.4 g、0.749 mmol、収率 59.7 %) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ として) ; 理論値 : 400.1、実測値 [M+H] : 401.2 ; $T_r = 1.28$ 分 (方法 BA)

20

30

【0766】

318 G. メチル 3- (3-アミノ-4- ((2,2-ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

318 F (0.49 g、1.224 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 中の攪拌した溶液に、Pd/C (0.065 g、0.061 mmol) を注意して添加した。フラスコを、連続して、排気、次いで窒素でのバージに付し、その後で水素を用いて 40 psi に 3 時間加圧した。反応混合物をセライト (登録商標) 床に通して濾過し、メタノール (30 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して 318 G のラセミ体 (0.23 g、0.538 mmol、収率 45 %) を得た。

318 G のラセミ体をキラル分離に付し、318 G エナンチオマー 1 および 318 G エナンチオマー 2 を単一のエナンチオマーとして得た。エナンチオマー 1 ; $T_r = 2.54$ 分、およびエナンチオマー 2 ; $T_r = 2.92$ 分 (方法 CR)

40

318 G エナンチオマー 1 (絶対立体化学は不明) (0.11 g、0.282 mmol、収率 23 %) ; LC-MS 分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値 : 370.2、実測値 [M+H] : 371.3 ; $T_r = 1.30$ 分 (方法 BA)

318 G エナンチオマー 2 (絶対立体化学は不明) (0.1 g、0.256 mmol、収率 21 %) ; LC-MS 分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値 : 370.2、実測値 [M+H] : 371.3 ; $T_r = 1.30$ 分 (方法 BA)

【0767】

318 H. メチル 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((2,2-

50

ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペン
タノエート

318G エナンチオマー1 (0.031g、0.162mmol)、1-クロロ-4-
ブロモベンゼン (0.031g、0.162mmol)、4,5-ビス (ジフェニルホ
スフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (7.81mg、0.013mmol)、炭酸
セシウム (0.066g、0.202mmol) の溶液をアルゴンで脱気処理に付し、続
いてビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (3.88mg、6.75μmol) を
添加した。該混合物にアルゴンをさらに5分間泡立てた。次に該反応物を110℃で加熱
し、16時間攪拌した。反応混合物を水 (10ml) 中に注ぎ、EtOAc (2x25m
L) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃
縮して粗製物318H (0.05g、0.078mmol、収率57.8%) を得た。その粗製物をさらに精製することなく適用した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}ClF_2N_2O_3$ として) ; 理論値: 480.1、実測値 $[M+H]^+$: 481.3 ; $T_r = 1.54$
分 (方法A)

10

【0768】

実施例318 エナンチオマー1. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4-
- ((2,2-ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)
フェニル) ペンタン酸

318H (0.05g、0.104mmol) のTHF (1mL)、MeOH (1mL)
) および水 (1mL) の混合液中溶液に、LiOH·H₂O (9.96mg、0.416
mmol) を室温で添加し、16時間攪拌した。揮発性物質を除去し、その粗製物のpH
をクエン酸飽和溶液で約2の酸性にした。水層をDCM (2x10mL) で抽出した。有
機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃
縮した。その粗試料を分取性HPLCに付して精製し、実施例318 エナンチオマー1
(絶対立体化学は不明) (オフホワイト色の固体、0.017g、0.035mmol、
収率34.6%) を得た。LC-MS分析 ($C_{24}H_{29}ClF_2N_2O_3$ として) ; 理
論値: 466.1、実測値 $[M+H]^+$: 467.2 ; $T_r = 1.803$ 分 (方法O) ; ¹
H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 7.28-7.25 (m, 3H)、
7.20 (d, J=8.00Hz, 1H)、7.11-7.08 (m, 2H)、7.02
(d, J=2.00Hz, 1H)、6.75-6.72 (m, 1H)、6.04-5.7
6 (m, 1H)、3.81-3.77 (m, 2H)、3.39-3.36 (m, 3H)、
3.17-3.19 (m, 2H)、3.00-2.96 (m, 1H)、2.91-2.8
9 (m, 2H)、2.50-2.40 (m, 2H)、1.68-1.61 (m, 2H)、
1.39-1.36 (m, 2H)、0.72 (t, J=7.20Hz, 3H)

20

30

【0769】

実施例318 エナンチオマー2. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4-
- ((2,2-ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)
フェニル) ペンタン酸

実施例318 エナンチオマー2は、実施例318 エナンチオマー1の合成について
記載される手順に従って、318G エナンチオマー2および1-クロロ-4-ブロモベ
ンゼンを用いて調製した (絶対立体化学は不明)。LC-MS分析 ; ($C_{24}H_{29}ClF_2N_2O_3$ として) ; 理論値: 466.1、実測値 $[M+H]^+$: 467.1 ; $T_r = 2$
.049分 (方法O) ; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 7.28
-7.25 (m, 3H)、7.20 (d, J=8.00Hz, 1H)、7.11-7.0
8 (m, 2H)、7.02 (d, J=2.00Hz, 1H)、6.75-6.72 (m,
1H)、6.04-5.76 (m, 1H)、3.81-3.77 (m, 2H)、3.39
-3.36 (m, 3H)、3.17-3.19 (m, 2H)、3.00-2.96 (m,
1H)、2.91-2.89 (m, 2H)、2.50-2.40 (m, 2H)、1.68
-1.61 (m, 2H)、1.39-1.36 (m, 2H)、0.72 (t, J=7.2
0Hz, 3H)

40

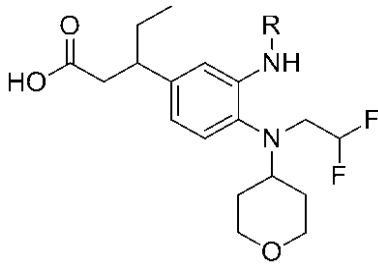
50

【0770】

実施例 319

(エナンチオマー 1)

【化162】



10

【0771】

実施例 319 は、実施例 318 の合成について記載される手順に従って、318 G エナンチオマー 1 および対応するハライドを用いて調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 65】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
319	メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラシン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノアート		1.391	O	479.3

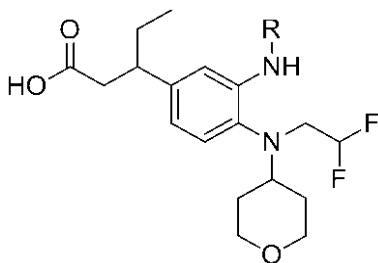
20

【0772】

実施例 320

(エナンチオマー 2)

【化163】



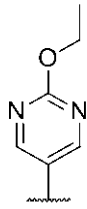
30

【0773】

実施例 320 (エナンチオマー 2) は、実施例 318 について記載される手順に従って、318 G エナンチオマー 2 および対応するハライドを用いて調製した（絶対立体化学は不明）。

40

【表 6 6】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
320	メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノアート		1.389	O	479.3

10

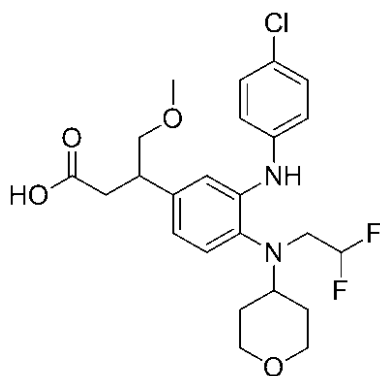
【0774】

実施例 321

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 164】



20

【0775】

321A. メチル 3-(4-((2,2-ジフルオロエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

318E (0.8 g、2.009 mmol) および (E)-メチル 4-メトキシブタ-2-エノエート 168A (0.784 g、6.03 mmol) の 1,4-ジオキサン (16 mL) 中の攪拌し、アルゴンを泡立てた溶液に、水酸化ナトリウム (1.834 mL、1.834 mmol) を添加し、通気を続け、次にクロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.020 g、0.040 mmol) を添加し、さらに 5 分間アルゴンを泡立てた。反応混合物を密封した管中において 50 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.104 mL、1.808 mmol) でクエンチさせ、それを 5 分間攪拌し、その後で酢酸エチル (150 mL) と水 (50 mL) との間で分液処理した。水層を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗材料を得た。その粗材料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、321A (赤色の油、0.5 g、1.081 mmol、収率 53.8%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 7.68 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.56-7.51 (m, 2H)、6.03-5.59 (m, 1H)、3.85-3.79 (m, 4H)、3.51 (s, 3H)、3.39 (s, 3H)、3.38-3.29 (m, 3H)、3.25-3.15 (m, 2H)、2.70-2.61 (m, 2H)、1.62-1.58 (m, 3H)、1.47 (d, J=9.4 Hz, 2H)

30

40

【0776】

50

3 2 1 B. メチル 3- (3-アミノ-4- ((2,2-ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

3 2 1 A (0. 56 g、1. 345 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 中の攪拌した溶液に、Pd/C (0. 072 g、0. 067 mmol) を注意して添加した。フラスコを、連続して、排気、次いで窒素でのバージに付し、その後で水素を用いて 40 psi に 3 時間加圧した。反応混合物をセライト (登録商標) 床に通して濾過し、メタノール (50 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して 3 2 1 B のラセミ体化合物 (0. 23 g、0. 536 mmol、収率 40%) を得た。

3 2 1 B のラセミ体をキラル分離に付し、3 2 1 B エナンチオマー 1 および 3 2 1 B エナンチオマー 2 を単一のエナンチオマーとして得た。エナンチオマー 1 ; $T_r = 3. 02$ 分およびエナンチオマー 2 ; $T_r = 3. 62$ 分 (方法 CR)

3 2 1 B エナンチオマー 1 (絶対立体化学は不明) (0. 12 g、0. 295 mmol、収率 22%) ; LC-MS 分析 ($C_{19}H_{28}F_2N_2O_4$ として) ; 理論値 : 386. 2、実測値 [M+H] : 387. 4 ; $T_r = 1. 14$ 分 (方法 BA)

3 2 1 B エナンチオマー 2 (絶対立体化学は不明) (0. 1 g、0. 241 mmol、収率 18%) ; LC-MS 分析 ($C_{19}H_{28}F_2N_2O_4$ として) ; 理論値 : 386. 2、実測値 [M+H] : 387. 4 ; $T_r = 1. 14$ 分 (方法 BA)

【0777】

3 2 1 C. メチル 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((2,2-ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

3 2 1 B エナンチオマー 1 (0. 05 g、0. 129 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中の脱気処理した溶液に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (0. 030 g、0. 155 mmol)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (7. 49 mg、0. 013 mmol)、炭酸セシウム (0. 063 g、0. 194 mmol) を添加し、続いてビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (3. 72 mg、6. 47 μ mol) を加えた。次に、その反応温度を 110 °C にまで上げ、密封した管中において終夜にわたって攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製品の 3 2 1 C (0. 05 g、0. 075 mmol、収率 58. 3%) を得た。その粗製品をさらに精製することなく適用した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{31}ClF_2N_2O_4$ として) ; 理論値 : 496. 1、実測値 [M+H] : 497. 3 ; $T_r = 1. 53$ 分 (方法 BA)

【0778】

実施例 3 2 1 エナンチオマー 1. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((2,2-ジフルオロエチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

3 2 1 C (0. 05 g、0. 101 mmol) の THF (1 mL)、MeOH (1 mL) および水 (1 mL) の混合液中溶液に、LiOH · H₂O (9. 64 mg、0. 402 mmol) を室温で添加し、2 時間攪拌した。揮発性物質を除去し、その粗製品の pH をクエン酸飽和溶液で約 2 に調整した。水層を DCM (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料を分取性 HPLC に付して精製し、実施例 3 2 1 エナンチオマー 1 (絶対立体化学は不明) (オフホワイト色の固体、0. 017 g、0. 035 mmol、収率 34. 6%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}ClF_2N_2O_4$ として) ; 理論値 : 482. 1、実測値 [M+H] : 483. 2 ; $T_r = 1. 165$ 分 (方法 BB) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7. 28 (d, J = 2. 40 Hz, 3 H)、7. 26 (d, J = 2. 40 Hz, 1 H)、7. 11-7. 09 (m, 3 H)、6. 79-6. 76 (m, 1 H)、6. 03-5. 59 (m, 1 H)、3. 81-3. 77 (m, 2 H)、4. 08-3. 40 (m, 4 H)、3. 22 (s, 3 H)、3. 19-3

10

20

30

40

50

． 1 0 (m, 3 H)、2. 9 9－2. 9 5 (m, 1 H)、2. 6 2－2. 6 0 (m, 1 H)
)、2. 3 3－2. 3 2 (m, 1 H)、1. 6 8－1. 6 5 (m, 2 H)、1. 4 3－1
 . 3 8 (m, 2 H)

【0779】

実施例 3 2 1 エナンチオマー 2. 3－(3－((4－クロロフェニル)アミノ)－4
 －((2, 2－ジフルオロエチル)(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル)アミノ)
 フェニル)－4－メトキシブタン酸

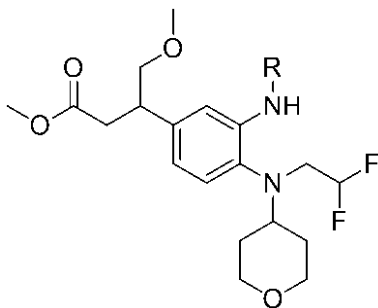
実施例 3 2 1 エナンチオマー 2 は、実施例 3 2 1 エナンチオマー 1 の合成について
 記載される手順に従って、3 2 1 B エナンチオマー 2 および 1－ブロモ－4－クロロベ
 ンゼンより調製した（絶対立体化学は不明）。LC－MS 分析（ $C_{24}H_{29}ClF_2N_2O_4$ として）；理論値：482. 1、実測値 [M+H]：483. 2； T_r ＝1. 17
 1 分（方法 BB）； ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 7. 28 (d, J ＝2. 40 Hz, 3 H)、7. 26 (d, J ＝2. 40 Hz, 1 H)、7. 11－7
 . 09 (m, 3 H)、6. 79－6. 76 (m, 1 H)、6. 03－5. 59 (m, 1 H)、3. 81－3. 77 (m, 2 H)、4. 08－3. 40 (m, 4 H)、3. 22 (s, 3 H)、3. 19－3. 10 (m, 3 H)、2. 99－2. 95 (m, 1 H)、2. 6
 2－2. 60 (m, 1 H)、2. 33－2. 32 (m, 1 H)、1. 68－1. 65 (m, 2 H)、1. 43－1. 38 (m, 2 H)

【0780】

実施例 3 2 2

（エナンチオマー 1）

【化 1 6 5】



【0781】

実施例 3 2 2 は、実施例 3 2 1 の合成について記載される手順に従って、3 2 1 B エ
 ナンチオマー 1 および対応するハライドを用いて調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 6 7】

実施例 番号	名称	R	T_r (分)	方法	(M+H)
322	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ) -4-((2, 2-ジフルオロエチル)(テト ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ ノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1. 237	O	474. 3

【0782】

実施例 3 2 3

（エナンチオマー 2）

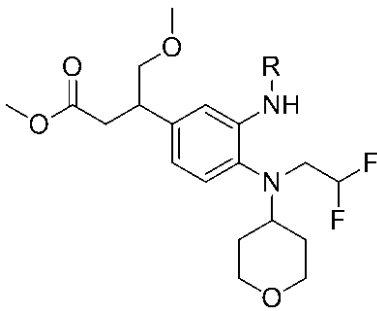
10

20

30

40

【化 1 6 6】



【0 7 8 3】

実施例 3 2 3 は、実施例 3 2 1 の合成について記載される手順に従って、3 2 1 B エナンチオマー 2 および対応するハライドを用いて調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 6 8】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
323	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2,2-ジフルオロエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.243	O	474.3

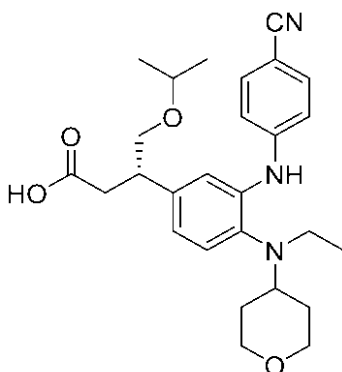
【0 7 8 4】

実施例 3 2 4

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸

【化 1 6 7】



【0 7 8 5】

3 2 4 A. (E)-メチル 4-イソプロポキシブター 2-エノエート

(E)-メチル 4-プロモブター 2-エノエート (10 g、55.9 mmol) の 2-プロパノール (50 mL) 中の攪拌した溶液に、酸化銀 (12.95 g、55.9 mmol) を室温で添加し、16 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、DCM (100 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製物をジエチルエーテル (200 mL) に溶かし、水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、3 2 4 A (無色の油、8 g、50.6 mmol、収率 91%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 6.95-6.89 (m, 1H)、6.03-5.98 (m, 1H)、4.12 (d, J=2.00 Hz, 2H)、3.60 (s

, 3 H)、3.59–3.32 (m, 1 H)、1.10 (d, $J = 4.40$ Hz, 6 H)
【0786】

324B. メチル (S)–3–(4–(エチル(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)アミノ)–3–ニトロフェニル)–4–イソプロポキシブタノエート

N–(4–(5,5–ジメチル–1,3,2–ジオキサボリナン–2–イル)–2–ニトロフェニル)–N–エチルテトラヒドロ–2H–ピラン–4–アミン(455C)(2 g、5.52 mmol)および324A(3.49 g、22.09 mmol)の1,4–ジオキサン(40 mL)中の攪拌し、アルゴンを泡立てた溶液に、水酸化ナトリウム(1.0 mol)(5.04 mL、5.04 mmol)および(R)–BINAP(0.172 g、0.276 mmol)を添加し、アルゴンでの通気を5分間続け、次にクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー(0.043 g、0.110 mmol)を添加し、アルゴンをさらに5分間泡立てた。反応混合物を密封した管中において50℃で2時間加熱した。次いで室温に冷却し、酢酸(0.284 mL、4.97 mmol)でクエンチさせ、それを5分間攪拌し、その後で酢酸エチル(200 mL)と水(100 mL)との間で分液処理した。水層を酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、324B(淡黄色の油、0.85 g、1.873 mmol、収率33.9%)を得た。LC–MS分析($C_{21}H_{32}N_2O_6$ として)；理論値：408.2、実測値[M+H]：409.6； $T_r = 1.46$ 分(方法AY)

10

20

【0787】

324C. メチル (S)–3–(3–アミノ–4–(エチル(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)アミノ)フェニル)–4–イソプロポキシブタノエート

324B(0.85 g、2.081 mmol)の酢酸エチル(15 mL)中の攪拌した溶液に、Pd/C(10%) (0.111 g、0.104 mmol)を注意して添加した。フラスコを、連続して、排気、次いで窒素でのバージに付し、その後で水素を用いて40 psiに3時間加圧した。反応混合物をセライト(登録商標)床に通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮してエナンチオマー混合物の324Cを得た。

324Cのエナンチオマー混合物(94:6)をキラル分離に付し、324C エナンチオマー1； $T_r = 4.39$ 分、324C エナンチオマー2； $T_r = 5.26$ 分(方法BK)を得た。

30

324C エナンチオマー1；(淡黄色の油、0.65 g、1.631 mmol、収率78.0%)、 $C_{21}H_{34}N_2O_4$ として；理論値：378.2、実測値[M+H]：379.5； $T_r = 1.39$ 分(方法AY)

【0788】

324D. メチル (S)–3–(3–((4–シアノフェニル)アミノ)–4–(エチル(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)アミノ)フェニル)–4–イソプロポキシブタノエート

324C エナンチオマー1(0.05 g、0.132 mmol)の2–プロパノール(2 mL)中のアルゴンで脱気処理した溶液に、4–ブロモベンズニトリル(0.029 g、0.159 mmol)、2–ジ–tert–ブチルホスフィノ–2',4',6'–トリイソプロピルビフェニル(5.61 mg、0.013 mmol)および酢酸カリウム(0.039 g、0.396 mmol)を加え、続いてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(6.05 mg、6.60 μ mol)を添加した。次に反応温度を100℃まで上げ、密封したバイアル中において16時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)中に注ぎ、EtOAc(2 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製品の324Dを得た。その粗材料を何らさらに精製することなく適用した。LC–MS分析($C_{28}H_{37}N_3O_4$ として)；理論値：479.2、実測値[M+H]：480.3； $T_r = 1.04$ 分(方法AY)

40

50

【0789】

実施例324 エナンチオマー1. (S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸

324D (0.03g、0.031mmol)のTHF (1mL)、MeOH (1mL)および水 (1mL)の混合液中溶液に、LiOH・H₂O (3.00mg、0.125mmol)を室温で添加し、16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、その粗製物のpHを1.5N HCl溶液で約2に調整した。水層をDCM (2x10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料を分取性HPLCに付して精製し、実施例324 エナンチオマー1 (オフホワイト色の固体、0.011g、0.022mmol)を得た。LC-MS分析 (C₂₇H₃₅N₃O₄として) ; 理論値 : 465.2、実測値 [M+H]⁺ : 466.4 ; T_r = 1.210分 (方法R) ; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H)、7.54 (d, J = 8.80Hz, 2H)、7.18-7.10 (m, 4H)、6.94-6.92 (m, 1H)、3.78-3.75 (m, 2H)、3.51-3.48 (m, 3H)、3.19-3.10 (m, 3H)、2.97-2.95 (m, 3H)、2.69-2.66 (m, 1H)、2.48-2.45 (m, 1H)、1.57-1.54 (m, 2H)、1.44-1.41 (m, 2H)、1.03 (t, J = 6.40Hz, 6H)、0.80 (t, J = 6.80Hz, 3H)

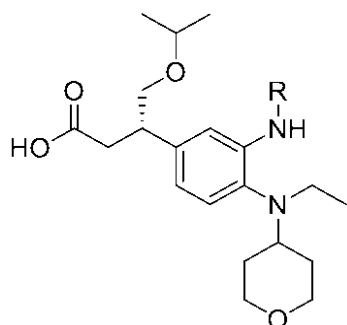
10

20

【0790】

実施例325～328
(エナンチオマー1)

【化168】

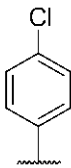
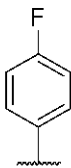
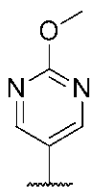
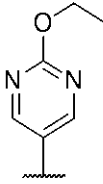


30

【0791】

実施例325～328は、実施例324の合成について記載される手順に従って、324C エナンチオマー1および対応するハライドを用いて調製した。

【表 6 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
325	(S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		2.204	O	475.1
326	(S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.751	O	459.4
327	(S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.603	R	473.1
328	(S)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.716	O	487.1

10

20

30

40

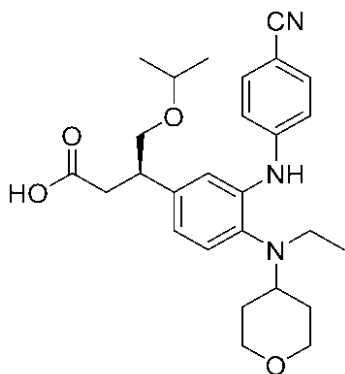
【0792】

実施例 329

(エナンチオマー 2)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸

【化 1 6 9】



10

【0793】

329A. メチル (R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4-イソプロポキシブタノエート

329Aは、S-BINAPおよび455Cを用い、324Bの合成について記載される手順に従って調製した。LC-MS分析 ($C_{21}H_{32}N_2O_6$ として)；理論値：408.2、実測値 $[M+H]$ ：409.6； $T_r = 1.46$ 分(方法AY)

【0794】

329B. メチル (R)-3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタノエート

20

329Bは、324Cの合成について記載される手順に従って、329Aを用いて調製した。

329Bのエナンチオマー混合物(6:94)をキラル分離に付し、329B エナンチオマー1； $T_r = 4.46$ 分、329B エナンチオマー2； $T_r = 5.18$ 分(方法BK)を得た。

329B エナンチオマー2；(淡黄色の油、0.67g、1.682mmol、収率68.7%)； $C_{21}H_{34}N_2O_4$ として；理論値：378.2、実測値 $[M+H]$ ：379.5； $T_r = 1.39$ 分(方法AY)

【0795】

329C. メチル (R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタノエート

30

329Cは、324Dの合成について記載される手順に従って、329B エナンチオマー2および4-ブロモベンズニトリルを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{28}H_{37}N_3O_4$ として)；理論値：479.2、実測値 $[M+H]$ ：480.3； $T_r = 1.04$ 分(方法AY)

【0796】

実施例329 エナンチオマー2. (R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸

40

実施例329 エナンチオマー2は、実施例324 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、329Cを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{35}N_3O_4$ として)；理論値：465.2、実測値 $[M+H]$ ：466.4； $T_r = 1.218$ 分(方法R)； ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H)、7.54 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.18-7.10 (m, 4H)、6.94-6.92 (m, 1H)、3.78-3.75 (m, 2H)、3.51-3.48 (m, 3H)、3.19-3.10 (m, 3H)、2.97-2.95 (m, 3H)、2.69-2.66 (m, 1H)、2.48-2.45 (m, 1H)、1.57-1.54 (m, 2H)、1.44-1.41 (m, 2H)、1.03 (t, $J = 6.40$ Hz, 6H)、0.80 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H)

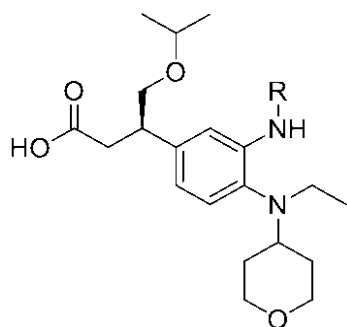
50

【0797】

実施例 330～333

(エナンチオマー 2)

【化 170】

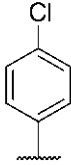
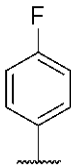
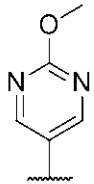
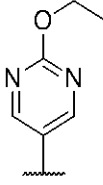


10

【0798】

実施例 330～333 は、実施例 329 の合成について記載される手順に従って、329 B エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表 7 0】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
330	(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		2.213	O	475.1
331	(R)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.758	O	459.4
332	(R)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.600	O	473.1
333	(R)-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.741	O	487.1

【0799】

実施例 334

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

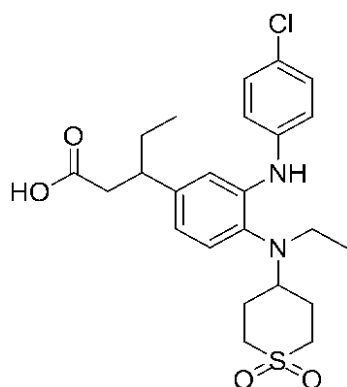
10

20

30

40

【化 171】



10

【0800】

334 A. N-エチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

ジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン(6.0g、51.6mmol)およびエタンアミン(28.4mL、56.8mmol)の窒素下にある乾燥THF(50mL)-MeOH(50mL)中の攪拌した溶液に、モレキュラーシーブ(5.0g)を添加した。反応物を室温で終夜攪拌した。該反応物を0℃に冷却し、NaBH₄(5.86g、155mmol)で10分間にわたって少しずつ処理した。次に反応物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮して半固形物を得た。これにNaHCO₃飽和水溶液(200mL)を添加し、この混合物を終夜攪拌した。得られた混合物をEtOAc(400mL)と水(100mL)との間で分液処理した。有機抽出液をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮してN-エチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン(6.5g、44.7mmol、収率87%)を淡黄色の液体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 2.63-2.72(m, 6H)、2.41-2.50(m, 1H)、2.13-2.20(m, 2H)、1.45-1.52(m, 2H)、1.09(t, J=7.2Hz, 3H)

20

【0801】

334 B. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ペンタノエート(443B)(0.5g、1.959mmol)、334A(0.427g、2.94mmol)、DIEA(1.026mL、5.88mmol)のNMP(5mL)中の攪拌した溶液を室温で10分間攪拌した。反応物を135℃に加熱し、48時間維持した。反応混合物を水(50mL)中に注ぎ、EtOAc(2x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗試料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルおよび溶離液として石油エーテル中0-10%EtOAcを用いる)に付して精製した。化合物含有のフラクションを蒸発させて334B(黄色の油、0.5g、0.788mmol、収率40.2%)を得た。LC-MS分析(C₁₉H₂₈N₂O₄Sとして)；理論値：380.1、実測値[M+H]：381.5；T_r=1.63分(方法AY)

30

40

【0802】

334 C. メチル 3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

334B(0.4g、0.631mmol)の0℃に冷却したアセトニトリル(2mL)および水(1.538mL)中溶液に、オキソン(登録商標)(1.163g、1.892mmol)を、続いて炭酸水素ナトリウム(0.530g、6.31mmol)を添加した。次に反応物を室温までゆっくりと加温させ、2時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)中に注ぎ、EtOAc(2x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルおよび溶離液として石油エーテル中0-50

50

% EtOAcを用いる)に付して精製した。化合物含有のフラクションを蒸発させて334C(黄色の油、0.25g、0.576mmol、収率91%)を得た。LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_6S$ として);理論値:412.1、実測値[M+H]:413.5; $T_r = 0.87$ 分(方法BC)

【0803】

334D. メチル 3-(3-アミノ-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

334C(0.35g、0.848mmol)の酢酸エチル(10mL)中の攪拌した溶液に、Pd/C(10%)(0.045g、0.042mmol)を注意して添加した。フラスコを、連続して、排気および窒素でのバージに付し、その後で水素を用いて40psiに3時間加圧した。反応混合物をセライト(登録商標)床に通して濾過し、メタノール(50mL)で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して粗化合物の334D(0.28g、0.695mmol、収率80%)を得た。

334Dのラセミ体をキラル分離に付し、単一のエナンチオマーとして334D エナンチオマー1および334D エナンチオマー2を得た。エナンチオマー1; $T_r = 3.56$ 分およびエナンチオマー2; $T_r = 5.87$ 分(方法BT)

334D エナンチオマー1(絶対立体化学は不明)(0.14g、0.348mmol、収率41%);LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_4S$ として);理論値:382.1、実測値[M+H]:383.5; $T_r = 0.55$ 分(方法BC)

334D エナンチオマー2(絶対立体化学は不明)(0.135g、0.335mmol、収率40%);LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_4S$ として);理論値:382.1、実測値[M+H]:383.5; $T_r = 0.55$ 分(方法BC)

【0804】

334E. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

334D エナンチオマー1(0.025g、0.065mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)中のアルゴンで脱気処理に付した溶液に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン(0.015g、0.078mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(7.56mg、0.013mmol)、炭酸セシウム(0.064g、0.196mmol)を添加し、続いてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(3.76mg、6.54μmol)を加えた。次に、その反応温度を密封した容器中で16時間にわたって110℃に上げた。反応混合物をセライト(登録商標)プラグに通して濾過し、該プラグをEtOAc(2x20mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗製物の334E(0.03g、0.030mmol、収率46.5%)を得た。その粗製物をさらに精製することなく利用した。LC-MS分析($C_{25}H_{33}ClN_2O_4S$ として);理論値:492.1、実測値[M+H]:493.5; $T_r = 1.72$ 分(方法AY)

【0805】

実施例334 エナンチオマー1. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

334E(0.04g、0.081mmol)のTHF(1mL)、MeOH(1mL)および水(1mL)の混合液中溶液に、LiOH·H₂O(7.77mg、0.325mmol)を室温で添加し、16時間攪拌した。揮発性物質を除去し、その粗製物のpHを1.5N HCl溶液で約2に調整した。水層をDCM(2x10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。その粗化合物を分取性HPLCに付して精製し、実施例334 エナンチオマー1(絶対立体化学は不明)(オフホワイト色の固体、0.011g、0.023mmol、収率32.8%)を得た。LC-MS分析($C_{24}H_{31}ClN_2O_4S$ として);

理論値：478.1、実測値 $[M+H]$ ：479.2； $T_r = 1.813$ 分（方法R）； ^1H NMR（400 MHz、MeOD） δ 7.27–7.24（m, 2H）、7.19–7.10（m, 4H）、6.77（dd, $J = 1.60$ 、8.20 Hz, 1H）、3.28–3.26（m, 1H）、3.14–3.07（m, 4H）、3.01–2.98（m, 3H）、2.63–2.62（m, 1H）、2.54–2.50（m, 1H）、2.22–2.17（m, 4H）、1.72–1.69（m, 1H）、1.72–1.56（m, 1H）、0.95（t, $J = 7.60$ Hz, 3H）、0.83（t, $J = 7.20$ Hz, 3H）

【0806】

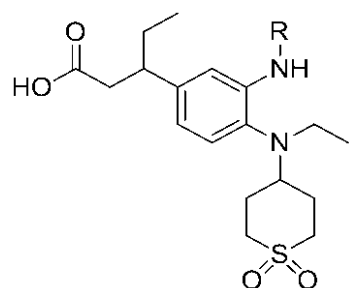
実施例 334 エナンチオマー 2. 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（（1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）（エチル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

実施例 334 エナンチオマー 2 は、実施例 334 エナンチオマーの合成について記載される手順に従って、化合物 334D エナンチオマー 2 および 1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用いて調製した（絶対立体化学は不明）。LC-MS 分析（ $C_{24}H_{31}ClN_2O_4S$ として）；理論値：478.1、実測値 $[M+H]$ ：479.2； $T_r = 1.812$ 分（方法R）； ^1H NMR（400 MHz、MeOD） δ 7.27–7.24（m, 2H）、7.19–7.10（m, 4H）、6.77（dd, $J = 1.60$ 、8.20 Hz, 1H）、3.28–3.26（m, 1H）、3.14–3.07（m, 4H）、3.01–2.98（m, 3H）、2.63–2.62（m, 1H）、2.54–2.50（m, 1H）、2.22–2.17（m, 4H）、1.72–1.69（m, 1H）、1.72–1.56（m, 1H）、0.95（t, $J = 7.60$ Hz, 3H）、0.83（t, $J = 7.20$ Hz, 3H）

【0807】

実施例 335 および 336
（エナンチオマー 1）

【化172】



【0808】

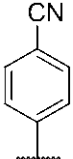
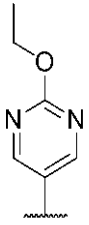
実施例 335 および 336 は、334D エナンチオマー 1 および対応するハライドを用い、実施例 334 エナンチオマー 1 について記載される手順に従って調製した（絶対立体化学は不明）。

10

20

30

【表 7 1】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
335	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.518	O	470.2
336	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		0.74	BC	491.5

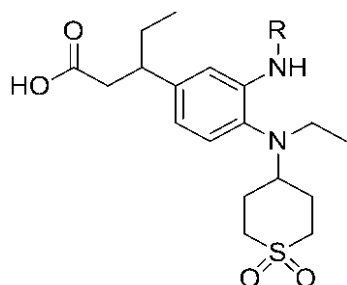
10

【0809】

20

実施例 337 および 338
(エナンチオマー 2)

【化 173】

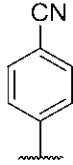
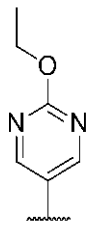


30

【0810】

実施例 337 および 338 は、334D エナンチオマー 2 および対応するハライドを用い、実施例 334 エナンチオマー 2 の合成について記載される手順に従って調製した(絶対立体化学は不明)。

【表 7 2】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
337	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.549	O	470.2
338	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		0.74	BC	491.5

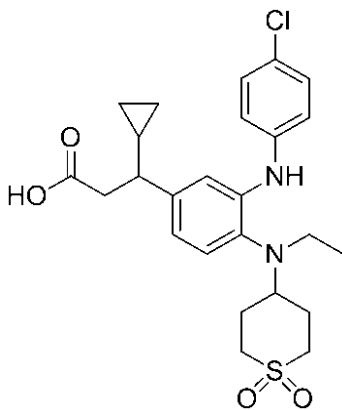
【0811】

実施例 339

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸

【化 174】



【0812】

339A. N-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン

4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5 g、22.73 mmol) の室温での NMP (15 mL) 中溶液に、334A (4.95 g、34.1 mmol) を加え、続いて DIPEA (7.94 mL、45.5 mmol) を添加した。反応物を密封し、130℃で16時間加熱した。反応混合物を水 (50 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、339A (赤色の油、5.2 g、14.31 mmol、収率 63.0%) を得た。LC-MS 分析 (C₁₃H₁₇BrN₂O₂S として) ; 理論値 : 344.2、実測値 [M+H]⁺ : 347.1 ; T_r = 1.66 分 (方法 AY)

【0813】

339B. N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン
339A (5 g、14.48 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(4.25 g、18.83 mmol)および酢酸カリウム(4.26 g、43.4 mmol)の密封可能なフラスコ中の室温でのDMSO(50 mL)中混合物をアルゴンで20分間バージし、その後でPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物(0.355 g、0.434 mmol)を添加し、該フラスコを密封し、該反応物を80℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(500 mL)中に注ぎ、EtOAc(2x250 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、339B(赤色の油、4.5 g、10.71 mmol、収率73.9%)を得た。LC-MS分析(C₁₈H₂₇BN₂O₄Sとして)；理論値：378.2、実測値[M+H]：311.2(親ボロン酸についての分子量)；T_r=1.22分(方法AY)

10

【0814】

339C. メチル 3-シクロプロピル-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)プロパノエート
339B(2 g、5.29 mmol)および(E)-メチル 3-シクロプロピルアクリラート(33C)(2.001 g、15.86 mmol)の1,4-ジオキサン(40 mL)中の攪拌し、アルゴンを泡立てた溶液に、水酸化ナトリウム(1.0モル)(4.83 mL、4.83 mmol)を添加し、アルゴンでの通気を5分間続け、次にクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.052 g、0.106 mmol)を添加し、アルゴンをさらに5分間泡立てた。反応混合物を密封した管中にて50℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸(0.272 mL、4.76 mmol)でクエンチさせ、それを5分間攪拌し、その後で酢酸エチル(100 mL)と水(50 mL)の間で分液処理した。水層を酢酸エチル(2x100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗試料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、339C(黄色の油、1.43 g、3.28 mmol、収率62.0%)を得た。LC-MS分析(C₂₀H₂₈N₂O₄Sとして)；理論値：392.1、実測値[M+H]：393.3；T_r=1.56分(方法AY)

20

30

【0815】

339D. メチル 3-シクロプロピル-3-(4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)プロパノエート
339C(1.43 g、3.64 mmol)のアセトニトリル(15 mL)および水(11.54 mL)中溶液を0℃に冷却し、オキソン(登録商標)(6.72 g、10.93 mmol)で、続いて炭酸水素ナトリウム(3.06 g、36.4 mmol)で処理した。次に該反応物を室温に、あでゆっくりと加温させ、2時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)中に注ぎ、EtOAc(2x100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗試料をフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、339D(黄色の油、1 g、2.238 mmol、収率61.4%)を得た。LC-MS分析(C₂₀H₂₈N₂O₆Sとして)；理論値：424.1、実測値[M+H]：425.2；T_r=1.22分(方法AY)

40

【0816】

339E. メチル 3-(3-アミノ-4-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート
339D(0.9 g、2.120 mmol)の酢酸エチル(20 mL)中の攪拌した溶

50

液に、Pd/C (10%) (0.113 g、0.106 mmol) を注意して添加した。フラスコを、連続して、排気および窒素でのバージに付し、その後で水素を用いて 40 psi に 3 時間加圧した。反応混合物をセライト (登録商標) 床に通して濾過し、メタノール (50 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して粗化合物 339E (0.7 g、1.686 mmol、収率 80%) を得た。

339E のラセミ体をキラル分離に供し、339E エナンチオマー 1 および 339E エナンチオマー 2 を単一のエナンチオマーとして得た (方法 BS)。エナンチオマー 1 ; $T_r = 3.92$ 分およびエナンチオマー 2 ; $T_r = 5.53$ 分 (方法 BS)

339E エナンチオマー 1 (絶対立体化学は不明) (0.35 g、0.843 mmol、収率 40%) ; LC-MS 分析 ($C_{20}H_{30}N_2O_4S$ として) ; 理論値 : 394.5、実測値 [M+H] : 395.4 ; $T_r = 1.24$ 分 (方法 AY)

339E エナンチオマー 2 (絶対立体化学は不明) (0.35 g、0.843 mmol、収率 40%)、LC-MS 分析 ($C_{20}H_{30}N_2O_4S$ として) ; 理論値 : 394.5、実測値 [M+H] : 395.4 ; $T_r = 1.24$ 分 (方法 AY)

【0817】

339F. メチル 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

339E エナンチオマー 1 (0.05 g、0.127 mmol) の 1,4-ジオキサソ (2 mL) 中のアルゴンで脱気処理に付された溶液に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (0.029 g、0.152 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (7.33 mg、0.013 mmol)、炭酸セシウム (0.062 g、0.190 mmol) を、続いてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (3.64 mg、6.34 μ mol) を添加した。次にその反応温度を 110°C まで上げ、密封した管中で終夜攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 339F (淡黄色の油、0.06 g、0.095 mmol、収率 80%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{33}ClN_2O_4S$ として) ; 理論値 : 504.1、実測値 [M+H] : 505.3 ; $T_r = 1.52$ 分 (方法 AY)

【0818】

実施例 339 エナンチオマー 1. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノ酸

339F (0.05 g、0.099 mmol) の THF (1 mL)、MeOH (1 mL) および水 (1 mL) の混合液中溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (9.48 mg、0.396 mmol) を室温で添加し、16 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、その粗製品の pH を 1.5 N HCl 溶液で約 2 調整した。水層を DCM (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製物を分取性 HPLC に付して精製し、実施例 339 エナンチオマー 1 (絶対立体化学は不明) (オフホワイト色の固体、0.033 g、0.066 mmol、収率 66.5%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{31}ClN_2O_4S$ として) ; 理論値 : 490.169、実測値 [M+H] : 491.0 ; $T_r = 1.855$ 分 (方法 O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.42 (s, 1H)、7.27 (d, J = 8.80 Hz, 2H)、7.16-7.10 (m, 4H)、6.81-6.79 (m, 1H)、3.29-3.21 (m, 2H)、3.18-3.13 (m, 2H)、3.09-2.94 (m, 4H)、2.28-2.26 (m, 1H)、2.23-2.21 (m, 1H)、2.15-2.06 (m, 2H)、1.96-1.94 (m, 2H)、1.02-0.96 (m, 1H)、0.85 (t, J = 7.20 Hz, 3H)、0.49-0.39 (m, 2H)、0.24-0.13 (m, 2H)

【0819】

実施例 339 エナンチオマー 2. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) (エチル) アミノ) フェニル) -3-シクロプロピルプロパン酸

実施例 339 エナンチオマー 2 は、339E エナンチオマー 2 および 1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用い、実施例 339 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って調製した (絶対立体化学は不明)。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{31}ClN_2O_4S$ として) ; 理論値: 490.169、実測値 $[M+H]^+$: 491.0; $T_r = 1.835$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.42 (s, 1H)、7.27 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.16-7.10 (m, 4H)、6.81-6.79 (m, 1H)、3.29-3.21 (m, 2H)、3.18-3.13 (m, 2H)、3.09-2.94 (m, 4H)、2.28-2.26 (m, 1H)、2.23-2.21 (m, 1H)、2.15-2.06 (m, 2H)、1.96-1.94 (m, 2H)、1.02-0.96 (m, 1H)、0.85 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.49-0.39 (m, 2H)、0.24-0.13 (m, 2H)

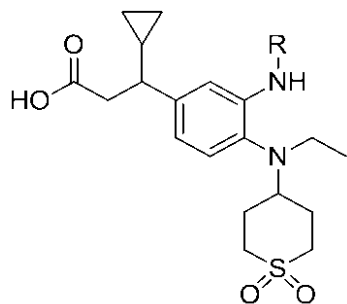
10

【0820】

実施例 340~343

(エナンチオマー 1)

【化 175】



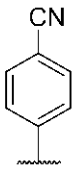
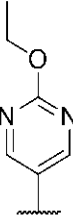
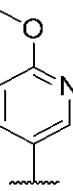
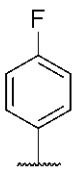
20

【0821】

実施例 340~343 は、実施例 339 の合成について記載される手順に従って、339E エナンチオマー 1 および対応するハライドを用いて調製した (絶対立体化学は不明)。

30

【表 7 3】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
340	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.567	O	482.1
341	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.468	O	503.0
342	3-シクロプロピル-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.312	O	488.3
343	3-シクロプロピル-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.494	O	475.2

【0822】

実施例 344 ~ 347

(エナンチオマー 2)

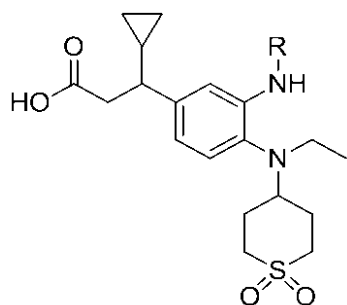
10

20

30

40

【化 1 7 6】



【 0 8 2 3】

10

実施例 3 4 4～3 4 7 は、実施例 3 3 9 の合成について記載される手順に従って、3 3 9 E エナンチオマー 2 および対応するハライドを用いて調製した（絶対立体化学は不明）。

【表 7 4】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
344	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.571	O	482.1
345	3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-イソプロポキシブタン酸		1.462	O	503.1
346	3-シクロプロピル-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.407	O	488.1
347	3-シクロプロピル-3-(4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)プロパン酸		1.499	O	475.2

20

30

40

【 0 8 2 4】

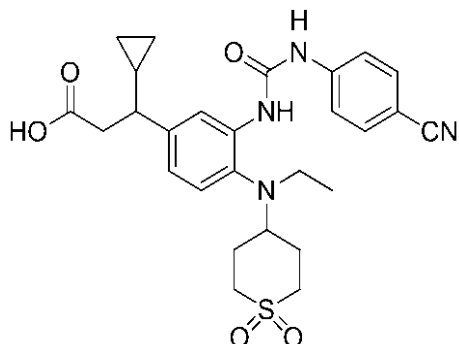
50

実施例 348

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

【化 177】



10

【0825】

348A. メチル 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

339E エナンチオマー 1 (0.025 g、0.063 mmol) の THF (1 mL) 中溶液に、4-イソシアナトベンズニトリル (10.96 mg、0.076 mmol) を窒素下で添加した。次に反応物を室温で 16 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物の 348A (0.03 g、0.050 mmol、収率 79%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{28}H_{34}N_4O_5S$ として)；理論値：538.2、実測値 $[M+H]$ ：539.3； $T_r = 1.26$ 分 (方法 A Y)

20

【0826】

実施例 348 エナンチオマー 1. 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

348A (0.025 g、0.046 mmol) の THF (1 mL)、MeOH (1 mL) および水 (1 mL) の混合液中溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (4.45 mg、0.186 mmol) を室温で添加し、16 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、その粗製物の pH を 1.5 N HCl 溶液で約 2 に調整した。水層を DCM (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製物を分取性 HPLC に付して精製し、実施例 348 エナンチオマー 1 (絶対立体化学は不明) (オフホワイト色の固体、0.005 g、9.53 μ mol、20.3%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{32}N_4O_5S$ として)；理論値：524.2、実測値 $[M+H]$ ：525.1； $T_r = 1.454$ 分 (方法 O)；¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.16 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、7.74–7.67 (m, 4H)、7.19 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、6.93–6.91 (m, 1H)、3.23–3.14 (m, 3H)、3.07–3.01 (m, 4H)、2.64–2.57 (m, 2H)、2.30–2.24 (m, 3H)、1.91–1.86 (m, 2H)、1.01–0.99 (m, 1H)、0.83 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.55–0.35 (m, 2H)、0.25–0.14 (m, 2H)

30

40

【0827】

348B. メチル 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

348B は、348A の合成について記載される手順に従って、339E エナンチオ

50

マー 2 を用いて調製した。LC-MS 分析 ($C_{28}H_{34}N_4O_5S$ として) ; 理論値 : 538.2、実測値 $[M+H]^+$: 539.3 ; $T_r = 1.26$ 分 (方法 A Y)

【0828】

実施例 348 エナンチオマー 2. 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(エチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

実施例 348 エナンチオマー 2 は、実施例 348 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、384B を用いて調製した (絶対立体化学は不明)。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{32}N_4O_5S$ として) ; 理論値 : 524.2、実測値 $[M+H]^+$: 525.1 ; $T_r = 1.454$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6 ppm) δ 10.06 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.16 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、7.74-7.67 (m, 4H)、7.19 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、6.93-6.91 (m, 1H)、3.23-3.14 (m, 3H)、3.07-3.01 (m, 4H)、2.64-2.57 (m, 2H)、2.30-2.24 (m, 3H)、1.91-1.86 (m, 2H)、1.01-0.99 (m, 1H)、0.83 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.55-0.35 (m, 2H)、0.25-0.14 (m, 2H)

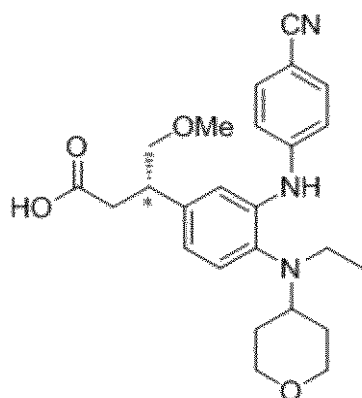
【0829】

実施例 349

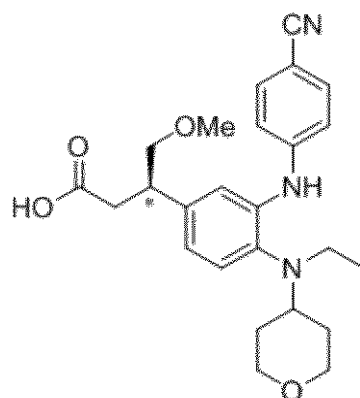
(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化178】



エナンチオマー 1



エナンチオマー 2

【0830】

349A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

テフロン製キャップを取り付けた圧力管に、455C (5.5 g、15.18 mmol) および 1,4-ジオキサン (60 ml) を添加し、続いて水酸化ナトリウム (13.67 ml、13.67 mmol) を加えた。そこに 15 分間にわたってアルゴン気体を通し、次に (E)-メチル 4-メトキシブタ-2-エノエート (5.3 g、40.7 mmol) およびクロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.374 g、0.759 mmol) を添加した。そこにさらにアルゴンを 5 分間にわたって通した。反応物をスクリー式キャップで栓をし、50 °C で 3 時間加熱した。該反応混合物に、酢酸 (0.869 mL) を添加し、続いて水 (100 mL) を加え、それを酢酸エチル (3 x 100 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、濃縮して粗製物を得、それをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中酢酸エチル (0-20%) を溶離液として用いる) を介して精製し、349A (橙色の油、5

． 25 g、12.75 mmol、収率84%)を得た。LC-MS分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_6$ として)；理論値：380.195、実測値 [M+H]⁺：381.2；T_r=3.009分 (方法U)

【0831】

349B. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

349A (4.2 g、11.04 mmol)の酢酸エチル(40 mL)中溶液を排気および窒素でのパージに3回供した。次にPd/C (0.47 g、0.442 mmol)を窒素雰囲気下で注意して添加し、その懸濁液を室温で4時間水素添加(60 psi、オートクレーブ)に供した。その懸濁液をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル(200 mL)ですすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮してラセミ体の349B(褐色の油、3.5 g、9.97 mmol、収率90%)を得た。LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として)；理論値：350.221、実測値 [M+H]⁺：351.2；T_r=2.4分 (方法U)

ラセミ体の349BをキラルSFC分離に付し、349B エナンチオマー1；T_r=2.92分 (方法BZ)および349B エナンチオマー2；T_r=3.76分 (方法BZ)を単一のエナンチオマーとして得た。

349B エナンチオマー1(褐色の油、1.5 g、4.24 mmol、収率38.4%)；LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として)；理論値：350.221、実測値 [M+H]⁺：351.2；T_r=2.414分 (方法U)

349B エナンチオマー2(褐色の油、1.5 g、4.24 mmol、収率38.4%)；LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として)；理論値：350.221、実測値 [M+H]⁺：351.2；T_r=2.304分 (方法U)

【0832】

349C. メチル (S)-3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

349B エナンチオマー1 (1.5 g、4.28 mmol)の1,4-ジオキサン(15 mL)中溶液に、密封した管中にて、4-ブロモベンゾニトリル(0.935 g、5.14 mmol)、キサントロス(0.248 g、0.428 mmol)、Cs₂CO₃(4.18 g、12.84 mmol)を添加した。次にアルゴンを10分間パージし、続いてビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0.123 g、0.214 mmol)を添加した。アルゴンを再びさらに5分間パージした。反応混合物を108℃で6時間加熱した。反応混合物を室温にまで冷却させ、減圧下で濃縮して褐色の残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル(0-30%))を溶離液として用いる)に付して精製し、349C エナンチオマー1(明黄色の半固形物、1.6 g、3.40 mmol、収率79%)を得た。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_4$ として)；理論値：451.247、実測値 [M+H]⁺：452.5；T_r=1.46分 (方法AY)

【0833】

実施例349 エナンチオマー1. (S)-3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

349C (130 mg、0.288 mmol)のメタノール(2 mL)、水(2 mL)およびTHF(2 mL)中の攪拌した溶液に、LiOH(27.6 mg、1.152 mmol)を添加し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水溶液をクエン酸飽和溶液で酸性(pH約4-5)にした。水溶液を酢酸エチル(3x20 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、濾過し、濃縮して褐色の残渣を得た。その残渣を分取性HPLCに付して精製し、実施例349 エナンチオマー1(単結晶x線結晶構造解析により絶対的立体化学が「S」と確認された)(オフホワイト色の固体、74 m

g、0.169 mmol、収率58.6%)を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}N_3O_4$ として) ; 理論値: 437.231、実測値 $[M+H]^+$: 438.2; $T_r = 1.4648$ 分(方法U); ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) δ 7.52-7.54 (m, 2H)、7.30 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H)、7.17-7.21 (m, 3H)、6.93-6.96 (m, 1H)、3.84-3.88 (m, 2H)、3.53-3.57 (m, 2H)、3.22-3.34 (m, 5H)、3.00-3.09 (m, 3H)、2.77-2.78 (m, 1H)、2.57-2.59 (m, 1H)、1.69-1.72 (m, 2H)、1.51-1.54 (m, 2H)、0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【0834】

実施例349 エナンチオマー2. (R)-3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

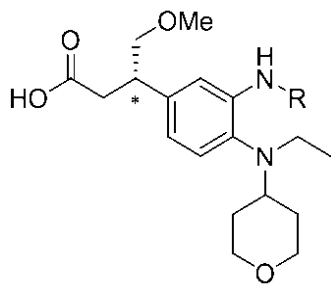
実施例349 エナンチオマー2は、実施例349 エナンチオマー2の合成について記載される手順に従って、349B エナンチオマー2および4-プロモベンゾニトリルを用いて調製した(実施例349 エナンチオマー1から推測される絶対立体化学)。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}N_3O_4$ として) ; 理論値: 437.231、実測値 $[M+H]^+$: 438.2; $T_r = 1.464$ 分(方法U); ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) δ 7.51-7.55 (m, 2H)、7.30 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H)、7.17-7.21 (m, 3H)、6.94-6.96 (m, 1H)、3.84-3.88 (m, 2H)、3.53-3.57 (m, 2H)、3.22-3.34 (m, 5H)、2.99-3.07 (m, 3H)、2.75-2.76 (m, 1H)、2.56-2.57 (m, 1H)、1.69-1.72 (m, 2H)、1.50-1.53 (m, 2H)、0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【0835】

実施例350~386

(エナンチオマー1)

【化179】



【0836】

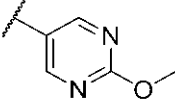
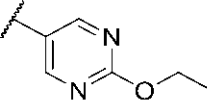
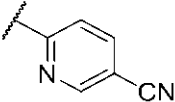
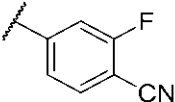
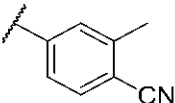
実施例350~386は、実施例349の合成について記載される手順に従って、349B エナンチオマー1および対応するアリールブロミドを用いて調製した。

10

20

30

【表 7 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) (方法O)	[M+H] ⁺
350	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.297	445.2
351	(S)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.418	459.2
352	(S)-3-(3-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.168	439.3
353	(S)-3-(3-((4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.349	456.3
354	(S)-3-(3-((4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.39	452.3

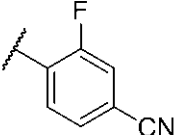
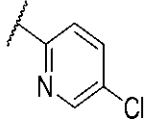
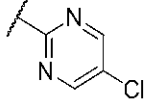
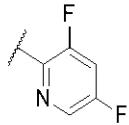
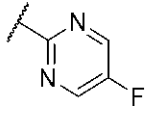
10

20

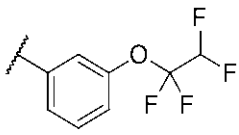
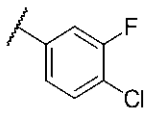
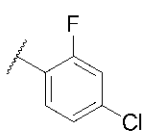
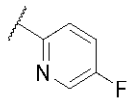
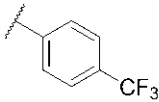
30

40

【表 7 6】

355	(S)-3-(3-((4-シアノ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.406	456.3
356	(S)-3-(3-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.657	448.1
357	(S)-3-(3-((5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.581	449.0
358	(S)-3-(3-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.443	450.3
359	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.164	433.3

【表 77】

360	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.712	529.4
361	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.643	465.3
362	(S)-3-(3-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.697	465.3
363	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.226	432.3
364	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.698	481.3

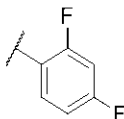
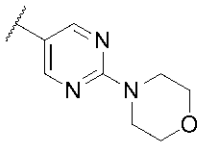
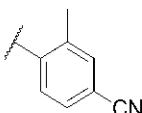
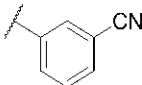
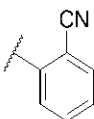
10

20

30

40

【表 7 8】

365	(S)-3-(3-((2,4-ジフルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.545	449.3
366	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.21	500.4
367	(S)-3-(3-((4-シアノ-2-メチルフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.436	452.3
368	(S)-3-(3-((3-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.348	438.3
369	(S)-3-(3-((2-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.335	438.3

【0838】

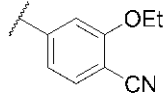
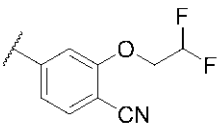
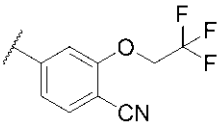
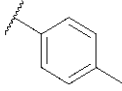
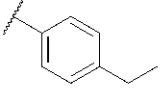
10

20

30

40

【表 7 9】

370	(S)-3-(3-((4-シアノ-3-エトキシフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.439	482.4
371	(S)-3-(3-((4-シアノ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.431	518.4
372	(S)-3-(3-((4-シアノ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.536	536.3
373	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(p-トリルアミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.804	427.3
374	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.96	441.3

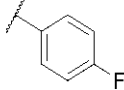
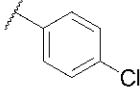
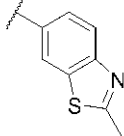
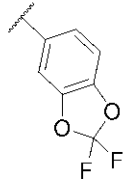
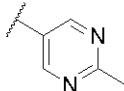
10

20

30

40

【表 80】

375	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.689	431.2
376	(S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.831	447.2
377	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.603	484.2
378	(S)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.940	493.2
379	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.188	429.2

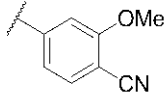
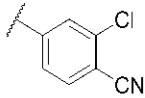
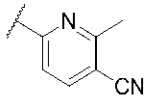
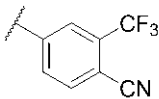
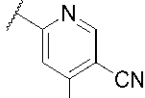
10

20

30

40

【表 8 1】

380	(S)-3-(3-((4-シアノ-3-エトキシフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.528	468.1
381	(S)-3-(3-((3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.627	472.0
382	(S)-3-(3-((5-シアノ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.459	453.0
383	(S)-3-(3-((4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.701	506.1
384	(S)-3-(3-((5-シアノ-4-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.451	453.1

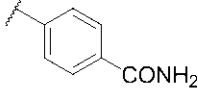
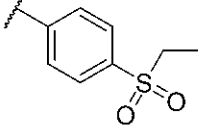
10

20

30

40

【表 8 2】

385	(S)-3-(3-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.029	456.8
386	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-(エチルスルホニル)フェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.390	505.1

10

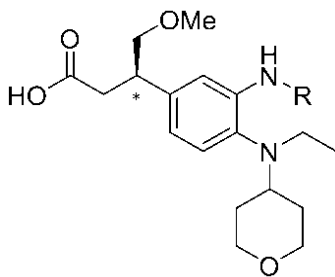
【0840】

実施例 387 ~ 421

20

(エナンチオマー 2)

【化 180】

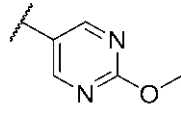
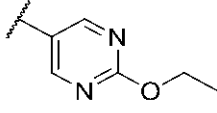
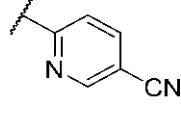
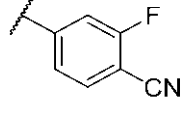
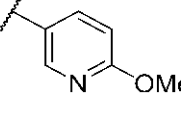
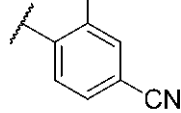


30

【0841】

実施例 387 ~ 421 は、実施例 349 の合成について記載される手順に従って、349 B エナンチオマー 2 および対応するアリールブロミドを用いて調製した。

【表 8 3】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) (方法O)	[M+H] ⁺
387	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.300	445.2
388	(R)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.420	459.2
389	(R)-3-(3-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.422	439.2
390	(R)-3-(3-((4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.551	456.1
391	(R)-3-(3-((4-シアノ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.266	444.3
392	(R)-3-(3-((4-シアノ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.622	456.1

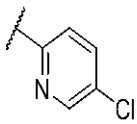
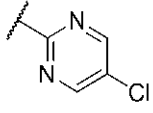
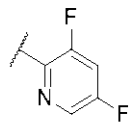
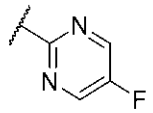
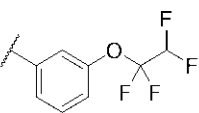
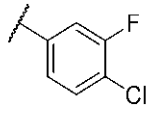
10

20

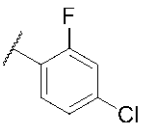
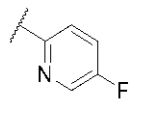
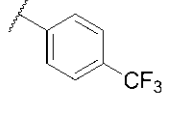
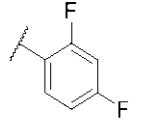
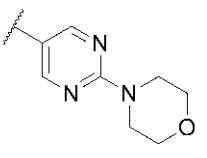
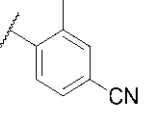
30

40

【表 8 4】

393	(R)-3-(3-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.672	448.1
394	(R)-3-(3-((5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.567	449.1
395	(R)-3-(3-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.704	450.1
396	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.212	433.3
397	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.994	529.1
398	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.913	465.0

【表 8 5】

399	(R)-3-(3-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.969	465.0
400	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.470	432.1
401	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.964	481.1
402	(R)-3-(3-((2,4-ジフルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.580	449.3
403	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.248	500.4
404	(R)-3-(3-((4-シアノ-2-メチルフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.682	452.1

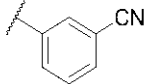
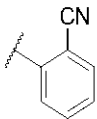
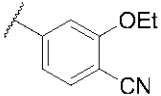
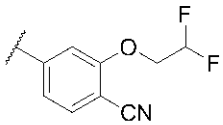
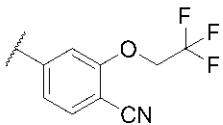
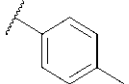
10

20

30

40

【表 8 6】

405	(R)-3-(3-((3-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.382	438.3
406	(R)-3-(3-((2-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.362	438.3
407	(R)-3-(3-((4-シアノ-3-エトキシフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.454	482.4
408	(R)-3-(3-((4-シアノ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.445	518.4
409	(R)-3-(3-((4-シアノ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.536	536.3
410	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(p-トリルアミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.602	427.3

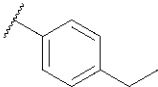
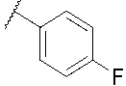
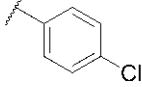
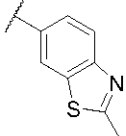
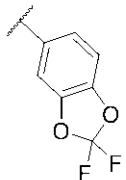
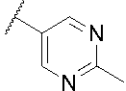
10

20

30

40

【表 8 7】

411	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.739	441.4
412	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.478	431.3
413	(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.627	447.3
414	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.392	484.3
415	(R)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.724	493.3
416	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.509	429.3

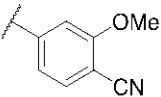
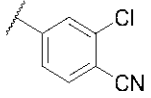
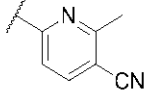
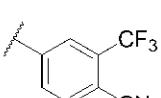
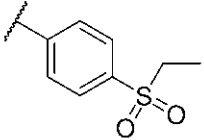
10

20

30

40

【表 8 8】

417	(R)-3-(3-((4-シアノ-3-メトキシフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.509	468.1
418	(R)-3-(3-((3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.627	472.0
419	(R)-3-(3-((5-シアノ-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.466	453.0
420	(R)-3-(3-((4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.710	506.1
421	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-(エチルスルホニル)フェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.404	505.1

10

20

30

40

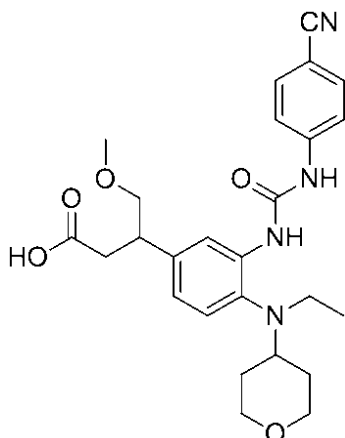
【0844】

実施例 422

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 1 8 1】



10

【0 8 4 5】

4 2 2 A. メチル (S) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタノエート

3 4 9 B エナンチオマー 1 (1 0 0 m g、0. 2 8 5 m m o l) の D C M (5 m L) 中の攪拌した溶液に、4 - イソシアナトベンゾニトリル (4 9. 4 m g、0. 3 4 2 m m o l) を室温で添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。その粗材料をメタノールより再結晶させ、4 2 2 A (オフホワイト色の固体、1 0 4 m g、0. 2 1 0 m m o l、収率 7 3. 7 %) を得た。L C - M S 分析 ($C_{27}H_{34}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 4 9 4. 2 5 3、実測値 $[M+H]^+$: 4 9 5. 5 ; $T_r = 1. 3$ 3 分 (方法 A Y)

20

【0 8 4 6】

実施例 4 2 2 エナンチオマー 1. (S) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

4 2 2 A (1 0 0 m g、0. 2 0 2 m m o l) の M e O H (5 m L)、水 (5 m L) および T H F (5 m L) 中の攪拌した溶液に、L i O H (1 9. 3 7 m g、0. 8 0 9 m m o l) を添加した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、水溶液をクエン酸飽和溶液で酸性 (p H 約 4 - 5) にした。水溶液を酢酸エチル (3 x 2 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、濾過し、濃縮して褐色の残渣を得た。その残渣を分取 L C M S に付して精製し、実施例 4 2 2 エナンチオマー 1 (オフホワイト色の固体、7 3. 7 m g、0. 1 4 9 m m o l、収率 7 3. 6 %) を得た。L C - M S 分析 ($C_{26}H_{32}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 4 8 0. 2 3 7、実測値 $[M+H]^+$: 4 8 1. 3 ; $T_r = 1. 2 5 3$ 分 (方法 O) ; ^1H N M R (4 0 0 M H z、メタノール - d 4) δ 8. 1 6 (d, $J = 1. 6 0$ H z, 1 H)、7. 6 4 - 7. 7 2 (m, 4 H)、7. 2 2 (d, $J = 8. 4 0$ H z, 1 H)、6. 9 7 - 7. 0 0 (m, 1 H)、3. 9 1 - 3. 9 4 (m, 2 H)、3. 5 8 - 3. 6 1 (m, 2 H)、3. 3 3 - 3. 4 3 (m, 6 H)、3. 0 5 - 3. 1 0 (m, 3 H)、2. 7 5 - 2. 7 6 (m, 1 H)、2. 5 9 - 2. 6 0 (m, 1 H)、1. 7 9 - 1. 8 2 (m, 2 H)、1. 5 1 - 1. 5 4 (m, 2 H)、0. 9 0 (t, $J = 7. 2 0$ H z, 3 H)

30

40

【0 8 4 7】

実施例 4 2 2 エナンチオマー 2. (R) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

実施例 4 2 2 エナンチオマー 2 は、実施例 4 2 2 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、3 4 9 B エナンチオマー 2 および 4 - イソシアナトベンゾニトリルを用いて調製した。L C - M S 分析 ($C_{26}H_{32}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 4

50

80.237、実測値 $[M+H]^+$: 481.3 ; $T_r = 1.57$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、7.64–7.72 (m, 4H)、7.21 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、6.95–7.00 (m, 1H)、3.91–3.93 (m, 2H)、3.59–3.62 (m, 2H)、3.33–3.44 (m, 6H)、3.05–3.10 (m, 3H)、2.71–2.76 (m, 1H)、2.53–2.59 (m, 1H)、1.79–1.82 (m, 2H)、1.51–1.54 (m, 2H)、0.90 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)

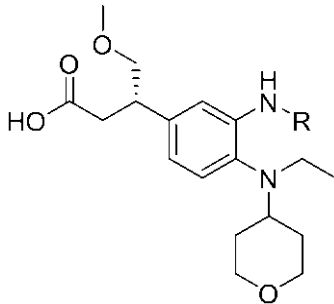
【0848】

実施例 423～433

(エナンチオマー 1)

10

【化182】

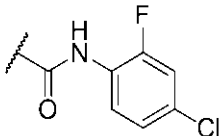
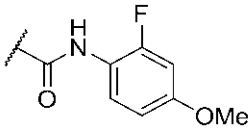
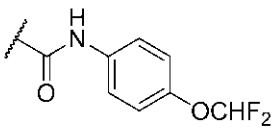
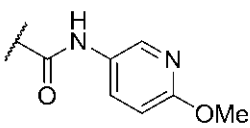
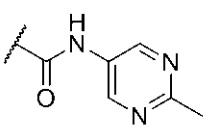


【0849】

20

実施例 423～433 は、実施例 422 の合成について記載される手順に従って、349B エナンチオマー 1 および対応するイソシアナートを用いて調製した。

【表 8 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) (方法O)	[M+H] ⁺
423	(S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.699	508.2
424	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.457	504.3
425	(S)-3-(3-(3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.577	522.2
426	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.268	487.2
427	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.1	472.3

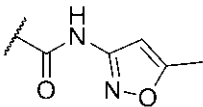
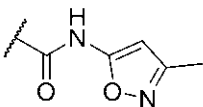
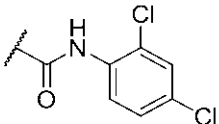
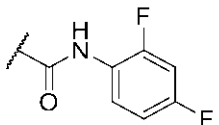
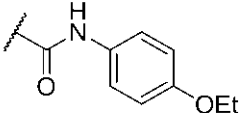
10

20

30

40

【表 90】

428	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.104	461.3
429	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.281	461.3
430	(S)-3-(3-(3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.721	524.1
431	(S)-3-(3-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.495	492.2
432	(S)-3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.357	500.3

10

20

30

40

【表 9 1】

433	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(<i>p</i> -トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.514	470.43

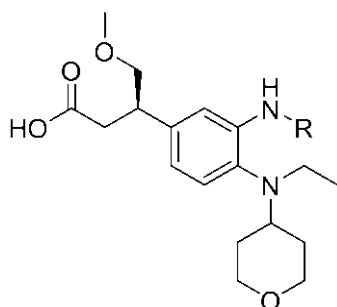
10

【0850】

実施例 434～442

(エナンチオマー 2)

【化 183】

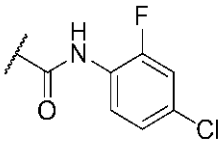
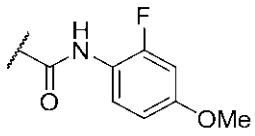
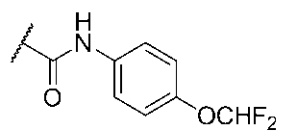
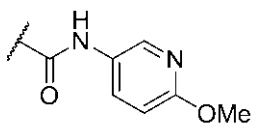


20

【0851】

実施例 434～442 は、実施例 422 の合成について記載される手順に従って、349B エナンチオマー 2 および対応するイソシアナートを用いて調製した（絶対的立体化学は決定せず）。

【表 9 2】

実施例 番号	名称	R	T _r (分) (方法O)	[M+H] ⁺
434	(R)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.700	508.1
435	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.224	504.4
436	(R)-3-(3-(3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.343	522.3
437	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.067	487.3

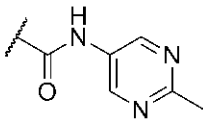
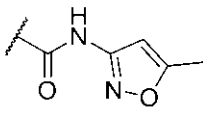
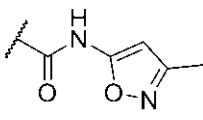
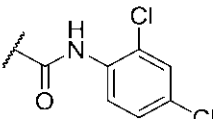
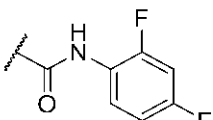
10

20

30

40

【表 9 3】

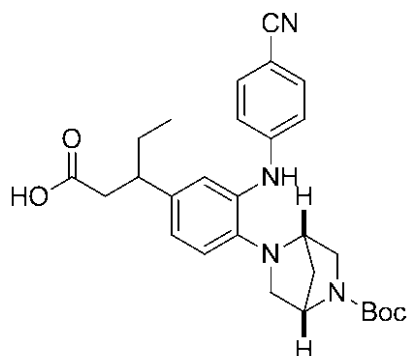
438	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		0.906	472.4
439	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.123	461.3
440	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.297	461.2
441	(R)-3-(3-(3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.721	524.2
442	(R)-3-(3-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.493	492.2

実施例 443

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3-(4-((1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-(4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 184】



10

【0853】

443A. 2-(4-フルオロ-3-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

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (10 g、45.5 mmol)、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) (16.16 g、63.6 mmol) および酢酸カリウム (13.38 g、136 mmol) のジオキサン (100 mL) 中の攪拌した溶液にアルゴンを 5 分間パージした。次に $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (3.71 g、4.55 mmol) をアルゴン下で該反応混合物に加え、混合物を 108℃ で 12 時間加熱した。反応混合物を室温にまで冷却させ、次にセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、その後で酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。有機層を水 (50 mL) で洗浄し、水層を分離し、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗生成物を褐色の残渣として得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 30% 酢酸エチルを用いる) に付して精製し、443A (明黄色の固体、10.4 g、38.9 mmol、収率 86%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BFNO}_4$ として) ; 理論値 : 267.108、実測値 $[\text{M}+\text{NH}_4]$: 285.2 ; $T_r = 1.07$ (方法 A Y)

20

30

【0854】

443B. メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

443A (5 g、18.72 mmol) のジオキサン (80 mL) および (E)-メチルペンタ-2-エノエート (5.34 g、46.8 mmol) 中の攪拌した溶液に、NaOH (16.85 mL、16.85 mmol) を添加した。次に反応混合物にアルゴン気体を 15 分間パージし、続いてクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー (0.462 g、0.936 mmol) を添加し、次いでアルゴンを再び 5 分間パージした。その反応懸濁液を 50℃ で 6 時間攪拌し、続いて室温に冷却した。次に反応物を AcOH (0.965 mL、16.85 mmol) でクエンチさせ、それを 5 分間攪拌し、その後でそれを酢酸エチル (100 mL) と水 (80 mL) との間で分液処理した。水層を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテルを溶離液として用いる) に付して精製し、ラセミ体の 443B (褐色の油、4.0 g、15.74 mmol、収率 84%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FNO}_4$ として) ; 理論値 : 255.091、実測値 $[\text{M}+\text{NH}_4]$: 273.0 ; $T_r = 2.751$ (方法 U)

40

50

ラセミ体の443Bをキラル分離に付し、443B エナンチオマー1； $T_r = 8.9$ 91分（方法CB）および443B エナンチオマー2； $T_r = 12.02$ 分（方法CB）を単一のエナンチオマーとして得た。

443B エナンチオマー1（絶対的立体化学は決定せず）（1.65g、6.23mmol、収率33.3%）；LC-MS分析（ $C_{12}H_{14}FNO_4$ として）；理論値：255.091、実測値[M+NH₄]⁺：273.2； $T_r = 1.953$ 分（方法BB）

443B エナンチオマー2（絶対的立体化学は決定せず）（1.62g、5.99mmol、収率32.0%）；LC-MS分析（ $C_{12}H_{14}FNO_4$ として）；理論値：255.091、実測値[M+NH₄]⁺：273.2； $T_r = 1.953$ 分（方法BB）

【0855】

443C. (1S,4S)-tert-ブチル 5-(4-(1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル)-2-ニトロフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート

443B エナンチオマー1（1g、3.92mmol）、(1S,4S)-tert-ブチル 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート（0.932g、4.70mmol）およびDIPEA（2.053mL、11.75mmol）のNMP（10mL）中の攪拌した溶液を120℃で6時間加熱した。混合物を室温に冷却し、MTBE（50mL）と水（50mL）との間で分液処理した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテルを溶離液として用いる）に付して精製し、443C ジアステレオマー1（絶対的および相対的立体化学は決定せず、褐色の油、0.85g、1.961mmol、収率50.0%）を得た。LC-MS分析（ $C_{22}H_{31}N_3O_6$ として）；理論値：433.221、実測値[M+H]⁺：434.5； $T_r = 1.54$ 分（方法AY）

【0856】

443D. (1S,4S)-tert-ブチル 5-(2-アミノ-4-(1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート

443C ジアステレオマー1（0.8g、1.845mmol）のエタノール（10mL）中の攪拌した溶液に、水（0.5mL）を、続いて塩化アンモニウム（494mg、9.23mmol）を添加した。該混合物を5分間攪拌し、次に0℃にて亜鉛粉末（121mg、1.845mmol）で処理した。該混合物を室温で4時間攪拌した。次に反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。その粗材料を酢酸エチル（30mL）で希釈し、水（30mL）、ブライン（30mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗残渣を得た。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテルを溶離液として用いる）に付して精製し、443D ジアステレオマー1（絶対的および相対的立体化学は決定せず、褐色の油、600mg、1.487mmol、収率81%）を得た。LC-MS分析（ $C_{22}H_{33}N_3O_4$ として）；理論値：403.515、実測値[M+H]⁺：406.4； $T_r = 3.019$ 分（方法U）

【0857】

443E. (1S,4S)-tert-ブチル 5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート

443D ジアステレオマー1（160mg、0.397mmol）、4-ブロモベンゾニトリル（144mg、0.793mmol）、キサントホス（92mg、0.159mmol）、Cs₂CO₃（646mg、1.983mmol）の1,4-ジオキサン（5mL）中混合物にアルゴン気体を5分間バージした。次に、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（22.80mg、0.040mmol）を添加し、アルゴン気体を該混合物にさらに5分間泡立てた。反応混合物を密封し、マイクロ波にて120℃で2時間加熱した。その反応混合物を室温にまで冷却させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残

10

20

30

40

50

渣を酢酸エチル（20 mL）および水（20 mL）の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（2 x 20 mL）で抽出した。有機層を合わせ、水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテルを溶離液として用いる）に付して精製し、443E ジアステレオマー1（絶対的および相対的立体化学は決定せず、褐色の固体、120 mg、0.238 mmol、収率60.0%）を得た。LC-MS分析（ $C_{29}H_{36}N_4O_4$ として）；理論値：504.274、実測値 [M+H]⁺：505.3；T_r = 1.40（方法AA）

【0858】

実施例443 ジアステレオマー1. 3-（4-（（1S,4S）-5-（tert-ブトキシカルボニル）-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）-3-（（4-シアノフェニル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

443E ジアステレオマー1（50 mg、0.099 mmol）のMeOH（2 mL）、THF（2 mL）および水（2 mL）の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH（9.49 mg、0.396 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。次にその反応混合物を濃縮し、水溶液をクエン酸飽和溶液で酸性（pH約4-5）にした。水層を水（5 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、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例443 ジアステレオマー1（絶対的および相対的立体化学は決定せず、オフホワイト色の固体、14.2 mg、0.029、29.2%）を得た。LC-MS分析（ $C_{28}H_{34}N_4O_4$ として）；理論値：490.258、実測値 [M+H]⁺：491.1；T_r = 1.794（方法O）；¹H NMR（400 MHz、CD₃OD） δ 7.42-7.44（m, 2H）、6.99-7.02（m, 2H）、6.86-6.88（m, 1H）、6.66-6.68（m, 2H）、4.32-4.34（m, 2H）、3.28-3.52（m, 3H）、2.88-3.02（m, 2H）、2.48-2.63（m, 2H）、1.80-1.83（m, 2H）、1.57-1.60（m, 2H）、1.41（s, 9H）、0.89（t, J = 7.2 Hz, 3H）

【0859】

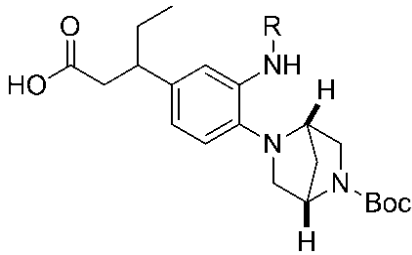
実施例443 ジアステレオマー2. 3-（4-（（1S,4S）-5-（tert-ブトキシカルボニル）-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）-3-（（4-シアノフェニル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

実施例443 ジアステレオマー2は、実施例443 ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、443D エナンチオマー2および4-ブロモベンズニトリルを用いて調製した（絶対的および相対的立体化学は決定せず）。LC-MS分析（ $C_{28}H_{34}N_4O_4$ として）；理論値：490.258、実測値 [M+H]⁺：491.4；T_r = 1.594（方法O）；¹H NMR（400 MHz、CD₃OD） δ 7.42-7.44（m, 2H）、6.99-7.02（m, 2H）、6.86-6.88（m, 1H）、6.66-6.68（m, 2H）、4.33-4.34（m, 2H）、3.29-3.53（m, 3H）、2.87-2.98（m, 2H）、2.51-2.61（m, 2H）、1.70-1.84（m, 3H）、1.54-1.68（m, 1H）、1.40-1.42（m, 9H）、0.83（t, J = 7.20 Hz, 3H）

【0860】

実施例444および445
（ジアステレオマー1）

【化 1 8 5】



【 0 8 6 1】

実施例 4 4 4 および 4 4 5 は、実施例 4 4 3 の合成について記載される手順に従って、
4 4 3 D ジアステレオマー 1 および対応するアリールブロミドを用いて調製した（絶対
的および相対的立体化学は決定せず）。

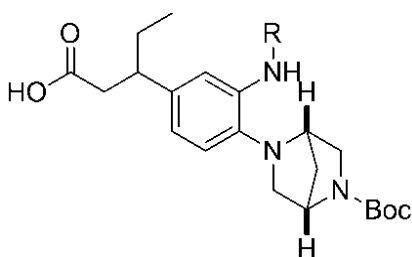
【表 9 4】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	[M+H] ⁺
444	3-(4-((1S, 4S)-5-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)フェニル)ペンタン酸		2.055 (方法O)	466.2
445	3-(4-((1S, 4S)-5-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-(<i>p</i> -トリルアミノ)フェニル)ペンタン酸		2.202 (方法O)	480.2

【 0 8 6 2】

実施例 4 4 6 ~ 4 4 8
(ジアステレオマー 2)

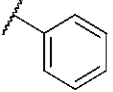
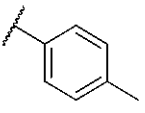
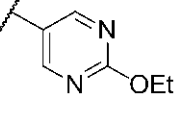
【化 1 8 6】



【 0 8 6 3】

実施例 4 4 6 ~ 4 4 8 は、実施例 4 4 3 の合成について記載される手順に従って、4 4
3 D ジアステレオマー 2 および対応するアリールブロミドを用いて調製した（絶対的
および相対的立体化学は決定せず）。

【表 9 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	[M+H] ⁺
446	3-(4-((1S, 4S)-5-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)-3-(フェニルアミノ)フェニル)ペンタン酸		2.059 (方法O)	466. 3
447	3-(4-((1S, 4S)-5-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)-3-(<i>p</i> -トリルアミノ)フェニル)ペンタン酸		2.201 (方法O)	480. 3
448	3-(4-((1S, 4S)-5-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.866 (方法R)	512. 4

10

20

【0864】

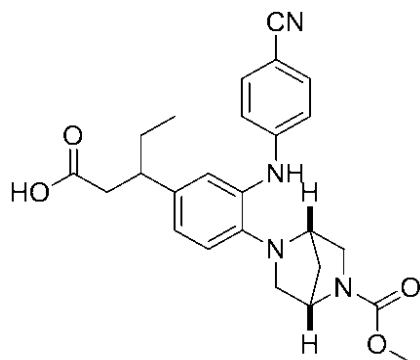
実施例 449

(ジアステレオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1S, 4S)-5-(メトキシカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)フェニル)ペンタン酸

30

【化 187】



40

【0865】

449A. メチル 3-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)-3-(4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

443E ジアステレオマー 2 (150 mg、0. 297 mmol) の DCM (5 mL) 中の攪拌した溶液を 0℃で冷却した。これに TFA (0. 115 mL、1. 486 mmol)

50

o 1) を滴下して加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して褐色の半固形物を得た。その固体の化合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) と酢酸エチル (20 mL) との間で分液処理した。有機層を分け、水層を酢酸エチル (2 x 20 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、濾過し、減圧下で濃縮して 449A ジアステレオマー 2 (褐色の固体、90 mg、0.222 mmol、収率 74.9%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{28}N_4O_2$ として) ; 理論値 : 404.221、実測値 [M+H]⁺ : 405.3 ; $T_r = 1.00$ (方法 A A)

【0866】

449B. (1S, 4S) - メチル 5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メトキシ - 1 - オキソペンタン - 3 - イル) フェニル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート

449A ジアステレオマー 2 (40 mg、0.099 mmol)、メチルカルボノクロリダート (14.02 mg、0.148 mmol)、DIPEA (0.052 mL、0.297 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に DMAP (1.208 mg、9.89 μ mol) を添加した。得られた混合物を窒素下の室温にて 6 時間攪拌した。揮発性物質を蒸発させた後、その残渣を DCM (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗材料を得た。その粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / 石油エーテルを溶離液として用いる) に付して精製し、449B ジアステレオマー 2 (絶対的および相対的立体化学は決定せず、褐色の固体、38 mg、0.082 mmol、収率 83%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{30}N_4O_4$ として) ; 理論値 : 462.227、実測値 [M+H]⁺ : 463.2 ; $T_r = 3.038$ (方法 A D)

【0867】

449 ジアステレオマー 2. 3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - ((1S, 4S) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) ペンタン酸

実施例 449 ジアステレオマー 2 は、実施例 443 の合成について記載される手順に従って、449B を用いて調製した (絶対的および相対的立体化学は決定せず)。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{28}N_4O_4$ として) ; 理論値 : 448.211、実測値 [M+H]⁺ : 449.1 ; $T_r = 1.517$ (方法 O) ; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7.42 - 7.45 (m, 2H)、6.99 - 7.02 (m, 2H)、6.86 - 6.88 (m, 1H)、6.67 - 6.69 (m, 2H)、4.35 - 4.40 (m, 2H)、3.56 - 3.65 (m, 4H)、3.32 - 3.41 (m, 2H)、2.87 - 3.02 (m, 2H)、2.51 - 2.61 (m, 2H)、1.83 - 1.85 (m, 2H)、1.60 - 1.71 (m, 2H)、0.83 (t, J = 7.20 Hz, 3H)

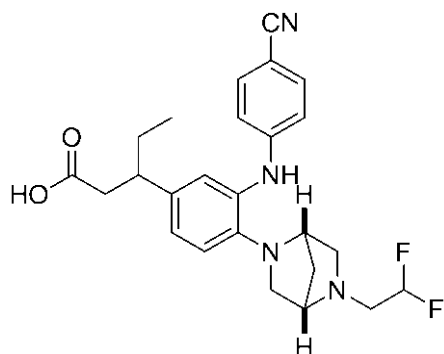
【0868】

実施例 450

(ジアステレオマー 2)

3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - ((1S, 4S) - 5 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) ペンタン酸

【化 1 8 8】



10

【0 8 6 9】

4 5 0 A. メチル 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((1 S, 4 S) -5- (2, 2-ジフルオロエチル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) ペンタノエート

4 4 9 A ジアステレオマー 2 (40 mg、0. 099 mmol) の ACN (5 mL) 中の攪拌した溶液を 0℃ で冷却し、DIPEA (0. 052 mL、0. 297 mmol) を、続いて 2, 2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (31. 8 mg、0. 148 mmol) を添加した。その反応懸濁液を室温で 4 時間攪拌した。揮発性物質を蒸発させた後、その残渣を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL) で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗残渣を得た。その粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、4 5 0 A ジアステレオマー 2 (絶対的および相対的立体化学は決定せず、褐色の固体、37 mg、0. 079 mmol、収率 80%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{30}F_2N_4O_2$ として) ; 理論値: 468. 234、実測値 [M+H]⁺: 469. 4; T_r = 3. 77 (方法 U)

20

【0 8 7 0】

実施例 4 5 0 ジアステレオマー 2. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((1 S, 4 S) -5- (2, 2-ジフルオロエチル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) ペンタン酸

30

実施例 4 5 0 ジアステレオマー 2 は、実施例 4 4 9 の合成について記載される手順に従って、4 5 0 A ジアステレオマー 2 を用いて調製した (絶対的および相対的立体化学は決定せず)。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{28}F_2N_4O_2$ として) ; 理論値: 454. 218、実測値 [M+H]⁺: 455. 0; T_r = 1. 632 (方法 O) ; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7. 46-7. 49 (m, 2H)、7. 05-7. 07 (m, 2H)、6. 92-6. 95 (m, 1H)、6. 73-6. 75 (m, 2H)、6. 13-6. 42 (m, 1H)、4. 50 (s, 1H)、4. 36 (s, 1H)、3. 67-3. 81 (m, 2H)、3. 32-3. 51 (m, 4H)、2. 89-2. 92 (m, 1H)、2. 47-2. 66 (m, 2H)、2. 06-2. 21 (m, 2H)、1. 69-1. 74 (m, 1H)、1. 58-1. 63 (m, 1H)、0. 82 (t, J = 7. 2 Hz, 3H)

40

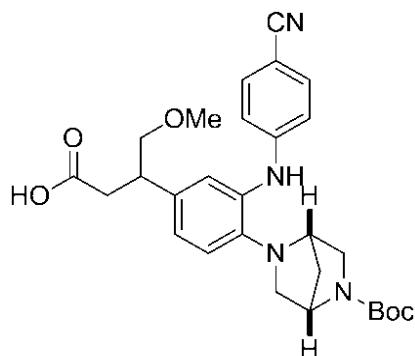
【0 8 7 1】

実施例 4 5 1

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3- (4- ((1 S, 4 S) -5- (tert-ブトキシカルボニル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -3- ((4-シアノフェニル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

【化 189】



10

【0872】

451 A. メチル 3- (4-フルオロ-3-ニトロフェニル) -4-メトキシブタノエート

451 Aは、443 Bの合成について記載される手順に従って、443 Aおよび (E) -メチル 4-メトキシブタ-2-エノエートを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{12}H_{14}FNO_5$ として) ; 理論値: 271.086、実測値 $[M+H]$: 272.0 ; $T_r = 2.339$ (方法U)

【0873】

451 B. (1S, 4S) -tert-ブチル 5- (4- (1,4-ジメトキシ-4-オキソブタン-2-イル) -2-ニトロフェニル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

20

451 Bは、443 Cの合成について記載される手順に従って、451 Aを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{22}H_{31}N_3O_7$ として) ; 理論値: 449.216、実測値 $[M+H]$: 450.5 ; $T_r = 1.34$ (方法AY)

【0874】

451 C. (1S, 4S) -tert-ブチル 5- (2-アミノ-4- (1,4-ジメトキシ-4-オキソブタン-2-イル) フェニル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

451 Cは、443 Dの合成について記載される手順に従って、451 Bを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{22}H_{33}N_3O_5$ として) ; 理論値: 419.242、実測値 $[M+H]$: 420.4 ; $T_r = 2.514$ (方法U)

30

451 C ジアステレオマー混合物を分離し、451 C ジアステレオマー1 ; $T_r = 4.0$ 分 (方法CC) および 451 C ジアステレオマー2 ; $T_r = 5.0$ 分 (方法CC) を単一のエナンチオマーとして得た。

451 C ジアステレオマー1 (絶対的および相対的立体化学は決定せず、褐色の固体、0.25 g、0.596 mmol、収率32.7%) ; LC-MS分析 ($C_{22}H_{33}N_3O_5$ として) ; 理論値: 419.242、実測値 $[M+H]$: 420.5 ; $T_r = 1.27$ (方法AY)

451 C ジアステレオマー2 (絶対的および相対的立体化学は決定せず、褐色の固体、0.26 g、0.620 mmol、収率34.0%) ; LC-MS分析 ($C_{22}H_{33}N_3O_5$ として) ; 理論値: 419.242、実測値 $[M+H]$: 420.5 ; $T_r = 1.27$ (方法AY)

40

【0875】

451 D. (1S, 4S) -tert-ブチル 5- (2- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (1,4-ジメトキシ-4-オキソブタン-2-イル) フェニル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

451 D ジアステレオマー1は、443 E ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、451 C ジアステレオマー1および4-ブロモベンズニトリルを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{29}H_{36}N_4O_5$ として) ; 理論値: 520.2

50

69、実測値 $[M+H]$: 521.4 ; $T_r = 1.44$ (方法A Y)

【0876】

実施例451 ジアステレオマー1. 3-(4-((1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-((4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例451 ジアステレオマー1は、実施例443 ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、451D ジアステレオマー1を用いて調製した(絶対的および相対的立体化学は決定せず)。LC-MS分析($C_{28}H_{34}N_4O_5$ として); 理論値: 506.253、実測値 $[M+H]$: 507.4 ; $T_r = 1.392$ (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.44 (m, 2H)、7.03-7.05 (m, 2H)、6.84-6.86 (m, 1H)、6.65-6.66 (m, 2H)、4.318 (s, 2H)、3.42-3.52 (m, 4H)、3.27-3.36 (m, 5H)、2.93-3.00 (m, 1H)、2.73-2.78 (m, 1H)、2.48-2.54 (m, 1H)、1.78-1.83 (m, 2H)、1.39 (s, 9H)

10

【0877】

実施例451 ジアステレオマー2. 3-(4-((1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-((4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例451 ジアステレオマー2は、実施例443 ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、451C ジアステレオマー2および4-ブロモベンズニトリルを用いることで調製した(絶対的および相対的立体化学は決定せず)。LC-MS分析($C_{28}H_{34}N_4O_5$ として); 理論値: 506.253、実測値 $[M+H]$: 507.4 ; $T_r = 1.379$ (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.42 (m, 2H)、7.03-7.05 (m, 2H)、6.84-6.86 (m, 1H)、6.64-6.66 (m, 2H)、4.32 (s, 2H)、3.47-3.51 (m, 4H)、3.27-3.37 (m, 5H)、2.91-2.96 (m, 1H)、2.71-2.76 (m, 1H)、2.45-2.53 (m, 1H)、1.78-1.81 (m, 2H)、1.39 (s, 9H)

20

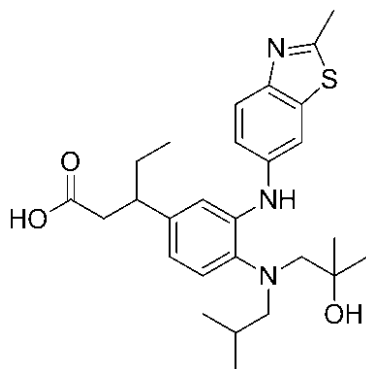
【0878】

実施例452

(ラセミ体)

3-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(イソブチル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化190】



40

【0879】

452A. 1-(イソブチルアミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (10 g, 112 mmol) の THF (50 mL) および MeOH (50 mL) 中溶液に、イソブチルアルデヒド (8.90 g, 123 mmol) を、続いて 4 Å モレキュラーシーブ (3 g) を添加した。反応物を室温

50

で6時間攪拌した。該反応混合物を0℃に冷却し、 NaBH_4 (12.73 g、337 mmol) を滴下して加え、続いて室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を10% NaHCO_3 溶液 (50 mL) でクエンチさせ、 EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して452A (無色の油、11 g、76 mmol、収率67.5%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_8\text{H}_{19}\text{NO}$ として) ; 理論値: 145.147、実測値 [M+H]⁺: 146.4; T_r = 0.44 (方法AY)

【0880】

452B. 1-((4-ブromo-2-ニトロフェニル)(イソブチル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5 g、22.73 mmol) を含有する密封可能な反応フラスコに、452A (3.96 g、27.3 mmol)、DIPEA (11.91 mL、68.2 mmol) を、続いてNMP (20 mL) を添加した。該フラスコを密封し、反応物を120℃で6時間加熱した。その反応混合物を室温にまで冷却させ、MTBE (50 mL) と水 (50 mL) との間で分液処理した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテルを溶離液として用いる) に付して精製し、452B (橙色の油、5.6 g、16.22 mmol、収率71.4%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 344.074、実測値 [M+H]⁺: 345.0; T_r = 3.261 (方法U)

【0881】

452C. (E)-メチル 3-((4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタ-2-エノエート

テフロン製キャップを取り付けた圧力管に452B (2 g、5.79 mmol)、(E)-メチル ペンタ-2-エノエート (1.984 g、17.38 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (0.934 g、2.90 mmol) およびジオキサン (20 mL) を充填した。アルゴン気体をこの混合物に10分間通気し、次にジクロロビス-(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II) (0.455 g、0.579 mmol) を室温で添加した。アルゴン気体を該混合物にさらに5分間泡立てた。該管をスクリー式キャップで栓をし、110℃で14時間加熱した。反応混合物を室温にまで冷却させ、セライト (登録商標) パッドに通して濾過した。あおのセライト (登録商標) パッドを酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。有機層を水 (50 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。その残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテルを用いる) に付して精製し、452C (橙色の油、0.6 g、1.585 mmol、収率27.4%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ として) ; 理論値: 378.215、実測値 [M+H]⁺: 379.6; T_r = 1.19 (方法AA)

【0882】

452D. メチル 3-((3-アミノ-4-((2-ヒドロキシ-2-エチルプロピル)(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

452C (1 g、2.64 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素気体でのパージに3回供した。これに、炭素上10%パラジウム (0.562 g、0.528 mmol) を窒素雰囲気下で注意して加えた。反応混合物を水素雰囲気下の室温で12時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣をMeOH (3 x 20 mL) で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して452D (褐色の油、0.6 g、7.712 mmol、収率64.8%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 350.257、実測値 [M+H]⁺: 351.8; T_r =

1. 15分 (方法A Y)

【0883】

452 E. メチル 3- (4- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (イソブチル) アミノ) -3- ((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

テフロン製キャップを取り付けたマイクロ波管に452 D (100 mg、0.285 mmol)、6-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] チアゾール (65.1 mg、0.285 mmol)、キサントホス (41.3 mg、0.071 mmol)、 Cs_2CO_3 (93 mg、0.285 mmol) およびジオキサソ (5 mL) を充填した。得られた混合物を室温で攪拌し、その間にアルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。次にビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (16.41 mg、0.029 mmol) を加え、アルゴン気体を該混合物にさらに5分間泡立てた。反応混合物を密封し、マイクロ波にて110℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテルを溶離液として用いる) に付して精製し、452 E (褐色の固体、80 mg、0.161 mmol、収率56.3%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として) ; 理論値: 497.271、実測値 [M+H] : 498.2 ; $T_r = 1.05$ (方法A A)

10

20

【0884】

実施例452. 3- (4- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (イソブチル) アミノ) -3- ((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

452 E (80 mg、0.161 mmol) のMeOH (2 mL)、THF (2 mL) および水 (2 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH (15.40 mg、0.643 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、その水溶液をクエン酸飽和溶液で酸性 (pH約4-5) にした。水層を水 (5 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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、ラセミ体の実施例452 (オフホワイト色の固体、14.2 mg、0.029 mmol、収率18.26%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として) ; 理論値: 483.256、実測値 [M+H] : 484.3 ; $T_r = 2.168$ (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (s, 1H)、7.72-7.74 (m, 1H)、7.57-7.58 (m, 1H)、7.10-7.21 (m, 4H)、6.68-6.71 (m, 1H)、4.78 (s, 1H)、3.16-3.17 (m, 2H)、2.79-2.83 (m, 3H)、2.71 (s, 3H)、2.39-2.45 (m, 2H)、1.59-1.61 (m, 1H)、1.40-1.47 (m, 2H)、1.07-1.07 (m, 6H)、0.70-0.76 (m, 9H)

30

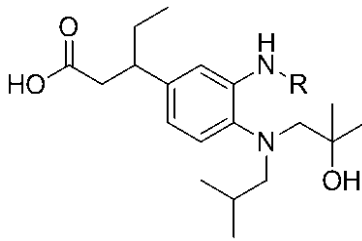
40

【0885】

実施例453

(ラセミ体)

【化 1 9 1】



【 0 8 8 6】

実施例 4 5 3 は、実施例 4 5 2 の合成について記載される手順に従って、4 5 2 D およ 10
び 1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用いて調製した。

【表 9 6】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	[M+H] ⁺
453	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(イソブチル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.336 (方法O)	447.2

20

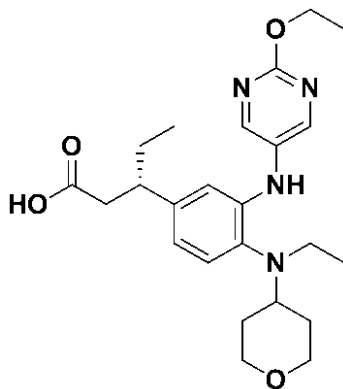
【 0 8 8 7】

実施例 4 5 5

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 1 9 2】



30

【 0 8 8 8】

4 5 5 A. N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

10 g の粉末状の活性化された 4 Å モレキュラーシーブを含有する MeOH (100 mL) および THF (50 mL) 中の攪拌した溶液に、ジヒドロ-2H-ピラン-4-(3H)-オン (9.22 mL、100 mmol)、THF 中 2 M エタンアミン (49.9 mL、100 mmol) を連続して加え、該反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次に反応混合物を 0 °C に冷却し、NaBH₄ (11.34 g、300 mmol) を少しずつ添加し、続いて室温で 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を氷冷水 (250 mL) でクエンチさせ、減圧下で濃縮して揮発性物質を除去した。次に水溶液を酢酸エチル (3 x 100 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、濾過し、真空下で濃縮して 4 5 5 A (無色の液体、8 g、61.9 mmol、収率 62.0 %) を得た。¹H NMR 50

R (400 MHz、DMSO- d_6) δ 3.79–3.84 (m, 2H)、3.25–3.30 (m, 2H)、2.51–2.60 (m, 3H)、1.71–1.77 (m, 3H)、1.19–1.25 (m, 2H)、0.98–1.11 (m, 3H)

【0889】

455B. N-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (12 g、54.5 mmol) の確実に密封されたボトル中の攪拌した溶液に、455A (8.46 g、65.5 mmol) を、続いてNMP (25 mL) を添加した。反応混合物を密封し、120℃で16時間加熱した。次に該反応混合物を室温に冷却し、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 200 mL) で抽出した。一緒にした有機層を合わせ、ブライン溶液 (1 x 75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。その粗材料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを介して精製し、455B (淡橙色の固体、10 g、30.4 mmol、収率55.7%) を得た。LCMS分析 ($C_{13}H_{17}BrN_2O_3$ として) ; 理論値: 329.2、実測値: [M+2H] 331.2; T_r = 2.9分 (方法N)

10

【0890】

455C. N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

密閉可能なフラスコ中、455B (9 g、27.3 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン (8.03 g、35.5 mmol) および酢酸カリウム (8.05 g、82 mmol) の室温でのDMSO (90 mL) 中混合液にアルゴンを20分間パージした。次にPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物 (0.670 g、0.820 mmol) を添加し、該フラスコを密封し、その反応物を80℃で6時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、水 (250 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (1 x 150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、455C (淡橙色の液体、9 g、24.85 mmol、収率91%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H)、7.78–7.81 (m, 1H)、7.41 (d, J=8.00 Hz, 1H)、3.83–3.86 (m, 2H)、3.76 (s, 4H)、3.19–3.27 (m, 3H)、3.11–3.17 (m, 2H)、1.58–1.63 (m, 4H)、0.96 (s, 6H)、0.88–0.85 (m, 3H)

20

30

【0891】

455D. メチル (S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート (エナンチオマー1)

1,4-ジオキサン (50 mL) にアルゴンを10分間パージし、次にクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー (0.064 g、0.166 mmol) およびR-BINAP (0.151 g、0.243 mmol) を添加し、続いてアルゴンでのパージをさらに5分間続けた。上記の反応混合物に455C (4 g、11.04 mmol)、E-メチルペンター-2-エノエート (4.11 mL、33.1 mmol)、水酸化ナトリウム (9.94 mL、9.94 mmol) を加え、該混合物にアルゴンをさらに5分間パージした。反応混合物を攪拌しながら50℃で3時間加熱した。次に該反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.569 mL、9.94 mmol) でクエンチさせ、続いて酢酸エチル (125 mL) と水 (125 mL) との間で分液処理した。水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、455D (淡橙色の固体、2.35 g、6.33 mmol、収率57.3%) を得た。LC-MS分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_5$ として) ; 理論値: 364.4、実測値 [M+H] : 365.2; T_r = 3.2分 (方法N)

40

50

【0892】

455 E. メチル (S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

455 D (10.2 g、28.0 mmol) の酢酸エチル (150 mL) 中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。フラスコを、連続して、排気および窒素でのパージに付した。次に炭素上10%パラジウム (1.02 g、0.958 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を40 psiの水素雰囲気下にて室温で4時間攪拌した。次に反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣をMeOH (3 x 15 mL) で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮した。エナンチオマー混合物 (90:10) を分取性SFC (方法AF) に介して分割し、主たる生成物として455 E エナンチオマー1 (RT=3.39) を得た。フラクションを集め、減圧下で濃縮して455 E (淡赤色の固体、6.75 g、20.2 mmol、収率72%) を得た。LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値: 334.4、実測値 [M+H]: 335.4; $T_r = 2.9$ 分 (方法N)

10

【0893】

455 F. メチル (S) - 3 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

455 E (60 mg、0.179 mmol) の1,4-ジオキサン (4 mL) 中の攪拌した溶液に、5-ブロモ-2-エトキシピリミジン (364 mg、1.794 mmol) および炭酸セシウム (731 mg、2.242 mmol) を添加し、該混合物をアルゴンを10分間パージした。上記の反応混合物に、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9-ジメチルキサンテン (87 mg、0.149 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (43.0 mg、0.075 mmol) を加え、続いてアルゴンでのパージをさらに10分間続けた。次に反応温度を110℃に上げ、その混合物を3時間攪拌した。次に該反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固させ、酢酸エチル (15 mL) で希釈した。有機層を水 (1 x 10 mL)、ブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。その粗材料をフラッシュシリカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0-40% EtOAcを溶離液として用いる) に付して精製し、455 F (淡黄色の液体、40 mg、0.081 mmol、収率45.4%) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{36}N_4O_4$ として) ; 理論値: 456.5、実測値 [M+H]: 457.3; $T_r = 3.9$ 分 (方法N)

20

30

【0894】

実施例455 エナンチオマー1. (S) - 3 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

455 F (40 mg、0.088 mmol) のTHF (1 mL)、MeOH (1 mL) および H_2O (0.5 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、LiOH (16.78 mg、0.701 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水 (15 mL) で希釈し、クエン酸飽和溶液で酸性にし、酢酸エチル (2 x 20 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、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗材料を分取LCMSに付して精製し、実施例455 エナンチオマー1 (淡黄色の固体、25 mg、0.056 mmol、63.8%) を得た。絶対立体化学は、455 Dを調製するのに(R)-BINAPを用いる共役付加にて生成される、予測されるエナンチオマーに基づいて割り当てられる。LC-MS分析 ($C_{24}H_{34}N_4O_4$ として) ; 理論値: 442.5、実測値 [M+H]: 443.6; $T_r = 2.11$ 分 (方法N); ^1H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.43 (s, 2H)、7.17 (d, J=8.00 Hz, 1H)、6.84 (d, J=1.20 Hz, 1H)、6.74 (d, J=8.00 Hz, 1H)、4.38-4.43 (m, 2H)、3.90 (dd, J=10.80、3.00 Hz, 2H)、3.36-3.38 (

40

50

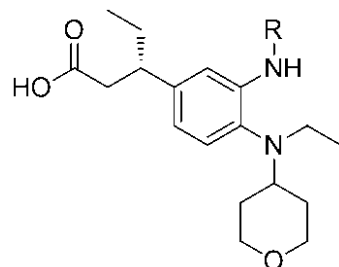
m, 2 H)、3.04–3.09 (m, 3 H)、2.86 (s, 1 H)、2.57–2.62 (m, 1 H)、2.47–2.51 (m, 1 H)、1.77–1.80 (m, 2 H)、1.67–1.69 (m, 1 H)、1.54–1.55 (m, 3 H)、1.39–1.43 (m, 3 H)、0.91 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H)、0.80 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H)

【0895】

実施例 456～486

(エナンチオマー 1)

【化193】



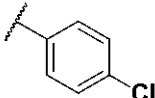
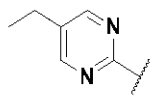
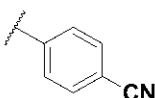
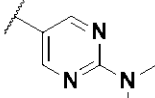
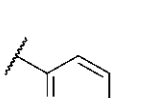
10

【0896】

実施例 456～486 は、実施例 455 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、455 E および対応するアリールハライドを用いて調製した。絶対立体化学は、(R)-BINAP を用いて 455 D を調製するための共役付加において、その産生が予測されるエナンチオマーに基づいて割り当てられた。

20

【表 9 7】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
456	(S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.77	O	431.2
457	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.30	R	427.3
458	(S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.81	O	422.1
459	(S)-3-(3-((2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.78	O	442.1
460	(S)-3-(3-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.98	O	432.1
461	(S)-3-(3-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.69	O	423.1

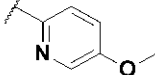
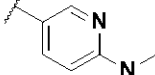
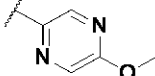
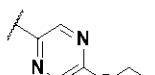
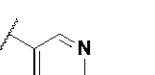
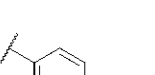
10

20

30

40

【表 9 8】

462	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.72	O	428.1
463	(S)-3-(3-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.84	O	441.1
464	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.72	O	429.1
465	(S)-3-(3-((5-エトキシピラジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.88	O	443.1
466	(S)-3-(3-((6-エトキシピリジン-3-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.93	O	442.1
467	(S)-3-(3-((6-エトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.68	O	443.1

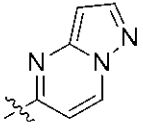
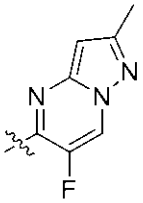
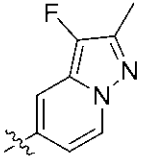
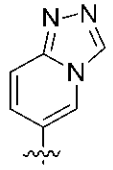
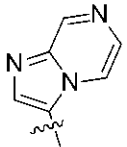
10

20

30

40

【表 9 9】

468	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルアミノ)フェニル)ペンタン酸		1.59	O	438
469	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((6-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.74	O	470
470	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((3-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.84	O	469
471	(S)-3-(3-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イルアミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.36	O	438
472	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルアミノ)フェニル)ペンタン酸		1.37	O	438

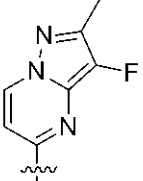
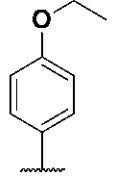
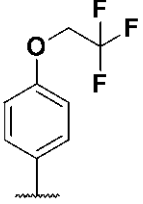
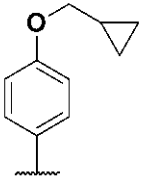
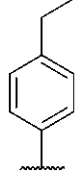
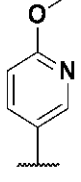
10

20

30

40

【表 100】

473	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((3-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.52	O	470
474	(S)-3-(3-((4-エトキシフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.355	R	441.4
475	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.979	O	495.4
476	(S)-3-(3-((4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.501	R	467.4
477	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.488	R	425.4
478	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.776	O	428.2

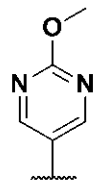
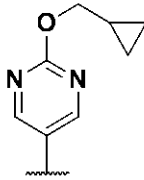
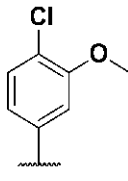
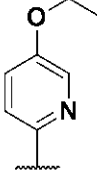
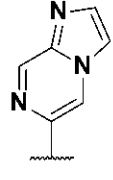
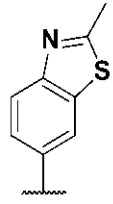
10

20

30

40

【表 101】

479	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.326	R	429.3
480	(S)-3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.661	R	469.3
481	(S)-3-(3-((4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.706	R	461.3
482	(S)-3-(3-((5-エトキシピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.894	O	442.2
483	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イルアミノ)フェニル)ペンタン酸		1.098	O	438.3
484	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.650	O	468.3

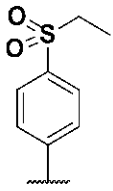
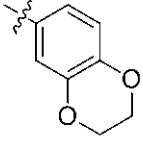
10

20

30

40

【表 102】

485	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-(エチルスルホニル)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.637	O	489.1
486	(S)-3-(3-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.75	O	455

10

【0899】

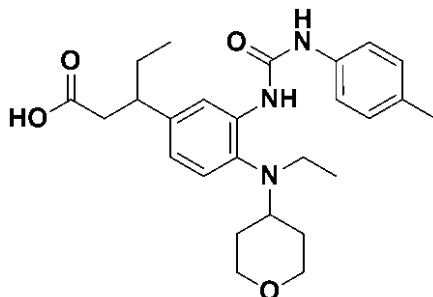
実施例 487

20

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 194】



30

【0900】

487A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート(ラセミ体)

1,4-ジオキサン(10 mL)にアルゴンを10分間バージし、次にクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.116 g、0.235 mmol)を添加し、アルゴンでのバージを5分間続けた。455C(1.7 g、4.69 mmol)、E-メチルペンタ-2-エノエート(1.53 mL、14.08 mmol)および水酸化ナトリウム(4.28 mL、4.28 mmol)を添加し、該混合物にアルゴンをさらに5分間バージした。次に反応混合物を50℃に加熱し、3時間攪拌し、続いて室温に冷却した。次いで該反応物を酢酸(0.242 mL、4.22 mmol)で希釈し、その後でそれを酢酸エチル(50 mL)と水(50 mL)との間で分液処理した。水層を酢酸エチル(100 mL)で抽出し、有機層を合わせ、ブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、487A(淡橙色の液体、1 g、2.74 mmol、収率58.5%)を得た。LC-MS分析(C₁₉H₂₈N₂O₅として)；理論値：364.4、実測値[M+H]：365.2；T_r=3.05分(方法N)

40

【0901】

487B. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-

50

4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

化合物 487B は、455E の合成について記載される手順に従って、化合物 487A を用いて調製した。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334. 4、実測値 $[M+H]^+$: 335. 2 ; $T_r = 2. 90$ 分 (方法 N)

【0902】

487C. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

487B (60 mg、0. 179 mmol) の THF (1. 5 mL) 中の攪拌した溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (28. 7 mg、0. 215 mmol) を窒素下で添加した。反応体を室温で 3 時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮して 487C (淡黄色の液体、63. 8 mg、0. 136 mmol、収率 76%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 467. 6、実測値 $[M+H]^+$: 468. 2 ; $T_r = 3. 4$ 分 (方法 U)

【0903】

実施例 487 エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2. 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ)-3-(3-(p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

実施例 487 は、実施例 455 の合成について記載される加水分解手順に従って、化合物 487C (ラセミ体) を用いて調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 453. 2、実測値 $[M+H]^+$: 454. 3 ; $T_r = 2. 06$ 分 (方法 N)

ラセミ体の実施例 487 をキラル分離に供し、487 エナンチオマー 1 および 487 エナンチオマー 2 (方法 BM) を得た。エナンチオマー 1 ; $T_r = 2. 41$ 分、エナンチオマー 2 ; $T_r = 3. 66$ 分 (方法 BM)

実施例 487 エナンチオマー 1 (絶対的立体化学は決定せず) ; LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 453. 2、実測値 $[M+H]^+$: 454. 3 ; $T_r = 1. 54$ 分 (方法 N) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8. 49 (s, 1H)、8. 08 (d, $J = 2. 00$ Hz, 1H)、7. 37 (d, $J = 8. 4$ Hz, 2H)、7. 13 (d, $J = 8. 0$ Hz, 1H)、7. 08 (d, $J = 8. 4$ Hz, 2H)、6. 78 (dd, $J = 8. 0$ 、2. 00 Hz, 1H)、3. 81 (d, $J = 2. 80$ Hz, 2H)、3. 28-3. 43 (m, 3H)、3. 20-3. 26 (m, 3H)、2. 97 (d, $J = 7. 20$ Hz, 3H)、2. 67-2. 71 (m, 1H)、2. 39-2. 41 (m, 1H)、2. 24 (s, 3H)、1. 64-1. 71 (m, 2H)、1. 36-1. 40 (m, 2H)、0. 78 (t, $J = 7. 2$ Hz, 3H)、0. 69-0. 71 (t, $J = 7. 2$ Hz, 3H)

実施例 487 エナンチオマー 2 (絶対的立体化学は決定せず) ; LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 453. 2、実測値 $[M+H]^+$: 454. 3 ; $T_r = 1. 54$ 分 (方法 N) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8. 49 (s, 1H)、8. 08 (d, $J = 2. 00$ Hz, 1H)、7. 37 (d, $J = 8. 4$ Hz, 2H)、7. 13 (d, $J = 8. 0$ Hz, 1H)、7. 08 (d, $J = 8. 4$ Hz, 2H)、6. 78 (dd, $J = 8. 0$ 、2. 00 Hz, 1H)、3. 81 (d, $J = 2. 80$ Hz, 2H)、3. 28-3. 43 (m, 3H)、3. 20-3. 26 (m, 3H)、2. 97 (d, $J = 7. 20$ Hz, 3H)、2. 67-2. 71 (m, 1H)、2. 39-2. 41 (m, 1H)、2. 24 (s, 3H)、1. 64-1. 71 (m, 2H)、1. 36-1. 40 (m, 2H)、0. 78 (t, $J = 7. 2$ Hz, 3H)、0. 69-0. 71 (t, $J = 7. 2$ Hz, 3H)

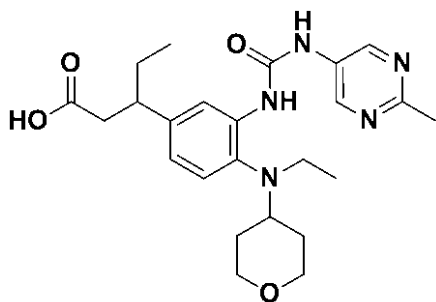
【0904】

実施例 488

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化195】



10

【0905】

488A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

487B (120 mg、0.359 mmol) の THF (6 mL) 中の攪拌した溶液に、4-ニトロフェニルカルボノクロリダート (72.3 mg、0.359 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。次に該反応混合物を濃縮し、その残渣を酢酸エチル (2 x 50 mL) と水 (50 mL) との間で分液処理した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して488Aを得た。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_7$ として) ; 理論値: 499.5、実測値 $[M+H]^+$: 500.6; $T_r = 1.08$ 分 (方法AA)

20

【0906】

488B. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

488A (140 mg、0.280 mmol) の THF (6 mL) 中溶液に、ピリジン (0.057 mL、0.701 mmol) および触媒量の DMAP (3.42 mg、0.028 mmol) を添加した。上記の反応混合物に、2-メチルピリミジン-5-アミン (36.7 mg、0.336 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、その残渣を酢酸エチル (2 x 50 mL) と水 (50 mL) との間で分液処理した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0-40% EtOAcを溶離液として用いる) に付して精製し、488B (淡黄色の液体、100 mg、0.213 mmol、収率76%) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{35}N_5O_4$ として) ; 理論値: 469.5、実測値 $[M+H]^+$: 470.2; $T_r = 2.59$ 分 (方法N)

30

【0907】

実施例488 エナンチオマー1およびエナンチオマー2. 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

40

実施例488は、実施例455の合成について記載される加水分解手順に従って、化合物488B (ラセミ体) を用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{24}H_{33}N_5O_4$ として) ; 理論値: 455.5、実測値 $[M+H]^+$: 456.3; $T_r = 1.16$ 分 (方法O)

実施例488のラセミ体をキラル分離に付し、実施例488 エナンチオマー1および実施例488 エナンチオマー2 (方法CN) を得た。エナンチオマー1; $T_r = 7.4$ 分、エナンチオマー2; $T_r = 9.1$ 分 (方法CN)

実施例488 エナンチオマー1 (絶対的立体化学は決定せず) ; LC-MS分析 ($C_{24}H_{33}N_5O_4$ として) ; 理論値: 455.5、実測値 $[M+H]^+$: 456.3; $T_r = 1.18$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9. 50

8.6 (s, 1H)、8.82 (s, 2H)、8.17 (s, 1H)、8.09 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 8.00 Hz, 1H)、6.84 (dd, J = 8.00、2.00 Hz, 1H)、3.83 (t, J = 2.80 Hz, 2H)、3.22–3.28 (m, 3H)、2.99–3.01 (m, 3H)、2.96–2.97 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)、2.42–2.44 (m, 1H)、1.70–1.73 (m, 2H)、1.41–1.42 (m, 2H)、0.95 (d, J = 6.40 Hz, 2H)、0.80 (t, J = 7.20 Hz, 3H)、0.72 (t, J = 7.20 Hz, 3H)

実施例 488 エナンチオマー 2 (絶対的立体化学は決定せず) ; LC-MS 分析 ($C_{24}H_{33}N_5O_4$ として) ; 理論値 : 455.5、実測値 [M+H]⁺ : 456.3 ; T_r = 1.18 分 (方法 O) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.86 (s, 1H)、8.82 (s, 2H)、8.17 (s, 1H)、8.09 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 8.00 Hz, 1H)、6.84 (dd, J = 8.00、2.00 Hz, 1H)、3.83 (t, J = 2.80 Hz, 2H)、3.22–3.28 (m, 3H)、2.99–3.01 (m, 3H)、2.96–2.97 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)、2.42–2.44 (m, 1H)、1.70–1.73 (m, 2H)、1.41–1.42 (m, 2H)、0.95 (d, J = 6.40 Hz, 2H)、0.80 (t, J = 7.20 Hz, 3H)、0.72 (t, J = 7.20 Hz, 3H)

10

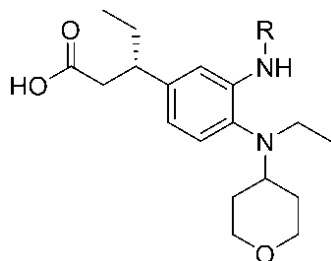
20

【0908】

実施例 489～497

(エナンチオマー 1)

【化 196】



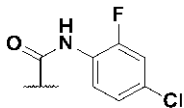
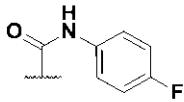
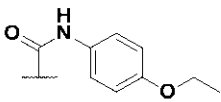
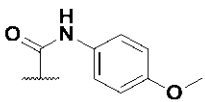
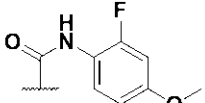
30

【0909】

実施例 489～495は、実施例 487の合成について記載される手順に従って、487Bの代わりに455Eを用い、対応するイソシアナートを用いて調製した。

実施例 496および497は、実施例 488の合成について記載される手順に従って、487Bの代わりに455Eを用い、(工程 488Bにあるような)対応するアミンを用いて調製した。

【表 103】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
489	(S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.653	O	492.3
490	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.332	R	458.3
491	(S)-3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.418	R	484.4
492	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.288	R	470.4
493	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.411	O	488.4

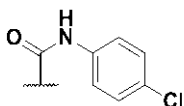
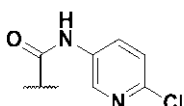
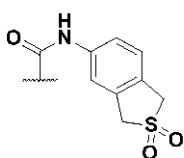
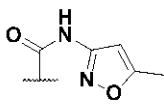
10

20

30

40

【表 104】

494	(S)-3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.787	R	474.2
495	(S)-3-(3-(3-(6-クロロピリジン-3-イル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.649	O	475.2
496	(S)-3-(3-(3-(2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェン-5-イル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.417	R	530.2
497	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.260	R	445.3

10

20

30

40

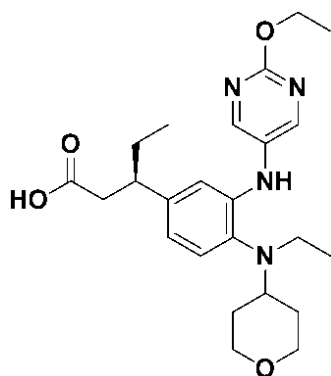
【0910】

実施例 498

(エナンチオマー 2)

(R)-3-(3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 1 9 7】



10

【0 9 1 1】

4 9 8 A. メチル (R) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) ペンタノエート

化合物 4 9 8 A は、4 5 5 D の合成について記載される手順に従って、S - B I N A P および 4 5 5 C を用いて調製した。L C - M S 分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_5$ として) ; 理論値 : 3 6 4 . 4 、実測値 [M + H] : 3 6 5 . 2 ; $T_r = 3 . 1 6$ 分 (方法 N)

【0 9 1 2】

4 9 8 B. メチル (R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

20

化合物 4 9 8 B は、4 5 5 E の合成について記載される手順に従って、化合物 4 9 8 A を用いて調製した。S F C キラル純度は 9 4 . 7 % e e を示す ($T_r = 4 . 8 6$ 分 (方法 A F)) 。L C - M S 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 3 3 4 . 4 、実測値 [M + H] : 3 3 5 . 2 ; $T_r = 2 . 9 0$ 分 (方法 N)

【0 9 1 3】

4 9 8 C. メチル (R) - 3 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

化合物 4 9 8 C は、4 5 5 F の合成について記載される手順に従って、化合物 4 9 8 B および 5 - ブロモ - 2 - エトキシピリミジンを用いて調製した。L C - M S 分析 ($C_{25}H_{36}N_4O_4$ として) ; 理論値 : 4 5 6 . 5 、実測値 [M + H] : 4 5 7 . 3 ; $T_r = 3 . 9$ 分 (方法 N)

30

【0 9 1 4】

実施例 4 9 8 . (R) - 3 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

実施例 4 9 8 は、実施例 4 5 5 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、化合物 4 9 8 C を用いて調製した。実施例 4 9 8 の絶対立体化学は (S) - B I N A P を用いて 4 9 8 A を調製するための共役付加にて生成が予測されるエナンチオマーに基づいて割り当てられた。L C - M S 分析 ($C_{24}H_{34}N_4O_4$ として) ; 理論値 : 4 4 2 . 5 、実測値 [M + H] : 4 4 3 . 6 ; $T_r = 2 . 1 3$ 分 (方法 N) ; ^1H N M R (4 0 0 M H z , C D 3 O D) δ 8 . 4 3 (s , 2 H) 、 7 . 1 7 (d , $J = 8 . 0$ 0 H z , 1 H) 、 6 . 8 4 (d , $J = 1 . 2$ 0 H z , 1 H) 、 6 . 7 4 (d , $J = 8 . 0$ 0 H z , 1 H) 、 4 . 3 8 - 4 . 4 3 (m , 2 H) 、 3 . 9 0 (d d , $J = 1 0 . 8$ 0 、 3 . 0 0 H z , 2 H) 、 3 . 3 6 - 3 . 3 8 (m , 2 H) 、 3 . 0 4 - 3 . 0 9 (m , 3 H) 、 2 . 8 6 (s , 1 H) 、 2 . 5 7 - 2 . 6 2 (m , 1 H) 、 2 . 4 7 - 2 . 5 1 (m , 1 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 8 0 (m , 2 H) 、 1 . 6 7 - 1 . 6 9 (m , 1 H) 、 1 . 5 4 - 1 . 5 5 (m , 3 H) 、 1 . 3 9 - 1 . 4 3 (m , 3 H) 、 0 . 9 1 (t , $J = 7 . 2$ 0 H z , 3 H) 、 0 . 8 0 (t , $J = 7 . 2$ 0 H z , 3 H)

40

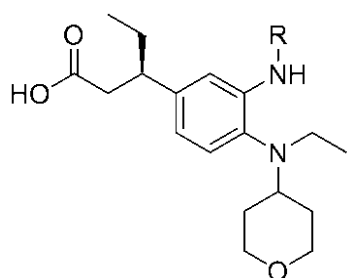
【0 9 1 5】

50

実施例 499～525

(エナンチオマー 2)

【化 198】

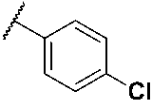
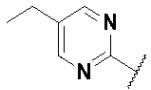
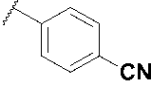
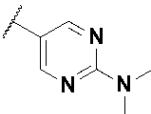
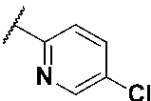
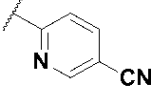


10

【0916】

実施例 499～525 は、実施例 498 エナンチオマー 2 の合成について記載される手順に従って、498 B および（工程 498 C に記載されるような）対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表 105】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
499	(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.1	O	431.2
500	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.84	O	427.3
501	(R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.81	O	422.1
502	(R)-3-(3-((2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.79	O	442.1
503	(R)-3-(3-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.98	O	432.1
504	(R)-3-(3-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.70	O	423.1

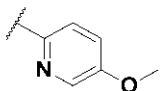
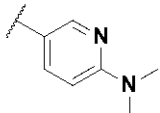
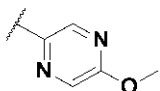
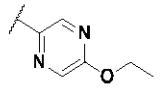
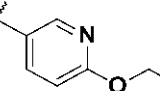
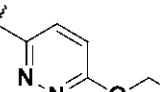
10

20

30

40

【表 106】

505	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.70	O	428.1
506	(R)-3-(3-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.81	O	441.2
507	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-メトキシピラジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.72	O	429.1
508	(R)-3-(3-((5-エトキシピラジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.87	O	443.1
509	(R)-3-(3-((6-エトキシピリジン-3-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.92	O	442.1
510	(R)-3-(3-((6-エトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.69	O	443.1

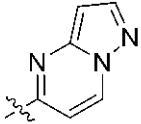
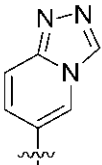
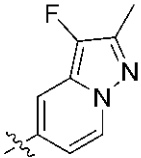
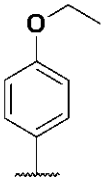
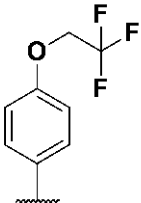
10

20

30

40

【表 107】

511	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルアミノ)フェニル)ペンタン酸		1.48	O	438
512	(R)-3-(3-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イルアミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.15	O	438
513	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((3-フルオロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.85	O	469
514	(R)-3-(3-((4-エトキシフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.35	R	441.4
515	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.480	R	495.4

10

20

30

40

【表 108】

516	(R)-3-(3-((4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.483	R	467.4
517	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.068	O	425.4
518	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.331	R	428.2
519	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.294	O	429.3
520	(R)-3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.867	O	469.3
521	(R)-3-(3-((4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.668	O	461.3

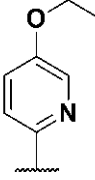
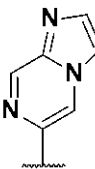
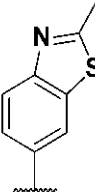
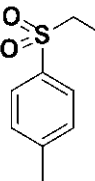
10

20

30

40

【表 109】

522	(R)-3-(3-((5-エトキシピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.822	O	442.2
523	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イルアミノ)フェニル)ペンタン酸		1.098	O	438.3
524	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.177	R	468.3
525	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-(エチルスルホニル)フェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.637	O	489.1

10

20

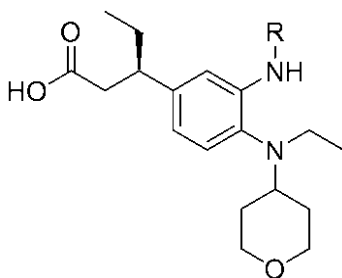
30

【0918】

実施例 526～534

(エナンチオマー 2)

【化 199】



40

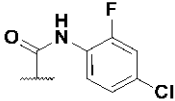
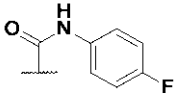
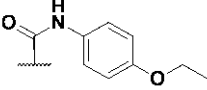
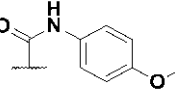
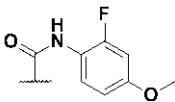
【0919】

実施例 526～532 は、実施例 487 の合成について記載される手順に従って、498B (487B の代わり) および対応するイソシアナートを用いて調製した。

50

実施例 533 および 534 は、実施例 488 の合成について記載される手順に従って、498B (487B の代わり) および (工程 488B にあるような) 対応するアミンを用いて調製した。

【表 110】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
526	(R)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.527	R	492.3
527	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.473	O	458.3
528	(R)-3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.414	R	484.4
529	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.278	R	470.4
530	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.396	O	488.4

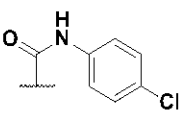
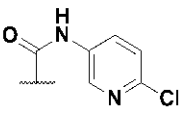
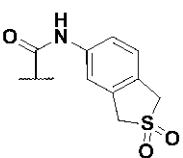
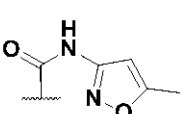
10

20

30

40

【表 1 1 1】

531	(R)-3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.814	O	474.2
532	(R)-3-(3-(3-(6-クロロピリジン-3-イル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.569	O	475.2
533	(R)-3-(3-(3-(2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェン-5-イル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.441	R	530.2
534	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.287	R	445.3

10

20

30

【0920】

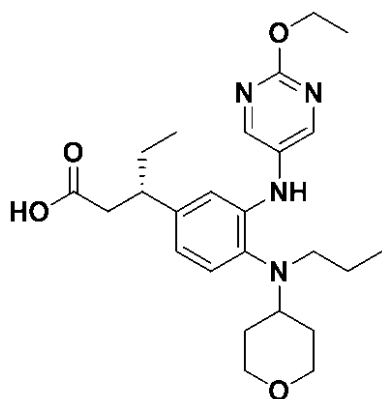
実施例 535

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

40

【化 200】



10

【0921】

535A. N-プロピルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

10 g の粉末状の活性化した 4 Å モレキュラーシーブを含有する MeOH (100 mL) および THF (100 mL) の溶液に、プロパン-1-アミン (9.07 mL、110 mmol) およびジヒドロ-2H-ピラン-4 (3H)-オン (9.22 mL、100 mmol) を連続して添加した。次に反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで該反応混合物を 0 °C に冷却し、NaBH₄ (11.34 g、300 mmol) を少しずつ添加し、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いでその反応混合物を氷冷水 (250 mL) でクエンチさせ、減圧下で濃縮した。次に該水溶液を酢酸エチル (2 x 250 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、濾過し、減圧下で濃縮して 535A (淡黄色の液体、10 g、69.8 mmol、収率 69.9%) を得た。LC-MS 分析 (C₈H₁₇NO として) ; 理論値 : 143.2、実測値 [M+H]⁺ : 144.4 ; T_r = 0.46 分 (方法 N)

20

【0922】

535B. N-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-N-プロピルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

535B は、実施例 455B の合成について記載される手順に従って、535A および 5-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼンを用いて調製した。LC-MS 分析 (C₁₄H₁₉BrN₂O₃ として) ; 理論値 : 343.2、実測値 [M-H]⁻ : 344.4 ; T_r = 3.34 分 (方法 N)

30

【0923】

535C. N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-プロピルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

化合物 535C は、実施例 455C の合成について記載される手順に従って、化合物 535B を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.76 (dd, J = 10.80、1.80 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 11.20 Hz, 1H)、3.99-4.04 (m, 2H)、3.47 (s, 4H)、3.13-3.26 (m, 3H)、3.05-3.09 (m, 2H)、1.56-1.68 (m, 4H)、1.22-1.30 (m, 2H)、0.95 (s, 6H)、0.75-0.80 (m, 3H)

40

【0924】

535D. メチル (S)-3-(3-ニトロ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

535D は、455D の合成について記載される手順に従って、化合物 535C および R-BINAP を用いて調製した。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₀N₂O₅ として) ; 理論値 : 378.4、実測値 [M+H]⁺ : 379.6 ; T_r = 3.92 分 (方法 N)

【0925】

535E. メチル (S)-3-(3-アミノ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H

50

ーピランー４－イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

５３５Ｅは、４５５Ｅ エナントオマー１の合成について記載される手順に従って、化合物５３５Ｄを用いて調製した。ＳＦＣキラル純度は５３５Ｅ エナントオマー１の１００％ｅｅを示す($T_r = 2.55$ 分)(方法ＡＦ)。ＬＣ－ＭＳ分析($C_{20}H_{32}N_2O_3$ として)；理論値：３４８．４、実測値 $[M+H]^+$ ：３４９．６； $T_r = 3.92$ 分(方法Ｎ)

【０９２６】

５３５Ｆ． メチル (Ｓ)－３－(３－((２－エトキシピリミジン－５－イル) アミノ)－４－(プロピル(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

10

５３５Ｆは、４５５Ｆの合成について記載される手順に従って、化合物５３５Ｅおよび５－ブロモ－２－エトキシ－ピリミジンを用いて調製した。ＬＣ－ＭＳ分析($C_{26}H_{38}N_4O_4$ として)；理論値：４７０．６、実測値 $[M+H]^+$ ：４７１．２； $T_r = 3.72$ 分(方法Ｎ)

【０９２７】

実施例５３５ エナントオマー１． (Ｓ)－３－(３－((２－エトキシピリミジン－５－イル) アミノ)－４－(プロピル(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

実施例５３５は、実施例４５５の合成について記載される手順に従って、化合物５３５Ｆを用いて調製した。ＬＣ－ＭＳ分析($C_{25}H_{36}N_4O_4$ として)；理論値：４５６．５、実測値 $[M+H]^+$ ：４５７．３； $T_r = 1.79$ 分(方法Ｏ)； ^1H NMR(４００ＭＨｚ、 $DMSO-d_6$) δ ８．４１(s, ２Ｈ)、７．２４(s, １Ｈ)、７．１２(d, $J = 8.00$ Ｈｚ, １Ｈ)、６．８１(s, １Ｈ)、６．６７(d, $J = 7.60$ Ｈｚ, １Ｈ)、４．２９(dd, $J = 14.00, 7.00$ Ｈｚ, ２Ｈ)、３．８１(d, $J = 8.00$ Ｈｚ, ２Ｈ)、３．１６－３．２０(m, ２Ｈ)、２．８７－２．９１(m, ３Ｈ)、２．７６－２．７７(m, １Ｈ)、２．４１－２．４３(m, １Ｈ)、１．６７(d, $J = 12.40$ Ｈｚ, ２Ｈ)、１．５８－１．６１(m, １Ｈ)、１．４５－１．４７(m, ３Ｈ)、１．３２(t, $J = 7.20$ Ｈｚ, ３Ｈ)、１．２１－１．２３(m, ２Ｈ)、０．７７(t, $J = 7.20$ Ｈｚ, ３Ｈ)、０．７０(t, $J = 7.60$ Ｈｚ, ３Ｈ)(留意点：ＣＨの１の多重項は溶媒のピークに埋もれている)

20

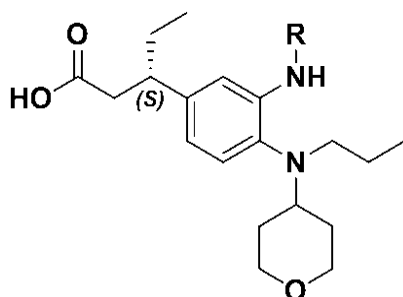
30

【０９２８】

実施例５３６～５４３

(エナントオマー１)

【化２０１】

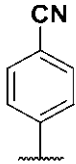
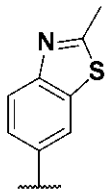
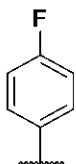
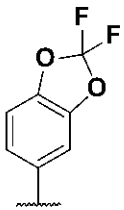
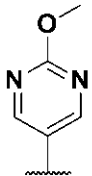
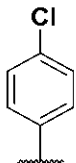


40

【０９２９】

実施例５３６～５４３は、実施例５３５の合成について記載される手順に従って、５３５Ｅおよび(工程５３５Ｆにあるような)対応するアリールはライドを用いて調製した。

【表 1 1 2】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
536	(S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.91	O	436.3
537	(S)-3-(3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.98	O	482.3
538	(S)-3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.16	O	429.2
539	(S)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.37	O	491.2
540	(S)-3-(3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.7	O	443.3
541	(S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.39	O	445.2

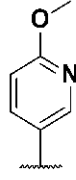
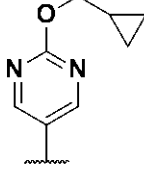
10

20

30

40

【表 1 1 3】

542	(S)-3-(3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.94	O	442.3
543	(S)-3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.52	O	499.4

10

【0930】

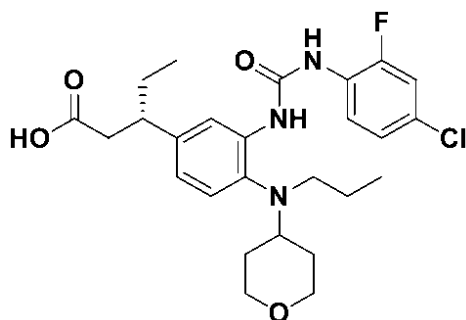
実施例 544

20

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 2 0 2】



30

【0931】

544A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

544Aは、487Cの合成について記載される手順に従って、化合物535E エナンチオマー 1 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{35}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値 : 520.03、
 実測値 : $[M+2H]^+$ 522.4 ; $T_r = 1.7$ 分 (方法AY)

40

【0932】

実施例 544 エナンチオマー 1. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 544 エナンチオマー 1 は、実施例 455 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、化合物 544A を用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値 : 505、実測値 $[M+H]^+$: 506.2 ; $T_r = 1.88$ 分 ; ^1H NMR (400 MHz、MeOD) δ 7.99–8.03 (m, 2H)、7.15–7.25 (m, 3H)、6.89 (dd, $J = 8.40$ 、 1.80 Hz

50

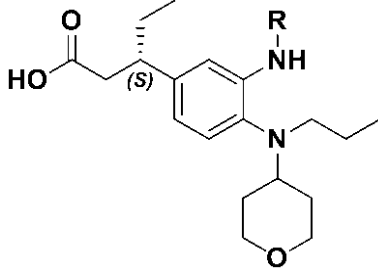
z, 1H)、3.91 (dd, J=11.20、3.00 Hz, 2H)、3.30–3.38 (m, 2H)、2.92–2.95 (m, 4H)、2.56–2.62 (m, 2H)、1.49–1.78 (m, 6H)、1.25–1.29 (m, 2H)、0.81 (t, J=7.60 Hz, 6H)

【0933】

実施例 545

(エナンチオマー 1)

【化203】



10

【0934】

実施例 545 は、実施例 487 の合成について記載される手順に従って、535E エナンチオマー 1 および対応するイソシアナートを用いて調製した。

【表114】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
545	(S)-3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.82	O	479.3

20

30

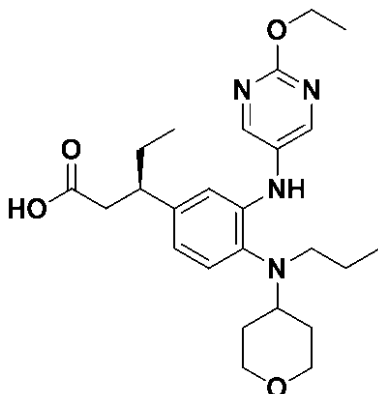
【0935】

実施例 546

(エナンチオマー 2)

(R)-3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化204】



40

【0936】

50

546 A. メチル 3- (3-ニトロ-4- (プロピル (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

546 Aは、455 Dの合成について記載される手順に従って、535 CおよびS-B INAPを利用して調された。LC-MS分析 ($C_{20}H_{30}N_2O_5$ として) ; 理論値 : 378. 4、実測値 $[M+H]^+$: 379. 2 ; $T_r = 3. 37$ 分 (方法N)

【0937】

546 B. メチル 3- (3-アミノ-4- (プロピル (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

546 Bは、455 E エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物546 Aを用いて調製した。546 B エナンチオマー2のSFCキラル純度は93. 5 % eeを示す ($T_r = 3. 59$ 分 (方法AF))。LC-MS分析 ($C_{20}H_{32}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 348. 4、実測値 $[M+H]^+$: 349. 2 ; $T_r = 3. 92$ 分 (方法N)

10

【0938】

546 C. メチル 3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (プロピル (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

546 Cは、実施例455 Fの合成について記載される手順に従って、化合物546 B エナンチオマー2を用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{38}N_4O_4$ として) ; 理論値 : 470. 6、実測値 $[M+H]^+$: 471. 2 ; $T_r = 3. 72$ 分 (方法N)

20

【0939】

実施例546 エナンチオマー2. 3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (プロピル (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

実施例546 エナンチオマー2は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物546 Cを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{36}N_4O_4$ として) ; 理論値 : 456. 5、実測値 $[M+H]^+$: 457 ; $T_r = 1. 88$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8. 41 (s, 2H)、7. 24 (s, 1H)、7. 12 (d, $J = 8. 00$ Hz, 1H)、6. 81 (s, 1H)、6. 67 (d, $J = 7. 60$ Hz, 1H)、4. 29 (dd, $J = 14. 00$ 、7. 00 Hz, 2H)、3. 81 (d, $J = 8. 00$ Hz, 2H)、3. 16-3. 20 (m, 2H)、2. 87-2. 91 (m, 3H)、2. 76-2. 77 (m, 1H)、2. 41-2. 43 (m, 1H)、1. 67 (d, $J = 12. 40$ Hz, 2H)、1. 58-1. 61 (m, 1H)、1. 45-1. 47 (m, 3H)、1. 32 (t, $J = 7. 20$ Hz, 3H)、1. 21-1. 23 (m, 2H)、0. 77 (t, $J = 7. 20$ Hz, 3H)、0. 70 (t, $J = 7. 60$ Hz, 3H) (留意点 : CHの1の多重項は溶媒のピークに埋もれている)

30

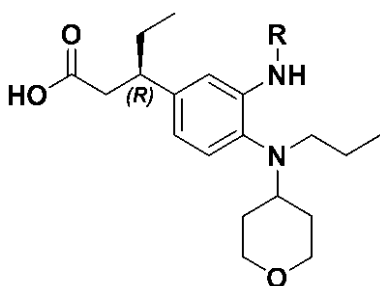
【0940】

実施例547~554

(エナンチオマー2)

40

【化205】

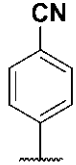
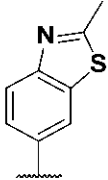
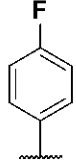
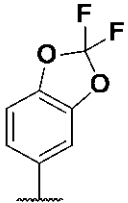
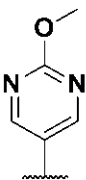
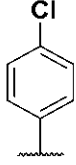


【0941】

50

実施例 547～554 は、実施例 546 の合成について記載される手順に従って、546 B および対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表 115】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
547	(R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.91	O	436.3
548	(R)-3-(3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.98	O	482.3
549	(R)-3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.16	O	429.2
550	(R)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.37	O	491.2
551	(R)-3-(3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.7	O	443.3
552	(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.39	O	445.2

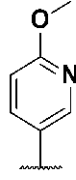
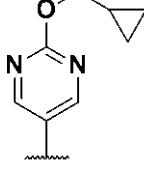
10

20

30

40

【表 1 1 6】

553	(R)-3-(3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		442.3	O	442.3
554	(R)-3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.12	O	483.3

10

【0942】

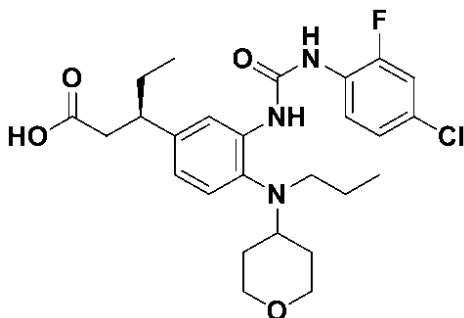
実施例 555

(エナンチオマー 2)

20

(R)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 206】



30

【0943】

555A. メチル (R)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

555Aは、487Cの合成について記載される手順に従って、546B エナンチオマー 2 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{35}ClFN_3O_4$ として)；理論値：519.2、実測値 [$M+H$]：520.4； $T_r = 1.7$ 分 (方法AY)

40

【0944】

実施例 555 エナンチオマー 2. (R)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 555 エナンチオマー 2は、実施例 555 エナンチオマー 1の合成について記載される手順に従って、化合物 555Aを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}ClFN_3O_4$ として)；理論値：505.0、実測値 [$M+H$]：506.2； $T_r = 2.0$ 分 (方法O)； ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.12 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H)、8.02 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、7.44 (dd, $J = 11.20$ 、2.00Hz

50

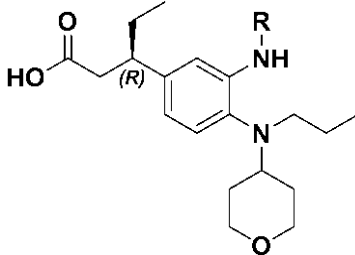
z, 1H)、7.15–7.22 (m, 2H)、6.82 (dd, J=8.00、1.40 Hz, 1H)、3.81–3.83 (m, 2H)、3.17–3.25 (m, 3H)、2.82–2.95 (m, 3H)、2.54–2.56 (m, 1H)、2.43–2.45 (m, 1H)、1.63–1.71 (m, 3H)、1.37–1.41 (m, 3H)、1.16–1.22 (m, 2H)、0.69–0.79 (m, 6H)

【0945】

実施例 556

(エナンチオマー 2)

【化207】



10

【0946】

実施例 556 は、実施例 544 の合成について記載される手順に従って、546B および対応するイソシアナートを用いて調製した。

【表117】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
556	(R)-3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.82	O	479.3

20

30

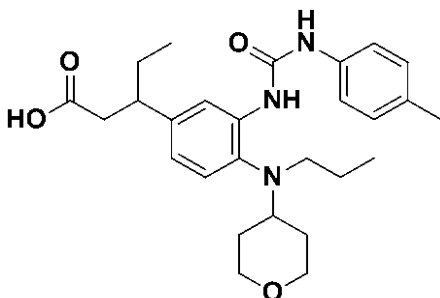
【0947】

実施例 557

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化208】



40

【0948】

557A. メチル 3-(3-ニトロ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート (ラセミ体)

50

557Aは、487Aの合成について記載される手順に従って、化合物535Cを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{20}H_{30}N_2O_5$ として) ; 理論値 : 378.4、実測値 $[M+H]$: 379.2 ; $T_r = 3.29$ 分 (方法N)

【0949】

557B. メチル 3-(3-アミノ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

557Bは、455Eの合成について記載される手順に従って、化合物557Aを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{20}H_{32}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 348.4、実測値 $[M+H]$: 349.2 ; $T_r = 3.18$ 分 (方法N)

【0950】

557C. メチル 3-(4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

557Cは、487Cの合成について記載される手順に従って、化合物557Bを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{28}H_{39}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 481.6、実測値 $[M+H]$: 482.2 ; $T_r = 3.59$ 分 (方法N)

【0951】

実施例557 エナンチオマー1およびエナンチオマー2. 3-(4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例557は、実施例455の合成について記載される手順に従って、557C(ラセミ体)を用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 467.6、実測値 $[M+H]$: 468.2 ; $T_r = 1.65$ 分 (方法O)

実施例557のラセミ体をキラル分離に付し、実施例557 エナンチオマー1および実施例557 エナンチオマー2 (方法BM)を得た。エナンチオマー1 ; $T_r = 2.22$ 分、エナンチオマー2 ; $T_r = 2.97$ 分 (方法BM)

実施例557 エナンチオマー1. LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 467.6、実測値 $[M+H]$: 468.3 ; $T_r = 1.62$ 分 (方法R) ; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H)、8.06 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H)、7.37 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)、7.07-7.14 (m, 3H)、6.77 (dd, $J = 8.00, 2.00$ Hz, 1H)、3.80-3.84 (m, 2H)、3.17-3.25 (m, 5H)、2.85-2.93 (m, 3H)、2.39-2.41 (m, 1H)、2.24 (s, 3H)、1.68-1.71 (m, 3H)、1.37-1.41 (m, 3H)、1.18-1.20 (m, 2H)、0.71 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)、0.77 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)

実施例557 エナンチオマー2. LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 467.6、実測値 $[M+H]$: 468.3 ; $T_r = 1.65$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H)、8.06 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H)、7.37 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)、7.07-7.14 (m, 3H)、6.77 (dd, $J = 8.00, 2.00$ Hz, 1H)、3.80-3.84 (m, 2H)、3.17-3.25 (m, 5H)、2.85-2.93 (m, 3H)、2.39-2.41 (m, 1H)、2.24 (s, 3H)、1.68-1.71 (m, 3H)、1.37-1.41 (m, 3H)、1.18-1.20 (m, 2H)、0.71 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)、0.77 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)

【0952】

実施例558

(エナンチオマー1)

(S)-3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

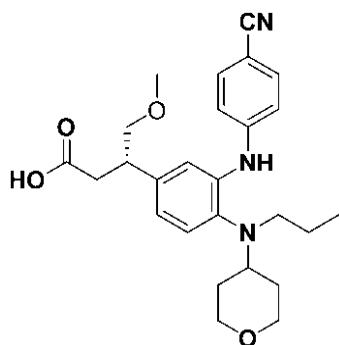
10

20

30

40

【化 209】



10

【0953】

558A. メチル 4-メトキシ-(S)-3-(3-ニトロ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

1,4-ジオキサン(35 mL)にアルゴンを10分間バージし、その後でクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.059 g、0.120 mmol)および(R)-BINAP(0.109 g、0.175 mmol)を添加した。次に該反応物にアルゴンを5分間バージした。上記の反応混合物の535C(3 g、7.97 mmol)に、(E)-メチル 4-メトキシブター-2-エノエート(1.245 g、9.57 mmol)、水酸化ナトリウム(7.28 mL、7.28 mmol)を個々に添加し、アルゴンをさらに5分間バージした。該反応混合物を50℃で加熱し、3時間攪拌し、続いて室温に冷却し、酢酸(0.411 mL、7.18 mmol)でクエンチさせ、それを5分間攪拌し、その後で酢酸エチル(125 mL)と水(125 mL)との間で分液処理した。層を分離し、水層を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(75 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、558A(淡橙色の固体、2.3 g、5.83 mmol、収率73.1%)を得た。LC-MS分析($C_{20}H_{30}N_2O_6$ として)；理論値：394.4、実測値[M+H]：395.2； $T_r = 2.9$ 分(方法N)

20

【0954】

558B. メチル (S)-3-(3-アミノ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

30

558Bは、455Eの合成について記載される手順に従って、化合物558Aを用いて調製した。SFCキラル純度は100% eeを示す($T_r = 6.39$ 分)(方法AF)。LC-MS分析($C_{20}H_{32}N_2O_4$ として)；理論値：364.4、実測値[M+H]：365.2； $T_r = 2.76$ 分(方法N)

【0955】

558C. メチル (S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

40

558Cは、455Fの合成について記載される手順に従って、化合物558Bおよび4-ブロモベンズニトリルを用いて調製した。LC-MS分析($C_{27}H_{35}N_3O_4$ として)；理論値：465.5、実測値[M+H]：466.2； $T_r = 3.26$ 分(方法N)

【0956】

実施例558 エナンチオマー1. (S)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例558 エナンチオマー1は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、558Cを用いて調製した。LC-MS分析($C_{26}H_{33}N_3O_4$ として)；理論値：451.5、実測値[M+H]：452.2； $T_r = 1.72$

50

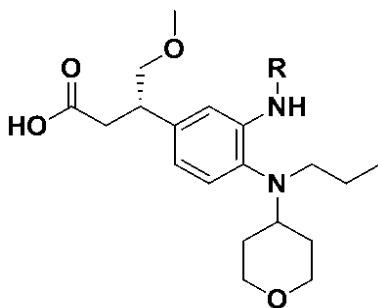
分（方法O）； ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 7.87（s, 1 H）、7.57（d, $J=8.80$ Hz, 2 H）、7.17–7.18（m, 2 H）、7.09–7.11（m, 2 H）、6.94（dd, $J=8.40$ 、1.80 Hz, 1 H）、3.76–3.80（m, 2 H）、3.42–3.47（m, 2 H）、3.24–3.34（m, 4 H）、3.05–3.10（m, 2 H）、2.88–2.91（m, 3 H）、2.64–2.68（m, 1 H）、2.48–2.51（m, 1 H）、1.55–1.58（m, 2 H）、1.47–1.47（m, 2 H）、1.21–1.25（m, 2 H）、0.76（t, $J=7.20$ Hz, 3 H）

【0957】

実施例 559～565

（エナンチオマー1）

【化210】



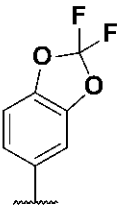
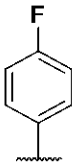
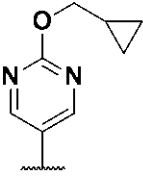
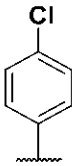
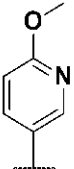
【0958】

実施例 559～565は、実施例 558の合成について記載される手順に従って、558 Bおよび対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表118】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
559	(S)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.66	O	473.3
560	4-メトキシ-(S)-3-(3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.75	O	498.2

【表 1 1 9】

561	(S)-3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		2.15	O	507.2
562	(S)-3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.93	O	445.2
563	(S)-3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.52	O	499.4
564	(S)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.78	O	461.3
565	4-メトキシ-(S)-3-(3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.65	O	458.2

10

20

30

40

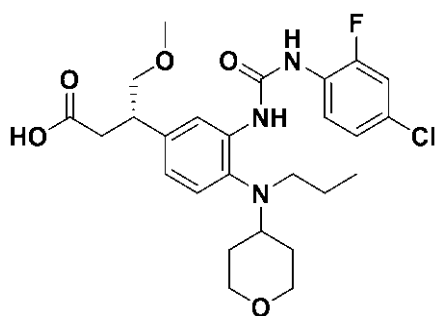
【0959】

実施例 566

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 2 1 1】



10

【0 9 6 0】

566A. メチル (S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

566Aは、487Cの合成について記載される手順に従って、化合物558Bおよび4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析($C_{27}H_{35}ClFN_3O_5$ として)；理論値：535.2、実測値[M+H]：536.4； $T_r = 1.61$ 分(方法BA)

【0 9 6 1】

実施例566 エナンチオマー1. (S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

20

実施例566 エナンチオマー1は、実施例486 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物566Aを用いて調製した。LC-MS分析($C_{26}H_{33}ClFN_3O_5$ として)；理論値：521.2、実測値[M+H]：522.2； $T_r = 1.76$ 分； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 9.54(s, 1H)、8.78(s, 1H)、8.12(t, $J = 8.80$ Hz, 1H)、8.05(s, 1H)、7.45(dd, $J = 11.20, 2.40$ Hz, 1H)、7.21-7.23(m, 1H)、7.16(d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、6.86(d, $J = 7.60$ Hz, 1H)、3.80-3.83(m, 2H)、3.17-3.40(m, 6H)、2.85-2.89(m, 3H)、2.61-2.67(m, 1H)、2.43-2.45(m, 1H)、1.68-1.71(m, 2H)、1.38-1.41(m, 2H)、1.18-1.20(m, 2H)、0.77(t, $J = 7.60$ Hz, 3H)(2Hは溶媒の残存ピークに埋もれている)

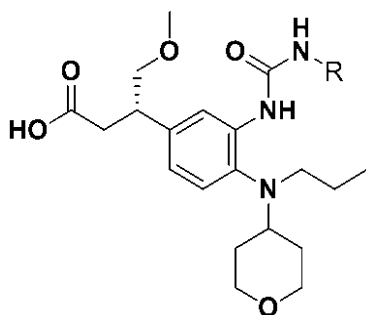
30

【0 9 6 2】

実施例567

(エナンチオマー1)

【化 2 1 2】



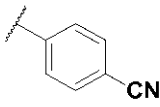
40

【0 9 6 3】

実施例567は、実施例556の合成について記載される手順に従って、558Bおよび対応するイソシアナートを用いて調製した。

50

【表 1 2 0】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
567	(S)-3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.54	O	495.3

10

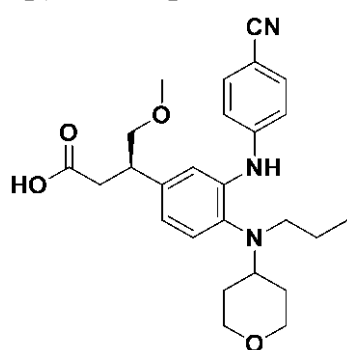
【0964】

実施例 568

(エナンチオマー 2)

(R)-3-(3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 2 1 3】



20

【0965】

568A. メチル 4-メトキシ-(R)-3-(3-ニトロ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

30

568Aは、558Aの合成について記載される手順に従って、S-BINAPおよび535Cを用いて調製した。LC-MS分析(C₂₀H₃₀N₂O₆として)；理論値：394.4、実測値[M+H]：395.4；T_r=2.81分(方法N)

【0966】

568B. メチル (R)-3-(3-アミノ-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

568Bは、558B. エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、568Aを用いて調製した。568B エナンチオマー2のSFCキラル純度は100% eeを示す(T_r=5.23分(方法AF))。LC-MS分析(C₂₀H₃₂N₂O₄として)；理論値：364.4、実測値[M+H]：365.2；T_r=2.69分(方法N)

40

【0967】

568C. メチル (R)-3-(3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

568Cは、558Cの合成について記載される手順に従って、568B エナンチオマー2および4-ブロモベンズニトリルを用いて調製した。LC-MS分析(C₂₇H₃₅N₃O₄として)；理論値：465.5、実測値[M+H]：466.2；T_r=3.6分(方法N)

50

【0968】

実施例568 エナンチオマー2. (R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

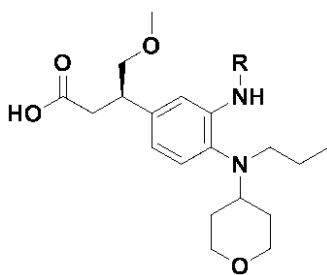
実施例568 エナンチオマー2は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物568Cを用いて調製した。LC-MS分析($C_{26}H_{33}N_3O_4$ として)；理論値：451.2、実測値[M+H]：452.2； T_r = 1.72分(方法O)； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 7.87(s, 1H)、7.57(d, J = 8.80Hz, 2H)、7.17-7.18(m, 2H)、7.07-7.09(m, 2H)、6.94(dd, J = 8.40、1.80Hz, 1H)、3.76-3.80(m, 2H)、3.42-3.47(m, 2H)、3.24-3.34(m, 4H)、3.05-3.10(m, 2H)、2.88-2.91(m, 3H)、2.64-2.68(m, 1H)、1.55-1.58(m, 2H)、1.43-1.48(m, 2H)、1.21-1.25(m, 2H)、0.76(t, J = 7.20Hz, 3H)(1Hは溶媒のピークに埋もれている)

【0969】

実施例569～575

(エナンチオマー2)

【化214】



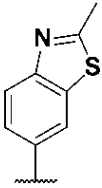
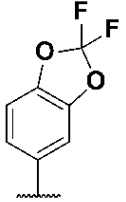
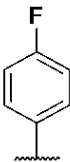
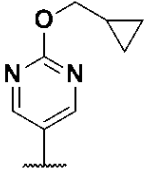
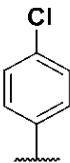
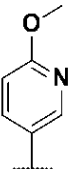
【0970】

実施例569～575は、実施例568の合成について記載される手順に従って、568Bおよび対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表121】

実施例 番号	名称	R	T_r (分)	方法	(M+H)
569	(R)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.56	O	473.3

【表 1 2 2】

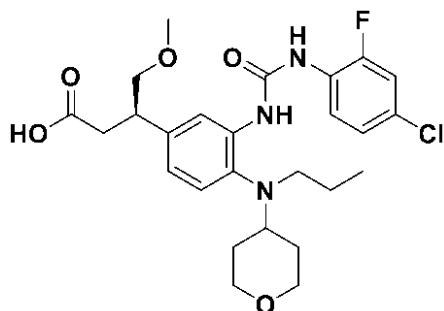
570	4-メトキシ-(R)-3-(3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.75	O	498.2
571	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		2.04	O	507.2
572	(R)-3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.82	O	445.2
573	(R)-3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.51	O	499.4
574	(R)-3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.78	O	461.3
575	4-メトキシ-(R)-3-(3-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.65	O	458.2

実施例 576

(エナンチオマー 2)

(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 215】



10

【0972】

576A. メチル (R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタノエート

576Aは、487Cの合成について記載される手順に従って、化合物568Bおよび4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{35}ClFN_3O_5$ として) ; 理論値 : 535.2、実測値 $[M+H]$: 536.4 ; $T_r = 1.59$ 分 (方法BA)

20

【0973】

実施例 576 エナンチオマー 2. (R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (プロピル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

実施例 576 エナンチオマー 2 は、実施例 455 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、化合物 576A を用いて調製した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{33}ClFN_3O_5$ として) ; 理論値 : 521.2、実測値 $[M+H]$: 522.2 ; $T_r = 1.76$ 分 ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.12 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.45 (dd, $J = 11.20, 2.40$ Hz, 1H)、7.21-7.23 (m, 1H)、7.16 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、6.86 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H)、3.80-3.83 (m, 2H)、3.17-3.40 (m, 6H)、2.85-2.89 (m, 3H)、2.61-2.67 (m, 1H)、2.43-2.45 (m, 1H)、1.68-1.71 (m, 2H)、1.38-1.41 (m, 2H)、1.18-1.20 (m, 2H)、0.77 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H) (2Hは溶媒の残存ピークに埋もれている)

30

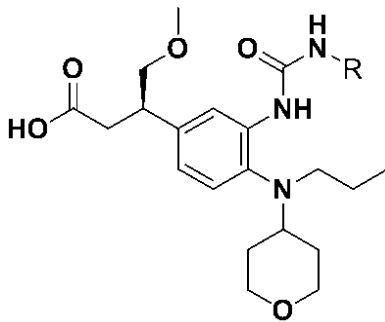
【0974】

実施例 577

(エナンチオマー 2)

40

【化 2 1 6】



10

【0 9 7 5】

実施例 5 7 7 は、実施例 5 7 6 の合成について記載される手順に従って、5 6 8 B および対応するイソシアナートを用いて調製した。

【表 1 2 3】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
577	(R)-3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.54	O	495.2

20

【0 9 7 6】

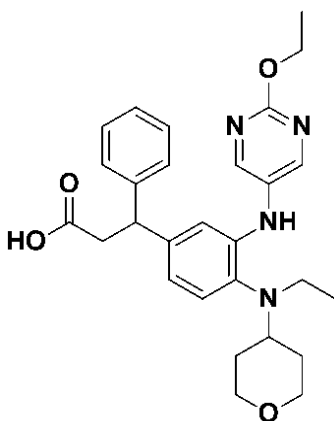
実施例 5 7 8

(エナンチオマー 1)

3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

30

【化 2 1 7】



40

【0 9 7 7】

5 7 8 A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-3-フェニルプロパノエート

1,4-ジオキサン(20 mL)にアルゴンを10分間パージし、次にクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー(0.032 g、0.083 mmol)、(R)-BINAP(0.076 g、0.121 mmol)を加え、アルゴンで5分間パージした。上記の反応混合物の455 C(2 g、5.52 mmol)に、メチルシンナマート(1.0

50

75 g、6.63 mmol)、水酸化ナトリウム(5.04 mL、5.04 mmol)を個々に加え、アルゴンをさらに5分間バージした。該反応混合物を50℃で加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸(0.284 mL、4.97 mmol)でクエンチさせ、それを5分間攪拌して、その後でそれを酢酸エチル(100 mL)と水(100 mL)との間で分液処理した。水層を酢酸エチル(2 x 75 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(75 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、578 A(淡橙色の固体、0.6 g、1.396 mmol、収率25.3%)を得た。LC-MS分析($C_{23}H_{28}N_2O_5$ として)；理論値：412.4、実測値[M+H]：413.2； $T_r = 1.175$ 分(方法N)

10

【0978】

578 B. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパノエート

578 Bは、455 Eの合成について記載される手順に従って、化合物578 Aを用いて調製した。578 B エナンチオマー1のキラル純度は100% eeを示す($T_r = 4.3$ 分)(方法Z)。LC-MS分析($C_{23}H_{30}N_2O_3$ として)；理論値：382.4、実測値[M+H]：383.1； $T_r = 3.6$ 分(方法N)

【0979】

578 C. メチル 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパノエート

20

578 Cは、455 Fの合成について記載される手順に従って、化合物578 Bおよび5-プロモ-2-エトキシピリミジンを用いて調製した。LC-MS分析($C_{29}H_{36}N_4O_4$ として)；理論値：504.2、実測値[M+H]：505； $T_r = 3.01$ 分(方法N)

【0980】

実施例578 エナンチオマー1. 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

実施例578 エナンチオマー1は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物578 Cを用いて調製した。LC-MS分析($C_{28}H_{34}N_4O_4$ として)；理論値：490.2、実測値[M+H]：491.4； $T_r = 1.84$ 分(方法R)； ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.40(s, 2H)、7.27-7.31(m, 5H)、7.15-7.17(m, 3H)、6.73-6.79(m, 1H)、4.30-4.32(m, 3H)、3.78-3.80(m, 2H)、3.19-3.22(m, 2H)、2.93-2.95(m, 5H)、1.64-1.67(m, 2H)、1.41-1.43(m, 2H)、1.34(t, J = 7.20 Hz, 3H)、0.81(t, J = 10.40 Hz, 3H)

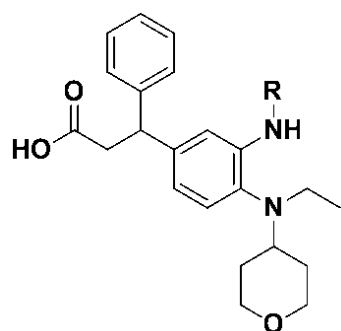
30

【0981】

実施例579～583
(エナンチオマー1)

40

【化 2 1 8】

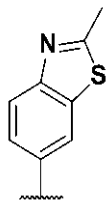
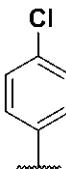
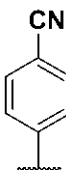
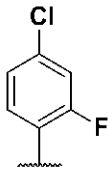
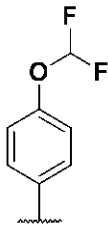


10

【0 9 8 2】

実施例 5 7 9 ~ 5 8 3 は、実施例 5 7 8 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、5 7 8 B および対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表 1 2 4】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
579	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		1.544	R	516.2
580	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		2.184	R	479.2
581	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		1.54	R	470.2
582	3-(3-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		2.052	R	497.2
583	3-(3-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		2.11	R	511.2

10

20

30

40

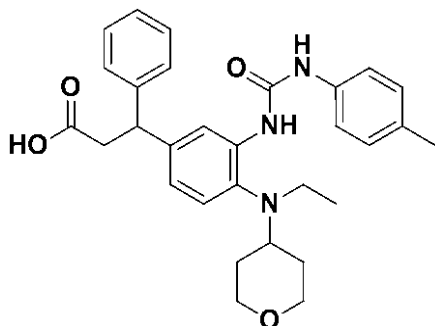
【0983】

実施例 584

(エナンチオマー 1)

3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

【化 2 1 9】



10

【0 9 8 4】

5 8 4 A. メチル 3- (4- (エチル (テトラヒドロ- 2 H-ピラン- 4-イル) アミノ)- 3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル)- 3-フェニルプロパノエート

5 8 4 Aは、4 8 7 Cの合成について記載される手順に従って、化合物 5 7 8 Bおよび 4-メチル-1-イソシアナトベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{31}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値: 515.28、実測値 $[M+H]^+$: 516.3; $T_r = 1.81$ 分 (方法 R)

【0 9 8 5】

実施例 5 8 4 エナンチオマー 1. 3- (4- (エチル (テトラヒドロ- 2 H-ピラン- 4-イル) アミノ)- 3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル)- 3-フェニルプロパン酸

20

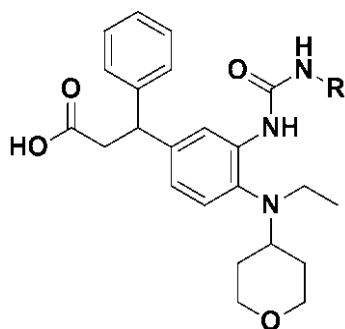
実施例 5 8 4 エナンチオマー 1は、実施例 4 8 7 エナンチオマー 1の合成について記載される手順に従って、化合物 5 8 4 Aを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{30}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値: 501.2、実測値 $[M+H]^+$: 502.3; $T_r = 2.15$ 分 (方法 R) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.35-7.37 (m, 2H)、7.28-7.29 (m, 5H)、7.14-7.17 (m, 4H)、4.34 (s, 1H)、3.79-3.82 (m, 2H)、3.21-3.24 (m, 2H)、2.93-2.95 (m, 5H)、2.25 (s, 3H)、1.67-1.70 (m, 2H)、1.24-1.25 (m, 2H)、0.78 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H)

30

【0 9 8 6】

実施例 5 8 5 ~ 5 8 7
(エナンチオマー 1)

【化 2 2 0】



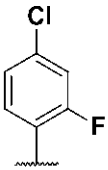
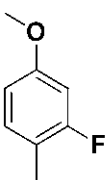
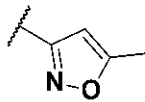
40

【0 9 8 7】

実施例 5 8 5および 5 8 6は、実施例 5 8 4の合成について記載される手順に従って、5 7 8 Bおよび対応するイソシアナートを用いることにより調製した。

実施例 5 8 7は、実施例 4 8 8の合成について記載される手順に従って、5 7 8 Bおよび対応するアミンを用いて調製した。

【表 1 2 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
585	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオ ロフェニル)ウレイド)-4-(エ チル(テトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)アミノ)フェニル)-3- フェニルプロパン酸		2.29	O	540.2
586	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフ ェニル)ウレイド)フェニル)-3- フェニルプロパン酸		2.065	O	536.4
587	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3 -イル)ウレイド)フェニル)-3- フェニルプロパン酸		2.027	O	493.4

10

20

【0988】

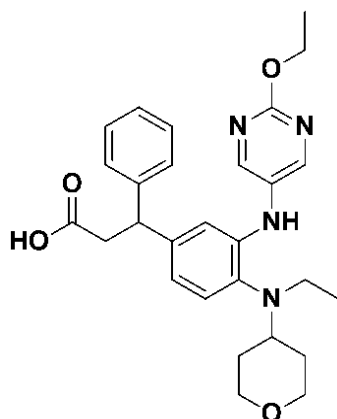
実施例 588

(エナンチオマー 2)

30

3-(3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒ
ドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

【化 2 2 1】



40

【0989】

588A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ア
ミノ)-3-ニトロフェニル)-3-フェニルプロパノエート

588Aは、578Aの合成について記載される手順に従って、S-BINAPおよび
455Cを用いて調製した。LC-MS分析(C₂₃H₂₈N₂O₅として)；理論値：
412.4、実測値[M+H]：413.2；T_r=1.174分(方法N)

50

【0990】

588B. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパノエート

588Bは、455Eの合成について記載される手順に従って、化合物588Aを用いて調製した。588B エナンチオマー2のSFCキラル純度は97.6% eeを示す($T_r = 4.9$ 分)(方法Z)。LC-MS分析($C_{23}H_{30}N_2O_3$ として)；理論値：382.4、実測値[M+H]：383.1； $T_r = 3.01$ 分(方法N)

【0991】

588C. メチル 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパノエート

10

588Cは、455Fの合成について記載される手順に従って、化合物588Bおよび5-ブromo-2-エトキシピリミジンを用いて調製した。LC-MS分析($C_{29}H_{36}N_4O_4$ として)；理論値：504.2、実測値[M+H]：505； $T_r = 3.01$ 分(方法N)

【0992】

実施例588 エナンチオマー2. 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

20

実施例588 エナンチオマー2は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物588Cを用いて調製した。LC-MS分析($C_{28}H_{34}N_4O_4$ として)；理論値：490.2、実測値[M+H]：491.4； $T_r = 1.87$ 分(方法R)； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 8.40(s, 2H)、7.27-7.31(m, 5H)、7.15-7.17(m, 3H)、6.73-6.79(m, 1H)、4.30-4.32(m, 3H)、3.78-3.80(m, 2H)、3.19-3.22(m, 2H)、2.93-2.95(m, 5H)、1.64-1.67(m, 2H)、1.41-1.43(m, 2H)、1.31-1.39(m, 3H)、0.81(t, $J = 10.40$ Hz, 3H)

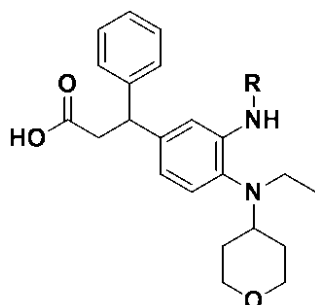
【0993】

実施例589～593

30

(エナンチオマー2)

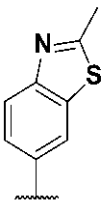
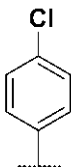
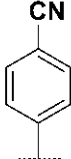
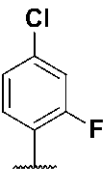
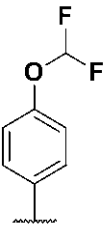
【化222】



40

実施例589～593は、実施例588の合成について記載される手順に従って、588Bおよび対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表 1 2 6】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
589	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		1.895	R	516.3
590	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		2.16	R	479.3
591	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		1.9	R	470.3
592	3-(3-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		2.41	R	497.3
593	3-(3-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		2.11	R	511.2

【0994】

実施例 594

(エナンチオマー 2)

3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

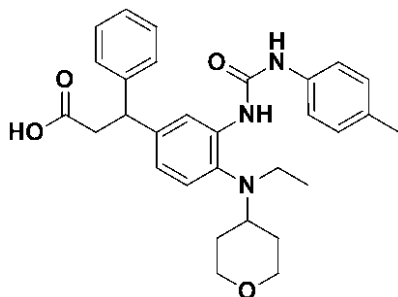
10

20

30

40

【化 2 2 3】



【0 9 9 5】

10

5 9 4 A. メチル 3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ)-3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル)-3-フェニルプロパノエート

5 9 4 Aは、5 8 4 Aの合成について記載される手順に従って、5 8 8 Bおよび4-メチル-1-イソシアナトベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{31}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 515.28、実測値 $[M+H]^+$: 516.3 ; $T_r = 1.81$ 分 (方法 R)

【0 9 9 6】

実施例 5 9 4 エナンチオマー 2. 3- (4- (エチル (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ)-3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル)-3-フェニルプロパン酸

20

実施例 5 9 4 エナンチオマー 2は、実施例 4 5 5 エナンチオマー 1の合成について記載される手順に従って、化合物 5 9 4 Aを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{30}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 501.2、実測値 $[M+H]^+$: 502.3 ; $T_r = 2.15$ 分 (方法 R) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.35-7.37 (m, 2H)、7.28-7.29 (m, 5H)、7.14-7.17 (m, 4H)、4.34 (s, 1H)、3.79-3.82 (m, 2H)、3.21-3.24 (m, 2H)、2.93-2.95 (m, 5H)、2.25 (s, 3H)、1.67-1.70 (m, 2H)、1.24-1.25 (m, 2H)、0.78 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H)

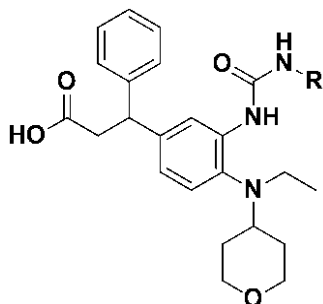
【0 9 9 7】

30

実施例 5 9 5 ~ 5 9 7

(エナンチオマー 2)

【化 2 2 4】



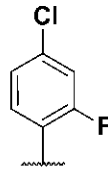
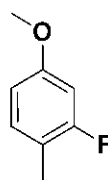
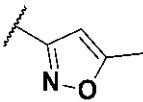
40

【0 9 9 8】

実施例 5 9 5および5 9 6は、実施例 4 8 7の合成について記載される手順に従って、5 8 8 Bおよび対応するイソシアナートを用いて調製した。

実施例 5 9 7は、実施例 4 8 8の合成について記載される手順に従って、5 8 8 Bおよび対応するアミンを用いて調製した。

【表 1 2 7】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
595	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		1.198	O	540.2
596	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		1.702	O	536.3
597	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-3-フェニルプロパン酸		1.661	O	493.2

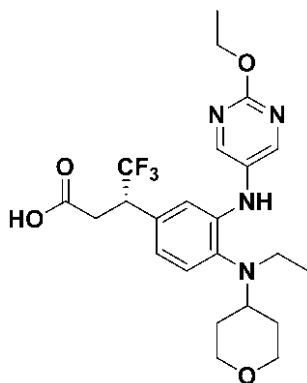
【0999】

実施例 598

(エナンチオマー 1)

(S)-3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

【化 2 2 5】



【1000】

598A. メチル (S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート

1,4-ジオキサン (6 mL) にアルゴン を 10 分間 パージ し、次にクロロビス (エチレン) ロジウム (I) ダイマー (8.05 mg、0.021 mmol) および (R)-BINAP (18.91 mg、0.030 mmol) を加え、その混合物にアルゴン をさら

に10分間パージした。上記の反応混合物に、N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(500mg、1.380mmol)、(E)-メチル 4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエート(277mg、1.794mmol)および水酸化ナトリウム(1.242mL、1.242mmol)を添加した。次いで得られた混合物にアルゴンを10分間パージした。密封した管中にて反応混合物を50℃で3時間加熱し、次に室温に冷却し、続いて酢酸(0.071mL、1.242mmol)でクエンチさせた。攪拌を5分間続け、その後でそれを酢酸エチル(25mL)と水(25mL)との間で分液処理した。水層を酢酸エチル(2x15mL)で抽出し、有機層を合わせ、ブライン(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、598A(淡橙色の液体、230mg、0.596mmol、収率41.2%)を得た。LC-MS分析(C₁₈H₂₃F₃N₂O₅として)；理論値：404.38、実測値[M+H]⁺：405.2；T_r=3.12分(方法N)

10

【1001】

598B. メチル (S)-3-(3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート

598Bは、455Eの合成について記載される手順に従って、化合物598Aを用いて調製した。598B エナンチオマー1のSFCキラル純度は100% eeを示す(T_r=1.82分)(方法AF)。LC-MS分析(C₁₈H₂₅F₃N₂O₃として)；理論値：374.3、実測値[M+H]⁺：375.2；T_r=3.99分(方法N)

20

【1002】

598C. メチル (S)-3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート

598Cは、455Fの合成について記載される手順に従って、598Bおよび5-プロモ-2-エトキシピリミジンを用いて調製した。LC-MS分析(C₂₄H₃₁F₃N₄O₄として)；理論値：496.5、実測値[M+H]⁺：497.2；T_r=1.53分(方法T)

30

【1003】

実施例598 エナンチオマー1. (S)-3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

実施例598 エナンチオマー1は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、598Cを用いて調製した。LC-MS分析(C₂₃H₂₉F₃N₄O₄として)；理論値：482.4、実測値[M+H]⁺：483.1；T_r=1.485分(方法O)；¹H NMR(400MHz、MeOD) δ 8.42(s, 2H)、7.23(d, J=8.40Hz, 1H)、6.95(s, 1H)、6.88(d, J=8.00Hz, 1H)、4.39-4.44(m, 2H)、3.89-3.90(m, 2H)、3.85-3.86(m, 1H)、3.33-3.36(m, 2H)、3.08-3.11(m, 3H)、2.91-2.92(m, 1H)、2.81-2.83(m, 1H)、1.77-1.80(m, 2H)、1.54-1.60(m, 2H)、1.41(t, J=7.20Hz, 3H)、0.92(t, J=7.20Hz, 3H)

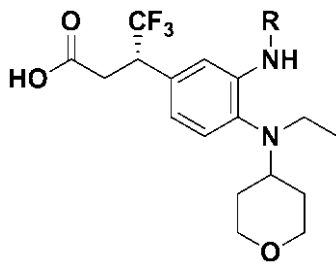
40

【1004】

実施例599

(エナンチオマー1)

【化 2 2 6】



【1 0 0 5】

実施例 5 9 9 は、実施例 5 9 8 の合成について記載される手順に従って、5 9 8 B および（工程 5 9 8 C にあるような）対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表 1 2 8】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
599	(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸		1.42	O	468.4

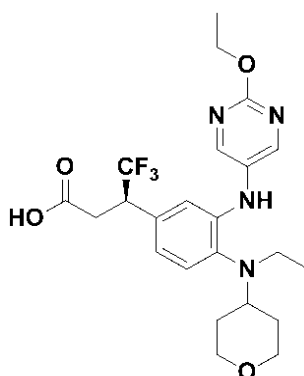
【1 0 0 6】

実施例 6 0 0

(エナンチオマー 2)

(R)-3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

【化 2 2 7】



【1 0 0 7】

6 0 0 A. メチル (R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート

6 0 0 A は、5 9 8 A の合成について記載される手順に従って、S-B I N A P および 4 5 5 C を用いて調製した。LC-MS 分析 (C₁₈H₂₃F₃N₂O₅ として) ; 理論値 : 4 0 4 . 3 8 、実測値 [M+H]⁺ : 4 0 5 . 2 ; T_r = 3 . 5 分 (方法 N)

【1 0 0 8】

6 0 0 B. メチル (R)-3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート

600Bは、455Eの合成について記載される手順に従って、化合物600Aを用いて調製した。600BのSFCキラル純度は100% eeを示す ($T_r = 2.27$ 分) (方法AF)。LC-MS分析 ($C_{18}H_{25}F_3N_2O_3$ として) ; 理論値 : 374.3、実測値 $[M+H]^+$: 375.2 ; $T_r = 2.9$ 分 (方法N)

【1009】

600C. メチル (R)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート

600Cは、455Fの合成について記載される手順に従って、化合物600Bおよび5-ブロモ-2-エトキシピリミジンを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{24}H_{31}F_3N_4O_4$ として) ; 理論値 : 496.5、実測値 $[M+H]^+$: 497.2 ; $T_r = 1.53$ 分 (方法T)

【1010】

実施例600 エナンチオマー2. (R)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

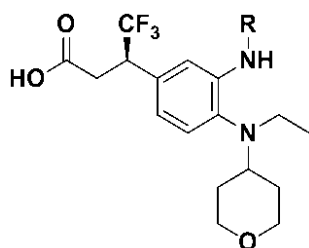
実施例600 エナンチオマー2は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物600Cを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{23}H_{29}F_3N_4O_4$ として) ; 理論値 : 482.4、実測値 $[M+H]^+$: 483.1 ; $T_r = 1.532$ 分 (方法O) ; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 2H)、7.23 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、6.95 (s, 1H)、6.88 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、4.39-4.44 (m, 2H)、3.89-3.90 (m, 2H)、3.85-3.86 (m, 1H)、3.33-3.36 (m, 2H)、3.08-3.11 (m, 3H)、2.91-2.92 (m, 1H)、2.81-2.83 (m, 1H)、1.77-1.80 (m, 2H)、1.54-1.60 (m, 2H)、1.41 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.92 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)

【1011】

実施例601

(エナンチオマー2)

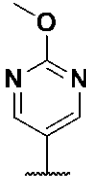
【化228】



【1012】

実施例601は、実施例600の合成について記載される手順に従って、600Bおよび対応するアリールハライドを用いて調製した。

【表 1 2 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
601	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル) アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフ ルオロブタン酸		1.43	O	469.1

10

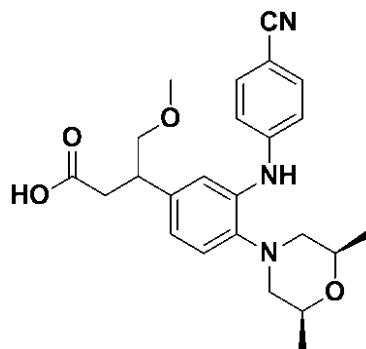
【1013】

実施例 602

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2S,6R)-2,6-ジメチル
モルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 2 2 9】



20

【1014】

602A. (2S,6R)-4-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-2,6-ジメチ
ルモルホリン

30

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5 g、22.73 mmol) および
(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン (2.62 g、22.73 mmol) の NM
P (10 mL) 中の攪拌した溶液に、DIPEA (11.91 mL、68.2 mmol)
を添加した。次いで該反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。次に有機層を 10% AcOH 水溶液、10% NaHCO₃ 溶液、
ブラインで連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗材料を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、602A (淡
橙色の固体、6.2 g、19.48 mmol、収率 86%) を得た。LCMS 分析 (C₁₂H₁₅BrN₂O₃ として) ; 理論値 : 315.1、実測値 [M+2H] : 317.0 ; T_r = 3.8 分 (方法 N)

40

【1015】

602B. (2S,6R)-4-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナ
ン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-2,6-ジメチルモルホリン

602A (6.2 g、19.67 mmol) の DMSO (70 mL) 中の攪拌した溶液
に、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン (5.78 g、25.6 mmol) および
酢酸カリウム (5.79 g、59.0 mmol) を添加した。上記の反応混合物にアルゴン
を 10 分間パージした。次に PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (0.482 g、0.590 mmol) を添加し、該反応混合物をさらに 10 分間パージした。フラスコ
を密封し、反応混合物を 80 °C で加熱し、12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷

50

却し、次に水（100 mL）中に注ぎ、EtOAc（2 x 75 mL）で抽出した。有機層を合わせ、プラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗材料を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに付して精製し、602B（淡橙色の液体、3 g、8.62 mmol、収率43.8%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 8.18（d, J=2.00 Hz, 1H）、7.84（dd, J=10.80、2.00 Hz, 1H）、7.02（d, J=11.20 Hz, 1H）、3.82–3.88（m, 2H）、3.75（s, 4H）、3.08–3.12（m, 2H）、2.57–2.64（m, 2H）、1.20（d, J=8.40 Hz, 6H）、1.01（s, 6H）

【1016】

602C. メチル 3-（4-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）-3-ニトロフェニル）-4-メトキシブタノエート

602Cは、558Aの合成について記載される手順に従って、化合物602Bを用いて調製した。LC-MS分析（C₁₈H₂₆N₂O₆として）；理論値：366.4、実測値[M+H]⁺：367.2；T_r=2.49分（方法B）

【1017】

602D. メチル 3-（3-アミノ-4-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）フェニル）-4-メトキシブタノエート

602Dは、455Eの合成について記載される手順に従って、化合物602Cを用いて調製した。

602Dをキラル分離（方法CC）に付し、ジアステレオマー1およびジアステレオマー2を得た。

602D ジアステレオマー1（絶対的および相対的立体化学は決定せず）：SFCキラル純度は100% eeを示す（T_r=4.87分）（方法CC）。LC-MS分析（C₁₈H₂₈N₂O₄として）；理論値：336.4、実測値[M+H]⁺：337.3；T_r=2.8分（方法N）

602D ジアステレオマー2（絶対的および相対的立体化学は決定せず）：SFCキラル純度は100% eeを示す（T_r=6.6分）（方法CC）；LC-MS分析（C₁₈H₂₈N₂O₄として）；理論値：336.4、実測値[M+H]⁺：337.3；T_r=2.3分（方法N）

【1018】

602E. メチル 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）フェニル）-4-メトキシブタノエート

602Eは、実施例455Fの合成について記載される手順に従って、602D ジアステレオマーおよび4-プロモベンズニトリルを用いて調製した。LC-MS分析（C₂₅H₃₁N₃O₄として）；理論値：437.5、実測値[M+H]⁺：438.2；T_r=1.42分（方法BA）

【1019】

実施例602 ジアステレオマー1. 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）フェニル）-4-メトキシブタン酸（絶対的および相対的立体化学は決定せず）

実施例602 ジアステレオマー1は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、602Eを用いて調製した。LC-MS分析（C₂₄H₂₉N₃O₄として）；理論値：423.5、実測値[M+H]⁺：424.3；T_r=1.28分（方法O）；¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 8.18（s, 1H）、7.51（d, J=8.80 Hz, 2H）、7.08（s, 1H）、6.97（s, 2H）、6.90（d, J=8.80 Hz, 2H）、3.16–3.21（m, 6H）、2.97（d, J=10.80 Hz, 2H）、2.61–2.65（m, 1H）、2.41–2.45（m, 1H）、2.20–2.27（m, 2H）、0.98–1.00（m, 6H）（CH₂の1の多重項は溶媒の残存ピークに埋もれている）

10

20

30

40

50

【1020】

実施例602 ジアステレオマー2. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸 (絶対的および相対的立体化学は決定せず)

実施例602 ジアステレオマー2は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、602D ジアステレオマー2および4-ブロモベンゾニトリルを用いて調製した。LC-MS分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_4$ として) ; 理論値: 423.5、実測値 $[M+H]^+$: 424.3; $T_r = 1.28$ 分 (方法O); ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.18 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、6.97 (s, 2H)、6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)、3.16-3.21 (m, 6H)、2.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H)、2.61-2.65 (m, 1H)、2.41-2.45 (m, 1H)、2.20-2.27 (m, 2H)、0.98-1.00 (m, 6H) (CH_2 の1の多重項は溶媒の残存ピークに埋もれている)

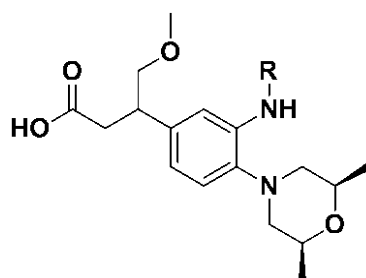
10

【1021】

実施例603

(ジアステレオマー1)

【化230】



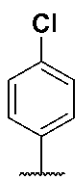
20

【1022】

実施例603は、実施例602 ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、602D ジアステレオマー1および対応するアリールハライドを用いて調製した。

30

【表130】

実施例 番号	名称	R	T_r (分)	方法	(M+H)
603	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.86	O	433.1

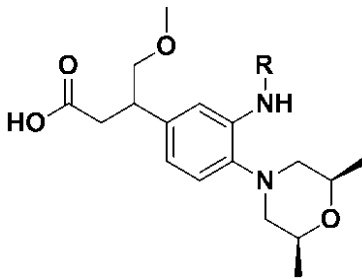
40

【1023】

実施例604

(ジアステレオマー2)

【化 2 3 1】



【1 0 2 4】

10

実施例 6 0 4 は、実施例 6 0 2 ジアステレオマー 2 の合成について記載される手順に従って、6 0 2 D ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドを用いて調製した（絶対的および相対的立体化学は決定せず）。

【表 1 3 1】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
604	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.84	O	433.1

20

【1 0 2 5】

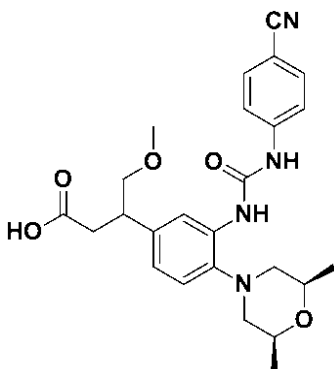
実施例 6 0 5

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 2 3 2】

30



【1 0 2 6】

40

6 0 5 A. エチル 3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

6 0 5 A は、5 5 8 A の合成について記載される手順に従って、(E)-エチル 4-メトキシブタ-2-エノエートを用いて調製した。LC-MS 分析 (C₁₉H₂₈N₂O₆ として) ; 理論値 : 380.4、実測値 [M+H]⁺ : 381.3 ; T_r = 4.089 分 (方法 N)

【1 0 2 7】

6 0 5 B. エチル 3-(3-アミノ-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

6 0 5 B は、4 5 5 E の合成について記載される手順に従って、6 0 5 A を用いて調製

50

した。605Bをキラル分離（方法CC）に付し、605B ジアステレオマー1および605B ジアステレオマー2を得た。

605B ジアステレオマー1（絶対的および相対的立体化学は決定せず）：SFCキラル純度は100% eeを示す（ $T_r = 4.89$ 分）（方法CC）。LC-MS分析（ $C_{19}H_{30}N_2O_4$ として）；理論値：350.4、実測値 [M+H]⁺：351.2； $T_r = 2.66$ 分（方法N）

605B ジアステレオマー2（絶対的および相対的立体化学は決定せず）：SFCキラル純度は100% eeを示す（ $T_r = 6.97$ 分）（方法CC）。LC-MS分析（ $C_{19}H_{30}N_2O_4$ として）；理論値：350.4、実測値 [M+H]⁺：351.2； $T_r = 2.66$ 分（方法N）

10

【1028】

605C. エチル 3-（3-（3-（4-シアノフェニル）ウレイド）-4-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）フェニル）-4-メトキシブタノエート

605Cは、487Cの合成について記載される手順に従って、605B ジアステレオマー1および4-シアノ-1-イソシアナトベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析（ $C_{27}H_{34}N_4O_5$ として）；理論値：494.2、実測値 [M+2H]⁺：495.3； $T_r = 1.35$ 分（方法BA）

【1029】

実施例605 ジアステレオマー1. 3-（3-（3-（4-シアノフェニル）ウレイド）-4-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）フェニル）-4-メトキシブタン酸（絶対的および相対的立体化学は決定せず）

20

実施例605 ジアステレオマー1は、実施例455 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物605Cを用いて調製した。LC-MS分析（ $C_{25}H_{30}N_4O_5$ として）；理論値：466.5、実測値 [M+H]⁺：467.3； $T_r = 1.314$ 分（方法O）；¹H NMR（400MHz、MeOD） δ 8.05（d, J=2.00Hz, 1H）、7.65-7.71（m, 4H）、7.16（d, J=8.00Hz, 1H）、6.97-6.99（m, 1H）、3.95-3.99（m, 2H）、3.53-3.57（m, 2H）、3.33-3.38（m, 4H）、2.77-2.86（m, 3H）、2.55-2.61（m, 1H）、2.42-2.48（m, 2H）、1.19-1.21（m, 6H）

30

【1030】

実施例605 ジアステレオマー2. 3-（3-（3-（4-シアノフェニル）ウレイド）-4-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）フェニル）-4-メトキシブタン酸（絶対的および相対的立体化学は決定せず）

実施例605 ジアステレオマー2は、実施例605 ジアステレオマー1の合成について記載される手順に従って、化合物605B ジアステレオマー2および4-シアノ-1-イソシアナトベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析（ $C_{25}H_{30}N_4O_5$ として）；理論値：466.5、実測値 [M+H]⁺：467.3； $T_r = 1.314$ 分（方法O）；¹H NMR（400MHz、MeOD） δ 8.05（d, J=2.00Hz, 1H）、7.65-7.71（m, 4H）、7.16（d, J=8.00Hz, 1H）、6.97-6.99（m, 1H）、3.95-3.99（m, 2H）、3.53-3.57（m, 2H）、3.33-3.38（m, 4H）、2.77-2.86（m, 3H）、2.55-2.61（m, 1H）、2.42-2.48（m, 2H）、1.19-1.21（m, 6H）

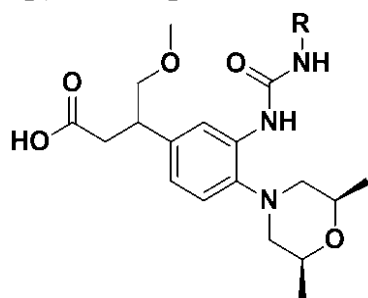
40

【1031】

実施例606

（ジアステレオマー1）

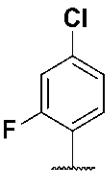
【化 2 3 3】



【1 0 3 2】

実施例 6 0 6 は、実施例 6 0 5 ジアステレオマー 1 の合成について記載される手順に従って、6 0 5 B ジアステレオマー 1 および対応するイソシアナートを用いて調製した（絶対的および相対的立体化学は決定せず）。

【表 1 3 2】

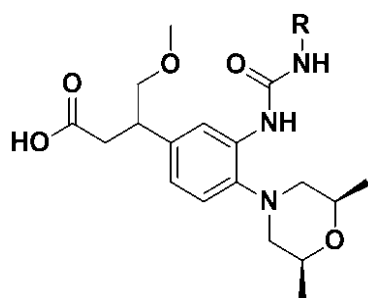
実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
606	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.55	O	494.1

【1 0 3 3】

実施例 6 0 7

(ジアステレオマー 2)

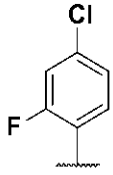
【化 2 3 4】



【1 0 3 4】

実施例 6 0 7 は、実施例 6 0 5 ジアステレオマー 1 の合成について記載される手順に従って、6 0 5 B ジアステレオマー 2 および対応するイソシアナートを用いて調製した（絶対的および相対的立体化学は決定せず）。

【表 1 3 3】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
607	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.55	O	494.1

10

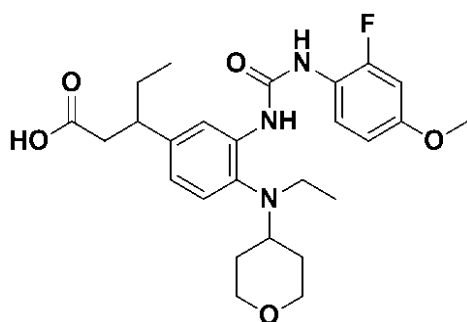
【1 0 3 5】

実施例 6 0 8

(ラセミ体)

3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 2 3 5】



20

【1 0 3 6】

6 0 8 A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

30

6 0 8 Aは、4 8 8 Bの合成について記載される手順に従って、化合物 4 8 8 Aおよび 2-フルオロ-4-メトキシフェニルアミンを用いて調製した。LC-MS分析(C₂₆H₃₆FN₃O₅として)；理論値：501.5、実測値[M+H]：502.4；T_r = 3.56分(方法N)

【1 0 3 7】

実施例 6 0 8. 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例 6 0 8は、実施例 4 5 5の合成について記載される手順に従って、6 0 8 Aを用いてラセミ体として調製した。LC-MS分析(C₂₆H₃₄FN₃O₅として)；理論値：487.5、実測値[M+H]：488.2；T_r = 1.66分(方法O)；¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.11(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.03(d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.71-7.74(m, 1H)、7.14(d, J = 8.00 Hz, 1H)、6.90(dd, J = 12.80, 2.80 Hz, 1H)、6.74-6.80(m, 2H)、3.82(t, J = 2.80 Hz, 2H)、3.76(s, 3H)、3.19-3.22(m, 3H)、2.93-2.96(m, 3H)、2.89-2.91(m, 1H)、2.42-2.44(m, 1H)、1.64-1.69(m, 3H)、1.35-1.38(m, 3H)、0.77(t, J = 7.20 Hz, 3H)、0.71(t, J = 7.20 Hz, 3H)、9.11(s, 1H)

40

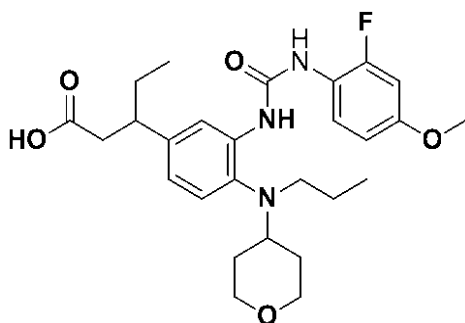
【1 0 3 8】

50

実施例 609

(ラセミ体)

3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸
【化236】



10

【1039】

609A. メチル 3-(3-(3-(4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

609Aは、488Aの合成について記載される手順に従って、化合物557Bを用いて調製した。LC-MS分析($C_{27}H_{35}N_3O_7$ として)；理論値：513.5、実測値[M+H]：514.6； $T_r = 1.54$ 分(方法DM)

20

【1040】

609B. メチル 3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

609Bは、488Bの合成について記載される手順に従って、化合物609Aを用いて調製した。LC-MS分析($C_{28}H_{38}FN_3O_5$ として)；理論値：515.6、実測値[M+H]：516.7； $T_r = 1.37$ 分(方法DM)

【1041】

実施例609. 3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

30

実施例609は、実施例455の合成について記載される手順に従って、化合物609Bを用いてラセミ体として調製した。LC-MS分析($C_{27}H_{36}FN_3O_5$ として)；理論値：501.5、実測値[M+H]：502.2； $T_r = 1.77$ 分(方法O)； ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 9.11(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.03(d, $J = 2.00$ Hz, 1H)、7.71-7.74(m, 1H)、7.14(d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、6.90(dd, $J = 12.80$ 、2.80Hz, 1H)、6.74-6.80(m, 2H)、3.82(t, $J = 2.80$ Hz, 2H)、3.76(s, 3H)、3.19-3.22(m, 4H)、2.84-2.88(m, 4H)、2.44-2.50(m, 1H)、1.65-1.71(m, 2H)、1.42-1.49(m, 3H)、1.17-1.19(m, 2H)、0.77(t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.71(t, $J = 7.20$ Hz, 3H)

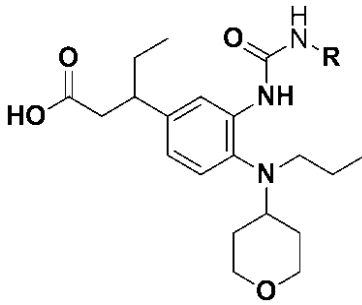
40

【1042】

実施例 610

(ラセミ体)

【化 2 3 7】



【1 0 4 3】

10

実施例 6 1 0 は、実施例 6 0 9 の合成について記載される手順に従って、6 0 9 A および対応するアミンを用いて調製した。

【表 1 3 4】

実施例 番号	名称	R	T _r (分)	方法	(M+H)
610	3-(3-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.25	O	470.2

20

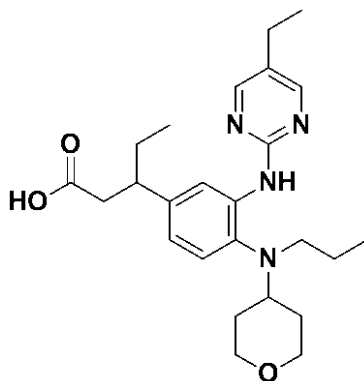
【1 0 4 4】

実施例 6 1 1

(ラセミ体)

3-(3-(3-(5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 2 3 8】



30

【1 0 4 5】

40

6 1 1 A. メチル 3-(3-(3-(5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

6 1 1 A は、4 5 5 F の合成について記載される手順に従って、化合物 5 5 7 B および 2-ブromo-5-エチルピリミジンを用いて調製した。LC-MS 分析 (C₂₆H₃₈N₄O₃ として) ; 理論値 : 4 5 4 . 6 、実測値 [M+H] : 4 5 5 . 6 ; T_r = 1 . 3 4 分 (方法 A V)

【1 0 4 6】

実施例 6 1 1. 3-(3-(3-(5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)-4-(プロピル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

50

実施例 6 1 1 は、実施例 4 5 5 の合成について記載される手順に従って、6 1 1 A を用いてラセミ体として調製した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{36}N_4O_3$ として) ; 理論値 : 440.5、実測値 $[M+H]^+$: 441.3 ; $T_r = 1.69$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H)、8.40 (t, $J = 2.00$ Hz, 3H)、7.18 (d, $J = 0.00$ Hz, 1H)、6.78 (dd, $J = 2.00$ 、8.00 Hz, 1H)、3.79–3.82 (m, 2H)、3.17–3.35 (m, 5H)、2.93–2.97 (m, 5H)、2.41–2.46 (m, 3H)、1.68–1.71 (m, 3H)、1.15–1.19 (m, 5H)、0.80 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)、0.72 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)

【1047】

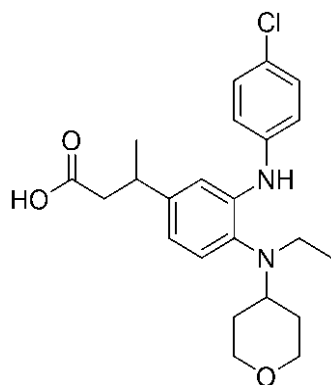
10

実施例 6 1 2

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

【化 239】



20

【1048】

6 1 2 A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ブタノエート

テフロン製キャップを取り付けた圧力管に、4 5 5 C (5 g、13.80 mmol)、1,4-ジオキサン (50 mL) を、続いて水酸化ナトリウム (12.42 mL、12.42 mmol) を添加した。それにアルゴン気体を 15 分間にわたって通気し、次にメチルクロトナート (4.39 mL、41.4 mmol) およびクロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.340 g、0.690 mmol) を室温で添加した。アルゴン気体をそこにさらに 5 分間泡立てた。次にそれをスクリュウ式キャップで栓をし、50 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸 (0.790 mL、13.80 mmol) でクエンチさせ、5 分間攪拌し、その後でそれを水 (100 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗材料を得た。その粗材料をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、6 1 2 A (橙色の油、3.5 g、8.99 mmol、収率 65.1%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{18}H_{26}N_2O_5$ として) ; 理論値 : 350.184、実測値 $[M+H]^+$: 351.2 ; $T_r = 2.874$ 分 (方法 U)

30

40

【1049】

6 1 2 B. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

6 1 2 A (3 g、8.56 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 中溶液を密閉可能な水素フラスコに充填した。該溶液を、連続して、排気および窒素ガスでのパージに付した。これに 10% Pd-C (0.15 g、0.141 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。該反応混合物を加圧した 40 psi の水素雰囲気下にて室温で 2 時間攪拌した。該反応混

50

合物をセライト（登録商標）パッドに通して濾過し、そのパッド上の残渣を酢酸エチル（75 mL）で徹底的にすすいだ。濾液を合わせ、減圧下で濃縮してラセミ体（褐色の油、2.2 g、6.85 mmol、収率80.29%）を得た。LC-MS分析（ $C_{18}H_{28}N_2O_3$ として）；理論値：320.210、実測値 $[M+H]^+$ ：321.2； T_r = 2.750分（方法U）

612Bのラセミ体をキラル分離に付し、612B エナンチオマー1および612B エナンチオマー2（方法BM）を得た。

612B エナンチオマー1（褐色の油、881 mg、2.69 mmol、収率31.5%）； T_r = 3.75分（方法BM）；LC-MS分析（ $C_{18}H_{28}N_2O_3$ として）；理論値：320.210、実測値 $[M+H]^+$ ：321.4； T_r = 2.576分（方法U）

10

612B エナンチオマー2（褐色の油、890 mg、2.75 mmol、収率31.5%）； T_r = 7.15分（方法BM）；LC-MS分析（ $C_{18}H_{28}N_2O_3$ として）；理論値：320.210、実測値 $[M+H]^+$ ：321.4； T_r = 2.750分（方法U）

【1050】

612C. メチル 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）ブタノエート

612B エナンチオマー1（40 mg、0.125 mmol）、1-ブロモ-4-クロロベンゼン（23.90 mg、0.125 mmol）、キサントホス（14.45 mg、0.025 mmol）および Cs_2CO_3 （102 mg、0.312 mmol）の1,4-ジオキサン（2 mL）中混合物を5分間攪拌した。アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（3.59 mg、6.24 μ mol）を添加し、アルゴン気体を該混合物に5分間泡立てた。反応混合物を密封し、110℃に予め加熱した油浴中に16時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル（25 mL）および水（15 mL）の混合液中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（2 x 25 mL）で抽出した。有機層を合わせ、水（15 mL）、ブライン（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、612C（黄色の油、50 mg、0.075 mmol、収率60.4%）を得た。LC-MS分析（ $C_{24}H_{31}ClN_2O_3$ として）；理論値：430.202、実測値 $[M+H]^+$ ：431.4； T_r = 3.934分（方法U）

20

30

【1051】

実施例612 エナンチオマー1. 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）ブタン酸

612C（50 mg、0.116 mmol）のTHF（0.5 mL）、メタノール（1 mL）および水（0.25 mL）の混合液中の攪拌した溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ （13.89 mg、0.580 mmol）を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水性残渣をクエン酸飽和溶液でpH約3-4の酸性にした。水層を水（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、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣を分取LCMSに付して精製し、実施例612 エナンチオマー1（絶対的立体化学は決定せず）（淡黄色の固体、5.9 mg、0.014 mmol、収率11.71%）を得た。LC-MS分析（ $C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ として）；理論値：416.187、実測値 $[M+H]^+$ ：417.2； T_r = 2.019分（方法O）； ^1H NMR（400 MHz、 $CDCl_3$ ） δ 7.23-7.26（m, 2H）、7.11-7.18（m, 4H）、6.79-6.82（m, 1H）、3.88-3.91（m, 2H）、3.29-3.37（m, 2H）、3.17-3.19（m, 1H）、3.02-3.08（m, 3H）、2.55-2.57（m, 2H）、1.76-1.79（m, 2H）、1.42-1.52（m, 2H）、1.30（d, J = 7

40

50

、2.0 Hz, 3H)、0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【1052】

実施例612 エナンチオマー2. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

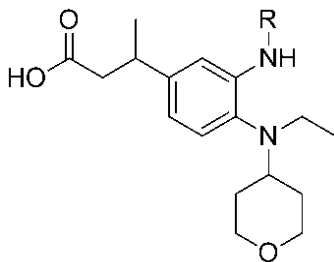
実施例612 エナンチオマー2 (絶対的立体化学は決定せず)は、実施例612 エナンチオマー1の合成について記載される手順に従って、612B エナンチオマー2および1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用いて調製した。LC-MS分析 (C₂₃H₂₉ClN₂O₃として) ; 理論値: 416.187、実測値 [M+H]⁺: 417.2; T_r = 2.019分 (方法O); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23-7.26 (m, 2H)、7.11-7.18 (m, 4H)、6.79-6.82 (m, 1H)、3.88-3.91 (m, 2H)、3.29-3.37 (m, 2H)、3.17-3.19 (m, 1H)、3.02-3.08 (m, 3H)、2.55-2.57 (m, 2H)、1.76-1.79 (m, 2H)、1.53-1.54 (m, 2H)、1.30 (d, J = 6.80 Hz, 3H)、0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【1053】

実施例613~623

(エナンチオマー1)

【化240】



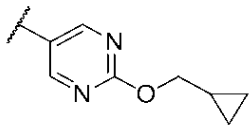
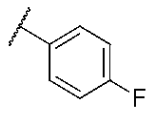
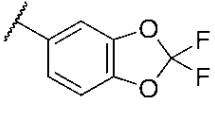
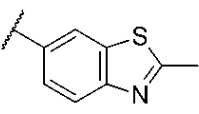
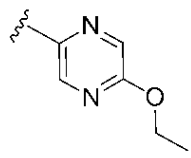
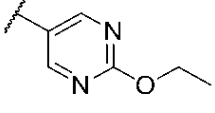
【1054】

実施例613~623は、実施例612の合成について記載される手順に従って、612B エナンチオマー1および対応するハライドを用いて調製した (絶対的立体化学は決定せず)。

【表135】

実施例 番号	名称	R	T _R (分) 方法O	[M+H] ⁺
613	3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.637	408.2

【表 1 3 6】

614	3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.703	455.3
615	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.857	401.2
616	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.116	463.2
617	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.778	454.2
618	3-(3-((5-エトキシピラジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.711	429.1
619	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.630	429.3

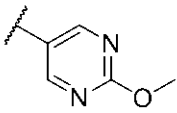
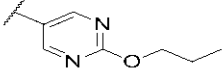
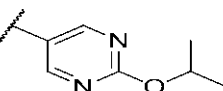
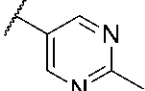
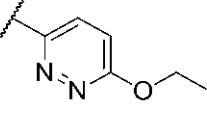
10

20

30

40

【表 1 3 7】

620	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1. 393	415. 2
621	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-プロポキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1. 444	443. 4
622	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-イソプロポキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1. 419	443. 4
623	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1. 264	399. 2
624	3-(3-((6-エトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1. 561	429. 1

10

20

30

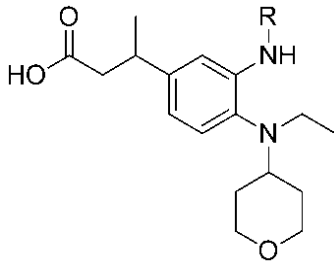
40

【1 0 5 5】

実施例 6 2 5 ~ 6 3 6

(エナンチオマー 2)

【化 2 4 1】



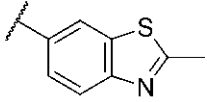
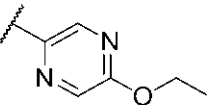
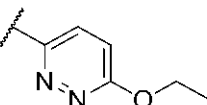
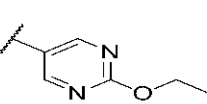
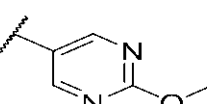
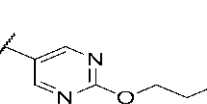
【1 0 5 6】

実施例 6 2 5～6 3 6 は、実施例 6 1 2 の合成について記載される手順に従って、6 1 2 B エナンチオマー 2 および対応するハライドを用いて調製した（絶対的立体化学は決定せず）。

【表 1 3 8】

実施例 番号	名称	R	T _R (分) 方法O	[M+H] ⁺
625	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1. 691	408. 2
626	3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1. 734	455. 2
627	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1. 861	401. 2
628	3-(3-((2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2. 119	463. 2

【表 1 3 9】

629	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.780	454.2
630	3-(3-((5-エトキシピラジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		3.677	429.1
631	3-(3-((6-エトキシピリダジン-3-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.553	429.1
632	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.630	429.2
633	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.393	415.2
634	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-プロポキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.432	443.3

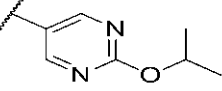
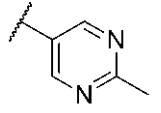
10

20

30

40

【表 1 4 0】

635	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-イソプロポキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.415	443.4
636	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.259	399.2

10

【1 0 5 7】

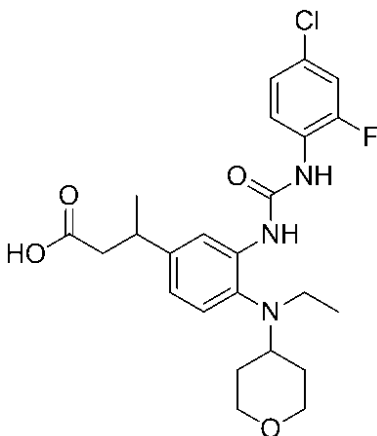
実施例 6 3 7

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

20

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

【化 2 4 2】



30

【1 0 5 8】

6 3 7 A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

6 1 2 B エナンチオマー 1 (40 mg、0.125 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の攪拌した溶液に、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン (27.8 mg、0.162 mmol) を添加し、それを 12 時間攪拌した。反応物を減圧で濃縮して 6 3 7 A (淡黄色の固体、40 mg、0.069 mmol、収率 55.4%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{31}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値 : 491.199、実測値 [M+H] : 492.2 ; $T_r = 3.479$ 分 (方法 U)

40

【1 0 5 9】

実施例 6 3 7 エナンチオマー 1. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

6 3 7 A (40 mg、0.081 mmol) の THF (0.5 ml)、メタノール (1

50

m l) および水 (0.25 mL) の混合液中の攪拌した溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.17 mg、0.508 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。水性残渣をクエン酸飽和溶液で pH 約 3-4 の酸性にした。水層を水 (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、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、それを分取 LCMS に付して精製し、実施例 637 エナンチオマー 1 (絶対的立体化学は決定せず) (淡い黄色の固体、18.6 mg、0.039 mmol、収率 38.3%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 477.183、実測値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 478.2 ; $T_r = 1.757$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.09-8.10 (m, 1H)、8.04-8.07 (m, 1H)、7.24-7.27 (m, 1H)、7.17-7.21 (m, 2H)、6.94-6.96 (m, 1H)、3.91-3.94 (m, 2H)、3.32-3.41 (m, 2H)、3.17-3.30 (m, 1H)、3.04-3.09 (m, 3H)、2.56-2.62 (m, 2H)、1.77-1.80 (m, 2H)、1.53-1.54 (m, 2H)、1.329 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

10

【1060】

実施例 637 エナンチオマー 2. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

20

実施例 637 エナンチオマー 2 (絶対的立体化学は決定せず) は、実施例 637 エナンチオマー 1 の合成について記載される手順に従って、612B エナンチオマー 2 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 477.183、実測値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 478.2 ; $T_r = 1.760$ 分 (方法 O) ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10-8.10 (m, 1H)、8.04-8.07 (m, 1H)、7.24-7.27 (m, 1H)、7.17-7.21 (m, 2H)、6.94-6.96 (m, 1H)、3.91-3.94 (m, 2H)、3.32-3.41 (m, 2H)、3.17-3.30 (m, 1H)、3.04-3.09 (m, 3H)、2.56-2.62 (m, 2H)、1.77-1.80 (m, 2H)、1.49-1.51 (m, 2H)、1.329 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

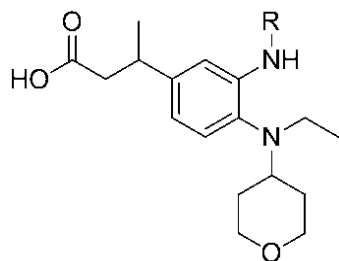
30

【1061】

実施例 638 および 639

(エナンチオマー 1)

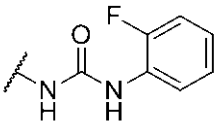
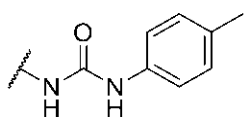
【化 243】



40

実施例 638 および 639 は、実施例 637 の合成について記載される手順に従って、612B エナンチオマー 1 および対応するイソシアナートをを用いて調製した (絶対的立体化学は決定せず)。

【表 1 4 1】

実施例 番号	名称	R	T _R (分) 方法O	[M+H] ⁺
638	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロフェニル)ウレ イド)フェニル)ブタン酸		1.491	444.2
639	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(<i>p</i> -トリル)ウレイド)フェニ ル)ブタン酸		1.584	440.2

10

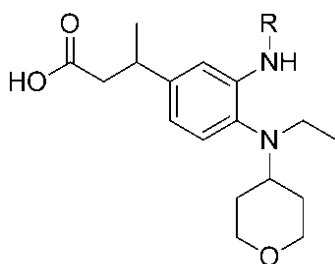
【1 0 6 2】

実施例 6 4 0 および 6 4 1

(エナンチオマー 2)

20

【化 2 4 4】

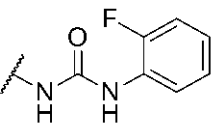
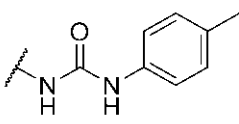


【1 0 6 3】

実施例 6 4 0 および 6 4 1 は、実施例 6 3 7 エナンチオマー 1 についての手順に従って、6 1 2 B エナンチオマー 2 および対応するイソシアナートを用いて調製した（絶対的立体化学は決定せず）。

30

【表 1 4 2】

実施例 番号	名称	R	T _R (分) 方法O	[M+H] ⁺
640	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.495	444.2
641	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(<i>p</i> -トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.577	440.3

10

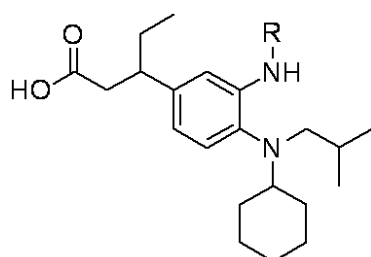
20

【1064】

実施例 6 4 2 - 6 4 8

(エナンチオマー 1)

【化 2 4 5】



30

実施例 6 4 2 - 6 4 8 を、エナンチオマー純粋の 3 - (3 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタノエートを用いて製造した。(ラセミ化合物 3 - (3 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート 1 0 7 3 D を、実施例 2 9 9 の合成について記載した手順に従って、10%アセトニトリル / C O ₂ を用いる C H I R A L P A K (登録商標) I C カラムでの分取キラル S F C (第一ピーク、3 g / 分、アセトニトリル / C O ₂ を用いる 2 5 0 mm × 4 . 6 mm C H I R A L P A K (登録商標) I C カラム上で T_R = 3 . 5 1 分、絶対立体化学は未確認) により、個々の鏡像体および対応するアリールハライドに分離した。

【表 1 4 3】

実施例 番号	名称	R	T _R (min) 方法O	[M+H] ⁺
6 4 2	3- (3- ((4-クロロ-3- (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) -4-シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		3. 1 4 7	5 2 3. 3
6 4 3	3- (3- ((4-クロロ-3- (2, 2-ジフルオロエトキシ) フェニル) アミノ) -4- (シク ロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2. 5 2 1	5 3 7. 3
6 4 4	3- (3- ((4-クロロ-3- (2, 2, 2-トリフルオロエト キシ) フェニル) アミノ) -4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2. 6 7 7	5 5 5. 2
6 4 5	3- (3- ((4-クロロ-3- (シクロプロピルメトキシ) フェ ニル) アミノ) -4- (シクロヘ キシル (イソブチル) アミノ) フェ ニル) ペンタン酸		3. 2 3 1	5 2 7. 3
6 4 6	3- (3- ((4-クロロ-3- エトキシフェニル) アミノ) -4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		3. 1 8 8	5 0 1. 3
6 4 7	3- (4- (シクロヘキシル (イ ソブチル) アミノ) -3- ((2 -プロボキシピリミジン-5-イ ル) アミノ) フェニル) ペンタン 酸		2. 8 9 4	4 8 3. 3
6 4 8	3- (4- (シクロヘキシル (イ ソブチル) アミノ) -3- ((2 -イソプロボキシピリミジン-5 -イル) アミノ) フェニル) ペン タン酸		2. 8 2 1	4 8 3. 4

10

20

30

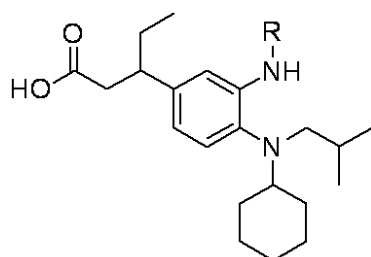
40

【1 0 6 5】

実施例 6 4 9 - 6 5 5

(エナンチオマー 2)

【化 2 4 6】



実施例 6 4 9 - 6 5 5 を、エナンチオマー純粋 3 - (3 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタノエートを用いて製造した。(ラセミ化合物 3 - (3 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート 1 0 7 3 D を、実施例 2 9 9 の合成について記載した手順に従って、1 0 % アセトニトリル / C O ₂ を用いる C H I R A L P A K (登録商標) I C カラムでの分取キラル S F C により (第二のピーク、3 g / 分 アセトニトリル / C O ₂ を用いて 2 5 0 mm × 4 . 6 mm C H I R A L P A K (登録商標) I C カラム上で T_R = 4 . 6 3 分、絶対立体化学は決定しなかった))、個々の鏡像体および対応するアリールハライドに分離した。

【表 1 4 4】

実施例 番号	名称	R	T _R (min) 方法O	[M+H] ⁺
6 4 9	3- (3- ((4-クロロ-3- (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) -4-シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		3. 1 4 5	5 2 3. 3
6 5 0	3- (3- ((4-クロロ-3- (2, 2-ジフルオロエトキシ) フェニル) アミノ) -4- (シク ロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2. 5 2 1	5 3 7. 3
6 5 1	3- (3- ((4-クロロ-3- (2, 2, 2-トリフルオロエト キシ) フェニル) アミノ) -4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2. 6 7 7	5 5 5. 2
6 5 2	3- (3- ((4-クロロ-3- (シクロプロピルメトキシ) フェ ニル) アミノ) -4- (シクロヘ キシル (イソブチル) アミノ) フ ェニル) ペンタン酸		3. 2 3 1	5 2 7
6 5 3	3- (3- ((4-クロロ-3- エトキシフェニル) アミノ) -4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		3. 1 8 8	5 0 1. 3
6 5 4	3- (4- (シクロヘキシル (イ ソブチル) アミノ) -3- ((2 -プロボキシピリミジン-5-イル) アミノ) フェニル) ペンタン 酸		2. 8 2 5	4 8 3. 4
6 5 5	3- (4- (シクロヘキシル (イ ソブチル) アミノ) -3- ((2 -イソプロボキシピリミジン-5 -イル) アミノ) フェニル) ペン タン酸		2. 8 2 1	4 8 3. 3

10

20

30

40

【1 0 6 6】

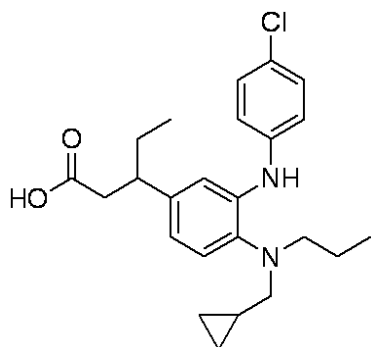
実施例 6 5 6

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (プロ
ピル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

50

【化 2 4 7】



10

656 A. 4-ブromo-N-(シクロプロピルメチル)-2-ニトロ-N-プロピルアニリン

テフロンキャップ付きの圧力管内で、4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (7 g、31.8 mmol) および N-メチル-2-ピロリドン (20 mL) を加えて、次いで N-(シクロプロピルメチル) プロパン-1-アミン (3.60 g、31.8 mmol) および DIPEA (16.67 mL、95 mmol) を加えて、キャップを回して管を閉めて、120℃で16時間加熱した。反応混合物を、ジエチルエーテル (3×50 mL) および水 (50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン溶液 (2×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得て、これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、656 A (褐色油状物、8.458 g、14.31 mmol、45.0% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{13}H_{17}BrN_2O_2$ として) ; 理論値: 312.047 ; 実測値 [M+2H] 315.2 ; Tr = 3.830 分 (方法 U)。

20

【1067】

656 B. N-(シクロプロピルメチル)-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロ-N-プロピルアニリン

1,4-ジオキサン (15 mL) 中の 656 A (2.171 g、9.61 mmol) および酢酸カリウム (2.122 g、21.62 mmol) の混合物を室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。[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) (0.176 g、0.240 mmol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して更に5分間泡立てた。反応混合物を、90℃で5時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を、水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、656 B (橙色の油状物、1.117 g、3.23 mmol、67.1%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{18}H_{27}N_2O_4$ として) ; 理論値: 346.206 ; 実測値 279.2 ([M-68])、親のボロン酸として ; Tr = 2.715 分 (方法 U)。

30

【1068】

656 C. メチル 3-(4-(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

40

テフロンキャップ付きの圧力管内で、656 B (2 g、5.78 mmol)、1,4-ジオキサン (20 mL) および NaOH (5.27 mL、5.27 mmol) を加えた。アルゴンガスを、混合物に通して10分間泡立てて、クロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.142 g、0.289 mmol) およびメチル 2-ペンテノエート (1.978 g、17.33 mmol) を室温に加えた。アルゴンガスを、混合物に通して更に5分間泡立てた。次いで、キャップを回して管を閉めて、50℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、酢酸 (0.331 mL、5.78 mmol) でクエンチして、5分間攪拌して、その後水 (50 mL) で希釈した。水層を、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (50 mL)、ブライン (50

50

m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、656C (橙色の液体、1.978 g、5.39 mmol、74.7% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_4$ として) ; 理論値: 348.205; 実測値: 349.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 3.616$ 分 (方法 U)。

【1069】

656D. メチル 3- (3- (3-アミノ-4- ((シクロプロピルメチル) (プロピル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

656C / 酢酸エチル (50 mL) の溶液を、密封可能な水素フラスコに入れた。溶液を、連続的に排気して、窒素ガスでパージした。この 10% Pd / 炭素 (200 mg, 1.879 mmol) に、窒素雰囲気下にて加えた。反応混合物を、室温で 1 時間、加圧した 40 psi の水素雰囲気下にて攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) パッドに通して濾過して、パッド上の残渣を酢酸エチル (3 × 25 mL) で完全にすすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮して、656D ラセミ化合物 (褐色油状物、1.3 g、4.08 mmol、74.9% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_2$ として) ; 理論値: 318.231; 実測値: 319.4 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 3.612$ 分 (方法 U)。

【1070】

656D ラセミ化合物のキラル分割により、656D エナンチオマー 1 および 656D エナンチオマー 2 を得た (方法 DP)。656D エナンチオマー 1 (褐色油状物、366 mg、1.149 mmol、21.08% 収率) ; $T_r = 2.89$ 分、656D エナンチオマー 2 (褐色油状物、442 mg、1.388 mmol、25.5% 収率) ; $T_r = 3.4$ 分 (方法 BJ)。

656D エナンチオマー 1 : LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_2$ として) ; 理論値: 318.231; 実測値: 319.4 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 3.695$ 分 (方法 U)。

656D エナンチオマー 2 : LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_2$ として) ; 理論値: 318.231; 実測値: 319.4 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 3.688$ 分 (方法 U)。

【1071】

656E. メチル 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (プロピル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の 656D エナンチオマー 1 (50 mg、0.157 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (30.1 mg、0.157 mmol)、キサントホス (18.17 mg、0.031 mmol) および Cs_2CO_3 (128 mg、0.393 mmol) の混合物を室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (4.51 mg、7.85 μ mol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して更に 5 分間泡立てた。反応混合物を密封して、110 °C で 16 時間、予め加熱した油浴中に静置した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (25 mL) および水 (15 mL) の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、656E (褐色物質、50 mg、0.117 mmol、74.2% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{33}N_3O_2$ として) ; 理論値: 428.223 ($[M+H]^+$) ; 429.4 ; $T_r = 4.384$ 分 (方法 U)。

【1072】

実施例 656 エナンチオマー 1. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (プロピル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

656E (50 mg、0.117 mmol)、THF (0.5 ml) およびメタノール (1 ml) および水 (0.25 mL) の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O (13.96 mg、0.583 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。水性残渣を、クエン酸の飽和溶液を用いてpH~3-4に酸性にした。水層を、水 (10 mL) で希釈して、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LCMSにより精製して、実施例656のエナンチオマー1 (絶対立体化学は決定しなかった、淡黄色の固体、23 mg、0.055 mmol、47.6%収率) を得た。LC-MS分析 (C₂₄H₃₁ClN₂O₂として) ; 理論値: 414.207; 実測値: 415.2 ([M+H]); Tr=2.716分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.39 (s、1H)、7.26-7.25 (m、2H)、7.06-7.12 (m、3H)、7.02-7.02 (m、1H)、6.73-6.75 (m、1H)、2.90-2.94 (m、2H)、2.72-2.82 (m、1H)、2.67-2.68 (m、2H)、2.51-2.53 (m、1H)、2.43-2.45 (m、1H)、1.61-1.62 (m、1H)、1.42-1.51 (m、1H)、1.31-1.33 (m、3H)、0.78-0.80 (m、3H)、0.71-0.73 (m、3H)、0.28-0.31 (m、2H)、-0.06-0.03 (m、2H)。

10

【1073】

実施例656エナンチオマー2.3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

20

実施例656エナンチオマー2を、656Dエナンチオマー2を用いて、実施例656エナンチオマー1 (絶対立体化学は決定しなかった) の合成について記載した手順に従って合成した。LC-MS分析 (C₂₄H₃₁ClN₂O₂として) ; 理論値: 414.207; 実測値: 415.2 ([M+H]); Tr=2.720分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.43-7.47 (m、1H)、7.23-7.25 (m、3H)、6.98-7.11 (m、3H)、2.85-3.18 (m、5H)、1.60-1.65 (m、2H)、1.48-1.52 (m、4H)、0.71-0.86 (m、7H)、0.31-0.33 (m、2H)、-0.05--0.03 (m、2H)。

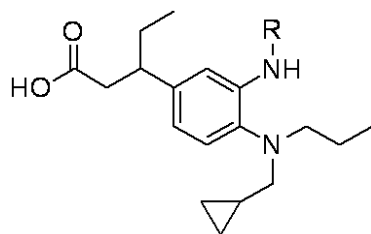
30

【1074】

実施例657-659

(エナンチオマー1)

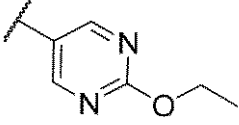
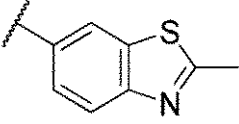
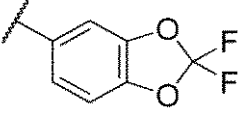
【化248】



40

実施例657-659を、656Dエナンチオマー1および対応するアリールハライドを用いて、実施例656の合成について記載した手順に従って製造した (絶対立体化学は決定しなかった)。

【表 1 4 5】

実施例 番号	名称	R	T _R (min) 方法O	[M+H] ⁺
6 5 7	3-(4-((シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 2 7 3	4 2 7. 3
6 5 8	3-(4-((シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 4 2 5	4 5 2. 2
6 5 9	3-(4-((シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)-3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 8 1 5	4 6 1. 2

10

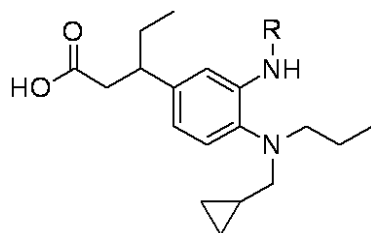
20

【1 0 7 5】

実施例 6 6 0 - 6 6 2

(エナンチオマー 2)

【化 2 4 9】



30

実施例 6 6 0 - 6 6 2 を、6 5 4 D エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドを用いて、実施例 6 5 4 の合成について記載した手順に従って製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。

【表 1 4 6】

実施例 番号	名称	R	T _R (min) 方法O	[M+H] ⁺
6 6 0	3-(4-((シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 2 1 3	4 2 7. 3
6 6 1	3-(4-((シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 4 3 0	4 5 2. 3
6 6 2	3-(4-((シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)-3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2. 8 0 8	4 6 1. 2

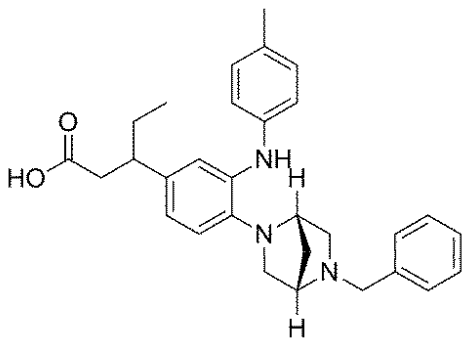
【1 0 7 6】

実施例 6 6 6

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3-(4-((1S, 4S)-5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)-3-(p-トリルアミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 2 5 0】



6 6 6 A. (1R, 4S)-tert-ブチル 5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート

(1R, 4S)-tert-ブチル 2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート (3 g、15. 13 mmol) / DMF (15 ml) の攪拌した溶液に、K₂CO₃ (5. 23 g、37. 8 mmol) を加えて、次いで臭化ベンジル (1. 980 ml、16. 64 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応混合物を、水 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン溶液 (100 mL)、水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、(1R, 4S)-tert-ブチル 5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート (黄色の油状物、3 g、10. 40 mmol、68. 7%) を得た。LC-MS分析 (C₁₇H₂₄N₂O₂として) ; 理論値: 28

8. 18 ; 実測値 : 289. 2 ([M+H]) ; $T_r = 2. 410$ 分 (方法U) 。

【1077】

666B. (1S, 4R) - 2-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

(1R, 4S) - tert-ブチル 5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート (3. 0 g、10. 40 mmol) / ジオキサン (30 ml) の冷却溶液に、0℃で、HCl / ジオキサン (4M) (30 ml、120 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、固体残渣を得た。固体を、酢酸エチル (10 ml) および石油エーテル (90 ml) の混合物と共に攪拌した。溶媒を傾捨して、残渣をトルエン (3×50 ml) と共に共沸して、(1S, 4R) - 2-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン・2HCl (褐色の固体、2. 7 g、10. 34 mmol、99%) を得た。LC-MS分析 ($C_{12}H_{16}N_2$ として) ; 理論値 : 188. 13 ; 実測値 : 189. 2 ([M+H]) ; $T_r = 0. 331$ 分 (方法U) 。

【1078】

666C. (1S, 4S) - 2-ベンジル-5-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

テフロンキャップ付きの圧力管内で、4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (1. 7 g、7. 73 mmol)、N-メチル-2-ピロリドン (15 mL) を加えて、次いで (1S, 4S) - 2-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン・2HCl (2 g、7. 66 mmol) およびDIPEA (5. 40 mL、30. 9 mmol) を加えて、キャップを回して管を閉めて、120℃で16時間加熱した。反応混合物を、ジエチルエーテル (3×50 ml) および水 (50 ml) で抽出した。有機層を、ブライン溶液 (2×50 mL) で洗浄した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得て、これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、666C (褐色油状物、2. 6 g、5. 89 mmol、76%) を得た。LC-MS分析 ($C_{18}H_{18}BrN_3O_2$ として) ; 理論値 : 387. 058 ; 実測値 : 390. 2 ([M+2H]) ; $T_r = 3. 623$ 分 (方法U) 。

【1079】

666D. (1S, 4S) - 2-ベンジル-5-(4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

1, 4-ジオキサン (25 ml) 中の666C (2 g、5. 15 mmol)、5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (2. 327 g、10. 30 mmol) および酢酸カリウム (2. 275 g、23. 18 mmol) の混合物を、室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して、5分間泡立てた。[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) (0. 188 g、0. 258 mmol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して、5分間泡立てた。反応混合物を、90℃で5時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。有機層を、水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、666Dを得た (橙色の油状物、1. 216 g、2. 66 mmol、51. 5%)。LC-MS分析 ($C_{23}H_{28}BN_3O_4$ として) ; 理論値 : 421. 217 ; 実測値 : 354. 2 ([M-68])、親のボロン酸として ; $T_r = 2. 502$ 分 (方法U) 。

【1080】

666E. メチル 3-(4-((1S, 4S) - 5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-3-ニトロフェニル) ペンタノエート

テフロンキャップ付きの圧力管内で、666D (1 g、2. 374 mmol)、1, 4-

ジオキサン (10 mL) を加えて、次いで水酸化ナトリウム (2.167 mL、2.167 mmol) を加えた。アルゴンガスを、混合物に5分間通して、次いでメチル 2-ペンテノエート (0.813 g、7.12 mmol) およびクロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) のダイマー (0.059 g、0.120 mmol) を室温に加えた。アルゴンガスを、5分間混合物を通した。次いで、キャップを回してそれを閉めて、50℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、酢酸 (0.136 mL、2.374 mmol) でクエンチして、5分間攪拌して、次いでそれを水 (50 mL) で希釈した。水層を、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、666E (褐色の固体、910 mg、1.869 mmol、79% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_4$ として) ; 理論値: 423.505 ; 実測値: 424.2 ([M+H]) ; Tr = 3.265 分 (方法U)。

10

【1081】

666F. メチル 3-(3-アミノ-4-((1S,4S)-5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) フェニル) ペンタノエート

666E (900 mg、2.125 mmol) / エタノール (7 mL) の溶液に、水 (0.560 mL)、次いで塩化アンモニウム (501 mg、9.37 mmol) を加えた。混合物を、5分間攪拌して、次いで0℃で亜鉛 (1.389 g、21.25 mmol) を用いて処理した。混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) ベッドに通して濾過した。セライト (登録商標) ベッドを、過剰な酢酸エチルで洗浄し、そうして得た濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (3×25 mL) および水 (25 mL) で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下でエバポレートし、粗製物質を得て、これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、666F ジアステレオマー混合物 (褐色油状物、300 mg、0.762 mmol、71.8%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}N_3O_2$ として) ; 理論値: 393.242 ; 実測値: 394.2 ([M+H]) ; Tr = 2.770 分 (方法U)。

20

666F ジアステレオマー混合物 (方法DN) のキラル分割により、666F ジアステレオマー1 (Tr = 10.4 分) および666F ジアステレオマー2 (Tr = 12.47 分) (方法AQ) を得た。

30

664F ジアステレオマー1 (絶対および相対立体化学は未確認、褐色油状物、33 mg、0.084 mmol、7.89%)、Tr = 10.4 分 (方法DN)。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}N_3O_2$ として) ; 理論値: 279.174 ; 実測値: 280.2 ([M+H]) ; Tr = 1.975 分 (方法U)。

664F ジアステレオマー2 (絶対および相対立体化学は未確認、褐色油状物、42 mg、10.05 mmol、10.05%)、Tr = 12.47 分 (方法DN)。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}N_3O_2$ として) ; 理論値: 279.174 ; 実測値: 280.2 ([M+H]) ; Tr = 1.975 分 (方法U)。

40

【1082】

666G. メチル 3-(4-((1S,4S)-5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -3-(p-トリルアミノ) フェニル) ペンタノエート

1,4-ジオキサン (1 mL) 中の666F ジアステレオマー1 (18 mg、0.046 mmol)、1-ブロモ-4-メチルベンゼン (11.73 mg、0.069 mmol)、キサントホス (5.29 mg、9.15 μmol) および Cs_2CO_3 (44.7 mg、0.137 mmol) の混合物を、室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (2.63 mg、4.57 μmol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して更に5分間泡立てた。反応混合物を密封して、110℃で16時間、予め加熱した油浴中に静置した。反応混合物を、室

50

温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル（15 mL）および水（10 mL）の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル（2×15 mL）で抽出した。有機層を分けて、水（10 mL）、ブライン（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質 664 G を得て、これを更なる精製をせずに次工程に用いた。

【1083】

実施例 666 ジアステレオマー 1. 3-（4-（（1S, 4S）-5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル）-3-（p-トリルアミノ）フェニル）ペンタン酸

THF（0.25 mL）、メタノール（0.5 mL）および水（0.15 mL）の混合物中の 666 G の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O（10.95 mg、0.457 mmol）を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水性残渣を、クエン酸の飽和溶液を用いて pH~3-4 に酸性にした。水層を、水（10 mL）で希釈して、酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせて、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LCMS により精製して、実施例 666 のジアステレオマー 1（絶対および相対立体化学は未確認、淡黄色の固体、8 mg、0.016 mmol、35.4% 収率）を得た。LC-MS 分析（C₃₄H₄₇N₃O₂ として）；理論値：469.27；実測値：470.4（[M+H]）；Tr=1.549 分（方法 O）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 11.90（s、1H）、9.40（s、1H）、7.55-7.56（m、1H）、7.54-7.54（m、3H）、6.91-7.46（m、4H）、6.78-6.79（m、2H）、6.63-6.76（m、2H）、4.24-4.39（m、4H）、3.19-3.22（m、3H）、2.70-2.87（m、1H）、2.64-2.42（m、2H）、2.20-2.21（m、1H）、2.18（s、3H）、1.47-1.18（m、4H）、0.71（t、J=7.2、3H）。

【1084】

実施例 666 ジアステレオマー 2. 3-（4-（（1S, 4S）-5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル）-3-（p-トリルアミノ）フェニル）ペンタン酸

実施例 666 ジアステレオマー 2 を、666 F ジアステレオマー 2 および 1-ブロモ-4-メチルベンゼンを用いて、実施例 666 ジアステレオマー 1 の合成について記述された方法によって合成した（絶対および相対立体化学は未確認、淡黄色の固体、3 mg、0.006 mmol、13.2% 収率）。LC-MS 分析（C₃₄H₄₇N₃O₂ として）；理論値：469.27；実測値：470.4（[M+H]）；Tr=1.588 分（方法 O）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 11.93（s、1H）、9.40（s、1H）、7.53-7.54（m、1H）、7.45-7.53（m、3H）、6.91-7.44（m、4H）、6.78-6.79（m、2H）、6.62-6.64（m、2H）、4.24-4.39（m、4H）、3.47-3.60（m、2H）、3.18-3.23（m、2H）、2.67-2.67（m、1H）、2.36-2.44（m、2H）、2.17（s、3H）、1.37-1.71（m、4H）、0.70（t、J=7.2、3H）。

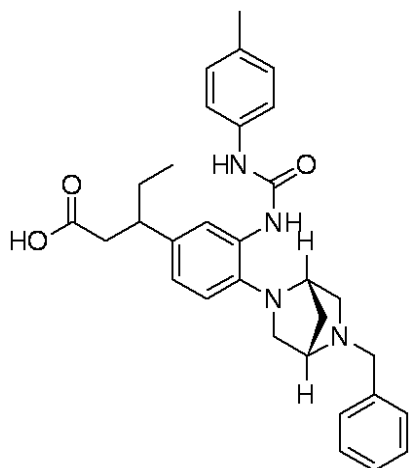
【1085】

実施例 667

（ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2）

3-（4-（（1S, 4S）-5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル）-3-（3-（p-トリル）ウレイド）フェニル）ペンタン酸

【化 2 5 1】



10

667A. メチル 3- (4- ((1S, 4S) -5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタノエート

666F ジアステレオマー1 (15 mg、0. 038 mmol) / THF (1 ml) の攪拌した溶液に、p-トリルイソシアネート (6. 09 mg、0. 046 mmol) を加えて、それを1時間攪拌した。反応物質を、減圧下で濃縮して、粗製物質667Aを得て、これを更なる精製をせずに次工程に用いた。

20

【1086】

実施例667 ジアステレオマー1. 3- (4- ((1S, 4S) -5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

THF (0. 25 ml)、メタノール (0. 5 ml) および水 (0. 15 mL) の混合物中の667A (50 mg、0. 116 mmol) の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O (9. 13 mg、0. 381 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水性残渣を、クエン酸の飽和溶液を用いてpH~3-4に酸性にした。水層を、水 (10 mL) で希釈して、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL)、ブライン (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LCMSにより精製して、実施例667 ジアステレオマー1 (絶対および相対立体化学は未確認、淡黄色の固体、7 mg、0. 013 mmol、34. 8%収率) を得た。LC-MS分析 (C₆₃H₇₇N₇O₅として) ; 理論値: 512. 28; 実測値: 513. 3 ([M+H]⁺) ; Tr=1. 604分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11. 90 (s、1H)、9. 75 (s、1H)、9. 04 (s、1H)、7. 78-7. 80 (m、1H)、7. 58-7. 67 (m、2H)、7. 36-7. 45 (m、4H)、7. 30-7. 34 (m、2H)、6. 82-7. 22 (m、2H)、6. 80-6. 82 (m、1H)、4. 26-4. 35 (m、4H)、3. 60-3. 70 (m、1H)、3. 50-3. 54 (m、2H)、3. 10-3. 20 (m、1H)、2. 78-2. 90 (m、1H)、2. 33-2. 34 (m、1H)、2. 16-2. 33 (m、4H)、1. 24-1. 60 (m、4H)、0. 72 (t、J=7. 2 Hz、3H)。

30

40

【1087】

実施例667 ジアステレオマー2. 3- (4- ((1S, 4S) -5-ベンジル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

実施例667 ジアステレオマー2を、実施例667 ジアステレオマー1の合成について記載した手順に従って666F ジアステレオマー2およびp-トリルイソシアネートを用

50

いて合成した（絶対および相対立体化学は未確認、淡黄色の固体、9 mg、0.017 mmol、45.8%収率）。 $C_{21}H_{27}N_3O_5$ 、512.28；実測値：513.3（ $[M+H]^+$ ）； $T_r=1.625$ 分（方法O）。 ^1H NMR（400 MHz CD_3OD ） δ 11.93（s、1H）、9.40（s、1H）、7.53–7.54（m、1H）、7.45–7.53（m、3H）、6.91–7.44（m、4H）、6.78–6.79（m、2H）、6.62–6.64（m、2H）、4.24–4.39（m、4H）、3.47–3.60（m、2H）、3.18–3.23（m、2H）、2.67–2.67（m、1H）、2.36–2.44（m、2H）、2.17（s、3H）、1.37–1.71（m、4H）、0.70（t、 $J=7.2$ 、3H）。

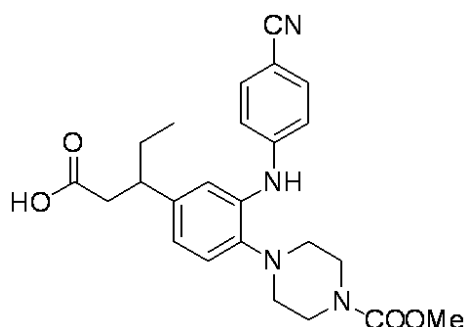
【1088】

実施例 668

（エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2）

3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（4-（メトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）ペンタン酸

【化 252】



668A. tert-ブチル 4-（4-（1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル）-2-ニトロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

NMP（10 mL）中の 443B エナンチオマー 1（0.6 g、2.351 mmol）、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート（0.525 g、2.82 mmol）の攪拌した溶液に、DIPEA（1.232 mL、7.05 mmol）を加えて、120℃で6時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、MTBE（50 mL）および水（50 mL）の間で分液処理した。この層を分離して、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製物質を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、668A エナンチオマー 1（橙色の油状物、0.6 g、1.424 mmol、60.6%収率）を得た。LC-MS 分析（ $C_{21}H_{31}N_3O_6$ として）；理論値：421.221；実測値：422.4（ $[M+H]^+$ ）； $T_r=3.434$ 分（方法U）。

【1089】

668B. tert-ブチル 4-（2-アミノ-4-（1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

エタノール（10 mL）および THF（10 mL）中の 668A のエナンチオマー 1（0.6 g、1.424 mmol）の攪拌した溶液に、塩化アンモニウム／水（5 mL、7.12 mmol）、次いで亜鉛（0.093 g、1.424 mmol）を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物を、セライト（登録商標）パッドに通して濾過した。セライト（登録商標）パッドを、THF（50 mL）で洗浄し、溶液を、減圧下で濃縮した。残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて、塩基性として（pH~8–9）、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、668B のエナンチオマー 1（褐色油状物、0.45 g、1.149 mmol、81%収率）を得た。LC-MS 分析（ $C_{21}H_{33}N_3O_4$ として）；理論値：391.247；実測値：392.4（ $[M+H]^+$ ）； $T_r=3$

． 218 分（方法 U）。

【1090】

668C. tert-ブチル 4-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル）フェニル）ピペラジーン-1-カルボキシレート

1, 4-ジオキサン（2 mL）中の 668B エナンチオマー 1（200 mg、0.511 mmol）、4-ブロモベンズニトリル（121 mg、0.664 mmol）、キサントホス（59.1 mg、0.102 mmol）および Cs_2CO_3 （416 mg、1.277 mmol）を室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（14.69 mg、0.026 mmol）を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。反応混合物を密封して、予め加熱した湯浴中に、110℃で 16 時間置いた。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル（25 mL）および水（15 mL）の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル（2×25 mL）で抽出した。有機層を合わせて、水（15 mL）、ブライン（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、668C のエナンチオマー 1（黄色の油状物、110 mg、0.191 mmol、37.4% 収率）を得た。LC-MS 分析（ $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ として）；理論値：492.274；実測値：493.2（[M+H]）；Tr = 3.399 分（方法 CP）。

10

20

【1091】

668D. メチル 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（ピペラジーン-1-イル）フェニル）ペンタノエート

668C エナンチオマー 1（85 mg、0.173 mmol）／DCM（2.5 mL）の攪拌した溶液に、トリフルオロ酢酸（2 mL、26.0 mmol）を加えて、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。この残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（25 mL）を加えて、酢酸エチル（3×25 mL）による抽出を行った。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、668D のエナンチオマー 1（オフホワイト色の油状物、60 mg、0.111 mmol、64.2% 収率）を得た。LC-MS 分析（ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ として）；理論値：392.221；実測値：393.2（[M+H]）；Tr = 1.623 分（方法 U）。

30

【1092】

668E. メチル 4-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル）フェニル）ピペラジーン-1-カルボキシレート

668D エナンチオマー 1（20 mg、0.048 mmol）／DCM（2 mL）の攪拌した溶液に、DIPEA（0.025 mL、0.145 mmol）を加えた。この溶液を、0℃に冷却して、メチルクロロホルメート（4.57 mg、0.048 mmol）を加えて、3 時間室温で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、668E（20 mg、0.042 mmol、88% 収率）を得た。LC-MS 分析（ $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5$ として）；理論値：450.227；実測値：451.4（[M+H]）；Tr = 2.958 分（方法 BD）。

40

【1093】

実施例 668 エナンチオマー 1. 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（4-（メトキシカルボニル）ピペラジーン-1-イル）フェニル）ペンタン酸

THF（0.5 mL）、メタノール（1 mL）および水（0.25 mL）中の 668E エナンチオマー 1（20 mg、0.044 mmol）の混合物の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O（6.08 mg、0.254 mmol）を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水性残渣を、クエン酸の飽和溶液を用いて pH ~ 3-4 に酸性にした。水層を、水（10 mL）で希釈して、酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせて、水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し

50

、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LCMSにより精製して、実施例668エナンチオマー1（絶対立体化学は未確認、淡黄色の固体、1.9mg、4.35 μ mol、9.81%収率）を加えた。LC-MS分析（C₂₄H₂₈N₄O₄として）；理論値：436.211；実測値：437.2（[M+H]⁺）；T_r=1.607分（方法O）。¹H NMR（400MHz、CD₃OD） δ 7.37-7.41（m、2H）、7.04-7.04（m、1H）、6.90-6.97（m、3H）、6.83-6.86（m、1H）、3.59（s、3H）、3.38-3.40（m、4H）、2.74-2.76（m、5H）、2.50-2.52（m、1H）、2.37-2.43（m、1H）、1.60-1.61（m、1H）、1.48-1.51（m、1H）、0.71（t、J=7.2Hz、3H）。

10

【1094】

実施例668エナンチオマー2. 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（4-（メトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）ペンタン酸

実施例668エナンチオマー2を、実施例668エナンチオマー1の合成について記載した手順により、668Aから443Bエナンチオマー2を用いて合成した（絶対立体化学は未確認）。LC-MS分析（C₂₄H₂₈N₄O₄として）；理論値：436.211；実測値：437.2（[M+H]⁺）；T_r=1.601分（方法O）。¹H NMR（400MHz、CD₃OD） δ 7.50-7.53（m、2H）、7.16-7.16（m、1H）、7.03-7.09（m、3H）、6.95-6.98（m、1H）、3.71（s、3H）、3.51-3.52（m、4H）、2.87-2.94（m、5H）、2.62-2.94（m、1H）、2.49-2.55（m、1H）、1.70-1.67（m、1H）、1.58-1.64（m、1H）、0.83（t、J=7.4Hz、3H）。

20

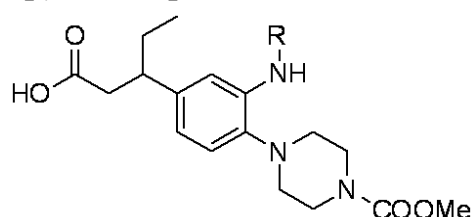
【1095】

実施例669

（エナンチオマー1）

3-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（4-（メトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）ペンタン酸

【化253】



30

実施例669エナンチオマー1を、実施例668の合成について記載した手順に従って、443Bエナンチオマー1および対応するアリールハライドを用いて製造した。

【表147】

実施例 番号	名称	R	T _R (min) 方法O	[M+H] ⁺
669	3-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（4-（メトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）ペンタン酸		1.244	458.2

40

【1096】

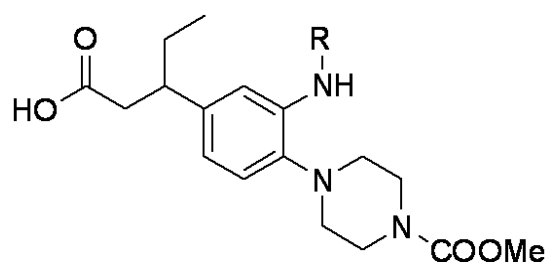
50

実施例 670

(エナンチオマー 2)

3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(4-(メトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

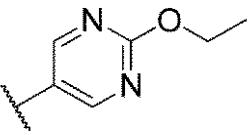
【化 254】



10

実施例 670 エナンチオマー 2 を、実施例 668 の合成について記載した手順に従って、443B エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドを用いて製造した。

【表 148】

実施例 番号	名称	R	T _R (min) 方法 O	[M+H] ⁺
670	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(4-(メトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.477	458.2

20

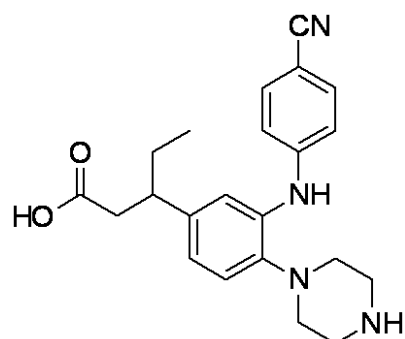
【1097】

実施例 671

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

【化 255】



40

実施例 671 エナンチオマー 1. 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

THF (0.5 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.25 mL) の混合物中の 668D エナンチオマー 1 (20 mg、0.051 mmol) の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O (6.08 mg、0.254 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水性残渣を、クエン酸の飽和溶液を用いて pH ~ 3-4 に酸性にした。水層を、水 (10 mL) で希釈して、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を

50

、分取 LCMS により精製して、実施例 671 エナンチオマー 1 (淡黄色の固体、3.2 mg、8.46 μmol 、16.59% 収率)を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ として)；理論値：378.206；実測値：379.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)；Tr = 1.00 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz CD_3OD) δ 7.53 (d、J = 8.40 Hz、2H)、7.17–7.18 (m、1H)、7.11–7.13 (m、1H)、7.01–7.03 (m、3H)、3.16–3.37 (m、8H)、 δ 2.92–2.95 (m、1H)、2.62–2.68 (m、1H)、2.06–2.55 (m、1H)、1.64–1.75 (m、1H)、1.31–1.62 (m、1H)、0.825 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

【1098】

実施例 671 エナンチオマー 2. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸

実施例 671 エナンチオマー 2 を、化合物 443 B エナンチオマー 2 を用いて、実施例 671 エナンチオマー 1 の合成について記載した手順に従って化合物 668 A から合成した。LC-MS 分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ として)；理論値：378.206；実測値：379.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)；Tr = 1.032 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) δ 7.53 (d、J = 8.80 Hz、2H)、7.17–7.17 (m、1H)、7.11–7.13 (m、1H)、7.01–7.03 (m、3H)、3.16–3.13 (m、8H)、2.87–3.00 (m、1H)、2.63–2.64 (m、1H)、2.52–2.54 (m、1H)、1.70–1.77 (m、1H)、1.56–1.64 (m、1H)、0.82 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

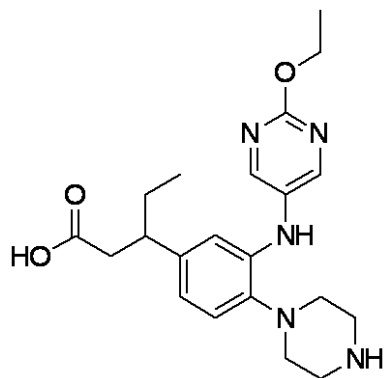
【1099】

実施例 672

(エナンチオマー 1)

3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸

【化 256】



672 A. tert-ブチル 4- (2- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

672 A を、443 B エナンチオマー 1 および 5-ブロモ-2-エトキシピリミジンを用いて、668 C エナンチオマー 1 の合成について記載した手順に従って製造した。LC-MS 分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5$ として)；理論値：513.295；実測値：514.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)；Tr = 3.466 分 (方法 N)。

【1100】

672 B. メチル 3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) ペンタノエート

672 B を、668 D エナンチオマー 1 の合成について記載した手順により、672 A を用いて製造した。LC-MS 分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ として)；理論値：413.2；実測値：414.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)；Tr = 1.354 分 (方法 CQ)。

【1101】

実施例672. 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

実施例672を、実施例671エナンチオマー1の合成について記載した手順により、672Bを用いて製造した。LC-MS分析($C_{21}H_{29}N_5O_3$ として)；理論値：399.227；実測値：400.2([M+H]⁺)；T_r=0.959分(方法O)。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.33(s、2H)、7.08-7.20(m、1H)、6.84-6.87(m、2H)、4.39-4.44(m、2H)、3.32-3.27(m、4H)、3.11-3.16(m、4H)、2.85-2.89(m、1H)、2.44-2.54(m、2H)、1.67-1.73(m、1H)、1.51-1.58(m、1H)、1.38(t、J=6.8Hz、3H) 0.79(t、J=7.2Hz、3H)。

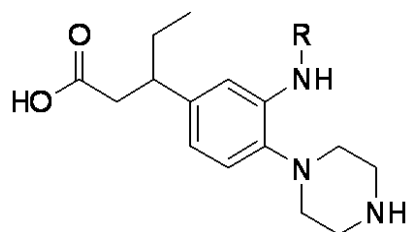
10

【1102】

実施例673

(エナンチオマー2)

【化257】



20

実施例673を、実施例672の合成について記載した手順により、443Bエナンチオマー2および5-ブロモ-2-エトキシピリミジンを用いて製造した。

【表149】

実施例 番号	名称	R	T _R (min) 方法O	[M+H] ⁺
673	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		0.948	400.2

30

【1103】

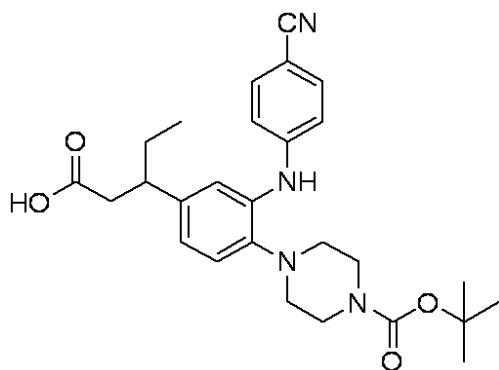
実施例674

(エナンチオマー1およびエナンチオマー2)

3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

40

【化 2 5 8】



10

実施例 674 エナンチオマー 1. 3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-((4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸 THF (0.5 mL)、メタノール (1 mL) および水 (0.25 mL) の混合物中の 668C エナンチオマー 1 (25 mg、0.051 mmol) の攪拌した溶液に、LiOH・H₂O (6.08 mg、0.254 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水性残渣を、クエン酸の飽和溶液を用いて、pH ~ 3-4 に酸性にした。水層を、水 (10 mL) で希釈して、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LCMS により精製して、実施例 674 エナンチオマー 1 (淡黄色の固体、10.1 mg、0.020 mmol、39.1% 収率) を得た。LC-MS 分析 (C₂₇H₃₄N₄O₄ として) ; 理論値 : 478.258 ; 実測値 : 479.2 ([M+H]⁺) ; T_r = 2.041 分 (方法 O)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7.37-7.41 (m、2H)、7.04 (d、J = 2.00 Hz、1H)、6.94-6.97 (m、1H)、6.90-6.92 (m、2H)、6.83-6.86 (m、1H)、3.34-3.38 (m、4H)、2.77-2.85 (m、1H)、2.72-2.74 (m、4H)、2.48-2.50 (m、1H)、2.39-2.42 (m、1H)、1.57-1.69 (m、1H)、1.47-1.55 (m、1H)、1.37 (s、9H)、0.71 (t、J = 7.4 Hz、3H)。

20

30

【1104】

実施例 674 エナンチオマー 2. -(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-((4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 674 エナンチオマー 2 を、実施例 674 エナンチオマー 1 の合成のために記載した方法によって、443B エナンチオマー 2 を用いて化合物 668A から製造した。LC-MS 分析 (C₂₇H₃₄N₄O₄ として) ; 理論値 : 478.258 ; 実測値 : 479.2 ([M+H]⁺) ; T_r = 2.034 分 (方法 O)。¹H NMR データ : 400 MHz、CD₃OD : δ 7.39 (d、J = 8.80 Hz、2H)、7.04-7.05 (m、1H)、6.91-6.97 (m、3H)、6.84-6.86 (m、1H)、3.21-3.34 (m、4H)、2.72-2.74 (m、5H)、2.50-2.58 (m、1H)、2.36-2.40 (m、1H)、1.60-1.36 (m、1H)、1.45-1.59 (m、1H)、1.36 (s、9H)、0.71 (t、J = 7.4 Hz、3H)。

40

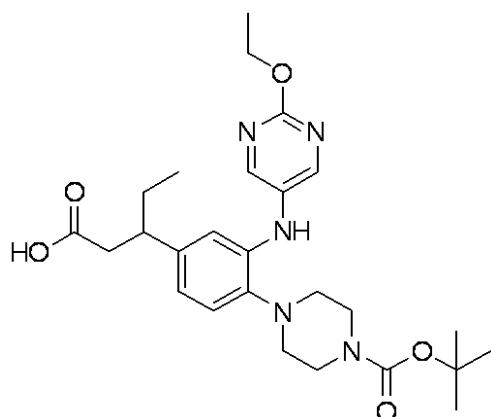
【1105】

実施例 675

(エナンチオマー 2)

3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 2 5 9】



10

675A. tert-ブチル 4-((2-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(1-メトキシ-1-オキソペンタン-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

675Aを、668Cエナンチオマー1の合成について記載した手順により、443Bエナンチオマー2および5-プロモ-2-エトキシピリミジンを用いて製造した。LC-MS分析($C_{27}H_{39}N_5O_5$ として)；理論値：513.295；実測値：514.2([M+H])； T_r = 4.28分(方法CQ)。

20

【1106】

実施例675. 3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例675を、672Bを用いて、実施例671エナンチオマー1の合成について記載した手順に従って製造した。LC-MS分析($C_{21}H_{29}N_5O_3$ として)；理論値：499.3；実測値：500.2([M+H])； T_r = 1.931分(方法O)。

【1107】

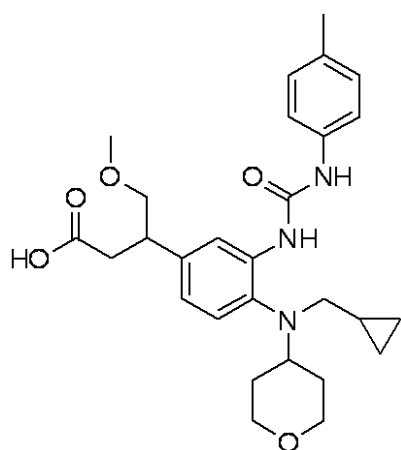
実施例676

(エナンチオマー1)

3-(4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

30

【化 2 6 0】



40

676A. N-(シクロプロピルメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

(シクロプロピルメタンアミン(6.10 mL、70.3 mmol)／テトラヒドロフラン(30 mL)およびMeOH(30 mL)の攪拌した溶液に、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(7.04 g、70.3 mmol)に続いて4 Åモレキュラ・シーブス(5 g)を、周囲温度で加えた。反応液を、次いで室温で18時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却して、水素化ホウ素ナトリウム(7.98 g、211 mmol)を滴加して、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に置く。得られた半固形物を、10

50

%NaHCO₃ 溶液を用いてクエンチした。固体を、セライト（登録商標）パッドに通して濾過した。濾液を酢酸エチル（2×250ml）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（2×250mL）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、676A（褐色油状物、5.2g、33.5mmol、47.6%収率）を得た。LC-MS分析（C₉H₁₇NOとして）；理論値：155.13；実測値：156.2（[M+H]）；T_r = 1.56分（方法U）。

【1108】

676B. N-（4-ブロモ-2-ニトロフェニル）-N-（シクロプロピルメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン 4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン（7.56g、34.4mmol）を、676A（8g、51.5mmol）/NMP（50ml）の攪拌した溶液に加えて、100℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して、水（200ml）でクエンチして、酢酸エチル（2×200mL）で抽出した。有機層を分けて、ブライン溶液（100ml）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗製試料を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して（5%酢酸エチル：石油エーテル；12gシリカゲルカラム）、676B（黄色固体、5.1g、14.36mmol、41.8%収率）を得た。LC-MS分析（C₉H₁₇NOとして）；理論値：354.05；実測値：354.8（[M+H]）；T_r = 2.42分（方法U）。

【1109】

676C. N-（シクロプロピルメチル）-N-（4-（5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル）-2-ニトロフェニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

化合物676B（6.0g、16.89mmol）をDMSO（30ml）に溶解した。この溶液に、ビス（ネオペンチルグリコラト）ジボロン（4.96g、21.96mmol）および酢酸カリウム（4.97g、50.7mmol）を加えた。反応混合物を、窒素で15分間バージした。次いで、この溶液に、[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）（0.371g、0.507mmol）を加えて、反応混合物を80℃で終夜攪拌した。反応混合物を、次いで室温に冷却して、水（50ml）でクエンチして、次いで酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。有機層を分けて、ブライン（2×50ml）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗製試料を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して（10%酢酸エチル：石油エーテル；40gシリカゲルカラム）、676C（黄色固体、5.2g、13.39mmol、79%収率）を得た。LC-MS分析（C₂₀H₂₉BN₂O₅として）；理論値：388.21；実測値：321.2（[M+H]）（親のボロン酸について）；T_r = 2.16分（方法U）。

【1110】

676D. メチル 3-（4-（（シクロプロピルメチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-3-ニトロフェニル）-4-メトキシブタノエート

窒素を流した密封管に、ジオキサン（1ml）、次いで（R）-（+）-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（0.035g、0.057mmol）およびクロロビス（エチレン）ロジウム（I）ダイマー（0.015g、0.039mmol）を加えた。反応混合物を、窒素で15分間バージした。分離フラスコ内で、ジオキサン（10ml）中の676C（1.0g、2.58mmol）、（E）-メチル 4-メトキシブタ-2-エノエート（1.006g、7.73mmol）および1N 水酸化ナトリウム（2.318ml、2.318mmol）の溶液を、窒素で15分バージした。次いで、得られた溶液を、密封管内で反応混合物に加えた。この反応混合物を、50℃に加熱して、1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して、酢酸でクエンチして（0.133ml、2.318mmol）、水（10mL）で希釈して、酢酸エチル（2×25mL）を使用して抽出した。有機層を分けて、塩水溶液（30mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗製試料を、フラッシュクロマトグラフ

10

20

30

40

50

ィーにより精製して（１０％酢酸エチル：石油エーテル；１２ｇシリカゲルカラム）、６
 ７６Ｄ（無色油状物、０．８ｇ、１．９６８ｍｍｏｌ、７６％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ
 分析（ $C_{21}H_{30}N_2O_6$ として）；理論値：４０６．２１；実測値：４０７．２（ $[M+H]$ ）； $T_r = 2.80$ 分（方法Ｕ）。

【１１１１】

６７６Ｅエナンチオマー１．メチル ３－（３－アミノ－４－（（シクロプロピルメチル）
 （テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）－４－メトキシブタノ
 エート

６７６Ｄ／酢酸エチル（１５ｍＬ）の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１５７ｇ、０．１
 ４８ｍｍｏｌ）を加えて、混合物を、４０ｐｓｉの水素ガス雰囲気下で２時間攪拌した。
 反応混合物を、セライト（登録商標）パッドに通して濾過して、次いで酢酸エチル（２×
 ２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を合わせて、減圧下で濃縮した。粗製試料を、フラッシュク
 ロマトグラフィーにより精製して（１５％酢酸エチル：石油エーテル；１２ｇシリカゲル
 カラム）、６７６Ｅエナンチオマー１（無色ゴム状固体、０．５１ｇ、１．３５５ｍｍｏ
 ｌ、９２％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ分析（ $C_{21}H_{32}N_2O_4$ として）；理論値：３
 ７６．２３；実測値：３７７．２（ $[M+H]$ ）； $T_r = 2.76$ 分（方法Ｕ）。キラル
 ＨＰＬＣ $T_r = 9.25$ 分（方法ＢＲ）および $ee = 91.48\%$ 。

【１１１２】

６７６Ｆ．メチル ３－（４－（（シクロプロピルメチル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラ
 ン－４－イル）アミノ）－３－（３－（ｐ－トリル）ウレイド）フェニル）－４－メトキ
 シブタノエート

化合物６７６Ｅエナンチオマー１（０．０３ｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１
 ｍＬ）に溶解した。この溶液に、１－イソシアナト－４－メチルベンゼン（１０．６１
 ｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を加えて、混合物をＲＴで２時間攪拌した。反応混合物を、水
 （２０ｍＬ）で希釈して、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離して、
 １０％炭酸水素ナトリウム（２０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧
 下で濃縮して、６７６Ｆ（白色固体、０．０３２ｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、７９％収率）
 を得た。ＬＣ－ＭＳ分析（ $C_{29}H_{39}N_3O_5$ として）；理論値：５０９．２８；実測
 値：５１０．５（ $[M+H]$ ）； $T_r = 3.06$ 分（方法Ｕ）。

【１１１３】

実施例６７６．３－（４－（（シクロプロピルメチル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン
 ４－イル）アミノ）－３－（３－（ｐ－トリル）ウレイド）フェニル）－４－メトキシブ
 タン酸

テトラヒドロフラン（１ｍｌ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）および H_2O （０．５ｍＬ）
 の混合物中の６７６Ｆ（０．０４ｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム（
 ５．６４ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を、１２時間室温で攪拌
 した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、水（５ｍｌ）で希釈して、飽和クエン酸
 溶液を用いて酸性にした（ $pH \sim 4$ ）。得られた混合物を、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）
 で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾
 燥させて、減圧下で濃縮した。粗製物質を分取ＨＰＬＣにより精製して、実施例６７６（
 絶対立体化学は決定しなかった、オフホワイト色の固体、０．０３６ｇ、０．０７２
 ｍｍｏｌ、９２％収率）を得た。ＬＣ－ＭＳ分析（ $C_{28}H_{37}N_3O_5$ として）；理論値：
 ４９５．２７；実測値：４９６．３（ $[M+H]$ ）； $T_r = 1.52$ 分（方法Ｒ）。 ^1H
 ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、 $DMSO-d_6$ ） δ ９．３８（ｓ、１Ｈ）、８．５４（ｓ、１
 Ｈ）、８．１０（ｄ、 $J = 2.0$ Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ、 $J = 8.4$ Ｈｚ、２Ｈ）、
 ７．１７（ｄ、 $J = 8.0$ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、 $J = 8.4$ Ｈｚ、２Ｈ）、６
 ．８２（ｄｄ、 $J = 2.0, 8.0$ Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２（ｄ、 $J = 11.0$ Ｈｚ、２
 Ｈ）、３．２５－３．１７（ｍ、６Ｈ）、３．０９－３．００（ｍ、１Ｈ）、２．７７（
 ｄ、 $J = 6.4$ Ｈｚ、２Ｈ）、２．６８－２．６７（ｍ、１Ｈ）、２．４１－２．３８（
 ｍ、１Ｈ）、２．２５（ｓ、３Ｈ）、１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｄ、 $J = 13.0$ Ｈｚ、

10

20

30

40

50

0 Hz、2 H)、0.61 (s、1 H)、0.21 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、-0.06 (d、J = 5.4 Hz、2 H) (注：2つのプロトンは溶媒ピークの下に隠れている)。

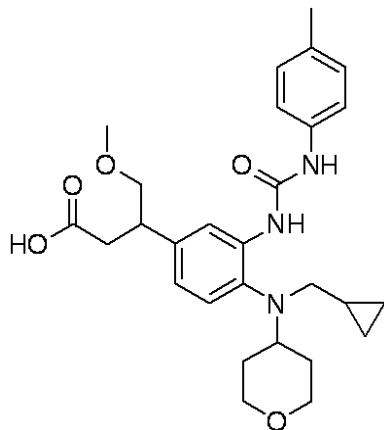
【1114】

実施例 677

(エナンチオマー 2)

3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化261】



10

20

677A. メチル 3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

677Aを、676Dの合成について記載した手順により、676Cおよび(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析($C_{21}H_{30}N_2O_6$ として)；理論値：406.2；実測値407.2；Tr = 2.77分(方法U)。

677Bエナンチオマー2. メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

30

677Bエナンチオマー2を、676Eの合成について記載した手順により、677Aから製造した。LC-MS分析($C_{21}H_{32}N_2O_4$ として)；理論値：376.2；実測値：377.2([M+H])；Tr = 2.76分(方法U)。キラルHPLC；Tr = 10.66(方法BR)およびee = 90.2%。

【1115】

実施例 677. 3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例 677を、676Fからの実施例 676の合成について記載した手順に従って、677Bエナンチオマー2および1-イソシアナト-4-メチルベンゼンから製造した(絶対立体化学は未確認)。LC-MS分析($C_{28}H_{37}N_3O_5$ として)；理論値：495.27；実測値：496.3([M+H])；Tr = 1.6分(方法R)。 ^1H NMR(400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.06 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、7.18 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.12 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、6.89 (dd、J = 8.4、1.8 Hz、1 H)、3.86 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、3.57-3.51 (m、2 H)、3.39-3.31 (m、6 H)、3.06-2.97 (m、1 H)、2.81-2.72 (m、3 H)、2.55 (dd、J = 15.6、8.4 Hz、1 H)、2.28 (s、3 H)、1.70 (d、J = 12.0 Hz、2 H)、1.38 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、0.59 (m、1 H)、0.29-0.21 (m、2 H)、-0.05--0.14 (m、2

40

50

H)。

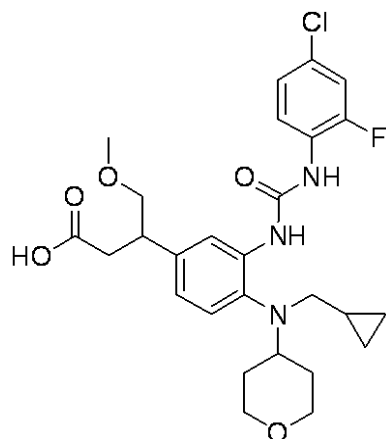
【1116】

実施例 678

(エナンチオマー 2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化262】



10

20

実施例 678 を、実施例 677 の合成について記載した手順により、677B エナンチオマー 2 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンから製造した (絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{33}ClFN_3O_5$ として) ; 理論値: 533.20 ; 実測値: 534.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.78$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.01 (t、 $J = 8.6$ Hz、2H)、7.35–7.13 (m、3H)、7.02 (d、 $J = 5.6$ Hz、1H)、3.93 (d、 $J = 10.4$ Hz、2H)、3.62–3.54 (m、2H)、3.45–3.34 (m、5H)、3.16 (m、1H)、2.85–2.79 (m、4H)、2.60 (dd、 $J = 16.4, 9.2$ Hz、1H)、1.92–1.69 (m、2H)、1.53 (m、2H)、0.70 (m、1H)、0.33 (m、2H)、-0.01 (m、2H)。

30

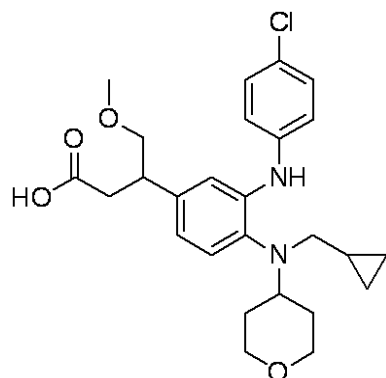
【1117】

実施例 679

(エナンチオマー 1)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化263】



40

679A. メチル 3-(4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

50

ジオキサン（3 mL）中の 676 E エナンチオマー 1（0.05 g、0.133 mmol）、1-ブロモ-4-クロロベンゼン（0.028 g、0.146 mmol）、 Cs_2CO_3 （0.130 g、0.398 mmol）の脱気した溶液に、キサントホス（0.023 g、0.040 mmol）およびビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（7.64 mg、0.013 mmol）を加えた。次いで混合物を、密封容器内で 110℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を、次いで水（20 mL）で希釈して、酢酸エチル（2×10 mL）で抽出して、有機層を分離して、ブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗製試料を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して（10% 酢酸エチル：石油エーテル；4 g シリカゲルカラム）、679 A（褐色油状物、0.030 g、0.062 mmol、46.4% 収率）を得た。LC-MS 分析（ $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として）；理論値：486.22；実測値：487.2（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）； $T_r = 3.67$ 分（方法 U）。

10

【1118】

実施例 679. 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（（シクロプロピルメチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）-4-メトキシブタン酸

実施例 679 を、676 F からの実施例 676 の合成について記載した手順により、679 A から製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。LC-MS 分析（ $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として）；理論値：472.21；実測値：473.2（ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）； $T_r = 1.53$ 分（方法 R）。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.51（s、1H）、7.27–7.22（m、2H）、7.19–7.08（m、4H）、6.76（dd、 $J = 8.2, 1.8$ Hz、1H）、3.78（d、 $J = 9.0$ Hz、2H）、3.22–3.14（m、6H）、3.05–2.95（m、1H）、2.77（d、 $J = 6.8$ Hz、2H）、2.63（dd、 $J = 15.4, 6.0$ Hz、1H）、2.42（dd、 $J = 15.4, 8.6$ Hz、1H）、1.64（d、 $J = 13.2$ Hz、2H）、1.41–1.29（m、2H）、0.63（s、1H）、0.25–0.19（m、2H）、–0.01–0.09（m、2H）（2つのプロトンは、溶媒ピーク下に埋もれていた）。

20

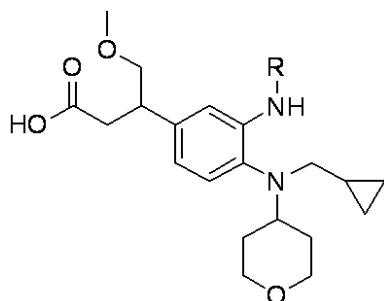
【1119】

実施例 680–688

30

（エナンチオマー 1）

【化 264】



40

実施例 680–688 を、実施例 679 の合成について記載した手順により、676 E エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。

【表 150】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
680	3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.30	R	510.2
681	3-(3-(4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		2.12	O	539.2
682	3-(3-(4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		2.23	O	571.2
683	3-(3-(4-クロロ-3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.96	R	543.3
684	3-(3-(4-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.77	O	553.2

10

20

30

40

【表 1 5 1】

実施例 番号	名称	R	T, 分	方法	(M+H)
6 8 5	3- (3- ((4-クロロ-3- エトキシフェニル) アミノ) -4- - ((シクロプロピルメチル) (テ トラヒドロ-2H-ピラン-4- -イル) アミノ) フェニル) -4- -メトキシブタン酸		2. 1 5	O	5 1 7. 2
6 8 6	3- (3- ((4-シアノ-3- メチルフェニル) アミノ) -4- - ((シクロプロピルメチル) (テ トラヒドロ-2H-ピラン-4- -イル) アミノ) フェニル) -4- -メトキシブタン酸		1. 6 3	R	4 7 8. 3
6 8 7	3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((シクロプ ロピルメチル) (テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタ ン酸		1. 3 6	R	4 6 4. 2
6 8 8	3- (3- ((6-カルバモイル ピリジン-3-イル) アミノ) - 4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン- 4-イル) アミノ) フェニル) - 4-メトキシブタン酸		1. 1	O	4 8 3

10

20

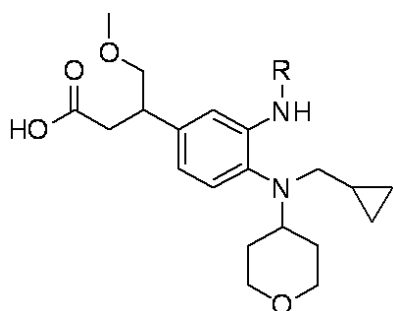
30

【1 1 2 0】

実施例 6 8 9 - 6 9 4

(エナンチオマー 2)

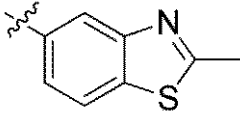
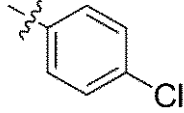
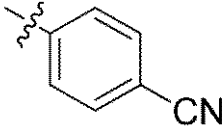
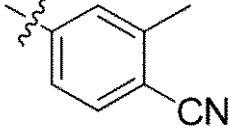
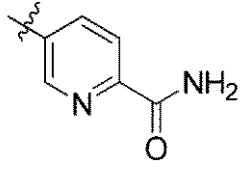
【化 2 6 5】



40

実施例 6 8 9 - 6 9 4 を、実施例 6 7 9 の合成について記載した手順により、6 7 7 B エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドから製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。

【表 1 5 2】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
6 8 9	3- (4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- ((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 2 3	R	5 1 0. 3
6 9 0	3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 4 7	R	4 7 3. 2
6 9 1	3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 3 6	R	4 6 4. 3
6 9 2	3- (3- ((4-シアノ-3-メチルフェニル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 4 9	R	4 7 8. 3
6 9 3	3- (3- ((6-カルバモイルピリジン-3-イル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		0. 8	R	4 8 3

10

20

30

40

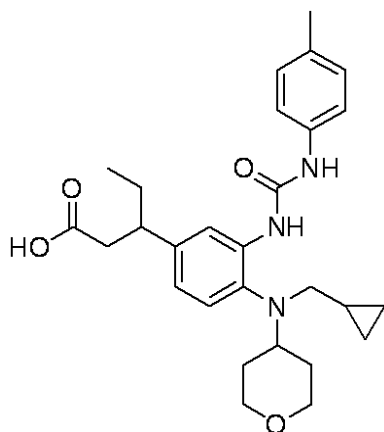
【1 1 2 1】

実施例 6 9 5

(エナンチオマー 1)

3- (4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

【化 2 6 6】



10

695A. メチル 3-(4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

窒素を流した密封管に、ジオキサン(0.5 ml)、次いで(R)-(+)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(0.046 g、0.074 mmol)およびクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー(0.020 g、0.050 mmol)を加えて、窒素で15分パージした。次いで、分離フラスコにおいて、676C(1.0 g、2.58 mmol)、メチル 2-ペンタノエート(0.764 g、6.70 mmol)および1N 水酸化ナトリウム(3.01 ml、3.01 mmol)/ジオキサン(10 ml)の溶液を、窒素で15分間パージした。次いで、この溶液を、密封管内で上記反応混合物に加えた。この反応混合物を、50℃に加熱して、1時間攪拌した。反応混合物を、次いで室温に冷却して、酢酸(0.173 ml、3.01 mmol)でクエンチして、水(50 ml)で希釈して、酢酸エチル(2×50 mL)を用いて抽出した。有機層を合わせて、塩水溶液(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗製試料を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して(10%酢酸エチル：石油エーテル；12 g シリカゲルカラム)、695A(ゴム状黄色固体、0.9 g、2.305 mmol、68.8%収率)を得た。LC-MS分析($C_{21}H_{30}N_2O_5$ として)；理論値：390.21；実測値：391.3([M+H])； $T_r = 3.93$ 分(方法U)。

20

30

【1122】

695Bエナンチオマー1. メチル 3-(3-アミノ-4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

695A(0.91 g、2.331 mmol)/酢酸エチル(15 ml)の溶液に、Pd/C(0.248 g、0.233 mmol)を加えて、水素ガス雰囲気下において2時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、次いで酢酸エチル(2×20 ml)ですすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮した。粗製試料を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して(15%酢酸エチル：石油エーテル；12 g シリカゲルカラム)、695Bエナンチオマー1(絶対立体化学は決定しなかった、淡黄色のゴム状固体、0.68 g、1.886 mmol、81%収率)を得た。LC-MS分析($C_{21}H_{32}N_2O_3$ として)；理論値：360.24；実測値：361.2([M+H])； $T_r = 3.25$ 分(方法BO)。キラルHPLC； $T_r = 6.54$ 分。(方法CH)および $ee = 87.14\%$ 。

40

【1123】

実施例695. 3-(4-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリルウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例695を、実施例676の合成について記載した手順により、695Bエナンチオマー1および1-イソシアナト-4-メチルベンゼンから製造した(絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS分析($C_{28}H_{37}N_3O_4$ として)；理論値：479.2

50

7 ; 実測値 : 480.3 ([M+H]) ; $T_r = 1.87$ 分 (方法 O) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.06 (d、 $J = 2.0$ Hz、1 H)、7.35–7.26 (m、2 H)、7.21–7.07 (m、3 H)、6.85 (dd、 $J = 8.0$ 、2.2 Hz、1 H)、3.89 (dd、 $J = 11.6$ 、2.9 Hz、2 H)、3.39–3.33 (m、2 H)、3.09–2.91 (m、2 H)、2.79 (d、 $J = 6.8$ Hz、2 H)、2.67–2.51 (m、2 H)、2.31 (s、3 H)、1.81–1.57 (m、4 H)、1.48–1.34 (m、2 H)、0.81 (t、 $J = 7.4$ Hz、3 H)、0.69–0.58 (m、1 H)、0.31–0.22 (m、2 H)、–0.09 (q、 $J = 4.8$ Hz、2 H)。

【1124】

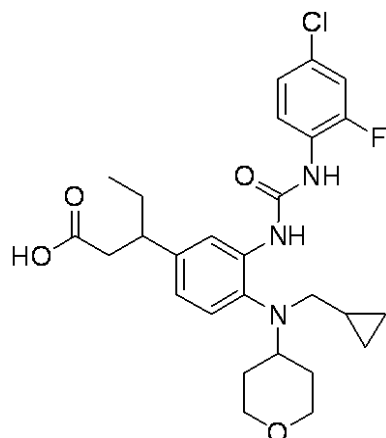
10

実施例 696

(エナンチオマー 1)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 267】



20

実施例 696 を、実施例 695 の合成について記載した手順により、695 B エナンチオマー 1 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンから製造した (絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS 分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 517.21 ; 実測値 : 518.2 ([M+H]) ; $T_r = 1.88$ 分 (方法 R) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.07–7.92 (m、2 H)、7.27–7.10 (m、3 H)、6.88 (d、 $J = 8.6$ Hz、1 H)、3.95–3.82 (m、2 H)、3.42–3.33 (m、2 H)、3.15–3.04 (m、1 H)、3.00–2.88 (m、1 H)、2.81 (s、2 H)、2.68–2.48 (m、2 H)、1.83–1.67 (m、3 H)、1.67–1.55 (m、1 H)、1.54–1.39 (m、2 H)、0.81 (s、3 H)、0.72–0.57 (m、1 H)、0.31–0.19 (m、2 H)、–0.05–0.16 (m、2 H)。

30

【1125】

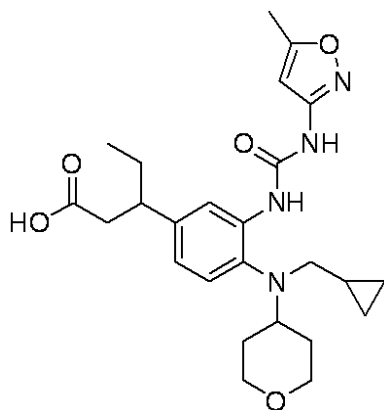
40

実施例 697

(エナンチオマー 1)

3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 2 6 8】



10

697A. メチル 3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

化合物 695B エナンチオマー 1 (0.03 g, 0.083 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) に溶解して、この溶液を、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (0.017 g, 0.083 mmol) に加えて、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、トリエチルアミン (0.023 mL, 0.166 mmol) を加えて、次いで 5-メチルイソオキサゾール-3-アミン (9.80 mg, 0.100 mmol) を加えた。得られた混合物を、70 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を、次いで室温に冷却して、水 (5 mL) で希釈して、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、697A (絶対立体化学は決定しなかった、黄色固体、0.025 g, 0.052 mmol, 62.0 % 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{36}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 484.26 ; 実測値 : 485.5 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.12$ 分 (方法 C I)。

20

【1126】

実施例 697. 3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

30

実施例 697 を、676F からの実施例 676 の合成について記載した手順に従って 697A から製造した (絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{34}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 470.25 ; 実測値 : 471.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.75$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.13 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、7.24 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、6.91 (dd、 $J = 8.2$ 、2.0 Hz、1H)、6.23 (s、1H)、3.91 (d、 $J = 9.4$ Hz、2H)、3.41–3.33 (m、2H)、3.15–3.05 (m、1H)、2.95 (dd、 $J = 14.6$ 、6.0 Hz、1H)、2.84 (d、 $J = 6.8$ Hz、2H)、2.67–2.51 (m、2H)、2.39 (s、3H)、1.84–1.70 (m、3H)、1.68–1.47 (m、3H)、0.81 (t、 $J = 7.2$ Hz、3H)、0.73–0.61 (m、1H)、0.26–0.18 (m、2H)、–0.06–0.13 (m、2H)。

40

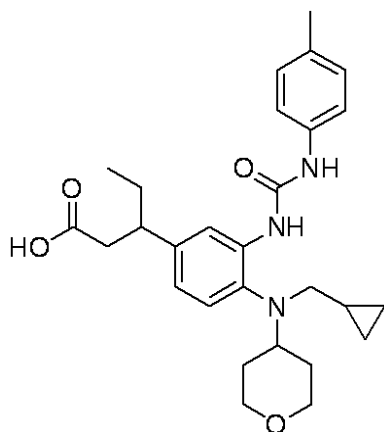
【1127】

実施例 698

(エナンチオマー 2)

メチル 3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

【化 2 6 9】



10

698A. メチル 3- (4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタノエート

698Aを、695Aの合成について記載した手順に従って、676Cおよび(S)-(-)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析($C_{21}H_{30}N_2O_5$ として) ; 理論値: 390. 21 ; 実測値 391. 3 ; Tr=4分(方法U)。 ^1H NMR (300MHz、クロロホルム-d) δ 7. 42 (s、1H)、7. 32-7. 28 (m、2H)、3. 97 (d、J=10. 8 Hz、2H)、3. 59 (s、3H)、3. 35 (m、2H)、3. 26-3. 12 (m、1H)、3. 11-2. 97 (m、1H)、2. 90 (d、J=6. 6 Hz、2H)、2. 73-2. 46 (m、2H)、1. 83-1. 60 (m、6H)、0. 83 (t、J=7. 4 Hz、3H)、0. 78-0. 67 (m、1H)、0. 39-0. 28 (m、2H)、-0. 07 (q、J=4. 8 Hz、2H)。

20

【1128】

698Bエナンチオマー2. メチル 3- (3-アミノ-4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

698Bエナンチオマー2を、695Bの合成について記載した手順に従って698Aから製造した(絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS分析($C_{21}H_{32}N_2O_3$ として) ; 理論値: 360. 24 ; 実測値: 361. 2 ([M+H]) ; Tr=3. 27分(方法U)。キラルHPLC ; Tr=9. 08分(方法CH) および ee=86. 65%。

30

【1129】

698C. メチル 3- (4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタノエート

698Cを、676Fの合成について記載した手順に従って、698Bエナンチオマー2から製造した。LC-MS分析($C_{29}H_{39}N_3O_4$ として) ; 理論値: 493. 29 ; 実測値: 494. 5 ([M+H]) ; Tr=1. 65分(方法AY)。

40

【1130】

実施例698. メチル 3- (4- ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタノエート

実施例698を、676Fからの実施例676の合成について記載した手順に従って698Cから製造した(絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS分析($C_{28}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値: 479. 27 ; 実測値: 480. 3 ([M+H]) ; Tr=1. 85分(方法R)。 ^1H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ 8. 06 (d、J=2. 2 Hz、1H)、7. 34-7. 29 (m、2H)、7. 19 (d、J=8

50

. 2 H z、1 H)、7. 1 4 (d、J = 8. 2 H z、2 H)、6. 8 6 (d d、J = 8. 2、2. 0 H z、1 H)、3. 8 9 (d、J = 1 4. 4 H z、2 H)、3. 4 0 - 3. 3 3 (m、2 H)、3. 0 4 (t、J = 1 1. 2 H z、1 H)、2. 9 9 - 2. 9 0 (m、1 H)、2. 7 8 (d、J = 6. 6 H z、2 H)、2. 6 7 - 2. 5 0 (m、3 H)、2. 3 3 - 2. 2 6 (m、3 H)、1. 8 2 - 1. 5 6 (m、3 H)、1. 5 1 - 1. 3 3 (m、3 H)、0. 8 1 (t、J = 7. 2 H z、3 H)、0. 6 3 (s、1 H)、0. 3 1 - 0. 2 2 (m、2 H)、- 0. 0 9 (q、J = 4. 8 H z、2 H)。

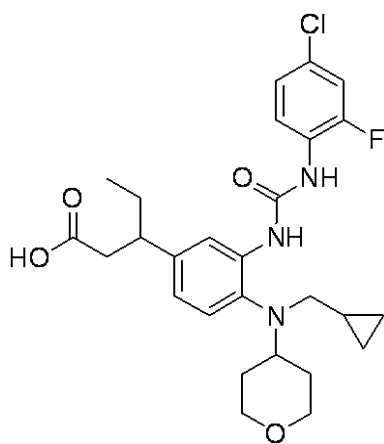
【1 1 3 1】

実施例 6 9 9

(エナンチオマー 2)

3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

【化 2 7 0】



実施例 6 9 9 を、実施例 6 7 8 の合成について記載した手順により、6 9 8 B エナンチオマー 2 および 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 1 - イソシアナトベンゼンから製造した。LC-MS 分析 (C₂₇H₃₃ClFN₃O₄ として) ; 理論値 : 5 1 7. 2 1 ; 実測値 : 5 1 8. 2 ([M+H]) ; T_r = 2. 0 5 分 (方法 O)。¹H NMR (4 0 0 M H z、メタノール-d₄) δ 8. 0 7 - 7. 9 2 (m、2 H)、7. 2 7 - 7. 1 0 (m、3 H)、6. 8 8 (d、J = 8. 6 H z、1 H)、3. 9 5 - 3. 8 2 (m、2 H)、3. 4 2 - 3. 3 3 (m、2 H)、3. 1 5 - 3. 0 4 (m、1 H)、3. 0 0 - 2. 8 8 (m、1 H)、2. 8 1 (s、2 H)、2. 6 8 - 2. 4 8 (m、2 H)、1. 8 3 - 1. 6 7 (m、3 H)、1. 6 7 - 1. 5 5 (m、1 H)、1. 5 4 - 1. 3 9 (m、2 H)、0. 8 1 (s、3 H)、0. 7 2 - 0. 5 7 (m、1 H)、0. 3 1 - 0. 1 9 (m、2 H)、- 0. 0 5 - - 0. 1 6 (m、2 H)。

【1 1 3 2】

実施例 7 0 0

(エナンチオマー 2)

3 - (4 - ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

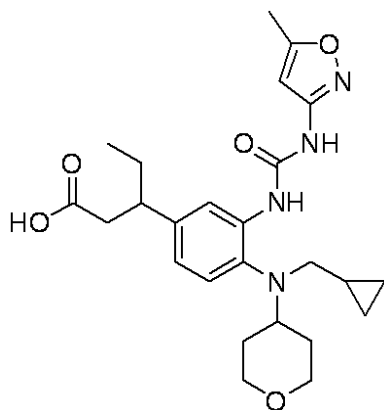
10

20

30

40

【化 2 7 1】



10

実施例 700 を、実施例 697 の合成について記載した手順により、698B エナンチオマー 2 から製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。LC-MS 分析（ $C_{25}H_{34}N_4O_5$ として）；理論値：470.25；実測値：471.3（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 1.74$ 分（方法 R）。 ^1H NMR（400 MHz、メタノール- d_4 ） δ 8.12（d、 $J = 2.0$ Hz、1H）、7.23（d、 $J = 8.2$ Hz、1H）、6.92（dd、 $J = 8.2, 2.0$ Hz、1H）、6.24（s、1H）、3.90（d、 $J = 6.6$ Hz、2H）、3.42–3.33（m、2H）、3.15–3.05（m、1H）、3.01–2.90（m、1H）、2.83（d、 $J = 6.8$ Hz、2H）、2.68–2.51（m、2H）、2.39（s、3H）、1.84–1.68（m、3H）、1.67–1.45（m、3H）、0.81（t、 $J = 7.2$ Hz、3H）、0.66（d、 $J = 7.8$ Hz、1H）、0.26–0.18（m、2H）、–0.09（q、 $J = 4.8$ Hz、2H）。

20

【1133】

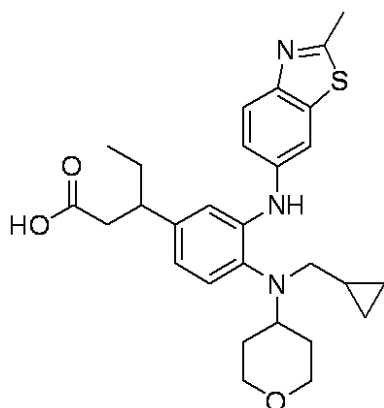
実施例 701

（エナンチオマー 1）

3-（4-（（シクロプロピルメチル）（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-3-（（2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

30

【化 2 7 2】



40

実施例 701 を、実施例 679 の合成について記載した手順に従って、695B エナンチオマー 1 および 6-ブロモ-2-メチルベンゾ[d]チアゾールから製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。LC-MS 分析（ $C_{28}H_{35}N_3O_3S$ として）；理論値：493.24；実測値：494.3（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 1.64$ 分（方法 R）。 ^1H NMR（400 MHz、メタノール- d_4 ） δ 7.75（d、 $J = 8.8$ Hz、1H）、7.67（d、 $J = 2.4$ Hz、1H）、7.28–7.16（m、3H）、6.77（dd、 $J = 8.0, 2.0$ Hz、1H）、3.87（d、 $J = 12.7$ Hz、2H）、3.37–3.33（m、2H）、3.12–3.02（m、1H）、2.97–2.

50

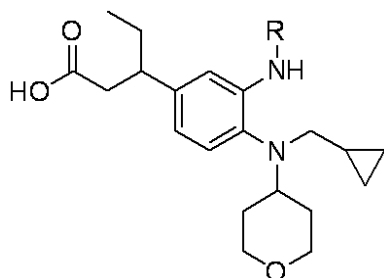
8.8 (m, 1H)、2.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.68–2.60 (m, 1H)、2.58–2.49 (m, 1H)、1.84–1.65 (m, 3H)、1.65–1.54 (m, 1H)、1.53–1.41 (m, 2H)、0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.71 (m, 1H)、0.31–0.24 (m, 2H)、0.01–0.04 (m, 2H)。

【1134】

実施例 702–706

(エナンチオマー 1)

【化 273】



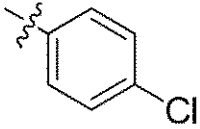
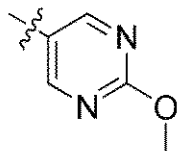
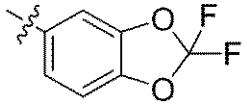
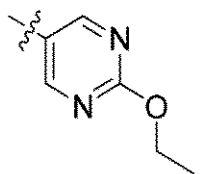
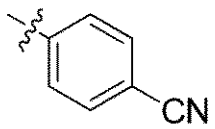
10

【1135】

実施例 702–706 を、実施例 679 の合成について記載した手順により、695 B エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。

20

【表 1 5 3】

実施例 番号	名称	R	T, 分	方法	(M + H)
7 0 2	3 - (3 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 9 2	R	4 5 7. 2
7 0 3	3 - (4 - ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - ((2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 4 9	R	4 5 5. 3
7 0 4	3 - (4 - ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - ((2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2. 0 1	R	5 0 3. 3
7 0 5	3 - (4 - ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2. 4 2	U	4 6 9. 4
7 0 6	3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 5 4	R	4 4 8. 2

10

20

30

40

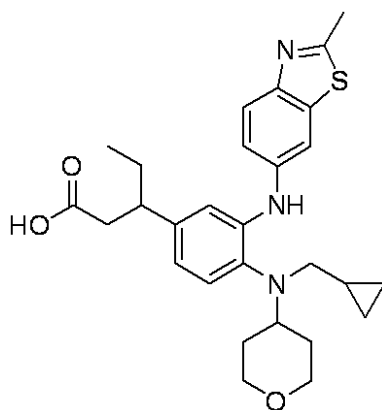
【 1 1 3 6 】

実施例 7 0 7

(エナンチオマー 2)

3 - (4 - ((シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - ((2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

【化 2 7 4】



10

実施例 707 を、実施例 679 の合成について記載した手順に従って 698 B エナントマー 2 から製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。LC-MS 分析（ $C_{28}H_{35}N_3O_3S$ として）；理論値：493.24；実測値：494.3（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 1.63$ 分（方法 R）。 ^1H NMR（400 MHz、メタノール- d_4 ） δ 7.75（d、 $J = 8.6$ Hz、1H）、7.66（d、 $J = 2.2$ Hz、1H）、7.28–7.20（m、2H）、7.18（d、 $J = 2.0$ Hz、1H）、6.77（dd、 $J = 8.0$ 、 2.0 Hz、1H）、3.88（d、 $J = 12.2$ Hz、2H）、3.38–3.33（m、2H）、3.15–3.00（m、1H）、2.97–2.83（m、3H）、2.77（s、3H）、2.68–2.59（m、1H）、2.58–2.46（m、1H）、1.84–1.66（m、3H）、1.66–1.33（m、3H）、0.83（t、 $J = 7.2$ Hz、3H）、0.76–0.65（m、1H）、0.31–0.23（m、2H）、0.01–0.05（m、2H）。

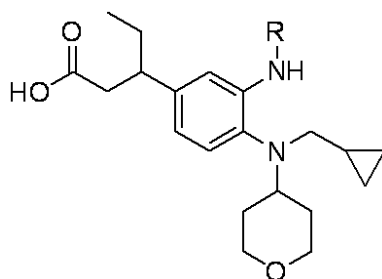
20

【1137】

実施例 708–712

（エナントマー 2）

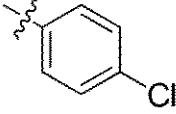
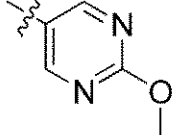
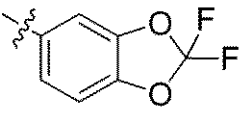
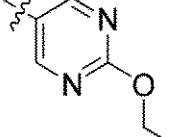
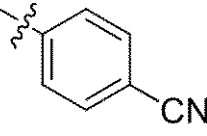
【化 2 7 5】



30

実施例 708–712 を、実施例 679 の合成について記載した手順に従って、698 B エナントマー 2 および対応するアリールハライドから製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。

【表 154】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
708	3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.87	R	457.2
709	3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.53	U	455.2
710	3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.0	R	503.3
711	3-(4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.14	U	469.4
712	3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.53	R	448.3

10

20

30

40

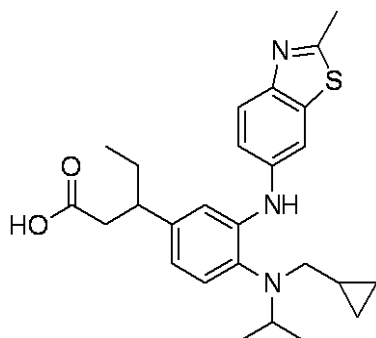
【1138】

実施例 713

(エナンチオマー 1)

3-(4-(シクロプロピルメチル)(イソプロピル)アミノ)-3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 2 7 6】



10

713A. N-(シクロプロピルメチル)プロパン-2-アミン

シクロプロパンカルバルデヒド (8 g、114 mmol) / テトラヒドロフラン (40 ml) および MeOH (40 ml) の攪拌した溶液に、プロパン-2-アミン (6.75 g、114 mmol) に続いて 4 Å モレキュラ・シーブス (5 g) を周囲温度で加えた。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を、0 °C に冷却して、水素化ホウ素ナトリウム (12.95 g、342 mmol) を滴加して、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた半固形物を、10% NaHCO₃ 溶液を用いてクエンチした。固体を、セライト (登録商標) パッドに通して濾過した。濾液を酢酸エチル (2 × 250 ml) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (2 × 250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、713A (無色油状物、6.3 g、55.7 mmol、48.8% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 5.56 (br. s.、1H)、3.22–3.11 (m、1H)、2.61–2.52 (m、2H)、1.10–1.00 (m、6H)、0.55–0.40 (m、2H)、0.29–0.11 (m、2H) (注：1つのプロトンは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

20

【1139】

713B. 4-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-N-イソプロピル-2-ニトロアニリン

713B を、676B の合成について記載した手順に従って、713A から製造した。LC-MS 分析 (C₁₃H₁₇BrN₂O₂ として)；理論値：312.04；実測値：313.0 ([M+H]⁺)；T_r = 3.85 分 (方法 U)。

30

【1140】

713C. N-(シクロプロピルメチル)-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-N-イソプロピル-2-ニトロアニリン

713C を、676C の合成について記載した手順に従って、713B から製造した。LC-MS 分析 (C₁₈H₂₇BN₂O₄ として)；理論値：346.22；実測値：279.2 ([M+H]⁺) (親のボロン酸について)；T_r = 2.64 分 (方法 U)。

【1141】

713D. メチル 3-(4-(シクロプロピルメチル)(イソプロピル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

713D を、695A の合成について記載した手順に従って、713C および (S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS 分析 (C₁₉H₂₈N₂O₄ として)；理論値：348.43；実測値：349.2 ([M+H]⁺)；T_r = 3.78 分 (方法 U)。

40

【1142】

713E エナンチオマー 1. メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロプロピルメチル)(イソプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

713E エナンチオマー 1 を、676E の合成について記載した手順に従って、713D から製造した。LC-MS 分析 (C₁₉H₃₀N₂O₂ として)；理論値：318.45；実測値：319.2 ([M+H]⁺)；T_r = 3.75 分 (方法 U)。キラル HPLC

50

; $T_r = 7.52$ 分 (方法 C J) および $ee = 86\%$ 。

【1143】

実施例 713. 3- (4- ((シクロプロピルメチル) (イソプロピル) アミノ) -3- ((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

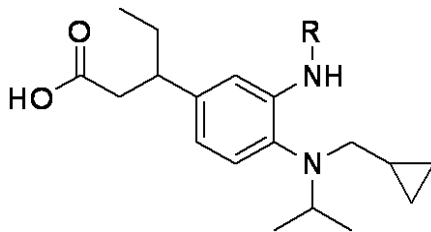
実施例 713 を、実施例 679 の合成について記載した手順に従って、713 E エナンチオマー 1 および 6-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] チアゾールから製造した (絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_2S$ として); 理論値: 451.62; 実測値: 452.2 ($[M+H]^+$); $T_r = 1.49$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.76 (d、 $J = 9.0$ Hz、1H)、7.67 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、7.29–7.24 (m、1H)、7.24–7.18 (m、2H)、6.78 (dd、 $J = 8.0, 2.0$ Hz、1H)、3.25–3.15 (m、1H)、2.99–2.89 (m、1H)、2.86 (d、 $J = 7.0$ Hz、2H)、2.79 (s、3H)、2.69–2.62 (m、1H)、2.60–2.51 (m、1H)、1.79–1.69 (m、1H)、1.67–1.56 (m、1H)、1.06 (d、 $J = 6.6$ Hz、6H)、0.85 (t、 $J = 7.4$ Hz、3H)、0.71 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、0.32–0.26 (m、2H)、0.05–0.01 (m、2H)。

【1144】

実施例 714 および 715

(エナンチオマー 1)

【化 277】



実施例 714 および 715 を、実施例 679 の合成について記載した手順に従って、713 E エナンチオマー 1 および 対応するアリールハライドから製造した (絶対立体化学は決定しなかった)。

【表 155】

実施例 番号	名称	R	T_r , 分	方法	($M+H$)
714	3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (イソプロピル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1.72	R	415.2
715	3- (4- ((シクロプロピルメチル) (イソプロピル) アミノ) -3- ((2,2-ジフルオロベンゾ [d] [1,3] ジオキソール-5-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1.87	R	461.2

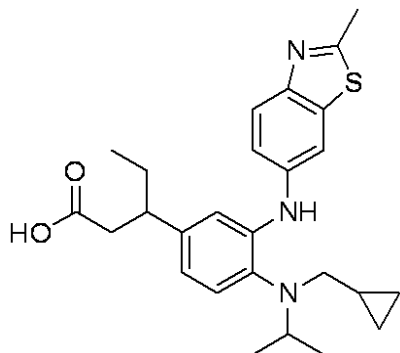
【1145】

実施例716

(エナンチオマー2)

3-(4-((シクロプロピルメチル)(イソプロピル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化278】



10

716A. メチル 3-(4-((シクロプロピルメチル)(イソプロピル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

716Aを、695Aの合成について記載した手順に従って、713Cおよび(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_4$ として)；理論値：348.43；実測値：349.2([M+H])； $T_r = 3.74$ 分(方法U)。

20

716Bエナンチオマー2. メチル 3-(3-アミノ-4-((シクロプロピルメチル)(イソプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

716Bエナンチオマー2を、676Eの合成について記載した手順に従って716Aから製造した(絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_2$ として)；理論値：318.45；実測値：319.2([M+H])； $T_r = 3.74$ 分(方法U)。キラルHPLC； $T_r = 9.07$ 分(方法CJ)および $ee = 86\%$ 。

【1146】

実施例716. 3-(4-((シクロプロピルメチル)(イソプロピル)アミノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

30

実施例716を、実施例679の合成について記載した手順に従って716Bエナンチオマー2から製造した(絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS分析($C_{26}H_{33}N_3O_2S$ として)；理論値：451.62；実測値：452.3([M+H])； $T_r = 1.49$ 分(方法R)。 ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 7.73(d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、7.60-7.47(m、1H)、7.34(m、2H)、7.09(m、1H)、3.35(s、1H)、3.08-2.93(m、1H)、2.76(s、3H)、2.73-2.63(m、1H)、2.60-2.50(m、1H)、1.84-1.70(m、1H)、1.67-1.53(m、1H)、1.38-1.15(m、6H)、0.82(t、 $J = 7.2$ Hz、6H)、0.41(m、2H)、0.14(s、2H)。

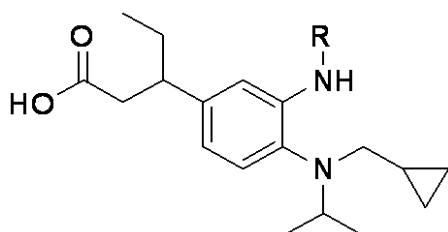
40

【1147】

実施例717および718

(エナンチオマー2)

【化 2 7 9】



実施例 7 1 7 および 7 1 8 を、実施例 6 7 9 の合成について記載した手順に従って、7 1 6 B エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドから製造した（絶対立体化学は決定しなかった）。

10

【表 1 5 6】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
7 1 7	3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((シクロプロピルメチル) (イソプロピル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 7 0	O	4 1 5. 2
7 1 8	3- (4- ((シクロプロピルメチル) (イソプロピル) アミノ) -3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 3 7	R	4 2 7. 3

20

【1 1 4 8】

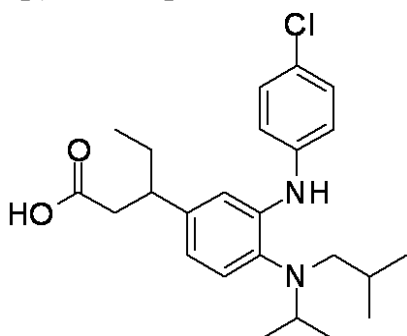
実施例 7 2 7

30

(エナンチオマー 1)

3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (イソブチル (イソプロピル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

【化 2 8 0】



40

7 2 7 A. メチル 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (イソブチル (イソプロピル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

7 1 9 E (20 mg、0. 0 6 2 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (1 7 . 9 2 mg、0. 0 9 4 mmol) および炭酸セシウム (5 0. 8 mg、0. 1 5 6 mmol) を含むバイアルに、1, 4-ジオキサン (1 mL) を加えた。混合物を、窒素で約 1 0 分間パージした。次いで、キサントホス (7. 2 2 mg、0. 0 1 2 mmol) およびビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (3. 5 9 mg、6. 2 4 μmol) を加

50

えて、反応混合物を、6時間110℃で加熱した。溶媒を、減圧下で除去して、727Aを得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{35}ClN_2O_2$ として) ; 理論値: 431.01 ; 実測値: 431.3 ([M+H]) ; $T_r = 3.017$ 分 (方法DK)。

【1149】

実施例727. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(イソブチル(イソプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

粗製残渣727Aに、水酸化リチウム(11.96mg、0.499mmol)、メタノール(0.5mL)および水(0.2mL)を加えて、反応混合物を3時間室温で攪拌した。溶媒を、減圧下で除去した。粗製残渣を、DCM(0.5mL)に溶解して、pH~2まで1.5N HClを用いて処理した。化合物をDCM(10mL)で抽出した。逆相分取LCMSにより、実施例727(絶対立体化学は決定しなかった)を得た。LC-MS分析 ($C_{24}H_{33}ClN_2O_2$ として) ; 理論値: 416.99 ; 実測値: 417.3 ([M+H]) ; $T_r = 2.545$ 分 (方法O)。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 12.00 (s、1H)、7.20-7.30 (m、2H)、6.90-7.10 (m、5H)、6.65-6.75 (m、1H)、2.32-2.82 (m、6H)、1.24-1.64 (m、3H)、0.99 (d、J=5.60Hz、6H)、0.81 (d、J=6.80Hz、6H)、0.73 (t、J=7.60Hz、3H)。

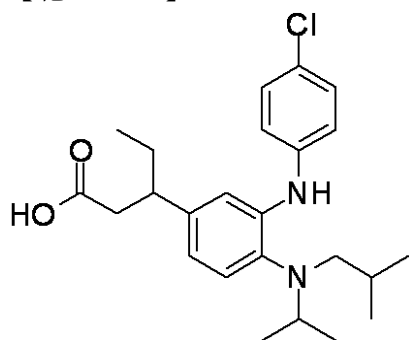
【1150】

実施例728

(エナンチオマー2)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(イソブチル(イソプロピル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化281】



728A. メチル 3-(4-(イソブチル(イソプロピル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

728Aを、719Dの合成について記載した手順により、719Cおよび(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として) ; 理論値: 350.453 ; 実測値: 351.4 ([M+H]) ; $T_r = 3.905$ 分 (方法U)。

【1151】

728B. メチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(イソプロピル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

728Bを、719Eの合成について記載した手順に従って728Aから合成した。LC-MS分析 ($C_{19}H_{32}N_2O_2$ として) ; 理論値: 320.470 ; 実測値: 321.4 ([M+H]) ; $T_r = 3.891$ 分。キラル解析的分析を検証すると、エナンチオマー過剰(ee)は100%であった。 $T_r = 16.274$ 分 (方法DA)。

【1152】

実施例728を、実施例727の合成について記載した手順に従って728Bから製造した(絶対立体化学は決定しなかった)。LC-MS分析 ($C_{24}H_{33}ClN_2O_2$ として) ; 理論値: 417.2 ; 実測値: 418.3 ([M+H]) ; $T_r = 2.055$ 分

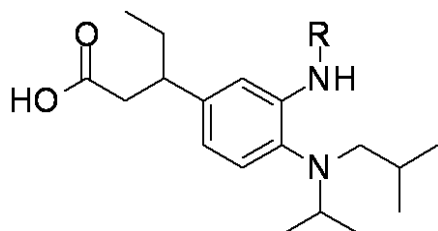
(方法R)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、7.20–7.30 (m, 2H)、6.90–7.10 (m, 5H)、6.65–6.75 (m, 1H)、2.32–2.82 (m, 6H)、1.24–1.64 (m, 3H)、0.99 (d, $J=5.60\text{ Hz}$, 6H)、0.81 (d, $J=6.80\text{ Hz}$, 6H)、0.73 (t, $J=7.60\text{ Hz}$, 3H)。

【 1 1 5 3 】

实施例 7 2 9

(エナンチオマー 1)

【化 2 8 2】



実施例 727 の合成について記載した手順により、実施例 729 を 719 E から合成した。

【表 1 5 7】

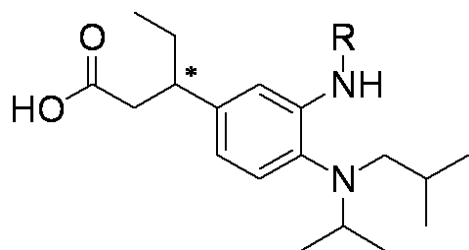
実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
729	3-(4-(イソブチル(イソブ ロピル)アミノ)-3-(2- メチルベンゾ[d]チアゾール- 6-イル)アミノ)フェニル)ペ ンタン酸		2.247	O	454.4

【 1 1 5 4 】

实施例 730

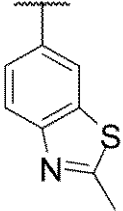
(エナンチオマー 2) (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

【化 2 8 3】



実施例 730 を、実施例 727 の合成について記載した手順に従って、728 B および対応するハライドから製造した。

【表 158】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
730	3-(4-(イソブチル(イソプロピル)アミノ)-3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.460	O	454.3

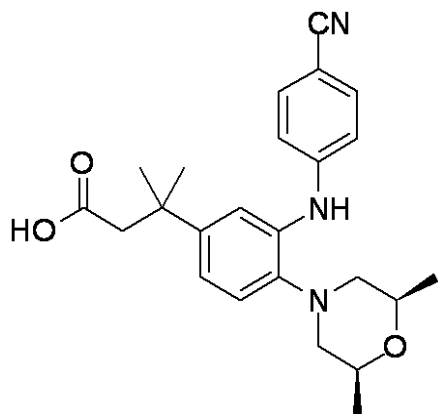
10

【1155】

実施例 731

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

【化 284】



20

731A. メチル 3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)-3-メチルブタノエート

1F (0.6 g, 2.351 mmol) および (2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン (0.298 g, 2.59 mmol) / N-メチル-2-ピロリドン (5 ml) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.232 ml, 7.05 mmol) を加えた。120℃で16時間攪拌した後に、反応混合物を、RTに冷却して、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を、10% AcOH 水溶液、10% NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、731A (橙色の半固体物、0.7 g, 1.998 mmol, 85% 収率) を得た。LC-MS 分析 (C₁₈H₂₆N₂O₅ として) ; 理論値 : 350.409 ; 実測値 : 351.2 ([M+H]) ; T_r = 3.568 分 (方法 U)。

30

【1156】

731B. メチル 3-(3-アミノ-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-メチルブタノエート

731A (0.7 g, 1.998 mmol) / 酢酸エチル (30 ml) のこの溶液を、密封可能なパール水素化フラスコに入れた。この溶液を連続的に排気して、窒素ガスでパージした。これに、10% パラジウム炭素 (0.106 g, 0.100 mmol) を、窒素雰囲気下にて加えた。反応混合物を、水素雰囲気下で (40 psi) 攪拌した。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) パッドに通して濾過して、パッド上の残渣を、MeOH (3×50 ml) で完全にすすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮して、731B (無色液体、0.6 g, 1.873 mmol, 94% 収率) を得た。LC-MS 分析 (C₁₈H₂₈N₂O₃ として) ; 理論値 : 320.427

40

50

；実測値：321.4 ([M+H])； $T_r = 2.969$ 分（方法U）。

【1157】

731C. 3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

1, 4-ジオキサン(1ml)中の731B(25mg、0.078mmol)、4-ブロモベンゾニトリル(18.46mg、0.101mmol)、キサントホス(9.03mg、0.016mmol)および炭酸セシウム(76mg、0.234mmol)の混合物を、室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して10分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(4.49mg、7.80 μ mol)を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。反応混合物を密封して、110℃で18時間、予め加熱した油浴中に置いた。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、DCM(50ml)および水(10ml)の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水(10ml)、ブライン(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、731Cを得た。LC-MS分析($C_{25}H_{31}N_3O_3$ として)；理論値：421.53；実測値：422.2 ([M+H])； $T_r = 3.02$ 分（方法CK）。

10

【1158】

実施例731. 3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-メチルブタン酸

粗製残渣731Cに、水酸化リチウム(14.95mg、0.624mmol)およびメタノール(0.5ml)を加えて、反応混合物を、2時間室温で攪拌した。所望の生成物が観察された。溶媒を除去した。粗製残渣を、DCM(0.5ml)で溶解して、pHが酸性となるまで1.5N HClで処理した。化合物をDCMで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物を、分取HPLCにより精製して、実施例731を得た。LC-MS分析($C_{24}H_{29}N_3O_3$ として)；理論値：407.51；実測値：408.3 ([M+H])； $T_r = 1.599$ 分（方法O）。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 11.85(s、1H)、8.19(s、1H)、7.50(dd、 $J = 1.60$ 、7.00Hz、2H)、7.18(dd、 $J = 2.40$ 、Hz、1H)、7.11(dd、 $J = 2.40$ 、8.40Hz、1H)、6.96(d、 $J = 8.40$ Hz、1H)、6.88(dd、 $J = 2.00$ 、7.00Hz、2H)、3.43-3.47(m、2H)、2.99(d、 $J = 10.80$ Hz、2H)、2.53(s、2H)、2.24(t、 $J = 10.80$ Hz、2H)、1.35(s、6H)、0.99(d、 $J = 6.40$ Hz、6H)。

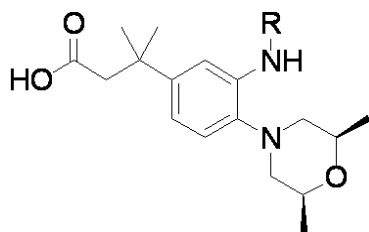
20

30

【1159】

実施例732-736

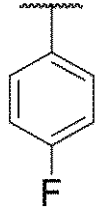
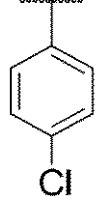
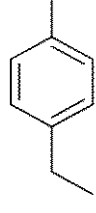
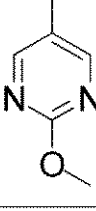
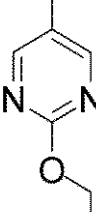
【化285】



40

実施例732-736を、実施例731の合成について記載した手順に従って、731Bおよび対応するアリールハライドから製造した。

【表 159】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
732	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.837	O	401.3
733	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.001	O	417.3
734	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		2.358	R	411.3
735	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.427	O	415.3
736	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.439	O	429.3

10

20

30

【1160】

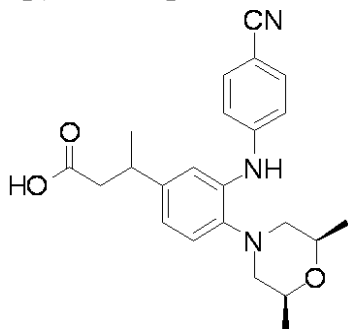
実施例 737

(エナンチオマー 1)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2*S*, 6*R*)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタン酸 (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

40

【化 2 8 6】



10

737A. 2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン

乾燥ジオキササン(100 mL)中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(10.0 g、45.5 mmol)、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン)(12.32 g、54.5 mmol)、酢酸カリウム(13.38 g、136 mmol)の攪拌した溶液に、アルゴンを10分間パージして、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物(1.856 g、2.273 mmol)を加えて、アルゴンで10分間パージした。反応を密封して、120℃でマイクロウェーブ内に置いて、終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却して、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(50 mL)で洗浄した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル(2×50 mL)を用いて逆抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、737A(オフホワイト色の固体、9.75 g、38.5 mmol、85%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 8.46(dd、J=1.60、8.00 Hz、1H)、8.00-8.04(m、1H)、7.24(dd、J=8.40、10.40 Hz、1H)、3.78(s、4H)、1.03(s、6H)。

20

【1161】

737B. メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ブタノエート

密封管内で、1,4-ジオキササン(50 mL)中の、737A(10.0 g、39.5 mmol)、(E)-メチル ブター-2-エノエート(3.96 g、39.5 mmol)および水酸化ナトリウム(36.1 mL、36.1 mmol)を、30分間アルゴンでパージした。これに、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.974 g、1.976 mmol)を加えて、アルゴンで10分間パージした。反応混合物を、50℃で3時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸(2.036 mL、35.6 mmol)を用いてクエンチして、それを5分間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと水の間で分液処理した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、737B(橙色の固体、2.3 g、6.26 mmol、75%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 7.91(dd、J=2.40、7.20 Hz、1H)、7.48-7.52(m、1H)、7.22(dd、J=8.40、10.60 Hz、1H)、3.63(s、3H)、3.37(q、J=7.20 Hz、1H)、2.61(dd、J=7.20、Hz、2H)、1.33(dd、J=7.20、Hz、3H)。

30

40

【1162】

737C. メチル 3-(4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)ブタノエート

N-メチル-2-ピロリドン(15 mL)中の737B(2.0 g、8.29 mmol)および(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン(1.050 g、9.12 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.34 mL、24.87 mmol)を加えた。120℃で16時間攪拌した後に、反応混合物を、室温に冷却して、ジエ

50

チルエーテルで希釈した。有機層を、10% AcOH 水溶液、10% NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、737C（橙色の固体、2.3g、6.26mmol、75%収率）を得た。LC-MS分析（C₁₇H₂₄N₂O₅として）；理論値：336.383；実測値：337.4（[M+H]⁺）；T_r = 2.969分（方法BE）。

【1163】

737D. メチル 3-（3-アミノ-4-（（2S, 6R）-2, 6-ジメチルモルホリノ）フェニル）ブタノエート

737C（2.3g、6.84mmol）／酢酸エチル（100ml）の溶液を、密封可能なパール水素化フラスコに入れた。この溶液を連続的に排気して、窒素ガスでパージした。これに、10% Pd／炭素（0.364g、0.342mmol）を、窒素雰囲気下にて加えた。反応混合物を、水素雰囲気下で（40psi）撹拌した。反応混合物を、室温で3時間撹拌した。反応混合物を、セライト（登録商標）パッドに通して濾過して、パッド上の残渣を、MeOH（3×100ml）を用いて完全にすすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、ラセミ化合物737Dを得た。LC-MS分析（C₁₇H₂₆N₂O₃として）；理論値：306.19；実測値：307.2（[M+H]⁺）；T_r = 2.803分（方法U）。

ラセミ化合物737Dのキラル分割により、エナンチオマー1およびエナンチオマー2（方法DD）を得た。

737Dエナンチオマー1（褐色の半固形物、0.85g、2.77mmol、40.5%収率）；T_r = 2.64分；（方法DD）。LC-MS分析（C₁₇H₂₆N₂O₃として）；理論値：306.19；実測値：307.2（[M+H]⁺）；T_r = 2.803分（方法U）。

737Dエナンチオマー2（褐色の半固形物、0.9g、2.91mmol、42.5%収率）；T_r = 4.53分（方法DD）。LC-MS分析（C₁₇H₂₆N₂O₃として）；理論値：306.19；実測値：307.2（[M+H]⁺）；T_r = 2.803分（方法U）。

【1164】

737E. メチル 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（（2S, 6R）-2, 6-ジメチルモルホリノ）フェニル）ブタノエート

737Dエナンチオマー1（25mg、0.082mmol）、ナトリウム tert-ブトキシド（15.68mg、0.163mmol）および1-ブロモ-4-シアノベンゼン（18.56mg；0.106mmol）を入れたバイアルに、1, 4-ジオキサソ（1mL）を加えた。混合物を、窒素により約15分間脱気して、次いでキサントロス（9.44mg、0.016mmol）およびビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（4.69mg、8.16μmol）を、これに加えた。反応混合物を密封して、110℃で12時間加熱した。溶媒を、減圧下で除去して、737Eを得た。LC-MS分析（C₂₄H₂₉N₃O₃として）；理論値：407.51；実測値：408.3（[M+H]⁺）；T_r = 2.981分（方法DC）。

【1165】

実施例737. 3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（（2S, 6R）-2, 6-ジメチルモルホリノ）フェニル）ブタン酸

粗製残渣737Eに、水酸化リチウム（15.63mg、0.653mmol）およびメタノール（0.5mL）を加えて、反応混合物を、2時間室温で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、1（N）HClを用いてpH〜2に酸性にした。この水層を水（5ml）で希釈して、酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（10mL）、ブライン（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LC/MSにより精製して、実施例737（13mg、0.033mmol、42.2%）を得た。LC-

MS分析 ($C_{23}H_{27}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 393.48 ; 実測値 : 394.3
 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.833$ 分 (方法O) 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.01 (s、1H)、8.16 (s、1H)、7.51 (d、 $J = 8.80$ Hz、2H)、7.08 (s、1H)、6.89–6.97 (m、4H)、3.45–3.48 (m、2H)、2.96–3.13 (m、3H)、2.21–2.27 (m、2H)、1.16 (d、 $J = 4.00$ Hz、3H)、0.91 (d、 $J = 8.00$ Hz、6H) (注 : 1つの二重線- CH_2 は、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

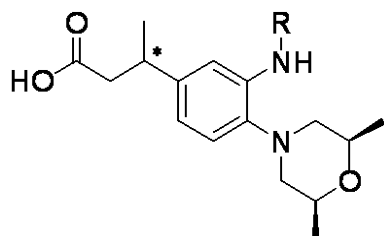
【1166】

実施例 738–742

(エナンチオマー1) (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

10

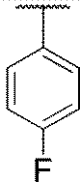
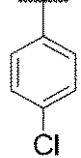
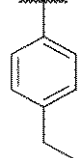
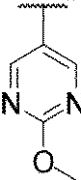
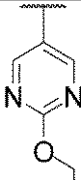
【化287】



実施例 738–742を、実施例 737 エナンチオマー1の合成について記載した手順に従って、737 D エナンチオマー1 および対応するアリールハライドから製造した。

20

【表 160】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
738	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.017	R	387.3
739	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタン酸		1.815	O	403.3
740	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.275	R	397.3
741	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.160	O	401.3
742	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.677	R	415.3

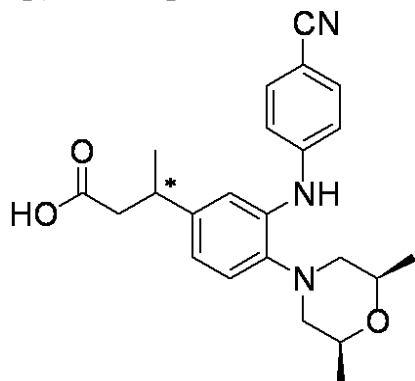
【1167】

実施例 743

(エナンチオマー 2) (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2*S*, 6*R*)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタン酸

【化 288】



実施例 743 を、実施例 737 の合成について記載した手順に従って、737 D エナンチオマー 2 から製造した。LC-MS 分析 (C₂₃H₂₇N₃O₃ として)；理論値：393.48；実測値：394.3 ([M+H])；T_r = 1.476 分 (方法 O)。¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、6.89–6.97 (m, 4H)、3.45–3.48 (m, 2H)、2.96–3.13 (m, 3H)、2.21–2.27 (m, 2H)、1.16 (d, $J = 4.00$ Hz, 3H)、0.91 (d, $J = 8.00$ Hz, 6H) (注：1つの二重線 CH_2 は溶媒ピーク下に埋没される)。

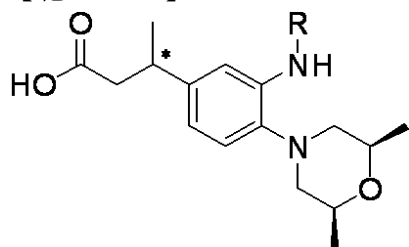
【1168】

実施例 744–748

(エナンチオマー 2) (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

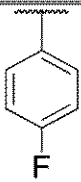
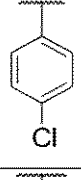
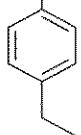
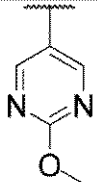
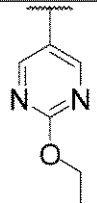
3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタン酸 10

【化 289】



実施例 744–748 を、実施例 737 エナンチオマー 1 の合成について記載した手順 20
に従って、737D エナンチオマー 2 および対応するハライドから製造した。

【表 161】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
744	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ブタン酸		2.079	O	387.3
745	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタン酸		1.827	O	403.3
746	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.951	O	397.4
747	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.201	O	401.3
748	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.317	O	415.3

10

20

30

【1169】

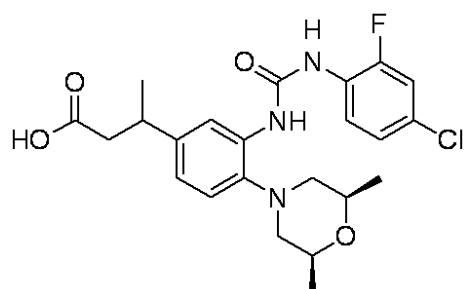
実施例 749

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

(各ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2*S*, 6*R*)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタノエート

【化 290】



40

749A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2*S*, 6*R*)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタノエート

メチル 737Dエナンチオマー 1 (0.025 g, 0.082 mmol) / THF (1 ml) の溶液に、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン (0.017

50

g、0.098 mmol) を、窒素下にて加えた。次いで、反応を室温で2時間攪拌した。減圧下で揮発性物質を除去して、749A (0.025 g、0.050 mmol、60.9%収率) を粗製物として得た。LC-MS分析 ($C_{24}H_{29}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値: 477.1; 実測値: 478.4 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.56$ 分 (方法BA)。

【1170】

実施例749エナンチオマー1. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタノエート

THF (1 ml)、MeOH (1 ml) および水 (1 mL) の混合物中の749A (0.025 g、0.052 mmol) の溶液に、室温でLiOH (5.01 mg、0.209 mmol) を加えて、終夜攪拌した。揮発性物質を、減圧下で除去して、粗製物質を、1.5 N HCl で酸性にした。水溶液をDCMで抽出して、有機層を合わせて、減圧下で濃縮した。得られた粗製残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、実施例749エナンチオマー1 (0.018 g、0.038 mmol、73.4%収率) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS分析 ($C_{23}H_{27}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値: 463.1; 実測値: 464.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.088$ 分 (方法R)。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.46 (s、1H)、8.50 (s、1H)、8.15 (t、J=8.80 Hz、1H)、7.95 (d、J=2.00 Hz、1H)、7.45-7.48 (m、1H)、7.23 (d、J=8.80 Hz、1H)、7.08 (d、J=8.40 Hz、1H)、6.87-6.89 (m、1H)、3.91-3.95 (m、2H)、3.05-3.11 (m、1H)、2.79-2.82 (m、2H)、2.44-2.45 (m、2H)、2.31-2.41 (m、2H)、1.19 (d、J=4.00 Hz、3H)、1.10 (d、J=8.40 Hz、6H)。

【1171】

実施例749エナンチオマー2. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタノエート

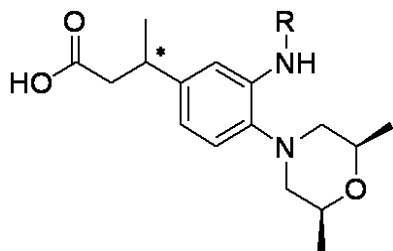
実施例749エナンチオマー2を、実施例749エナンチオマー1の合成について記載した手順に従って、737Dエナンチオマー2から製造した。LC-MS分析 ($C_{23}H_{27}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値: 463.1; 実測値: 464.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.716$ 分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.46 (s、1H)、8.50 (s、1H)、8.15 (t、J=8.80 Hz、1H)、7.95 (d、J=2.00 Hz、1H)、7.45-7.48 (m、1H)、7.23 (d、J=8.80 Hz、1H)、7.08 (d、J=8.40 Hz、1H)、6.87-6.89 (m、1H)、3.91-3.95 (m、2H)、3.05-3.11 (m、1H)、2.79-2.82 (m、2H)、2.44-2.45 (m、2H)、2.31-2.41 (m、2H)、1.19 (d、J=4.00 Hz、3H)、1.10 (d、J=8.40 Hz、6H)。

【1172】

実施例750および751

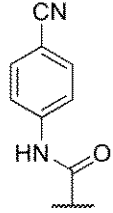
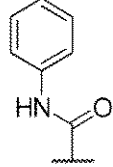
(エナンチオマー1) (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

【化291】



実施例 750 および 751 を、実施例 749 エナンチオマー 1 について記載した方法によって、737D エナンチオマー 1 および対応するイソシアネートから製造した。

【表 162】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
750	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタン酸		1.854	R	437.2
751	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-(<i>p</i> -トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.932	R	426.2

10

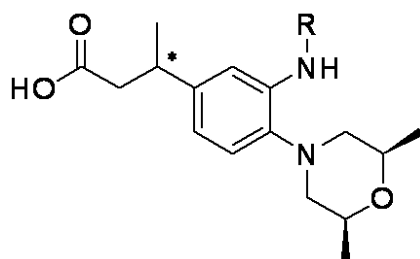
【1173】

20

実施例 752 および 753

(エナンチオマー 2) (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

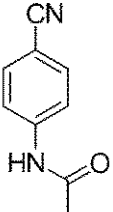
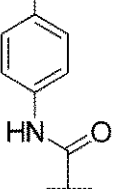
【化 292】



30

実施例 752 および 753 を、実施例 749 エナンチオマー 1 について記載した方法によって、737D エナンチオマー 2 および対応するイソシアネートを用いて製造した。

【表 163】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
752	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ブタン酸		1.853	R	437.2
753	3-(4-((2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2,6-ジメチルモルホリノ)-3-(<i>p</i> -トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.931	R	426.2

40

【1174】

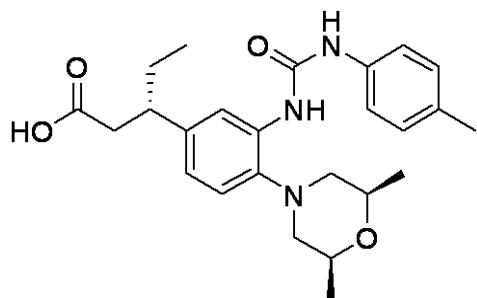
50

実施例 754

(エナンチオマー 1)

3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 293】



10

754A. (2S, 6R)-4-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-2, 6-ジメチルモルホリン

4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (3.0 g、13.64 mmol) および (2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン (1.885 g、16.36 mmol) / NMP (10 ml) の溶液に、DIPEA (7.15 mL、40.9 mmol) を加えた。80℃で16時間攪拌した後に、反応混合物を、室温に冷却して、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を、10% AcOH 水溶液、10% NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、754A (橙色の液体、4.1 g、12.67 mmol、93% 収率) を得た。LC-MS 分析 (C₁₂H₁₅BrN₂O₃ として) ; 理論値 : 315.163 ; 実測値 [M+2] 317.0 ; T_r = 3.198 分 (方法 U)。

20

【1175】

754B. (2S, 6R)-4-(4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-2, 6-ジメチルモルホリン

密封管内で、ジオキサン (10 ml) 中の 754A (1.0 g、3.17 mmol)、ビス (ネオペンチルグリコレート) ジボロン (0.946 g、4.19 mmol) および酢酸カリウム (0.934 g、9.52 mmol) を、アルゴンで20分間パージした。これに、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ 付加物 (0.078 g、0.095 mmol) を加えて、アルゴンで5分間パージした。反応混合物を密封して、80℃で6時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、セライト (登録商標) のパッドに通して濾過した。セライト (登録商標) を、ジクロロメタン (3×40 ml) ですすいで、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをジクロロメタン (50 mL) および水 (50 mL) で希釈して、DCM 層を分離した。水層を、DCM (2×50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、754B (黄色液体、0.9 g、2.58 mmol、81% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 1.60 Hz, 1H)、7.84 (dd, J = 1.60, 8.00 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、3.82–3.87 (m, 2H)、3.76 (s, 4H)、3.10 (dd, J = 2.00, 9.60 Hz, 2H)、2.61 (dd, J = 10.40, 12.20 Hz, 2H)、1.20 (s, 3H)、1.19 (s, 3H)、1.02 (s, 6H)。

30

40

【1176】

754C. メチル 3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

密封管内で、1, 4-ジオキサン (20 ml) を、アルゴンで15分間パージした。(R)-(+)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (0.

50

0.35 g、0.057 mmol) およびクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー(0.015 g、0.039 mmol)を、反応混合物に加えて、それを30分間アルゴンでパージした。この754B(0.9 g、2.58 mmol)に、(E)-メチルペンタ-2-エノエート(0.354 g、3.10 mmol)および水酸化ナトリウム(2.326 mL、2.326 mmol)を加えて、反応混合物を、アルゴンで10分間パージした。反応混合物を50℃で1時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸(0.2 mL)でクエンチした。それを5分間攪拌して、それを酢酸エチル(100 mL)および水(50 mL)の間で分液処理した。水層を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、754C(黄色液体、0.7 g、1.956 mmol、76%収率)を得た。LC-MS分析($C_{18}H_{26}N_2O_5$ として)；理論値：350.409；実測値：351.2([M+H])； $T_r = 3.217$ 分(方法U)。

10

【1177】

754D. メチル 3-(3-アミノ-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

754C(0.7 g、1.998 mmol)/酢酸エチル(30 mL)の攪拌した溶液に、パラジウム炭素(0.106 g、0.100 mmol)を加えた。反応混合物を、 H_2 雰囲気(40 psi)下で3時間室温で攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、それをメタノール(5×100 mL)で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、ラセミ化合物754D(0.5 g)を得た。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.427；実測値：321.4([M+H])； $T_r = 2.660$ 分(方法U)。

20

ラセミ化合物754Dのキラル分割により、エナンチオマー1； $T_r = 3.2$ 分およびエナンチオマー2； $T_r = 3.8$ 分(エナンチオマー1：エナンチオマー2=86：14の割合)(方法DE)を得た。

754Dエナンチオマー1(褐色の半固形物、0.6 g、1.807 mmol、90%収率)； $T_r = 3.2$ 分(方法DE)。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.427；実測値：321.4([M+H])； $T_r = 2.660$ 分(方法U)。

30

【1178】

754E. メチル 3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

754Dエナンチオマー1(20 mg、0.062 mmol)/THF(0.5 mL)の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(9.14 mg、0.069 mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体を、ヘキサン(2×3 mL)で洗浄し、真空乾燥させて、754E(オフホワイト色の固体、25 mg、0.036 mmol、57.4%収率)を得た。LC-MS分析($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として)；理論値：453.574；実測値：454.5([M+H])； $T_r = 4.057$ 分(方法N)。

40

【1179】

実施例754エナンチオマー1. 3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

754E(25 mg、0.055 mmol)/THF(1 mL)、MeOH(1 mL)および水(1 mL)の溶液に、水酸化リチウム(3.96 mg、0.165 mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。粗製pHを、1.5(N)HCl溶液を用いて~2に調整した。水層をEtOAc(2×25 mL)で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、実施例754エナンチオマー1(オフホワイト色の固体、21.3 mg、0.048 mmol、87%)を得た。LC-MS分析(

50

$C_{25}H_{33}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 439.55 ; 実測値 : 440.2 ($[M+H]$) ; $T_r = 2.127$ 分 (方法R) 。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 9.37 (s、1H)、8.08 (s、1H)、7.99 (d、 $J = 2.00$ Hz、1H)、7.37 (d、 $J = 8.40$ Hz、2H)、7.09 (d、 $J = 9.20$ Hz、2H)、7.06 (s、1H)、6.79 (dd、 $J = 2.00$ 、8.00Hz、1H)、3.89–3.93 (m、2H)、2.76–2.81 (m、3H)、2.31–2.49 (m、3H)、2.25 (s、3H)、1.60–1.62 (m、1H)、1.46–1.50 (m、1H)、1.10 (d、 $J = 6.00$ Hz、6H)、0.72 (t、 $J = 7.20$ Hz、3H) (注 : 1H多重項CHは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

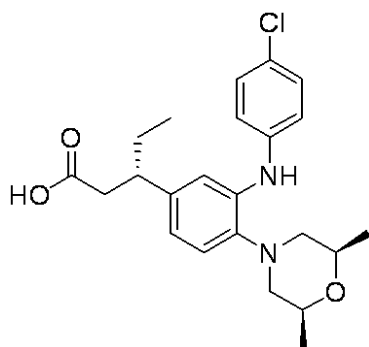
【1180】

実施例 755

(エナンチオマー 1)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

【化294】



755A. メチル 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

脱気ジオキサン (2.0 mL) 中の、754D エナンチオマー 1 (30 mg、0.094 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (19.72 mg、0.103 mmol)、 Cs_2CO_3 (92 mg、0.281 mmol) およびキサントホス (10.83 mg、0.019 mmol) の懸濁液に、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (5.38 mg、9.36 μ mol) を加えた。混合物を 110°C で予め加熱した湯浴中に静置して、18 時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、755A (30 mg、0.070 mmol、74.4% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 430.968 ; 実測値 : 431.7 ($[M+H]$) ; $T_r = 4.5$ 分 (方法N)。

【1181】

実施例 755 エナンチオマー 1. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

755A (30 mg、0.070 mmol) / テトラヒドロフラン (0.5 mL) および MeOH (0.5 mL) の溶液を、水酸化リチウム (5.00 mg、0.209 mmol) / 水 (0.5 mL) で処理して、反応を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、クエン酸水溶液で pH ~ 2 に酸性にした。水層を、水 (10 mL) で希釈して、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LCMS により精製して、実施例 755 エナンチオマー 1 (オフホワイト色の固体、14.6 mg、0.035 mmol、50.3%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ とし

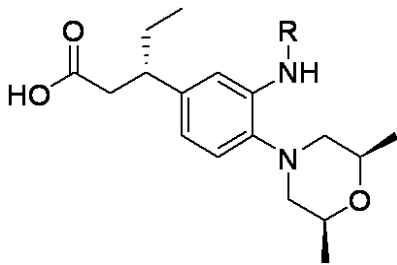
て) ; 理論値 : 416.941 ; 実測値 : 417.2 ([M+H]) ; $T_r = 2.540$ 分 (方法 R) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、 DMSO- d_6) δ 7.36 (s 、 1 H) 、 7.18-7.21 (m 、 2 H) 、 6.94-6.99 (m 、 4 H) 、 6.76-6.78 (m 、 1 H) 、 3.59-3.63 (m 、 2 H) 、 2.94 (d 、 $J = 10.80$ Hz 、 2 H) 、 2.70-2.80 (m 、 1 H) 、 2.50-2.55 (m 、 1 H) 、 2.36-2.42 (m 、 1 H) 、 2.22-2.28 (m 、 2 H) 、 1.46-1.60 (m 、 2 H) 、 1.02 (d 、 $J = 6.00$ Hz 、 6 H) 、 0.72 (t 、 $J = 7.60$ Hz 、 3 H) 。

【1182】

実施例 756-759

(エナンチオマー 1)

【化295】



実施例 756-759 を、実施例 754 エナンチオマー 1 の合成について記載した手順に従って、754 D エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した。

【表164】

実施例 番号	名称	R	T_r 分	方法	(M+H)
756	3- (4- ((2 S, 6 R) -2, 6-ジメチルモルホリノ) -3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2.021	R	429.3
757	3- (4- ((2 S, 6 R) -2, 6-ジメチルモルホリノ) -3- ((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1.917	R	454.2
758	3- (3- ((2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) アミノ) -4- ((2 S, 6 R) -2, 6-ジメチルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸		2.196	O	463.2
759	3- (4- ((2 S, 6 R) -2, 6-ジメチルモルホリノ) -3- ((4-フルオロフェニル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2.015	O	401.2

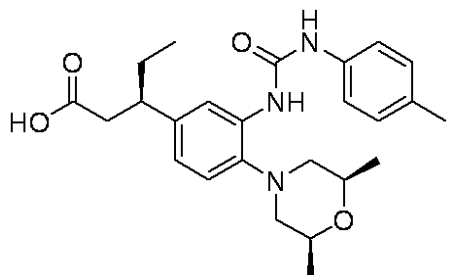
【1183】

実施例 760

(エナンチオマー 2)

3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 296】



10

760A. メチル 3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

760Aを、754Cの合成について記載した手順により、754Bおよび(S)-(-)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析($C_{18}H_{26}N_2O_5$ として)；理論値：350.409；実測値：351.2([M+H])； $T_r = 3.183$ 分(方法U)。

【1184】

20

760B. メチル 3-(3-アミノ-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

760Bを、754Dの合成について記載した手順に従って、760Aから製造した。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.427；実測値：321.2([M+H])； $T_r = 2.681$ 分(方法U)。

760B(エナンチオマー混合物)のキラル分割により、エナンチオマー1； $T_r = 3.2$ 分およびエナンチオマー2； $T_r = 3.8$ 分(エナンチオマー1：エナンチオマー2 = 12：87の割合)(方法DE)を得た。

760Bエナンチオマー2(褐色の半固形物、0.4g、1.230mmol、71.8%収率) $T_r = 2.58$ 分(方法DE)。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.427；実測値：321.2([M+H])； $T_r = 2.681$ 分(方法U)。

30

【1185】

実施例 760. 3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例 760を、760Bエナンチオマー2および1-イソシアナト-4-メチルベンゼンを用いて、実施例 749と同じ方法によって製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{33}N_3O_4$ として)；理論値：439.55；実測値：440.3([M+H])； $T_r = 2.123$ 分(方法R)。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 9.37(s、1H)、8.08(s、1H)、7.99(d、 $J = 2.00$ Hz、1H)、7.37(d、 $J = 8.40$ Hz、2H)、7.09(d、 $J = 9.20$ Hz、2H)、7.06(s、1H)、6.79(dd、 $J = 2.00$ 、8.00Hz、1H)、3.89-3.93(m、2H)、2.76-2.81(m、3H)、2.31-2.49(m、3H)、2.25(s、3H)、1.60-1.62(m、1H)、1.46-1.50(m、1H)、1.10(d、 $J = 6.00$ Hz、6H)、0.72(t、 $J = 7.20$ Hz、3H)(注：1つの多重項CHは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

40

【1186】

実施例 761

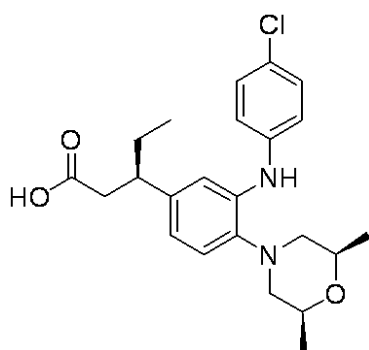
(エナンチオマー 2)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチ

50

ルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸

【化 2 9 7】



10

実施例 7 6 1 を、7 6 0 B エナントオマー 2 および 1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用いて、実施例 7 5 5 と同じ方法により製造した。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ として) ; 理論値 : 416.941 ; 実測値 : 417.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.540$ 分 (方法 R) 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.36 (s、1H)、7.18–7.21 (m、2H)、6.94–6.99 (m、4H)、6.76–6.78 (m、1H)、3.59–3.63 (m、2H)、2.94 (d、 $J = 10.80$ Hz、2H)、2.70–2.80 (m、1H)、2.50–2.55 (m、1H)、2.36–2.42 (m、1H)、2.22–2.28 (m、2H)、1.46–1.60 (m、2H)、1.02 (d、 $J = 6.00$ Hz、6H)、0.72 (t、 $J = 7.60$ Hz、3H)。

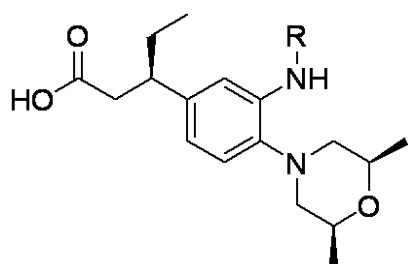
20

【1187】

実施例 7 6 2 – 7 6 6

(エナントオマー 2)

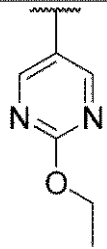
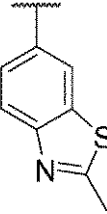
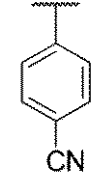
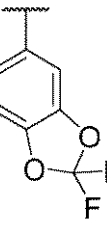
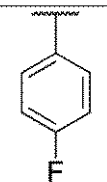
【化 2 9 8】



30

実施例 7 6 2 – 7 6 6 を、実施例 7 6 1 の合成について記載した手順に従って、7 6 0 B エナントオマー 2 および対応するハライドから製造した。

【表 165】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
762	3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.027	R	429.2
763	3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.218	R	454.1
764	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.257	R	408.2
765	3-(3-((2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソ1-5-イル)アミノ)-4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.668	R	463.2
766	3-(4-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-3-((4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.015	O	401.2

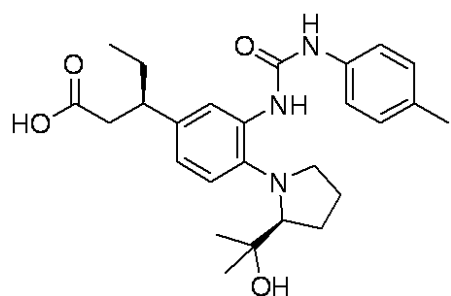
【1188】

実施例 767

(ジアステレオマー 2)

3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 299】



767A. (S)-1-ベンジル 2-メチル ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

(S) - 1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (10 g、40.1 mmol) / MeOH (80 ml) の溶液に、10分にわたりRTで濃H₂SO₄ (20 ml、375 mmol) を加えた。発熱反応が生じた。得られた溶液を、RTで16時間攪拌した。反応混合物を、クラッシュアイス (300 g) に注ぎ入れた。混合物をEt₂O (2×200 ml) で抽出した。有機層を合わせて、K₂CO₃ 上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターで濃縮して、767A (透明なシロップ、6.0 g、22.79 mmol、56.8% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.26–7.36 (m、5H)、5.03–5.20 (m、2H)、4.33–4.41 (m、1H)、3.75 (s、3H)、3.49–3.64 (m、2H)、2.20–2.24 (m、1H)、1.88–2.04 (m、3H)。

10

【1189】

767B. (S) - ベンジル 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

-20℃に冷却した767A (1.0 g、3.80 mmol) / 乾燥THF (6.0 ml) の迅速に攪拌した溶液に、臭化メチルマグネシウム (3.80 ml、11.39 mmol) を滴加した。-20℃で0.5時間攪拌した後に、冷却浴を氷水に変えて、更に1時間攪拌し続けた。反応を、幾らかの水を含む飽和NH₄Cl溶液にゆっくりと注ぎ入れてクエンチして、有機層の分離後、水層をエーテル (4×100 ml) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、767B (透明な油状物、0.8 g、3.04 mmol、80% 収率) を得た。LC-MS分析 (C₁₅H₂₁NO₃として) ; 理論値: 263.332; 実測値: 264.2 ([M+H]); T_r = 2.129分 (方法U)。

20

【1190】

767C. (S) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

767Cを、737Cの合成について記載した手順に従って767Bから製造した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 2.91–3.07 (m、4H)、1.61–1.79 (m、4H)、1.18 (s、3H)、1.13 (s、3H)。

【1191】

767D. (S) - 2 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) ピロリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

30

N-メチル-2-ピロリドン (25 mL) 中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5.0 g、22.73 mmol) および767C (2.94 g、22.73 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (11.91 mL、68.2 mmol) を加えた。150℃で18時間攪拌した後に、反応混合物を、室温に冷却して、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を、10% AcOH水溶液、10% NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (溶離液として0–100% 酢酸エチル/石油エーテル)、767D (橙色の液体、7.0 g、21.26 mmol、94% 収率) を得た。LC-MS分析 (C₁₃H₁₇BrN₂O₃として) ; 理論値: 329.190; 実測値 [M+2] 331.2. T_r = 2.688分 (方法U)。

40

【1192】

767E. (S) - 2 - (1 - (4 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 2 - ニトロフェニル) ピロリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール

密封管内で、ジオキサン (10 ml) 中の767D (1.0 g、3.04 mmol)、ビス (ネオペンチルグリコレート) ジボロン (0.906 g、4.01 mmol) および酢酸カリウム (0.894 g、9.11 mmol) を、アルゴンで20分間パージした。これにPdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ 付加物 (0.074 g、0.091 mmol) を加えて、アルゴンで5分間パージした。反応混合物を密封して、80℃で6時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、それをセライト (登録商標) パッドに通して濾

50

過し、ジクロロメタン（ $3 \times 40 \text{ ml}$ ）ですすいで、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ジクロロメタン（ 50 ml ）および水（ 50 ml ）で希釈した。DCM層を分離した。水層をDCM（ $2 \times 50 \text{ ml}$ ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（ 50 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を精製して（シリカゲル；移動相として0－100%酢酸エチル／石油エーテルを用いる）、767E（ゴム状液体、 1.0 g 、 2.65 mmol 、87%収率）を得た。LC-MS分析（ $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_5$ として）；理論値： 362.228 ；実測値： 363.2 （ $[\text{M}+\text{H}]$ ）； $T_r = 1.574$ 分（方法T）。

【1193】

767F. メチル 3－（4－（（S）－2－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）ピロリジン－1－イル）－3－ニトロフェニル）ペンタノエート（ジアステレオマー混合物）

密封管内で、1, 4－ジオキサン（ 20 ml ）を、アルゴンで15分間パージした。（S）－（－）－2, 2'－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1, 1'－ビナフチル（ 0.038 g 、 0.061 mmol ）およびクロロビス（エチレン）ロジウム（I）ダイマー（ 0.016 g 、 0.041 mmol ）を、反応混合物に加えて、それを30分間アルゴンでパージした。これに、767E（ 1.0 g 、 2.76 mmol ）、（E）－メチルペンタ－2－エノエート（ 0.378 g 、 3.31 mmol ）および水酸化ナトリウム（ 2.485 mL 、 2.485 mmol ）を加えて、反応混合物を、アルゴンで10分間パージした。反応混合物を 50°C で1時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸（ 0.2 mL ）でクエンチして、それを5分間攪拌して、それを酢酸エチル（ 100 mL ）および水（ 50 mL ）の間で分液処理した。水層を酢酸エチル（ 100 mL ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（ 50 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して（条件：0－100%酢酸エチル／石油エーテルまたは石油エーテル中の酢酸エチルのグラジエント）、767Fをジアステレオマー混合物として得た（黄色液体、 0.65 g 、 1.730 mmol 、62.7%収率）。LC-MS分析（ $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ として）；理論値： 364.436 ；実測値： 365.2 （ $[\text{M}+\text{H}]$ ）； $T_r = 2.816$ 分（方法U）。

【1194】

767G. メチル 3－（3－アミノ－4－（（S）－2－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）ピロリジン－1－イル）フェニル）ペンタノエート

767F（ 0.65 g 、 1.784 mmol ）／酢酸エチル（ 20 mL ）の攪拌した溶液に、パラジウム炭素（ 0.095 g 、 0.089 mmol ）を加えた。反応混合物を、室温で、 H_2 雰囲気（ 40 psi ）下で3時間攪拌した。反応混合物を、セライト（登録商標）パッドに通して濾過し、それをメタノール（ $5 \times 100 \text{ mL}$ ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して（条件：0－100%酢酸エチル／石油エーテルまたは石油エーテル中の酢酸エチルのグラジエント）、ジアステレオマー混合物の767G（褐色の固体）を得た。LC-MS分析（ $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ として）；理論値： 334.453 ；実測値： 335.2 （ $[\text{M}+\text{H}]$ ）； $T_r = 2.651$ 分（方法U）。

ジアステレオマー混合物767Gのキラル分割により、ジアステレオマー1およびジアステレオマー2（ジアステレオマー1：ジアステレオマー2＝13：87の割合（方法DH））を得た。ジアステレオマー1； $T_r = 6.59$ 分、ジアステレオマー2； $T_r = 11.26$ 分（方法DH）。

767Gジアステレオマー2（褐色の半固形物、 0.5 g 、 1.425 mmol 、80%収率） $T_r = 11.97$ 分（方法DG）。LC-MS分析（ $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ として）；理論値： 334.453 ；実測値： 335.2 （ $[\text{M}+\text{H}]$ ）； $T_r = 2.651$ 分（方法U）。

【1195】

767H. メチル 3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート
 767Gジアステレオマー2 (0.03g, 0.090mmol) / THF (0.5mL) の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.013g, 0.099mmol) を0℃で加えて、混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。得られた固体を、ヘキサン (2×10mL) で洗浄し、真空乾燥させて、767H (オフホワイトの固体、0.03g, 0.055mmol, 60.8%収率) を得た。LC-MS分析 (C₂₇H₃₇N₃O₄として) ; 理論値: 467.60; 実測値: 468.6 ([M+H]⁺) ; T_r = 1.16分 (方法DO)。

【1196】

10

実施例767. 3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

テトラヒドロフラン (0.5mL)、MeOH (0.5mL) および水 (0.5mL) の混合物中の767H (0.03g, 0.064mmol) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (4.61mg, 0.192mmol) を得た。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、固体クエン酸を用いてpH~6.5まで酸性にした。この水層を水 (5mL) で希釈して、酢酸エチル (2×5.0mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (5.0mL) およびブライン (5.0mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取LC/MSにより精製して、実施例767 (0.019g, 0.041mmol, 64.6%収率) を得た。LC-MS分析 (C₂₆H₃₅N₃O₄として) ; 理論値: 453.574; 実測値: 454.3 ([M+H]⁺) ; T_r = 1.680分 (方法O)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.42 (d, J=8.40Hz, 2H)、7.13 (d, J=8.00Hz, 1H)、7.07 (d, J=8.40Hz, 2H)、6.71 (d, J=6.80Hz, 1H)、4.35 (s, 1H)、3.55-3.59 (m, 2H)、2.75-2.90 (m, 1H)、2.25 (s, 3H)、2.33-2.43 (m, 2H)、1.96-1.99 (m, 2H)、1.75-1.78 (m, 1H)、1.64-1.66 (m, 3H)、1.41-1.43 (m, 1H)、0.93 (s, 3H)、0.85 (s, 3H)、0.68 (t, J=7.2Hz, 3H)。

20

30

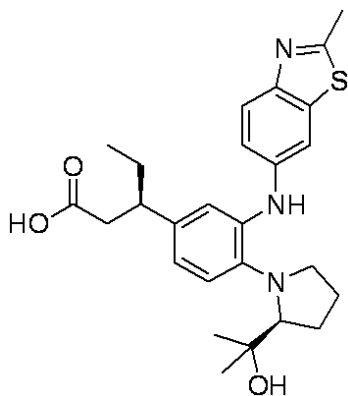
【1197】

実施例768

(ジアステレオマー2)

3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化300】



40

実施例768を、767Gジアステレオマー2および6-ブロモ-2-メチルベンゾ[d]チアゾールを用いて実施例755のための方法に従って製造した。LC-MS分析 (

50

$C_{26}H_{33}N_3O_3S$ として) ; 理論値 : 467.62 ; 実測値 : 468.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.783$ 分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.74 (d、 $J = 8.78$ Hz、1H) 7.66 (s、1H) 7.57 (d、 $J = 2.20$ Hz、1H) 7.22 (dd、 $J = 8.78$ 、 2.26 Hz、1H) 7.09–7.17 (m、1H) 6.94–7.07 (m、1H) 6.66 (dd、 $J = 8.28$ 、 1.88 Hz、1H) 4.16 (s、1H) 3.65 (t、 $J = 7.00$ Hz、1H) 2.71 (m、1H) 2.66 (s、3H) 2.25–2.40 (m、4H) 1.89–1.98 (q、 $J = 6.82$ Hz、2H) 1.53–1.84 (m、3H) 1.35–1.51 (m、1H) 0.96 (s、3H) 0.88 (s、3H) 0.56–0.78 (t、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

10

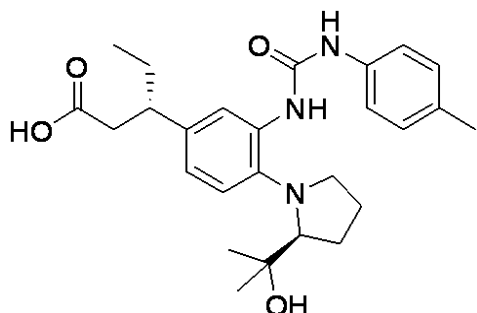
【1198】

実施例 769

(ジアステレオマー 1)

3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化301】



20

769A. メチル 3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート (ジアステレオマー混合物)

769Aを、767Fの合成について記載した手順に従って、767Eおよび(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_5$ として) ; 理論値 : 364.436 ; 実測値 : 365.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.896$ 分 (方法U)。

30

【1199】

769B. メチル 3-(3-アミノ-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

769A (0.88 g、2.415 mmol) / 酢酸エチル (27 ml) の攪拌した溶液に、パラジウム炭素 (0.128 g、0.121 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で、 H_2 雰囲気 (40 psi) 下に3時間攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、それをメタノール (5×100 ml) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (条件 : 0–100% 酢酸エチル / 石油エーテルまたは石油エーテル中の酢酸エチルのグラジエント)、ジアステレオマー混合物 769B (褐色の固体) を得た。

40

ジアステレオマー混合物 769B のキラル分割により、ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2 (ジアステレオマー 1 : ジアステレオマー 2 = 82 : 18 の割合、方法DH) を得た。ジアステレオマー 1 ; $T_r = 6.47$ 分、ジアステレオマー 2 ; $T_r = 11.86$ 分 (方法DH)。

769B ジアステレオマー 1 (褐色の半固形物、0.65 g、1.846 mmol、76% 収率) $T_r = 6.62$ 分 (方法DG)。LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.453 ; 実測値 : 335.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.636$

50

分（方法U）。

【1200】

769C. メチル 3-（4-（（S）-2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-（3-（p-トリル）ウレイド）フェニル）ペンタノエート
769B ジアステレオマー1（0.03g、0.090mmol）／THF（0.5mL）の溶液に、0℃で1-イソシアナト-4-メチルベンゼン（0.013g、0.099mmol）を加えた。反応混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。得られた固体を、ヘキサン（2×10mL）で洗浄し、真空乾燥させて、769C（オフホワイト色の固体、0.03g、0.057mmol、63.7%収率）を得た。LC-MS分析（ $C_{27}H_{37}N_3O_4$ として）；理論値：467.60；実測値：468.6（[M+H]）； T_r = 1.16分（方法DO）。

10

【1201】

実施例769. 3-（4-（（S）-2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-（3-（p-トリル）ウレイド）フェニル）ペンタン酸

テトラヒドロフラン（0.5mL）、MeOH（0.5mL）および水（0.5mL）の混合物中の、769C（0.03g、0.064mmol）の攪拌した溶液に、水酸化リチウム（4.61mg、0.192mmol）を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、固体クエン酸を用いてpH～3.5に酸性にした。この水層を水（5mL）で希釈して、酢酸エチル（2×5.0mL）で抽出した。有機層を合わせて、水（5.0mL）およびブライン（5.0mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LC/MSにより精製して、実施例769（0.001g、0.0021mmol、3.4%収率）を得た。LC-MS分析（ $C_{26}H_{35}N_3O_4$ として）；理論値：453.574；実測値：454.3（[M+H]）； T_r = 1.617分（方法R）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ 9.60（s、1H）、8.61（s、1H）、7.94（s、1H）、7.42（d、J = 8.40Hz、2H）、7.13（d、J = 8.00Hz、1H）、7.07（d、J = 8.40Hz、2H）、6.71（d、J = 6.80Hz、1H）、4.35（s、1H）、3.55-3.59（m、2H）、2.75-2.90（m、1H）、2.25（s、3H）、2.33-2.43（m、2H）、1.96-1.99（m、2H）、1.75-1.78（m、1H）、1.64-1.66（m、3H）、1.41-1.42（m、1H）、0.93（s、3H）、0.85（s、3H）、0.68（t、J = 7.2Hz、3H）。

20

30

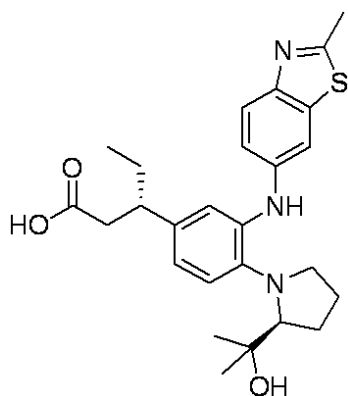
【1202】

実施例770

（ジアステレオマー1）

3-（4-（（S）-2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-（（2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

【化302】



40

50

実施例 770 を、実施例 768 の合成について記載した手順に従って、769B ジアステレオマー 1 および 6-ブロモ-2-メチルベンゾ[d]チアゾールから製造した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_3S$ として) ; 理論値 : 467.62 ; 実測値 : 468.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.791$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDMSO-d_6$) δ 7.74 (d、 $J = 8.78$ Hz、1H) 7.65 (s、1H) 7.58 (d、 $J = 2.13$ Hz、1H) 7.22 (dd、 $J = 8.78$ 、 2.20 Hz、1H) 7.13 (d、 $J = 8.34$ Hz、1H) 7.01 (d、 $J = 1.82$ Hz、1H) 6.64 (dd、 $J = 8.22$ 、 1.82 Hz、1H) 4.17 (s、1H) 3.65 (t、 $J = 6.84$ Hz、1H) 2.71 (m、1H) 2.66 (s、3H) 2.20–2.42 (m、4H) 1.93 (q、 $J = 6.82$ Hz、2H) 1.71–1.83 (m、1H) 1.53–1.69 (m、2H) 1.29–1.45 (m、1H) 0.96 (s、3H) 0.85 (s、3H) 0.70 (t、 $J = 7.2$ Hz、3H) 。

10

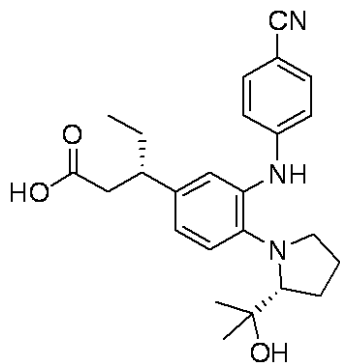
【1203】

実施例 771

(ジアステレオマー 3)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

【化303】



20

771A. 2-(4-フルオロフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン

30

密封管内で、トルエン (100 ml) 中の 1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (10 g、57.1 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコレート)ジボロン (19.36 g、86 mmol) および酢酸カリウム (16.82 g、171 mmol) を、アルゴンで 20 分間バージした。これに、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 付加物 (1.400 g、1.714 mmol) を加えて、アルゴンで 5 分間バージした。反応混合物を、80 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、それをセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、ジクロロメタン (3 × 40 ml) ですすいで、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをジクロロメタン (50 ml) および水 (50 ml) で希釈して、DCM 層を分離した。水層を DCM (2 × 50 ml) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、771A (10 g、48.1 mmol、84% 収率) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) δ 7.78 (q、 $J = 6.60$ Hz、2H)、7.03 (t、 $J = 9.00$ Hz、2H)、3.76 (s、4H)、1.02 (s、6H) 。

40

【1204】

771B. メチル 3-(4-フルオロフェニル)ペンタノエート

密封管内で、1,4-ジオキサン (20 ml) を、アルゴンで 15 分間バージした。(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.066 g、0.106 mmol) およびクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー (0.028 g、0.072 mmol) を、反応混合物に加えて、それを 30 分間アルゴ

50

ンでパージした。これに、771A (1.0 g、4.81 mmol)、水酸化ナトリウム (4.33 ml、4.33 mmol) および (E) メチル ペンター 2-エノエート (4.33 ml、4.33 mmol) を加えて、反応混合物を、アルゴンで10分間パージした。反応混合物を、50℃で18時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸 (0.2 mL) でクエンチして、それを5分間攪拌して、それを酢酸エチルと水の間に分液処理した。水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、771B (無色液体、0.8 g、3.81 mmol、79%収率) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.11–7.16 (m、2H)、6.94–7.10 (m、2H)、3.57 (s、3H)、2.94–3.04 (m、1H)、2.49–2.65 (m、2H)、1.61–1.74 (m、2H)、0.78 (t、J = 7.50 Hz、3H)。

10

【1205】

771C. メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル) ペンタノエート

攪拌した濃 H₂SO₄ (30 mL、563 mmol) に、3℃で、771B (0.6 g、2.85 mmol)、次いで硝酸カリウム (0.346 g、3.42 mmol) をほぼ均等量に2つに分けて、約4分間の時間を空けて加えた。この反応溶液を、ゆっくりと、クラッシュアイス／水中に注ぎ入れて、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。抽出物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、771C (0.4 g、1.567 mmol、54.9%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.88 (q、J = 2.40 Hz、1H)、7.45–7.48 (m、1H)、7.20–7.26 (m、1H)、3.57 (s、3H)、3.08–3.12 (m、1H)、2.67–2.73 (m、1H)、2.53–2.59 (m、1H)、1.58–1.79 (m、2H)、0.82 (t、J = 7.50 Hz、3H)。

20

【1206】

771D. メチル 3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル) ペンタノエート

771Dを、767Dの合成について記載した手順に従って、(R)-2-(ピロリジン-2-イル) プロパン-2-オールおよび771Cから製造した。LC-MS分析 (C₁₉H₂₈N₂O₅として)；理論値：364.436；実測値：365.2 ([M+H])；T_r = 2.886分 (方法U)。

30

【1207】

771E. メチル 3-(3-アミノ-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル) ペンタノエート

771D (0.5 g、1.372 mmol) / 酢酸エチル (25 mL) の攪拌した溶液に、パラジウム炭素 (0.073 g、0.069 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で、H₂ 雰囲気 (40 psi) 下で3時間攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、それをメタノール (5×100 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (条件：0–100% 酢酸エチル / 石油エーテルまたは石油エーテル中の酢酸エチルのグラジエント)、ジアステレオマー混合物771E (0.5 g、褐色の固体) を得た。LC-MS分析 (C₁₉H₃₀N₂O₃として)；理論値：334.453；実測値：335.2 ([M+H])；T_r = 2.636分 (方法U)。

40

ジアステレオマー混合物771Eのキラル分割により、ジアステレオマー1およびジアステレオマー2 (ジアステレオマー1：ジアステレオマー2 = 93：07の割合、方法DI) を得た。ジアステレオマー1；T_r = 6.22分、ジアステレオマー2；T_r = 10.16分 (方法DI)。

771E ジアステレオマー1 (褐色の半固形物、0.4 g、1.110 mmol、81%収率)。LC-MS分析 (C₁₉H₃₀N₂O₃として)；理論値：334.453；実測値：335.2 ([M+H])；T_r = 2.636分 (方法U)。

50

【1208】

771F. メチル 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

1, 4-ジオキサン (2.0 ml) 中の、771E ジアステレオマー1 (50 mg、0.149 mmol)、4-ブロモベンゾニトリル (29.9 mg、0.164 mmol)、キサントホス (17.30 mg、0.030 mmol) および Cs_2CO_3 (146 mg、0.448 mmol) の混合物を、室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (8.60 mg、0.015 mmol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。反応混合物を密封して、110℃で12時間、予め加熱した油浴中に静置した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、771F (淡黄色の固体、50 mg、0.115 mmol、77% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ として) ; 理論値: 435.559 ; 実測値: 436.3 ([M+H]) ; $T_r = 0.80$ 分 (方法A)。

10

【1209】

実施例 771. 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

20

テトラヒドロフラン (1.0 ml)、MeOH (1.0 mL) および水 (1.0 ml) の混合物中の 771F (50 mg、0.115 mmol) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (8.25 mg、0.344 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、pH~6.5 に固体クエン酸を用いて酸性にした。この水層を水 (5 mL) で希釈して、酢酸エチル (2×5.0 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (5.0 mL) およびブライン (5.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LCMS により精製して、実施例 771 (オフホワイト色の固体、16.7 mg、0.038 mmol、33.5%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ として) ; 理論値: 421.532 ; 実測値: 422.2 ([M+H]) ; $T_r = 1.548$ 分 (方法R)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.00 (s、1H)、8.10 (s、1H)、7.54 (d、 $J = 8.80$ Hz、2H)、7.19 (d、 $J = 8.40$ Hz、1H)、6.98–7.02 (m、3H)、6.82 (dd、 $J = 2.00$ 、8.40 Hz、1H)、4.10 (s、1H)、3.78 (q、 $J = \text{Hz}$ 、1H)、2.75–2.85 (m、1H)、2.55–2.55 (m、1H)、2.40–2.43 (m、1H)、1.86–1.90 (m、2H)、1.50–1.71 (m、4H)、0.96 (s、3H)、0.86 (s、3H)、0.72 (t、 $J = 7.20$ Hz、3H) (注: 多重項- CH_2 は溶媒ピーク下に埋もれていた)。

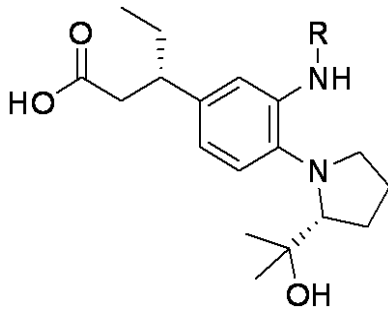
30

【1210】

実施例 772 および 773
(ジアステレオマー3)

40

【化 3 0 4】



実施例 772 および 773 を、実施例 771 の合成について記載した手順に従って、7 10
7 1 E ジアステレオマー 1 および対応するハライドから製造した。

【表 1 6 6】

実施例 番号	名称	R	T _g 分	方 法	(M+H)
7 7 2	3 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - ((R) - 2 - (2 - ヒ ドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジ ン - 1 - イル) フェニル) ペンタン酸		1 . 6 2 1	R	4 1 5 . 2
7 7 3	3 - (3 - ((4 - クロロフェニル) ア ミノ) - 4 - ((R) - 2 - (2 - ヒド ロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) ペンタン酸		1 . 7 6 8	R	4 3 1 . 2

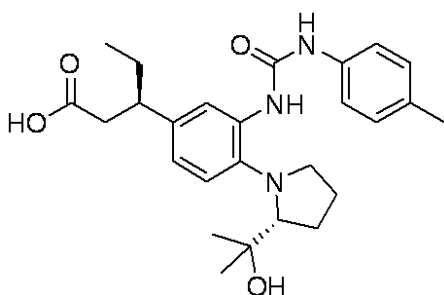
【 1 2 1 1 】

実施例 774

(ジアステレオマー 4)

3 - (4 - ((R) - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル)
- 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

【化 3 0 5】



774 A. メチル 3 - (4 - フルオロフェニル) ペンタノエート

774 A を、(S) - (-) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' -
ビナフチルおよび 771 A を用いて 771 B のための方法に従って製造した。

¹ H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7 . 1 1 - 7 . 1 6 (m , 2 H) 、 6 . 9
4 - 7 . 1 0 (m , 2 H) 、 3 . 5 7 (s , 3 H) 、 2 . 9 4 - 3 . 0 4 (m , 1 H) 、
2 . 4 9 - 2 . 6 5 (m , 2 H) 、 1 . 6 1 - 1 . 7 4 (m , 2 H) 、 0 . 7 8 (t , J
= 7 . 5 0 H z , 3 H) 。

【 1 2 1 2 】

774 B. メチル 3 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) ペンタノエート

10

20

30

40

50

774 Bを、774 Aを用いて771 Cのための方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.88 (q、J = 2.40 Hz、1H)、7.45–7.48 (m、1H)、7.20–7.26 (m、1H)、3.57 (s、3H)、3.08–3.12 (m、1H)、2.67–2.73 (m、1H)、2.53–2.59 (m、1H)、1.58–1.79 (m、2H)、0.82 (t、J = 7.50 Hz、3H)。

【1213】

774 C. メチル 3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

774 Cを、771 Dの合成について記載した手順に従って、(R)-2-(ピロリジン-2-イル)プロパン-2-オールおよび774 Bから製造した。LC-MS分析 (C₁₉H₂₈N₂O₅として)；理論値：364.436；実測値：365.2 ([M+H]⁺)；T_r = 2.886分 (方法U)。

【1214】

774 D. メチル 3-(3-アミノ-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

774 C (0.7 g、1.921 mmol) / 酢酸エチル (35 ml) の攪拌した溶液に、パラジウム炭素 (0.102 g、0.096 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で、H₂ 雰囲気 (40 psi) 下に3時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。原料の完全な消費が見られた。反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、それをメタノール (5×100 ml) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (条件：0–100% 酢酸エチル / 石油エーテルまたは石油エーテル中の酢酸エチルのグラジエント)、ジアステレオマー混合物774 D (褐色の固体) を得た。

774 Dのキラル分割ジアステレオマー混合物により、ジアステレオマー1およびジアステレオマー2 (ジアステレオマー1：ジアステレオマー2 = 09：91の割合、方法DI) を得た。ジアステレオマー1；T_r = 6.2分、ジアステレオマー2；T_r = 9.6分 (方法DI)。

774 Dジアステレオマー2 (褐色の半固形物、0.6 g、1.794 mmol、62% 収率)。LC-MS分析 (C₁₉H₃₀N₂O₃として)；理論値：334.453；実測値：335.2 ([M+H]⁺)；T_r = 2.636分 (方法U)。

【1215】

774 E. メチル 3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

774 Dジアステレオマー2 (0.02 g、0.060 mmol) / THF (0.5 mL) の溶液に、0℃で、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.013 g、0.087 mmol) を加えて、混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。得られた固体を、ヘキサン (2×10 ml) で洗浄し、真空乾燥させて、774 E (オフホワイトの固体、0.02 g、0.034 mmol、79% 収率) を得た。LC-MS分析 (C₂₇H₃₇N₃O₄として)；理論値：467.60；実測値：468.6 ([M+H]⁺)；T_r = 1.53分 (方法AY)。

【1216】

実施例774. 3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

テトラヒドロフラン (0.5 mL)、MeOH (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合物中の774 E (0.02 g、0.043 mmol) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (3.07 mg、0.128 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、pH ~ 6.5に固体クエン酸を用いて酸性にした。この水層を水 (5 mL) で希釈して、酢酸エチル (2×5.0 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (5.0 mL) およびブライン (5.

10

20

30

40

50

0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LC/MS により精製して、実施例 774 (0.0186 g、0.041 mmol、96% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 453.574 ; 実測値 : 454.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.675$ 分 (方法 R) 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ^1H NMR : 4.00 MHz、DMSO- d_6 : δ 9.20 (s、1H)、8.29 (s、1H)、8.01 (s、1H)、7.37 (d、 $J = 8.00$ Hz、1H)、7.20 (d、 $J = 8.40$ Hz、1H)、7.10 (d、 $J = 8.40$ Hz、1H)、6.76 (dd、 $J = 2.00$ 、8.00 Hz、1H)、3.94 (s、1H)、2.79–2.89 (m、1H)、2.42–2.44 (m、1H)、2.25 (s、3H)、1.70–2.10 (m、4H)、1.35–1.70 (m、2H)、0.93 (s、3H)、0.86 (s、3H)、0.71 (t、 $J = 7.60$ Hz、3H) (注 : 2つの多重項 CH_2 は、溶媒ピーク下に埋もれていた) 。

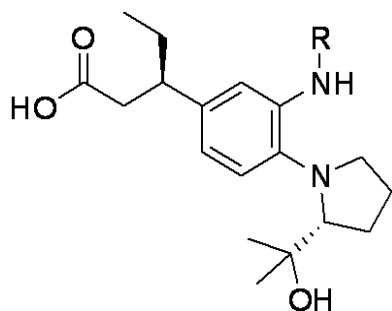
10

【1217】

実施例 775–779

(ジステレオマー 4)

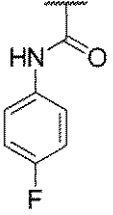
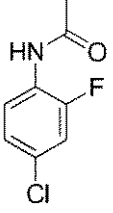
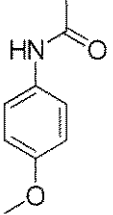
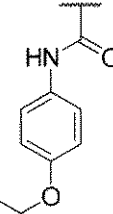
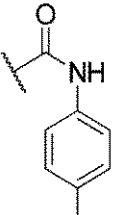
【化 306】



20

実施例 775–779 を、実施例 774 の合成について記載した手順に従って、774 D ジステレオマー 2 および対応するイソシアネートから製造した。

【表 167】

実施例 番号	名称	R	T _c 分	方 法	(M+H)
775	3-(3-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.605	R	458.2
776	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.833	R	492.2
777	3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.534	R	470.2
778	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.666	R	484.3
779	3-(4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.640	O	454.2

10

20

30

【1218】

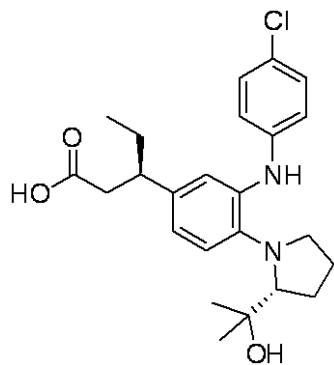
実施例 780

(ジアステレオマー 4)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

40

【化 3 0 7】



10

780A. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 中の 774D ジアステレオマー 2 (30 mg, 0.090 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (18.89 mg, 0.099 mmol)、キサントホス (10.38 mg, 0.018 mmol) および Cs_2CO_3 (88 mg, 0.269 mmol) の混合物を、室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (5.16 mg, 8.97 μmol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。反応混合物を密封して、110 °C で 12 時間、予め加熱した油浴中に静置した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、780A (淡黄色の固体、30 mg, 0.067 mmol, 75% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 444.994 ; 実測値: 445.6 ([M+H]⁺) ; T_r = 1.78 分 (方法 A Y)。

20

【1219】

実施例 780. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

30

テトラヒドロフラン (0.5 mL)、MeOH (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合物中の 780A (20 mg, 0.045 mmol) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (3.23 mg, 0.135 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、pH ~ 6.5 に固体クエン酸を用いて酸性にした。この水層を水 (5 mL) で希釈して、酢酸エチル (2 × 5.0 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (5.0 mL) およびブライン (5.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LCMS により精製して、実施例 780 (オフホワイト色の固体、8.3 mg, 0.018 mmol, 41.1%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として) ; 理論値: 430.968 ; 実測値: 431.2 ([M+H]⁺) ; T_r = 2.010 分 (方法 O)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (s, 1H)、7.24 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.14 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、7.05 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、6.95 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、6.67 (dd, J = 2.00, 8.00 Hz, 1H)、4.18 (s, 1H)、3.66 (t, J = Hz, 1H)、2.70-2.85 (m, 1H)、2.41-2.43 (m, 1H)、1.90-1.94 (m, 2H)、1.46-1.66 (m, 4H)、0.96 (s, 3H)、0.86 (s, 3H)、0.72 (t, J = 7.60 Hz, 3H) (注: 1つの多重項 -CH₂ および 1つの -CH は、溶媒ピーク下に埋もれていた

40

50

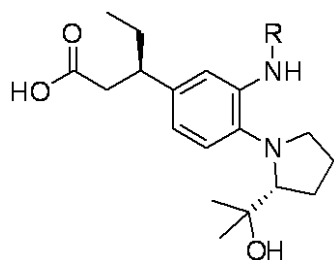
)。

【1220】

実施例781-784

(ジアステレオマー4)

【化308】



10

実施例781-784を、774Dジアステレオマー2および対応するハライドを用いる実施例780のための方法に従って製造した。

【表168】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
781	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.107	R	477.2
782	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.679	O	422.2
783	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.991	O	431.2
784	3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.829	O	415.2

20

30

40

【1221】

実施例785

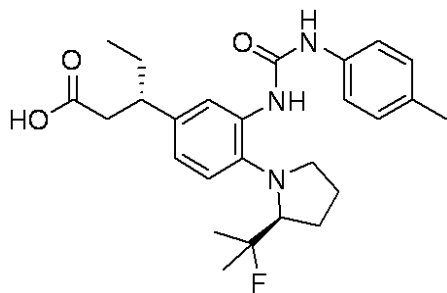
(ジアステレオマー1)

3-(4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(p-トリル)

ウレイド)フェニル)ペンタン酸

50

【化 3 0 9】



785A. (S)-1-(4-(2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン

50 ml の丸底フラスコに、767D (3.5 g、10.63 mmol) および DCM (175 mL) を入れた。溶液を、0 °C に冷却して、DAST (2.81 ml、21.26 mmol) を、2 分間にわたり加えた。この反応液を、6.5 時間かけて徐々に室温に温めた。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (18 ml) を用いてクエンチした。この層を分離して、水層を、CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) で逆抽出した。有機層を合わせて、乾燥させて (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (条件: 0-100% 酢酸エチル/石油エーテルまたは石油エーテル中の酢酸エチルのグラジエント)、785A (橙色の液体、2.8 g、8.20 mmol、77% 収率) を得た。LC-MS 分析 (C₁₃H₁₆BrFN₂O₂ として); 理論値: 331.181; 実測値 [M+2] 333.0; T_r = 3.318 分 (方法 U)。

【1222】

785B. (S)-1-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン

密封管内で、ジオキサン (10 ml) 中の 785A (1.0 g、3.02 mmol)、ビス (ネオペンチルグリコレート) ジボロン (0.900 g、3.99 mmol) および酢酸カリウム (0.889 g、9.06 mmol) アルゴンで 20 分間パージした。これに、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ 付加物 (0.074 g、0.091 mmol) を加えて、アルゴンで 5 分間パージした。反応混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、ジクロロメタン (3 × 40 ml) ですすいで、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをジクロロメタン (50 mL) および水 (50 ml) で希釈して、DCM 層を分離した。水層を DCM (2 × 50 ml) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (条件: 0-100% 酢酸エチル/石油エーテルまたは石油エーテル中の酢酸エチルのグラジエント)、785B (ゴム状液体、0.36 g、0.988 mmol、32.7% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.20 (s、1H)、7.69 (dd、J = 1.60、8.80 Hz、1H)、7.27 (dd、J = 4.80、7.80 Hz、1H)、4.40-4.43 (m、1H)、3.74 (s、4H)、3.46-3.52 (m、1H)、2.72-2.77 (m、1H)、2.18-2.19 (m、1H)、1.91-1.93 (m、1H)、1.70-1.71 (m、2H)、1.39 (s、3H)、1.34 (s、3H)、1.00 (s、6H)。

【1223】

785C. メチル 3-(4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

テフロンキャップ付きの圧力管内で、785B (0.85 g、2.334 mmol) および 1,4-ジオキサン (15.0 mL) を加え、次いで (E)-メチルペンタ-2-エノエート (0.266 g、2.334 mmol)、(R)-(+)-2,2'-ビス (ジ

フェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (0.032 g、0.051 mmol) および 1 M の水酸化ナトリウム溶液 (2.100 ml、2.100 mmol) を加えた。アルゴンガスを、混合物に通して 10 分間泡立てて、クロロビス (エチレン) ロジウム (I) ダイマー (0.014 g、0.035 mmol) を室温に加えた。アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。次いで、キャップを回して管を閉めて、50 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、酢酸 (0.2 mL) でクエンチして、5 分間攪拌して、それを水 (10 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (条件: 0 - 100 % 酢酸エチル / 石油エーテルまたは石油エーテル中の酢酸エチルのグラジエント)、785 C (黄色液体、0.45 g、1.201 mmol、51.5 % 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{27}FN_2O_4$ として); 理論値: 366.427; 実測値: 367.2 ([M+H]); $T_r = 3.395$ 分 (方法 U)。

10

【1224】

785 D. 3 - (3 - アミノ - 4 - ((S) - 2 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) ペンタノエート

785 C (0.45 g、1.228 mmol) / 酢酸エチル (15 mL) のこの溶液を、密封可能なパール水素化用フラスコに入れた。この溶液を連続的に排気して、窒素ガスでパージした。これに、10 % パラジウム炭素 (0.065 g、0.061 mmol) を窒素雰囲気下にて加えた。反応混合物を、水素雰囲気 (40 psi) 下に室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) パッドに通して濾過して、パッド上の残渣を、完全に MeOH (3 × 20 mL) ですすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮した。粗製混合物を溶離液として 0 - 50 % EtOAc / ヘキサンを用いて、ISCO 12 g シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋なフラクションを、回収して、減圧下で濃縮して、785 D (ジアステレオマー混合物) を得た。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{29}FN_2O_2$ として); 理論値: 336.444; 実測値: 363.4 ([M+H]); $T_r = 4.002$ 分 (方法 N)。

20

ジアステレオマー混合物 785 D (方法 D J) のキラル分割により、ジアステレオマー 1; $T_r = 3.71$ 分 (方法 D J)、ジアステレオマー 2; $T_r = 4.36$ 分 (方法 D J) (ジアステレオマー 1 : ジアステレオマー 2 = 82 : 18 (方法 D J) の割合) を得た。

30

785 D ジアステレオマー 1 (褐色の半固形物、0.13 g、0.383 mmol、31.1 % 収率)。 $T_r = 3.94$ 分 (方法 D J)。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{29}FN_2O_2$ として); 理論値: 336.444; 実測値: 363.4 ([M+H]); $T_r = 4.002$ 分 (方法 N)。

【1225】

785 E. メチル 3 - (4 - ((S) - 2 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタノエート

785 D ジアステレオマー 1 (0.015 g、0.045 mmol) / THF (0.5 mL) の溶液に、1 - イソシアナト - 4 - メチルベンゼン (0.065 g、0.049 mmol) を 0 °C で加えて、混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。得られた固体を、ヘキサン (2 × 10 mL) で洗浄し、真空乾燥させて、785 E を得た。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として); 理論値: 467.6; 実測値: 468.6 ([M+H]); $T_r = 1.53$ 分 (方法 A Y)。

40

【1226】

実施例 785. 3 - (4 - ((S) - 2 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

テトラヒドロフラン (0.5 mL)、MeOH (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合物中の 785 E 粗製物の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (8.54 mg、0.3

50

75 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、固体クエン酸を用いてpH~3.5に酸性にした。この水層を水(5 mL)で希釈して、酢酸エチル(2×5.0 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(5.0 mL)、ブライン(5.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LCMSにより精製して、実施例785を得た。LC-MS分析(C₂₆H₃₄FN₃O₃として)；理論値：455.57；実測値：456.3([M+H])；T_r=2.268分(方法R)。

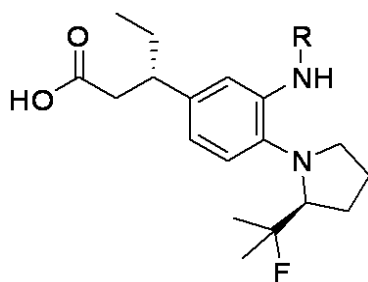
¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.90(s、1H)、9.39(s、1H)、8.04(s、1H)、8.00(s、1H)、7.37(d、J=8.40 Hz、2H)、7.24(d、J=8.40 Hz、1H)、7.11(d、J=8.00 Hz、2H)、6.77(dd、J=2.00、8.40 Hz、1H)、3.65-3.80(m、1H)、3.32-3.36(m、1H)、2.75-2.90(m、1H)、2.50-2.70(m、3H)、2.34(s、3H)、1.40-1.90(m、6H)、1.13-1.26(m、6H)、0.73(t、J=7.20 Hz、3H)。

【1227】

実施例786および787

(ジアステレオマー1)

【化310】



実施例786および787を、785Dジアステレオマー1および対応するイソシアネートを用いて実施例785についての方法に従って製造した。

【表169】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
786	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.444	R	494.2
787	3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.164	R	490.2

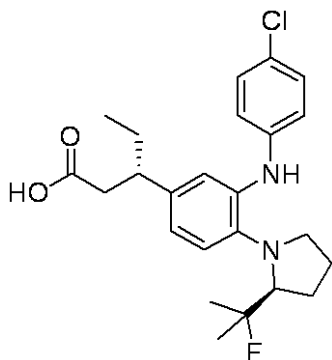
【1228】

実施例788

(ジアステレオマー 1)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

【化 3 1 1】



10

788A. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 中の 785D ジアステレオマー 1 (20 mg, 0.059 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (13.66 mg, 0.071 mmol)、キサントホス (6.88 mg, 0.012 mmol) および Cs_2CO_3 (38.7 mg, 0.119 mmol) の混合物を、室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (3.42 mg, 5.94 μmol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間更に泡立てた。反応混合物を密封して、110℃で 12 時間、予め加熱した油浴中に静置した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、788A を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ として)；理論値：446.99；実測値：447.3 ([M+H])； $T_r = 2.636$ 分 (方法 CZ)。

20

【1229】

実施例 788. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

テトラヒドロフラン (0.5 mL)、MeOH (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合物中の 788A 粗製物の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (11.39 mg, 0.476 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、pH ~ 6.5 に固体クエン酸を用いて酸性にした。この水層を水 (5 mL) で希釈して、酢酸エチル (2 × 5.0 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (5.0 mL)、ブライン (5.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LCMS により精製して、実施例 788 を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ として)；理論値：432.96；実測値：433.2 ([M+H])； $T_r = 2.517$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6 ： δ 12.00 (s, 1H)、7.20-7.26 (m, 4H)、7.18 (dd, $J = 2.40, 5.40$ Hz, 1H)、6.93-6.96 (m, 2H)、6.74 (dd, $J = 2.00, 8.40$ Hz, 1H)、3.80-3.90 (m, 1H)、2.32-2.73 (m, 2H)、1.40-1.77 (m, 8H)、1.11-1.23 (m, 7H)、0.71 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)。

40

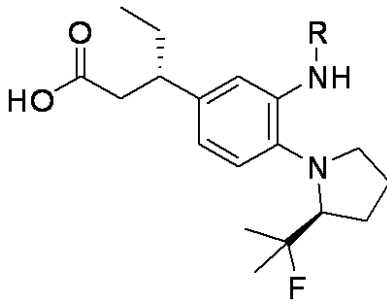
【1230】

実施例 789 および 790

(ジアステレオマー 1)

50

【化 3 1 2】



実施例 789 および 790 を、実施例 788 の合成について記載した手順に従って、785D ジアステレオマー 1 および対応するハライドから製造した。

【表 1 7 0】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
789	3-(4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.191	R	470.2
790	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.739	R	479.2

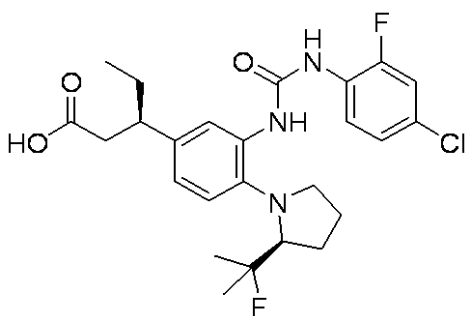
【1 2 3 1】

実施例 791

(ジアステレオマー 2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

【化 3 1 3】



791A. メチル 3-(4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

791A を、785C の合成について記載した手順に従って、785B および (S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS 分析 (C₁₉H₂₇FN₂O₄ として) ; 理論値 : 366.427 ; 実測値

: 367.2 ([M+H]); $T_r = 2.816$ 分 (方法N)。

【1232】

791B. 3-(3-アミノ-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

791Bを、785Dの合成について記載した手順に従って、791Aから製造した。LC-MS分析 ($C_{19}H_{29}FN_2O_2$ として); 理論値: 336.444; 実測値: 337.2 ([M+H]); $T_r = 3.290$ 分 (方法N)。キラル解析的分析を検証すると、ジアステレオマー過剰 (de) は 85.1% であった; $T_r = 4.32$ 分 (方法DJ)。

【1233】

実施例791. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

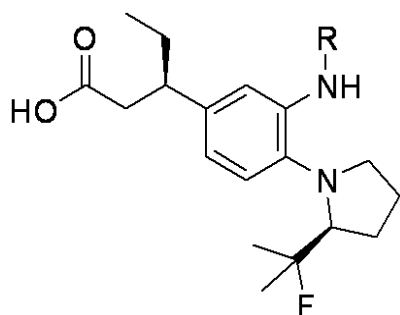
【1234】

実施例791を、実施例785の合成について記載した手順に従って、791Bおよび対応するイソシアネートから製造した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_3$ として); 理論値: 493.97; 実測値: 494.2 ([M+H]); $T_r = 2.080$ 分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.10 (s、1H)、9.51 (s、1H)、8.40 (s、1H)、8.20 (dd、 $J = 8.80$ 、62.60 Hz、1H)、7.89 (d、 $J = 2.00$ Hz、1H)、7.47 (dd、 $J = 2.40$ 、11.20 Hz、1H)、7.24 (dd、 $J = 5.60$ 、8.40 Hz、2H)、6.81 (dd、 $J = 2.00$ 、8.40 Hz、1H)、3.70-3.80 (m、1H)、3.30-3.90 (m、4H)、2.10-2.20 (m、1H)、1.40-1.86 (m、6H)、1.14-1.24 (m、6H)、0.72 (t、 $J = 7.20$ Hz、3H)。

【1235】

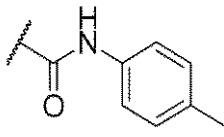
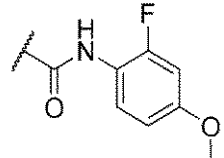
実施例792および793
(ジアステレオマー2)

【化314】



実施例792および793を、実施例785の合成について記載した手順に従って、791Bおよび対応するイソシアネートから製造した。

【表 171】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
792	3-(4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(<i>p</i> -トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.954	O	456.2
793	3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.170	R	490.3

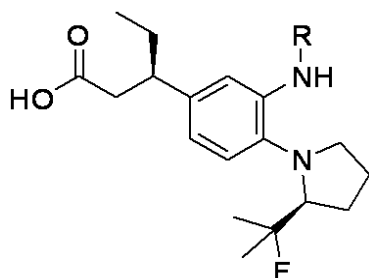
10

【1236】

実施例 794-796
(ジアステレオマー 2)

20

【化 315】



30

実施例 794-796 を、実施例 788 の合成について記載した手順に従って、791 B および対応するハライドから製造した。

【表 172】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
794	3-(4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.191	O	470.2
795	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.636	R	433.2
796	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((S)-2-(2-フルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.734	R	479.2

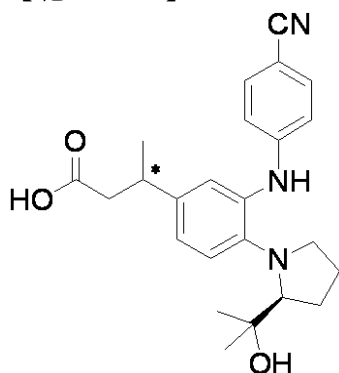
【1237】

実施例 797

(ジアステレオマー 1) (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸

【化 316】



797A. メチル 3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ブタノエート

N-メチル-2-ピロリドン (15 mL) 中の 737B (2.0 g、8.29 mmol) および (S)-2-(ピロリジン-2-イル)プロパン-2-オール (1.285 g、9.95 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.34 mL、24.87 mmol) を加えた。120℃ 16 時間攪拌した後に、反応混合物を、室温に冷却して、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を、10% AcOH 水溶液、10% NaHCO₃ 溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (溶離液

として0-100%酢酸エチル/石油エーテル)、797A(橙色の固体、2.65g、7.38mmol、89%収率)を得た。LC-MS分析($C_{18}H_{26}N_2O_5$ として)；理論値：350.409；実測値：351.2([M+H])； $T_r=2.826$ 分(方法U)。

【1238】

797B. メチル 3-(3-(3-アミノ-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタノエート

797A(2.65g、7.56mmol)/酢酸エチル(100ml)の溶液を、密封可能なパール水素化用フラスコに入れた。この溶液を連続的に排気して、窒素ガスでパージした。これに10%パラジウム炭素(0.402g、0.378mmol)を、窒素雰囲気下にて加えた。反応混合物を、水素雰囲気(40psi)下に室温で3時間攪拌した。反応混合物を、セライト(登録商標)パッドに通して濾過して、パッド上の残渣を、完全にMeOH(3×20ml)ですすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮した。粗製混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(溶離液として0-50%EtOAc/ヘキサン)、減圧下で濃縮して、797B(ジアステレオマー混合物)を得た。

ジアステレオマー混合物797B(方法CK)のキラル分割により、ジアステレオマー1； $T_r=3.41$ 分(方法CK)、ジアステレオマー2； $T_r=9.68$ 分(方法CK)を得た。

797Bジアステレオマー1(褐色の半固形物、0.85g、2.65mmol、35.1%収率)；LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.427；実測値：321.2([M+H])； $T_r=2.477$ 分(方法U)。

797Bジアステレオマー2(褐色の半固形物、0.9g、2.75mmol、36.4%収率)；LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.427；実測値：321.2([M+H])； $T_r=2.477$ 分(方法U)。

【1239】

797C. メチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタノエート

ジオキサン(1.0mL)中の797Bジアステレオマー1(20mg、0.062mmol)、4-ブロモベンゾニトリル(14.77mg；0.081mmol)、キサントホス(7.22mg、0.012mmol)および炭酸セシウム(61.0mg、0.187mmol)の混合物を、室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して10分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(3.59mg、6.24μmol)を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。反応混合物を密封して、110℃で18時間、予め加熱した油浴中に静置した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、DCM(50ml)および水(10ml)の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、797C(13mg、0.0319mmol、67.15%)の残渣を得た。LC-MS分析($C_{25}H_{31}N_3O_3$ として)；理論値：421.53；実測値：422.2([M+H])； $T_r=2.86$ 分(方法DC)。

【1240】

実施例797. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸

THF(1.0ml)、MeOH(1.0mL)および水(0.5ml)の混合物中の上記残渣797Cの攪拌した溶液に、水酸化リチウム(11.96mg、0.499mmol)を加えた。反応混合物を、室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、1(N)HClを用いて、pH2に酸性にした。この水層を水(5ml)で希釈して、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LC/MSにより精製して、

実施例 797 を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 407.51 ; 実測値 : 408.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.374$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H)、7.56 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.21 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H)、7.09 (d, $J = 2.80$ Hz, 1H)、7.02 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、6.88 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、3.93 (q, $J = 6.80$ Hz, 1H)、3.31–3.33 (m, 1H)、3.06 (m, 1H)、1.50–1.93 (m, 4H)、1.19 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H)、0.99 (s, 3H)、0.88 (s, 3H) (注 : 4 つのプロトンは溶媒ピーク下に埋もれていた)。

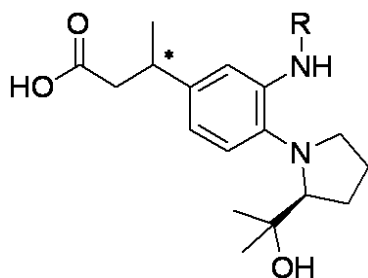
10

【1241】

実施例 798–801

(ジアステレオマー 1) (ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)

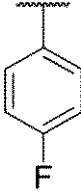
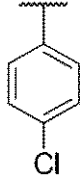
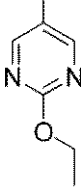
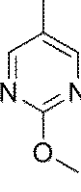
【化 317】



20

実施例 798–801 を、実施例 797 の合成について記載した手順に従って、797 B ジアステレオマー 1 および対応するハライドから製造した。

【表 173】

実施例 番号	名称	R	T, 分	方法	(M+H)
798	3-(3-(4-フルオロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸		1.468	O	401.3
799	3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸		1.345	R	417.3
800	3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸		1.078	R	429.3
801	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		0.962	R	415.3

10

20

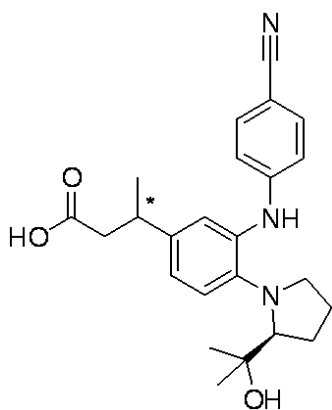
【1242】

実施例 802

(ジアステレオマー 2) (ホモキラル、絶対ジアステレオマーは決定されていない)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸

【化 318】



30

40

実施例 802 を、実施例 797 の合成について記載した手順に従って、797B ジアステレオマー 2 および 4-プロモベンズニトリルから製造した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 407.51 ; 実測値 : 408.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.451$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H) 、 7.56 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H) 、 7.21 (d, $J = 3.6$

50

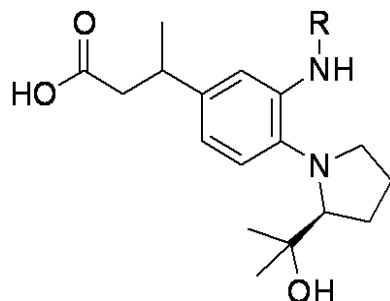
0 Hz、1 H)、7.09 (d、J=2.80 Hz、1 H)、7.02 (d、J=8.80 Hz、2 H)、6.88 (d、J=8.00 Hz、1 H)、3.93 (q、J=6.80 Hz、1 H)、3.31-3.33 (m、1 H)、3.06 (m、1 H)、1.50-1.93 (m、4 H)、1.19 (d、J=6.80 Hz、3 H)、0.99 (s、3 H)、0.88 (s、3 H) (注：4 H多重項 CHは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

【1243】

実施例 803-806

(ジアステレオマー 2)

【化 319】



10

実施例 803-806を、実施例 797の合成について記載した手順に従って、797 B ジアステレオマー 2 および対応するハライドから製造した。

【表 174】

20

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
803	3-(3-(4-フルオロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸		1.218	R	401.3
804	3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸		1.344	R	417.3
805	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		0.960	R	415.3
806	3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ブタン酸		1.077	R	429.3

30

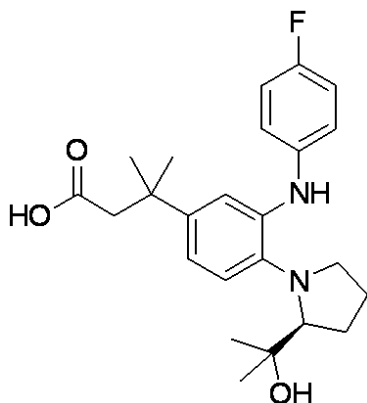
40

【1244】

実施例 807

50

(S) - 3 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシ
 プロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - メチルブタン酸
 【化 3 2 0】



10

807A. (S) - メチル 3 - (4 - (2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピ
 ロリジン - 1 - イル) - 3 - ニトロフェニル) - 3 - メチルブタノエート

N - メチル - 2 - ピロリジン (8 . 0 m L) 中の 1 F (0 . 6 5 g 、 2 . 5 5 m m o l)
) および (S) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (0 . 3 9 5 g 、
 3 . 0 6 m m o l) の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 3 3 4 m l 、
 7 . 6 4 m m o l) を加えた。120℃で16時間攪拌した後に、反応混合物を、室温に
 冷却して、ジエチルエーテルで希釈して、有機層を、10% AcOH 水溶液、10% Na
 HCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥して
 、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィーを行い (EtOAc / ヘキ
 サンで溶出した) 、807A (橙色の固体、0 . 8 g 、2 . 0 3 7 m m o l 、80% 収率)
) を得た。LC - MS 分析 (C₁₉H₂₈N₂O₅ として) ; 理論値 : 364 . 436 ;
 実測値 : 365 . 2 ([M+H]⁺) ; T_r = 2 . 977 分 (方法 U) 。

20

【1245】

807B. (S) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシプロパン -
 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - メチルブタノエート

メチル 807A (0 . 8 g 、2 . 1 9 5 m m o l) / 酢酸エチル (40 m l) の溶液を
 、密封可能なパール水素化用フラスコに入れた。この溶液を連続的に排気して、窒素ガス
 でパージした。これに、10% パラジウム炭素 (0 . 1 1 7 g 、0 . 1 1 0 m m o l) を
 、窒素雰囲気下にて加えた。反応混合物を、水素雰囲気下 (40 p s i) において、室温
 で16時間攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) パッドに通して濾過して、パ
 ッド上の残渣を、完全に MeOH (3 × 20 m l) ですすいだ。濾液を合わせて、減圧下
 で濃縮して、807B (褐色の固体、0 . 6 g 、1 . 6 3 3 m m o l 、74 . 4 % 収率)
) を得た。LC - MS 分析 (C₁₉H₃₀N₂O₃ として) ; 理論値 : 334 . 453 ; 実
 測値 : 335 . 2 ([M+H]⁺) ; T_r = 3 . 014 分 (方法 N) 。

30

【1246】

807C. (S) - メチル 3 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (2
 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - メチ
 ルブタノエート

脱気したジオキサン (2 . 0 m L) 中の 807B (50 m g 、0 . 1 4 9 m m o l) 、
 1 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼン (28 . 8 m g 、0 . 1 6 4 m m o l) 、Cs₂CO₃
 (146 m g 、0 . 4 4 8 m m o l) およびキサントホス (17 . 30 m g 、0 . 0 3
 0 m m o l) の懸濁液に、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (8 . 60 m g 、
 0 . 0 1 5 m m o l) を加えた。混合物を110℃で予め加熱した湯浴中に静置して、そ
 れを18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して、メタノール (10 m l) で希釈し
 、セライト (登録商標) パッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、807C (50 m g 、
 0 . 1 1 7 m m o l 、78% 収率) を得た。LC - MS 分析 (C₂₅H₃₃F

40

50

N_2O_3 として)；理論値：428.540；実測値：429.6 ($[\text{M}+\text{H}]$)； $T_r = 0.77$ 分(方法AA)。

【1247】

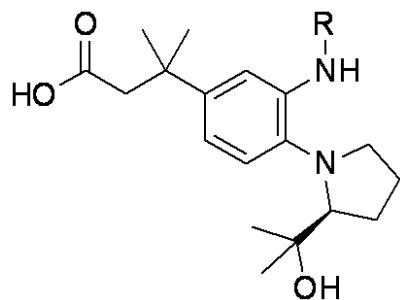
実施例807. (S)-3-(3-(4-フルオロフェニル)アミノ)-4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-3-メチルブタン酸

テトラヒドロフラン(1.0ml)およびMeOH(1.0ml)中の807C(50mg、0.117mmol)の溶液を、水酸化リチウム(8.38mg、0.350mmol)/水(1.000ml)で処理して、反応を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、固体クエン酸を用いてpH~3.5に酸性にした。水層を水(5ml)で希釈して、酢酸エチル(2×5.0mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(5.0mL)およびブライン(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LC/MSにより精製して、実施例807(6.7mg、0.015mmol、13.0%収率)を得た。LC-MS分析($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3$ として)；理論値：414.513；実測値：415.2 ($[\text{M}+\text{H}]$)； $T_r = 1.548$ 分(方法T)。 ^1H NMR(400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.90(s、1H)、7.05-7.22(m、6H)、6.79(dd、 $J = 1.60, 8.40$ Hz、1H)、4.17(s、1H)、3.64(t、 $J = \text{Hz}$ 、1H)、2.45-2.50(m、2H)、1.63-2.08(m、6H)、1.32(s、3H)、1.30(s、3H)、0.96(s、3H)、0.88(s、3H)(注：1つの多重項-CHは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

【1248】

実施例808および809

【化321】



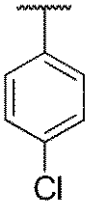
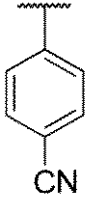
実施例808および809を、実施例807の合成について記載した手順に従って、807Bおよび対応するハライドから製造した。

10

20

30

【表 175】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
808	(S)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.728	R	431.2
809	(S)-3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-3-メチルブタン酸		1.521	R	422.2

10

【1249】

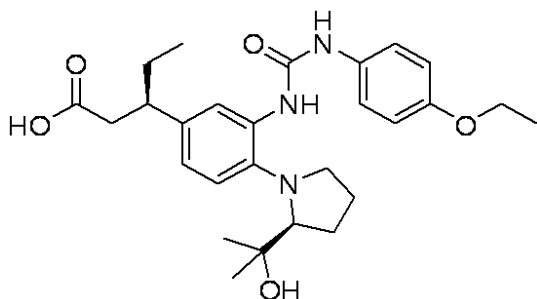
実施例 810

(ジアステレオマー1)

3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

20

【化 322】



30

810A. 2-(4-フルオロフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン

密封管内で、トルエン(100 mL)中の1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(10 g、57.1 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコレート)ジボロン(19.36 g、86 mmol)および酢酸カリウム(16.82 g、171 mmol)を、アルゴンで20分間パージした。これに、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物(1.400 g、1.714 mmol)を加えて、アルゴンで5分間パージした。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、それをセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、ジクロロメタン(3×40 mL)ですすいで、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをジクロロメタン(50 mL)および水(50 mL)で希釈して、DCM層を分離した。水層をDCM(2×50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、810A(オフホワイト色の固体、10 g、48.1 mmol、84%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) δ 7.78(q、J=6.60 Hz、2H)、7.03(t、J=9.00 Hz、2H)、3.76(s、4H)、1.02(s、6H)。

40

【1250】

810B. メチル 3-(4-フルオロフェニル)ペンタノエート

密封管内で、1,4-ジオキサン(60 mL)を、アルゴンで15分間パージした。(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.

50

230 g、0.370 mmol) およびクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー(0.098 g、0.252 mmol)を、反応混合物に加えて、それを30分間アルゴンでパージした。これに、810A(3.5 g、16.82 mmol)、(E)-メチルペンター-2-エノエート(2.304 g、20.19 mmol)および水酸化ナトリウム(15.14 mL、15.14 mmol)を加えて、反応混合物を、アルゴンで10分間パージした。反応混合物を、50℃で18時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸(0.2 mL)でクエンチして、それを5分間攪拌した後、それを酢酸エチルと水の間に分液処理した。水層を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、810B(無色液体、3.5 g、16.65 mmol、99%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) δ 7.11–7.16 (m、2H)、6.94–7.10 (m、2H)、3.57 (s、3H)、2.94–3.04 (m、1H)、2.49–2.65 (m、2H)、1.61–1.74 (m、2H)、0.78 (t、J=7.50 Hz、3H)。

【1251】

810C. メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

攪拌した濃H₂SO₄(90 mL、1688 mmol)の溶液に、3℃で、810B(3.5 g、16.65 mmol)、次いで硝酸カリウム(2.020 g、19.98 mmol)を、ほぼ均等量にて2つに分けて、これら各々を約4分間あけて加えた。この反応液を、ゆっくりと、クラッシュアイス/水中に注ぎ入れて、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、810C(黄色液体、3.0 g、11.75 mmol、70.6%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 7.88 (q、J=2.40 Hz、1H)、7.45–7.48 (m、1H)、7.20–7.26 (m、1H)、3.57 (s、3H)、3.08–3.12 (m、1H)、2.67–2.73 (m、1H)、2.53–2.59 (m、1H)、1.58–1.79 (m、2H)、0.82 (t、J=7.50 Hz、3H)。

【1252】

810D. メチル 3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

810C(1.5 g、5.88 mmol)/NMP(10 mL)の溶液に、DIPEA(3.08 mL、17.63 mmol)、次いで(S)-2-(ピロリジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.911 g、7.05 mmol)を加えた。反応混合物を、120℃で加熱して、終夜攪拌した。LCMSは、反応の完了を示した。反応混合物を、室温に冷却して、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を、10% AcOH水溶液、10% NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層を合わせて、Na₂SO₄上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、810D(橙色の液体、1.5 g、4.07 mmol、69.2%収率)を得た。LC-MS分析(C₁₉H₂₈N₂O₅として)；理論値：364.436；実測値：365.2([M+H])；T_r=2.994分(方法U)。

【1253】

810E. メチル 3-(3-アミノ-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

810D(1.5 g、4.12 mmol)/酢酸エチル(60.0 mL)の溶液を、密封可能なパール水素化用フラスコに入れた。この溶液を連続的に排気して、窒素ガスでパージした。これに10%パラジウム炭素(0.219 g、0.206 mmol)を、窒素雰囲気下にて加えた。反応混合物を、水素雰囲気(40 psi)下に室温で3時間攪拌した。反応混合物を、セライト(登録商標)パッドに通して濾過して、パッド上の残渣を、MeOH(3×50 mL)で完全にすすいだ。濾液を合わせて、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、810E(ジアステレオマー混合物)を得

10

20

30

40

50

た。LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.453 ; 実測値 : 335.2 ([M+H]) ; $T_r = 2.735$ 分 (方法U)。

ジアステレオマー混合物 810E (方法DH) のキラル分割により、ジアステレオマー 1 ; $T_r = 6.49$ 分 (方法CM)、ジアステレオマー 2 ; $T_r = 11.67$ 分 (方法DH) を得た。

810E ジアステレオマー 1 (褐色の半固形物、0.6g、1.794mmol、43.6%収率) : LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.453 ; 実測値 : 335.2 ([M+H]) ; $T_r = 2.735$ 分 (方法U)。

810E ジアステレオマー 2 (褐色の半固形物、0.7g、2.072mmol、50.3%収率) : LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.453 ; 実測値 : 335.2 ([M+H]) ; $T_r = 2.735$ 分 (方法U)。

10

【1254】

810F. メチル 3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

810E ジアステレオマー 1 (15mg、0.045mmol) / THF (0.5mL) の溶液に、1-エトキシ-4-イソシアナトベンゼン (8.05mg、0.049mmol) を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた固体を、ヘキサン (2×3mL) で洗浄し、真空乾燥させて、810Fを得た。LC-MS分析 ($C_{28}H_{39}N_3O_5$ として) ; 理論値 : 497.63 ; 実測値 : 498.4 ([M+H]) ; $T_r = 2.287$ 分 (方法CZ)。

20

【1255】

実施例 810. 3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

テトラヒドロフラン (0.5mL)、MeOH (0.5mL) および水 (0.5mL) の混合物中の 810F 粗製品の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (8.59mg、0.165mmol) を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、pH~6.5に固体クエン酸を用いて酸性にした。この水層を水 (5mL) で希釈して、酢酸エチル (2×5.0mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (5.0mL) およびブライン (5.0mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LCMSにより精製して、実施例 810 (14mg、0.028mmol、96.5%) を得た。LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_5$ として) ; 理論値 : 483.60 ; 実測値 : 484.3 ([M+H]) ; $T_r = 1.603$ 分 (方法R)。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 9.10 (s、1H)、8.20 (s、1H)、7.98 (s、1H)、7.38 (d、 $J = 2.00$ Hz、2H)、7.21-7.38 (m、2H)、6.86-7.37 (m、4H)、3.97-4.05 (m、2H)、2.80-2.90 (m、2H)、2.30-2.57 (m、2H)、1.31-2.08 (m、8H)、1.22-1.40 (m、3H)、0.74 (s、3H)、0.72 (s、3H)、0.70 (t、 $J = 7.20$ Hz、3H)。

30

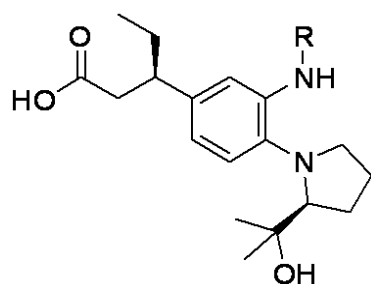
40

【1256】

実施例 811-815

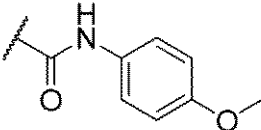
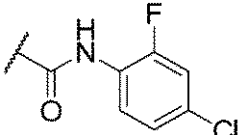
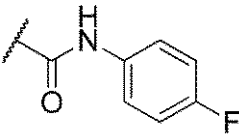
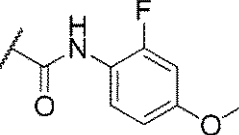
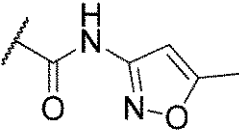
(ジアステレオマー 1)

【化 3 2 3】



実施例 8 1 1 - 8 1 4 を、実施例 8 1 0 の合成について記載した手順に従って、8 1 0 E ジアステレオマー 1 および対応するイソシアネートから製造した。実施例 8 1 5 を、実施例 7 6 7 の合成について記載した手順に従って、8 1 0 E ジアステレオマー 1 および対応するアミンから製造した。

【表 176】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
811	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.474	R	470.3
812	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.750	R	492.1
813	3-(3-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.575	O	458.3
814	3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.531	O	488.3
815	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.438	O	445.3

10

20

30

40

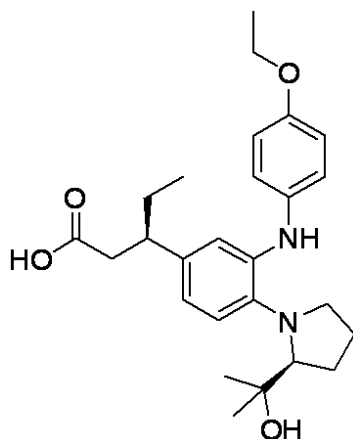
【1257】

実施例 816

(ジアステレオマー1)

3-(3-((4-エトキシフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

【化 3 2 4】



10

816A. メチル 3- (3- ((4-エトキシフェニル) アミノ) -4- ((S) -2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル) ペンタノエート

1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 中の 810E ジアステレオマー 1 (20 mg、0.060 mmol)、1-ブロモ-4-エトキシベンゼン (15.63 mg、0.103 mmol)、キサントホス (6.92 mg、0.012 mmol) および Cs_2CO_3 (58.5 mg、0.179 mmol) の混合物を、室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (3.44 mg、5.98 μmol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して 5 分間泡立てた。反応混合物を密封して、110 °C で 12 時間、予め加熱した油浴中に静置した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、816A を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 454.60 ; 実測値 : 455.4 ([M+H]) ; $T_r = 2.201$ 分 (方法 CZ)。

20

【1258】

30

実施例 816. 3- (3- ((4-エトキシフェニル) アミノ) -4- ((S) -2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸

816A (粗製混合物) テトラヒドロフラン (0.5 mL)、MeOH (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (11.46 mg、0.478 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、pH ~ 6.5 に固体クエン酸を用いて酸性にした。この水層を水 (5 mL) で希釈して、酢酸エチル (2 × 5.0 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (5.0 mL) およびブライン (5.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LCMS により精製して、実施例 816 を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 440.58 ; 実測値 : 441.3 ([M+H]) ; $T_r = 1.593$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.00 (s、1H)、7.21 (s、1H)、7.04 (d、J = 8.40 Hz、2H)、6.87 (d、J = 0.80 Hz、2H)、6.81-6.86 (m、2H)、4.00 (m、2H)、3.45-3.47 (m、2H)、2.33-2.74 (m、6H)、1.83-2.08 (m、4H)、1.30-1.57 (m、2H)、1.24 (t、J = 4.80 Hz、3H)、0.98 (s、3H)、0.89 (s、3H)、0.70 (t、J = 7.20 Hz、3H)。

40

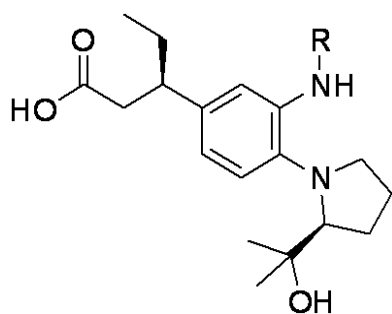
【1259】

実施例 817-829

50

(ジアステレオマー 1)

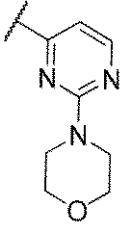
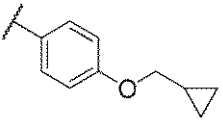
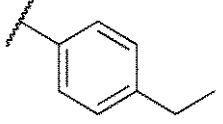
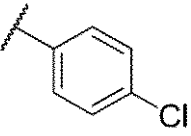
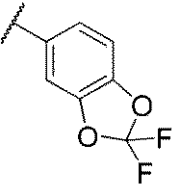
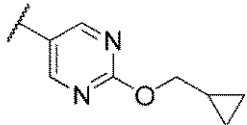
【化 3 2 5】



10

実施例 8 1 7 - 8 2 9 を、実施例 8 1 6 の合成について記載した手順に従って、8 1 0 E ジアステレオマー 1 および対応するハライドから製造した。

【表 177】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
817	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-((2-モルホリノピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.480	O	484.3
818	3-(3-((4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.066	O	467.3
819	3-(3-((4-エチルフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.097	O	425.3
820	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.638	R	431.2
821	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.076	O	477.2
822	3-(3-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.654	O	469.3

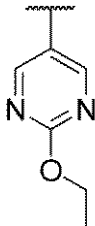
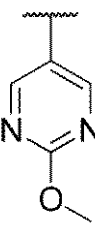
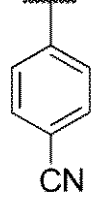
10

20

30

40

【表 178】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
823	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.418	R	443.3
824	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.390	R	429.2
825	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.253	R	422.3

10

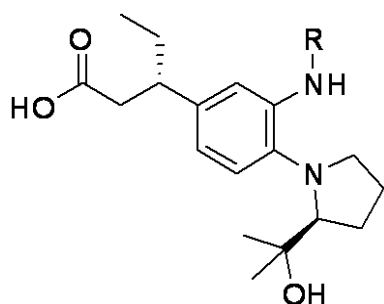
20

【1260】

実施例 826-831

(ジアステレオマー2)

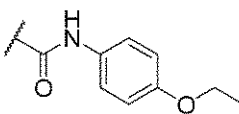
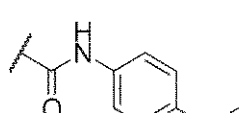
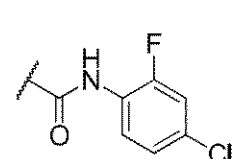
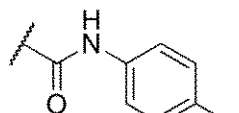
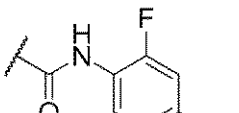
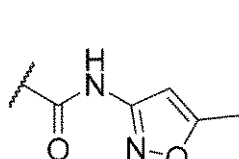
【化326】



30

実施例 826-831を、実施例 810の合成について記載した手順に従って、810 E ジアステレオマー2および対応するイソシアネートから製造した。

【表 179】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
826	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.445	R	484.3
827	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.310	R	470.3
828	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.593	R	492.2
829	3-(3-(3-(4-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.449	O	458.3
830	3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.420	O	488.3
831	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.331	O	445.3

10

20

30

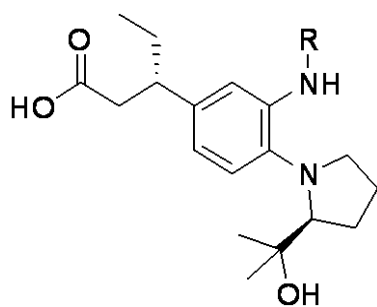
40

【1261】

実施例 832-841

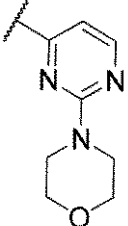
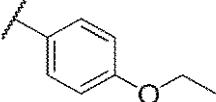
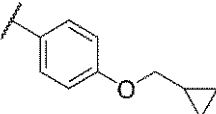
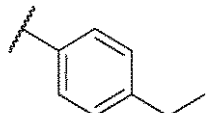
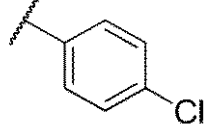
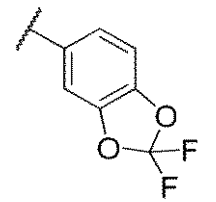
(ジステレオマー2)

【化 3 2 7】



実施例 8 3 2－8 4 1 を、実施例 8 1 6 の合成について記載した手順に従って、8 1 0 10
E ジアステレオマー 2 および対応するハライドから製造した。

【表 180】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
832	3-(4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-((2-モルホリノピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.400	O	484.3
833	3-(3-((4-エトキシフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.831	O	441.3
834	3-(3-((4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.568	R	467.3
835	3-(3-((4-エチルフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.563	R	425.3
836	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		1.911	O	431.2
837	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((S)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸		2.018	O	477.2

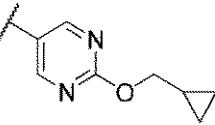
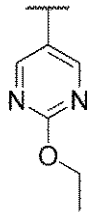
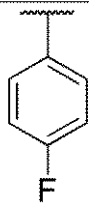
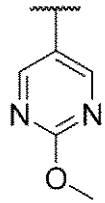
10

20

30

40

【表 181】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
838	3- (3- ((2- (シクロプロ ピルメトキシ) ピリミジン-5- イル) アミノ) -4- ((S)- 2- (2-ヒドロキシプロパン- 2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸		1.631	O	469.3
839	3- (3- ((2-エトキシピリ ミジン-5-イル) アミノ) -4- - ((S)-2- (2-ヒドロキシ シプロパン-2-イル) ピロリジ ン-1-イル) フェニル) ペンタ ン酸		1.191	R	443.3
840	3- (3- ((4-フルオロフェ ニル) アミノ) -4- ((S)- 2- (2-ヒドロキシプロパン- 2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸		1.320	R	415.3
841	3- (4- ((S)-2- (2- ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) -3- ((2- メトキシピリミジン-5- イル) アミノ) フェニル) ペンタ ン酸		1.236	O	429.3

10

20

30

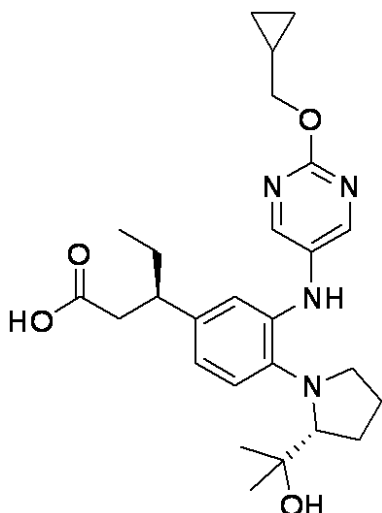
【1262】

実施例 842

(ジアステレオマー 4)

3- (3- ((2- (シクロプロピルメトキシ) ピリミジン-5-イル) アミノ) -4-
 ((R)-2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) フェニル
) ペンタン酸

【化 3 2 8】



10

842A. メチル 3-(3-(2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 中の 774D ジアステレオマー 2 (30 mg, 0.090 mmol)、5-ブロモ-2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン (22.60 mg, 0.099 mmol)、キサントホス (10.38 mg, 0.018 mmol) および Cs_2CO_3 (88 mg, 0.269 mmol) の混合物を室温で攪拌した。アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (5.16 mg, 8.97 μmol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。反応混合物を密封して、110℃で12時間、予め加熱した油浴中に静置した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (15 mL) および水 (15 mL) の混合物中に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、842A (黄色固体、30 mg, 0.062 mmol, 69.3% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 482.615 ; 実測値 : 483.6 ([M+H]) ; $T_r = 1.60$ 分 (方法AY)。

20

30

【1263】

実施例 842. 3-(3-(2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

テトラヒドロフラン (0.5 mL)、MeOH (0.5 mL) および水 (0.5 mL) の混合物中の 842A (0.02 g, 0.041 mmol) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (3.07 mg, 0.128 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。そうして得られた水性残渣を、固体クエン酸を用いて pH ~ 6.5 に酸性にした。この水層を水 (5 mL) で希釈して、酢酸エチル (2×5.0 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (5.0 mL) およびブライン (5.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 LC/MS により精製して、実施例 842 (0.005 g, 0.010 mmol, 25% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 468.588 ; 実測値 : 469.3 ([M+H]) ; $T_r = 1.708$ 分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.14 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 1.60 Hz, 1H)、6.61 (dd, J = 1.60、8.00 Hz, 1H)、4.09 (d, J = 7.20 Hz, 2H)、3.50-3

40

50

． 60 (m、1 H)、3.15–3.20 (m、1 H)、2.70–2.80 (m、1 H)、2.50–2.60 (m、3 H)、2.35–2.45 (m、1 H)、1.92–1.96 (m、2 H)、1.35–1.90 (m、4 H)、1.23–1.25 (m、1 H)、0.65 (s、3 H)、0.85 (s、3 H)、0.69 (t、J = 7.60 Hz、3 H)、0.54–0.57 (m、2 H)、0.33–0.35 (m、2 H)。

【1264】

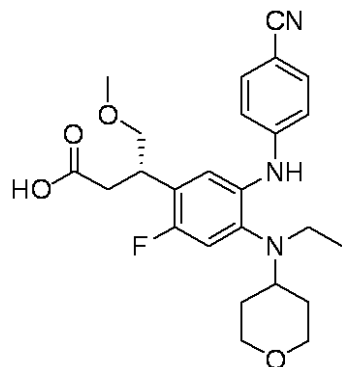
実施例 843

(エナンチオマー 1)

3-(5-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

10

【化329】



20

843A. N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

MeOH (100 mL) およびテトラヒドロフラン (50 mL) 中の 4 Å 粉末モレキュラ・シーブスおよびジヒドロ-2H-ピラン-4 (3 H)-オン (27.8 mL、300 mmol) の攪拌懸濁液に、2 M エタンアミン/テトラヒドロフラン (150 mL、300 mmol) を滴加した。上記反応混合物を、終夜室温で攪拌した。反応混合物を、0–5 °C で冷却して、次いで水素化ホウ素ナトリウム (22.67 g、599 mmol) を、20 分間滴加して、6 時間室温で攪拌した。反応混合物を、10 % NaHCO₃ 溶液 (300 mL) でクエンチして、減圧下で濃縮して、揮発性物質を除去した。上記反応混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈して、セライト (登録商標) ベッドに通して濾過して、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。水層を分離して、酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、完全に減圧下で濃縮して、粗製 843A (黄色液体、26 g、199 mmol、66.5 % 収率) を得て、さらなる精製をせずに次工程に使用した。LC-MS 分析 (C₇H₁₅NO として) ; 理論値 : 129.11 ; 実測値 : 130.12 ([M+H]⁺) ; Tr = 0.359 分 (方法 U)。

30

【1265】

843B. N-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

1-ブromo-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (8.0 g、33.6 mmol) / N-メチル-2-ピロリドン (32 mL) の攪拌した溶液に、843A (4.34 g、33.6 mmol) およびジエチルイソプロピルエチルアミン (17.61 mL、101 mmol) を加えた。反応混合物を、110 °C で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を、次いで酢酸エチル (300 mL) で希釈して、10 % ブライン溶液 (4 × 75 mL) で洗浄した。水層を、酢酸エチル (100 mL) で逆抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、843B (橙色の固体、6.5 g、18.35 mmol、54.6 % 収率) を得た。LC-MS 分析 (C₁₃H₁₆BrFN₂O₃ として) ; 理論値 : 347.18 ; 実測値 : 348.18 ([M+H]⁺) ; Tr = 3.42 分 (方法 U)。

40

50

【1266】

843C. N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

843B (4.0 g、11.52 mmol) / ジオキサン (80 mL) の攪拌した溶液に、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン) (5.21 g、23.04 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を、10分間アルゴンでパージした。次いで、酢酸カリウム (5.09 g、51.8 mmol) および 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.283 g、0.346 mmol) を加えた。反応混合物を密封して、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して、酢酸エチル (300 mL) で希釈して、10%ブライン溶液 (3×100 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、843C (褐色の液体、4.3 g、8.48 mmol、73.6%収率) を得た。LC-MS分析 ($C_{18}H_{26}BFN_2O_5$ として) ; 理論値: 380.21; 実測値: 381.21 (M+H); Tr = 2.17分 (方法U)。

10

【1267】

843D. メチル 4-メトキシブタ-2-エノエート

メチル 4-ブロモブタ-2-エノエート (13.12 mL、112 mmol) / メタノール (100 mL) の攪拌した溶液に、酸化銀 (20.71 g、89 mmol) を加えて、終夜室温で攪拌した。次いで、反応混合物を、ジクロロメタン (150 mL) で希釈して、濾過した。フィルターケーキを、ジクロロメタン (100 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、843D (黄色液体、8 g、61.5 mmol、55.0%収率) を黄色液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 6.86-6.94 (m、1H)、5.96-6.03 (m、1H)、4.07-4.09 (m、2H)、3.67 (s、3H)、3.31 (d、J = 11.60 Hz、3H)。

20

【1268】

843E. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

30

843C (2.15 g、5.65 mmol) / ジオキサン (6 mL) の攪拌した溶液に、843D (2.208 g、16.96 mmol)、1N 水酸化ナトリウム (5.09 mL、5.09 mmol) および (R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.176 g、0.283 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を、アルゴンで10分間パージして、クロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー (0.066 g、0.170 mmol) を加えた。上記反応混合物を密封して、45分間50℃で攪拌した。反応混合物を室温に冷却して、酢酸エチル (100 mL) で希釈して、10%ブライン溶液 (4×20 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下で完全に濃縮して、粗製物質を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、843E (橙色の液体、360 mg、0.813 mmol、14.38%収率) を得た。LC-MS分析 ($C_{19}H_{27}FN_2O_6$ として) ; 理論値: 398.18; 実測値: 399.18 ([M+H]); Tr = 2.78分 (方法U)。

40

【1269】

843F. メチル 3-(5-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

843E (360 mg、0.904 mmol) / 酢酸エチル (4 mL) の攪拌した溶液に、10% Pd/C (120 mg、0.113 mmol) を加えて、水素ガスブラダー圧下に終夜室温で攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈して、セライト (登録商標) ベッドフィルターに通して濾過した。セライト (登録商標) ベッドフィル

50

ターを、酢酸エチル（50 mL）で洗浄した。濾液を合わせて、減圧下で濃縮して、843 F エナンチオマー混合物を得た。LC-MS 分析（ $C_{19}H_{29}FN_2O_4$ として）；理論値：368.18；実測値：369.18（M+H）；Tr = 2.44 分（方法 U）。

843 F エナンチオマー混合物（97：3）のキラル分割により、エナンチオマー 1；Tr = 7.72 分およびエナンチオマー 2；Tr = 7.04 分（方法 CO）を得た。

843 F エナンチオマー 1（褐色の液体、320 mg、0.799 mmol、88% 収率）；LC-MS 分析（ $C_{19}H_{29}FN_2O_4$ として）；理論値：368.18；実測値：369.18（[M+H]）；Tr = 2.44 分（方法 U）。

【1270】

843 G. メチル 3-（5-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-フルオロフェニル）-4-メトキシブタノエート

843 F エナンチオマー 1（50 mg、0.136 mmol）／ジオキサン（1 mL）の攪拌した溶液に、ジオキサン（1 mL）および炭酸セシウム（66.3 mg、0.204 mmol）中の 4-プロモベンズニトリル（29.6 mg、0.163 mmol）を加えた。反応混合物を、5 分間窒素でパージして、次いでキサントホス（7.85 mg、0.014 mmol）およびビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（3.90 mg、6.79 μ mol）を加えた。反応混合物を密封して、110℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却して、酢酸エチル（5 mL）で希釈して、10% ブライン溶液（2×5 mL）で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、減圧下で濃縮して、843 G（褐色のペースト状物質、50 mg、0.079 mmol、58.1% 収率）を得た。LC-MS 分析（ $C_{26}H_{32}FN_3O_4$ として）；理論値：469.54；実測値：470.54（[M+H]）；Tr = 3.07 分（方法 U）。

【1271】

実施例 843. 3-（5-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-フルオロフェニル）-4-メトキシブタン酸

MeOH（1 mL）およびテトラヒドロフラン（2 mL）中の 843 G（50 mg、0.106 mmol）の攪拌した溶液に、水酸化リチウム（10.20 mg、0.426 mmol）を加えて、終夜室温で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、水（5 mL）で希釈して、固体クエン酸を用いて酸性に（pH ~ 4）した。水層を酢酸エチル（10 mL）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、完全に減圧下で濃縮した。粗製残渣を、分取 HPLC により精製して、実施例 843（11.6 mg、0.024 mmol、22.72% 収率）得た。LC-MS 分析（ $C_{25}H_{30}FN_3O_4$ として）；理論値：455.22；実測値：456.22（[M+H]）；Tr = 1.30 分（方法 O）。¹H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 7.93（s、1H）、7.51（d、J = 8.80 Hz、2H）、7.16（d、J = 8.00 Hz、1H）、6.98（d、J = 12.40 Hz、1H）、6.90（d、J = 8.40 Hz、2H）、3.76（d、J = 10.80 Hz、2H）、3.22（s、3H）、2.97-3.02（m、5H）、2.62-2.67（m、2H）、1.42-1.51（m、4H）、0.84（t、J = 7.20 Hz、3H）（注：3H は、水のピークの下に埋もれていた）。

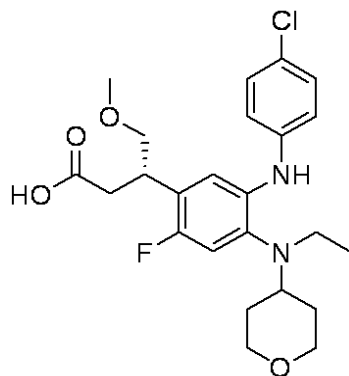
【1272】

実施例 844

（エナンチオマー 1）

3-（5-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（エチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-2-フルオロフェニル）-4-メトキシブタン酸

【化 3 3 0】



10

844A. メチル 3-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

844Aを、843Gの合成について記載した手順に従って、843Fエナンチオマー1および1-ブロモ-4-クロロベンゼンから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{32}ClFN_2O_4$ として)；理論値：478.20；実測値；479.20(M+H)；Tr=3.57分(方法U)。

【1273】

実施例844. 3-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

20

844A(30mg、0.063mmol)/MeOH(1ml)およびテトラヒドロフラン(2ml)の攪拌した溶液に、水酸化リチウム(6.00mg、0.251mmol)/水(1ml)を加えて、終夜室温で攪拌した。反応混合物を、完全に濃縮して、水(5ml)で希釈して、固体クエン酸を用いて酸性に(pH~4)した。水層を酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、完全に減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製化合物を、分取HPLCにより精製して、実施例844(9.5mg、0.020mmol、19.37%収率)を得た。LC-MS分析($C_{25}H_{30}FN_3O_4$ として)；理論値：473.21；実測値：474.21(M+H)；Tr=1.64分(方法O)。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 7.18-7.22(m、3H)、7.10(d、J=8.00Hz、1H)、6.97-7.00(m、3H)、3.77-3.79(m、2H)、3.22(s、3H)、3.07-3.12(m、3H)、2.94-2.99(m、2H)、2.61-2.67(m、2H)、1.56-1.59(m、2H)、1.42-1.44(m、2H)、0.82(t、J=6.80Hz、3H)(注：1HはDMSOの下に隠れており、2Hは水のピーク下に埋もれていた)。

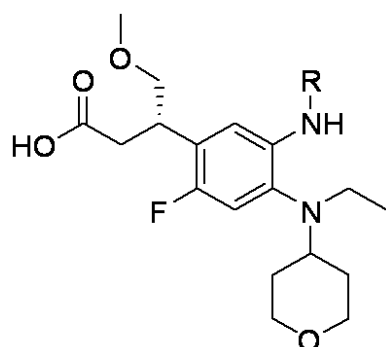
30

【1274】

実施例845-847
(エナンチオマー1)

40

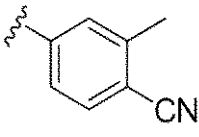
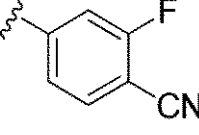
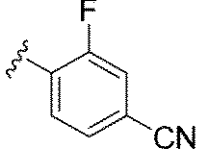
【化 3 3 1】



50

実施例 845-847 を、実施例 843 の合成について記載した手順に従って、843 F エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 182】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
845	3-(5-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		1.66	O	470
846	3-(5-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		1.64	R	474
847	3-(5-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		1.41	O	474

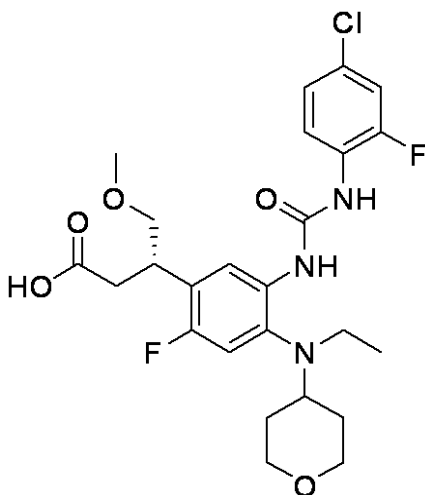
【1275】

実施例 848

(エナンチオマー 1)

3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 332】



848A. メチル 3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

843Fエナンチオマー1 (30mg、0.081mmol) / テトラヒドロフラン (4ml) の攪拌した溶液に、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン (16.76mg、0.098mmol) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応物質を、酢酸エチル (10mL) で希釈して、ブライン溶液 (2×10mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下で濃縮して、848A (30mg、0.055mmol、68.18%収率) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_5$ として) ; 理論値: 539.2; 実測値: 540.2 (M+H); Tr = 3.23分 (方法O)。

【1276】

実施例848. 3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

848A (30mg、0.056mmol) / MeOH (1ml) およびテトラヒドロフラン (2ml) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (5.32mg、0.222mmol) / 水 (1ml) を加えた。得られた混合物を、終夜室温で攪拌した。反応混合物を濃縮して、完全に、水 (5ml) で希釈して、固体クエン酸を用いて酸性に (pH~4) した。水層を酢酸エチル (10ml) で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、完全に減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製化合物を、分取HPLCにより精製して、実施例848 (16.1mg、0.030mmol、54.5%収率) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{30}FN_3O_4$ として) ; 理論値: 525.18; 実測値: 526.2 (M+H); Tr = 1.67分 (方法O)。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 9.50 (s、1H)、8.73 (s、1H)、8.08-8.17 (m、2H)、7.43-7.46 (m、1H)、7.22 (d、J=8.80Hz、1H)、7.06 (d、J=11.60Hz、1H)、3.82-3.84 (m、2H)、3.22 (s、3H)、2.95-2.99 (m、3H)、2.61-2.67 (m、3H)、2.41-2.43 (m、1H)、1.69-1.71 (m、2H)、1.36-1.44 (m、2H)、0.81 (t、J=6.80Hz、3H) (注: 3Hは水分のピークの下に埋もれていた)。

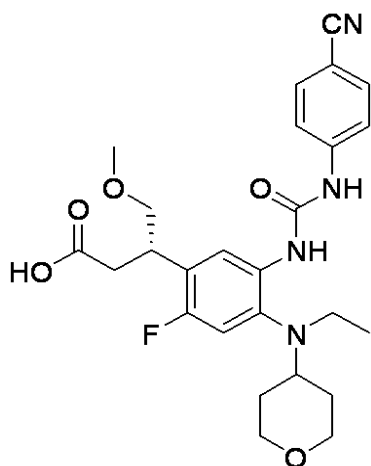
【1277】

実施例849

(エナンチオマー1)

3-(5-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化333】



849A. メチル 3-(5-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

849Aを、848Aの合成について記載した手順に従って、843Fエナンチオマー1および4-イソシアナトベンゾニトリルから製造した。

【1278】

849. 3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

849A (35 mg、0.068 mmol) / MeOH (1 ml) およびテトラヒドロフラン (2 ml) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (6.54 mg、0.273 mmol) を加えた。得られた混合物を、終夜室温で攪拌した。反応混合物を完全に濃縮して、水 (5 ml) で希釈して、固体クエン酸を用いて (pH ~ 4) 酸性にした。水層を酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下にて完全に濃縮した。粗製化合物を、分取HPLCにより精製して、実施例849 (16.1 mg、0.030 mmol、54.5%収率) を得た。LC-MS分析 (C₂₆H₃₁FN₄O₅として) ; 理論値: 498.22; 実測値: 499.22 (M+H); Tr = 1.19分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.10 (s、1H)、8.13 (d、J = 8.00 Hz、1H)、7.66-7.74 (m、4H)、7.10 (d、J = 11.60 Hz、1H)、3.81-3.83 (m、1H)、3.44-3.45 (m、2H)、3.17-3.26 (m、5H)、2.96-3.01 (m、3H)、2.63-2.69 (m、1H)、2.47-2.51 (m、1H)、1.69-1.72 (m、2H)、1.37-1.41 (m、2H)、0.80 (t、J = 6.80 Hz、3H) (注: 3Hは水分ピークの下に埋もれていた)。

10

20

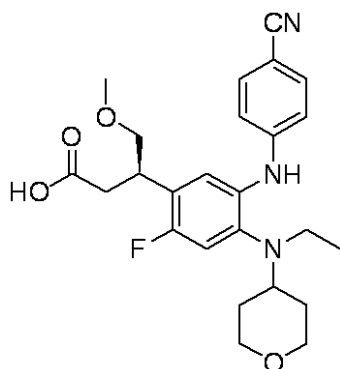
【1279】

実施例850

(エナンチオマー2)

3-(5-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化334】



30

850A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

843C (2.15 g、5.65 mmol) / ジオキサン (6 mL) の攪拌した溶液に、843D (2.208 g、16.96 mmol)、1N 水酸化ナトリウム (5.09 ml、5.09 mmol) および (S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.176 g、0.283 mmol) を加えて、次いで反応混合物を、アルゴンガスで10分間パージして、次いでクロロビス(エチレン)ロジウム(I)ダイマー (0.066 g、0.170 mmol) を加えた。上記反応混合物を密封して、45分間50℃で攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (200 ml) で希釈して、10%ブライン溶液 (4×75 ml) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、完全に減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。得られた粗製を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、850A (橙色の液体、400 mg、0.914 mmol、16.16%収率) を得た。LC-MS分析 (C₁₉H₂₉FN₂

40

50

O₄として) ; 理論値 : 398.18 ; 実測値 : 399.18 (M+H) ; Tr = 3.09分 (方法U)。

【1280】

850B. メチル 3-(5-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

850B (エナンチオマー混合物) を、843Fの合成について記載した手順に従って850Aから製造した。LC-MS分析 (C₁₉H₂₉FN₂O₄として) ; 理論値 : 368.21 ; 実測値 : 369.12 (M+H) ; Tr = 3.12分 (方法U)。

850Bエナンチオマー混合物 (20:80) のキラル分割により、エナンチオマー1 ; Tr = 7.79分およびエナンチオマー2 ; Tr = 7.11分 (方法CO) を得た。

850Bエナンチオマー2 : LC-MS分析 (C₁₉H₂₉FN₂O₄として) ; 理論値 : 368.21 ; 実測値 : 369.12 (M+H) ; Tr = 2.57分 (方法U)。

【1281】

850C. メチル 3-(5-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

850Cを、843Gの合成について記載した手順に従って850Bエナンチオマー2から製造した。LC-MS分析 (C₂₆H₃₂FN₃O₄として) ; 理論値 : 469.23 ; 実測値 : 470.23 (M+H) ; Tr = 3.12分 (方法CP)。

【1282】

実施例850. 3-(5-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

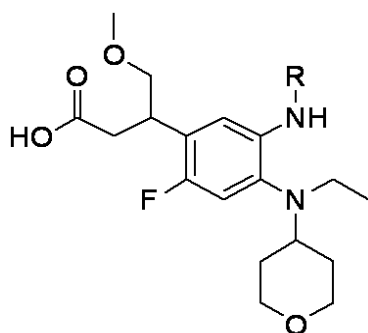
実施例850を、実施例843の合成について記載した手順に従って850Cから製造した。LC-MS分析 (C₂₅H₃₀FN₃O₄として) ; 理論値 : 455.22 ; 実測値 : 456.22 (M+H) ; Tr = 1.32分 (方法O)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 7.95 (s、1H)、7.51 (d、J = 8.80Hz、2H)、7.17 (d、J = 8.00Hz、1H)、6.99 (d、J = 12.40Hz、1H)、6.90 (d、J = 8.80Hz、2H)、3.77 (d、J = 10.80Hz、2H)、3.47-3.55 (m、2H)、3.23 (s、3H)、2.97-3.05 (m、6H)、2.63-2.69 (m、1H)、2.53-2.55 (m、1H)、1.45-1.52 (m、4H)、0.85 (t、J = 7.20Hz、3H)。

【1283】

実施例851-854

(エナンチオマー2)

【化335】



実施例851を、実施例844の合成について記載した手順に従って、850Bエナンチオマー2および対応するアリールハライドから製造した。

実施例852-854を、実施例843の合成について記載した手順に従って、850Bエナンチオマー2および対応するアリールハライドから製造した。

10

20

30

40

【表 183】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
851	3-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		1.89	O	465
852	3-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		1.67	O	470
853	3-(5-((4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		1.62	O	474
854	3-(5-((4-シアノ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		1.75	O	474

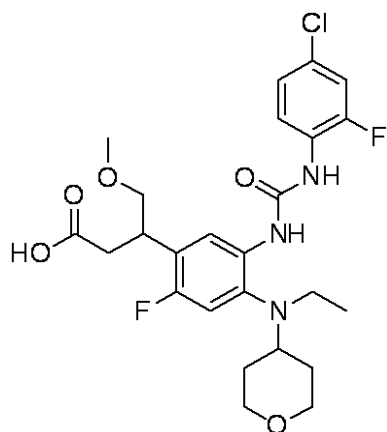
【1284】

実施例 855

(エナンチオマー 2)

3-(5-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 336】



855A. メチル 3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェ

10

20

30

40

50

ニル) - 4 - メトキシブタノエート

855Aを、848Aの合成について記載した手順に従って、850Bエナンチオマー2および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_5$ として)；理論値：539.2；実測値：540.2(M+H)；Tr=3.23分(方法U)。

【1285】

実施例855. 3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例855を、実施例848の合成について記載した手順に従って855Aから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{30}FN_3O_4$ として)；理論値：525.18；実測値：526.2(M+H)；Tr=1.41分(方法O)。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 10.10(s、1H)、8.13(d、J=8.00Hz、1H)、7.66-7.74(m、4H)、7.10(d、J=11.60Hz、1H)、3.81-3.83(m、1H)、3.44-3.45(m、2H)、3.17-3.26(m、5H)、2.96-3.01(m、3H)、2.63-2.69(m、1H)、2.47-2.51(m、1H)、1.69-1.72(m、2H)、1.37-1.41(m、2H)、0.80(t、J=6.80Hz、3H)(注：3Hは水分のピーク下に埋もれていた)。

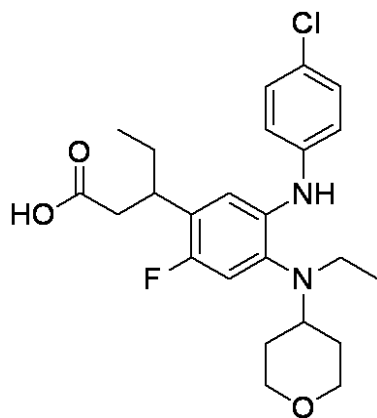
【1286】

実施例856

(エナンチオマー1)

3-(5-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化337】



856A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ペンタノエート

856Aを、843Eの合成について記載した手順により、843C、(E)-メチルペンタ-2-エノエートおよび(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{27}FN_2O_5$ として)；理論値：382.19；実測値：383.19(M+H)；Tr=2.78分(方法U)。

【1287】

856B. メチル 3-(5-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート

856Bを、843Fの合成について記載した手順に従って856Aから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{29}FN_2O_3$ として)；理論値：352.21；実測値：353.19(M+H)；Tr=2.78分(方法U)。856B；Tr=2.72(方法BJ)および(ee、94.74%)。

【1288】

856C. メチル 3-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート
 856Cを、843Gの合成について記載した手順に従って、856Bおよび1-ブromo-4-クロロベンゼンから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{32}ClFN_2O_3$ として)；理論値：462.20；実測値：463.20(M+H)；Tr=4.13分(方法U)。

【1289】

実施例856. 3-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸

10

実施例856を、実施例844Aからの実施例844の合成について記載した手順に従って、856Cから製造した。LC-MS分析($C_{24}H_{30}ClFN_2O_3$ として)；理論値：448.19；実測値：449.19(M+H)；Tr=1.92分(方法O)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 7.19-7.25(m、3H)、6.98-7.05(m、4H)、3.77-3.80(m、2H)、3.08-3.18(m、3H)、2.97-3.00(m、3H)、2.59-2.61(m、1H)、1.41-1.64(m、6H)、0.82(t、J=7.20Hz、3H)、0.76(t、J=7.20Hz、3H)(注：1Hは溶媒ピーク下に埋もれていた)。

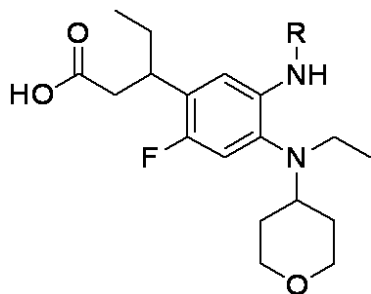
【1290】

実施例857-860

20

(エナンチオマー1)

【化338】



30

実施例857を、実施例843の合成について記載した手順に従って、856Bおよび対応するアリールハライドから製造した。

実施例858-860を、実施例844の合成について記載した手順に従って、856Bおよび対応するアリールハライドから製造した。

【表 184】

実施例 番号	名称	R	T, 分	方法	(M+H)
857	3-(5-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸		1.69	O	441
858	3-(5-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸		1.68	O	487
859	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.33	O	447
860	3-(5-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸		1.46	O	461

10

20

30

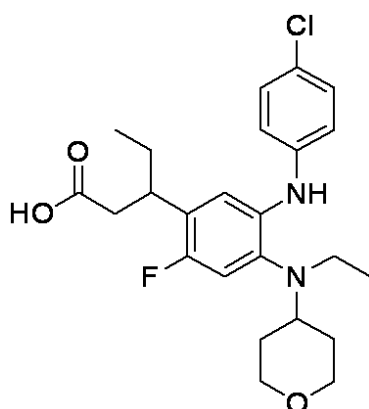
【 1 2 9 1 】

实施例 8 6 1

(エナンチオマー 2)

3-(5-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化 3 3 9】



40

50

861A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ペンタノエート

861Aを、850Aの合成について記載した手順により、843C、(E)-メチルペンター-2-エノエート)および(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{27}FN_2O_5$ として);理論値:382.19;実測値:383.19(M+H);Tr=3.12分(方法U)。

【1292】

861B. メチル 3-(5-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート

10

861Bを、843Fの合成について記載した手順に従って861Aから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{29}FN_2O_3$ として);理論値:352.21;実測値:353.19(M+H);Tr=2.67分(方法CQ)。キラル純度;ee=94.12%;Tr=3.3分(方法BJ)。

【1293】

861C. メチル 3-(5-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート

861Cを、843Gの合成について記載した手順に従って861Bから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{32}ClFN_2O_3$ として);理論値:462.20;実測値:463.20(M+H);Tr=4.18分(方法U)。

20

【1294】

実施例861. 3-(5-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸

実施例861を、実施例844Aから実施例844を合成するために記載した方法に従って、861Cから製造した。LC-MS分析($C_{24}H_{30}ClFN_2O_3$ として);理論値:448.19;実測値:449.19(M+H);Tr=1.92分(方法O)。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 7.18-7.24(m、3H)、6.95-6.99(m、4H)、3.78-3.81(m、2H)、3.05-3.17(m、6H)、2.53-2.59(m、1H)、1.43-1.64(m、6H)、0.83(t、J=7.20Hz、3H)、0.75(t、J=7.20Hz、3H)(注:1Hは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

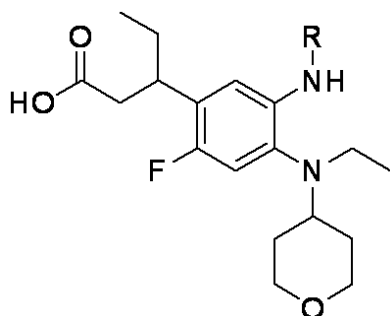
30

【1295】

実施例862-865

(エナンチオマー2)

【化340】

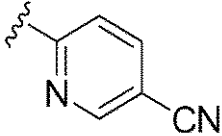
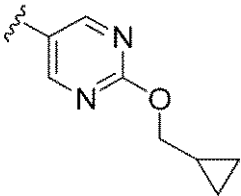
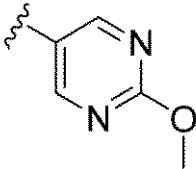
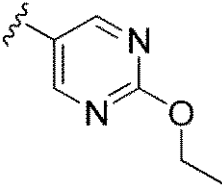


40

実施例862を、実施例843の合成について記載した手順に従って、中間体861Bおよび対応するアリールハライドから製造した。

実施例863-865を、実施例844の合成について記載した手順に従って、861Bおよび対応するアリールハライドから製造した。

【表 185】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方 法	(M+H)
862	3-(5-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸		1.42	O	441
863	3-(5-((2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸		1.63	O	487
864	3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-((2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.33	O	447
865	3-(5-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸		1.46	O	461

10

20

30

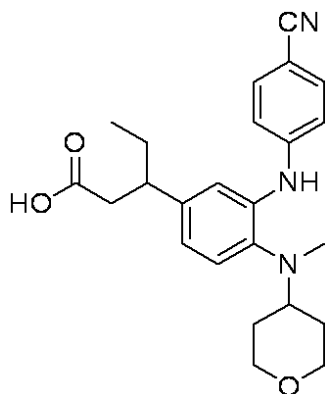
【1296】

実施例 866

(エナンチオマー 1)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 3 4 1】



10

866A. N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

4 Å 粉末モレキュラ・シーブスおよびジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(27.8 mL、300 mmol) / エタノール(300 mL) の攪拌した懸濁液に、テトラヒドロフラン(150 mL)を加えて、メタンアミン(180 mL、360 mmol)を滴加して、終夜室温で攪拌した。反応混合物を、0-5℃で冷却して、次いで水素化ホウ素ナトリウム(22.67 g、599 mmol)を、20分間にわたりロット毎に(lot wise)加えて、6時間室温で攪拌した。反応混合物を、10% NaHCO₃ 溶液(300 mL)を用いてクエンチして、減圧下で濃縮して、揮発性物質を除去した。上記反応混合物を酢酸エチル(300 mL)で希釈して、セライト(登録商標)ベッドフィルターを通して濾過した。セライト(登録商標)ベッドを、酢酸エチル(100 mL)で洗浄した。水層を分離して、酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、粗製866A(25 g、211 mmol、70.3%収率)を黄色液体として得て、これをさらなる精製をせずに次工程に使用した。LC-MS分析(C₆H₁₃NOとして)；理論値：115.10；実測値：116.10 (M+H)；Tr=0.36分(方法U)。

20

【1297】

866B. N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

30

866Bを、843Bの合成について記載した手順に従って866Aから製造した。LC-MS分析(C₁₂H₁₅BrN₂O₃として)；理論値：314.02；実測値：315.02 (M+H)；Tr=2.91分(方法U)。

【1298】

866C. N-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

866Cを、843Cの合成について記載した手順に従って866Bから製造した。LC-MS分析(C₁₇H₂₅BN₂O₅として)；理論値：348.18；実測値：313.18 (M+H) (親のボロン酸について)；Tr=1.98分(方法U)。

【1299】

40

866D. メチル 3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

866Dを、850Aの合成について記載した手順により、866C、(E)-メチルペンター-2-エノエートおよび(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析(C₁₈H₂₆N₂O₅として)；理論値：350.18；実測値：351.18 (M+H)；Tr=2.97分(方法U)。

【1300】

866E. メチル 3-(3-アミノ-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

50

866 E エナンチオマー混合物を、843 F の合成について記載した手順に従って中間体 866 D から製造した。LC-MS 分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 320.21 ; 実測値 : 321.21 (M+H) ; Tr = 2.89 分 (方法 U)。

866 E エナンチオマー混合物 (88 : 12) のキラル分割により、エナンチオマー 1 ; Tr = 3.72 分およびエナンチオマー 2 ; Tr = 2.96 分 (方法 CR) を得た。

866 E エナンチオマー 1 : LC-MS 分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 320.21 ; 実測値 : 321.21 (M+H) ; Tr = 2.89 分 (方法 U)。

【1301】

866 F. メチル 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

10

866 F を、843 G の合成について記載した手順に従って 866 E エナンチオマー 1 から製造した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{31}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 421.23 ; 実測値 : 422.23 (M+H) ; Tr = 3.20 分 (方法 U)。

【1302】

実施例 866. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

実施例 866 を、実施例 843 の合成について記載した手順に従って 866 F から製造した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 407.22 ; 実測値 : 408.22 (M+H) ; Tr = 1.62 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H)、7.54 (d, J = 8.80 Hz, 2H)、7.22-7.26 (m, 1H)、7.10-7.13 (m, 1H)、6.92-7.01 (m, 3H)、3.79-3.82 (m, 2H)、3.02-3.08 (m, 3H)、2.84-2.87 (m, 1H)、2.68 (s, 3H)、2.55-2.60 (m, 1H)、2.42-2.48 (m, 1H)、1.52-1.67 (m, 6H)、0.74 (t, J = 7.60 Hz, 3H)。

20

【1303】

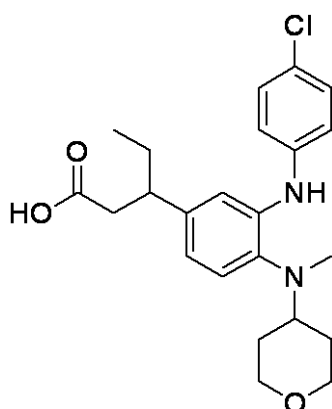
実施例 867

(エナンチオマー 1)

3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

30

【化 342】



40

866 E エナンチオマー 1 (40 mg, 0.125 mmol) / ジオキサン (1 mL) の攪拌した溶液に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (28.7 mg, 0.150 mmol) / ジオキサン (1 mL) およびナトリウム tert-ブトキシド (36.0 mg, 0.375 mmol) を加えた。反応混合物を、5 分間窒素でバージして、次いでキサントホス (36.1 mg, 0.062 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (7.18 mg, 0.012 mmol) を加えて、これを密封して、110 °C で終夜攪拌した。反応混合物を、減圧下で完全に濃縮して、水 (5 mL) で希釈して、固体クエン酸を用いて酸性にした (pH ~ 4)。水層を酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機

50

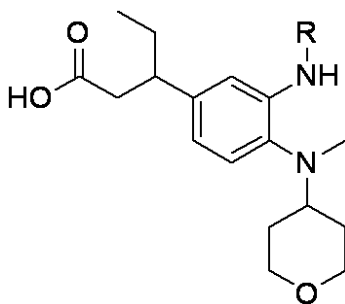
層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、完全に減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製化合物を、分取HPLCにより精製して、実施例867（39.8mg、0.094mmol、74.9%収率）を得た。LC-MS分析（ $C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ として）；理論値：416.18；実測値：417.18（M+H）；Tr=1.62分（方法O）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ7.44（br s、1H）、7.17–7.24（m、3H）、7.02–7.04（m、3H）、6.81–6.82（m、1H）、3.80–3.82（m、2H）、3.09–3.18（m、3H）、2.80–2.83（m、1H）、2.63（s、3H）、2.54–2.58（m、1H）、2.34–2.45（m、1H）、1.45–1.63（m、6H）、0.73（t、J=7.20Hz、3H）。

【1304】

実施例868および869

（エナンチオマー1）

【化343】



実施例868および869を、実施例844の合成について記載した手順に従って、866Eエナンチオマー1および対応するアリールハライドから製造した。

【表186】

実施例 番号	化学名	R	T _r 分	方法	(M+H)
868	3-（3-（（2-メトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸		1.36	O	415
869	3-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸		1.5	O	429

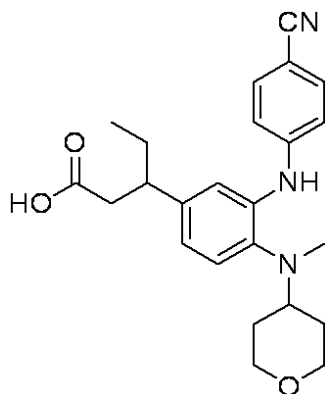
【1305】

実施例870

（エナンチオマー2）

3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（メチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

【化 3 4 4】



10

870A. メチル 3- (4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3-ニトロフェニル) ペンタノエート

870Aを、843Eの合成について記載した手順に従って、866C、(E)-メチル ペンタ-2-エノエート) および (R)-(+)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析 ($C_{18}H_{26}N_2O_5$ として) ; 理論値: 380. 19; 実測値: 313. 18 (M+H) (親のボロン酸について) ; Tr = 1. 98分 (方法U)。

20

【1306】

870B. メチル 3- (3-アミノ-4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

870Bを、843Fの合成について記載した手順に従って、870Aから製造した。

LC-MS分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として) ; 理論値: 320. 21; 実測値: 321. 21 (M+H) ; Tr = 3. 77分 (方法U)。キラル870Bエナンチオマー2 ; Tr = 2. 88分 (方法CR) および ee = 99%。

【1307】

870C. メチル 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

870Cを、843Gの合成について記載した手順に従って、870Bエナンチオマー2から製造した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}N_3O_3$ として) ; 理論値: 421. 23; 実測値: 422. 23 (M+H) ; Tr = 3. 20分 (方法U)。

30

【1308】

実施例870. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

実施例870を、実施例843の合成について記載した手順に従って、870Cから製造した。LC-MS分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_3$ として) ; 理論値: 407. 22; 実測値: 408. 22 (M+H) ; Tr = 1. 35分 (方法R)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8. 06 (s、1H)、7. 52 (d、J = 11. 60 Hz、2H)、7. 07-7. 14 (m、2H)、6. 96 (d、J = 8. 80 Hz、3H)、3. 77-3. 79 (m、2H)、2. 99-3. 04 (m、3H)、2. 82-2. 85 (m、1H)、2. 53-2. 60 (m、4H)、2. 40-2. 46 (m、1H)、1. 45-1. 64 (m、6H)、0. 70-0. 78 (m、3H)。

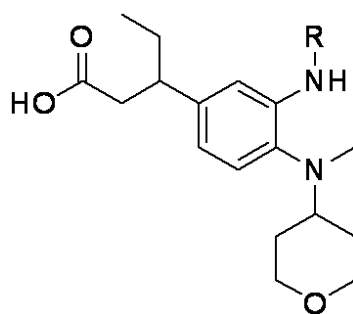
40

【1309】

実施例871および872

(エナンチオマー2)

【化 3 4 5】



実施例 8 7 1 および 8 7 2 を、実施例 8 4 4 の合成について記載した手順に従って、8 10
7 0 B エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 1 8 7】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M + H)
8 7 1	3-((3-((2-メトキシ ピリミジン-5-イル) アミ ノ) - 4-(メチル (テトラ ヒドロ-2 H-ピラン-4- イル) アミノ) フェニル) ペ ンタン酸		1. 4 1	O	4 1 5
8 7 2	3-((3-((2-エトキシ ピリミジン-5-イル) アミ ノ) - 4-(メチル (テトラ ヒドロ-2 H-ピラン-4- イル) アミノ) フェニル) ペ ンタン酸		1. 5 5	O	4 2 9

20

30

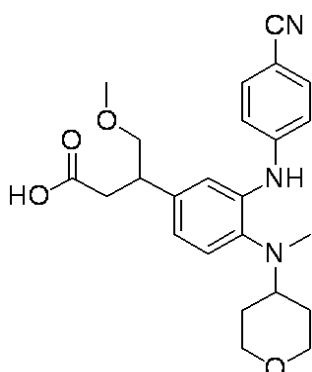
【1 3 1 0】

実施例 8 7 3

(エナンチオマー 1)

3-((3-((4-シアノフェニル) アミノ) - 4-(メチル (テトラヒドロ-2 H-ピ
ラン-4-イル) アミノ) フェニル) - 4-メトキシブタン酸

【化 3 4 6】



40

8 7 3 A. (E) - エチル 4-メトキシブター-2-エノエート

エチル ブター-2-イノエート (7 0 g、6 2 4 m m o l) / 乾燥トルエン (3 5 0 m
L) の溶液に、次いでメタノール (3 0. 3 m l、7 4 9 m m o l)、トリフェニルホス
フィン (8. 1 9 g、3 1. 2 m m o l)、触媒量の酢酸 (7. 1 5 m l、1 2 5 m m o

50

1) を、室温で加えて、反応混合物を10分間攪拌した。反応液を、110℃に加熱して、20時間維持した。上記反応混合物を室温に冷却して、次いで水(50 mL)を加えて、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、黄色の油状物を得た。上記油状物を、ヘキサン～15%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント溶出を用いて、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。別々に集めた生成物のフラクションを、減圧下で濃縮して、873A(35 g、243 mmol、38.9%収率)を淡黄色液体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 6.84–6.91(m、1H)、5.94–5.99(m、1H)、4.07–4.15(m、4H)、3.29(s、3H)、1.22(t、J=3.20 Hz、3H)。

10

【1311】

873B. エチル 4-メトキシ-3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ブタノエート

873Bを、866C、850Aの合成について記載した手順に従って、(s)-(1-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルおよび873Aから製造した。LC-MS分析(C₁₉H₂₈N₂O₆として)；理論値：380.19；実測値：381.19(M+H)；Tr=3.83分(方法U)。

【1312】

873C. エチル 3-(3-アミノ-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

20

873Cを、843Fの合成について記載した手順に従って、873Bから製造した。

LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₄として)；理論値：350.22；実測値：351.22(M+H)；Tr=1.88分(方法BB)。

エナンチオマー混合物873Cのキラル分割(96:4)により、エナンチオマー1；Tr=5.0分およびエナンチオマー2；Tr=6.0分(方法BH)を得た。

873Cエナンチオマー1、LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₄として)；理論値：350.22；実測値：351.22(M+H)；Tr=1.88分(方法BB)。

【1313】

873D. エチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

30

873Dを、843Gの合成について記載した手順に従って、873Cエナンチオマー1および4-クロロベンゾニトリルから製造した。LC-MS分析(C₂₆H₃₃N₃O₄として)；理論値：451.10；実測値：452.10(M+H)；Tr=1.99分(方法CS)。

【1314】

実施例873. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例873を、実施例843の合成について記載した手順に従って、873Dから製造した。LC-MS分析(C₂₄H₂₉N₃O₄として)；理論値：423.10；実測値：424.10(M+H)；Tr=1.52分(方法O)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.20(s、1H)、7.50–7.60(m、2H)、6.90–7.20(m、5H)、3.75–3.85(m、2H)、3.35–3.46(m、2H)、3.18–3.25(m、4H)、2.94–3.05(m、3H)、2.56–2.69(m、4H)、2.40–2.43(m、1H)、1.40–1.60(m、4H)。

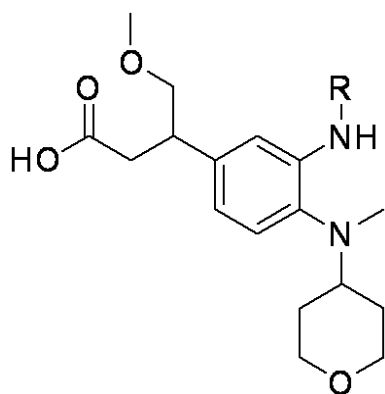
40

【1315】

実施例874–878

(エナンチオマー1)

【化 3 4 7】

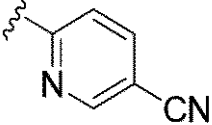
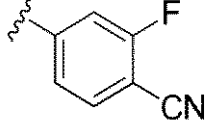
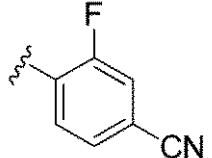
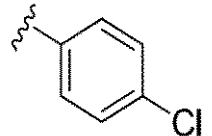
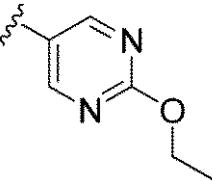


10

実施例 8 7 4－8 7 6 を、実施例 8 4 3 の合成について記載した手順に従って、8 7 3 C エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した。

実施例 8 7 7 および 8 7 8 を、実施例 8 4 4 の合成について記載した手順に従って、8 7 3 C エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 188】

実施例 番号	名称	R	T _g 分	方法	(M+H)
874	3- (3- ((5-シアノピリジン-2-イル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 24	O	425
875	3- (3- ((4-シアノ-3-フルオロフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 45	O	442
876	3- (3- ((4-シアノ-2-フルオロフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 50	O	442
877	3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 66	O	433
878	3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸		1. 26	O	445

10

20

30

40

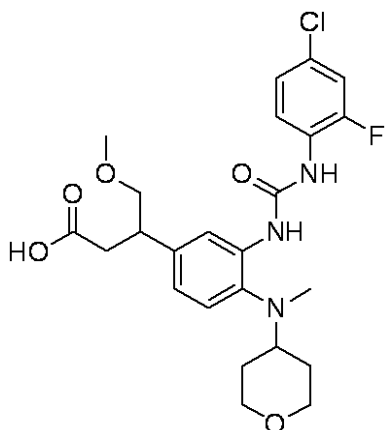
【1316】

実施例 879

(エナンチオマー 1)

3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

【化 3 4 8】



10

実施例 879 を、実施例 848 の合成について記載した手順に従って、873 C エナンチオマー 1 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンから製造した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_5$ として)；理論値：423.10；実測値：424.10 (M+H)；Tr = 1.52 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz、DM SO- d_6) δ 9.52 (s、1H)、8.80 (s、1H)、8.13–8.18 (m、1H)、8.04 (s、1H)、7.43–7.47 (m、1H)、7.17–7.24 (m、2H)、6.80–6.90 (m、1H)、3.82–3.86 (m、2H)、3.34–3.43 (m、2H)、3.16–3.29 (m、6H)、2.80–2.93 (m、1H)、2.51–2.67 (m、4H)、2.33–2.46 (m、1H)、1.66–1.69 (m、2H)、1.40–1.52 (m、2H)。

20

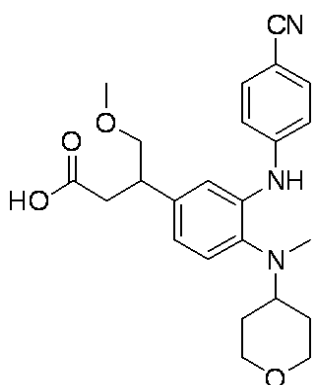
【1317】

実施例 880

(エナンチオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 3 4 9】



30

880 A. エチル 4-メトキシ-3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ブタノエート

40

880 A を、843 E の合成について記載した手順に従って、866 C、873 A および (R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_6$ として)；理論値：380.19；実測値：381.19 (M+H)；Tr = 2.76 分 (方法 U)。

【1318】

880 B. エチル 3-(3-アミノ-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

880 B エナンチオマー混合物を、中間体 880 B を用いて 843 F のための方法に従って製造した。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として)；理論値：350.22

50

；実測値：351.22 (M+H)；Tr=1.73分 (方法BB)。

880Bエナンチオマー混合物 (4:96) のキラル分割により、エナンチオマー1；Tr=5.0分およびエナンチオマー2；Tr=6.0分 (方法BH) を得た。

880Bエナンチオマー2. LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として)；理論値：350.22；実測値：351.22 (M+H)；Tr=1.73分 (方法BB)。

【1319】

880C. エチル 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

880Cを、843Gの合成について記載した手順に従って、880Bエナンチオマー2から製造した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_4$ として)；理論値：451.10；実測値：452.10 (M+H)；Tr=1.99分 (方法CS)。

10

【1320】

実施例880：3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (メチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

実施例880を、実施例843の合成について記載した手順に従って、880Cから製造した。LC-MS分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_4$ として)；理論値：423.10；実測値：424.10 (M+H)；Tr=1.29分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H)、7.50-7.60 (m, 2H)、6.90-7.20 (m, 5H)、3.75-3.85 (m, 2H)、3.35-3.46 (m, 2H)、3.18-3.25 (m, 4H)、2.94-3.05 (m, 3H)、2.56-2.69 (m, 4H)、2.40-2.43 (m, 1H)、1.40-1.60 (m, 4H)。

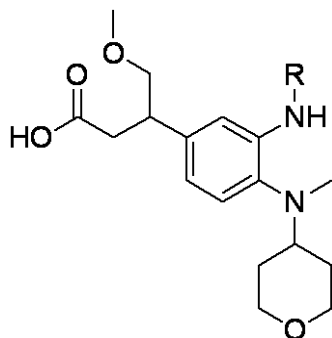
20

【1321】

実施例881-885

(エナンチオマー2)

【化350】

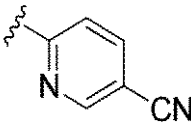
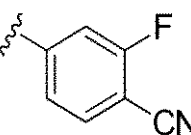
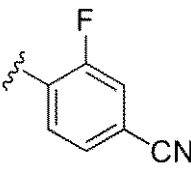
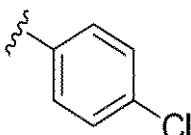
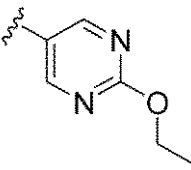


30

実施例881-883を、実施例843の合成について記載した手順に従って、880Bエナンチオマー2および対応するアリアルハライドから製造した。

実施例884および885を、実施例884の合成について記載した手順に従って、880Bエナンチオマー2および対応するアリアルハライドから製造した。

【表 189】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
881	3-(3-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.16	O	425
882	3-(3-((4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.43	O	442
883	3-(3-((4-シアノ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.48	O	442
884	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.56	O	433
885	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.25	O	445

10

20

30

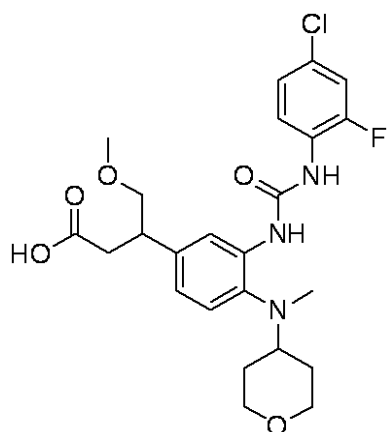
【1322】

実施例 886

(エナンチオマー 2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 3 5 1】



10

実施例 886 を、実施例 848 の合成について記載した手順に従って、880B エナンチオマー 2 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンから製造した。

LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_5$ として) ; 理論値 : 423.10 ; 実測値 : 424.10 (M+H) ; Tr = 1.41 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.52 (s、1H)、8.80 (s、1H)、8.13–8.18 (m、1H)、8.04 (s、1H)、7.43–7.47 (m、1H)、7.17–7.24 (m、2H)、6.80–6.90 (m、1H)、3.82–3.86 (m、2H)、3.34–3.43 (m、2H)、3.16–3.29 (m、6H)、2.80–2.93 (m、1H)、2.51–2.67 (m、4H)、2.33–2.46 (m、1H)、1.66–1.69 (m、2H)、1.40–1.52 (m、2H)。

20

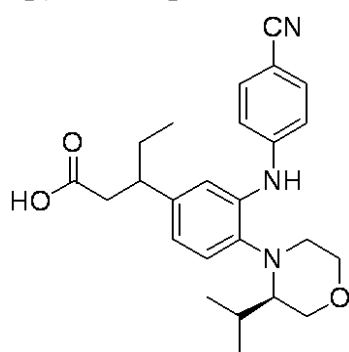
【1323】

実施例 887

(ジアステレオマー 1)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

【化 3 5 2】



30

887A. (R)-4-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-3-イソプロピルモルホリン

40

887A を、74C の合成について記載した手順に従って (R)-3-イソプロピルモルホリンから製造した。LC-MS 分析 ($C_{13}H_{17}BrN_2O_3$ として) ; 理論値 : 328.04 ; 実測値 : 331.04 (M+H) ; Tr = 3.35 分 (方法 U)。

【1324】

887B. (R)-4-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-3-イソプロピルモルホリン

887B を、74D の合成について記載した手順に従って 887A から製造した。LC-MS 分析 ($C_{18}H_{27}BN_2O_5$ として) ; 理論値 : 362.20 ; 実測値 : 295.14 (M+H) (親のボロン酸の質量について) ; Tr = 1.92 分 (方法 U)。

【1325】

50

887C. メチル 3- (4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) -3-ニトロフェニル) ペンタノエート

887Cを、74Eの合成について記載した手順に従って、887Bおよび (R) - (+) -2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_5$ として) ; 理論値: 364. 20; 実測値: 365. 20 (M+H) ; Tr=3. 19分 (方法U)。

【1326】

887D. メチル 3- (3-アミノ-4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタノエート

887D (ジアステレオマー混合物) を、74Fの合成について記載した手順に従って887Cから製造した。LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値: 334. 22; 実測値: 335. 22 (M+H) ; Tr=3. 01分 (方法U)。

ジアステレオマー混合物 (88:12) の887Dのキラル分割により、ジアステレオマー1; Tr=2. 8分、ジアステレオマー2; Tr=3. 5分 (方法CT) を得た。

887Dジアステレオマー1: LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値: 334. 2; 実測値: 335. 2 (M+H) ; Tr=3. 01分 (方法U)。

【1327】

887E. メチル 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタノエート

887Eを、78Aの合成について記載した手順により、887Dジアステレオマー1および4-プロモベンゾニトリルから製造した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_3$ として) ; 理論値: 435. 25; 実測値: 436. 25 (M+H) ; Tr=3. 64分 (方法U)。

【1328】

実施例887. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸

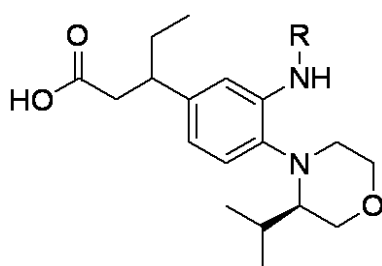
実施例887を、実施例83の合成について記載した手順に従って887Eから製造した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}N_3O_3$ として) ; 理論値: 421. 23; 実測値: 422. 23 (M+H) ; Tr=1. 98分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12. 00 (br s、1H)、8. 01 (s、1H)、7. 55-7. 59 (m、2H)、7. 16 (d、J=8. 40 Hz、1H)、7. 09-7. 11 (m、3H)、6. 89-6. 91 (m、1H)、3. 62-3. 69 (m、3H)、3. 47-3. 52 (m、1H)、3. 10-3. 30 (m、1H)、2. 80-2. 86 (m、2H)、2. 68-2. 72 (m、1H)、2. 54-2. 56 (m、1H)、2. 45-2. 51 (m、1H)、1. 75-1. 82 (m、1H)、1. 59-1. 67 (m、1H)、1. 48-1. 53 (m、1H)、0. 70-0. 75 (m、6H)、0. 64 (d、J=6. 80 Hz、3H)。

【1329】

実施例888-894

(ジアステレオマー1)

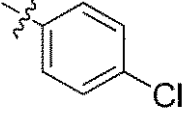
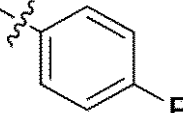
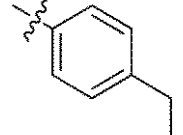
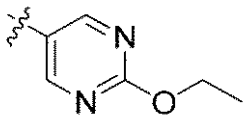
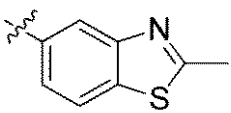
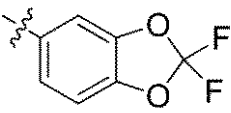
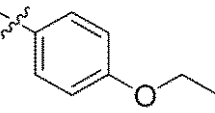
【化353】



実施例888-890を、実施例84の合成について記載した手順に従って、887Dジアステレオマー1および対応するアリールハライドから製造した。

実施例 891-894 を、実施例 78 の合成について記載した手順に従って、887D ジアステレオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 190】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
888	3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.18	O	431
889	3-(3-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.9	O	415
890	3-(3-((4-エチルフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.30	O	425
891	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.71	O	443
892	3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.85	O	468
893	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.20	O	477
894	3-(3-((4-エトキシフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.06	O	441

10

20

30

40

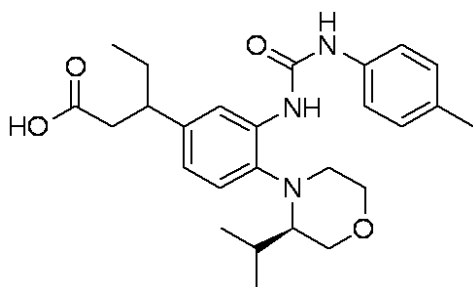
【1330】

実施例 895

(ジアステレオマー 1)

3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 3 5 4】



895A. メチル 3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-
 トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート 10

895Aを、74Gの合成について記載した手順に従って、887Dジアステレオマー
 1およびp-トリルイソシアネートから製造した。LC-MS分析($C_{27}H_{37}N_3O_4$
 4として)；理論値：467.27；実測値468.27(M+H)； $T_r = 3.45$ 分
 (方法U)。

【1331】

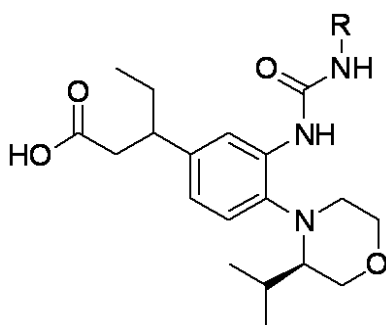
実施例895. 3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-
 トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例895を、実施例74の合成について記載した手順に従って895Aから製造し
 た。LC-MS分析($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として)；理論値：453.26；実測値： 20
 454.26(M+H)； $T_r = 1.81$ 分(方法O)。 ^1H NMR(400MHz、
 DMSO- d_6) δ 9.46(s, 1H)、8.38(s, 1H)、8.10(s, 1H)
)、7.36(d, $J = 8.00$ Hz, 2H)、7.09–7.16(m, 3H)、6.
 78–6.80(m, 1H)、3.70–3.88(m, 4H)、2.99–3.01(
 m, 1H)、2.78–2.86(m, 1H)、2.62–2.64(m, 2H)、2.
 41–2.43(m, 1H)、2.24(s, 3H)、1.42–1.62(m, 3H)
)、0.79(d, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.67–0.73(m, 6H)(注：1
 Hは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

【1332】

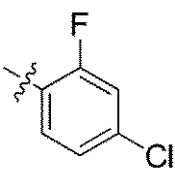
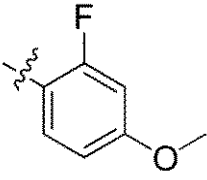
実施例896および897 30
 (ジアステレオマー1)

【化 3 5 5】



実施例896および897を、実施例74の合成について記載した手順に従って、88
 7Dジアステレオマー1および対応するイソシアネートから製造した。

【表 191】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
896	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.99	O	492
897	3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.61	O	488

10

【1333】

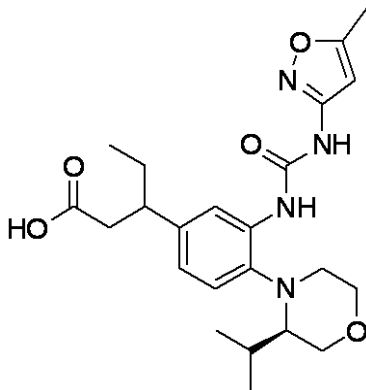
実施例 898

(ジアステレオマー 1)

3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

20

【化 356】



30

898A. メチル 3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

898Aを、77Aの合成について記載した手順に従って887Dジアステレオマー1から製造した。LC-MS分析(C₂₄H₃₄N₄O₅として)；理論値：458.25；実測値：459.25(M+H)；T_r=3.20分(方法U)。

【1334】

実施例 898. 3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

40

実施例 898を、実施例 77の合成について記載した手順に従って898Aから製造した。LC-MS分析(C₂₃H₃₂N₄O₅として)；理論値：444.23；実測値：445.23(M+H)；T_r=1.54分(方法O)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.35(s, 1H)、9.50(s, 1H)、8.15(s, 1H)、7.21(d, J=8.40Hz, 1H)、6.86(dd, J=2.00, 8.00Hz, 1H)、6.38(s, 1H)、3.87-3.89(m, 2H)、3.72(d, J=10.40Hz, 1H)、3.56-3.59(m, 2H)、3.04(d, J=10.40Hz, 1H)、2.79-2.84(m, 1H)、2.62-2.65(m, 1H)、2.51-2.54(m, 1H)、2.43-2.46(m, 1H)、2.

50

3.7 (d、 $J = 0.80$ Hz、3H)、1.48–1.59 (m、3H)、0.80 (d、 $J = 7.20$ Hz、3H)、0.72 (t、 $J = 7.60$ Hz、3H)、0.66 (d、 $J = 7.20$ Hz、3H)。

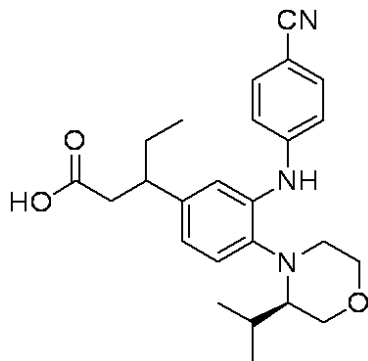
【1335】

実施例 899

(ジアステレオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

【化 357】



10

899A. メチル 3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

20

899Aを、74Eの合成について記載した手順に従って、887Bおよび(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_5$ として)；理論値：364.20；実測値：365.20(M+H)；Tr=3.19分(方法U)。

【1336】

899B. メチル 3-(3-アミノ-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

899B(ジアステレオマー混合物)を、74Fの合成について記載した手順に従って899Aから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として)；理論値：334.22；実測値：335.22(M+H)；Tr=3.01分(方法U)。

30

899Bジアステレオマー混合物(12:88)のキラル分割により、ジアステレオマー1；Tr=2.8分、ジアステレオマー2；Tr=3.5分(方法CT)を得た。

899Bジアステレオマー2；LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として)；理論値：334.2；実測値：335.2(M+H)；Tr=3.01分(方法U)。

【1337】

899C. メチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

899Cを、78Aの合成について記載した手順に従って、899Bジアステレオマー2および4-ブロモベンゾニトリルから製造した。LC-MS分析($C_{26}H_{33}N_3O_3$ として)；理論値：435.25；実測値：436.25(M+H)；Tr=3.78分(方法U)。

40

【1338】

実施例 899. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 899を、実施例 83の合成について記載した手順に従って899Cから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{31}N_3O_3$ として)；理論値：421.23；実測値：422.23(M+H)；Tr=1.89分(方法O)。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.00 (s、1H)、7.55–7.59 (m、2H)、7.16 (d、 $J = 8.40$ Hz、1H)、7.10 (d、 $J = 8.80$ Hz、3H)、6.89

50

－ 6. 9 1 (m、1 H)、3. 6 3－3. 6 9 (m、3 H)、3. 4 9－3. 5 2 (m、1 H)、3. 0 1－3. 0 3 (m、1 H)、2. 8 4－2. 8 6 (m、2 H)、2. 6 8－2. 7 3 (m、1 H)、2. 5 4－2. 6 0 (m、1 H)、2. 4 1－2. 5 0 (m、1 H)、2. 7 8－1. 8 0 (m、1 H)、1. 6 1－1. 6 6 (m、1 H)、1. 4 6－1. 5 3 (m、1 H)、0. 7 1－0. 7 5 (m、6 H)、0. 6 4 (d、J = 7. 2 0 H z、3 H)。

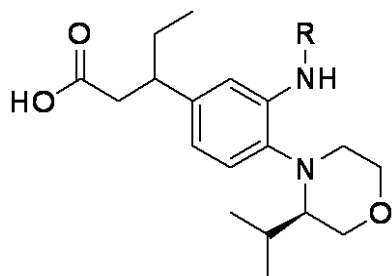
【1 3 3 9】

実施例 9 0 0－9 0 6

(ジアステレオマー 2)

【化 3 5 8】

10

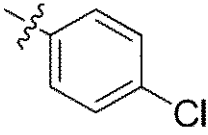
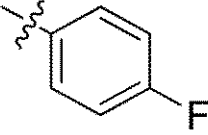
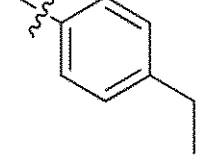
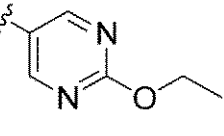
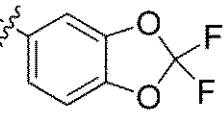
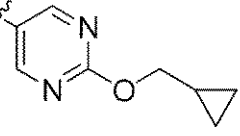
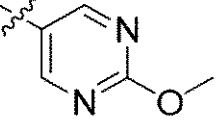


実施例 9 0 0－9 0 2 を、実施例 8 4 の合成について記載した手順に従って、8 9 9 B ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドから製造した。

20

実施例 9 0 3－9 0 6 を、実施例 7 8 の合成について記載した手順により、8 9 8 B ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 192】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
900	3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.18	O	431
901	3-(3-(4-フルオロフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.02	O	415
902	3-(3-(4-エチルフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.29	O	425
903	3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.64	O	443
904	3-(3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		2.25	O	477
905	3-(3-(2-(シクロプロピルメトキシ)ピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.94	O	469
906	3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.64	O	429

10

20

30

40

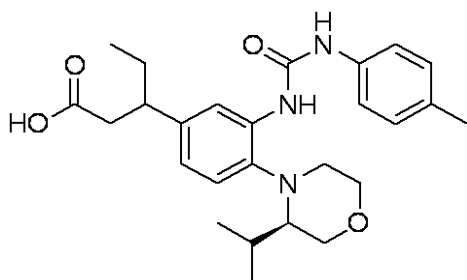
【1340】

実施例 907

(ジアステレオマー 2)

3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 3 5 9】



907A. メチル 3- (4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) -3- (3- (p- 10
 トリル) ウレイド) フェニル) ペンタノエート

907Aを、74Gの合成について記載した手順に従って、899Bジアステレオマー 2
 およびp-トリルイソシアネートから製造した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値: 467. 27; 実測値: 468. 27 (M+H); Tr = 3. 45
 分 (方法U)。

【1341】

実施例907. 3- (4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) -3- (3- (p-
 トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸

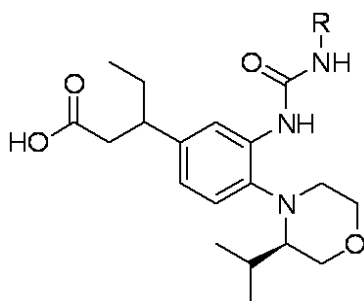
実施例907を、実施例74の合成について記載した手順に従って、907Aから製造 20
 した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{35}N_3O_4$ として) ; 理論値: 453. 26; 実測値
 : 454. 26 (M+H); Tr = 1. 82分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz
 、DMSO- d_6) δ 9. 43 (s、1H)、8. 37 (s、1H)、8. 11 (s、1
 H)、7. 38 (d、J = 8. 40 Hz、2H)、7. 10-7. 17 (m、3H)、6
 . 78-6. 81 (m、1H)、3. 53-3. 89 (m、4H)、3. 01-3. 32
 (m、1H)、2. 80-2. 88 (m、1H)、2. 62-2. 69 (m、2H)、2
 . 40-2. 49 (m、1H)、2. 26 (s、3H)、1. 42-1. 63 (m、3H)
)、0. 81 (d、J = 7. 20 Hz、3H)、0. 69-0. 74 (m、6H) (注:
 1Hは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

【1342】

実施例908

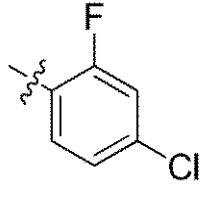
(ジアステレオマー2)

【化 3 6 0】



実施例908を、実施例74の合成について記載した手順に従って、899Bジアステ 40
 レオマー2および対応するイソシアネートから製造した。

【表 193】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
908	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸		1.94	O	492

10

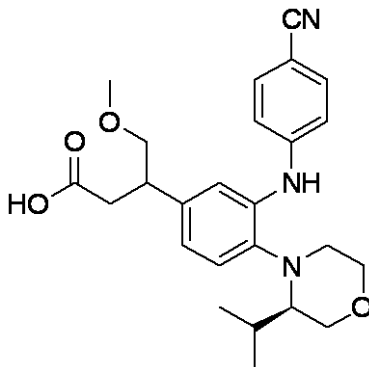
【1343】

実施例 909

(ジアステレオマー 1)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 361】



20

909A. メチル 3-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

909Aを、74Eの合成について記載した手順により、887B、中間体843Dおよび(R)-(+)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルから製造した。LC-MS分析(C₁₉H₂₈N₂O₆として)；理論値：380.19；実測値：381.19(M+H)；T_r=2.95分(方法U)。

30

【1344】

909B. メチル 3-(3-アミノ-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

実施例909B(ジアステレオマー混合物)を、74Fの合成について記載した手順に従って909Aから製造した。LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₄として)；理論値：350.22；実測値：351.22(M+H)；T_r=2.61分(方法U)。

ジアステレオマー混合物(97:3)909Bのキラル分割により、909Bジアステレオマー1；T_r=3.11分、909Bジアステレオマー2；T_r=4.05分(方法CT)を得た。

40

909Bジアステレオマー1：LC-MS分析(C₁₉H₃₀N₂O₃として)；理論値：350.22；実測値351.22；T_r=2.61分(方法U)。

【1345】

909C. メチル 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

909Cを、78Aの合成について記載した手順に従って909Bジアステレオマー1から製造した。LC-MS分析(C₂₆H₃₃N₃O₄として)；理論値：451.24；実測値：452.24(M+H)；T_r=3.37分(方法U)。

【1346】

50

実施例 909. 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例 909 を、実施例 83 の合成について記載した手順に従って 909C から製造した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{31}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 437.23 ; 実測値 : 438.23 (M+H) ; Tr = 1.38 分 (方法 U) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H)、7.58 (d, J = 8.80 Hz, 2H)、7.12–7.18 (m, 4H)、6.93–6.95 (m, 1H)、3.65–3.69 (m, 3H)、3.49–3.52 (m, 2H)、3.17–3.23 (m, 4H)、3.00–3.50 (m, 1H)、2.81–2.83 (m, 1H)、2.65–2.69 (m, 2H)、2.48–2.51 (m, 1H)、1.76–1.80 (m, 1H)、0.74 (d, J = 7.20 Hz, 3H)、0.65 (d, J = 6.80 Hz, 3H) (注 : 1H は、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

10

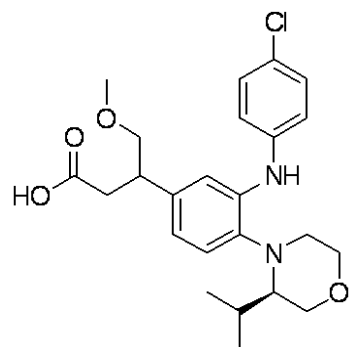
【1347】

実施例 910

(ジアステレオマー 1)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 362】



20

実施例 910 を、実施例 84 の合成について記載した手順に従って、909B ジアステレオマー 1 および 1-ブロモ-4-クロロベンゼンから製造した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}ClN_2O_4$ として) ; 理論値 : 446.19 ; 実測値 : 447.19 (M+H) ; Tr = 1.95 分 (方法 U) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (s, 1H)、7.25–7.28 (m, 2H)、7.09–7.17 (m, 4H)、6.75–6.77 (m, 1H)、3.77–3.82 (m, 1H)、3.68–3.72 (m, 2H)、3.38–3.52 (m, 3H)、3.17–3.21 (m, 4H)、3.01–3.06 (m, 1H)、2.55–2.72 (m, 3H)、2.42–2.50 (m, 1H)、1.70–1.72 (m, 1H)、0.78 (d, J = 7.20 Hz, 3H)、0.66 (d, J = 6.80 Hz, 3H)。

30

【1348】

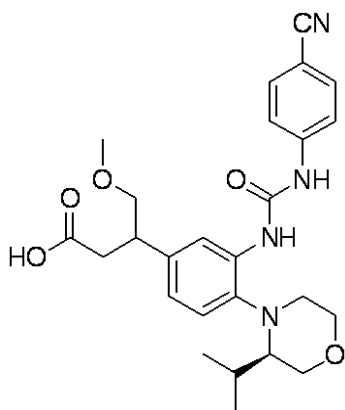
実施例 911

(ジアステレオマー 1)

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

40

【化 3 6 3】



10

911A. メチル 3- (3- (3- (4-シアノフェニル) ウレイド) -4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

911Aを、74Gの合成について記載した手順に従って、909Bジアステレオマー1および4-イソシアナトベンゾニトリルから製造した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{34}N_4O_5$ として) ; 理論値: 494.25; 実測値: 495.25 (M+H) ; Tr = 2.93分 (方法U)。

【1349】

実施例911. 3- (3- (3- (4-シアノフェニル) ウレイド) -4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

20

実施例911を、実施例83の合成について記載した手順に従って911Aから製造した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{32}N_4O_5$ として) ; 理論値: 480.23; 実測値: 481.23 (M+H) ; Tr = 1.21分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.12 (d, J = 2.00 Hz, 1H)、7.69-7.76 (m, 4H)、7.21 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、6.90 (dd, J = 2.00, 8.20 Hz, 1H)、3.72-3.91 (m, 3H)、3.51-3.59 (m, 2H)、3.20-3.24 (m, 4H)、3.03-3.05 (m, 1H)、2.63-2.68 (m, 3H)、2.42-2.45 (m, 1H)、1.59-1.63 (m, 1H)、0.81 (d, J = 7.20 Hz, 3H)、0.70 (d, J = 7.20 Hz, 3H) (注: 1Hは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

30

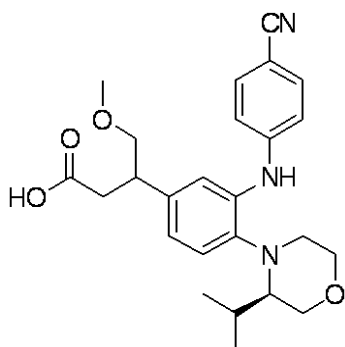
【1350】

実施例912

(ジアステレオマー2)

3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

【化 3 6 4】



40

912A. メチル 3- (4- ((R) -3-イソプロピルモルホリノ) -3-ニトロフェニル) -4-メトキシブタン酸

912Aを、74Eの合成について記載した手順により、887B、843Dおよび (

50

S) - (-) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルから製造した。LC-MS分析 ($C_{19}H_{28}N_2O_6$ として) ; 理論値 : 380.19 ; 実測値 : 381.19 (M+H) ; Tr = 2.96分 (方法U)。

【1351】

912B. メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - ((R) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

912Bを、74Fの合成について記載した手順に従って912Aから製造した。LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 350.22 ; 実測値 : 351.22 (M+H) ; Tr = 2.61分 (方法U)。

912Bジアステレオマー混合物 (5 : 95) のキラル分割により、ジアステレオマー 1 ; Tr = 3.11分およびジアステレオマー 2 ; Tr = 4.01分 (方法CT)。

912Bジアステレオマー 2 : LC-MS分析 ($C_{19}H_{30}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 350.22 ; 実測値 : 351.22 (M+H) ; Tr = 2.61分 (方法U) を得た。

【1352】

912C. メチル 3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - ((R) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

912Cを、78Aの合成について記載した手順に従って912Bジアステレオマー 2 から製造した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{33}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 451.24 ; 実測値 : 452.24 (M+H) ; Tr = 3.37分 (方法U)。

【1353】

実施例912. 3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - ((R) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

実施例912を、実施例83の合成について記載した手順に従って912Cから製造した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 437.23 ; 実測値 : 438.23 (M+H) ; Tr = 1.38分 (方法U)。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ 8.00 (s、1H)、7.58 (d、J = 8.80Hz、2H)、7.12 - 7.18 (m、4H)、6.93 - 6.95 (m、1H)、3.65 - 3.69 (m、3H)、3.49 - 3.52 (m、2H)、3.17 - 3.23 (m、4H)、3.00 - 3.50 (m、1H)、2.81 - 2.83 (m、1H)、2.65 - 2.69 (m、2H)、2.48 - 2.51 (m、1H)、1.76 - 1.80 (m、1H)、0.74 (d、J = 7.20Hz、3H)、0.65 (d、J = 6.80Hz、3H) (注 : 1Hは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

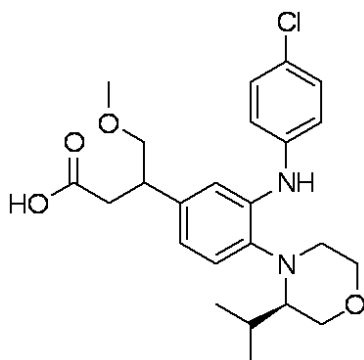
【1354】

実施例913

(ジアステレオマー 2)

3 - (3 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - ((R) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化365】



実施例913を、実施例84の合成について記載した手順に従って、912Bジアステ

10

20

30

40

50

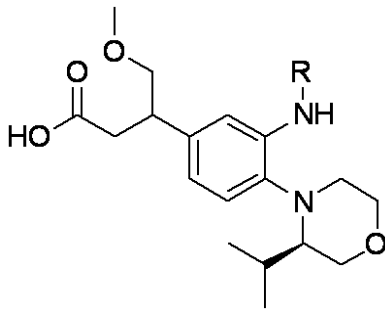
レオマー 2 および 1-ブロモ-4-クロロベンゼンから製造した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}ClN_2O_4$ として) ; 理論値 : 446.19 ; 実測値 : 447.19 (M+H) ; $T_r = 1.95$ 分 (方法 U) 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.44 (s、1H)、7.25–7.28 (m、2H)、7.09–7.17 (m、4H)、6.75–6.77 (m、1H)、3.77–3.82 (m、1H)、3.68–3.72 (m、2H)、3.38–3.52 (m、3H)、3.17–3.21 (m、4H)、3.01–3.06 (m、1H)、2.55–2.72 (m、3H)、2.42–2.50 (m、1H)、1.70–1.72 (m、1H)、0.78 (d、 $J = 7.20$ Hz、3H)、0.66 (d、 $J = 6.80$ Hz、3H)。

【1355】

実施例 914

(ジアステレオマー 2)

【化 366】



実施例 914 を、実施例 78 の合成について記載した手順に従って、912B ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 194】

実施例 番号	名称	R	T_r 分	方法	(M+H)
914	3-(3-(2-エトキシビ リミジン-5-イル)アミノ) -4-((R)-3-イソプロ ピルモルホリノ)フェニル)- 4-メトキシブタン酸		1.49	O	459

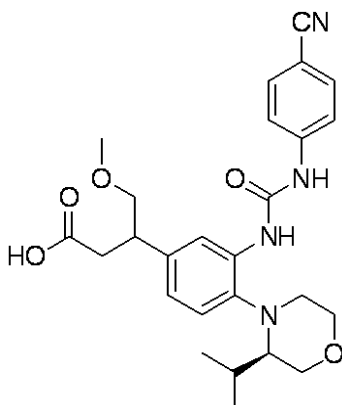
【1356】

実施例 915

(ジアステレオマー 2)

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 367】



915A. メチル 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

915Aを、74Gの合成について記載した手順に従って、912Bジアステレオマー2および4-イソシアナトベンゾニトリルから製造した。LC-MS分析($C_{27}H_{34}N_4O_5$ として)；理論値：494.25；実測値：495.25(M+H)；Tr=3.05分(方法U)。

【1357】

実施例915. 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例915を、実施例83の合成について記載した手順に従って915Aから製造した。LC-MS分析($C_{26}H_{32}N_4O_5$ として)；理論値：480.23；実測値：481.23(M+H)；Tr=1.21分(方法O)。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 10.13(s、1H)、8.56(s、1H)、8.13(d、J=2.00Hz、1H)、7.70-7.77(m、4H)、7.22(d、J=8.00Hz、1H)、6.91-6.93(m、1H)、3.74-3.93(m、3H)、3.51-3.58(m、2H)、3.18-3.26(m、4H)、3.04-3.06(m、1H)、2.64-2.69(m、2H)、2.45-2.50(m、1H)、1.55-1.65(m、1H)、0.82(d、J=7.20Hz、3H)、0.71(d、J=7.20Hz、3H)(注：2Hは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

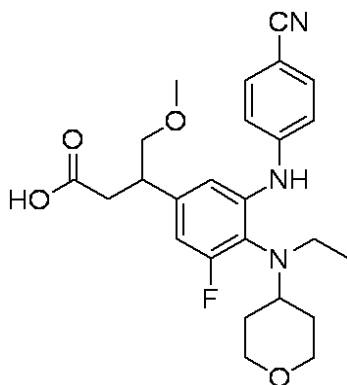
【1358】

実施例916

(エナンチオマー1)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化368】



916A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-メトキシブター-2-エノエート

916Aを、133Bの合成について記載した手順に従って、133Aおよび843Dから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{25}FN_2O_6$ として)；理論値：396.17；実測値：397.17(M+H)；Tr=3.17分(方法U)。

【1359】

916B. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

916Bを、133Cの合成について記載した手順に従って916Aから製造した。

LC-MS分析($C_{19}H_{29}FN_2O_4$ として)；理論値：368.21；実測値：369.21(M+H)；Tr=2.65分(方法U)。

ラセミ化合物916Bのキラル分割により、エナンチオマー1；Tr=11.56分およびエナンチオマー2；Tr=16.43分(方法BZ)を得た。

916Bエナンチオマー1、LC-MS分析($C_{19}H_{29}FN_2O_4$ として)；理論値：368.21；実測値：369.21(M+H)；Tr=2.69分(方法U)。

916B エナンチオマー 2、LC-MS 分析 ($C_{19}H_{29}FN_2O_4$ として) ; 理論値 : 368.21 ; 実測値 : 369.21 (M+H) ; Tr = 2.68 分 (方法 U)。

【1360】

916C. メチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

916C を、83A の合成について記載した手順に従って、916B エナンチオマー 1 および 4-ブロモベンゾニトリルから製造した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{32}FN_3O_4$ として) ; 理論値 : 469.23 ; 実測値 : 470.23 (M+H) ; Tr = 3.4 分 (方法 U)。

10

【1361】

実施例 916. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例 916 を、実施例 83 の合成について記載した手順に従って 916C から製造した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{30}FN_3O_4$ として) ; 理論値 : 455.22 ; 実測値 : 456.22 (M+H) ; Tr = 1.84 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 4.00 MHz、DMSO- d_6 : δ 7.99 (s、1H)、7.63 (d、J = 8.80 Hz、2H)、7.28 (d、J = 8.80 Hz、2H)、7.05 (s、1H)、6.73 (d、J = 12.80 Hz、1H)、3.77-3.80 (m、2H)、3.42-3.49 (m、2H)、3.21-3.27 (m、5H)、3.00-3.15 (m、3H)、2.60-2.65 (m、1H)、2.44-2.46 (m、1H)、1.55-1.68 (m、2H)、1.32-1.40 (m、2H)、0.82 (t、J = 7.20 Hz、3H) (注 : 1H は、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

20

【1362】

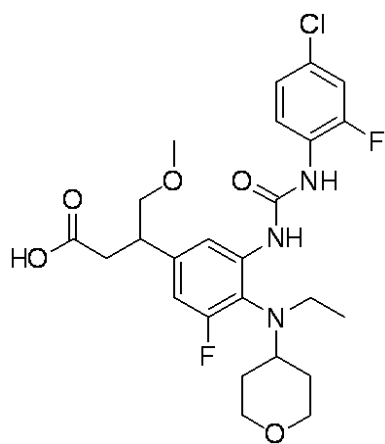
実施例 917

(エナンチオマー 1)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

30

【化 369】



40

917A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

917A を、74G の合成について記載した手順に従って、916B エナンチオマー 1 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンから製造した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{32}ClF_2N_3O_5$ として) ; 理論値 : 539.20 ; 実測値 : 540.20 (M+H) ; Tr = 3.48 分 (方法 U)。

50

【1363】

実施例 917. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例 917を、実施例 74の合成について記載した手順に従って 917Aから製造した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_5$ として) ; 理論値: 525.18 ; 実測値: 526.18 (M+H) ; Tr=1.70分(方法O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.62 (s、1H)、8.89 (s、1H)、8.08-8.12 (m、1H)、7.95 (s、1H)、7.44-7.48 (m、1H)、7.22-7.24 (m、1H)、6.70-6.74 (m、1H)、3.62-3.80 (m、2H)、3.20-3.27 (m、5H)、3.03-3.12 (m、2H)、2.61-2.65 (m、1H)、2.41-2.49 (m、1H)、1.94-2.30 (m、1H)、1.41-1.58 (m、4H)、0.83 (t、J=7.20 Hz、3H) (注: 2Hは水分ピークの下に隠れており、1Hは溶媒ピーク下に埋もれていた)。

10

【1364】

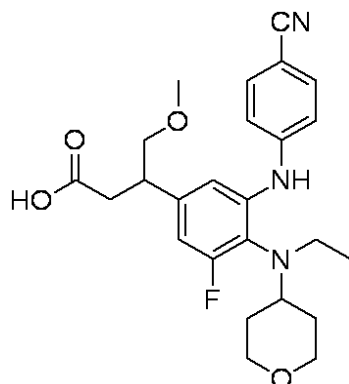
実施例 918

(エナンチオマー 2)

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 370】

20



30

918A. メチル 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

918Aを、83Aの合成について記載した手順に従って、916Bエナンチオマー 2 および 4-プロモベンズニトリルから製造した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{32}FN_3O_4$ として) ; 理論値: 469.23 ; 実測値: 470.23 (M+H) ; Tr=3.36分(方法U)。

【1365】

実施例 918. 3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

40

実施例 918を、実施例 83の合成について記載した手順に従って 918Aから製造した。

LC-MS分析 ($C_{25}H_{30}FN_3O_4$ として) ; 理論値: 455.22 ; 実測値: 456.22 (M+H) ; Tr=1.42分(方法O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.99 (s、1H)、7.63 (d、J=8.80 Hz、2H)、7.28 (d、J=8.80 Hz、2H)、7.05 (s、1H)、6.73 (d、J=12.80 Hz、1H)、3.77-3.80 (m、2H)、3.42-3.49 (m、2H)、3.21-3.27 (m、5H)、3.00-3.15 (m、3H)、2.60-2.65 (m、1H)、2.44-2.46 (m、1H)、1.55-1.68 (m、2

50

H)、1.32-1.40 (m、2H)、0.82 (t、J=7.20 Hz、3H) (注：1Hは溶媒ピーク下に埋もれていた)。

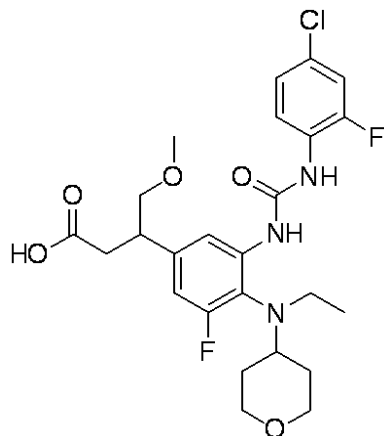
【1366】

実施例919

(エナンチオマー2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化371】



10

20

919A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

919Aを、74Gの合成について記載した手順に従って、916Bエナンチオマー2および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンから製造した。LC-MS分析($C_{26}H_{32}ClF_2N_3O_5$ として)；理論値：539.20；実測値：540.20 (M+H)；Tr=3.49分(方法U)。

【1367】

実施例919. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

30

実施例919を、74の合成について記載した手順に従って919Aから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_5$ として)；理論値：525.18；実測値：526.18 (M+H)；Tr=1.48分(方法O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.63 (s、1H)、8.89 (s、1H)、8.09-8.13 (m、1H)、7.96 (s、1H)、7.44-7.48 (m、1H)、7.21-7.24 (m、1H)、6.70-6.74 (m、1H)、3.72-3.90 (m、2H)、3.40-3.51 (m、3H)、3.17-3.26 (m、4H)、3.04-3.14 (m、4H)、2.61-2.67 (m、1H)、2.41-2.50 (m、1H)、1.95-2.04 (m、1H)、1.18-1.58 (m、3H)、0.84 (t、J=7.20 Hz、3H)。

40

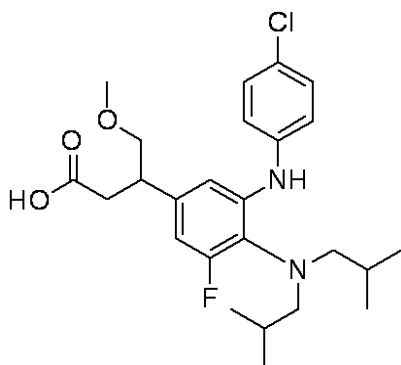
【1368】

実施例920

(エナンチオマー1)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 3 7 2】



10

920A. メチル 3- (4- (ジイソブチルアミノ) -3-フルオロ-5-ニトロフェニル) -4-メトキシブタノエート

920Aを、95Cの合成について記載した手順に従って、95Bおよび843Dから製造した。LC-MS分析 ($C_{20}H_{31}FN_2O_5$ として) ; 理論値: 398.22; 実測値: 399.22 (M+H); Tr = 3.93分 (方法U)。

【1369】

920B. メチル 3- (3-アミノ-4- (ジイソブチルアミノ) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタノエート

920Bを、95Dの合成について記載した手順に従って920Aから製造した。LC-MS分析 ($C_{20}H_{33}FN_2O_3$ として) ; 理論値: 368.24; 実測値: 369.24 (M+H); Tr = 3.88分 (方法U)。

ラセミ化合物920Bのキラル分割により、エナンチオマー1; Tr = 1.95分およびエナンチオマー2; Tr = 2.46分 (方法CV) を得た。

920Bエナンチオマー1: LC-MS分析 ($C_{20}H_{33}FN_2O_3$ として) ; 理論値: 368.24; 実測値: 369.24 (M+H); Tr = 3.88分 (方法U)。

920Bエナンチオマー2: LC-MS分析 ($C_{20}H_{33}FN_2O_3$ として) ; 理論値: 368.24; 実測値: 369.24 (M+H); Tr = 3.88分 (方法U)。

【1370】

920C. メチル 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (ジイソブチルアミノ) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタノエート

920Cを、95Eの合成について記載した手順に従って、920Bエナンチオマー1から製造した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{36}ClFN_2O_3$ として) ; 理論値: 478.24; 実測値: 479.24 (M+H); Tr = 4.68分 (方法U)。

【1371】

実施例920. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (ジイソブチルアミノ) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタン酸

実施例920を、実施例95の合成について記載した手順に従って920Cから製造した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{34}ClFN_2O_3$ として) ; 理論値: 464.22; 実測値: 465.22 (M+H); Tr = 2.62分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.42 (s、1H)、7.33 (d、J = 8.80 Hz、2H)、7.13 (d、J = 8.80 Hz、2H)、6.91 (s、1H)、6.58 (d、J = 13.20 Hz、1H)、3.16-3.21 (m、6H)、2.57-2.69 (m、5H)、2.39-2.45 (m、1H)、1.56-1.63 (m、2H)、0.85 (d、J = 6.40 Hz、12H)。

【1372】

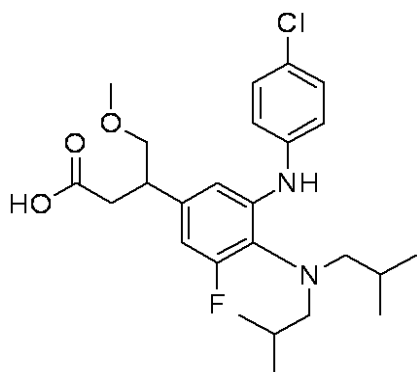
実施例921

(エナンチオマー2)

3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (ジイソブチルアミノ) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタン酸

50

【化 3 7 3】



10

921A. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート

921Aを、920Cの合成について記載した手順に従って920Bエナンチオマー2から製造した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{36}ClFN_2O_3$ として)；理論値：478.24；実測値：479.24 (M+H)；Tr=4.50分 (方法U)。

【1373】

実施例921. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例921を、実施例920の合成について記載した手順に従って921Aから製造した。LC-MS分析 ($C_{25}H_{34}ClFN_2O_3$ として)；理論値：464.22；実測値：465.22 (M+H)；Tr=2.63分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.42 (s、1H)、7.33 (d、J=8.80 Hz、2H)、7.13 (d、J=8.40 Hz、2H)、6.91 (s、1H)、6.58 (d、J=13.60 Hz、1H)、3.13-3.21 (m、6H)、2.57-2.69 (m、5H)、2.39-2.45 (m、1H)、1.55-1.64 (m、2H)、0.85 (d、J=6.40 Hz、12H)。

20

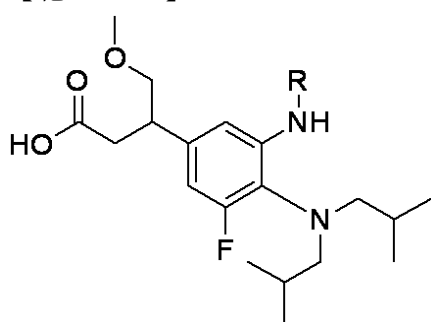
【1374】

実施例922-925

(エナンチオマー1)

30

【化 3 7 4】

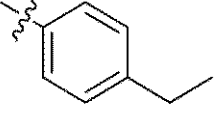
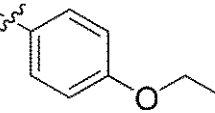
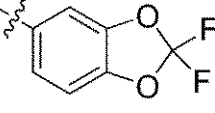
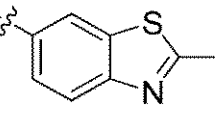


40

【1375】

実施例922-925を、実施例920の合成について記載した手順に従って920Bエナンチオマー1および対応するアリールハライドから製造した。

【表 195】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
922	3- (4- (ジイソブチルアミノ))-3- ((4-エチルフェニル)) アミノ) -5-フルオロフェニル))-4-メトキシブタン酸		2.74	O	459
923	3- (4- (ジイソブチルアミノ))-3- ((4-エトキシフェニル)) アミノ) -5-フルオロフェニル))-4-メトキシブタン酸		2.65	O	475
924	3- (3- ((2, 2-ジフルオロ ベンゾ [d] [1, 3] ジオキ ソール-5-イル) アミノ)-4- (ジイソブチルアミノ) -5-フ ルオロフェニル) -4-メトキシ ブタン酸		2.68	O	511
925	3- (4- (ジイソブチルアミノ))-3-フルオロ-5- ((2- メチルベンゾ [d] チアゾール- 6-イル) アミノ) フェニル) - 4-メトキシブタン酸		2.36	O	502

10

20

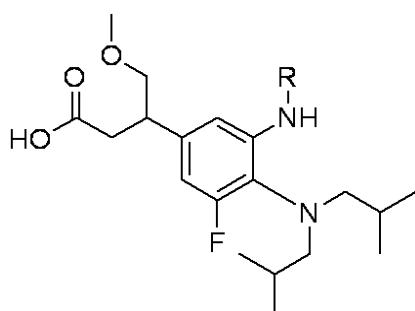
【1376】

実施例 926-928

(エナンチオマー 2)

30

【化 375】

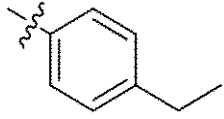
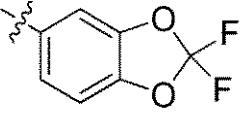


【1377】

40

実施例 926-928を、実施例 921の合成について記載した手順に従って、920 Bエナンチオマー 2および対応するアリールハライドから製造した。

【表 196】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
926	3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-((4-エチルフェニル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		2.83	O	459
927	3-(3-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		2.76	O	511

10

【1378】

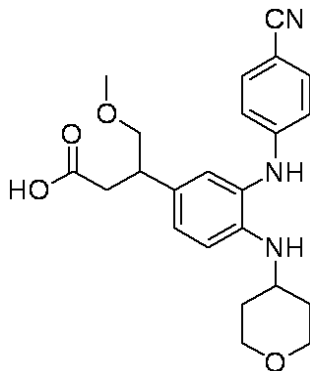
実施例 928

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

20

【化 376】



30

928A. エチル 4-メトキシ-3-(3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

ラセミ化合物 694A (500 mg、1.753 mmol) / N-メチル-2-ピロリドン (10 mL) の攪拌した溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン、0.1 HCl (241 mg、1.753 mmol) およびジエチルイソプロピルエチルアミン (0.918 mL、5.26 mmol) を加えた。反応混合物を、110 °C で終夜攪拌した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル (30 mL) で希釈して、10 % ブライン溶液 (4 × 15 mL) を洗浄した。水層を、酢酸エチル (10 mL) で逆抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。得られた粗製物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、928A (橙色の液体、500 mg、1.310 mmol、74.7 % 収率) を得た。LC-MS 分析 (C₁₈H₂₆N₂O₆ として) ; 理論値 : 366.17 ; 実測値 : 367.17 (M+H) ; T_r = 2.68 分 (方法 U)。

40

【1379】

928B. エチル 3-(3-アミノ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

928B を、694B の合成について記載した手順に従って 928A から製造した。LC-MS 分析 (C₁₈H₂₈N₂O₄ として) ; 理論値 : 336.20 ; 実測値 : 337

50

． 20 (M+H) ; Tr = 1. 07 分 (方法 BB) 。

【1380】

928C. エチル 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

928B (90 mg、0. 268 mmol) / ジオキサン (1 mL) の攪拌した溶液に、4-ブロモベンゾニトリル (39. 0 mg、0. 214 mmol) / ジオキサン (1 mL) および炭酸セシウム (131 mg、0. 401 mmol) を加えた。反応混合物を、5 分間窒素でパージして、次いでキサントホス (15. 48 mg、0. 027 mmol) およびビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (4. 61 mg、8. 03 μ mol) を加えた。反応混合物を密封して、110℃で終夜攪拌した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル (5 mL) で希釈して、10%ブライン溶液 (2 $\times$ 5 mL) で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た；フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、ラセミ化合物 928C (褐色の粘性ワックス、30 mg、0. 069 mmol、25. 6% 収率) を得た。LC-MS 分析 (C₂₅H₃₁N₃O₄ として) ; 理論値 : 437. 23 ; 実測値 : 438. 23 (M+H) ; Tr = 2. 15 分 (方法 BB) 。

10

【1381】

実施例 928. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

ラセミ化合物の実施例 928 を、実施例 694 の合成について記載した手順に従って 928C から製造した。LC-MS 分析 (C₂₃H₂₇N₃O₄ として) ; 理論値 : 409. 20 ; 実測値 : 410. 20 (M+H) ; Tr = 1. 08 分 (方法 BB) 。

20

ラセミ化合物実施例 928 のキラル分割により、エナンチオマー 1 ; Tr = 2. 64 分 およびエナンチオマー 2 ; Tr = 3. 74 分 (方法 BS) を得た。

【1382】

実施例 928 エナンチオマー 1 : LC-MS 分析 (C₂₃H₂₇N₃O₄ として) ; 理論値 : 409. 20 ; 実測値 : 410. 20 (M+H) ; Tr = 1. 186 分 (方法 O) 。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8. 00 (s、1H)、7. 48-7. 53 (m、2H)、6. 94-6. 97 (m、2H)、6. 69-6. 73 (m、3H)、4. 39-4. 42 (m、1H)、3. 80-3. 83 (m、2H)、3. 38-3. 42 (m、5H)、3. 21 (s、3H)、3. 08-3. 18 (m、1H)、2. 61 (dd、J = 5. 60、15. 60 Hz、1H)、2. 39 (dd、J = 9. 20、15. 40 Hz、1H)、1. 84-1. 86 (m、2H)、1. 32-1. 34 (m、2H) 。

30

実施例 928 エナンチオマー 2 : LC-MS 分析 (C₂₃H₂₇N₃O₄ として) ; 理論値 : 409. 20 ; 実測値 : 410. 20 (M+H) ; Tr = 1. 189 分 (方法 O) 。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7. 99 (s、1H)、7. 47-7. 50 (m、2H)、6. 93-6. 96 (m、2H)、6. 69-6. 73 (m、3H)、4. 39-4. 42 (m、1H)、3. 80-3. 82 (m、2H)、3. 38-3. 41 (m、5H)、3. 20 (s、3H)、3. 09-3. 18 (m、1H)、2. 58-2. 62 (m、1H)、2. 37-2. 41 (m、1H)、1. 83-1. 85 (m、2H)、1. 30-1. 39 (m、2H) 。

40

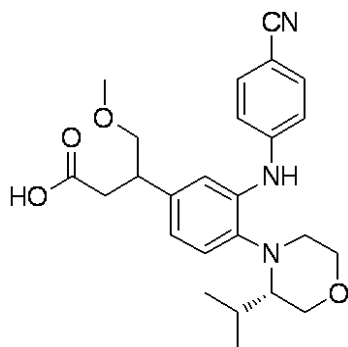
【1383】

実施例 929

(ジアステレオマー 1)

3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((S) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

【化 3 7 7】



10

929A. メチル 3-(4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

929Aを、74Eの合成について記載した手順に従って、74D、(R)-(+)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルおよび(E)-メチル 4-メトキシブタ-2-エノエートから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_6$ として)；理論値：380.19；実測値：381.2([M+H])；Tr=3.59分(方法CQ)。

【1384】

929B. メチル 3-(3-アミノ-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

20

929B(ジアステレオマー混合物)を、74Fの合成について記載した手順に従って929Aから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として)；理論値：350.2；実測値：351.2([M+H])；Tr=2.49分(方法U)。

929Bジアステレオマー混合物(96:4)のキラル分割により、ジアステレオマー1；Tr=6.92分、ジアステレオマー2；Tr=5.63分(方法CY)を得た。

929Bジアステレオマー1；LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として)；理論値：350.2；実測値：351.2([M+H])；Tr=2.54分(方法U)。

【1385】

929C. メチル 3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

30

929Cを、78Aの合成について記載した手順に従って929Bジアステレオマー1から製造した。LC-MS分析($C_{26}H_{33}N_3O_4$ として)；理論値：451.24；実測値：(M+H)452.24；Tr=3.86分(方法U)。

【1386】

実施例929：3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例929を、実施例83の合成について記載した手順に従って929Cから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{31}N_3O_4$ として)；理論値：437.23；実測値：438.23(M+H)；Tr=1.38分(方法U)。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 7.97(s、1H)、7.57(d、J=8.80Hz、2H)、7.11-7.18(m、4H)、6.92-6.95(m、1H)、3.64-3.68(m、3H)、3.44-3.51(m、2H)、3.17-3.24(m、5H)、3.03-3.04(m、1H)、2.80-2.83(m、1H)、2.62-2.68(m、2H)、2.46-2.50(m、1H)、1.73-1.79(m、1H)、0.73(d、J=6.80Hz、3H)、0.63(d、J=6.80Hz、3H)。

40

【1387】

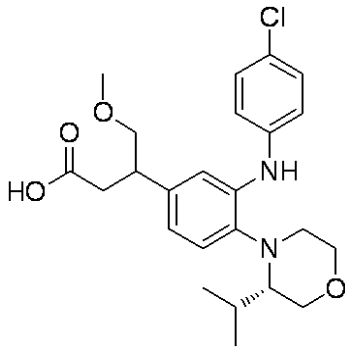
実施例930

(ジアステレオマー1)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

50

【化 3 7 8】



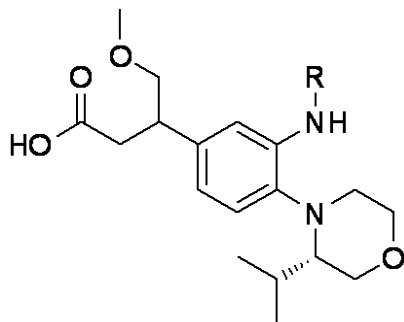
実施例 9 3 0 を、実施例 8 4 の合成について記載した手順に従って 9 2 9 B ジアステレオマー 1 および 1-ブロモ-4-クロロベンゼンから製造した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}ClN_2O_4$ として) ; 理論値 : 446.19 ; 実測値 : 447.19 (M+H)⁺ ; Tr = 1.94 分 (方法 U) 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.45 (s、1H)、7.26–7.29 (m、2H)、7.13–7.18 (m、3H)、7.09–7.10 (m、1H)、6.76–6.78 (m、1H)、3.78–3.81 (m、1H)、3.69–3.72 (m、2H)、3.49–3.52 (m、1H)、3.18–3.22 (m、5H)、3.03–3.05 (m、1H)、2.60–2.71 (m、3H)、2.51–2.55 (m、1H)、2.41–2.47 (m、1H)、1.70–1.73 (m、1H)、0.79 (d、J = 6.80 Hz、3H)、0.67 (d、J = 6.80 Hz、3H)。

【1 3 8 8】

実施例 9 3 1

(ジアステレオマー 1)

【化 3 7 9】



実施例 9 3 1 を、実施例 7 8 の合成について記載した手順に従って 9 2 9 B ジアステレオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 1 9 7】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
9 3 1	3-(3-((2-エトキシビ リミジン-5-イル) アミノ) -4-((S)-3-イソプロ ピルモルホリノ) フェニル)- 4-メトキシブタン酸		1.51	O	459

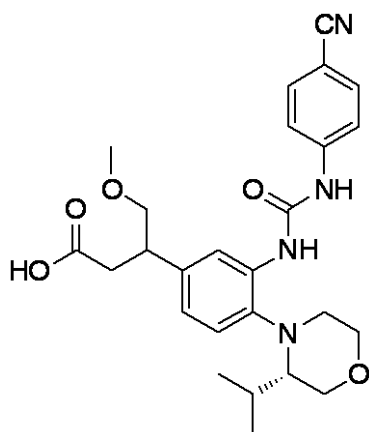
【1 3 8 9】

実施例 9 3 2

(ジアステレオマー 1)

3-(3-(3-(4-シアノフェニル) ウレイド)-4-((S)-3-イソプロピル

モルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
【化 3 8 0】



10

932A. メチル 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

932Aを、74Gの合成について記載した手順に従って、929Bジアステレオマー1および4-イソシアナトベンゾニトリルから製造した。LC-MS分析 ($C_{27}H_{34}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 494.25 ; 実測値 : 495.25 (M+H) ; Tr = 3.53分 (方法U)。

20

【1390】

実施例932. 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

実施例932を、実施例83の合成について記載した手順に従って932Aから製造した。LC-MS分析 ($C_{26}H_{32}N_4O_5$ として) ; 理論値 : 480.23 ; 実測値 : 481.23 (M+H) ; Tr = 1.62分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.11 (s、1H)、8.55 (s、1H)、8.13 (d、J = 2.00 Hz、1H)、7.70-7.76 (m、4H)、7.22 (d、J = 8.40 Hz、1H)、6.91 (dd、J = 1.60、8.20 Hz、1H)、3.72-3.95 (m、3H)、3.54-3.60 (m、2H)、3.17-3.26 (m、4H)、3.02-3.08 (m、1H)、2.64-2.69 (m、3H)、2.45-2.51 (m、1H)、1.60-1.62 (m、1H)、0.82 (d、J = 7.20 Hz、3H)、0.71 (d、J = 6.80 Hz、3H) (注 : 1Hは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

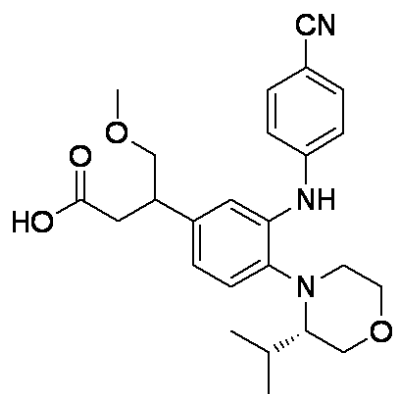
30

【1391】

実施例933

3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - ((S) - 3 - イソプロピルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸 (ジアステレオマー2)

【化 3 8 1】



40

50

933A. メチル 3- (4- ((S) -3-イソプロピルモルホリノ) -3-ニトロフェニル) -4-メトキシブタノエート

933Aを、74Eの合成について記載した手順に従って、74D、(S) -(-) -2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチルおよび(E) -メチル 4-メトキシブタ-2-エノエートから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{28}N_2O_6$ として) ; 理論値: 380. 19; 実測値: 381. 2 ([M+H]) ; Tr=2. 68分(方法CQ)。

【1392】

933B. メチル 3- (3-アミノ-4- ((S) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

10

933B(ジアステレオマー混合物)を、74Fの合成について記載した手順に従って933Aから製造した。LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として) ; 理論値: 350. 2; 実測値: 351. 2 ([M+H]) ; Tr=2. 49分(方法U)。

933Bジアステレオマー混合物(3: 97)のキラル分割により、ジアステレオマー1; Tr=6. 92分、ジアステレオマー2; Tr=5. 63分(方法CY)を得た。

933Bジアステレオマー2: LC-MS分析($C_{19}H_{30}N_2O_4$ として) ; 理論値: 350. 2; 実測値: 351. 2 ([M+H]) ; Tr=3. 06分(方法U)。

【1393】

933C. メチル 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((S) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

20

933Cを、78Aの合成について記載した手順に従って933Bジアステレオマー2から製造した。LC-MS分析($C_{26}H_{33}N_3O_4$ として) ; 理論値: 451. 24; 実測値: (M+H) 452. 24; Tr=3. 33分(方法U)。

【1394】

実施例933. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- ((S) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

実施例933を、実施例83の合成について記載した手順に従って933Cから製造した。LC-MS分析($C_{25}H_{31}N_3O_4$ として) ; 理論値: 437. 23; 実測値: (M+H) 438. 23; Tr=1. 58分(方法U)。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 7. 97 (s、1H)、7. 57 (d、J=8. 80Hz、2H)、7. 11-7. 18 (m、4H)、6. 92-6. 95 (m、1H)、3. 64-3. 68 (m、3H)、3. 44-3. 51 (m、2H)、3. 17-3. 24 (m、5H)、3. 03-3. 04 (m、1H)、2. 80-2. 83 (m、1H)、2. 62-2. 68 (m、2H)、2. 46-2. 50 (m、1H)、1. 73-1. 79 (m、1H)、0. 73 (d、J=6. 80Hz、3H)、0. 63 (d、J=6. 80Hz、3H)。

30

【1395】

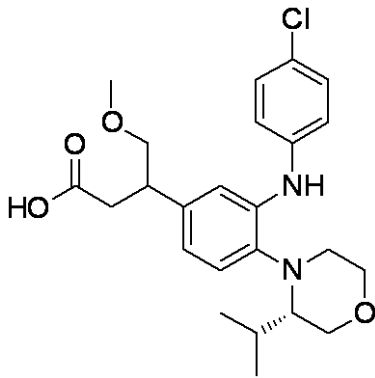
実施例934

(ジアステレオマー2)

3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- ((S) -3-イソプロピルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

40

【化 3 8 2】



10

【1 3 9 6】

実施例 9 3 4 を、実施例 8 4 の合成について記載した手順に従って 9 3 3 B ジアステレオマー 2 および 1-プロモ-4-クロロベンゼンから製造した。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{31}ClN_2O_4$ として)；理論値：446.19；実測値：447.19 (M+H)；Tr=1.95 分 (方法 U)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.45 (s、1H)、7.26–7.29 (m、2H)、7.13–7.18 (m、3H)、7.09–7.10 (m、1H)、6.76–6.78 (m、1H)、3.78–3.81 (m、1H)、3.69–3.72 (m、2H)、3.49–3.52 (m、1H)、3.18–3.22 (m、5H)、3.03–3.05 (m、1H)、2.60–2.71 (m、3H)、2.51–2.55 (m、1H)、2.41–2.47 (m、1H)、1.70–1.73 (m、1H)、0.79 (d、J=6.80 Hz、3H)、0.67 (d、J=6.80 Hz、3H)。

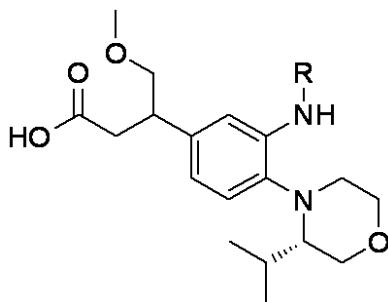
20

【1 3 9 7】

実施例 9 3 5

(ジアステレオマー 2)

【化 3 8 3】



30

実施例 9 3 5 を、実施例 7 8 の合成について記載した手順に従って 9 3 3 B ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 1 9 8】

実施例 番号	名称	R	T, 分	方法	(M+H)
9 3 5	3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.49	O	459

40

【1 3 9 8】

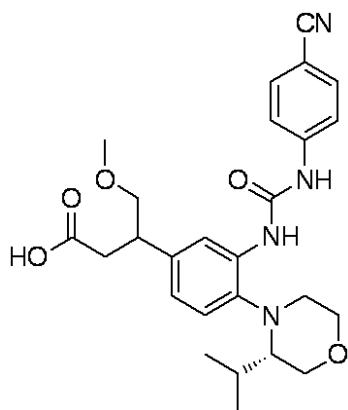
実施例 9 3 6

(ジアステレオマー 2)

50

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((S)-3-イソプロピル
 モルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化384】



10

936A. メチル 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((S)-
 -3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

936Aを、74Gの合成について記載した手順に従って933Bジアステレオマー2
 および4-イソシアナトベンゾニトリルから製造した。LC-MS分析($C_{27}H_{34}N_4O_5$
 として)；理論値：494.25；実測値：495.25(M+H)；Tr=3.53分(方法U)。

20

【1399】

実施例936. 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-((S)-3-
 -イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例936を、実施例83の合成について記載した手順に従って936Aから製造し
 た。LC-MS分析($C_{26}H_{32}N_4O_5$ として)；理論値：480.23；実測値：
 481.23(M+H)；Tr=1.62分(方法O)。 ^1H NMR(400MHz、
 DMSO- d_6) δ 10.08(s, 1H)、8.53(s, 1H)、8.12(d, J=2.00Hz, 1H)、
 7.69-7.75(m, 4H)、7.21(d, J=8.40Hz, 1H)、6.90(d, J=10.40Hz, 1H)、
 3.72-3.98(m, 3H)、3.52-3.60(m, 1H)、3.23-3.27(m, 4H)、3.02-3.08(m, 1H)、
 2.64-2.69(m, 3H)、2.42-2.47(m, 1H)、1.60-1.62(m, 1H)、0.82(d, J=7.20Hz, 3H)、
 0.71(d, J=6.80Hz, 3H)(注：2Hは、溶媒ピーク下に埋もれていた)。

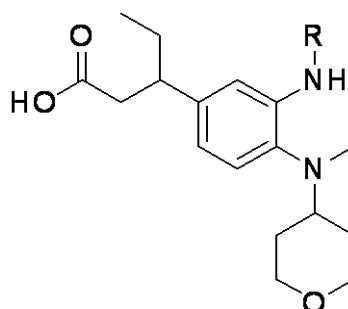
30

【1400】

実施例937

(エナンチオマー2)

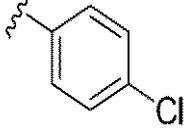
【化385】



40

実施例937を、実施例867の合成について記載した手順に従って870Bエナンチ
 オマー2および対応するアリールハライドから製造した。

【表 199】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
937	3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.04	O	417

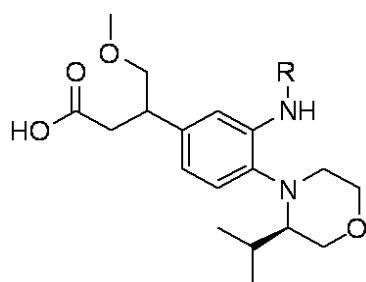
【1401】

10

実施例 938

(ジアステレオマー 1)

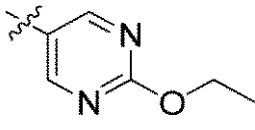
【化 386】



20

実施例 938 を、実施例 78 の合成について記載した手順により、909B ジアステレオマー 1 および対応するアリールハライドから製造した。

【表 200】

実施例 番号	名称	R	T _r 分	方法	(M+H)
938	3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.48	O	459

30

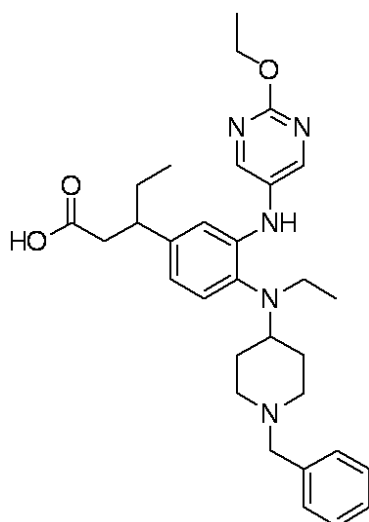
【1402】

実施例 939

(エナンチオマー 1)

3-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 3 8 7】



10

939A. 1-ベンジル-N-エチルピペリジン-4-アミン

粉末で活性な4 Åモレキュラ・シーブス(15 g)を含有するMeOH(60 ml)およびTHF(15 mL)の攪拌した溶液に、室温で、1-ベンジルーピペリジン-4-オン(6 g、31.7 mmol)、2 Mエタンアミン/THF溶液(15.9 mL、31.7 mmol)を連続的に加えて、反応混合物を6時間攪拌した。反応混合物を、0 °Cに冷却して、NaBH₄(2.39 g、63.4 mmol)を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合物を、氷冷水(250 mL)でクエンチして、減圧下で濃縮した。次いで、この水溶液を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、939A[無色液体(明褐色油状物、5.65 g、25.9 mmol、82.0%収率)]を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 7.29–7.21(m、5H)、3.48(s、2H)、2.86–2.82(m、2H)、2.69–2.62(m、2H)、2.49–2.42(m、1H)、2.16–1.99(m、4H)、1.96–1.82(m、2H)、1.12–1.07(m、3H)。

20

【1403】

30

939B. 2-(4-フルオロフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン

密封フラスコ内の1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(20 g、114 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコレート)ジボロン(31.0 g、137 mmol)および酢酸カリウム(33.6 g、343 mmol)/トルエン(200 mL)の混合物を、室温で20分間、アルゴンでバージした後に、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物(2.8 g、3.43 mmol)を加えて、フラスコを密封して、反応液を、80 °Cで2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、水に注ぎ入れて、EtOAc(2×150 mL)を抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製試料を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、939B(白色固体、21 g、96 mmol、84%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.73(dd、J=8 Hz、6.6 Hz、2H)、7.16(dd、J=10 Hz、8.8 Hz、2H)、3.75(s、4H)、0.95(s、6H)。

40

【1404】

939C. メチル 3-(4-フルオロフェニル)ペンタノエート

1,4-ジオキサン(100 mL)中の939B(5 g、24.03 mmol)および(E)-メチルペンター-2-エノエート(4.1 g、36.1 mmol)のアルゴン泡立てた攪拌溶液に、1 M水酸化ナトリウム(21.94 mL、21.94 mmol)および(R)-BINAP(0.329 g、0.529 mmol)を加えて、バブリングを続

50

けて、次いでクロロビス（エチレン）ロジウム（I）ダイマー（0.093 g、0.024 mmol）を加えて、さらに5分間アルゴンによるバブリングを行なった。反応混合物を、密封管内で50℃で16時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸（1.238 ml、21.63 mmol）でクエンチして、それを5分間攪拌して、その後酢酸エチル（250 ml）および水（100 ml）の間に分液処理した。水層を酢酸エチル（2×100 ml）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製試料を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、939C（淡黄色の油状物、4.1 g、17.55 mmol、73%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 7.26–7.23（m、2H）、7.12–7.08（m、2H）、3.57（s、3H）、2.92–2.90（m、1H）、2.72–2.69（dd、J=15.4 Hz、8 Hz、1H）、2.68–2.50（m、1H）、1.66–1.51（m、2H）、0.70（t、J=7.4 Hz、3H）。

10

【1405】

939D. メチル 3-（4-フルオロ-3-ニトロフェニル）ペンタノエート

メチル 3-（4-フルオロフェニル）ペンタノエート（5 g、23.78 mmol）／H₂SO₄（80 ml、1501 mmol）の攪拌した溶液に、低温条件下で、硝酸カリウム（2.89 g、28.5 mmol）を加えた。次いで、反応液を、20分間室温で攪拌した。反応混合物を、クラッシュアイスに注ぎ入れて、EtOAc（2×100 mL）で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製試料を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、939D（黄色液体、4 g、14.89 mmol、62.6%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 8.00（dd、J=7.2 Hz、2.4 Hz、1H）、7.72–7.68（m、1H）、7.54–7.49（dd、J=11.2 Hz、8.8 Hz、1H）、3.50（s、3H）、3.07–3.04（m、1H）、2.79–2.73（m、1H）、2.69–2.63（m、1H）、1.70–1.56（m、2H）、0.72（t、J=7.6 Hz、3H）。

20

【1406】

939E. メチル 3-（4-（（1-ベンジルピペリジン-4-イル）（エチル）アミノ）-3-ニトロフェニル）ペンタノエート

30

939D（0.49 g、1.92 mmol）、939A（0.35 g、1.60 mmol）およびDIPEA（0.56 mL、3.2 mmol）の混合物を攪拌して、溶媒不含で160℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、水（50 mL）に注ぎ入れて、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。粗製試料を、中性アルミナフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、939E（橙色の油状物、0.385 g、0.535 mmol、33%収率）を得た。LC-MS分析（C₂₆H₃₅BrN₃O₄として）；理論値：453.263；実測値：454.2（[M+H]）；Tr=3.874分（方法U）。

【1407】

40

939F. メチル 3-（3-アミノ-4-（（1-ベンジルピペリジン-4-イル）（エチル）アミノ）フェニル）ペンタノエート

939E（0.335 g、0.739 mmol）／エタノール（10 mL）の攪拌した溶液に、THF（5 mL）、水（2.5 mL）、次いで塩化アンモニウム（593 mg、11.08 mmol）を加えた。混合物を5分間攪拌して、次いで亜鉛（724 mg、11.08 mmol）により0℃で処理した。混合物を、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（30 mL）で希釈して、水（30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製残渣を得た。残渣をSFCにより精製して、939Fエナンチオマー1（褐色油状物、210 mg、0.495 mmol、67%収率）を得た。LC-MS分析（

50

$C_{26}H_{37}N_3O_2$ として) ; 理論値 : 423.289 ; 実測値 : 424.4 ([M+H]) ; Tr = 3.133分 (方法U)。

キラルLC純度 (92 : 8) により、939Fエナンチオマー1 ; Tr = 13.54分および939Fエナンチオマー2 ; Tr = 14.48分 (方法DQ) が示され、これを更なる精製をせずに次工程に用いた。

【1408】

939G. メチル 3-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (エチル) アミノ)-3-(2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) フェニル) ペンタノエート 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の、939Fエナンチオマー1 (30 mg、0.07 mmol)、5-ブロモ-2-エトキシピリジン (21.5 mg、0.106 mmol)、キサントホス (8.2 mg、0.014 mmol)、炭酸セシウム (69.2 mg、0.212 mmol) の混合物に、アルゴンガスを5分間泡立てた。次いで、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (4.07 mg、7.08 μ mol) を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。反応混合物を密封して、110℃で6時間密封管内で加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) の混合物に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質939Gエナンチオマー1を得て、さらなる精製をせずに次工程に使用した (明褐色の固体、35 mg、0.017 mmol、23.55% 収率)。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{43}N_5O_3$ として) ; 理論値 : 545.337 ; 実測値 : 546.4 ([M+H]) ; Tr = 3.073分 (方法U)。

【1409】

実施例939エナンチオマー1. 3-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (エチル) アミノ)-3-(2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸

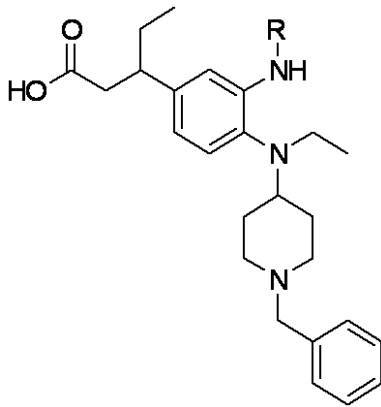
MeOH (2 mL)、THF (2 mL) および水 (2 mL) の混合物中の939Gエナンチオマー1 (40 mg、0.073 mmol) の攪拌した溶液に、LiOH (14.04 mg、0.586 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、水溶液を、飽和クエン酸溶液 (pH ~ 4-5) を用いて酸性にした。この水層を水 (5 mL) で希釈して、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LCMSにより精製して、実施例939エナンチオマー1 (オフホワイト色の固体、8.4 mg、0.016、21.3% 収率) を得た。LC-MS分析 ($C_{31}H_{41}N_5O_3$ として) ; 理論値 : 531.321 ; 実測値 : 532.3 ([M+H]) ; Tr = 1.785分 (方法O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.41 (s、2H)、7.30-7.21 (m、6H)、7.08 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.82 (s、1H)、6.66 (dd、J = 8 Hz、1.6 Hz、1H)、4.32-4.26 (m、2H)、3.37 (s、2H)、3.17 (s、1H)、2.99-2.94 (m、3H)、2.78-2.73 (m、5H)、2.51-2.39 (m、2H)、1.70 (d、J = 10.4 Hz、2H)、1.71-1.43 (m、4H)、1.32 (t、J = 7.2 Hz、3H)、0.81 (t、J = 7.2 Hz、3H)、0.69 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

【1410】

実施例940

(エナンチオマー1)

【化 3 8 8】



10

実施例 940 を、実施例 939 の合成について記載した手順に従って、939 F エナントチオマー 1 および対応するアリールブロミドを用いて製造した。

【表 2 0 1】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n) (方法 O)	[M+H] ⁺
940	3-((4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)(エチル)アミノ)-3-((4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.730	511.4

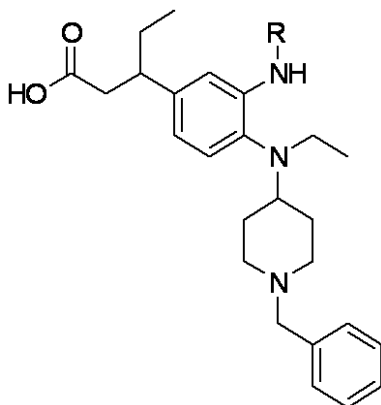
20

【1 4 1 1】

実施例 943

(エナントチオマー 2)

【化 3 8 9】

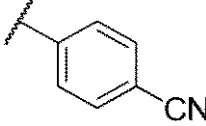


30

実施例 943 エナントチオマー 2 を、実施例 939 の合成について記載した手順に従って、942 D エナントチオマー 2 および対応するアリールブロミドを用いて製造した。

40

【表 202】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n) (方法O)	[M+H] ⁺
943	3-(4-(1-ベンジルピペリ ジンを4-イル)(エチル)アミ ノ)-3-(4-シアノフェニ ル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.731	511.4

10

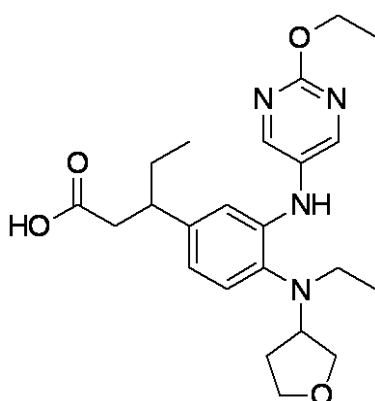
【1412】

実施例945

(ジアステレオマー1およびジアステレオマー2)

3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化390】



20

945A. N-エチルテトラヒドロフラン-3-アミン

粉末で活性な4 Åモレキュラ・シーブス(14 g)を含有するMeOH(60 ml)およびTHF(15 mL)の攪拌した溶液に、室温で、ジヒドロフラン-3(2H)-オン(6 g、69.7 mmol)、2 Mエタンアミン/THF(34.8 mL、69.7 mmol)溶液を順に加えて、反応混合物を、16時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却して、NaBH₄(5.27 g、139 mmol)を滴加して、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、氷冷水(250 mL)でクエンチして、減圧下で濃縮した。次いで、この水溶液を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、945A(明褐色油状物、6.7 g、58.2 mmol、83.0%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 3.99-3.89(m、2H)、3.83-3.69(m、2H)、3.57-3.53(m、1H)、3.4(br s、1H)、2.84-2.79(m、1H)、2.26-2.20(m、1H)、2.00-1.85(m、1H)、1.80-1.60(m、1H)、1.32-1.21(m、3H)。

30

40

【1413】

945B. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

939D(0.931 g、3.65 mmol)、945A(0.35 g、3.04 mmol)およびDIPEA(1.06 mL、6.08 mmol)の混合物を攪拌して、溶媒不含で160℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、水(50 mL)に注ぎ入れて、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。

50

粗製試料を、中性アルミナフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、945B（橙色の油状物、0.485g、1.066mmol、35%収率）を得た。LC-MS分析（ $C_{18}H_{26}N_2O_5$ として）；理論値：350.184；実測値：351.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.940$ 分（方法DR）。

【1414】

945C. メチル 3-（3-アミノ-4-（エチル（テトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）フェニル）ペンタノエート

945B（0.375g、1.07mmol）／エタノール（10mL）の攪拌した溶液に、Pd/C（0.114g、0.107mmol）を注意深く加えた。このフラスコを連続的に排気して、次いで窒素でパージした後に、水素気圧下で3時間加圧した。反応混合物を、セライト（登録商標）ベッドに通して濾過して、エタノール（30mL）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、945Cジアステレオマー混合物を得た。LC-MS分析（ $C_{18}H_{28}N_2O_3$ として）；理論値：320.210；実測値：321.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 3.024$ 分（方法N）。

精製および945Cジアステレオマー混合物のキラル分割により、単一のジアステレオマーとして945Cジアステレオマー1および945Cジアステレオマー2を得た。ジアステレオマー1； $T_r = 3.09$ 分およびエナンチオマー2； $T_r = 3.48$ 分（方法DS）。

945Cジアステレオマー1（0.13g、0.812mmol、75.8%収率）。

LC-MS分析（ $C_{18}H_{28}N_2O_3$ として）；理論値：320.2；実測値：321.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.671$ 分（方法N）。

945Cジアステレオマー2（0.125g、0.780mmol、73%収率）。LC-MS分析（ $C_{18}H_{28}N_2O_3$ として）；理論値：320.2；実測値：321.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.510$ 分（方法N）。

【1415】

945D. メチル 3-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（エチル（テトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）フェニル）ペンタノエート

1, 4-ジオキサン（3mL）中の945Cジアステレオマー1（30mg、0.094mmol）、5-ブロモ-2-エトキシピリジン（28.5mg、0.140mmol）、キサントホス（10.8mg、0.019mmol）、炭酸セシウム（92mg、0.281mmol）の混合物に、アルゴンガスを、5分間泡立てた。次いで、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（5.38mg、9.36μmol）を加えて、アルゴンガスを、混合物に通して5分間泡立てた。反応混合物を密封して、110℃で6時間密封管内で加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル（20mL）および水（20mL）の混合物に溶解した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。有機層を合わせて、水（20mL）、ブライン（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、945Dジアステレオマー1（明褐色の固体、34mg、0.069mmol、73.7%収率）を得た。LC-MS分析（ $C_{24}H_{34}N_4O_4$ として）；理論値：442.258；実測値：443.4（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 3.027$ 分（方法BD）。

【1416】

実施例945ジアステレオマー1. 3-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（エチル（テトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）フェニル）ペンタン酸

MeOH（2mL）、THF（2mL）および水（2mL）中の945Dジアステレオマー1（32mg、0.065mmol）の混合物の攪拌した溶液に、LiOH（12.47mg、0.521mmol）を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、水溶液を、飽和クエン酸溶液（pH～4-5）を用いて酸性にした。この水層を、水（5mL）で希釈して、酢酸エチル（2×10mL）で抽出した。有機層を合わせて、水

10

20

30

40

50

(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取LCMSにより精製して、実施例945ジアステレオマー1(オフホワイト色の固体、3 mg、6.93 μ mol、10.65%収率)を得た。LC-MS分析($C_{23}H_{32}N_4O_4$ として)；理論値：428.242；実測値：429.3([M+H])；Tr=1.604分(方法O)。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.41(s、2H)、7.34(s、1H)、7.15(d、J=8 Hz、1H)、6.79(s、1H)、6.66(d、J=8 Hz、1H)、4.32-4.26(m、2H)、3.77-3.72(m、2H)、3.68-3.59(m、3H)、2.90-2.86(m、2H)、2.76(m、1H)、2.41-2.39(m、1H)、1.87(m、1H)、1.75(m、1H)、1.58(m、1H)、1.45(m、1H)、1.32(t、J=7.2 Hz、3H)、0.80(t、J=7 Hz、3H)、0.70(t、J=7.2 Hz、3H)。

10

【1417】

実施例945ジアステレオマー2. 3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例945ジアステレオマー2を、実施例945ジアステレオマー1の合成について記載した手順に従って、945Cジアステレオマー2および5-プロモ-2-エトキシピリミジンを用いて合成した(オフホワイトの固体、8 mg、0.018、33.4%収率)。LC-MS分析($C_{23}H_{32}N_4O_4$ として)；理論値：428.242；実測値：429.3；Tr=1.610分(方法O)。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.41(s、2H)、7.34(s、1H)、7.15(d、J=8 Hz、1H)、6.79(s、1H)、6.66(d、J=8 Hz、1H)、4.32-4.26(m、2H)、3.77-3.72(m、2H)、3.68-3.59(m、3H)、2.90-2.86(m、2H)、2.76(m、1H)、2.41-2.39(m、1H)、1.87(m、1H)、1.75(m、1H)、1.58(m、1H)、1.45(m、1H)、1.32(t、J=7.2 Hz、3H)、0.80(t、J=7 Hz、3H)、0.70(t、J=7.2 Hz、3H)。

20

【1418】

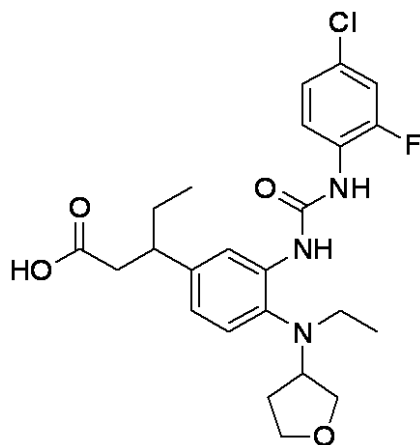
実施例946

30

(ジアステレオマー1およびジアステレオマー2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化391】



40

946A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

945Cジアステレオマー1(25 mg、0.078 mmol)/DCM(3 mL)の攪拌した溶液に、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン(13.38 m

50

g、0.078 mmol)を室温で加えた。反応混合物を、室温で4時間攪拌した。溶媒を、減圧下で除去して、946Aを得た。粗製物質を、更なる精製をせずに次工程に用いた(オフホワイト色の固体、25 mg、0.022 mmol、28.9%収率)。LC-MS分析($C_{25}H_{31}ClFN_3O_4$ として)；理論値：491.199；実測値：492.2 ($[M+H]^+$)；Tr=3.519分(方法CQ)。

【1419】

実施例946 ジアステレオマー1. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

MeOH(5 ml)、水(5 ml)およびTHF(5 ml)中の946A(11 mg、0.023 mmol)の攪拌した溶液に、LiOH(4.28 mg、0.179 mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、水溶液を、飽和クエン酸溶液(pH~4-5)を用いて酸性にした。水溶液を酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色の残渣を得た。残渣を分取LC-MSにより精製して、実施例946 ジアステレオマー1(オフホワイト色の固体、2.5 mg、5.04 μmol、22.5%収率)を得た。LC-MS分析($C_{24}H_{29}ClFN_3O_4$ として)；理論値：477.183；実測値：478.2 ($[M+H]^+$)；Tr=1.866分(方法O)。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.56 (s、1H)、8.85 (s、1H)、8.14 (t、J=9 Hz、1H)、7.46 (dd、J=2.4 Hz、1H)、7.21-7.19 (m、2H)、6.83 (dd、J=8 Hz、1.6 Hz、1H)、3.78-3.71 (m、4H)、3.66-3.62 (m、2H)、2.90-2.87 (m、2H)、2.51-2.42 (m、2H)、1.88-1.86 (m、1H)、1.69-1.62 (m、2H)、1.50-1.48 (m、1H)、0.79 (t、J=7 Hz、3H)、0.71 (t、J=7.2 Hz、3H)。

【1420】

実施例946 ジアステレオマー2. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例946 ジアステレオマー2を、実施例946 ジアステレオマー1の合成について記載した手順に従って、945C ジアステレオマー2および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成した(オフホワイト色の固体、16.1 mg、0.033 mmol、78%収率)。LC-MS分析($C_{24}H_{29}ClFN_3O_4$ として)；理論値：477.183；実測値：478.2 ($[M+H]^+$)；Tr=1.856分(方法O)。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.56 (s、1H)、8.85 (s、1H)、8.14 (t、J=9 Hz、1H)、7.46 (dd、J=2.4 Hz、1H)、7.21-7.19 (m、2H)、6.83 (dd、J=8 Hz、1.6 Hz、1H)、3.78-3.71 (m、4H)、3.66-3.62 (m、2H)、2.90-2.87 (m、2H)、2.51-2.42 (m、2H)、1.88-1.86 (m、1H)、1.69-1.62 (m、2H)、1.50-1.48 (m、1H)、0.79 (t、J=7 Hz、3H)、0.71 (t、J=7.2 Hz、3H)。

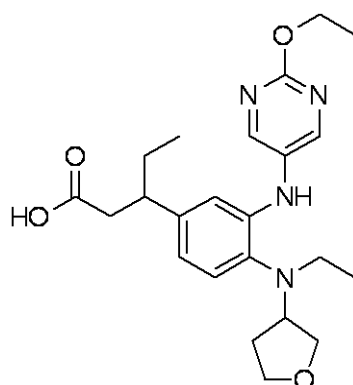
【1421】

実施例947

(ジアステレオマー3およびジアステレオマー4)

3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 3 9 2】



10

947A. メチル 3-(4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

947Aを、945Bの合成について記載した手順により、942Bおよび945Aを用いて合成した(橙色の油状物、0.780g、1.994mmol、65.6%収率)。LC-MS分析($C_{18}H_{26}N_2O_5$ として)；理論値：350.184；実測値：351.2([M+H])；Tr=3.239分(方法N)。

【1422】

947B. メチル 3-(3-アミノ-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

20

947Bジアステレオマー混合物を、945Cジアステレオマー混合物の合成について記載した手順に従って947Aを用いて合成した。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.210；実測値：321.4([M+H])；Tr=2.794分(方法N)。

947Bジアステレオマー混合物の精製およびキラル分割により、単一のジアステレオマーとして947Bジアステレオマー3および947Bジアステレオマー4を得た。ジアステレオマー3；Tr=2.86分およびジアステレオマー4；Tr=4.14分(方法CR)。

947Bジアステレオマー3(0.220g、0.673mmol、62.8%収率)。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.210；実測値：321.2([M+H])；Tr=2.799分(方法N)。

30

947Bジアステレオマー4(0.235g、0.660mmol、61.6%収率)。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_3$ として)；理論値：320.210；実測値：321.2([M+H])；Tr=2.796分(方法N)。

【1423】

947C. メチル 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

947Cジアステレオマー3を、945Dジアステレオマー1の合成について記載した手順に従って、947Bジアステレオマー3および5-ブロモ-2-エトキシピリミジンを用いて合成した(明褐色の固体、35mg、0.075mmol、85%収率)。LC-MS分析($C_{24}H_{34}N_4O_4$ として)；理論値：442.258；実測値：443.4([M+H])；Tr=3.029分(方法BD)。

40

【1424】

実施例947ジアステレオマー3. 3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例947ジアステレオマー3を、実施例945ジアステレオマー1の合成について記載した手順に従って947Cジアステレオマー3を用いて合成した(オフホワイトの固体、5mg、0.012mmol、17.94%収率)。LC-MS分析($C_{23}H_{32}N_4O_4$ として)；理論値：428.242；実測値：429.2([M+H])；Tr

50

= 1.609分(方法O)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.41(s、2H)、7.34(s、1H)、7.15(d、J=8Hz、1H)、6.79(s、1H)、6.66(d、J=8Hz、1H)、4.32-4.26(m、2H)、3.77-3.72(m、2H)、3.68-3.59(m、3H)、2.90-2.86(m、2H)、2.76(m、1H)、2.41-2.39(m、1H)、1.87(m、1H)、1.75(m、1H)、1.58(m、1H)、1.45(m、1H)、1.32(t、J=7.2Hz、3H)、0.80(t、J=7Hz、3H)、0.70(t、J=7.2Hz、3H)。

【1425】

実施例947ジアステレオマー4. 3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例947ジアステレオマー4を、実施例945ジアステレオマー1の合成について記載した手順に従って、947Bジアステレオマー4および5-ブromo-2-エトキシピリミジンを用いて合成した(オフホワイトの固体、2.3mg、5.23μmol、7.88%収率)。LC-MS分析(C₂₃H₃₂N₄O₄として)；理論値：428.242；実測値：429.2；Tr=1.615(方法O)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.41(s、2H)、7.34(s、1H)、7.15(d、J=8Hz、1H)、6.79(s、1H)、6.66(d、J=8Hz、1H)、4.32-4.26(m、2H)、3.77-3.72(m、2H)、3.68-3.59(m、3H)、2.90-2.86(m、2H)、2.76(m、1H)、2.41-2.39(m、1H)、1.87(m、1H)、1.75(m、1H)、1.58(m、1H)、1.45(m、1H)、1.32(t、J=7.2Hz、3H)、0.80(t、J=7Hz、3H)、0.70(t、J=7.2Hz、3H)。

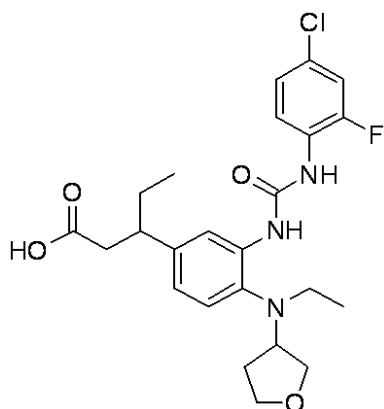
【1426】

実施例948

(ジアステレオマー3およびジアステレオマー4)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化393】



948A. メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

948Aを、946Aの合成について記載した手順に従って、947Bジアステレオマー3および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成した(オフホワイト色の固体、34mg、0.061mmol、78%収率)。LC-MS分析(C₂₅H₃₁ClFN₃O₄として)；理論値：491.199；実測値：492.2([M+H])；Tr=3.521分(方法CQ)。

【1427】

実施例948ジアステレオマー3. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

ル)ウレイド) - 4 - (エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 948 ジアステレオマー 3 を、実施例 946 ジアステレオマー 1 の合成について記載した手順に従って、948A を用いて合成した(オフホワイトの固体、22.6 mg、0.047 mmol、87%収率)。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値 : 477.183 ; 実測値 : 478.2 ($[M+H]^+$) ; $Tr = 1.858$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.56 (s、1H)、8.85 (s、1H)、8.14 (t、 $J = 9$ Hz、1H)、7.46 (dd、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.21-7.19 (m、2H)、6.83 (dd、 $J = 8$ Hz、1.6 Hz、1H)、3.78-3.71 (m、4H)、3.66-3.62 (m、2H)、2.90-2.87 (m、2H)、2.51-2.42 (m、2H)、1.88-1.86 (m、1H)、1.69-1.62 (m、2H)、1.50-1.48 (m、1H)、0.79 (t、 $J = 7$ Hz、3H)、0.71 (t、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

【1428】

実施例 948 ジアステレオマー 4. 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)ウレイド) - 4 - (エチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

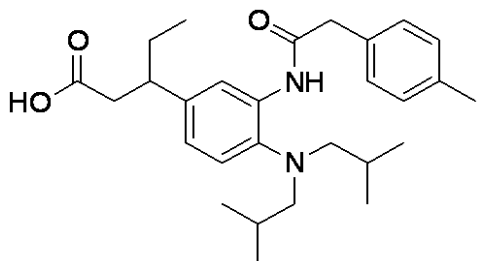
実施例 948 ジアステレオマー 4 を、実施例 946 ジアステレオマー 1 の合成について記載した手順に従って、947B ジアステレオマー 4 および 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 1 - イソシアナトベンゼンを用いて合成した(オフホワイト色の固体、15.8 mg、0.033 mmol、69.7%収率)。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値 : 477.183 ; 実測値 : 478.2 ($[M+H]^+$) ; $Tr = 1.857$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 9.56 (s、1H)、8.85 (s、1H)、8.14 (t、 $J = 9$ Hz、1H)、7.46 (dd、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.21-7.19 (m、2H)、6.83 (dd、 $J = 8$ Hz、1.6 Hz、1H)、3.78-3.71 (m、4H)、3.66-3.62 (m、2H)、2.90-2.87 (m、2H)、2.51-2.42 (m、2H)、1.88-1.86 (m、1H)、1.69-1.62 (m、2H)、1.50-1.48 (m、1H)、0.79 (t、 $J = 7$ Hz、3H)、0.71 (t、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

【1429】

実施例 949

(+/-) - 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - (2 - (p - トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸

【化394】



949A. (+/-) - メチル 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - ニトロフェニル)ペンタノエート

密封管内の、4 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - N, N - ジイソブチル - 2 - ニトロアニリン (WO14/150677; 2.00 g、5.52 mmol) / 無水ジオキサン (12 ml) の均一混合物に、室温で、(E) - メチルペンタ-2-エノエート (1.89 g、16.56 mmol) に続いて NaOH (aq) (1 M 溶液、5 ml、5.00 mmol) を加えた。得られた混合物を、連続的に排気して、次いで 3 サイクルの全てを窒素でパージして、クロロ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.14 g、0.28 mmol) を加えた。得られた混

合物を、3サイクルの全てを順にエバキュートして、管にふたをして、反応液を、50℃に17時間温めた。室温まで冷却した後に、反応混合物を、酢酸で処理して(0.32 ml、5.52 mmol)、5分間攪拌して、EtOAcおよび水の間に分液処理した。この層を分離して、水層をEtOAcで再度抽出した。有機抽出物を合わせて、水で2回、次いでブラインで1回洗浄し、真空濃縮して、油状物を得て、これをISCO Combiflash System上で精製した: REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム(80 g)、検出波長=254 nm、実施時間=40分、流速=60 ml/分。移動相: (100%ヘキサンで5分、次いで20分にわたりヘキサン中で0-25% EtOAcのグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、(+/-)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート(1.27 g、63%収率)を橙色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.50(d、J=2.2 Hz、1H)、7.20(dd、J=8.7、2.3 Hz、1H)、7.05(d、J=8.7 Hz、1H)、3.59(s、3H)、3.01-2.92(m、1H)、2.88(d、J=7.2 Hz、4H)、2.66-2.48(m、2H)、1.92-1.82(m、2H)、1.73-1.51(m、2H)、0.84-0.78(m、15H)。MS(ES): m/z=365 [M+H]⁺; Tr=1.23分(方法A)。

10

【1430】

949B. (+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタノエート

20

窒素流の下で、(+/-)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート(1.22 g、3.35 mmol)および10% Pd-C(0.23 g、0.22 mmol)を入れた密封した水素攪拌用フラスコに、注意深くEtOAc(14 ml)を加えた。得られた混合物を、連続的に排気して、次いで窒素でパージした後に、フラスコを水素で40 psiに加圧して、周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドに通して濾過し、これを次いでEtOAcで完全にすすいだ。濾液を合わせて、真空で濃縮して、(+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタノエートを金褐色油状物(1.05 g、94%収率)として得て、これをさらなる精製なしに次工程に用いた。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 6.96(d、J=7.9 Hz、1H)、6.54-6.48(m、2H)、4.08(br. s.、2H)、3.59(s、3H)、2.90-2.82(m、1H)、2.58-2.53(m、6H)、1.79-1.61(m、4H)、0.89(d、J=6.6 Hz、12H)、0.78(t、J=7.3 Hz、3H)。MS(ES): m/z=335 [M+H]⁺; Tr=0.91分(方法A)。

30

【1431】

949C. (+/-)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタノエート

(+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタノエート(50 mg、0.15 mmol)/無水THF(2 mL)の均一混合物に、密封バイアル内において室温で、2-(p-トリル)-酢酸(26.9 mg、0.18 mmol)に続いてBOP(79.0 mg、0.18 mmol)およびTEA(0.10 ml、0.72 mmol)を加えた。バイアルを閉めて、混合物を、周囲温度で87時間攪拌した。反応混合物を、水でクエンチして、次いで徹底的にEt₂Oで抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで真空濃縮して、(+/-)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタノエートを油状物(70 mg)として得て、これを更なる精製をせずに使用した。MS(ES): m/z=467 [M+H]⁺; Tr=1.23分(方法A)。

40

【1432】

実施例949. (+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸

50

(+/-) - メチル 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタノエート (0.07 g、0.15 mmol) / 無水 THF (0.5 ml) および MeOH (0.2 ml) の混合物に、密封バイアル内において室温で、NaOH (aq) (1 M 溶液、0.75 ml、0.75 mmol) を加えた。バイアルを閉めて、混合物を、周囲温度で 24 時間攪拌して、その後 50 °C に温めた。3 時間後に、LiOH (aq) (1 M 溶液、0.8 ml、0.80 mmol) を加えて、攪拌を 50 °C で継続した。17 時間後に、反応を室温に冷却して、次いで酢酸で処理した (BDH pH 0 ~ 14 試験紙で pH 5 ~ 6 まで)。混合物を、EtOAc およびブラインの間に分液処理した。この層を分離して、水層を EtOAc でもう一回抽出した。有機抽出物を合わせて、真空で濃縮して、残渣を得て、これを DMF で希釈して、次いで分取 RP HPLC により精製して (MeCN / H₂O グラジエント + 0.1 % TFA)、実施例を得た：949、53 mg；78 % 収率。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.72 (s、1H)、8.12 (s、1H)、7.27 - 7.09 (m、5H)、6.87 (d、J = 7.9 Hz、1H)、3.64 (s、2H)、2.85 - 2.75 (m、1H)、2.55 - 2.33 (m、~6H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.28 (s、3H)、1.65 - 1.37 (m、4H)、0.76 (d、J = 6.4 Hz、12H)、0.68 (t、J = 7.2 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 453 [M + H]⁺、HPLC T_r : 2.31 分 (方法 C)。

10

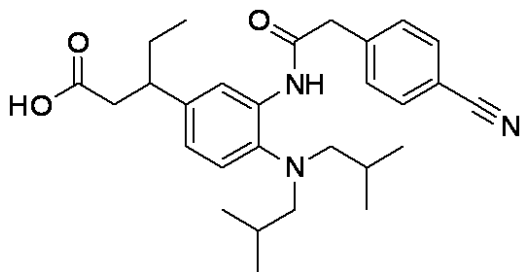
【1433】

実施例 950

20

(+/-) - 3 - (3 - (2 - (4 - シアノフェニル) アセトアミド) - 4 - (ジイソブチルアミノ) フェニル) ペンタン酸

【化 395】



30

950A. (+/-) - メチル 3 - (3 - (2 - (4 - シアノフェニル) アセトアミド) - 4 - (ジイソブチルアミノ) フェニル) ペンタノエート

密封バイアル内で、(+/-) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - (ジイソブチルアミノ) フェニル) ペンタノエート (50 mg、0.15 mmol) / 無水 THF (2 mL) の均一混合物に、室温で、2 - (4 - シアノフェニル) 酢酸 (28.9 mg、0.18 mmol) に続いて BOP (79 mg、0.18 mmol) および TEA (0.1 mL、0.72 mmol) を加えた。バイアルを閉めて、混合物を、周囲温度で 87 時間攪拌した。反応混合物を、水でクエンチして、次いで完全に Et₂O で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで真空濃縮して、(+/-) - メチル 3 - (3 - (2 - (4 - シアノフェニル) アセトアミド) - 4 - (ジイソブチルアミノ) フェニル) ペンタノエートを油状物 (78 mg) として得て、これを更なる精製をせずに使用した。MS (ES) : m/z = 478 [M + H]⁺ ; T_r = 1.15 分 (方法 A)。

40

【1434】

実施例 950. 3 - (3 - (2 - (4 - シアノフェニル) アセトアミド) - 4 - (ジイソブチルアミノ) フェニル) ペンタン酸

密封バイアル内において (+/-) - メチル 3 - (3 - (2 - (4 - シアノフェニル) アセトアミド) - 4 - (ジイソブチルアミノ) フェニル) ペンタノエート (0.07 g、0.15 mmol) / 無水 THF (0.5 ml) および MeOH (0.2 mL) の混合物に、室温で、NaOH (aq) (1 M 溶液、0.75 ml、0.75 mmol) を加え

50

た。バイアルを閉めて、混合物を、周囲温度で24時間攪拌して、その後50℃に温めた。3時間後に、LiOH(aq)(1M溶液、0.8mL、0.80mmol)を加えて、攪拌を、50℃で継続した。17時間後に、反応を室温に冷却して、次いで酢酸で処理した(BDH pH0~14試験紙でpH5~6まで)。混合物を、EtOAcおよびブラインの間に分液処理した。この層を分離して、水層をEtOAcでもう一回抽出した。有機抽出物を合わせて、真空で濃縮して、残渣を得て、これをDMFで希釈して、次いで分取RPHPLCにより精製して(MeCN/H₂Oグラジエント+10mMNH₄OAc)、実施例950(23mg; 33%収率)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.85(s、1H)、8.05(s、1H)、7.82(d、J=7.9Hz、2H)、7.53(d、J=7.7Hz、2H)、7.20(d、J=8.2Hz、1H)、6.90(d、J=8.1Hz、1H)、3.85(s、2H)、2.86-2.75(m、1H)、2.56-2.34(m、~6H(積分溶媒ピークにより歪んだ))、1.68-1.39(m、4H)、0.80(d、J=6.5Hz、12H)、0.68(t、J=7.2Hz、3H)。MS(ES): m/z = 464 [M+H]⁺、HPLC; T_r: 2.10分(方法C)。

10

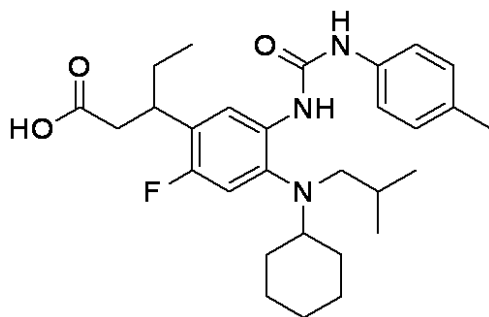
【1435】

実施例951

(+/-)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化396】

20



951A. 4-ブロモ-N-シクロヘキシル-5-フルオロ-N-イソブチル-2-ニトロアニリン

30

5-ブロモ-2,4-ジフルオロニトロベンゼン(2.0g、8.40mmol)/無水NMP(8mL)の均一混合物に、室温で、窒素下において、DIPEA(4.40mL、25.20mmol)に続いてN-イソブチル-シクロヘキサミン(1.44g、9.24mmol)を加えた。混合物を、110℃で23時間攪拌して、次いで室温に冷却して、次いでEt₂Oで希釈して、次いで1NHCl(aq)で2回洗浄した。有機層を、飽和NaHCO₃水溶液、次いでブラインで洗浄し、次いで乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して、真空で濃縮して、油状物を得て、これをISCO Combiflash Systemにて、REDISEP(登録商標)順相シリカフラッシュカラム(80g)、検出波長=254nm、実施時間=35分、移動相:(100%ヘキサンで5分、次いで、20分にわたりヘキサン中で0-25%EtOAcのグラジエント)で精製した。適切なフラクションの濃縮により、4-ブロモ-N-シクロヘキシル-5-フルオロ-N-イソブチル-2-ニトロアニリン(2.71g、86%収率)を、赤橙色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.14(d、J=7.5Hz、1H)、7.41(d、J=11.4Hz、1H)、2.90(d、J=7.3Hz、2H)、2.87-2.77(m、1H)、1.73-1.61(m、4H)、1.59-1.35(m、4H)、1.14-1.00(m、3H)、0.83(d、J=6.6Hz、6H)。MS(ES): m/z = 373 [M+H]⁺; T_r=1.32分(方法A)。

40

【1436】

50

951B. N-シクロヘキシル-4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-N-イソブチル-2-ニトロアニリン

密封フラスコ内の、4-ブロモ-N-シクロヘキシル-5-フルオロ-N-イソブチル-2-ニトロアニリン (1.50 g、4.02 mmol)、5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (1.21 g、5.34 mmol) および酢酸カリウム (1.18 g、12.06 mmol) / DMSO (6.70 ml) の混合物を、室温で、アルゴンで20分間バージして、次いでPdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ 付加物 (0.097 g、0.13 mmol) を加えて、フラスコを密封して、反応を80℃で6時間加熱した。反応溶液を冷却して、濾過して、全ての固体を除いて、次いでこれをDCMですすいで、その後濾液を合わせて、Isco CombiFlash System上で精製した: REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム (120 g)、検出波長=254 nm、実施時間=45分、流速=85 ml/分、移動相: (100%ヘキサンで10分間、次いで30分間ヘキサン中で0-50% EtOAcのグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、N-シクロヘキシル-4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-N-イソブチル-2-ニトロアニリン (0.80 g、49%収率) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.13 (d、J=6.7 Hz、1H)、6.65 (d、J=12.3 Hz、1H)、3.76 (s、4H)、2.97-2.89 (m、1H)、2.88 (d、J=7.2 Hz、2H)、1.84-1.73 (m、6H)、1.62-1.54 (m、3H)、1.42-1.36 (m、2H)、1.02 (s、6H)、0.88 (d、J=6.6 Hz、6H)。予測生成物は、酸性下で対応するボロン酸として出現した。MS条件: MS (ES): m/z = 339 [M+H]⁺; Tr = 1.10分 (方法A)。

10

20

【1437】

951C. (+/-)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ペンタノエート

密封管内で、N-シクロヘキシル-4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-N-イソブチル-2-ニトロアニリン (802 mg、1.97 mmol) / 無水ジオキサン (5 ml) の均一混合物に、室温で、メチル 2-ペンテノエート (676 mg、5.92 mmol) に続いてNaOH (aq) (1M溶液、1.8 mL、1.80 mmol) を加えた。得られた混合物を、連続的に排気して、次いで3サイクル全てを窒素でバージして、クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (48.7 mg、0.10 mmol) を加えた。得られた混合物を、順に再度エバキュエートし、次いで3サイクルの全てを窒素でバージして、管にふたをして、反応液を、50℃まで6時間温めた。室温まで冷却した後に、反応液を、酢酸 (0.10 ml、1.78 mmol) でクエンチして、5分間攪拌して、EtOAcおよび水の間に分液処理した。この層を分離して、水層をEtOAcで再度抽出した。有機抽出物を合わせて、水で2回、次いでブラインで1回洗浄し、真空濃縮して、油状物を得て、これをIsco CombiFlash System Purified REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム (40 g)、検出波長=254 nm、実施時間=40分、流速=40 ml/分、移動相: (100%ヘキサンで5分、次いで25分間、ヘキサン中で0~25% EtOAcのグラジエント) により精製した。適切なフラクションの濃縮により、(+/-)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ペンタノエート (164 mg、20%収率) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.59 (d、J=7.9 Hz、1H)、6.76 (d、J=12.8 Hz、1H)、3.62 (s、3H)、3.30-3.21 (m、1H)、2.92-2.79 (m、3H)、2.70-2.55 (m、2H)、1.86-1.81 (m、2H)、1.78-1.58 (m、6H)、1.45-1.35 (m、2H)、1.27-1.14 (m、2H)、1.10-1.01 (m、1H)、0.91-0.80 (m、9H)。MS (ES): m/z = 409

30

40

50

$[M+H]^+$; Tr = 1.29 分 (方法 A)。

【1438】

951D. (+/-) - メチル 3 - (5 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) ペンタノエート

メチル 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) ペンタノエート (164 mg、0.40 mmol) および 10% Pd - C (25 mg、0.02 mmol) を入れた密封可能な水素攪拌用フラスコに、注意深く EtOAc (2 ml) を加えた。このフラスコを連続的に排気して、次いで窒素でパージした後に、水素で 40 psi に加圧した。周囲温度で 2 時間攪拌後に、反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、これを次いで DCM で完全にすすいだ。濾液を合わせて、真空中で濃縮して、油状物を得て、これを Isco Combiflash System にて精製した: REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム (24 g)、検出波長 = 254 nm、実施時間 = 40 分、流速 = 35 ml / 分、移動相: (100% ヘキサンで 5 分、次いで 20 分にわたりヘキサン中で 0 - 50% EtOAc のグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、(+/-) - メチル 3 - (5 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) ペンタノエート (57 mg、37% 収率) を油状物として得た。MS (ES): m/z = 379 $[M+H]^+$; Tr = 0.98 分 (方法 A)。

10

【1439】

実施例 951. (+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - (3 - (p - トリル) - ウレイド) フェニル) ペンタン酸

20

密封バイアル内の、(+/-) - メチル 3 - (5 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) ペンタノエート (28 mg、0.07 mmol) / THF (2 ml) の均一混合物に、室温で、1 - イソシアナト - 4 - メチルベンゼン (12 mg、0.09 mmol) を加えた。得られた混合物を、周囲温度で 22 時間攪拌して、次いで 1 - イソシアナト - 4 - メチルベンゼン (12 mg、0.09 mmol) を加えて、更に 96 時間攪拌を続けた。次いで、この反応液を、MeOH (0.5 mL) で処理して、LiOH (aq) (1 M 溶液、0.5 ml、0.50 mmol) を添加した。6 時間後に、反応液を、酢酸で処理した (BDH pH 0 ~ 14 試験紙で pH 5 ~ 6 まで)。次いで、混合物を、EtOAc およびブラインの間で分液処理した。この層を分離して、水層を EtOAc でもう一回抽出した。有機抽出物を合わせて、真空中で濃縮して、残渣 (43 mg) を得て、これを DMF で希釈して、次いで分取 RPHPLC により精製して (MeCN / H₂O グラジエント + 10 mM NH₄OAc)、実施例 951 (30 mg、81% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) δ 9.37 (s、1H)、7.88 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.77 (s、1H)、7.34 (d、J = 7.9 Hz、2H)、7.09 (d、J = 8.0 Hz、2H)、6.97 (d、J = 11.7 Hz、1H)、3.22 - 3.09 (m、1H)、2.75 - 2.71 (m、1H)、2.60 - 2.54 (m、3H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.24 (s、3H)、1.92 - 1.80 (m、3H)、1.72 - 1.59 (m、3H)、1.55 - 1.43 (m、2H)、1.36 - 0.96 (m、6H)、0.81 (d、J = 6.3 Hz、6H)、0.74 (t、J = 7.2 Hz、3H)。MS (ES): m/z = 498 $[M+H]^+$; Tr = 2.35 分 (方法 C)。

30

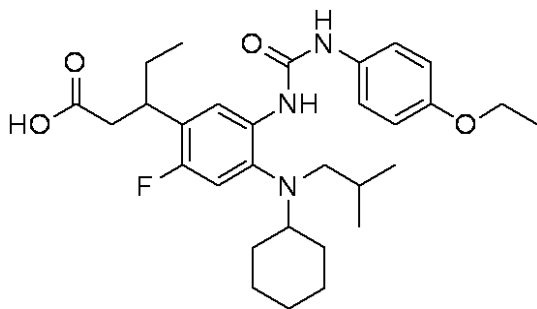
40

【1440】

実施例 952

(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 5 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイド) - 2 - フルオロフェニル) ペンタン酸

【化 3 9 7】



実施例 9 5 2 (38 mg、98%収率)を、1-イソシアナト-4-メチルベンゼンの代りに1-エトキシ-4-イソシアナトベンゼン(16 mg、0.098 mmol)を、使用したことを除いて、実施例 9 5 1の合成方法と類似した方法に従って製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.24 (br. s.、1H)、7.88 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.72 (s、1H)、7.32 (d、J=8.7 Hz、2H)、6.96 (d、J=11.8 Hz、1H)、6.85 (d、J=8.8 Hz、2H)、3.97 (q、J=7.0 Hz、2H)、3.21-3.08 (m、1H)、2.80-2.71 (m、1H)、2.59-2.43 (m、5H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、1.85-1.74 (m、2H)、1.72-1.56 (m、3H)、1.55-1.40 (m、2H)、1.30 (t、J=6.9 Hz、3H)、1.24-0.90 (m、5H)、0.80 (d、J=6.4 Hz、6H)、0.73 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 528 [M+H]⁺、HPLC T_r : 2.30 分 (方法 C)。

10

20

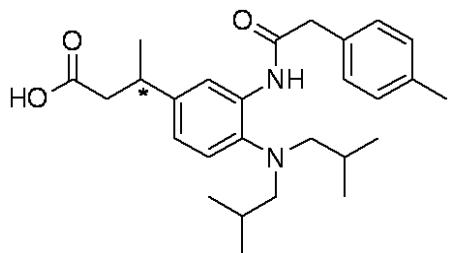
【1 4 4 1】

実施例 9 5 3

(エナンチオマー 1)

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ブタン酸

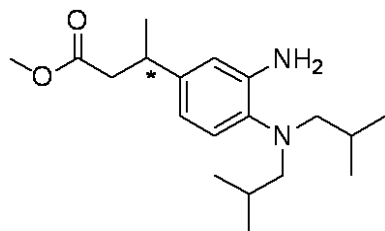
【化 3 9 8】



30

9 5 3 A. メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ブタノエート (エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

【化 3 9 9】



40

ラセミ化合物メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ブタノエート (WO 2 0 1 4 / 1 5 0 6 4 6、実施例 3 Cに従って製造した)のキラル分割 (Waters SFC-100、カラム: AD 25×3 cm ID、5 μm、流速: 120 ml/分、移動相: 90/10 CO₂/MeOH)により、エナンチオマー 1; T_r = 2.65 分を 9 5 3 A 1 として得て、エナンチオマー 2; T_r = 3.5 分を 9 5 3 A 2 (

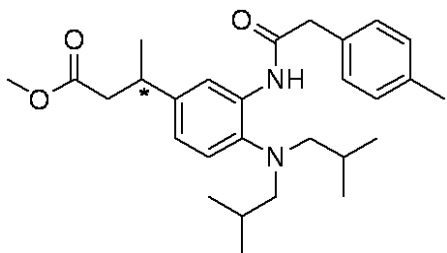
50

ホモキラル、立体化学は未確認であり、絶対立体化学は決定しなかった)として得た。LC-MS: M+H=321.2 (T_r=2.9分) (方法B)。

【1442】

953B. メチル-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ブタン酸

【化400】



10

RTで、製造例953A1 (20mg、0.062mmol) / DMF (2ml) の溶液に、2-(p-トリル)酢酸 (18.74mg、0.125mmol)、EDC (23.93mg、0.125mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (16.87mg、0.125mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.033ml、0.187mmol) を加えた。反応液を、RTで16時間攪拌した。反応液を、MeOHで希釈して、分取HPLC (PHENOMENEX (登録商標) Luna、5μ、30×100mm)、40mL/分の流速、10分にわたり20%B~100%Bのグラジエント、100%で5分間保持 (A: 0.1% TFA / 水 / MeOH (90:10)、B: 0.1% TFA / 水 / MeOH (10:90)、254nmでモニタリング) で精製して、製造例953B (10mg、36%収率) を得た。LC-MS: M+H=453.2 (T_r=1.2分) (方法A)。

20

【1443】

実施例953. 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ブタン酸

上記エステルに、MeOH (0.5mL)、THF (0.5mL) に続いて1.5ML iOH水溶液 (1ml、1.500mmol) を加えた。反応液を、RTで3時間攪拌した。LC-MSは、生成物が形成したことを示した。1N HClを加えて、pH5に調整した。次いで水層をEtOAc (3x) で抽出して、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した: カラム: Waters XBridge C18、19×200mm、5μm粒子; 移動相A: 5:95アセトニトリル:水 (0.1%トリフルオロ酢酸を含む); 移動相B: 95:5アセトニトリル:水 (0.1%トリフルオロ酢酸を含む); グラジエント: 15分にわたり35-95%B、次いで8分間100%Bで保持; 流速: 20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例953 (9.2mg、0.021mmol、33%収率) を得た。分析 (C₂₆H₃₇N₃O₃として); 理論値438.28; 実測値: 439.2 ([M+H]); HPLC; T_r=2.354分 (方法B)。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 8.73 (br. s.、1H)、8.15 (s、1H)、7.23-7.10 (m、5H)、6.92 (d、J=7.3Hz、1H)、3.64 (s、1H)、3.11-2.96 (m、1H)、2.55-2.37 (m、5H)、2.27 (s、3H)、1.50 (dt、J=13.3、6.6Hz、2H)、1.16 (d、J=6.9Hz、3H)、0.76 (d、J=6.6Hz、12H)。

30

40

【1444】

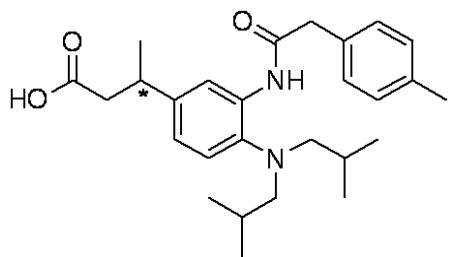
実施例954

(エナンチオマー2)

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ブタン酸

50

【化 4 0 1】



実施例 9 5 4 を、原料として製造例 9 5 3 A 2 を用いて、実施例 9 5 3 のための方法に従って製造した。分析 ($C_{26}H_{37}N_3O_3$ として) ; 理論値 438.28 ; 実測値 : 439.2 ($[M+H]^+$)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.73 (br. s.、1H)、8.15 (s、1H)、7.23–7.10 (m、5H)、6.92 (d、 $J=7.3$ Hz、1H)、3.64 (s、1H)、3.11–2.96 (m、1H)、2.55–2.37 (m、5H)、2.27 (s、3H)、1.50 (dt、 $J=13.3$ 、6.6 Hz、2H)、1.16 (d、 $J=6.9$ Hz、3H)、0.76 (d、 $J=6.6$ Hz、12H)。LC-MS : $M+H=453.2$ ($T_r=1.2$ 分) (方法 A)。

10

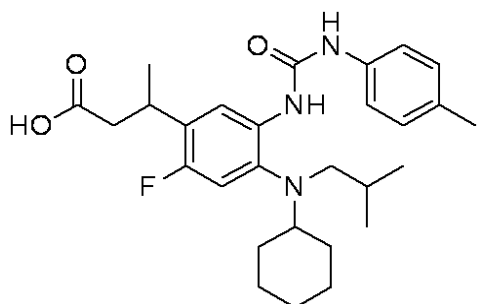
【1 4 4 5】

実施例 9 5 5

(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル)ブタン酸

20

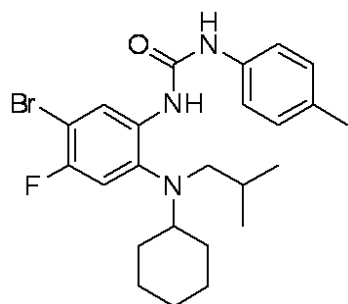
【化 4 0 2】



30

9 5 5 A. 1 - (5 - ブロモ - 2 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (p - トリル) ウレア

【化 4 0 3】



40

4 - ブロモ - N 1 - シクロヘキシル - 5 - フルオロ - N 1 - イソブチルベンゼン - 1, 2 - ジアミン (実施例 9 5 1 A および 9 5 1 D における方法に従って製造した) (2.32 g、6.76 mmol) / THF (50 ml) の溶液に、RT で、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (1.561 g、7.43 mmol) を加えた。この反応液を、RT で 2 時間攪拌した。次いで、p - トリルイジン (1.086 g、10.14 mmol)、続いてトリエチルアミン (1.884 ml、13.52 mmol) を加えた。反応液を、50 °C で 1 時間攪拌して、次いで RT に冷却した。混合物を、EtOAc で希釈して、次いでそれを 1 N NaOH (2 x) (ニトロフェノールを除去した) で洗浄し、1 N HCl (2 x)

50

(Et₃Nおよび過剰 p-トリルイジンが除去された)、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製物質を得た。この粗製物質をCH₂Cl₂に溶解した。可溶性物質を濾過により除去した。濾液を、ISCO 220 gカラム、150 ml/分、40分において0-30% EtOAc/ヘキサンで精製した。目的とする生成物を、10% EtOAc/ヘキサンで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて、濃縮して、1-(5-ブロモ-2-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(p-トリル)ウレア(2.6 g、5.40 mmol、80%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DM SO-d₆) δ 9.46(s、1H)、8.27(d、J=7.7 Hz、1H)、7.85(s、1H)、7.41-7.30(m、J=8.6 Hz、2H)、7.27(d、J=10.3 Hz、1H)、7.15-6.95(m、J=8.4 Hz、2H)、2.78(d、J=6.6 Hz、2H)、2.60-2.51(m、1H)、2.24(s、3H)、1.85(d、J=11.2 Hz、2H)、1.68(d、J=12.1 Hz、2H)、1.50(d、J=10.8 Hz、1H)、1.42-1.28(m、1H)、1.28-1.14(m、2H)、1.14-0.90(m、3H)、0.81(d、J=6.6 Hz、6H)分析(C₂₄H₃₁BrFN₃Oとして)；理論値475.16；実測値：476.3、478.3([M+H])。

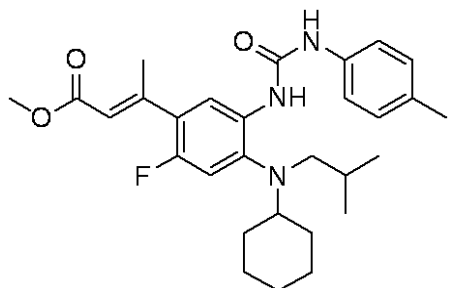
10

【1446】

955B. メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタ-2-エノエート

20

【化404】



1-(5-ブロモ-2-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(p-トリル)ウレア(50 mg、0.105 mmol)/DMF(2 ml)の溶液に、RTで、(E)-メチルブタ-2-エノエート(21.01 mg、0.210 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(6.77 mg、0.021 mmol)およびトリエチルアミン(0.029 ml、0.210 mmol)を加えた。混合物をN₂により5分間パージした。次いで、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)(8.25 mg、10.49 μmol)を加えた。混合物を密封して、110℃で終夜撹拌した。混合物をMeOHで希釈して、0.24 μmの膜に通して濾過した。濾液を、分取HPLCにより精製して(PHENOMENEX(登録商標)Luna、5 μ、30×100 mm)：40 ml/分の流速、10分にわたり20%B~100%Bのグラジエント、100%で5分間保持(A：水中で0.1% TFA/MeOH(90:10)、B：水中で0.1% TFA/MeOH(10:90)、254 nmでモニタリング、メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタ-2-エノエート(18 mg、0.035 mmol、32.9%収率)を、透明な粘性液体として得た。分析(C₂₉H₃₈FN₃O₃として)；理論値495.29；実測値：496.2([M+H])。

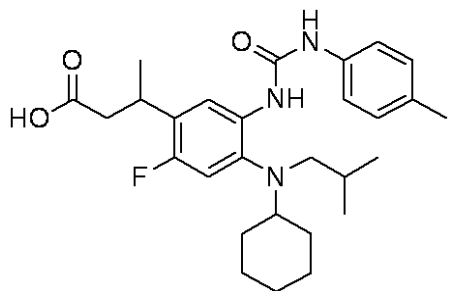
30

40

【1447】

実施例955. (+/-)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

【化 4 0 5】



メチル 3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -2-フルオロ-5- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ブター-2-エノエート (18 mg、0.036 mmol) / MeOH (2 ml) の溶液に、RTで、10% Pd/C (15 mg、0.036 mmol) を加えた。反応液を、真空状態に排気して、H₂ を満たした (3 x 繰り返した)。次いで、それをH₂ バルーン下で16時間攪拌した。混合物を、真空状態に排気して、N₂ を満たした。0.24 μmの膜に通して濾過して、固体を除去した。濾液を濃縮して、メチル 3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -2-フルオロ-5- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ブタノエート (18 mg、0.036 mmol) を得て、これを何ら精製もせず使用した。上記エステル (18 mg、0.036 mmol) / MeOH (2 ml) に、RTで、1 N NaOH (0.5 mL、0.500 mmol) を加えた。反応液を、RTで3時間攪拌した。pHを、1 N HClを用いて6に調整した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水 (0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水 (0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：10分にわたり20～100% B、次いで100% Bで5分間保持；流速：20 ml/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、実施例955 (14.7 mg、0.030 mmol、84%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.38 (s、1H)、7.88 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.74 (s、1H)、7.38-7.28 (m、2H)、7.13-7.03 (m、2H)、6.98 (d、J=11.9 Hz、1H)、3.39-3.28 (m、1H)、2.73 (br. s.、2H)、2.55 (s、3H)、2.24 (m、2H)、1.83 (br. s.、2H)、1.67 (d、J=11.6 Hz、2H)、1.50 (d、J=10.6 Hz、1H)、1.31 (dt、J=13.0、6.4 Hz、1H)、1.24-1.16 (m、4H)、1.12-0.94 (m、2H)、0.81 (d、J=6.6 Hz、6H)。MS分析 (C₂₈H₃₈BFN₃O₃として)；理論値483.29；実測値：484.25 ([M+H]⁺)、HPLC；Tr=2.08分 (方法B)。

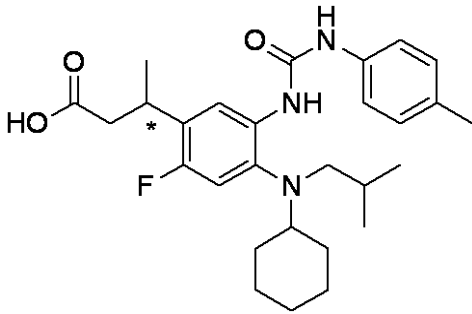
【1448】

実施例956

(エナンチオマー1)

3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -2-フルオロ-5- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ブタン酸

【化 4 0 6】



10

実施例 956 は、実施例 955 (3.9 mg、8.06 μmol) から製造された、以下の条件：220 nmでのUV可視化；カラム：キラルAD-H 25 $\times$ 3 cm ID、5 μm ；流速：85 ml/分；移動相：85/15、CO₂/MeOH；Tr=10.48 分を用いることによる第一溶出ピークであった。実施例 956 (1.5 mg、3.1 μmol 、38%) が得られた。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.38 (s、1H)、7.88 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.74 (s、1H)、7.38–7.28 (m、2H)、7.13–7.03 (m、2H)、6.98 (d、J=11.9 Hz、1H)、3.39–3.28 (m、1H)、2.73 (br. s.、2H)、2.55 (s、3H)、2.24 (m、2H)、1.83 (br. s.、2H)、1.67 (d、J=11.6 Hz、2H)、1.50 (d、J=10.6 Hz、1H)、1.31 (dt、J=13.0、6.4 Hz、1H)、1.24–1.16 (m、4H)、1.12–0.94 (m、2H)、0.81 (d、J=6.6 Hz、6H)。MS分析 (C₂₈H₃₈BFN₃O₃として)；理論値；483.29；実測値：484.25 ([M+H])、HPLC；Tr=2.098 分。方法 B。

20

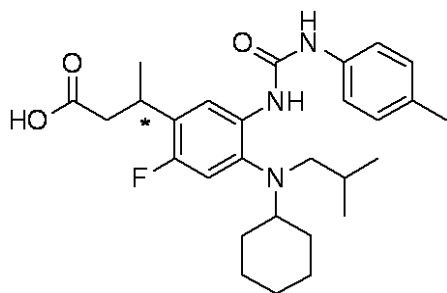
【1449】

実施例 957

(エナンチオマー 2)

3-(4-((1-cyclohexyl-2-isobutylamino)-2-fluorophenyl)-2-methylbutanoic acid) aniline derivative (3-(p-triptyl) ureid) phenyl butanoic acid

【化 4 0 7】



30

実施例 957 は、実施例 955 (3.9 mg、8.06 μmol) から製造された、以下の条件：220 nmでのUV可視化；カラム：キラルAD-H 25 $\times$ 3 cm ID、5 μm ；流速：85 ml/分；移動相：85/15、CO₂/MeOH；Tr=12.06 分を用いることによる第二溶出ピークであった。実施例 957 (1.7 mg、3.5 μmol 、43%) が得られた。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.38 (s、1H)、7.88 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.74 (s、1H)、7.38–7.28 (m、2H)、7.13–7.03 (m、2H)、6.98 (d、J=11.9 Hz、1H)、3.39–3.28 (m、1H)、2.73 (br. s.、2H)、2.55 (s、3H)、2.24 (m、2H)、1.83 (br. s.、2H)、1.67 (d、J=11.6 Hz、2H)、1.50 (d、J=10.6 Hz、1H)、1.31 (dt、J=13.0、6.4 Hz、1H)、1.24–1.16 (m、4H)、1.12–0.94 (m、2H)、0.81 (d、J=6.6 Hz、6H)。MS分析 (C₂₈H₃₈BFN₃O₃として)；理論値；483.29；実測値：484.25 ([M+H])、HPLC；Tr=2.098 分。方法 B。

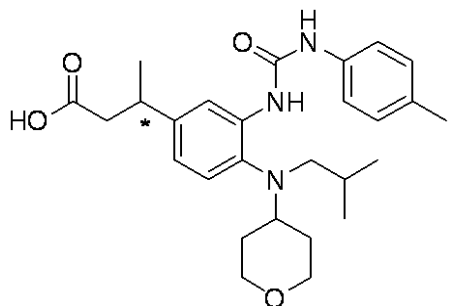
40

50

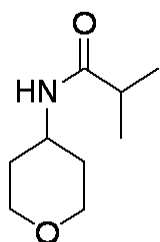
【 1 4 5 0 】

(エナンチオマー 1)

【化 4 0 8】

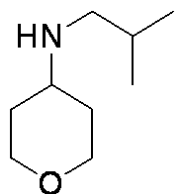


【化 4 0 9】



【 1 4 5 1 】

【化 4 1 0】



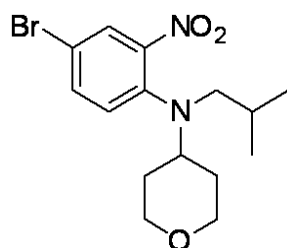
N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）イソブチルアミド（9 g、52.6 mmol）／THF（100 mL）の溶液に、0℃に冷却して、BH₃-Me₂S/Et₂O（21.02 mL、105 mmol）をゆっくりと加えた。反応液を、RTで3日間攪拌した。次いで、それを0℃に氷浴内で冷却した。ガスの発生が止むまで、メタノールをゆっくりと滴加した。物質を濃縮して、溶媒を除去した。粗製物質を、MeOH（150 mL）中にとり、RTで2日間攪拌して、80℃で5時間加熱して、ボラン錯体を分解した。反応を室温に冷却した。溶媒を蒸発させて、N-イソブチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン（8.0 g、40.7 mmol、77%）を得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ 4.05-3.94（m、2H）、3.42（td、J = 11.7、2.2 Hz、2H）、2.71-2.59（m、1H）、2.46（d、J = 6.8 Hz、2H）、1.90-1.79（m、2H）、1.78-1.63（m、1H）、1.49-1.29（m、2H）、0.98-0.89（m、6H）MS分析（C₉H₁₉NOとして）；理論値 157.141；実測値：158.1（[M+H]）。

10

【1452】

958C. N-（4-ブロモ-2-ニトロフェニル）-N-イソブチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

【化411】



20

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン（0.979 g、4.45 mmol）／NMP（5 mL）の溶液に、RTで、N-イソブチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン（0.7 g、4.45 mmol）を加えた。反応を密封して、125℃で16時間加熱した。反応をRTに冷却した。混合物を、EtOAcおよび水で希釈した。有機層を分離して、水（2x）、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物を得た。この粗製物質を、ISCO 80 g、60 mL／分、30分にわたり0-15% EtOAc／ヘキサンを用いて精製した。目的とする生成物を、10% EtOAc／ヘキサンで溶出した。N-（4-ブロモ-2-ニトロフェニル）-N-イソブチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン（970 mg、2.69 mmol、60.4%収率）を橙色の液体として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ 7.83（d、J = 2.4 Hz、1H）、7.53（dd、J = 8.9、2.4 Hz、1H）、7.13（d、J = 8.8 Hz、1H）、4.00（dd、J = 11.5、4.5 Hz、2H）、3.33（td、J = 11.7、2.3 Hz、2H）、3.12（tt、J = 11.4、4.2 Hz、1H）、2.87（d、J = 7.2 Hz、2H）、1.88-1.66（m、4H）、1.65-1.57（m、1H）、0.94-0.78（m、6H）。MS分析（C₁₅H₂₁BrN₂O₃として）；理論値：356.074；実測値 = 356.9（[M+H]）、358.9。

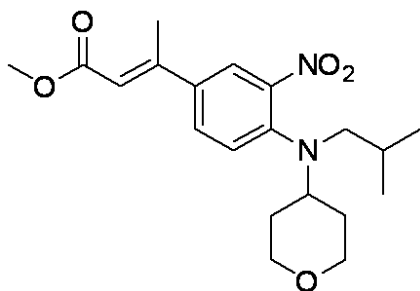
30

40

【1453】

958D. (E)-メチル 3-（4-（イソブチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-3-ニトロフェニル）ブター-2-エノエート

【化 4 1 2】

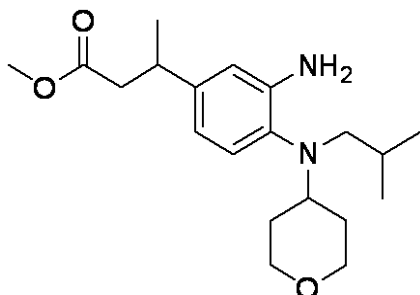


N-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-N-イソブチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(300mg、0.840mmol)/DMF(10ml)の溶液に、(E)-メチルブター-2-エノエート(0.178ml、1.680mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(54.1mg、0.168mmol)、トリエチルアミン(0.234ml、1.680mmol)およびジクロロビス(トリ-オ-トリルホスフィン)パラジウム(II)(66.0mg、0.084mmol)を加えた。混合物を、N₂で10分間バージした。次いで、それを密封して、110℃で終夜加熱した。室温に冷却した後に、混合物を、セライト(登録商標)に通して濾過して、水およびEtOAcを用いて希釈した。有機層を分離して、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製物質を得た。この粗製物質を、ISCO 40gカラムで、40ml/分、30分にわたり0-40%EtOAc/ヘキサンにより精製した。目的とする生成物を、20%EtOAc/ヘキサンで溶出して、(E)-メチル3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ブター-2-エノエート(180mg、0.474mmol、56.4%収率)を得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)δ7.85(d、J=2.4Hz、1H)、7.56(dd、J=8.7、2.3Hz、1H)、7.19(d、J=8.8Hz、1H)、6.17(q、J=1.2Hz、1H)、4.01(dd、J=11.4、4.4Hz、2H)、3.78(s、3H)、3.34(td、J=11.7、2.2Hz、2H)、3.24-3.08(m、1H)、2.94(d、J=7.2Hz、2H)、2.58(d、J=1.2Hz、3H)、1.91-1.62(m、6H)、0.91(d、J=6.6Hz、6H)。MS分析(C₂₀H₂₈N₂O₅として)；理論値：376.200；実測値：[M+H]⁺ 377.4。

【1454】

958E. メチル3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

【化 4 1 3】



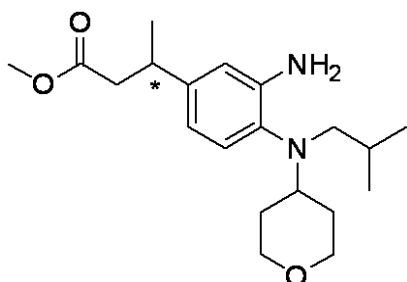
(E)-メチル3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ブター-2-エノエート(800mg、2.125mmol)/MeOH(100mL)の溶液に、RTで、10%Pd/C(225mg、0.213mmol)を加えた。反応液を、真空状態に廃棄して、H₂を満たした(3x繰り返し)。次いで、それを、H₂下で5時間攪拌した。反応液を、真空状態に排気して、N₂を満たした。混合物を、0.45μmの膜に通して濾過した。濾液を濃縮して、メチル3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミ

ノ) フェニル) ブタノエート (740 mg、2.017 mmol、95%収率) を得た。
MS分析 ($C_{20}H_{32}N_2O_3$ として) ; 理論値 348.241 ; 実測値 : 349.5
($[M+H]^+$) 。

【1455】

958F1. メチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

【化414】



10

実施例958F1は、実施例958E (680 mg、1.95 mmol) から製造され
た、以下の条件 : 220 nmでのUV可視化 ; カラム : キラルAD-H 25×3 cm I
D、5 μm ; 流速 : 85 ml / 分、移動相 : 85 / 15 CO_2 / MeOHを用いること
による第一溶出ピーク ($T_r = 3.9$ 分) であって、メチル 3-(3-アミノ-4-(
イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート
(280 mg、0.8 mmol、41%収率) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz
、クロロホルム-d) δ 6.99 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、6.62 (d、 $J = 2.1$ Hz、1H)、6.56 (dd、 $J = 8.1$ 、2.1 Hz、1H)、4.06 (s、
2H)、4.03-3.90 (m、2H)、3.66 (s、3H)、3.34 (br. s.
、2H)、3.21-3.11 (m、1H)、2.87 (br. s.、2H)、2.62 (dd、 $J = 15.0$ 、6.2 Hz、1H)、2.49 (dd、 $J = 15.0$ 、8.9
Hz、1H)、1.72 (br. s.、4H)、1.53-1.37 (m、1H)、1.28 (d、 $J = 6.8$ Hz、3H)、0.86 (d、 $J = 6.6$ Hz、6H)。M+H =
349.1。MS分析 ($C_{20}H_{32}N_2O_3$ として) ; 理論値 : 348.241 ; 実測
値 : 349.5 $[M+H]^+$ 。HPLC ; $T_r = 1.13$ 分 (方法A)。絶対立体化学は決
定しなかった。

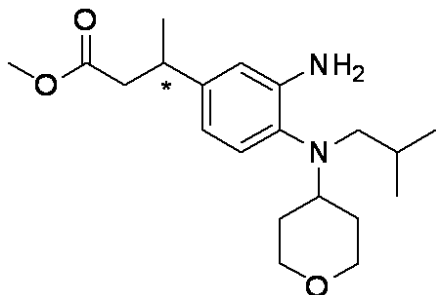
20

30

【1456】

958F2. メチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート

【化415】



40

実施例958F2は、実施例954E (680 mg、1.95 mmol) から製造され
た、以下の条件 : 220 nmでのUV可視化 ; カラム : キラルAD-H 25×3 cm I
D、5 μm ; 流速 : 85 ml / 分、移動相 : 85 / 15 CO_2 / MeOHを用いること
による第二溶出ピーク ($T_r = 4.6$ 分) であって、メチル 3-(3-アミノ-4-(
イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート
(280 mg、0.8 mmol、41%収率) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz
、クロロホルム-d) δ 6.99 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、6.62 (d、 $J = 2$

50

. 1 H z、1 H)、6. 56 (dd、J=8. 1、2. 1 H z、1 H)、4. 06 (s、2 H)、4. 03-3. 90 (m、2 H)、3. 66 (s、3 H)、3. 34 (br. s.、2 H)、3. 21-3. 11 (m、1 H)、2. 87 (br. s.、2 H)、2. 62 (dd、J=15. 0、6. 2 H z、1 H)、2. 49 (dd、J=15. 0、8. 9 H z、1 H)、1. 72 (br. s.、4 H)、1. 53-1. 37 (m、1 H)、1. 28 (d、J=6. 8 H z、3 H)、0. 86 (d、J=6. 6 H z、6 H) M+H=349. 1。MS分析 (C₂₀H₃₂N₂O₃として)；理論値：348. 241；実測値：349. 5 ([M+H])。HPLC；Tr=1. 13分 (方法A)。絶対立体化学は決定しなかった。

【1457】

実施例958. 3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸

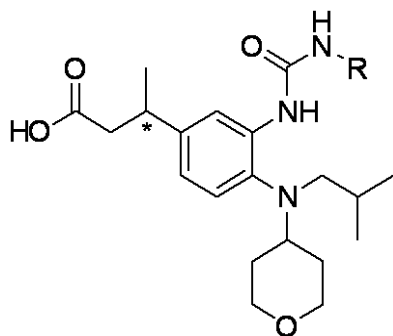
958F1 (10 mg、0. 029 mmol) / THF (0. 5 mL) の溶液に、RTで、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (7. 64 mg、0. 057 mmol) を加えた。反応液を、RTで1時間攪拌した。上記反応に、MeOH (0. 2 mL)、続いて1 N NaOH (0. 5 mL、0. 500 mmol) を加えた。反応液を、RTで3時間攪拌した。pHを、濃HClを用いて5に調整した。混合物を、DMFで希釈して、0. 45 μm膜に通して濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水 (0. 1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水+0. 1%トリフルオロ酢酸を含む；グラジエント：20分にわたり25-75% B、次いで100% Bで5分間保持；流速：2. 0 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例958 (4. 8 mg、10. 1 μmol、35%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9. 46 (s、1 H)、8. 19 (s、1 H)、8. 04 (br. s.、1 H)、7. 95 (s、1 H)、7. 36 (d、J=8. 1 H z、2 H)、7. 27 (s、1 H)、7. 19-7. 14 (m、1 H)、7. 12-6. 98 (m、2 H)、6. 84 (d、J=7. 9 H z、1 H)、3. 83 (d、J=9. 1 H z、2 H)、3. 56 (br. s.、2 H)、3. 19 (t、J=11. 4 H z、2 H)、3. 12-3. 00 (m、1 H)、2. 81 (br. s.、1 H)、2. 55 (s、3 H)、2. 25 (s、3 H)、1. 70 (br. s.、2 H)、1. 54-1. 37 (m、1 H)、1. 34-1. 11 (m、4 H)、0. 84-0. 71 (m、6 H)。MS分析 (C₂₇H₃₇N₃O₄として)；理論値：467. 278；実測値：468. 3 ([M+H])；Tr=1. 677分 (方法B)。

【1458】

実施例959-961

これらの化合物 (ホモキラル、立体化学は未確認) を、958F1および対応するイソシアネートを用いて、実施例958の方法に従って得た。

【化416】



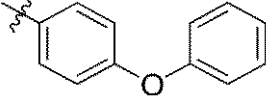
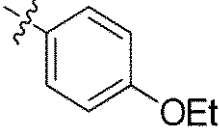
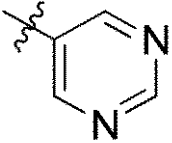
10

20

30

40

【表 203】

実施例 番号	名称	R	T _r (min) 方法B	[M+H] ⁺
959	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-フェノキシフェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.94	466.0
960	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.71	498.0
961	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.28	456.5

10

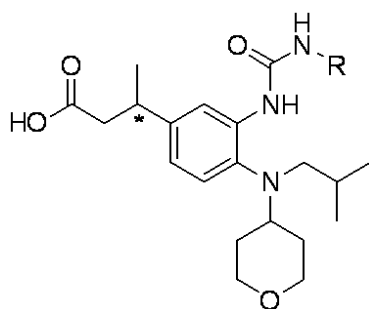
20

【1459】

実施例 962-965

これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、958F2および対応するイソシアネートを用いて、実施例958の方法に従って製造した。

【化417】



30

【表 204】

実施例 番号	名称	R	T _r (min) 方法B	[M+H] ⁺
962	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-フェノキシフェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.94	466.0
963	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.71	498.0
964	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.28	456.5
965	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.70	468.0

10

20

【1460】

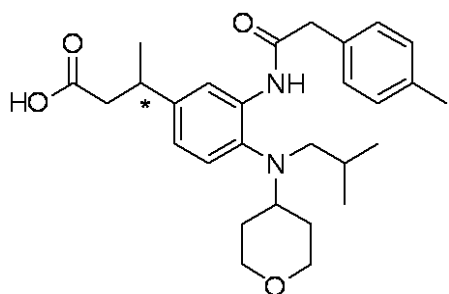
実施例 966

(エナンチオマー 1)

3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ブタン酸

30

【化 418】



実施例 966 を、958F1 を用いて実施例 953 の方法に従って得た。MS 分析 (C₂₈H₃₈N₂O₄ として) ; 理論値 : 466.283 ; 実測値 : 467.3 ([M+H]⁺)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.63 (s、1H)、8.25 (s、1H)、7.28-7.07 (m、5H)、6.91 (d、J=6.8 Hz、1H)、3.73 (br. s.、1H)、3.15-2.95 (m、3H)、2.61 (br. s.、2H)、2.46-2.35 (m、2H)、2.29 (s、3H)、1.23 (br. s.、1H)、1.21-1.03 (m、7H)、0.68 (d、J=6.6 Hz、6H) HPLC ; T_r = 1.82 分 (方法 A)。

40

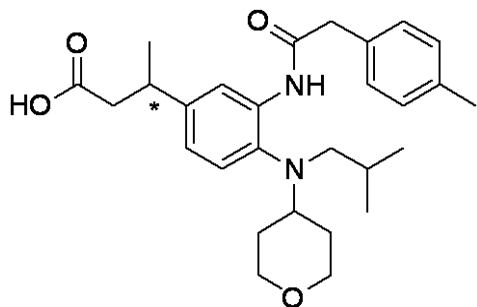
【1461】

実施例 967

(エナンチオマー 2)

50

3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ブタン酸
【化419】



10

実施例967を、958F2を用いて、実施例954の方法に従って得た。MS分析($C_{28}H_{38}N_2O_4$ として)；理論値466.283；実測値：467.3([M+H])。 ^1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) δ 8.63(s、1H)、8.25(s、1H)、7.28-7.07(m、5H)、6.91(d、J=6.8Hz、1H)、3.73(br. s.、1H)、3.15-2.95(m、3H)、2.61(br. s.、2H)、2.46-2.35(m、2H)、2.29(s、3H)、1.23(br. s.、1H)、1.21-1.03(m、7H)、0.68(d、J=6.6Hz、6H)HPLC；Tr=1.82分(方法A)。

20

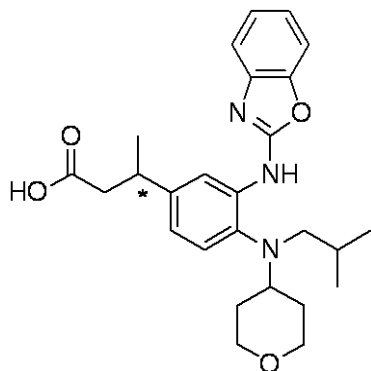
【1462】

実施例968

(エナンチオマー1)

3-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

【化420】



30

958F1(10mg、0.029mmol)/2ドラムバイアルに、2-クロロベンゾ[d]オキサゾール(6.55 μ l、0.057mmol)、続いて2,6-ルチジン(0.1mL、0.029mmol)を加えた。反応液を、140℃で4時間攪拌した。RTに冷却後に、反応混合物を、EtOAcおよび1N HClで希釈した。有機層を分離して、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物を得た。この粗製物質を、ISCO4gカラムで、18mL/分、25分にわたり0-15%EtOAc/ヘキサンを用いて精製した。目的の生成物を、10%EtOAc/ヘキサンで溶出した。生成物を含有するフラクションを合わせて、濃縮して、メチル3-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート(3mg、6.38 μ mol、22.23%収率)を、オフホワイト色の固体として得た。MS分析($C_{27}H_{35}N_3O_4$ として)；理論値465.263；実測値：466.0([M+H])。1つのドラムバイアル内で、メチル3-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート(3mg、6.44 μ mol)に、MeOH(0.2mL)に続き

40

50

て1N NaOH (0.5 mL、0.500 mmol)を加えた。反応液を、RTで3時間攪拌した。pHを、濃HClを用いて5に調整した。混合物を、DMFで希釈して、0.45 μMの膜に通して濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：12分にわたり30-70% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。実施例968 (2.7 mg、5.7 μmol、89%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.22 (br. s.、1H)、7.53 (d、J=7.3 Hz、2H)、7.32-7.21 (m、2H)、7.21-7.13 (m、1H)、6.98 (d、J=7.4 Hz、1H)、3.82 (d、J=10.7 Hz、2H)、3.25-3.11 (m、3H)、2.91 (br. s.、1H)、2.84-2.68 (m、2H)、2.55 (m.、2H)、2.50-2.37 (m、2H)、1.69 (d、J=11.3 Hz、2H)、1.48 (d、J=11.4 Hz、2H)、1.34 (br. s.、1H)、1.25 (d、J=4.8 Hz、3H)、0.84 (d、J=4.6 Hz、6H)。MS分析 (C₂₆H₃₃N₃O₄として)；理論値451.247；実測値：452.3 ([M+H])。HPLC；Tr=1.698分および方法B。

10

【1463】

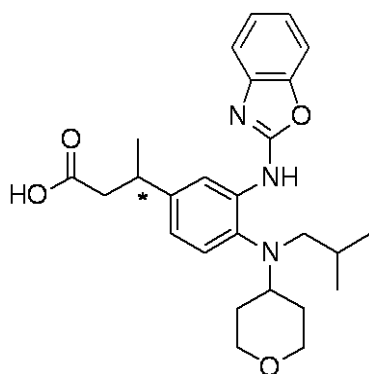
実施例969

20

(エナンチオマー2)

3-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸

【化421】



30

実施例969を、958F2を用いて、実施例968の方法に従って得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.22 (br. s.、1H)、7.53 (d、J=7.3 Hz、2H)、7.32-7.21 (m、2H)、7.21-7.13 (m、1H)、6.98 (d、J=7.4 Hz、1H)、3.82 (d、J=10.7 Hz、2H)、3.25-3.11 (m、3H)、2.91 (br. s.、1H)、2.84-2.68 (m、2H)、2.55 (m.、2H)、2.50-2.37 (m、2H)、1.69 (d、J=11.3 Hz、2H)、1.48 (d、J=11.4 Hz、2H)、1.34 (br. s.、1H)、1.25 (d、J=4.8 Hz、3H)、0.84 (d、J=4.6 Hz、6H)。MS分析 (C₂₆H₃₃N₃O₄として)；理論値451.247；実測値：452.3 ([M+H])。HPLC；Tr=1.698分(方法B)。

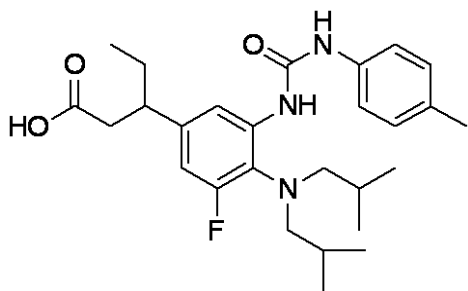
40

【1464】

実施例970

(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸、TFA

【化 4 2 2】



970A. 4-ブロモ-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン 10

5-ブロモ-1, 2-ジフルオロ-3-ニトロベンゼン (1 g、4.20 mmol) およびジイソブチルアミン (1.629 g、12.61 mmol) の溶液を、窒素下に置いて、130℃で2時間加熱した。反応液を、エーテルで希釈して、5% HOAc、次いでブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて、揮散させて、シリカゲル (EtOAc-ヘキサン) でのクロマトグラフィーに付して、4-ブロモ-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン (1.28 g、83% 収率) を橙色の油状物として得た。MS (ES): $m/z = 347 [M+H]^+$; $T_r = 1.34$ 分 (方法A)。

【1465】

970B. 4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン 20

5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (1.015 g、4.49 mmol) および4-ブロモ-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン (1.2 g、3.46 mmol) および酢酸カリウム (1.018 g、10.37 mmol) / 脱気したDMSO (4.94 ml) の溶液を、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) ジクロロメタン錯体 (0.126 g、0.173 mmol) で処理した。この暗色溶液を、窒素下に置いて、80℃で2時間攪拌して、次いでRTに冷却した。反応液を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した (EtOAc-ヘキサン)。適切なフラクションの濃縮により、4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン (1.23 g、89% 収率) を橙色の油状物として得た。MS (ES): $m/z = 313 [M+H]^+$ (親のボロン酸について); $T_r = 1.11$ 分 (方法A)。

【1466】

970C. (+/-)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタノエート

反応バイアルに、4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン (1.2 g、3.16 mmol) を入れた。SMを、ジオキサン (10 ml) に溶解して、(E)-メチル ペンター-2-エノエート (1.081 g、9.47 mmol) を加えて、次いで1M水酸化ナトリウム水溶液 (2.84 ml、2.84 mmol) を加えた。試料を、真空凍結することにより脱気して、窒素下で2回溶かした。反応液に、クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.078 g、0.158 mmol) を入れて、凍結/溶融サイクルを繰り返した。反応液を、4.5時間50℃で攪拌して、酢酸 (0.361 ml、6.31 mmol) で処理して、次いでフラッシュカラムに重層して、5-15% EtOAc-ヘキサンを用いて溶出した。適切なフラクションの濃縮により、(+/-)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタノエート (0.81 g、64% 収率) を、橙色の油状物として得た。MS (ES): $m/z = 383 [M+H]^+$ 。 $T_r = 1.29$ 分 (方法A)。

【1467】

970D. (+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)-5-

50

フルオロフェニル) ペンタノエート

小さなパールボトル内で、(+/-)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタノエート (0.6 g、1.569 mmol) / 酢酸エチル (12 mL) の溶液を、窒素下に静置して、10%パラジウム炭素 (0.334 g、0.314 mmol) で処理した。この混合物を、2時間40 psiで水素化して、次いでジクロロメタンで希釈して、少量のMgSO₄と共に用いて濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、(+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル) ペンタノエート (0.55 g、94%収率) を明褐色油状物として得た。MS (ES): m/z = 353 [M+H]⁺。T_r = 1.22分 (方法A)

10

【1468】

実施例970. (+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル) ペンタン酸, TFA

(+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル) ペンタノエート (0.05 g、0.142 mmol) / THF (0.5 mL) の溶液を、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.023 g、0.170 mmol) で処理して、1時間RTで攪拌した。LCMSにより、反応が完了したことを示されたので、それをN, N-ジメチルエチレンジアミン (0.01 mL) で処理して、過剰イソシアネートでクエンチした。次いで、反応液を、水酸化リチウム (0.027 g、1.135 mmol) / 水 (0.2 mL) を用いて処理した。メタノール (~0.5 mL) を加えて、単相を得て、この溶液を、1.5時間60°Cに温めた。反応液を、次いでRTに冷却して、氷酢酸 (0.1 mL) を用いてクエンチした。試料を、MeOH (2 mL) で希釈して、分取HPLCにより精製した。適切なフラクションの濃縮により、(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル) ペンタン酸、TFA (0.057 g、65%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.47 (s、1H)、8.16 (s、1H)、7.81 (s、1H)、7.36 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.09 (d、J = 8.2 Hz、2H)、6.63 (d、J = 13.2 Hz、1H)、2.70-2.85 (m、5H)、2.39-2.57 (m、~2H (積分値は、溶媒ピークによりずれた))、1.43-1.66 (m、4H)、0.83 (d、J = 5.1 Hz、12H)、0.71 (t、J = 7.2 Hz、3H)。MS (ES): m/z = 472 [M+H]⁺。T_r = 1.19分 (方法A)。

20

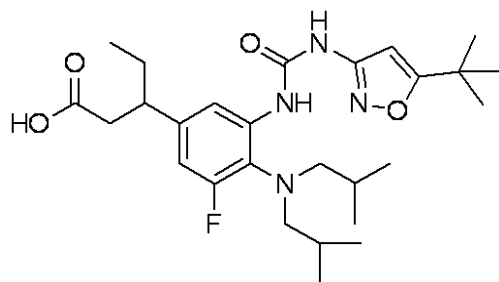
30

【1469】

実施例971

(+/-)-3-(3-(3-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル) ペンタン酸, TFA

【化423】



40

製造例970D (0.018 g、0.051 mmol) およびフェニル (5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル) カルバメート (0.016 g、0.061 mmol) / THF (0.5 mL) の溶液を、トリエチルアミン (0.011 mL、0.082 mmol) で処理した。反応液を、1時間60°Cで攪拌して、次いでRTに冷却した

50

。反応液を水酸化リチウム（7.34 mg、0.306 mmol）／水（0.3 mL）で処理した。メタノール（0.5 mL）を加えて、単相を得て、この反応液を1時間50℃で攪拌した。反応液を、周囲温度に冷却して、氷酢酸（0.1 mL）でクエンチして、DMF（2 mL）で希釈して、分取HPLC（アセトニトリル－水のグラジエント、10 mM NH₄OAc）により精製した。適切なフラクションの濃縮により、（+／－）－3－（3－（3－（5－（tert-ブチル）イソオキサゾール－3-イル）ウレイド）－4－（ジイソブチルアミノ）－5-フルオロフェニル）ペンタン酸、TFA（0.02 g、60%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 10.65（s、1H）、8.66（s、1H）、7.82（s、1H）、6.70（d、J=13.1 Hz、1H）、6.49（s、1H）、2.69－2.85（m、5H）、2.39－2.58（m、～2H（積分値は溶媒ピークによりずれた））、1.41－1.66（m、4H）、1.30（s、9H）、0.83（d、J=5.2 Hz、12H）、0.71（t、J=7.2 Hz、3H）。MS（ES）：m/z = 505 [M+H]⁺。T_r = 2.41分（方法B）。

10

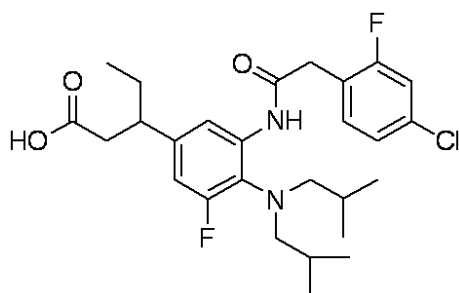
【1470】

実施例972

（+／－）－3－（3－（2－（4-クロロ-2-フルオロフェニル）アセトアミド）－4－（ジイソブチルアミノ）－5-フルオロフェニル）ペンタン酸

【化424】

20



THF（0.5 mL）中の製造例970D（0.05 g、0.142 mmol）および2－（4-クロロ-2-フルオロフェニル）酢酸（0.032 g、0.170 mmol）およびトリエチルアミン（0.032 mL、0.227 mmol）の溶液を、BOP（0.075 g、0.170 mmol）で処理した。反応液を、1時間RTで攪拌して、次いで水酸化リチウム（0.020 g、0.851 mmol）／水（0.3 mL）で処理した。メタノール（0.5 mL）を加えて、単相を得て、反応液を2時間60℃で攪拌した。反応液を、周囲温度に冷却して、氷酢酸（0.1 mL）でクエンチして、MeOH（2 mL）で希釈して、分取HPLC（アセトニトリル－水のグラジエント、10 mM NH₄OAc）により精製した。適切なフラクションの濃縮により、（+／－）－3－（3－（2－（4-クロロ-2-フルオロフェニル）アセトアミド）－4－（ジイソブチルアミノ）－5-フルオロフェニル）ペンタン酸（0.02 g、60%収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 8.95（s、1H）、7.96（s、1H）、7.41－7.47（m、2H）、7.31（d、J=8.0 Hz、1H）、6.79（d、J=13.3 Hz、1H）、3.79（s、2H）、2.37－2.84（m、～7H（積分値は溶媒ピークによりずれた））、1.41－1.63（m、4H）、0.82（d、J=5.9 Hz、12H）、0.68（t、J=7.2 Hz、3H）。MS（ES）：m/z = 509 [M+H]⁺。T_r = 2.41分（方法B）。

30

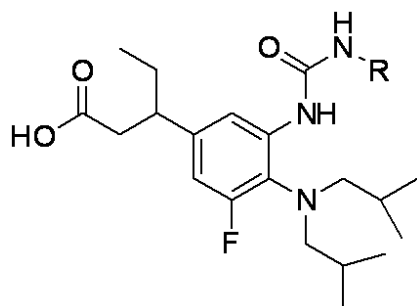
40

【1471】

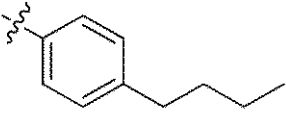
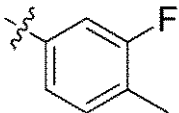
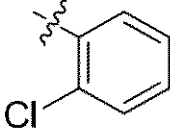
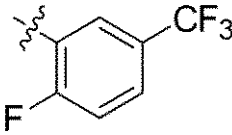
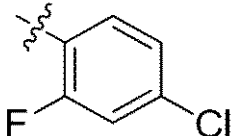
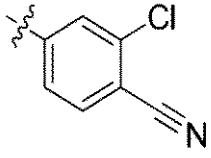
実施例973－978

実施例973－978を、上記に概説した方法および適切な求電子試薬（973－977についてはイソシアネートおよび978についてはフェニルカルバメート）を用いて、中間体970Dから製造した。

【化 4 2 5】



【表 205】

実施例 番号	名称	R	T _r (min) 方法 C	[M+H] ⁺
973	(+/-)-3-(3-(3-(4-ブチルフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.50	514
974	(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		2.29	490
975	(+/-)-3-(3-(3-(2-クロロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.32	492
976	(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		2.42	544
977	(+/-)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.36	510
978	(+/-)-3-(3-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸		2.22	517

10

20

30

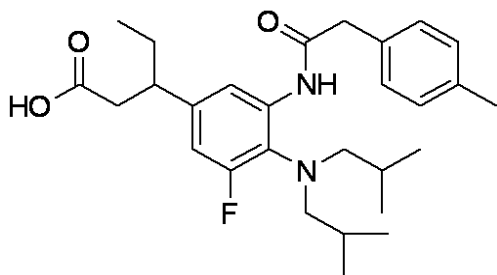
40

【1472】

実施例 979

(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸, TFA

【化 4 2 6】



【 1 4 7 3 】

10

実施例 979. (+/-) - 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - フルオロ - 5 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸

THF (0.5 ml) 中の製造例 970D (0.05 g、0.142 mmol) および 2-(p-トリル)酢酸 (0.026 g、0.170 mmol) およびトリエチルアミン (0.032 ml、0.227 mmol) の溶液を BOP (0.075 g、0.170 mmol) で処理した。反応液を RT で攪拌し、次いで水酸化リチウム (0.020 g、0.851 mmol) / 水 (0.3 mL) で処理した。メタノール (0.5 mL) を加えて、単相を得て、この反応液を 1 時間 50 °C で攪拌した。反応液を、周囲温度に冷却して、氷酢酸 (0.1 mL) でクエンチして、DMF (2 mL) で希釈して、分取 HPLC (アセトニトリル-水グラジエント、10 mM NH₄OAc) により精製した。適切なフラクションの濃縮により、(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸 (0.048 g、58% 収率) を得た。MS (ES) : m/z = 471 [M+H]⁺。T_r = 2.44 分 (方法 B)。

【 1 4 7 4 】

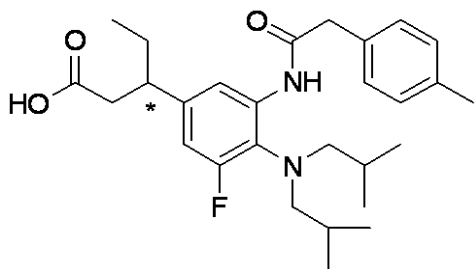
实施例 980

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 980 エナンチオマー 1 : 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - フルオロ - 5 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸

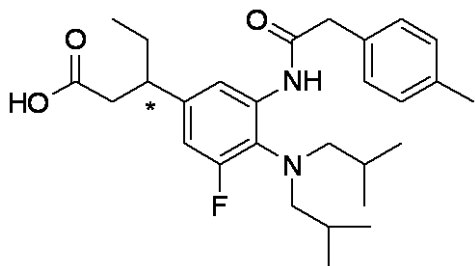
【化 4 2 7】

30



実施例 980 エナンチオマー 2 : 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - フルオロ - 5 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸

【化 4 2 8】



【 1 4 7 5 】

50

実施例 980 エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2 : ラセミ化合物実施例 979 (Berger SFC MGII、カラム: WHELK-O1 (登録商標) Komosil 25×3 cm ID、5 μm、流速: 85.0 mL/分、移動相: 90/10 CO₂/MeOH) のキラル分割により、エナンチオマー 1; Tr=12.5 分 (Berger SFC、カラム: WHELK-O1 (登録商標) Komosil 250×4.6 mm ID、5 μm、流速: 2.0 mL/分、移動相: 90/10 CO₂/MeOH) および エナンチオマー 2; Tr=13.4 分 (Berger SFC、カラム: WHELK-O1 (登録商標) Komosil 250×4.6 mm ID、5 μm、流速: 2.0 mL/分、移動相: 90/10 CO₂/MeOH) を得た。絶対立体化学は決定しなかった。

【1476】

実施例 980 エナンチオマー 1: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.81 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.20 (d、J=7.7 Hz、2H)、7.17 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.77 (d、J=13.3 Hz、1H)、3.68 (s、2H)、2.79–2.86 (m、1H)、2.37–2.69 (m、~6H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.29 (s、3H)、1.41–1.65 (m、4H)、0.77 (br. s、12H)、0.69 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES): m/z=471 [M+H]⁺。T_r=2.48 分 (方法 B)。

実施例 980 エナンチオマー 2: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.81 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.20 (d、J=7.7 Hz、2H)、7.17 (d、J=7.6 Hz、2H)、6.77 (d、J=13.3 Hz、1H)、3.68 (s、2H)、2.79–2.86 (m、1H)、2.37–2.69 (m、~6H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.29 (s、3H)、1.41–1.65 (m、4H)、0.77 (br. s、12H)、0.69 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES): m/z=471 [M+H]⁺。T_r=2.48 分 (方法 B)。

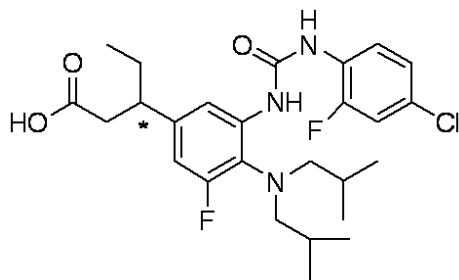
【1477】

実施例 981

(エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2)

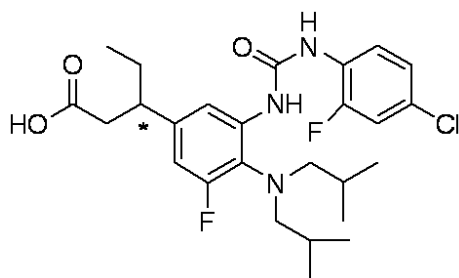
実施例 981 エナンチオマー 1: 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化 429】



実施例 981 エナンチオマー 2: 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化 430】



【1478】

実施例 981 エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2 : ラセミ化合物実施例 977 (Waters SFC-100、カラム: OD-H 25×3 cm ID、5 μm、流速: 100 ml/分、移動相: 90/10 CO₂/MeOH) のキラル分割により、エナンチオマー 1; Tr=5.99 分 (Aurora SFC、カラム: OD-H 250×4.6 mm ID、5 μm、流速: 2.0 ml/分、移動相: 90/10 CO₂/MeOH) および エナンチオマー 2; Tr=7.06 分 (Aurora SFC、カラム: OD-H 250×4.6 mm ID、5 μm、流速: 2.0 ml/分、移動相: 90/10 CO₂/MeOH) を得た。絶対立体化学は決定しなかった。

実施例 981 エナンチオマー 1: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.62 (s、1H)、8.48 (s、1H)、8.03 (t、J=8.7 Hz、1H)、7.75 (s、1H)、7.47 (d、J=10.9 Hz、1H)、7.23 (d、J=8.6 Hz、1H)、6.65 (d、J=13.2 Hz、1H)、2.69–2.84 (m、5H)、2.29–2.47 (m、2H)、1.39–1.68 (m、4H)、0.83 (d、J=5.9 Hz、12H)、0.69 (t、J=6.8 Hz、3H)。MS (ES): m/z=510 [M+H]⁺。T_r=2.36 分 (方法 B)。

実施例 981 エナンチオマー 2: ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.62 (s、1H)、8.48 (s、1H)、8.03 (t、J=8.7 Hz、1H)、7.75 (s、1H)、7.47 (d、J=10.9 Hz、1H)、7.23 (d、J=8.6 Hz、1H)、6.65 (d、J=13.2 Hz、1H)、2.69–2.84 (m、5H)、2.29–2.47 (m、2H)、1.39–1.68 (m、4H)、0.83 (d、J=5.9 Hz、12H)、0.69 (t、J=6.8 Hz、3H)。MS (ES): m/z=510 [M+H]⁺。T_r=2.35 分 (方法 B)。

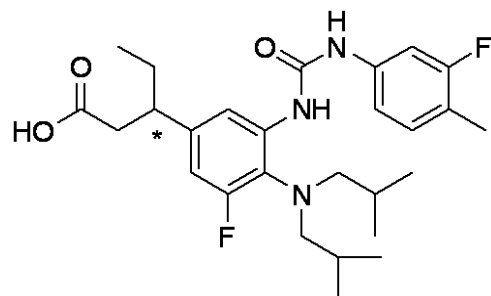
【1479】

実施例 982

(エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2)

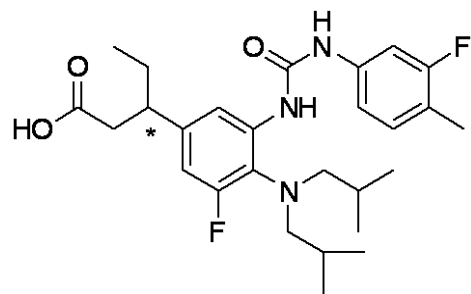
実施例 982 エナンチオマー 1: 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 431】



実施例 982 エナンチオマー 2: 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 432】



【1480】

実施例 982 エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2 : ラセミ化合物実施例 974 (Berger SFC MGII、カラム: OD-H 25×3 cm ID、5 μm、流速:

85 ml/分、移動相：90/10 CO₂/MeOH) のキラル分割により、エナンチオマー1；Tr=6.07分 (Aurora SFC、カラム：OD-H 250×4.6 mm ID、5 μm、流速：2.0 ml/分、移動相：90/10 CO₂/MeOH) およびエナンチオマー2；Tr=6.97分 (Aurora SFC、カラム：OD-H 250×4.6 mm ID、5 μm、流速：2.0 ml/分、移動相：90/10 CO₂/MeOH) を得た。絶対立体化学は決定しなかった。

実施例 982 エナンチオマー1：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.71 (s、1H)、8.21 (s、1H)、7.81 (s、1H)、7.45 (d、J=12.5 Hz、1H)、8.03 (t、J=8.6 Hz、1H)、7.07 (d、J=8.3 Hz、1H)、6.66 (d、J=13.1 Hz、1H)、2.71–2.86 (m、5H)、2.40–2.58 (m、~2H (積分値は溶媒によりずれた))、2.17 (s、3H)、1.42–1.66 (m、4H)、0.84 (d、J=5.9 Hz、12H)、0.71 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES)：m/z=490 [M+H]⁺。T_r=2.27分 (方法B)。

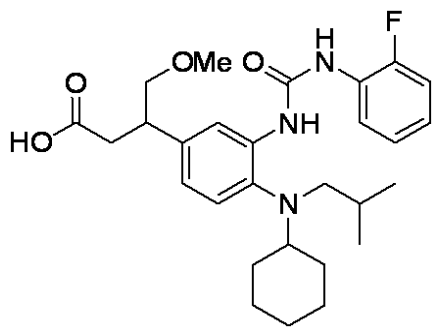
実施例 982 エナンチオマー2：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.71 (s、1H)、8.21 (s、1H)、7.81 (s、1H)、7.45 (d、J=12.5 Hz、1H)、8.03 (t、J=8.6 Hz、1H)、7.07 (d、J=8.3 Hz、1H)、6.66 (d、J=13.1 Hz、1H)、2.71–2.86 (m、5H)、2.40–2.58 (m、~2H (積分値は溶媒によりずれた))、2.17 (s、3H)、1.42–1.66 (m、4H)、0.84 (d、J=5.9 Hz、12H)、0.71 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES)：m/z=490 [M+H]⁺。T_r=2.27分 (方法B)。

【1481】

実施例 983

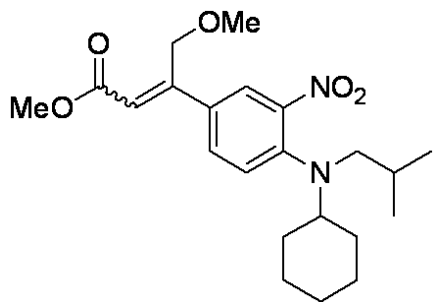
(+/-)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化433】



製造例 983A：(E)および(Z)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタ-2-エノエート

【化434】



(4-ブロモ-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン [Balog, A. らの “IDO阻害剤としての芳香族尿素の誘導体の製造例”、WO2014/150646、A1 (2014年9月25日)、この開示内容は、出典明示によりその全て

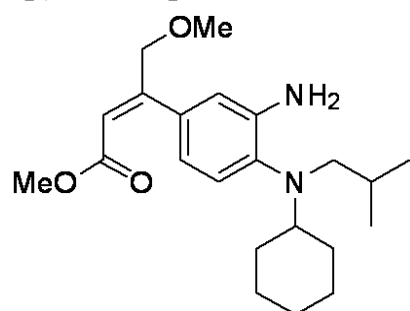
が組み込まれる] (0.300 g、0.844 mmol) / N-メチル-2-ピロリジノン (3.01 ml) の攪拌した溶液に、メチル 4-メトキシブター-2-エノエート (0.221 ml、1.689 mmol)、パラジウム (II) アセテート (9.48 mg、0.042 mmol)、酢酸カリウム (0.249 g、2.53 mmol) およびテトラブチル塩化アンモニウム (0.050 g、0.169 mmol) を加えた。反応液を、B I O T A G E (登録商標) マイクロウェーブ内で、150℃で1時間加熱した。反応液を、水でクエンチして、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせて、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、橙色の残渣を得た。粗製物質を、最小量のヘキサンに溶解して、クロマトグラフィーに付した。ISCO機器 (40 g カラム、40 ml / 分、13分にわたり0-20% EtOAc / ヘキサン; Tr = 7.5、10.5分) を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによる粗製物質の精製により、製造例983A (E-アイソマー: 0.174 g、0.430 mmol、51%収率; (Z)-アイソマー: 0.069 g、0.171 mmol、20%収率) を、橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 405.2。

10

【1482】

製造例983B: (E)-メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル)-4-メトキシブター-2-エノエート

【化435】



20

塩化アンモニウム (0.138 g、2.58 mmol) / 水 (0.269 ml) の溶液に、EtOH (0.7 mL) を加えた。反応容器を、0℃に冷却して、次いで垂鉛フレーク325メッシュ (0.232 g、3.55 mmol) を入れた。混合物を、製造例983A (E-アイソマー: 0.1741 g、0.430 mmol) / EtOH (1.7 mL) で処理した。反応混合物を、室温に昇温させて、1時間攪拌した。反応液を、セライト (登録商標) に通して濾過して、フィルターケーキをCH₂Cl₂で洗浄した。濾液を濃縮して、橙色の残渣を得た。粗製物質を、最小量のヘキサンに溶解して、クロマトグラフィーに付した。ISCO機器 (40 g カラム、40 ml / 分、20分にわたり、ヘキサン中で0-20% EtOAc: Tr = 15.5分) を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによる粗製物質の精製により、製造例983B (92.5 mg、0.247 mmol、57.4%収率) を橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 375.5。

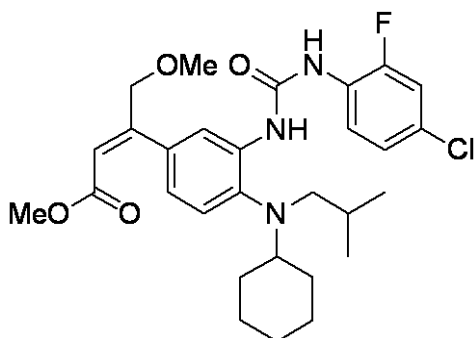
30

【1483】

製造例983C: (E)-メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル)-4-メトキシブター-2-エノエート

40

【化 4 3 6】



10

製造例 983B (25.2 mg、0.067 mmol) / THF (336 μ l) の溶液に、室温で、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン (17.05 μ l、0.135 mmol) を加えた。2.5 時間後に、反応液を、水でクエンチして、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2x) で抽出した。有機層を、合わせて、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗製物質を、高真空下にてさらに乾燥させて、製造例 983C を褐色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 532.5.

【1484】

実施例 983.

製造例 983C (13.1 mg、0.024 mmol) / MeOH (0.2 mL) および CH_2Cl_2 (0.1 mL) の溶液に、Pd/C (4 mg、3.76 μ mol) を加えた。反応液を、 H_2 バルーン下に静置した。1.5 時間後に、反応液を、セライト (登録商標) に通して濾過して、フィルターケーキを、 CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を濃縮して、黄色の残渣を得た。粗製物質を、THF (120 μ l) および MeOH (0.15 mL) に再溶解して、次いで LiOH (1M、240 μ l、0.240 mmol) を加えた。反応液を、70 °C で 2 時間加熱した。反応液を、1N HCl (0.22 mL) を用いて pH 6 に調整して、次いで EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり 35–75 % B、次いで 75 % B で 4 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、ラセミ化合物である表題化合物 (5.7 mg、47 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 500.3。HPLC ピーク T_r = 1.88 分。純度 = 98 %。HPLC 条件：C. ¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.39 (s、1H)、8.17 (s、1H)、7.95 (t、J = 7.9 Hz、1H)、7.83 (s、1H)、7.31–7.12 (m、2H)、7.12–6.77 (m、3H)、3.22 (s、3H)、2.84–2.58 (m、3H)、2.55 (s、5H)、2.41 (dd、J = 15.7、8.3 Hz、1H)、1.90–1.62 (m、4H)、1.57–1.27 (m、2H)、1.27–0.93 (m、5H)、0.81 (d、J = 6.3 Hz、6H)。

20

30

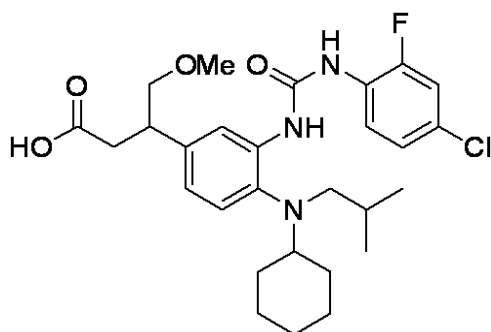
40

【1485】

実施例 984

(+/-) - 3 - (3 - (3 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 4 3 7】



10

MeOH (0.2 mL) および CH₂Cl₂ (0.1 mL) 中の製造例 983C (13.1 mg、0.024 mmol) の溶液に、Pd/C (4 mg、3.76 μmol) を加えた。反応を H₂ バルーン下にて静置した。反応液を、セライト (登録商標) に通して濾過して、フィルターケーキを、CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮して、黄色の残渣を得た。粗製物質を、THF (120 μl) および MeOH (0.15 mL) に再溶解して、次いで LiOH (1 M、240 μl、0.240 mmol) を加えた。反応液を、70 °C で 2 時間加熱した。反応液を、1 N HCl (0.22 mL) を用いて pH 6 に調整して、次いで EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Water
 XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり 35–75 % B、次いで 75 % B で 4 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥した。物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により更に精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：20 分にわたり 35–75 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、ラセミ化合物である表題化合物 (2.2 mg、17 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 534.3。HPLC ピーク T_r = 2.04 分。純度 = 99 %。HPLC 条件：C。¹H NMR (500 MHz、DM
 SO-d₆) δ 9.53 (s、1H)、8.22 (s、1H)、8.02 (t、J = 8.8 Hz、1H)、7.81 (s、1H)、7.46 (d、J = 11.0 Hz、1H)、7.24 (d、J = 9.6 Hz、1H)、7.09 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.86 (d、J = 7.9 Hz、1H)、3.44 (br. s.、2H)、3.22 (s、3H)、2.76 (br. s.、1H)、2.70–2.60 (m、1H)、2.55 (s、8H)、2.47–2.38 (m、1H)、1.95–1.62 (m、3H)、1.56–1.47 (m、1H)、1.39–0.92 (m、7H)、0.82 (d、J = 6.5 Hz、6H)。

20

30

40

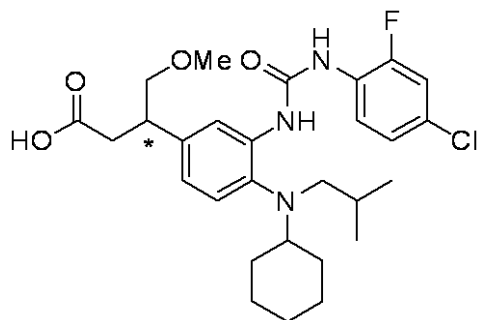
【1486】

実施例 985

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 985 エナンチオマー 1：3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

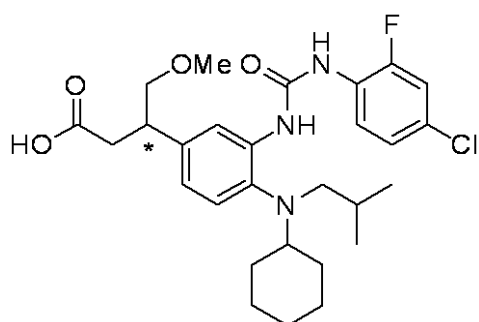
【化 4 3 8】



10

実施例 985 エナンチオマー 2 : 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 4 3 9】



20

おおよそ 25 mg のラセミ化合物の実施例 984 を分割した。ラセミ化合物を、以下の条件を用いて、分取 SFC により精製した：カラム：キラル OZ、25 × 3 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：85 / 15 の CO₂ / MeOH + 0.1 % DEA + FA；検出波長：220 nm；流速：85 ml / 分。フラクション（「ピーク 1」Tr = 10.751 および「ピーク 2」Tr = 12.876；分析条件：カラム：キラル OZ、250 × 4.6 mm ID、5 μm 粒子；移動相 A：85 / 15 CO₂ / MeOH；流速：2.0 ml / 分）を、MeOH 中に集めた。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、99.0 % 以上であると算出された。各エナンチオマーを、以下の条件に用いて、分取 LC / MS により更に精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 40 - 80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、下記化合物を得た：

30

実施例 985 エナンチオマー 1 : 11.1 mg、18 % の第一溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 534.2。HPLC ピーク Tr = 2.176 分。純度 = 98 %。HPLC 条件：C。1H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.53 (s、1H)、8.23 (s、1H)、8.03 (t、J = 8.2 Hz、1H)、7.82 (s、1H)、7.47 (d、J = 11.0 Hz、1H)、7.24 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.09 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.86 (d、J = 8.2 Hz、1H)、3.23 (s、3H)、2.89 (d、J = 7.2 Hz、1H)、2.76 (br. s.、1H)、2.70 - 2.60 (m、1H)、2.55 (s、3H)、2.43 (dd、J = 15.9、8.5 Hz、1H)、1.95 - 1.63 (m、4H)、1.51 (d、J = 11.2 Hz、1H)、1.38 - 1.27 (m、1H)、1.27 - 0.94 (m、7H)、0.82 (d、J = 6.3 Hz、6H)。絶対立体化学は決定しなかった。

40

第二溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19 × 20

50

0 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 40–80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、下記化合物を得た：

実施例 985 エナンチオマー 2：11 mg、第二溶出エナンチオマーの 18 %。ESI MS (M+H)⁺ = 534.3。HPLC ピーク T_r = 2.244 分。純度 = 95 %。HPLC 条件：C。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.53 (s、1H)、8.23 (s、1H)、8.03 (t、J = 8.2 Hz、1H)、7.82 (s、1H)、7.47 (d、J = 11.0 Hz、1H)、7.24 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.09 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.86 (d、J = 8.2 Hz、1H)、3.23 (s、3H)、2.89 (d、J = 7.2 Hz、1H)、2.76 (br. s、1H)、2.70–2.60 (m、1H)、2.55 (s、3H)、2.43 (dd、J = 15.9、8.5 Hz、1H)、1.95–1.63 (m、4H)、1.51 (d、J = 11.2 Hz、1H)、1.38–1.27 (m、1H)、1.27–0.94 (m、7H)、0.82 (d、J = 6.3 Hz、6H)。絶対立体化学は決定しなかった。

10

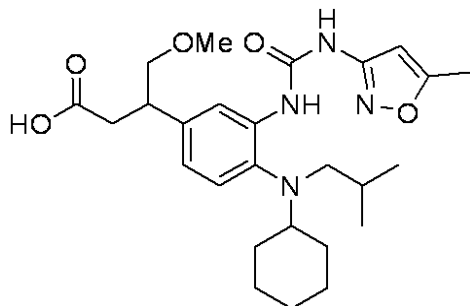
【1487】

実施例 986

(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

20

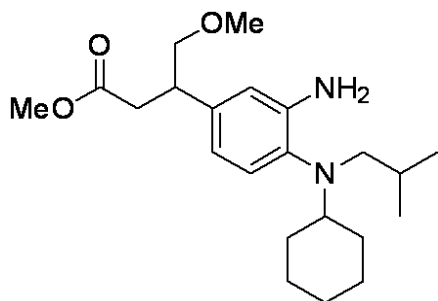
【化 440】



製造例 986A：(+/-) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタノエート

30

【化 441】



40

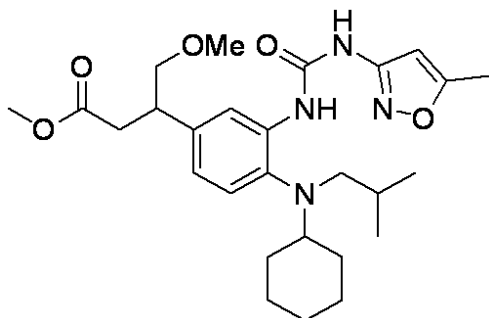
製造例 983A (E - アイソマー：0.901 g、2.227 mmol) / MeOH (11.14 mL) の溶液に、Pd/C (0.237 g、0.223 mmol) を加えた。反応液を、H₂ バルーン下にて静置し、室温で攪拌した。2.5 時間後に、反応液をセラライト (登録商標) に通して濾過して、フィルターケーキを CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮して、製造例 986A を暗橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 377.5。

【1488】

実施例 986B：(+/-) - メチル 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

50

【化 4 4 2】



10

製造例 986A (0.320 g、0.850 mmol) / THF (4.25 ml) の溶液に、室温で、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (0.180 g、0.892 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応液に、5-メチルイソオキサゾール-3-アミン (0.250 g、2.55 mmol) およびトリエチルアミン (0.355 ml、2.55 mmol) を加えた。この反応液を、50 °C で終夜加熱した。反応液を、水で希釈して、EtOAc で抽出した。層を分離した。水層を、EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、橙色の残渣を得た。粗製物質を、最小量の CH₂Cl₂ に溶解して、クロマトグラフィーに付した。ISCO 機器 (40 g カラム、40 ml / 分、22 分にわたり 0-80 % EtOAc / ヘキサン; Tr = 13 分) を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによる粗製物質の精製を行い、ラセミ化合物の表題化合物 (0.146 g、0.277 mmol、32.6 % 収率) をオフホワイト色の固体として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 501.6。HPLC ピーク Tr = 1.03 分。純度 > 95 %。HPLC 条件: D。

20

【 1 4 8 9 】

实施例 986.

製造例 986B (13.5 mg、0.027 mmol) を、THF (136 μ l) および MeOH (0.15 ml) に溶解して、次いで LiOH (1 M、273 μ l、0.273 mmol) を加えた。反応液を 70 $^{\circ}$ C で 2.5 時間加熱して、次いで室温に冷却した。反応液を、1 N HCl (0.3 mL) を用いて pH 6 に調整して、次いで EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり 35–75 % B、次いで 75 % B で 4 分間保持した；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。物質を更に以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；グラジエント：20 分にわたり 30–70 % B、次いで 70 % B で 4 分間保持した；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、ラセミ化合物の表題化合物 (1.2 mg、9 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 487.3。HPLC ピーク T_r = 1.84 分。純度 = 98 %。HPLC 条件：C-¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 10.41 (br. s.、1 H)、8.84–8.71 (m、1 H)、7.98 (s、1 H)、7.27 (s、1 H)、7.19–7.11 (m、2 H)、7.06 (s、1 H)、6.88 (d、J = 7.2 Hz、1 H)、6.44 (br. s.、1 H)、3.52–3.36 (m、1 H)、3.29–3.12 (m、3 H)、2.82–2.71 (m、1 H)、2.65 (dd、J = 15.8、6.0 Hz、1 H)、2.55 (s、3 H)、2.36 (s、3 H)、1.95–1.59 (m、4 H)、1.51 (d、J = 10.4 Hz、1 H)、1.32–

30

40

50

1. 15 (m、3 H)、1. 15-0. 93 (m、3 H)、0. 80 (d、J = 6. 2 Hz、6 H)。

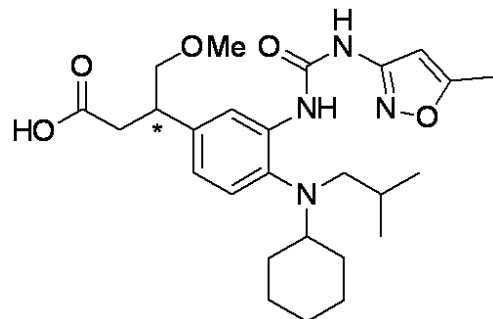
【1490】

実施例 987

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 987 エナンチオマー 1：3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 443】

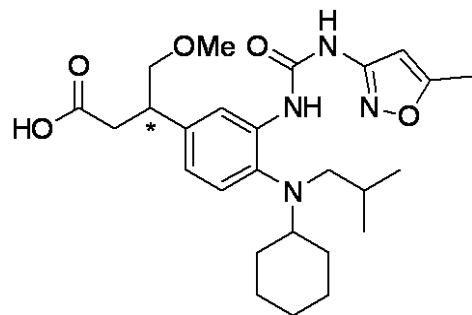


10

実施例 987 エナンチオマー 2：3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

20

【化 444】



30

おおよそ 13 mg のラセミ化合物実施例 986 を、以下の条件を用いて分取 SFC により分割した：カラム：Whe l k-O R, R K R O M A S I L (登録商標)、25×3 cm I D、5 μm 粒子；移動相 A：90/10 C O₂/Me O H+0. 1% D E A+F A；検出波長：220 nm；流速：85 ml/分。フラクション(「ピーク 1」T_r=13. 604 および「ピーク 2」T_r=14. 095；分析条件：カラム：Whe l k-O R, R K R O M A S I L (登録商標)、250×4. 6 mm I D、5 μm 粒子；移動相 A：90/10 C O₂/Me O H+0. 1% D E A+F A；流速：2. 0 ml/分)を、Me O H w/0. 1% D E A および 0. 1% ギ酸中に集めた。それぞれのフラクションの立体異性体純度は、分取 SFC クロマトグラフィーに基づいて、90. 0% 以上であると算出された。各エナンチオマーを、さらに以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：W a t e r s X B r i d g e C 18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり 20-65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、下記化合物を得た：

40

エナンチオマー 1：3. 9 mg、第一溶出エナンチオマーの 7. 4%。E S I M S (M+H)⁺=487. 2。HPLC ピーク T_r=1. 814 分。純度=97%。HPLC 条件：C. ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 10. 38 (br. s.、

50

1 H)、8.72 (br. s.、1 H)、7.95 (s、1 H)、7.09 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、6.83 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、6.41 (br. s.、1 H)、3.19 (s、2 H)、2.71 (d、J = 11.9 Hz、1 H)、2.60 (dd、J = 15.6、5.8 Hz、1 H)、2.47 (br. s.、8 H)、2.39 (dd、J = 15.8、8.3 Hz、1 H)、2.32 (s、3 H)、1.84 (d、J = 10.0 Hz、2 H)、1.69–1.42 (m、3 H)、1.32–1.12 (m、4 H)、1.12–0.91 (m、3 H)、0.77 (d、J = 6.1 Hz、6 H)。絶対立体化学は決定しなかった。

第二溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり 20–65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、下記化合物を得た：

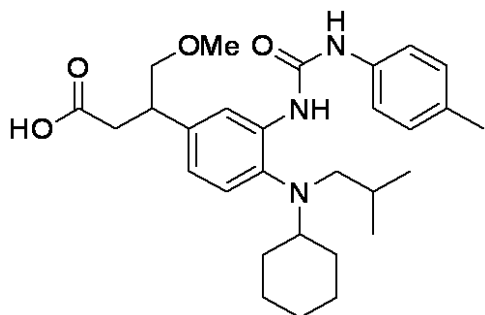
エナンチオマー 2：4.9 mg、第二溶出エナンチオマーの 9.3 %。ESI MS (M+H)⁺ = 487.1。HPLC ピーク T_r = 1.815 分。純度 = 97 %。HPLC 条件：C. ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 10.38 (br. s.、1 H)、8.72 (br. s.、1 H)、7.95 (s、1 H)、7.09 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、6.83 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、6.41 (br. s.、1 H)、3.19 (s、2 H)、2.71 (d、J = 11.9 Hz、1 H)、2.60 (dd、J = 15.6、5.8 Hz、1 H)、2.47 (br. s.、8 H)、2.39 (dd、J = 15.8、8.3 Hz、1 H)、2.32 (s、3 H)、1.84 (d、J = 10.0 Hz、2 H)、1.69–1.42 (m、3 H)、1.32–1.12 (m、4 H)、1.12–0.91 (m、3 H)、0.77 (d、J = 6.1 Hz、6 H)。絶対立体化学は決定しなかった。

【1491】

実施例 988

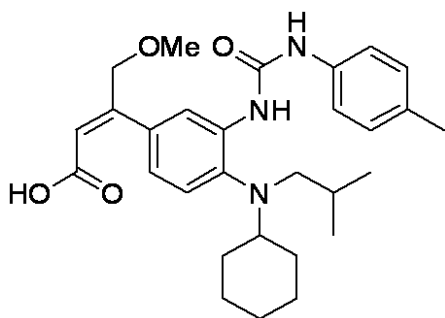
(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 445】



製造例 988A：(E) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 4 4 6】



10

製造例 983B (21.8 mg、0.058 mmol) / THF (291 μ l) の溶液に、室温で、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (14.65 μ l、0.116 mmol) を加えた。2.5 時間後に、MeOH (0.15 ml) および水酸化リチウム (582 μ l、0.582 mmol) の 1M 溶液を加えた。反応液を、70 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱した。反応液を、1 N HCl (0.6 ml) を用いて pH 6 に調整して、次いで EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を、合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。約 40 % の粗製物質全体を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分かけて 25–85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、製造例 40A (6.4 mg、22 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 494.5。

20

【1492】

実施例 988

製造例 988A (13.1 mg、0.027 mmol) / MeOH (0.3 mL) の溶液に、Pd/C (4 mg、3.76 μ mol) を加えた。反応液を、H₂ バルーン下にて静置して、室温で攪拌した。4 時間後に、反応液を、セライト (登録商標) に通して濾過して、フィルターケーキを、CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮して、黄色残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 40–80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、ラセミ化合物表題化合物 (2.9 mg、22 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 496.2。HPLC ピーク T_r = 1.93 分。純度 = 98 %。HPLC 条件：C。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.40 (s、1H)、7.97 (d、J = 7.7 Hz、2H)、7.37 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.10 (d、J = 8.2 Hz、3H)、6.82 (d、J = 7.5 Hz、1H)、3.29–3.15 (m、3H)、2.74 (s、1H)、2.63 (dd、J = 15.7、5.9 Hz、1H)、2.55 (s、2H)、2.42 (dd、J = 15.7、8.3 Hz、1H)、2.26 (s、3H)、1.92–1.63 (m、4H)、1.52 (d、J = 11.3 Hz、1H)、1.35–1.14 (m、3H)、1.14–0.94 (m、3H)、0.82 (d、J = 6.2 Hz、6H)。

30

40

【1493】

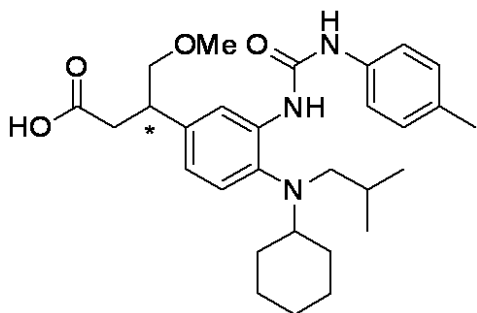
実施例 989

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 989 エナンチオマー 1：3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

50

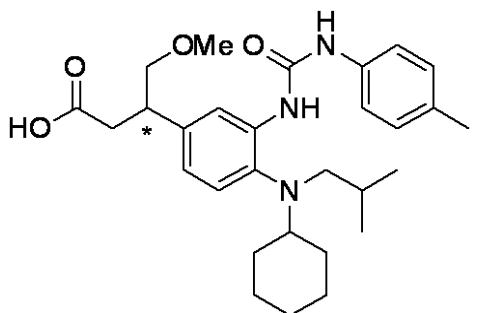
【化 4 4 7】



10

実施例 989 エナンチオマー 2 : 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 4 4 8】



20

おおよそ 23 mg の実施例 40 を分割した。ラセミ化合物を、以下の条件を用いて分取 SFC により精製した：カラム：キラル IC、25 × 3 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：87 / 13 CO₂ / MeOH；検出波長：220 nm；流速：85 ml / 分。フラクション（「ピーク 1」T_r = 6.756 および「ピーク 2」T_r = 7.162；分析条件：カラム：キラル IC、250 × 4.6 mm ID、5 μm 粒子；移動相 A：85 / 15 CO₂ / MeOH；流速：2.0 ml / 分）を MeOH 中に集めた。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、95.0% 以上であると算出された。各エナンチオマーを、以下の条件を用いて分取 LC / MS により更に精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 25 - 100% B、次いで 100% B で 3 分間保持；流速：20 ml / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。物質を更に以下の条件を用いて、分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 35 - 80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、下記の化合物を得た：

30

エナンチオマー 1 : 7.5 mg、第一溶出エナンチオマーの 12%。ESI MS (M + H)⁺ = 496.4。HPLC ピーク T_r = 2.142 分。純度 = 99%。HPLC 条件：C. ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.40 (s、1H)、7.97 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.37 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.10 (d、J = 8.2 Hz、3H)、6.82 (d、J = 7.9 Hz、1H)、3.23 (s、3H)、2.75 (d、J = 11.9 Hz、1H)、2.64 (dd、J = 15.7、6.1 Hz、1H)、2.55 (s、5H)、2.43 (dd、J = 15.6、8.2 Hz、1H)、2.25 (s、3H)、1.92 - 1.64 (m、4H)、1.51 (d、J = 11.1 Hz、1H)、1.33 - 1.15 (m、3H)、1.15 - 0.95 (m

50

、3 H)、0.84–0.84 (m、1 H)、0.82 (d、J = 6.3 Hz、6 H)。絶対立体化学は決定しなかった。

第二溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 25–100 % B、次いで 100 % B で 3 分間保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。物質を更に以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 35–80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、下記化合物を得た：

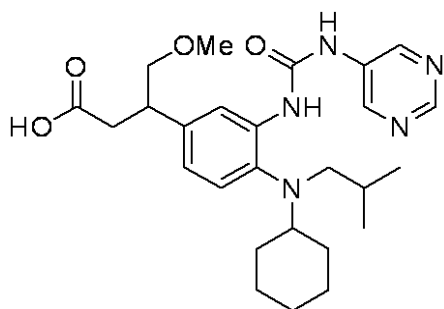
エナンチオマー 2：8.3 mg、第二溶出エナンチオマーの 13 %。ESI MS (M + H)⁺ = 496.3。HPLC ピーク T_r = 2.142 分。純度 = 99 %。HPLC 条件：C. ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.40 (s、1 H)、7.97 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.37 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.10 (d、J = 8.2 Hz、3 H)、6.82 (d、J = 7.9 Hz、1 H)、3.23 (s、3 H)、2.75 (d、J = 11.9 Hz、1 H)、2.64 (dd、J = 15.7、6.1 Hz、1 H)、2.55 (s、5 H)、2.43 (dd、J = 15.6、8.2 Hz、1 H)、2.25 (s、3 H)、1.92–1.64 (m、4 H)、1.51 (d、J = 11.1 Hz、1 H)、1.33–1.15 (m、3 H)、1.15–0.95 (m、3 H)、0.84–0.84 (m、1 H)、0.82 (d、J = 6.3 Hz、6 H)。絶対立体化学は決定しなかった。

【1494】

実施例 990

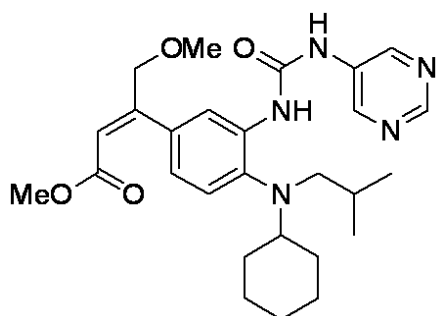
(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 449】



製造例 990 A. (E) - メチル 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン - 2 - エノエート

【化 450】



10

20

30

40

50

製造例 983B (22.8 mg、0.061 mmol) / THF (304 μ l) の溶液に、室温で、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (12.88 mg、0.064 mmol) を加えた。混合物を、室温で 3 時間攪拌した。この反応液に、ピリミジン-5-アミン (17.37 mg、0.183 mmol) およびトリエチルアミン (25.5 μ l、0.183 mmol) を加えた。この反応液を、50 °C で終夜加熱した。反応液を、水でクエンチして、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を、合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を、更に高真空下で乾燥させて、次いで、最小量の CH₂Cl₂ に溶解して、ISCO クロマトグラフィーにより精製して、製造例 990A を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 496.5。

10

【1495】

実施例 990.

製造例 990A (13.7 mg、0.028 mmol) / MeOH (0.2 mL) および CH₂Cl₂ (0.1 mL) の溶液に、Pd/C (4 mg、3.76 μ mol) を加えた。反応液を、H₂ バルーン下にて静置した。反応液を、セライト (登録商標) に通して濾過して、フィルターケーキを、CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮して、黄色残渣を得た。粗製物質を、THF (138 μ l) に再び溶解して、MeOH (0.15 mL)、次いで LiOH (276 μ l、0.276 mmol) を加えた。反応液を、70 °C で 1.25 時間攪拌した。反応液を、1 N HCl (0.3 mL) を用いて pH 6 に調整して、次いで EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を、合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18、19 × 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 15–70 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、実施例 990 (3.7 mg、27 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 484.3。HPLC ピーク T_r = 1.53 分。純度 = 97 %。HPLC 条件：C。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.99 (s、1H)、8.94 (s、2H)、8.83 (s、1H)、8.25 (s、1H)、7.97 (br. s、1H)、7.15 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.89 (d、J = 7.9 Hz、1H)、3.23 (s、3H)、2.86–2.60 (m、3H)、2.55 (s、4H)、2.44 (dd、J = 15.7、8.4 Hz、1H)、1.96–1.87 (m、2H)、1.70 (d、J = 12.5 Hz、2H)、1.52 (d、J = 12.3 Hz、1H)、1.35–1.17 (m、3H)、1.17–0.94 (m、3H)、0.83 (d、J = 6.4 Hz、6H)。

20

30

【1496】

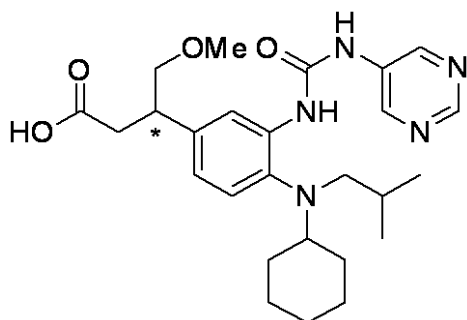
実施例 991

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 991 エナンチオマー 1：3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

40

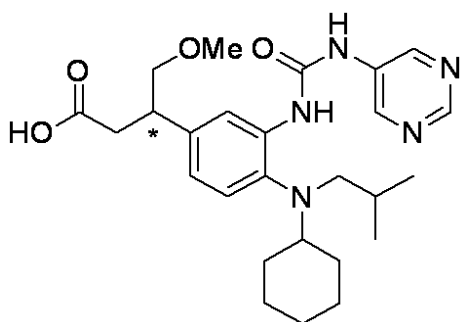
【化 4 5 1】



10

実施例 991 エナンチオマー 2 : 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 4 5 2】



20

おおよそ 13 mg の実施例 990 を分割した。ラセミ化合物を、以下の条件を用いて分取 SFC により精製した：カラム：キラル IC、25 × 3 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：85 / 15 CO₂ / MeOH；検出波長：220 nm；流速：85 ml / 分。フラクション（「ピーク 1」T_r = 6.901 および「ピーク 2」T_r = 7.271；分析条件：カラム：キラル IC、250 × 4.6 mm ID、5 μm 粒子；移動相 A：85 / 15 CO₂ / MeOH；流速：2.0 ml / 分）を、MeOH 中に集めた。それぞれのフラクションの立体異性体純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、90.0 % 以上であると算出された。各エナンチオマーを、以下の条件を用いて分取 LC / MS により更に精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 20 - 60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、下記化合物を得た：

30

エナンチオマー 1 : 3.6 mg、第一溶出エナンチオマーの 7 %。ESI MS (M + H)⁺ = 484.4。HPLC ピーク T_r = 1.581 分。純度 = 98 %。HPLC 条件：C. ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 10.03 (s、1H)、8.95 (s、2H)、8.82 (s、1H)、8.26 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.15 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.88 (d、J = 8.1 Hz、1H)、3.23 (s、2H)、2.94 - 2.73 (m、2H)、2.64 (dd、J = 15.9、6.1 Hz、1H)、2.55 (s、5H)、2.44 (dd、J = 15.9、8.6 Hz、1H)、1.92 (d、J = 10.7 Hz、2H)、1.70 (d、J = 11.2 Hz、2H)、1.52 (d、J = 11.0 Hz、1H)、1.35 - 1.17 (m、3H)、1.17 - 1.06 (m、4H)、1.01 (t、J = 12.2 Hz、1H)、0.83 (d、J = 6.2 Hz、6H)。絶対立体化学は決定しなかった。

40

第二溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント

50

：20分にわたり20－60％B、次いで100％Bで5分間保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、下記化合物を得た：

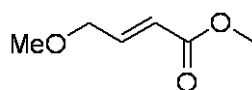
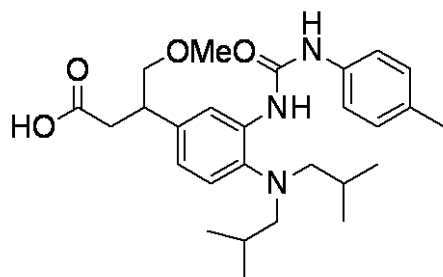
エナンチオマー2：4.8mg、第二溶出エナンチオマーの10％。ESI MS (M+H)⁺ = 484.3。HPLCピークT_r = 1.582分。純度 = 98％。HPLC条件：C。 ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 10.03 (s、1H)、8.95 (s、2H)、8.82 (s、1H)、8.26 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.15 (d、J = 8.1Hz、1H)、6.88 (d、J = 8.1Hz、1H)、3.23 (s、2H)、2.94－2.73 (m、2H)、2.64 (dd、J = 15.9、6.1Hz、1H)、2.55 (s、5H)、2.44 (dd、J = 15.9、8.6Hz、1H)、1.92 (d、J = 10.7Hz、2H)、1.70 (d、J = 11.2Hz、2H)、1.52 (d、J = 11.0Hz、1H)、1.35－1.17 (m、3H)、1.17－1.06 (m、4H)、1.01 (t、J = 12.2Hz、1H)、0.83 (d、J = 6.2Hz、6H)。絶対立体化学は決定しなかった。

【1497】

実施例992

(+／-)－3－(4－(ジイソブチルアミノ)－3－(3－(p－トリル)ウレイド)フェニル)－4－メトキシブタン酸

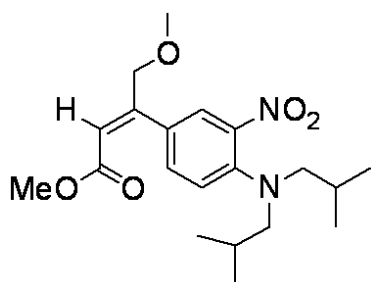
【化453】



製造例992A. メチル 4－メトキシブター2－エノエート

MeOH (2ml) に、(E)－メチル 4－ブロモブター2－エノエート (4.00ml、33.5mmol) および酸化銀 (6.21g、26.8mmol) を加えた。混合物を、16時間超音波処理を行なった。混合物を、濾過して、濃縮した。粗製物質をISCOにより精製した (EtOAc／Hexo－10％)。生成物を含有するフラクションを濃縮して、992A (4g、30.7mmol、92％収率) を透明な油状物として得た。 ¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 6.95 (dt、J = 15.8、4.3Hz、1H)、6.07 (dt、J = 15.8、2.0Hz、1H)、4.09 (dd、J = 4.3、2.0Hz、2H)、3.75 (s、3H)、3.43－3.35 (m、3H)。

【化 4 5 4】



【1 4 9 8】

10

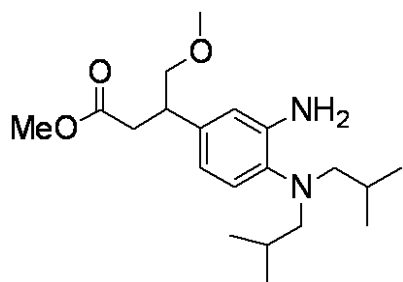
製造例 992 B. (E)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタ-2-エノエート

4-ブロモ-N, N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン (1.4 g、4.25 mmol) / N-メチル-2-ピロリジノン (5 mL) の攪拌した溶液に、室温で、44 A (1.107 g、8.50 mmol) および酢酸カリウム (1.252 g、12.76 mmol) を加えた。N₂ で 10 分脱気した後に、パラジウム (II) アセテート (0.076 g、0.340 mmol) を加えた。反応混合物を、150℃で、マイクロウェーブにおいて 1 時間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を、水でクエンチして、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ISCO (シクロヘキサン-酢酸エチルを用いて 0-30% で溶出する) により精製した。生成物を含有するフラクションを濃縮して、992 B (950 mg、2.5 mmol、59% 収率) を黄色の油状物として得た。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₀N₂O₅ として) ; 理論値 : 378.21 ; 実測値 : 379.08 ([M+H]⁺) ; T_r = 1.18 分. (方法 C)。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) δ 7.99 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.58 (dd、J = 8.9、2.4 Hz、1H)、7.04 (d、J = 8.9 Hz、1H)、6.22 (s、1H)、3.75 (s、3H)、3.66 (s、3H)、3.23 (d、J = 0.5 Hz、2H)、2.90 (d、J = 7.3 Hz、4H)、1.89 (dt、J = 13.5、6.8 Hz、2H)、0.83 (d、J = 6.6 Hz、12H)。

20

【化 4 5 5】

30



【1 4 9 9】

40

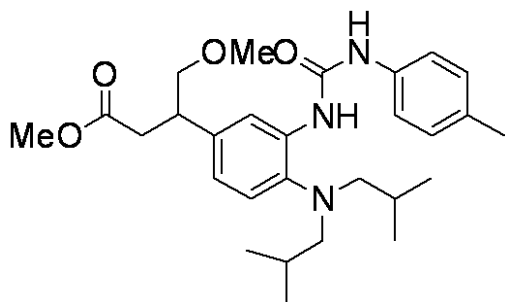
製造例 992 C. メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

992 B (300 mg、0.793 mmol) / MeOH (5 mL) の溶液に、10% Pd-C (8.44 mg、7.93 μmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後に、混合物を濾過した。濾液を濃縮して、製造例 992 C (250 mg、0.713 mmol、90% 収率) を黄色の油状物として得た。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₄N₂O₃ として) ; 理論値 : 350.26 ; 実測値 : 351.08 ([M+H]⁺) ; T_r = 0.85 分. (方法 C)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 6.97 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.67-6.36 (m、2H)、4.23-4.05 (m、1H)、3.69 (d、J = 7.0 Hz、1H)、3.61 (s、3H)、3.55-3.49 (m、1H)、3.47-3.38 (m、1H)、3.32 (s、3H)、2.76 (d

50

d、J = 15.4、7.1 Hz、1 H)、2.62–2.48 (m、4 H)、1.81–1.60 (m、2 H)、0.94–0.84 (m、12 H)。

【化456】



10

【1500】

製造例992D. メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタノエート

992C (60 mg、0.171 mmol) / THF (5 ml) の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (43.1 μl、0.342 mmol) を加えた。混合物を、室温で16時間攪拌して、反応混合物の20%を取り出して、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：15分以内に、35–95% B、次いで8分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、製造例992Dをラセミ混合物 (8 mg、0.010 mmol、30% 収率) として得た。LC-MS分析 (C₂₈H₄₁N₃O₄として)；理論値：483.31；実測値：484.32 ([M+H]⁺)；T_r = 0.85分 (方法A)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.34 (s、1 H)、7.84 (s、2 H)、7.35 (d、J = 8.1 Hz、2 H)、7.16–7.07 (m、3 H)、6.82 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、3.50 (s、3 H)、3.45–3.37 (m、1 H)、3.22 (s、4 H)、2.71 (dd、J = 15.6、6.2 Hz、1 H)、2.62 (d、J = 6.7 Hz、4 H)、2.57–2.52 (m、2 H)、2.24 (s、3 H)、1.61 (dt、J = 13.0、6.5 Hz、2 H)、0.83 (d、J = 6.4 Hz、12 H)。

20

30

【1501】

実施例992

49Dの反応混合物の内残っている80%に、NaOH (1 M、1712 μl、1.712 mmol) を加えた。混合物を、50℃で1時間加熱した。反応混合物を、pH 4にHClで中和して、濾過して、粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：15分以内に35–95% B、次いで8分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、表題化合物をラセミ混合物 (33 mg、0.07 mmol、41% 収率) として得た。LC-MS分析 (C₂₇H₃₉N₃O₄として)；理論値：469.29；実測値：470.08 ([M+H]⁺)；T_r = 0.93分 (方法A)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.34 (s、1 H)、7.82 (br. s.、2 H)、7.33 (d、J = 8.3 Hz、2 H)、7.26 (s、1 H)、7.16 (s、1 H)、6.83 (d、J = 7.0 Hz、1 H)、3.60–3.48 (m、1 H)、3.43–3.35 (m、1 H)、3.20 (s、3 H)、3.19–3.12 (m、1 H)、2.68–2.61 (m、1 H)、2.60 (d、J = 6.9 Hz、4 H)、2.42 (dd、J = 15.8、8.6 Hz、

40

50

1 H)、2.31-2.15 (m、3 H)、1.60 (dt、 $J=13.2, 6.6$ Hz、2 H)、0.82 (d、 $J=6.6$ Hz、12 H)。

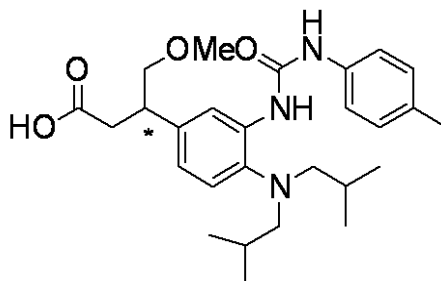
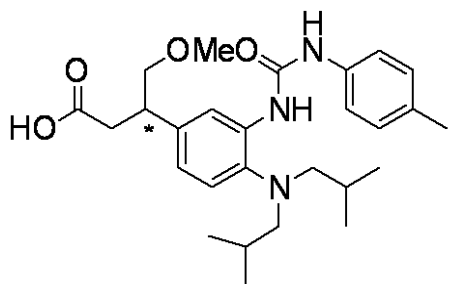
【1502】

実施例 993

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 457】



10

おおよそ 33 mg のラセミ化合物実施例 44 を分割した。ラセミ化合物を、以下の条件を用いて分取 SFC により精製した：カラム：キラル IC 25×3 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：87/13 CO₂/MeOH+0.1% DEA+FA；検出波長：220 nm；流速：85 ml/分。フラクション（「ピーク 1」 $T_r=19.242$ および「ピーク 2」 $T_r=20.604$ ；分析条件：カラム：キラル IC 250×4.6 mm ID、5 μm 粒子；移動相 A：90/10 CO₂/MeOH+0.1% DEA+FA；流速：2.0 ml/分）を、MeOH+0.1% DEA および 0.1% ギ酸中に集めた。それぞれのフラクションの立体異性体純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、90.0% 以上であると算出された。各エナンチオマーを、以下の条件を用いて分取 LC/MS により更に精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり 20-65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、実施例 993 エナンチオマー 1 を得た（10.2 mg、0.02 mmol、31% 収率）。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.33 (s、1 H)、7.84 (d、 $J=11.7$ Hz、2 H)、7.35 (d、 $J=8.2$ Hz、2 H)、7.20-7.03 (m、3 H)、6.83 (d、 $J=8.0$ Hz、1 H)、3.55-3.34 (m、1 H)、3.22 (s、3 H)、2.69-2.57 (m、6 H)、2.42 (dd、 $J=15.8, 8.5$ Hz、2 H)、2.24 (s、3 H)、1.62 (dt、 $J=13.2, 6.6$ Hz、2 H)、0.84 (d、 $J=6.5$ Hz、12 H)。LC-MS 分析 (C₂₇H₃₉N₃O₄ として)；理論値：469.29；実測値：470.29 ([M+H]⁺)； $T_r=1.93$ 分 (方法 B)。HPLC ピーク $T_r=20.604$ 分 (方法 E)。

20

30

40

第二溶出エナンチオマー：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり 20-65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、実施例 993 エナンチオマー 2 (9.5 mg、0.02 mmol、29% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.44-9.14 (m、1 H)、7.96-7.73 (m、2 H)、7.50-7.26 (m、2 H)、7.18-7.03 (m、3 H)、6.84 (d、 $J=8.3$ Hz、1 H)、3.43 (br. s.、1 H)、3.28-3.04 (m、3 H)、2.69-2.57 (m、6 H)、2.47-2.34 (m、2 H)

50

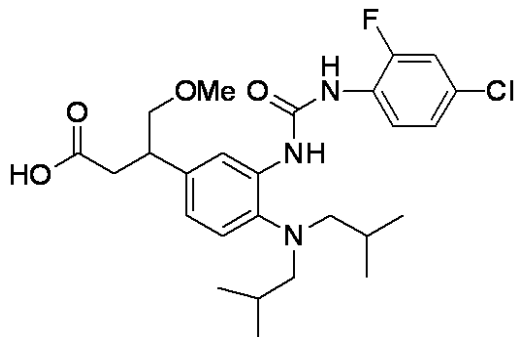
）、2.30–2.12（m、3H）、1.62（d、J=6.5Hz、2H）、0.90–0.75（m、12H）。LC–MS分析（ $C_{27}H_{39}N_3O_4$ として）；理論値：469.29；実測値：470.29（ $[M+H]^+$ ）； $T_r=1.74$ 分（方法B）。HPLCピーク $T_r=19.242$ 分（方法E）。

【1503】

実施例994

（+／−）−3−（3−（3−（4−クロロ−2−フルオロフェニル）ウレイド）−4−（ジイソブチルアミノ）フェニル）−4−メトキシブタン酸

【化458】



実施例994を、4−クロロ−2−フルオロ−1−イソシアナトベンゼンを用いて実施例44の方法に従って得た。LC–MS分析（ $C_{26}H_{35}ClFN_3O_4$ として）；理論値：507.23；実測値：508.08（ $[M+H]^+$ ）； $T_r=0.98$ 分（方法A）。 ^1H NMR（500MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.44（s、1H）、8.11（s、1H）、8.05（t、J=8.8Hz、1H）、7.73（s、1H）、7.49–7.41（m、1H）、7.25–7.19（m、1H）、7.13–7.08（m、1H）、6.87（d、J=7.9Hz、1H）、3.90（m、2H）、3.49–3.32（m、1H）、3.21（s、3H）、3.19–3.12（m、1H）、2.67–2.59（m、4H）、2.42（dd、J=15.8、8.5Hz、1H）、1.64（dt、J=13.2、6.6Hz、2H）、0.92–0.77（m、12H）。

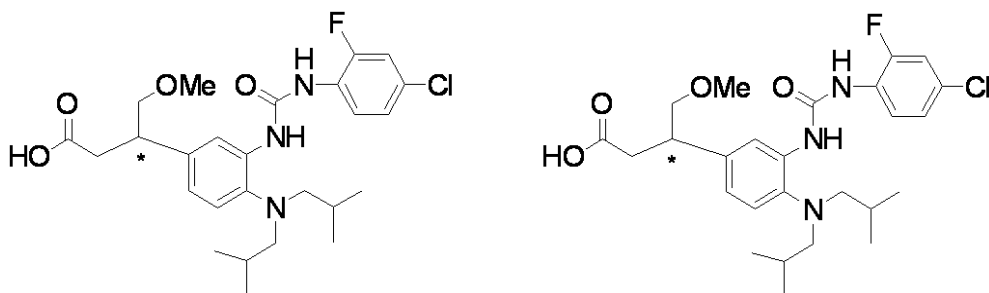
【1504】

実施例995

（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

3−（3−（3−（4−クロロ−2−フルオロフェニル）ウレイド）−4−（ジイソブチルアミノ）フェニル）−4−メトキシブタン酸

【化459】



キラル分割を、実施例993の方法に従って得た。

エナンチオマー1： ^1H NMR（500MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.44（br s、1H）、8.31（br s、1H）、8.11（s、1H）、8.05（t、J=8.8Hz、1H）、7.73（br s、1H）、7.45（d、J=10.4Hz、1H）、7.22（d、J=8.4Hz、1H）、7.10（d、J=8.2Hz、1H）、6.87（d、J=7.7Hz、1H）、3.39（d、J=7.3Hz、1H）、3.21（s、3H）、2.87（d、J=7.2Hz、2H）、2.70–2

10

20

30

40

50

. 55 (m、5H)、2.40 (dd、 $J=15.9, 8.6$ Hz、1H)、1.76–1.53 (m、2H)、0.83 (d、 $J=6.4$ Hz、12H)。LC–MS分析 ($C_{26}H_{35}ClFN_3O_4$ として)；理論値：507.23；実測値：508.23 ($[M+H]^+$)； $T_r=2.10$ 分 (方法B)。HPLCピーク $T_r=11.123$ 分 (方法E)。

エナンチオマー2： ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.44 (s、1H)、8.29 (br. s.、1H)、8.10 (s、1H)、8.04 (t、 $J=8.8$ Hz、1H)、7.73 (s、1H)、7.45 (d、 $J=11.0$ Hz、1H)、7.22 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、7.10 (d、 $J=8.2$ Hz、1H)、6.87 (d、 $J=7.9$ Hz、1H)、3.51–3.32 (m、1H)、3.25–3.10 (m、3H)、2.88 (q、 $J=7.2$ Hz、2H)、2.69–2.57 (m、5H)、2.40 (dd、 $J=15.7, 8.5$ Hz、1H)、1.64 (dt、 $J=13.1, 6.6$ Hz、2H)、0.83 (d、 $J=6.5$ Hz、12H)。LC–MS分析 ($C_{26}H_{35}ClFN_3O_4$ として)；理論値：507.23；実測値：508.23 ($[M+H]^+$)； $T_r=1.89$ 分 (方法B)。HPLCピーク $T_r=9.923$ 分 (方法E)。

10

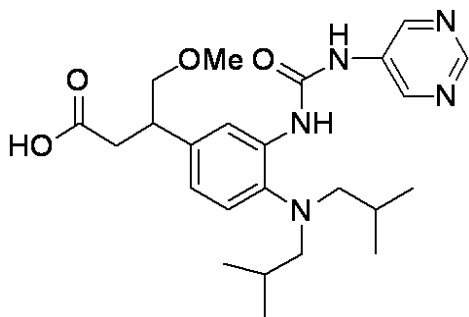
【1505】

実施例996

(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

20

【化460】



30

992C (80 mg、0.228 mmol) / THF (1141 μ l) の溶液に、クロロギ酸4-ニトロフェニル (55.2 mg、0.274 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後に、ピリミジン-5-アミン (65.1 mg、0.685 mmol) および TEA (95 μ l、0.685 mmol) を加えた。混合物を、50℃に終夜攪拌した。反応混合物を、MeOHで希釈して、水酸化ナトリウム (1M、1826 μ l、1.826 mmol) に続いて、50℃で1時間加熱した。混合物を、pH4に中和して、濾過して、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：15分にわたり35–95% B、次いで8分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、実施例48 (80 mg、0.18 mmol、77% 収率) を得た。LC–MS分析 ($C_{24}H_{35}N_5O_4$ として)；理論値：457.27；実測値：458.20 ($[M+H]^+$)； $T_r=0.79$ 分 (方法A)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.90 (s、1H)、8.91 (s、2H)、8.80 (s、1H)、8.09 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.16 (d、 $J=8.2$ Hz、1H)、6.89 (d、 $J=7.2$ Hz、1H)、3.61–3.49 (m、1H)、3.40 (t、 $J=6.7$ Hz、1H)、3.20 (s、3H)、2.89 (d、 $J=7.2$ Hz、1H)、2.68–2.58 (m、4H)、2.41 (dd、 $J=15.7, 8.6$ Hz、1H)、1.61 (dt、 $J=13.2, 6.6$ Hz、2H)、1.

40

50

1.4 (t、J = 7.2 Hz、1H)、0.84 (d、J = 6.6 Hz、12H)。

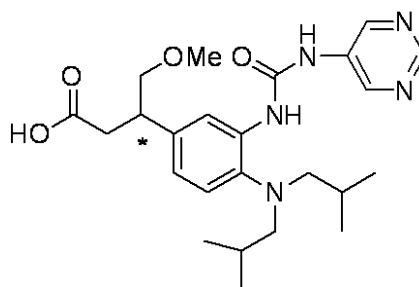
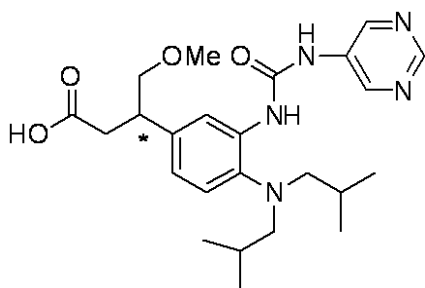
【1506】

実施例 997

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 461】



10

キラル分割を、実施例 993 の方法に従って得た。

エナンチオマー 1: ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.86 (s、1H)、8.92 (s、2H)、8.81 (s、1H)、8.08 (s、1H)、7.86 (s、1H)、7.16 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.89 (d、J = 8.1 Hz、1H)、3.48–3.31 (m、1H)、3.21 (s、3H)、2.78–2.58 (m、6H)、2.45 (d、J = 8.7 Hz、2H)、1.76–1.44 (m、2H)、0.85 (d、J = 6.6 Hz、12H)。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ として)；理論値：457.27；実測値：458.27 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)； $T_r = 1.53$ 分 (方法 B)。HPLC ピーク $T_r = 6.823$ 分 (方法 E)。

20

エナンチオマー 2: ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.87 (s、1H)、8.92 (s、2H)、8.81 (s、1H)、8.09 (s、1H)、7.86 (s、1H)、7.16 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.89 (d、J = 8.0 Hz、1H)、3.62–3.29 (m、1H)、3.21 (s、3H)、2.64 (d、J = 7.0 Hz、6H)、2.44 (d、J = 8.7 Hz、2H)、1.75–1.43 (m、2H)、0.85 (d、J = 6.5 Hz、12H)。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ として)；理論値：457.27；実測値：458.27 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)； $T_r = 1.53$ 分 (方法 B)。HPLC ピーク $T_r = 5.920$ 分 (方法 E)。

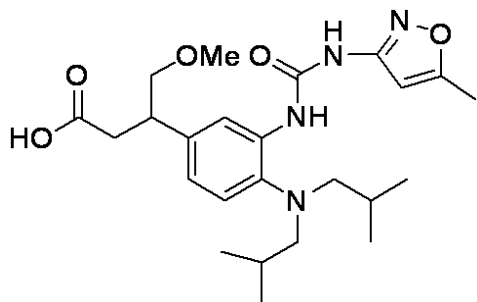
30

【1507】

実施例 998

(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 462】



40

実施例 998 を、5-メチルイソキサゾール-3-アミンを用いて実施例 996 の方法に従って得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ として)；理論値：460.27；実測値：461.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)； $T_r = 0.78$ 分 (方法 A)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 10.34 (br. s、1H)、8.54 (br. s、1H)、7.85 (br. s、1H)、7.14 (d、J = 8.1 Hz、1H)

50

)、6.87 (d、 $J=7.2$ Hz、1H)、6.42 (s、1H)、3.48 (br. s.、1H)、3.39 (d、 $J=6.3$ Hz、1H)、3.20 (s、3H)、3.20–3.15 (m、1H)、2.61 (d、 $J=6.6$ Hz、4H)、2.40 (dd、 $J=15.7$ 、8.9 Hz、1H)、2.34 (s、3H)、1.68–1.49 (m、2H)、0.81 (d、 $J=6.4$ Hz、12H)。

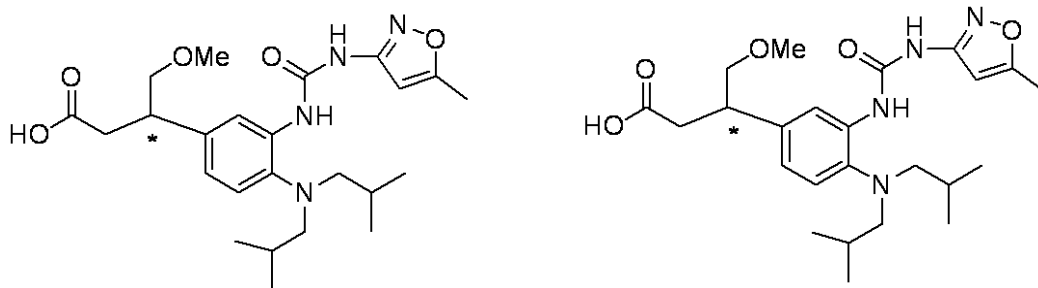
【1508】

実施例999

(エナンチオマー1およびエナンチオマー2)

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化463】



キラル分割を、実施例993の方法に従って得た。

エナンチオマー1： ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.13 (s、1H)、7.84 (s、1H)、7.16 (d、 $J=8.2$ Hz、1H)、6.90 (d、 $J=7.0$ Hz、1H)、5.98 (s、1H)、3.41 (br. s.、1H)、3.21 (s、3H)、3.16 (d、 $J=5.1$ Hz、1H)、2.68–2.55 (m、5H)、2.42 (dd、 $J=15.8$ 、8.6 Hz、2H)、2.16 (s、3H)、1.59 (dt、 $J=13.1$ 、6.5 Hz、2H)、0.83 (d、 $J=6.5$ Hz、12H)；LC-MS分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ として)；理論値：460.27；実測値：461.27 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)； $T_r=1.66$ 分 (方法B)。HPLCピーク $T_r=7.750$ 分 (方法E)。

エナンチオマー2： ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.13 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.16 (d、 $J=8.3$ Hz、1H)、6.90 (d、 $J=8.3$ Hz、1H)、5.98 (s、1H)、3.42 (br. s.、1H)、3.21 (s、3H)、3.16 (d、 $J=5.0$ Hz、1H)、2.68–2.55 (m、5H)、2.42 (dd、 $J=15.7$ 、8.5 Hz、2H)、2.16 (s、3H)、1.71–1.45 (m、2H)、0.83 (d、 $J=6.6$ Hz、12H)。LC-MS分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ として)；理論値：460.27；実測値：461.27 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)； $T_r=1.66$ 分 (方法B)。HPLCピーク $T_r=6.189$ 分 (方法E)。

【1509】

実施例1000

(+/-)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタン酸

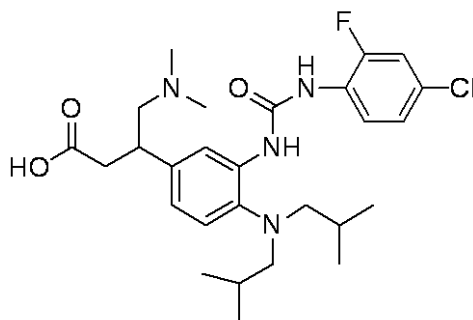
10

20

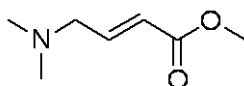
30

40

【化 4 6 4】



10



20

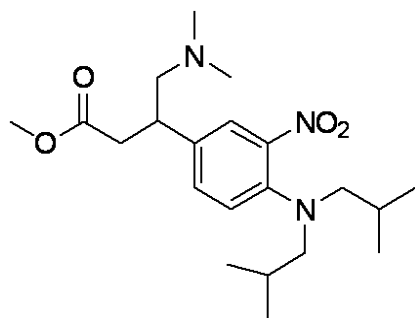
製造例 1000A. (E)-メチル 4-(ジメチルアミノ)ブター 2-エノエート
ジメチルアミン溶液 (25.1 mL、50.3 mmol) を、(E)-メチル 4-ブ
ロモブター 2-エノエート (2.000 mL、16.76 mmol) / THF (10 mL)
の溶液に、0 °C で、N₂ 下にて、滴加した。反応混合物を、室温で終夜攪拌して、次い
で濃縮して、ISCO (0-5% MeOH / DCM) により精製した。生成物を含有する
フラクションを濃縮して、1000A (1.800 g、12.57 mmol、75% 収率)
を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 6.9
5 (dt、J = 15.7、6.2 Hz、1H)、5.98 (dt、J = 15.7、1.7
Hz、1H)、3.77-3.72 (m、3H)、3.07 (dd、J = 6.2、1.6
Hz、2H)、2.26-2.22 (m、6H)。

【1510】

製造例 1000B. メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)
-4-(ジメチルアミノ)ブタノエート

【化 4 6 5】

30



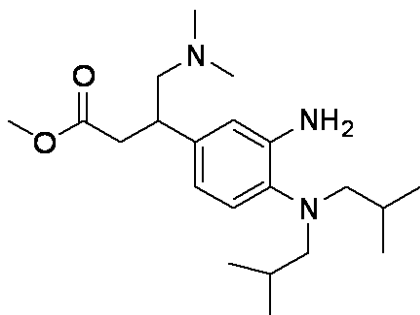
反応バイアルに、4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル
)-N,N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン (500 mg、1.38 mmol) およ
び 52A (398 mg、2.76 mmol) を入れた。この物質を、ジオキサン (6 mL)
に溶解した。水酸化ナトリウム (1M、2.070 mL、2.070 mmol) (1M)
を加えて、窒素を、20 分間泡立てた。クロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウ
ム (I) ダイマー (34.0 mg、0.069 mmol) を、次いで加えて、バイアルを
密封して、50 °C で終夜温めた。反応液を、酢酸 (0.119 mL、2.070 mmol)
でクエンチした。反応混合物を濃縮して、ISCO カラム (0-30% EtOAc / ヘ
キサン) により精製した。生成物を含有するフラクションを濃縮して、1000B (20
mg、0.051 mmol、3.68% 収率) を橙色の油状物として得た。LC-MS 分
析 (C₂₁H₃₅N₃O₄ として) ; 理論値 : 393.26 ; 実測値 : 394.08 ([

40

50

$M+H$]; $T_r = 0.86$ 分 (方法 A)。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 7.53 (d、 $J = 2.2$ Hz、1H)、7.22 (dd、 $J = 8.7$ 、 2.4 Hz、1H)、7.05 (d、 $J = 8.7$ Hz、1H)、3.58 (s、3H)、3.27 (s、1H)、2.88 (d、 $J = 7.2$ Hz、4H)、2.83 (dd、 $J = 15.5$ 、 6.0 Hz、1H)、2.52–2.33 (m、3H)、2.23 (s、6H)、2.01–1.74 (m、2H)、0.82 (d、 $J = 6.6$ Hz、12H)。

【化 466】



10

【1511】

製造例 1000C. (+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタノエート

製造例 1000C を、52B を用いて実施例 992C の方法に従って得た。LC-MS 分析 ($C_{21}H_{37}N_3O_2$ として); 理論値: 363.29; 実測値: 364.30 ($[M+H]$); $T_r = 0.71$ 分 (方法 A)。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 6.96 (d、 $J = 7.9$ Hz、1H)、6.64–6.29 (m、2H)、4.08 (s、2H)、3.57 (s、3H)、3.26–3.10 (m、1H)、2.77 (dd、 $J = 15.3$ 、 6.5 Hz、1H)、2.59–2.53 (m、3H)、2.51–2.39 (m、2H)、2.37–2.28 (m、1H)、2.27–2.14 (m、6H)、1.72 (dt、 $J = 13.5$ 、 6.8 Hz、3H)、0.98–0.78 (m、12H)。

20

【1512】

実施例 1000

実施例 1000 を、52C および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて、実施例 44 の方法に従って得た。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{38}ClFN_4O_3$ として); 理論値: 520.26; 実測値: 521.60 ($[M+H]$); $T_r = 0.87$ 分 (方法 A)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.44 (s、1H)、9.57–9.25 (m、1H)、8.11 (s、1H)、8.02 (t、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.69 (s、1H)、7.44 (dd、 $J = 10.9$ 、 2.1 Hz、1H)、7.22 (d、 $J = 8.9$ Hz、1H)、7.11 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、6.86 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、3.51 (br. s.、1H)、3.16 (br. s.、1H)、2.81–2.72 (m、2H)、2.66–2.59 (m、4H)、2.35 (br. s.、6H)、1.90 (s、1H)、1.62 (dt、 $J = 13.3$ 、 6.6 Hz、2H)、0.82 (d、 $J = 6.6$ Hz、12H)。

30

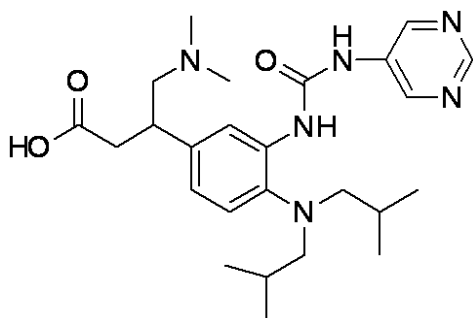
40

【1513】

実施例 1001

(+/-)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタン酸

【化 4 6 7】



10

実施例 1001 を、52C およびピリミジン-5-アミンを用いて実施例 44D のための方法に従って得た。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{38}N_6O_3$ として)；理論値：470.30；実測値：471.60 ($[M+H]^+$)； $T_r = 0.68$ 分 (方法 A)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.90 (s、1H)、8.91 (s、2H)、8.81 (s、1H)、8.09 (s、1H)、7.82 (s、1H)、7.17 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、6.88 (d、 $J = 7.4$ Hz、1H)、3.59–3.43 (m、1H)、3.18 (br. s.、1H)、2.81–2.71 (m、2H)、2.63 (d、 $J = 6.8$ Hz、4H)、2.35 (s、7H)、1.60 (dt、 $J = 13.1$ 、6.6 Hz、2H)、0.84 (d、 $J = 6.5$ Hz、12H)。

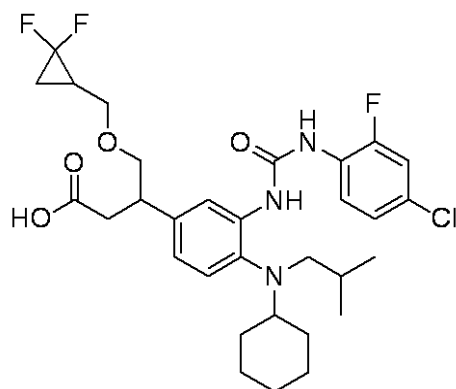
20

【1514】

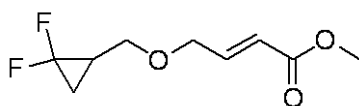
実施例 1002

(+/-)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-4-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)ブタン酸

【化 4 6 8】



30



40

製造例 1002A. (E)-メチル 4-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)ブタ-2-エノエート

製造例 1002A を、(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノールを用いて実施例 44A のための方法に従って得た。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 6.95 (dt、 $J = 15.7$ 、4.4 Hz、1H)、6.09 (dt、 $J = 15.8$ 、2.0 Hz、1H)、4.31–4.03 (m、2H)、3.68–3.57 (m、1H)、3.55–3.41 (m、1H)、2.02–1.78 (m、1H)、1.57–1.38 (m、1H)、1.26–1.06 (m、1H)。

【1515】

50

実施例 1002

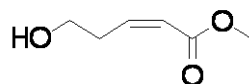
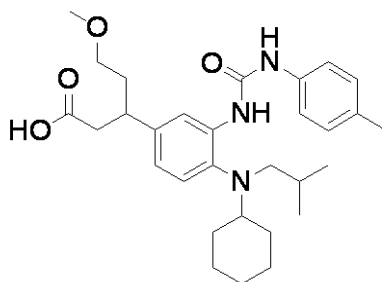
実施例 1002 を、1002A を用いて実施例 992 のための方法に従って得た。LC-MS 分析 ($C_{31}H_{39}ClF_3N_3O_4$ として) ; 理論値: 609.26 ; 実測値: 610.08 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.03$ 分 (方法 B) 。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.52 (s、1H)、8.23 (s、1H)、8.03 (t、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.83 (s、1H)、7.46 (d、 $J = 9.4$ Hz、1H)、7.22 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.09 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、6.87 (d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、3.90 (s、1H)、3.49 (br. s.、1H)、3.20 (br. s.、1H)、2.75 (br. s.、1H)、2.65 (d、 $J = 16.0$ Hz、1H)、2.48–2.37 (m、4H)、1.98–1.80 (m、4H)、1.67 (d、 $J = 11.5$ Hz、2H)、1.57–1.45 (m、2H)、1.38–1.26 (m、1H)、1.25–1.13 (m、3H)、1.13–0.89 (m、3H)、0.81 (d、 $J = 6.3$ Hz、6H)。

【1516】

実施例 1003

(+/-)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-5-メトキシペンタン酸

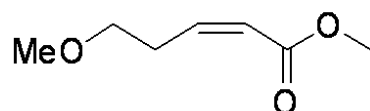
【化 469】



製造例 1003A. (Z)-メチル 5-ヒドロキシペンター 2-エノエート

5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン (1.756 ml、20.39 mmol) を、水 (10 ml) に溶解した。水酸化カリウム (1.373 g、24.46 mmol) を加えて、反応混合物を、周囲温度で 5 時間攪拌した。溶媒を、真空除去して、無色ガラス状固体を得て、これをジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した。次いで、ヨードメタン (2.54 ml、40.8 mmol) を加えると、その後 40 °C に発熱した。反応混合物を、10 時間室温で攪拌して、20/80 の割合の酢酸エチル/ジエチルエーテル (150 ml) および氷水の間で分液処理した。水層を分離して、ジエチルエーテル (100 ml) で再抽出した。有機層を合わせて、乾燥させて (Na_2SO_4)、濾過して、全ての溶媒を揮散させて、1003A (1.327 g、10.19 mmol、50% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 6.98 (dt、 $J = 15.7$ 、7.1 Hz、1H)、5.94 (dt、 $J = 15.7$ 、1.5 Hz、1H)、3.83–3.76 (m、2H)、3.75–3.72 (m、3H)、2.63–2.39 (m、2H)。

【化 470】

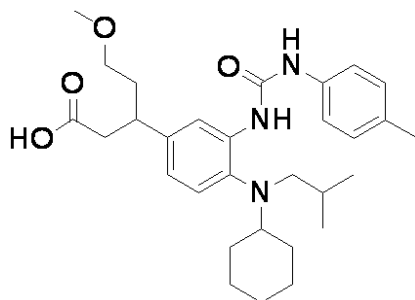


【1517】

製造例 1003B. (Z)-メチル 5-メトキシペンター 2-エノエート

1003Bを、1003Aおよびヨウ化メチルを用いて実施例992Aの方法に従って得た。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 6.97 (dt、J=15.7、6.9Hz、1H)、5.90 (dt、J=15.8、1.6Hz、1H)、3.78-3.68 (m、3H)、3.50 (t、J=6.4Hz、2H)、3.38-3.29 (m、3H)、2.48 (qd、J=6.6、1.6Hz、2H)。

【化471】



10

【1518】

実施例1003

実施例1003を、1003Bを用いて実施例992の方法に従って得た。LC-MS分析 (C₃₀H₄₃N₃O₄として)；理論値：509.32；実測値：510.70 ([M+H]⁺)；T_r=0.95分(方法A)。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.39 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.93 (s、1H)、7.35 (d、J=8.2Hz、2H)、7.09 (d、J=7.9Hz、3H)、6.77 (d、J=6.9Hz、1H)、3.52-3.27 (m、1H)、3.15 (s、3H)、3.11 (d、J=7.1Hz、1H)、3.03 (d、J=7.1Hz、1H)、2.75 (br. s.、2H)、2.48-2.36 (m、2H)、2.24 (s、3H)、1.86 (d、J=7.0Hz、3H)、1.67 (d、J=9.0Hz、3H)、1.50 (d、J=12.1Hz、1H)、1.39-0.90 (m、7H)、0.80 (d、J=6.1Hz、6H)。

20

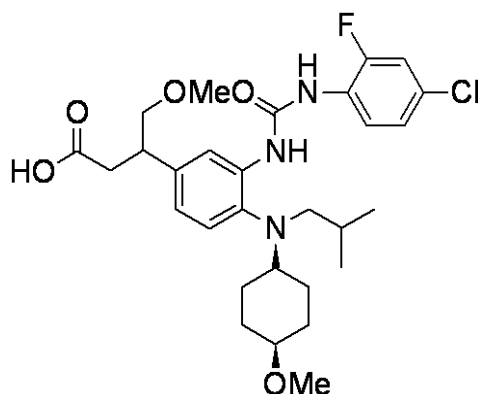
【1519】

実施例1004

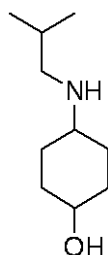
(+/−)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル((1R, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

30

【化 4 7 2】



10



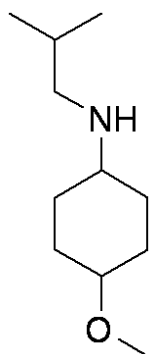
20

製造例 1004A. 4-(イソブチルアミノ)シクロヘキサノール

MeOH (61.3 ml) 中の 4-ヒドロキシシクロヘキサノン (3.5 g、30.7 mmol) および 2-メチルプロパン-1-アミン (3.35 ml、33.7 mmol) の溶液を、40℃で1時間加熱して、次いで室温に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (1.740 g、46.0 mmol) をゆっくりと加えた。反応液を、室温で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させて、粗製物質を EtOAc および H₂O 中に移した。層を分離した。水層を、EtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させて、濾過して、濃縮して、1004A (4.0 g、23.35 mmol、76% 収率) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 5.30 (s、1H)、3.87 (br. s.、1H)、3.61 (br. s.、1H)、2.50 (d、J = 3.8 Hz、1H)、2.41 (dd、J = 6.7、2.0 Hz、2H)、2.07–1.87 (m、2H)、1.80–1.66 (m、2H)、1.67–1.50 (m、3H)、1.39–1.22 (m、1H)、1.22–1.05 (m、1H)、0.96–0.85 (m、6H)。

30

【化 4 7 3】



40

【1520】

製造例 1004B. N-イソブチル-4-メトキシシクロヘキサニンアミン

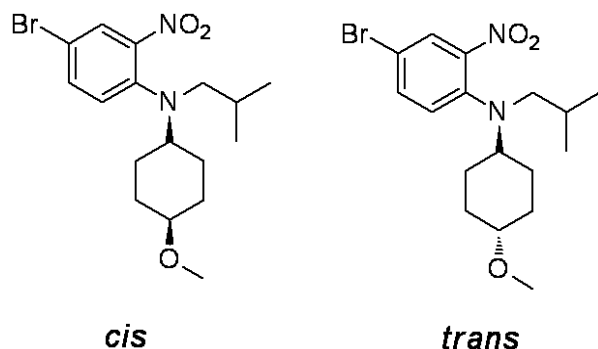
1004A (0.5 g、2.92 mmol) / DCM (5.84 ml) の溶液に、TEA (0.814 ml、5.84 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (0.765 g、3.50 mmol) を加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を

50

、DCMで希釈して、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥して、濃縮して、黄色の油状物を得て、これをTHF（1474 μl ）に溶解して、次いで Ag_2O （768 mg、3.3 mmol）およびヨードメタン（210 μl 、3.3 mmol）を加えた。混合物を、50℃で終夜加熱した。混合物を濾過した。濾液を濃縮して、次いで4 M HCl （737 μl 、2.95 mmol）／ジオキサンで処理した。2時間後に、混合物を濃縮して、得られた残渣を、EtOAcに溶解して、炭酸水素ナトリウム溶液、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥して、濃縮して、1004 B（300 mg、1.62 mmol、73.2%収率）を明黄色の油状物として得た。 ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 3.89–3.67（m、1H）、3.42–3.26（m、3H）、3.19–3.01（m、1H）、2.54–2.38（m、2H）、2.10–1.84（m、3H）、1.77–1.62（m、2H）、1.58–1.39（m、2H）、1.28–1.14（m、2H）、0.98–0.84（m、6H）。

10

【化474】



20

【1521】

製造例1004 C. 4-ブロモ-N-イソブチル-N-((1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキシル)-2-ニトロアニリン

攪拌した4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン（200 mg、0.90 mmol）／NMP（1 ml）の冷却した溶液（0℃）に、TEA（0.25 ml、1.80 mmol）および1004 B（300 mg、1.35 mmol）を加えた。混合物を140℃で4時間加熱した。混合物を室温に冷却して、EtOAcで希釈して、水、ブラインで2回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥して、濃縮した。粗製物質をISCOにより精製した（EtOAc／ヘキサン0–50%グラジエント）。生成物を含むフラクションを濃縮して、56 C-シス（135 mg、0.35 mmol、33%）および56 C-トランス（75 mg、0.20 mmol、18%）を得た。

30

製造例1004 C-シス： ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7.79（d、 $J=2.4$ Hz、1H）、7.46（dd、 $J=8.9$ 、2.4 Hz、1H）、7.05（d、 $J=8.9$ Hz、1H）、3.35（t、 $J=2.8$ Hz、1H）、3.32–3.28（m、3H）、2.91–2.83（m、2H）、2.05–1.93（m、2H）、1.80–1.68（m、2H）、1.63–1.55（m、2H）、1.37–1.25（m、2H）、1.37–1.21（m、2H）、0.92–0.77（m、6H）。

40

製造例1004 C-トランス： ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7.79（d、 $J=2.4$ Hz、1H）、7.49（dd、 $J=8.9$ 、2.4 Hz、1H）、7.07（d、 $J=8.9$ Hz、1H）、3.31（s、3H）、3.05（s、1H）、2.92（s、1H）、2.80（d、 $J=7.2$ Hz、2H）、2.08（d、 $J=12.6$ Hz、2H）、1.85（d、 $J=12.7$ Hz、2H）、1.57（d、 $J=6.7$ Hz、1H）、1.46（dd、 $J=11.9$ 、3.2 Hz、2H）、1.27–1.13（m、2H）、0.84（d、 $J=6.6$ Hz、6H）。

【1522】

実施例1004

50

実施例 1004 を、1004 C-シスを用いる実施例 992 の方法に従って得た。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{39}ClFN_3O_5$ として) ; 理論値 : 563.26 ; 実測値 : 564.08 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 0.75$ 分 (方法 A) 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.02 (br. s., 1H)、7.82 (br. s., 1H)、7.45 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H)、7.24 (br. s., 1H)、7.22 (br. s., 1H)、7.14 (s, 1H)、7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.03 (s, 1H)、6.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)、3.39 (br. s., 1H)、3.26 (br. s., 1H)、3.21 (s, 3H)、3.20 (br. s., 1H)、3.14 (s, 3H)、2.74 (br. s., 2H)、2.61–2.66 (m, 2H)、2.42 (dd, $J = 15.8, 8.5$ Hz, 1H)、1.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H)、1.59 (br. s., 2H)、1.48 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H)、1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、1.21 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H)、0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)、0.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

10

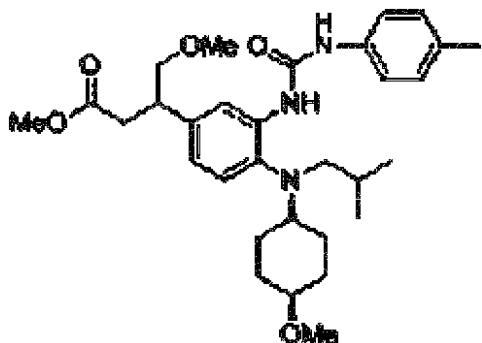
【1523】

実施例 1005

(+/-) - メチル 3 - (4 - (イソブチル ((1r, 4r) - 4 - メトキシシクロヘキシル) アミノ) - 3 - (3 - (p-トリル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタンエート

【化 475】

20



実施例 1005 を、1004 C-シスを用いて実施例 992 の方法に従って得た。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{39}ClFN_3O_5$ として) ; 理論値 : 563.26 ; 実測値 : 564.08 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 0.75$ 分 (方法 A) 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H)、8.03–7.94 (m, 2H)、7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)、7.24 (br. s., 1H)、7.14 (br. s., 1H)、7.12–7.06 (m, 3H)、7.04 (br. s., 1H)、6.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)、3.50 (s, 3H)、3.48–3.36 (m, 1H)、3.26 (br. s., 1H)、3.22 (s, 3H)、3.20 (br. s., 1H)、3.14 (s, 3H)、2.82–2.64 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、1.85 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H)、1.60 (br. s., 2H)、1.47 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H)、1.35–1.11 (m, 3H)、0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)、0.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H)。

30

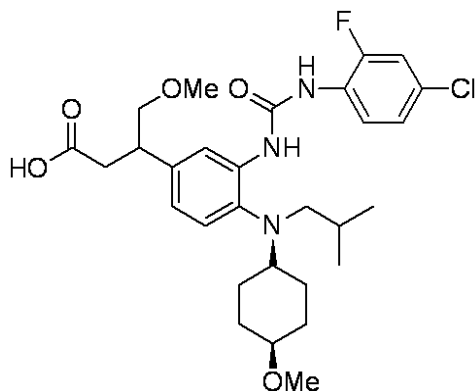
40

【1524】

実施例 1006

(+/-) - 3 - (3 - (3 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (イソブチル ((1r, 4r) - 4 - メトキシシクロヘキシル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 4 7 6】



10

実施例 1006 を、1004C-シスを用いる実施例 992 の方法に従って得た。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{39}ClFN_3O_5$ として) ; 理論値 : 563.26 ; 実測値 : 564.26 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.90$ 分 (方法 B) 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.02 (br. s.、1H)、7.82 (br. s.、1H)、7.45 (d、 $J = 10.8$ Hz、1H)、7.24 (br. s.、1H)、7.22 (br. s.、1H)、7.14 (s、1H)、7.09 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.03 (s、1H)、6.86 (d、 $J = 7.0$ Hz、1H)、3.39 (br. s.、1H)、3.26 (br. s.、1H)、3.21 (s、3H)、3.20 (br. s.、1H)、3.14 (s、3H)、2.74 (br. s.、2H)、2.61–2.66 (m、2H)、2.42 (dd、 $J = 15.8, 8.5$ Hz、1H)、1.85 (d、 $J = 13.2$ Hz、2H)、1.59 (br. s.、2H)、1.48 (d、 $J = 12.5$ Hz、2H)、1.29 (d、 $J = 7.2$ Hz、1H)、1.21 (d、 $J = 13.3$ Hz、2H)、0.86 (d、 $J = 6.6$ Hz、1H)、0.80 (d、 $J = 6.2$ Hz、6H)。

20

【1525】

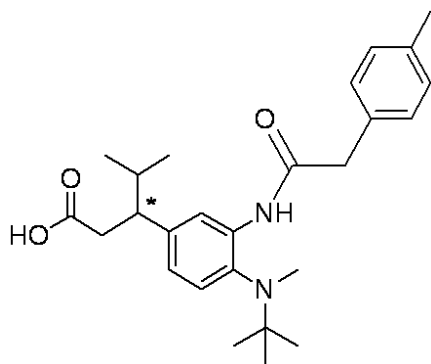
実施例 1007

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 1007 エナンチオマー 1 : 3-(4-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)-4-メチルペンタン酸

30

【化 4 7 7】



40

【1526】

実施例 1007 エナンチオマー 2 : 3-(4-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)-4-メチルペンタン酸

解した。水酸化ナトリウム（1M、3236 μ l、3.24 mmol）の溶液を加えて、3サイクルの真空／アルゴンに付した。次いで、クロロ（1,5-シクロオクタジエン）ロジウム（I）ダイマー（39.9 mg、0.081 mmol）を加えて、フラスコを2回以上パージした。50℃に温めた後に、反応を終夜撹拌した。反応溶液を冷却して、酢酸（185 μ l、3.24 mmol）でクエンチした。クエンチした反応液を、フラッシュシリカゲルカラムに付して、30%エーテル／ヘキサンで溶出した。適切なフラクションの蒸発により、メチル 3-（4-（tert-ブチル（メチル）アミノ）-3-ニトロフェニル）-4-メチルペンタ-4-エノエート（241 mg、0.721 mmol、44.5%収率）を橙色の油状物として得た。MS（ES）： m/z = 335 [M+H]⁺； T_r = 1.04分（方法A）。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7.41-7.37（m、1H）、7.36（d、 J = 2.1 Hz、1H）、7.34-7.30（m、1H）、4.96（s、1H）、4.94（d、 J = 0.7 Hz、1H）、3.83（t、 J = 7.8 Hz、1H）、3.65（s、3H）、2.92-2.83（m、1H）、1.65（s、3H）、1.56（s、3H）、1.12（s、9H）。エステル隣にある第二のCHは、DMSOピークにより不明確であった。

10

【1529】

1007D. メチル 3-（3-アミノ-4-（tert-ブチル（メチル）アミノ）フェニル）-4-メチルペンタノエート

パールボトルに、メチル 3-（4-（tert-ブチル（メチル）アミノ）-3-ニトロフェニル）-4-メチルペンタ-4-エノエート（241 mg、0.721 mmol）／酢酸エチル（約7 ml）を入れた。10% Pd/C（47 mg）を加えて、このボトルを水素（30 psi）で加圧した。終夜水素化後に、反応を濾過して、蒸発させて、粗生成物を得た。この物質を、次反応に直接用いた。MS（ES）： m/z = 307 [M+H]⁺； T_r = 0.72分（方法A）。

20

【1530】

1007E. （+/-）-3-（4-（tert-ブチル（メチル）アミノ）-3-（2-（p-トリル）アセトアミド）フェニル）-4-メチルペンタン酸

反応バイアルに、メチル 3-（3-アミノ-4-（tert-ブチル（メチル）アミノ）フェニル）-4-メチルペンタノエート（44.1 mg、0.144 mmol）／THF（1 ml）を入れた。2-（p-トリル）酢酸（28.1 mg、0.187 mmol）、続いてトリエチルアミン（0.060 ml、0.432 mmol）およびBOP（83 mg、0.187 mmol）を加えた。次いで、反応液を、4日間撹拌した。メタノール（0.3 mL）および水酸化ナトリウム（1M、720 μ l、0.720 mmol）の溶液を加えて、もう一日撹拌し続けた。反応液を、酢酸（41.2 μ l、0.720 mmol）で中和して、窒素流の下で濃縮した。物質を、DMF（1.5 mL）に再溶解して、RP-HPLCにより精製した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：18分にわたり30-80% B、次いで100% Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。MS（ES）： m/z = 425 [M+H]⁺； T_r = 0.83分（方法A）。

30

40

【1531】

実施例1007エナンチオマー1およびエナンチオマー2：ラセミ化合物実施例1007Eのキラル分割を、下記の条件で行ない：（Berger SFC MGII、カラム：Lux Cellular 2 25×3 cm ID、5 μ m、流速：85.0 mL/分、移動相：85/15 CO₂/MeOH）、エナンチオマー1（15.9 mg）およびエナンチオマー2（16.2 mg）を得た。絶対立体化学は決定しなかった。

エナンチオマー1：MS（ES）： m/z = 425 [M+H]⁺； T_r = 1.53分。LCMS条件を下記のとおりに行なった：カラム：Waters Acquity UPL

50

C B E H C 1 8、2. 1×50 mm、1. 7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水（0. 1% トリフルオロ酢酸を含む）；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水（0. 1% トリフルオロ酢酸を含む）；温度：50℃；グラジエント：3分にわたり 0－100% B、次いで 100% B で 0. 75 分間保持；流速：1. 0 ml / 分；検出：220 nm で UV。 ¹ H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9. 02 (s、1H)、8. 21 (br s、1H)、7. 33－7. 25 (m、2H)、7. 21 (br d、J=7. 7 Hz、2H)、7. 16 (br d、J=8. 1 Hz、1H)、6. 80 (br d、J=7. 9 Hz、1H)、3. 79－3. 60 (m、2H)、2. 73－2. 67 (m、1H)、2. 42 (br s、1H)、2. 34 (s、3H)、2. 30 (s、3H)、1. 81－1. 67 (m、1H)、0. 87 (br d、J=6. 6 Hz、3H)、0. 80 (s、9H)、0. 67 (br d、J=6. 6 Hz、3H)。

10

エナンチオマー 2：MS (ES)：m/z = 425 [M+H]⁺；T_r = 2. 30 分；カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2. 1×50 mm、1. 7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50℃；グラジエント：3分にわたり 0－100% B、次いで 100% B で 0. 75 分間保持；流速：1. 0 ml / 分；検出：220 nm で UV。 ¹ H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9. 02 (s、1H)、8. 21 (br s、1H)、7. 33－7. 25 (m、2H)、7. 21 (br d、J=7. 7 Hz、2H)、7. 16 (br d、J=8. 0 Hz、1H)、6. 80 (br d、J=7. 7 Hz、1H)、3. 79－3. 59 (m、2H)、2. 70 (br s、1H)、2. 42 (br d、J=9. 8 Hz、1H)、2. 34 (s、3H)、2. 30 (s、3H)、1. 79－1. 69 (m、1H)、0. 87 (br d、J=6. 6 Hz、3H)、0. 80 (s、9H)、0. 67 (br d、J=6. 6 Hz、3H)。

20

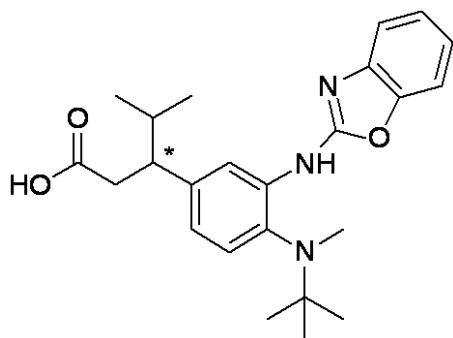
【1532】

実施例 1008

(エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2)

実施例 1008 エナンチオマー 1：3－(3－(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)－4－(tert-ブチル(メチル)アミノ)フェニル)－4-メチルペンタン酸
【化 479】

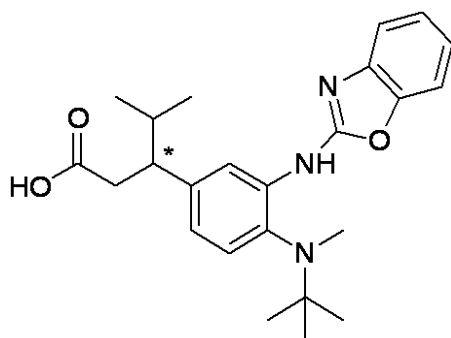
30



実施例 1008 エナンチオマー 2：3－(3－(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)－4－(tert-ブチル(メチル)アミノ)フェニル)－4-メチルペンタン酸

40

【化 4 8 0】



10

1008A. メチル 3- (3- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルアミノ) -4- (tert-ブチル (メチル) アミノ) フェニル) -4-メチルペンタノエート

反応バイアルに、メチル 3- (3-アミノ-4- (tert-ブチル (メチル) アミノ) フェニル) -4-メチルペンタノエート (113mg、0.369mmol) (中間体59D) / 2, 6-ルチジン (0.4mL、3.43mmol) を入れた。2-クロロベンゾ [d] オキサゾール (0.063mL、0.553mmol) を加えて、反応液を、3サイクルの真空/窒素パージを用いて脱気した。次いで反応液を、140℃に1.5時間加熱した。反応液を冷却して、メタノールで希釈して、RP-HPLC (PHENOMENEX (登録商標) Axia C18 5μ 30×100mm、メタノール：水+0.1% TFAのグラジエント) により精製した。フラクションを含有する生成物の蒸発に続いて、エタノールと共に共沸させて、生成物メチル 3- (3- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルアミノ) -4- (tert-ブチル (メチル) アミノ) フェニル) -4-メチルペンタノエート (38mg、0.090mmol、24%) を得た。MS (ES) : m/z = 424 [M+H]⁺. T_r = 0.92分 (方法A)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.73 (s、1H)、7.38-7.27 (m、2H)、7.26-7.18 (m、2H)、7.17-7.08 (m、1H)、6.97 (br d、J = 8.3 Hz、1H)、3.58 (s、3H)、3.17 (s、3H)、3.06-2.94 (m、1H)、2.92-2.82 (m、1H)、2.71-2.60 (m、1H)、1.94 (dq、J = 13.8、6.8 Hz、1H)、1.45 (s、9H)、1.01 (d、J = 6.6 Hz、3H)、0.84 (d、J = 6.7 Hz、3H)。

20

30

【1533】

1008B. (+/-) -3- (3- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルアミノ) -4- (tert-ブチル (メチル) アミノ) フェニル) -4-メチルペンタン酸

メチル 3- (3- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルアミノ) -4- (tert-ブチル (メチル) アミノ) フェニル) -4-メチルペンタノエート (38mg、0.090mmol) を、THF (0.5mL) およびメタノール (0.2mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (1M、292μL、0.292mmol) の溶液を加えて、終夜攪拌を続けた。反応溶液を冷却して、酢酸 (16.69μL、0.292mmol) でクエンチして、窒素流の下で濃縮した。残渣を、DMF (1.6mL) で希釈して、下記条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A : 5 : 95アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；移動相B : 95 : 5アセトニトリル：水+10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり40-100% B、次いで100% Bで3分間保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、(+/-) -3- (3- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルアミノ) -4- (tert-ブチル (メチル) アミノ) フェニル) -4-メチルペンタン酸を得た。この物質を、キラル分割に直接用いた。MS (ES) : m/z = 410 [M+H]⁺ ; T_r = 0.82分 (方法A)。

40

【1534】

実施例1008エナンチオマー1およびエナンチオマー2：ラセミ化合物実施例1008Bのキラル分割を、下記条件下で行ない：(Berger SFC MGI I、カラム：L

50

u x C e l l u l a r 2 25×3 cm I D、5 μ m、流速：85.0 mL／分、移動相：90／10 CO₂／MeOH)、エナンチオマー1 (7.7 mg) およびエナンチオマー2 (7.8 mg) を得た。絶対立体化学は決定しなかった。

エナンチオマー1：MS (ES)：m/z = 410 [M+H]⁺；T_r = 2.28分；LCMS (方法C)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.18 (br s、1H)、7.51 (br d、J = 7.7 Hz、2H)、7.31 (br d、J = 7.9 Hz、1H)、7.24 (br t、J = 7.7 Hz、1H)、7.20–7.07 (m、1H)、6.87 (br d、J = 7.7 Hz、1H)、2.81 (br s、1H)、2.74 (br dd、J = 15.2、4.8 Hz、1H)、2.62 (s、3H)、1.83 (br d、J = 6.5 Hz、1H)、1.11 (s、9H)、0.93 (br d、J = 6.4 Hz、3H)、0.74 (br d、J = 5.9 Hz、3H)。

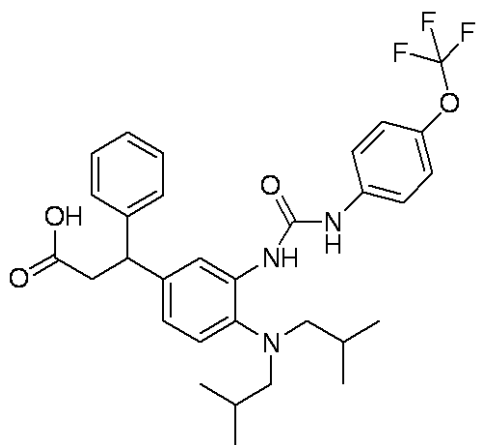
エナンチオマー2：MS (ES)：m/z = 410 [M+H]⁺；T_r = 2.30分 (方法C)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.18 (br s、1H)、7.51 (br d、J = 7.6 Hz、2H)、7.31 (br d、J = 8.1 Hz、1H)、7.24 (br t、J = 7.6 Hz、1H)、7.19–7.08 (m、1H)、6.87 (br d、J = 7.8 Hz、1H)、2.82 (br s、1H)、2.75 (br d、J = 14.6 Hz、1H)、2.62 (s、3H)、1.83 (br d、J = 6.8 Hz、1H)、1.10 (s、9H)、0.93 (br d、J = 6.2 Hz、3H)、0.74 (br d、J = 5.4 Hz、3H)。

【1535】

実施例1009

(+/-) 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

【化481】



1009A. 4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロベンズアルデヒド

反応バイアルに、4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド (673 mg、3.98 mmol) / DMF (4 ml) を入れた。窒素を、溶液に通して10分間泡立てた。ジイソブチルアミン (2085 μl、11.94 mmol) を加えて、バイアルを密封して、90℃に温めた。バイアルを、終夜攪拌した。反応液を冷却して、水 (8 ml) で処理した。攪拌後に、固体が沈殿した。固体を濾過して、水ですすいだ。次いで、物質を酢酸エチルに溶解して、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過して、蒸発させた。この過程により、4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロベンズアルデヒド (1.06 g、3.81 mmol、96%収率) を橙色の固体として得た。MS (ES)：m/z = 320 [M+CH₃CN+H]⁺；T_r = 1.10分 (方法A)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 9.82 (s、1H)、8.25 (d、J = 2.1 Hz、1H)、7.88 (dd、J = 8.9、2.1 Hz、1H)、7.17 (d、J = 8.9 Hz、1H)、3.07 (d、J = 7.3 Hz、4H)、2.06–1.92 (m、2H)、0.88 (d、J = 6.6 Hz、12H)。

【1536】

1009B. (E)-エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル) アクリレート

反応バイアルに、4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロベンズアルデヒド (498 mg、1.789 mmol) / 乾燥トルエン (4 ml) を入れた。エチル 2-(トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (748 mg、2.147 mmol) を加えて、反応液をエバキュエートし、窒素大気を導入した。バイアルを、90℃に1時間温めた。反応液を冷却して、40 g の Isco シリカゲルカラムに重層して、0-50% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出した。フラクションを含有する生成物のエバポレーションにより、(E)-エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル) アクリレート (550 mg、1.578 mmol、88% 収率) を橙色の油状物として得た。MS (ES): $m/z = 349 [M+H]^+$. $T_r = 1.22$ 分 (方法A)。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.06 (d、 $J = 2.2$ Hz、1H)、7.84 (dd、 $J = 8.9$ 、2.2 Hz、1H)、7.60 (d、 $J = 15.9$ Hz、1H)、7.34 (d、 $J = 8.9$ Hz、1H)、6.54 (d、 $J = 16.0$ Hz、1H)、4.18 (q、 $J = 7.1$ Hz、2H)、3.00 (d、 $J = 7.2$ Hz、4H)、1.87 (m、2H)、1.26 (t、 $J = 7.1$ Hz、3H)、0.79 (d、 $J = 6.6$ Hz、12H)。

10

【1537】

1009C. エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-3-フェニルプロパノエート

反応バイアルに、(E)-エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル) アクリレート (97.8 mg、0.281 mmol) およびフェニル硼酸 (103 mg、0.842 mmol) を入れた。物質を、ジオキサン (2 mL) に溶解して、水酸化ナトリウム溶液 (1 M、140 μ l、0.140 mmol) を加えた。窒素を、20 分間溶液に通して泡立てて、次いでクロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (6.92 mg、0.014 mmol) を加えて、バイアルを密封した。反応液を、50℃に温めて、終夜攪拌した。反応溶液を冷却して、酢酸 (8.03 μ l、0.140 mmol) でクエンチして、24 g の Isco シリカゲルカラムに重層した。カラムを、0-50% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出した。フラクションを含有する生成物のエバポレーションにより、エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-3-フェニルプロパノエート (103 mg、0.241 mmol、86%) を橙色の油状物として得た。MS (ES): $m/z = 427 [M+H]^+$; $T_r = 1.26$ 分 (方法A)。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 7.60 (d、 $J = 2.3$ Hz、1H)、7.37-7.22 (m、6H)、7.04 (d、 $J = 8.7$ Hz、1H)、4.50 (t、 $J = 8.1$ Hz、1H)、4.11-4.01 (m、2H)、3.03 (d、 $J = 8.1$ Hz、2H)、2.89 (d、 $J = 7.2$ Hz、4H)、1.88 (m、2H)、1.13 (t、 $J = 7.2$ Hz、3H)、0.83 (d、 $J = 6.6$ Hz、12H)。

20

30

【1538】

1009D. エチル 3-(3-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)-3-フェニルプロパノエート

エチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)-3-フェニルプロパノエート (103 mg、0.241 mmol) を、窒素下にて、エタノール (5 mL) に溶解した。水 (0.5 mL) および塩化アンモニウム (129 mg、2.415 mmol) を、激しく攪拌した反応液に加えた。反応液を、亜鉛 (158 mg、2.415 mmol) の添加により開始した。0.5 時間攪拌した後に、反応液を濾過して、塩化メチレンですすいだ。液体を、分液漏斗に移して、それを水およびブラインで洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥、濾過および蒸発により、その後粗生成物を得た。この物質を、24 g の Isco シリカゲルカラムに重層して、0-100% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出

40

50

した。フラクションを含有する生成物のエバポレーションにより、エチル 3-（3-アミノ-4-（ジイソブチルアミノ）フェニル）-3-フェニルプロパノエート（36 mg、0.091 mmol、38%）を粘性油状物として得た。MS（ES）： m/z = 397 $[M+H]^+$ 。T_r = 1.01 分（方法A）。

【1539】

1009.（+/-）3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-（3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）フェニル）-3-フェニルプロパン酸

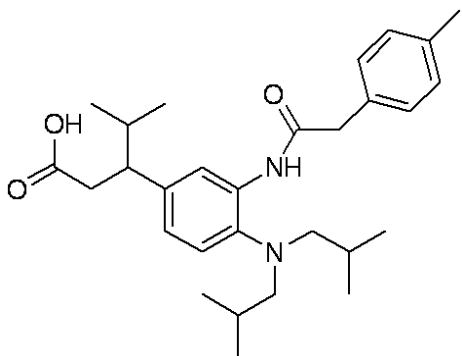
エチル 3-（3-アミノ-4-（ジイソブチルアミノ）フェニル）-3-フェニルプロパノエート（18 mg、0.045 mmol）を、THF（1 mL）に溶解した。1-イソシアナト-4-メチルベンゼン（6.87 μ l、0.054 mmol）を加えて、2日間攪拌し続けた。水酸化リチウム溶液（1 M、75 μ L）を加えて、反応を50℃に温めた。殆ど反応していないことはLCMSにより明らかであったので、更に水酸化リチウム（75 μ L）を加えて、溶解性を補助する程度のメタノールを加えた。LCMSにより、十分な生成物への変換が示されるまで、加熱を継続した。反応液を冷却して、酢酸（8.59 μ l、0.150 mmol）でクエンチした。溶媒を蒸発させて、残渣をDMFで希釈した。粗製物質を、以下の条件下でRP-HPLCにより精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水+10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：18 分にわたり30-100% B、次いで100% Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、（+/-）3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-（3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）フェニル）-3-フェニルプロパン酸（15.7 mg、0.031 mmol、69%）を得た。MS（ES）： m/z = 502 $[M+H]^+$ ；T_r = 2.34 分（方法C）。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 9.33（s、1H）、7.92（s、1H）、7.82（s、1H）、7.35（d、J = 8.1 Hz、2H）、7.32-7.25（m、4H）、7.17（t、J = 6.4 Hz、1H）、7.14-7.06（m、3H）、6.91（d、J = 6.4 Hz、1H）、4.33（t、J = 7.9 Hz、1H）、2.96（d、J = 7.1 Hz、2H）、2.60（d、J = 6.7 Hz、4H）、2.25（s、3H）、1.60（m、2H）、0.83（d、J = 6.4 Hz、12H）。

【1540】

実施例 1010

（+/-）-3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-（2-（p-トリル）アセトアミド）フェニル）-4-メチルペンタン酸

【化482】



1010A. エチル 3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-ニトロフェニル）-4-メチルペンタ-4-エノエート

反応バイアルに、（E）-エチル 3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-ニトロフェニル）アクリレート（249 mg、0.715 mmol）（実施例1009B）および4,4,5,5-テトラメチル-2-（プロパー-1-エン-2-イル）-1,3,2-ジ

オキサボロラン (403 μ l、2.144 mmol) を入れた。物質を、ジオキサン (6 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム溶液 (1 M、1072 μ l、1.072 mmol) を加えて、窒素を、反応液に通して20分間泡立てた。次いで、クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (17.62 mg、0.036 mmol) を加えて、バイアルを密閉した。バイアルを、50℃に温めて、終夜攪拌した。反応液を冷却して、酢酸 (61.4 μ l、1.072 mmol) でクエンチして、フラッシュシリカゲルカラムに重層した。カラムを、15% エーテル/ヘキサンで溶出した。部分的な精製しか達成されなかったもので、この物質を再度精製して、エチル 3- (4- (ジイソブチルアミノ) -3-ニトロフェニル) -4-メチルペンタ-4-エノエート (176 mg、0.451 mmol、63.1% 収率) を橙色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.53 (d、J=2.1 Hz、1H)、7.38-7.33 (m、1H)、7.32-7.27 (m、1H)、4.91 (s、1H)、4.85 (s、1H)、3.98 (q、J=7.1 Hz、2H)、3.69 (t、J=8.0 Hz、1H)、2.90-2.83 (m、4H)、2.84-2.79 (m、1H)、2.77 (d、J=8.4 Hz、1H)、1.89-1.74 (m、2H)、1.05 (t、J=7.1 Hz、3H)、0.78 (d、J=6.6 Hz、12H)。

【1541】

1010B. エチル 3- (3-アミノ-4- (ジイソブチルアミノ) フェニル) -4-メチルペンタノエート

パールボトルに、エチル 3- (4- (ジイソブチルアミノ) -3-ニトロフェニル) -4-メチルペンタ-4-エノエート (176 mg、0.451 mmol) / 酢酸エチル (6 mL) を入れた。10% Pd/C (28 mg) を加えて、ボトルを水素で40 psi に加圧した。4.5時間後に、反応液を、硫酸マグネシウムのパッドに通して濾過して、蒸発させた。ヘキサン中の0-50% 酢酸エチルで溶出する24 gのIscoシリカゲルカラムでの精製により、エチル 3- (3-アミノ-4- (ジイソブチルアミノ) フェニル) -4-メチルペンタノエート (94.2 mg、0.260 mmol、57.7% 収率) をピンク色の油状物として得た。MS (ES) : m/z = 363 [M+H]⁺; T_r = 0.95分 (方法A)。

【1542】

実施例1010

エチル 3- (3-アミノ-4- (ジイソブチルアミノ) フェニル) -4-メチルペンタノエート (28.6 mg、0.079 mmol) を、THF (0.5 mL) に溶解した。2- (p-トリル) 酢酸 (14.22 mg、0.095 mmol)、トリエチルアミン (33.0 μ l、0.237 mmol) およびBOP (41.9 mg、0.095 mmol) を加えて、終夜攪拌を続けた。水酸化ナトリウム溶液 (1 M、150 μ L) を、可溶化のために、ある程度のメタノールと共に加えた。反応液を、50℃に温めた。約4時間後に、別の水酸化ナトリウム (0.15 mL) を加えて、もう一日攪拌を続けた。反応液を冷却して、酢酸 (17.2 μ l、0.300 mmol) でクエンチして、蒸発させた。残渣を、DMF (2 mL) に溶解して、シリンジフィルターを通した。次いで物質を、下記の通りにRP-HPLCにより精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：20分にわたり35-100% B、次いで100% Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、(+/-) -3- (4- (ジイソブチルアミノ) -3- (2- (p-トリル) アセトアミド) フェニル) -4-メチルペンタン酸 (17.5 mg、0.037 mmol、47%) を得た。MS (ES) : m/z = 467 [M+H]⁺. T_r = 2.53分 (方法C)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.72 (br s、1H)、8.09 (br s、1H)、7.33-7.08 (m、5H)、6.85 (br d、J=6.4 Hz、1H)、2.70-2.62 (m、1H)、2.41 (br dd

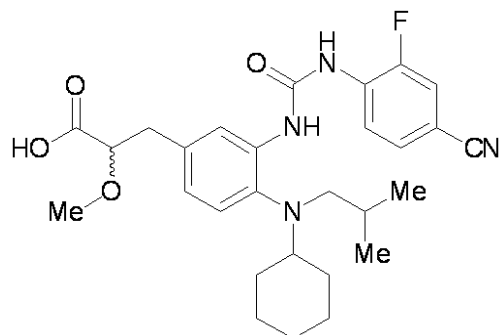
、 $J = 15.1$ 、 10.1 Hz、 1 H)、 2.28 (s、 3 H)、 $1.84 - 1.67$ (m、 1 H)、 $1.58 - 1.39$ (m、 2 H)、 0.85 (b r d、 $J = 6.4$ Hz、 3 H)、 0.76 (b r d、 $J = 6.7$ Hz、 12 H)、 0.67 (b r d、 $J = 6.4$ Hz、 3 H) (N-CH₂ は水の抑制の中で照射された)。

【1543】

実施例 1011

3-(3-(3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-2-メトキシプロパン酸(ラセミ化合物)

【化483】



10

1011A. N-シクロヘキシルイソブチルアミド

シクロヘキサミン(1.262 ml、11.01 mmol)およびトリエチルアミン(1.673 ml、12.01 mmol)を、THF(10 ml)に溶解して、氷浴上で 0°C に冷却した。塩化イソブチリル(1.048 ml、10.00 mmol)を2分かけて滴加した(スラリーが直ぐに形成した)。反応液を、30分間 0°C で攪拌した後に、室温まで温めた。攪拌後に、更に30分間室温で、反応液を、1:1ヘキサノーエーテル(200 ml)で希釈して、1N HCl水溶液(50 ml)に続いて、飽和NaHCO₃水溶液(50 ml)で洗浄した。有機物質を合わせて、MgSO₄で乾燥させて、濾過して、真空で濃縮して、中間体1011Aを得た(白色固体、1.55 g、8.70 mmol、87%収率)。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 5.24 (b r. s.、 1 H)、3.70-3.81 (m、 1 H)、2.28 (s p t、 $J = 6.9$ Hz、 1 H)、1.90 (d d、 $J = 12.5$ 、 3.6 Hz、 2 H)、1.70 (d t、 $J = 13.5$ 、 3.6 Hz、 2 H)、1.58-1.65 (m、 1 H)、1.30-1.43 (m、 2 H)、1.15-1.22 (m、 1 H)、1.14 (d、 $J = 6.8$ Hz、 6 H)、1.04-1.12 (m、 2 H)。

20

30

【1544】

1011B. N-イソブチルシクロヘキサミン

中間体1011A(18.71 g、11.1 mmol)を、THF(221 ml)に溶解して、氷浴で 0°C に冷却した。水素化アルミニウムリチウム(5.45 g、14.4 mmol)を、 0°C で、この溶液にゆっくりと加えた。添加が完了した後に、フラスコに、還流コンデンサーを取り付けて、24時間還流(70°C)加熱した。24時間後に、反応液を、 0°C に冷却して、EtOAc(220 ml)で希釈した。反応液を、次いでフィッシャー法でクエンチして[水(5.45 ml)、次いで1N NaOH(10.9 mL)、その後水(16.5 mL)](注:水の添加により、発熱と起沸が生じる)、1時間攪拌した後に、スラリーを、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、セライト(登録商標)上で濾過して、真空で濃縮して、中間体1011Bを得た(透明な油状物、16.59 g、10.1 mmol、92%収率)。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 2.42 (d、 $J = 6.7$ Hz、 2 H)、2.32-2.40 (m、 1 H)、1.82-1.91 (m、 2 H)、1.65-1.75 (m、 3 H)、1.55-1.65 (m、 1 H)、0.98-1.31 (m、 6 H)、0.89 (d、 $J = 6.6$ Hz、 6 H)。

40

【1545】

1011C. 4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロベンズアルデヒ

50

ド

4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド (2 g、11.83 mmol)、中間体 1011B (3.67 g、23.65 mmol) および DIPEA (4.13 ml、23.65 mmol) の混合物を、圧力開放バイアル内で 100 °C で 3 時間加熱して、次いで室温に冷却した。粗製反応液を、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより直接精製して、1011C (3.49 g、11.47 mmol、97% 収率) を、粘性橙色の泡沫状物として得た。LC-MS 分析 ($C_{17}H_{24}N_2O_3$ として) ; 理論値: 304.18 ; 実測値: 379.5 ($[M+H]^+$) ; Tr = 1.18 分 (方法 A)。

【1546】

1011D. エチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メトキシプロパノエート 10

LHMDs (0.385 g、2.300 mmol) を、-78 °C で乾燥 THF (8.21 ml) に加えて、窒素雰囲気下に静置した。メチル 2-メトキシアセテート (0.195 ml、1.971 mmol) を加えて、15 分後に、中間体 1011C (500 mg、1.643 mmol) (乾燥 THF (3 ml) 中の溶液として) を滴加した。反応液を、-78 °C で 1.5 時間攪拌して、その後塩化アンモニウムを用いて -78 °C でクエンチして、室温まで昇温させた。反応液を、EtOAc で抽出して、有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空濃縮して、粗製 1011D (705 mg、1.726 mmol、105% 収率) (ある程度の LHMDs が依然として存在する) を得た。

LC-MS 分析 ($C_{21}H_{32}N_2O_6$ として) ; 理論値: 408.23 ; 実測値: 409.5 ($[M+H]^+$) ; Tr = 1.13 分 (方法 A)。 20

【1547】

1011E. エチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-2-メトキシアクリレート

中間体 1011D (0.700 g、1.714 mmol) を、室温で乾燥 DCM (3.43 ml) に加えて、窒素雰囲気下に静置した。TEA (0.311 ml、2.228 mmol) およびメシル-Cl (0.160 ml、2.056 mmol) を加えた。1 時間後に、THF (3.43 ml) および DBU (0.775 ml、5.14 mmol) を加えて、反応液を室温で終夜攪拌した。16 時間後に、反応液を真空中で濃縮して、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 1011E (610 mg、1.562 mmol、91% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{21}H_{30}N_2O_5$ として) ; 理論値: 390.22 ; 実測値: 391.5 ($[M+H]^+$) ; Tr = 1.29 分 (方法 A)。 30

【1548】

1011F. エチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-2-メトキシアクリレート

中間体 1011E (475 mg、1.216 mmol) を、パール容器内で EtOAc (6082 μ l) に取り、水酸化パラジウム (12.95 mg、0.122 mmol) を加えた。反応液を、50 P S I 水素にてパールシェーカーに静置した。16 時間後に、この反応液を、セライト (登録商標) 上で濾過して、真空中で濃縮して、メチル中間体 1011F (367 mg、1.018 mmol、84% 収率) を得た。LC-MS 分析 ($C_{21}H_{32}N_2O_3$ として) ; 理論値: 360.24 ; 実測値: 361.1 ($[M+H]^+$) ; Tr = 0.93 分 (方法 A)。 40

【1549】

1011G. エチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-2-メトキシプロパノエート

中間体 63F (367 mg、1.018 mmol) を、MeOH (10.200 ml) 中に取り、マグネシウム (495 mg、20.36 mmol) / MeOH (10.200 ml) に加えて、室温で攪拌した (マグネシウム / MeOH への基質の添加時の若干の発熱により、時々、反応を還流にする)。1 時間後に、反応液を、注意深く、塩化アンモニ 50

ウム（飽和水溶液）を用いてクエンチして、E t O A cで抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空で濃縮して、粗製中間体1011G（365mg、1.007mmol、99%収率）を得た。LC-MS分析（ $C_{21}H_{34}N_2O_3$ として）；理論値：362.26；実測値：363.4（ $[M+H]^+$ ）；Tr=0.93分（方法A）。

【1550】

実施例1011

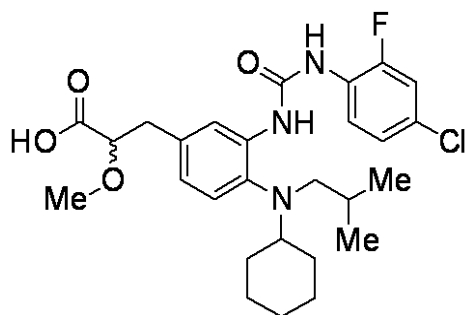
中間体1011G（73mg、0.201mmol）を、THFおよびフェニル（4-シアノ-2-フルオロフェニル）カルバメート（103mg、0.403mmol）中にとり、トリエチルアミン（84 μ l、0.604mmol）と一緒に加えた。反応液を、60℃で2時間加熱した。2時間後に、水（1ml）、MeOH（0.3mL）および水酸化リチウム（48.2mg、2.014mmol）を加えて、1時間後に、反応液を真空で濃縮して、1N HClで酸性にして、E t O A cで抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空で濃縮した。粗製残渣を、分取HPLCにより精製して、実施例1011（25mg、24%）を得た。LC-MS分析（ $C_{28}H_{35}FN_4O_4$ として）；理論値：510.26；実測値：511.5（ $[M+H]^+$ ）；Tr=0.92分（方法A）。 ^1H NMR（500MHz、DMSO- d_6 ） δ ：8.43（s、1H）、8.38（t、 $J=8.4$ Hz、1H）、7.86（d、 $J=10.3$ Hz、1H）、7.77（s、1H）、7.62（d、 $J=8.5$ Hz、1H）、7.07（d、 $J=8.2$ Hz、1H）、6.87（d、 $J=7.7$ Hz、1H）、3.86（dd、 $J=8.1$ 、4.2Hz、1H）、2.86-2.92（m、1H）、2.71-2.79（m、2H）、2.54（s、3H）、1.84-1.91（m、2H）、1.67（d、 $J=11.7$ Hz、2H）、1.49（d、 $J=11.4$ Hz、1H）、1.29-1.40（m、1H）、0.91-1.27（m、8H）、0.81（d、 $J=6.5$ Hz、6H）

【1551】

実施例1012

3-（3-（3-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）ウレイド）-4-（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）フェニル）-2-メトキシプロパン酸

【化484】



実施例1012を、実施例1011の方法に従って中間体1011Gおよびフェニル（4-クロロ-2-フルオロフェニル）カルバメートから製造した。LC-MS分析（ $C_{27}H_{35}ClFN_3O_4$ として）；理論値：519.23；実測値：520.4（ $[M+H]^+$ ）；Tr=0.99分（方法A）。 ^1H NMR（500MHz、DMSO- d_6 ） δ ：9.52（s、1H）、8.23（s、1H）、8.04（t、 $J=8.8$ Hz、1H）、7.80（s、1H）、7.46（dd、 $J=10.9$ 、1.9Hz、1H）、7.22（d、 $J=8.8$ Hz、1H）、7.06（d、 $J=8.2$ Hz、1H）、6.83（d、 $J=8.0$ Hz、1H）、3.85（dd、 $J=7.8$ 、4.0Hz、1H）、2.85-2.91（m、1H）、2.71-2.78（m、2H）、2.54（s、3H）、1.87（d、 $J=10.9$ Hz、2H）、1.67（d、 $J=11.3$ Hz、2H）、1.50（d、 $J=11.4$ Hz、1H）、1.33（dt、 $J=13.1$ 、6.5

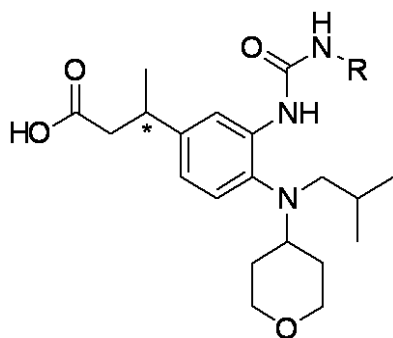
6 H z、1 H)、0.90–1.25 (m、8 H)、0.81 (d、J = 6.5 H z、6 H)。

【1552】

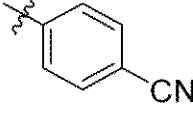
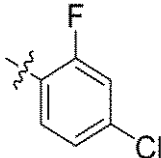
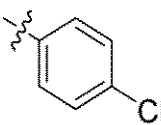
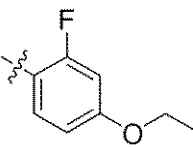
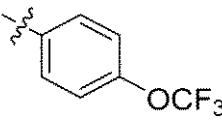
実施例1013–1017

これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、958F1および対応するイソシアネートを用いて実施例958の方法によって得た。

【化485】



【表 206】

実施例 番号	名称	R	T _c (min) 方法 B	[M+H] ⁺
1013	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.62	479.1
1014	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.80	506.3
1015	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.80	488.2
1016	3-(3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.73	516.4
1017	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.90	538.1

10

20

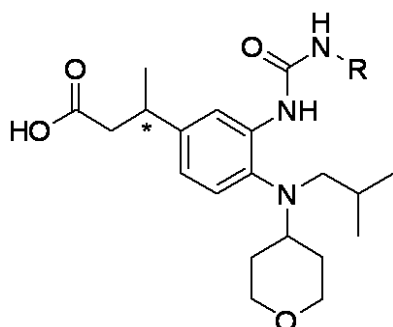
30

【1553】

実施例 1018-1022

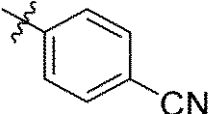
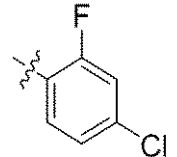
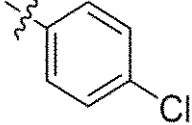
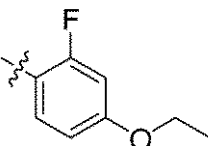
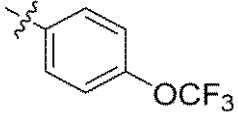
これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、958F2および対応するイソシアネートを用いて、実施例958の方法に従って得た。

【化486】



40

【表 207】

実施例 番号	名称	R	T _r (min) 方法 B	[M+H] ⁺
1018	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.62	479.1
1019	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.80	506.3
1020	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.80	488.2
1021	3-(3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタン酸		1.73	516.4
1022	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		1.90	538.1

10

20

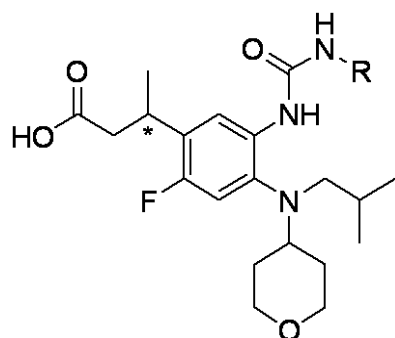
30

【1554】

実施例 1023-1025

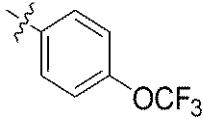
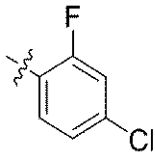
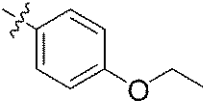
これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、対応するイソシアネートを用いて実施例 956 の方法に従って得た。

【化 487】



40

【表 208】

実施例 番号	化学名	R	T _r (min) 方法 B	[M+H] ⁺
1023	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		2.32	554.1
1024	3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸		2.28	522.0
1025	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ブタン酸		2.19	514.1

10

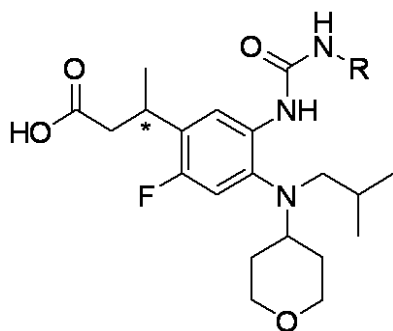
20

【1555】

実施例 1026-1028

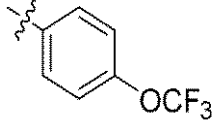
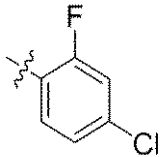
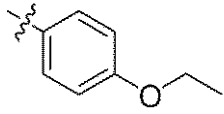
これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、対応するイソシアネートを用いて、実施例 957 の方法に従って得た。

【化 488】



30

【表 209】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n) 方法 B	[M+H] ⁺
1026	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ブタン酸		2.32	554.1
1027	3-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ブタン酸		2.28	522.0
1028	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ブタン酸		2.19	514.1

10

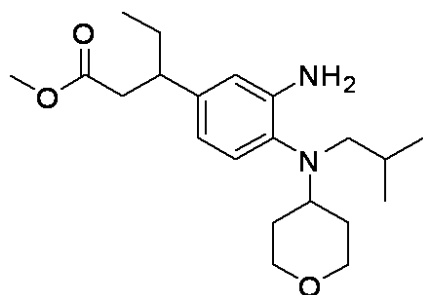
20

【1556】

実施例 1029-1049

1029A. メチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラシン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

【化 489】

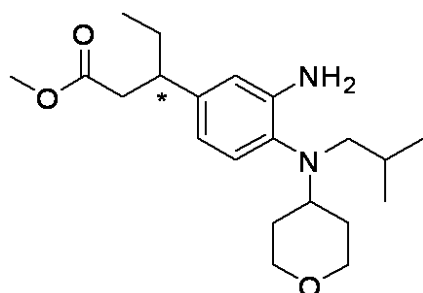


30

実施例 1029A を、E-メチルペンター-2-エノエートを用いて、実施例 958 に従って製造した。

1029B. メチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラシン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

【化 490】



40

実施例 1029B は、実施例 17A (850 mg、2.35 mmol) から製造された

50

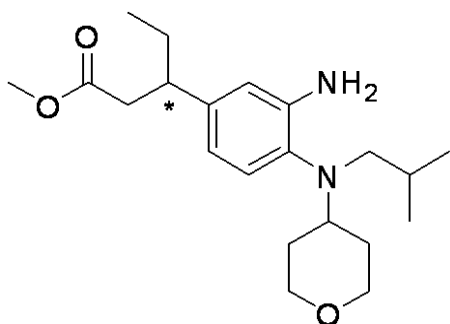
、以下の条件：220nmでのUV可視化；カラム：キラルIC-25×3cm ID、5μm；流速：100ml/分、移動相：93/7、CO₂/MeOHを用いることによる第一溶出ピーク（T_r=7.12分）であって、メチル 3-（3-アミノ-4-（イソブチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）ブタノエート（265mg、0.71mmol、30%収率）が得られた。¹H NMR（400MHz、クロロホルム-d）δ 6.98（d、J=8.1Hz、1H）、6.57（d、J=2.0Hz、1H）、6.52（dd、J=8.1、2.0Hz、1H）、4.05（s、2H）、3.99（dt、J=11.4、2.7Hz、2H）、3.61（s、3H）、3.34（t、J=12.3Hz、2H）、2.98-2.76（m、3H）、2.65-2.45（m、2H）、1.79-1.53（m、7H）、1.47（dt、J=13.4、6.7Hz、1H）、0.91-0.76（m、9H）MS：[M+H]⁺ 364.3；HPLC；T_r=0.88分。方法A。絶対立体化学は決定しなかった。

10

【1557】

1029C. メチル 3-（3-アミノ-4-（イソブチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）ペンタノエート

【化491】



20

実施例1029Cは、実施例1029A（850mg、2.35mmol）から製造された、以下の条件：220nmでのUV可視化；カラム：キラルIC-25×3cm ID、5μm；流速：100ml/分、移動相：93/7 CO₂/MeOHを用いることによる第二溶出ピーク（T_r=7.90分）であって、メチル 3-（3-アミノ-4-（イソブチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）ブタノエート（275mg、0.736mmol、31%収率）が得られた。¹H NMR（400MHz、クロロホルム-d）δ 6.98（d、J=8.1Hz、1H）、6.57（d、J=2.0Hz、1H）、6.52（dd、J=8.1、2.0Hz、1H）、4.05（s、2H）、3.99（dt、J=11.4、2.7Hz、2H）、3.61（s、3H）、3.34（t、J=12.3Hz、2H）、2.98-2.76（m、3H）、2.65-2.45（m、2H）、1.79-1.53（m、7H）、1.47（dt、J=13.4、6.7Hz、1H）、0.91-0.76（m、9H）。MS：[M+H]⁺ 364.3；HPLC；T_r=0.88分。方法A。絶対立体化学は決定しなかった。

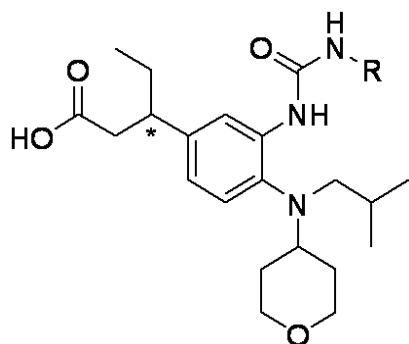
30

【1558】

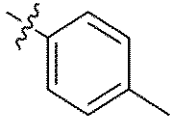
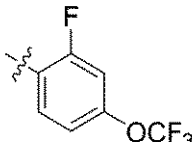
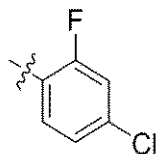
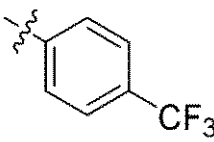
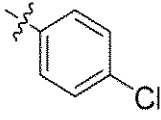
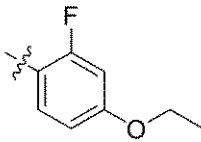
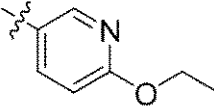
これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、1029Bおよび対応するイソシアネートを用いて、実施例958の方法に従って得た。

40

【化 4 9 2】



【表 2 1 0】

実施例番号	名称	R	T _r (m i n) 方法 B	[M+H] ⁺
1 0 2 9	3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸		1. 7 9	4 8 2. 1
1 0 3 0	3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸		2. 0 0	5 5 2. 4
1 0 3 1	3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 9 1	5 2 0. 4
1 0 3 2	3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) フェニル) ペンタン酸		2. 0 0	5 3 6. 4
1 0 3 3	3- (3- (3- (4-クロロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 8 8	5 0 2. 4
1 0 3 4	3- (3- (3- (4-エトキシ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 8 4	5 3 0. 1
1 0 3 5	3- (3- (3- (6-エトキシピリジン-3-イル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 6 3	5 1 3. 2

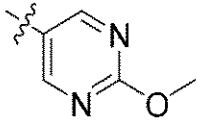
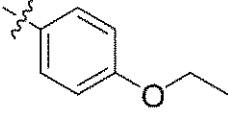
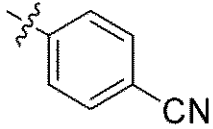
10

20

30

40

【表 2 1 1】

実施例番号	名称	R	T _r (min) 方法 B	[M+H] ⁺
1036	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.46	500.4
1037	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.80	512.3
1038	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.73	493.1

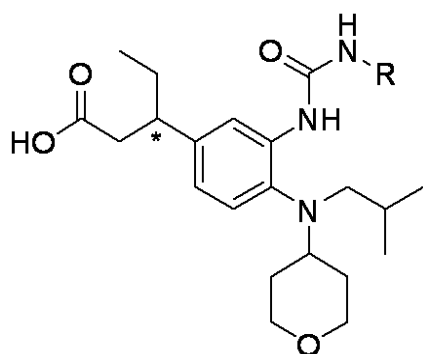
10

20

【1559】

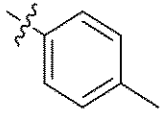
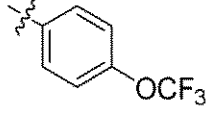
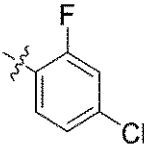
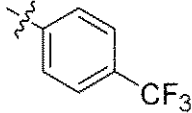
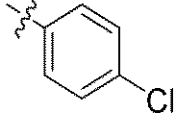
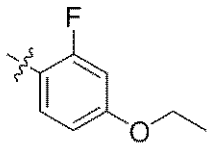
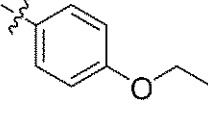
これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、1029Cおよび対応するイソシアネートを用いて、実施例958の方法に従って得た。

【化493】



30

【表 2 1 2】

実施例 番号	名称	R	T _r (min) 方法 B	[M+H] ⁺
1039	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(<i>p</i> -トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.79	482.1
1040	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		2.00	552.4
1041	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.91	520.4
1042	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		2.00	536.4
1043	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.88	502.4
1044	3-(3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.84	530.1
1045	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.80	512.5

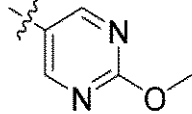
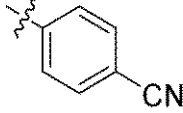
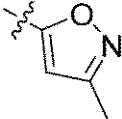
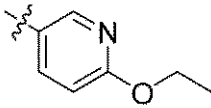
10

20

30

40

【表 2 1 3】

実施例 番号	名称	R	T _r (min) 方法B	[M+H] ⁺
1046	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.46	500.4
1047	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.73	493.1
1048	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸		1.66	473.3
1049	3-(3-(3-(6-エトキシピリジン-3-イル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.63	513.2

10

20

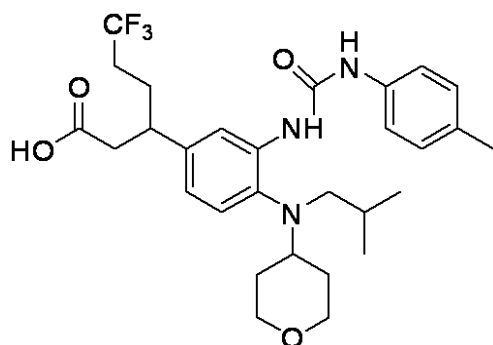
【 1 5 6 0 】

实施例 1050

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 1050 エナンチオマー 1 : 6, 6, 6-トリフルオロ-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ヘキサン酸

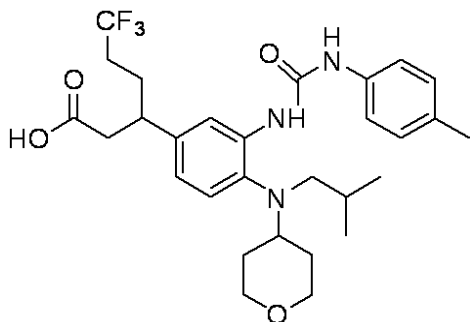
【化 4 9 4】



40

実施例 1050 エナンチオマー 2 : 6, 6, 6-トリフルオロ-3-(4-(イソブチル
(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイ
ド)フェニル)ヘキサン酸

【化 4 9 5】



10

【1 5 6 1】

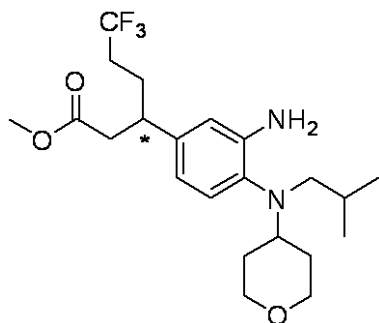
1 0 5 0 A. (+/-) エチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノエート

実施例 1 0 5 0 A を、E-エチル 6, 6, 6-トリフルオロヘキサ-2-エノエートを用いる実施例 9 5 8 に従って製造した。

実施例 1 0 5 0 B エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2. エチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノエート

【化 4 9 6】

20



実施例 1 0 5 0 B エナンチオマー 1 は、実施例 3 9 A (380 mg、0.855 mmol) から製造された、以下の条件：220 nmでのUV可視化；カラム：キラル Lux 2 25 x 3 cm ID、5 μm；流速：85 ml/分、移動相：95/5、CO₂/MeOHを用いることによる第一溶出ピーク (T_r = 12.6 分) であって、エチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノエート (100 mg、0.22 mmol、26% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.00 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.56 (d、J = 2.1 Hz、1H)、6.51 (dd、J = 8.1、2.1 Hz、1H)、4.15-4.04 (m、3H)、4.04-3.85 (m、2H)、3.52 (s、1H)、3.33 (d、J = 14.2 Hz、2H)、3.00 (d、J = 7.3 Hz、1H)、2.87 (br. s.、1H)、2.64-2.49 (m、2H)、2.02-1.88 (m、3H)、1.79 (dd、J = 10.6、2.9 Hz、2H)、1.72 (br. s.、3H)、1.58 (br. s.、3H)、1.53-1.38 (m、1H)、1.17 (t、J = 7.2 Hz、3H)、0.86 (d、J = 6.6 Hz、6H) MS：[M+H]⁺ 445.6；HPLC；T_r = 0.90 分。方法 A。絶対立体化学は決定しなかった。

30

40

1 0 5 0 B エナンチオマー 2 は、実施例 1 0 5 0 A (380 mg、0.855 mmol) から製造された、以下の条件：220 nmでのUV可視化；カラム：キラル Lux 2 25 x 3 cm ID、5 μm；流速：85 ml/分、移動相：95/5、CO₂/MeOHを用いることによる第二溶出ピーク (T_r = 14.4 分) であって、エチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノエート (100 mg、0.22 mmol、26% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.00 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.56 (d、J = 2.1 Hz、1H)、6.51 (dd、J = 8.1、2.1 Hz、1H)、4.15-4.04 (m、3H)、4.04-3.85 (m、2H)、3.52 (s、1H)、3.33 (d、J = 14.2 Hz、2H)、3.00 (d、J = 7.3 Hz、1H)、2.87 (br. s.、1H)、2.64-2.49 (m、2H)、2.02-1.88 (m、3H)、1.79 (dd、J = 10.6、2.9 Hz、2H)、1.72 (br. s.、3H)、1.58 (br. s.、3H)、1.53-1.38 (m、1H)、1.17 (t、J = 7.2 Hz、3H)、0.86 (d、J = 6.6 Hz、6H) MS：[M+H]⁺ 445.6；HPLC；T_r = 0.90 分。方法 A。絶対立体化学は決定しなかった。

50

ル) - 6, 6, 6-トリフルオロヘキサノエート (100 mg、0.22 mmol、26% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.00 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.56 (d、J = 2.1 Hz、1H)、6.51 (dd、J = 8.1、2.1 Hz、1H)、4.15-4.04 (m、3H)、4.04-3.85 (m、2H)、3.52 (s、1H)、3.33 (d、J = 14.2 Hz、2H)、3.00 (d、J = 7.3 Hz、1H)、2.87 (br. s.、1H)、2.64-2.49 (m、2H)、2.02-1.88 (m、3H)、1.79 (dd、J = 10.6、2.9 Hz、2H)、1.72 (br. s.、3H)、1.58 (br. s.、3H)、1.53-1.38 (m、1H)、1.17 (t、J = 7.2 Hz、3H)、0.86 (d、J = 6.6 Hz、6H) MS: [M+H] 445.6; HPLC; Tr = 0.90 分。方法A。絶対立体化学は決定しなかった。

10

【1562】

実施例1050 エナンチオマー1

1050B エナンチオマー1 (14 mg、0.031 mmol) / THF (0.2 mL) の溶液に、RTで、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (8.39 mg、0.063 mmol) を加えた。反応液を、RTで2時間攪拌した。上記反応に、MeOH (0.2 mL)、続いて1N NaOH (0.5 mL、0.500 mmol) を加えた。反応液を、RTで3時間攪拌した。pHを濃HClを用いて5に調整した。混合物を、DMFで希釈して、0.45 μMの膜に通して濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント: 15分にわたり30-70% B、次いで100% Bで5分間保持; 流速: 20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収率は8.3 mg (0.015 mmol、46%) であった。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.47 (s、1H)、8.23 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.39-7.31 (m、J = 8.2 Hz、2H)、7.24-7.13 (m、1H)、7.13-7.03 (m、2H)、6.85 (d、J = 7.2 Hz、1H)、3.83 (d、J = 9.0 Hz、2H)、3.20 (t、J = 12.0 Hz、2H)、3.00 (br. s.、1H)、2.83 (br. s.、1H)、2.75 (d、J = 19.0 Hz、2H)、2.62 (dd、J = 15.6、6.7 Hz、1H)、2.24 (s、3H)、2.20-2.07 (m、1H)、2.00-1.76 (m、2H)、1.70 (d、J = 10.1 Hz、3H)、1.50-1.35 (m、2H)、1.35-1.20 (m、1H)、0.80 (d、J = 5.9 Hz、6H) MS: [M+H] 550.1; HPLC; Tr = 1.976 分。方法B。絶対立体化学は決定しなかった。

20

30

【1563】

実施例1050 エナンチオマー2

1050B エナンチオマー2 (14 mg、0.031 mmol) / THF (0.2 mL) の溶液に、RTで、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (8.39 mg、0.063 mmol) を加えた。反応液を、RTで2時間攪拌した。上記反応液に、MeOH (0.2 mL) に続いて1N NaOH (0.5 mL、0.500 mmol) を加えた。反応液を、RTで3時間攪拌した。pHを、濃HClを用いてpH5に調整した。混合物を、DMFで希釈して、0.45 μMの膜に通して濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水+10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント: 15分にわたり30-70% B、次いで100% Bで5分間保持; 流速: 20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は11.3 mg (0.020 mmol、59%) であった。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.47 (s、1H)、8.23 (s、1H)、8.02 (s、1H)、

40

50

7.39-7.31 (m、J=8.2 Hz、2H)、7.24-7.13 (m、1H)、7.13-7.03 (m、2H)、6.85 (d、J=7.2 Hz、1H)、3.83 (d、J=9.0 Hz、2H)、3.20 (t、J=12.0 Hz、2H)、3.00 (br. s.、1H)、2.83 (br. s.、1H)、2.75 (d、J=19.0 Hz、2H)、2.62 (dd、J=15.6、6.7 Hz、1H)、2.24 (s、3H)、2.20-2.07 (m、1H)、2.00-1.76 (m、2H)、1.70 (d、J=10.1 Hz、3H)、1.50-1.35 (m、2H)、1.35-1.20 (m、1H)、0.80 (d、J=5.9 Hz、6H) MS: [M+H] 550.1; HPLC; Tr=1.976分。方法B。絶対立体化学は決定しなかった。

【1564】

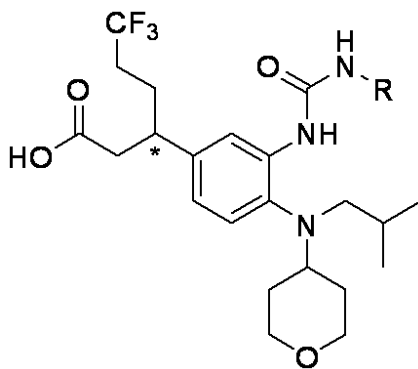
10

実施例1052-1055

これらの化合物（ホモキラル、絶対立体化学は未確認）

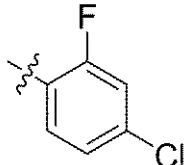
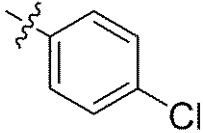
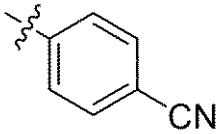
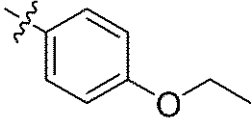
1050Bエナンチオマー1および対応するイソシアネートを用いて、実施例1050エナンチオマー1の方法に従って得た。

【化497】



20

【表 2 1 4】

実施例番号	化学名	R	T _r (min) 方法 B	[M+H] ⁺
1052	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサン酸		2.08	588.3
1053	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサン酸		2.03	570.1
1054	3-(3-(3-(4-シアノフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサン酸		1.89	561.3
1055	3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6,6,6-トリフルオロヘキサン酸		1.97	580.3

10

20

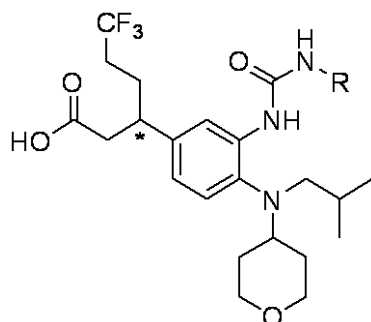
30

【1565】

実施例 1057-1060

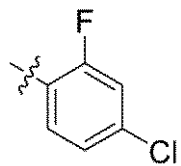
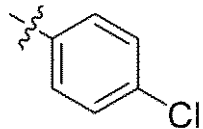
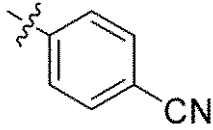
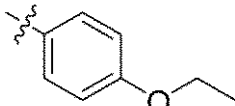
これらの化合物（ホモキラル、絶対立体化学は未確認）を、1050Bエナンチオマー2および対応するイソシアネートを用いて、実施例1050エナンチオマー2の方法に従って得た。

【化498】



40

【表 2 1 5】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n) 方法 B	[M+H] ⁺
1 0 5 7	3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -6, 6, 6-トリフルオロヘキサン酸		2. 0 8	5 8 8. 3
1 0 5 8	3- (3- (3- (4-クロロフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -6, 6, 6-トリフルオロヘキサン酸		2. 0 3	5 7 0. 1
1 0 5 9	3- (3- (3- (4-シアノフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -6, 6, 6-トリフルオロヘキサン酸		1. 8 9	5 6 1. 3
1 0 6 0	3- (3- (3- (4-エトキシフェニル) ウレイド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -6, 6, 6-トリフルオロヘキサン酸		1. 9 7	5 8 0. 3

10

20

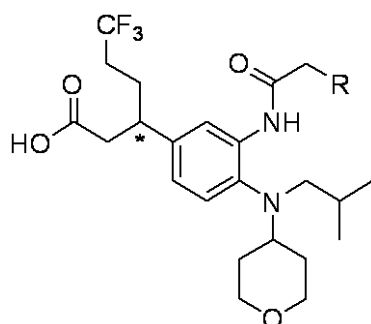
30

【1 5 6 6】

実施例 1 0 6 1 および 1 0 6 2

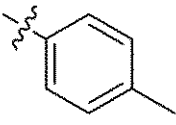
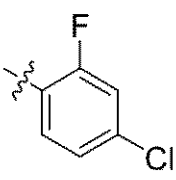
これらの化合物（ホモキラル、絶対立体化学は未確認）を、1 0 5 0 B エナンチオマー 1 および対応する酸を用いて、実施例 9 5 3 の方法に従って得た。

【化 4 9 9】



40

【表 2 1 6】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n) 方法 B	[M+H] ⁺
1 0 6 1	6, 6, 6-トリフルオロ-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-(<i>p</i> -トリル)アセトアミド)フェニル)ヘキサン酸		2. 2 3	5 4 9. 2
1 0 6 2	3-(3-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアミド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6, 6, 6-トリフルオロヘキサン酸		2. 3 2	5 8 7. 5

10

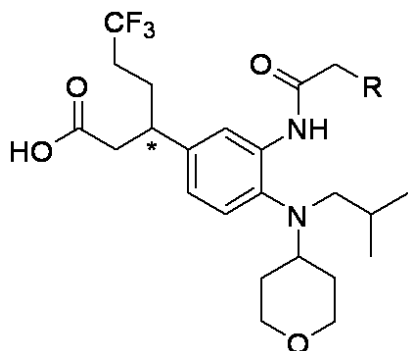
【1 5 6 7】

実施例 1 0 6 3 および 1 0 6 4

これらの化合物（ホモキラル、絶対立体化学は未確認）を、1 0 5 0 B エナンチオマー 2 および対応する酸を用いて、実施例 9 5 3 の方法に従って得た。

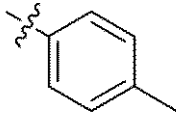
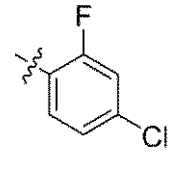
20

【化 5 0 0】



30

【表 2 1 7】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n) 方法 B	[M+H] ⁺
1 0 6 3	6, 6, 6-トリフルオロ-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-(<i>p</i> -トリル)アセトアミド)フェニル)ヘキサン酸		2. 2 3	5 4 9. 2
1 0 6 4	3-(3-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアミド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-6, 6, 6-トリフルオロヘキサン酸		2. 3 2	5 8 7. 5

40

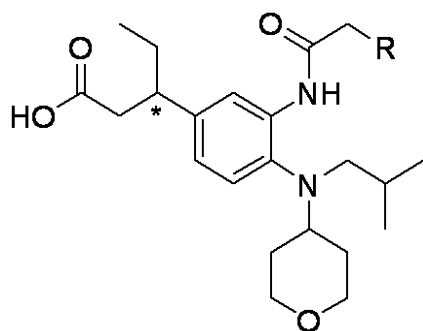
50

【1568】

実施例1065-1068

これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、1029Bおよび対応する酸を用いて、実施例953の方法に従って得た。

【化501】



10

【表218】

実施例番号	名称	R	T _r (min) 方法B	[M+H] ⁺
1065	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸		2.09	481.1
1066	3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸		1.74	472.1
1067	3-(3-(2-(4-エトキシフェニル)アセトアミド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		2.06	511.2
1068	3-(3-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアミド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.84	530.1

20

30

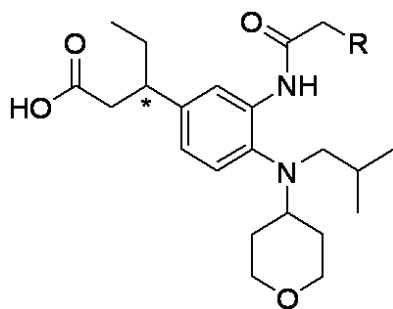
40

【1569】

実施例1069-1072

これらの化合物（ホモキラル、立体化学は未確認）を、1029Cおよび対応する酸を用いる実施例953の方法に従って得た。

【化 5 0 2】



【表 2 1 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n) 方法 B	[M+H] ⁺
1 0 6 9	3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (2- (p-トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸		2. 0 9	4 8 1. 1
1 0 7 0	3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (2- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸		1. 7 4	4 7 2. 1
1 0 7 1	3- (3- (2- (4-エトキシフェニル) アセトアミド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		2. 0 6	5 1 1. 2
1 0 7 2	3- (3- (2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) アセトアミド) -4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸		1. 8 4	5 3 0. 1

【1 5 7 0】

実施例 1 0 7 3

3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3- (4-エトキシベンズアミド) フェニル) ペンタン酸 (ラセミ化合物)

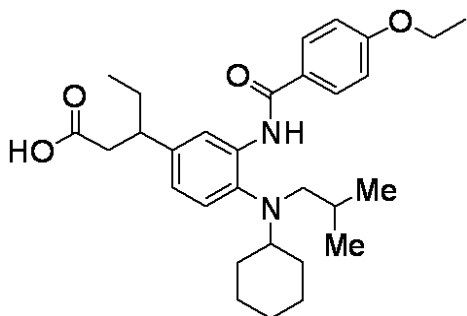
10

20

30

40

【化 5 0 3】



10

1073A. 4-ブロモ-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン
4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (3 g、13.64 mmol) および
中間体1011A (3.60 g、23.18 mmol) の溶液に、ヒューニッヒ塩基 (3
.10 ml、17.73 mmol) を加えた。この溶液を、窒素雰囲気下において密閉し
て、115℃で12時間加熱した。粗製混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー
(80 g、65 mL/分、0-20% EtOAc/ヘキサン、最初の5分間はヘキサンを
直線的に用いる) により、直接精製して、中間体1073A (3.63 g、74.9% 収
率) を得た。LC-MS分析 ($C_{16}H_{23}BrN_2O_2$ として) ; 理論値: 354.1
0; 実測値: 355.3 [M+H]⁺; Tr = 1.35分 (方法A)。

20

【1571】

1073B. N-シクロヘキシル-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリ
ナン-2-イル)-N-イソブチル-2-ニトロアニリン

脱気したDMSO (2011 μl) 中の5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-
ビ(1,3,2-ジオキサボリナン) (413 mg、1.830 mmol) および中間
体1073A (500 mg、1.407 mmol) および酢酸カリウム (414 mg、4
.22 mmol) の溶液を、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)ジクロロメタン錯体 (51.5 mg、0.070 mmol) で処理
した。この暗色溶液を、窒素下に置いて、80℃に2時間加熱して、次いでRTに冷却し
た。LCMSは、ボロン酸のM+1である、ピークへの変換を示す(ボロン酸エステルは
カラム上で分解した)。反応液を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した(80
g、60 mL/分、0-50% EtOAc)。適切なフラクションの濃縮により、中間体
1073B (472 mg、86% 収率) を橙色の油状物として得た。LC-MS分析 ($C_{21}H_{33}BN_2O_4$ として) ; 理論値: 388.25; 実測値: 320.3 [M+H]⁺
(対応するボロン酸の-M+1); Tr = 1.10分 (方法A)。

30

【1572】

1073C. メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロ
フェニル)ペンタノエート

反応バイアルに、中間体1073B (472 mg、1.216 mmol) を入れた。こ
の物質をジオキササン (10 ml) に溶解した。(E)-メチル ペンター-2-エノエート
(416 mg、3.65 mmol)、次いでNaOH (1094 μl、1.094 mmol) を加えた。試料を、窒素ガスを
用いて10分間激しくバブリングすることにより脱気した。クロロ(1,5-シクロオクタジ
エン)ロジウム(I)ダイマー (30.0 mg、0.061 mmol) を加えて、再度反応液を、窒素ガ
スで泡立てて、酸素でパージした。反応液を4.5時間50℃で攪拌した。反応液を、次
いで酢酸 (139 μl、2.431 mmol) で処理して、真空で濃縮して、次いでフラッシュカ
ラムクロマトグラフィーを用いて直接精製した。適切なフラクションの濃縮により、
中間体1073C (415 mg、87% 収率) を橙色の油状物として得た。LC-MS分析 ($C_{22}H_{34}N_2O_4$ として) ; 理論値: 390.52; 実測値: 391.1 ([M+H]⁺); Tr = 1.27分
(方法A)。

40

【1573】

50

1073D. メチル 3- (3-アミノ-4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

パールボトル内で中間体1073C (415mg、1.063mmol) を、MeOH (10.600ml) に取った。この溶液を、排気 (vacated) して、窒素ガスを用いて数回通して、その後Pd/C (10重量%) (113mg、106mmol) を添加して、パールシェカー内で4時間50PSIで反応させる。次いで、反応液を、セライト (登録商標) 上で濾過して、真空で濃縮して、中間体1073D (325mg、85%収率) を得る。LC-MS分析 ($C_{22}H_{36}N_2O_2$ として) ; 理論値: 360.53 ; 実測値: 361.5 ([M+H]) ; Tr = 0.88分 (方法A)。

【1574】

10

実施例1073

3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3- (4-エトキシベンズアミド) フェニル) ペンタン酸 (ラセミ化合物)

中間体1073D (35mg、0.097mmol) を、DMF (485 μ l) に溶解した。4-エトキシ安息香酸 (22.58mg、0.136mmol) 、続いてトリエチルアミン (40.6 μ l、0.291mmol) およびBOP (51.5mg、0.116mmol) を加えた。反応液を、50 $^{\circ}$ Cで終夜攪拌させた。反応液を、水 (0.5mL) およびメタノール (0.25mL) で希釈して、LiOH (23.25mg、0.971mmol) を加えた。反応液を、1時間室温で攪拌した。1時間後に、反応液を1N HClで希釈して、EtOAcで3回抽出した。有機層を合わせて、2回水で洗浄し、次いで1/2の飽和NaCl水溶液、続いて飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、真空で濃縮して、粗生成物を得た。粗製残渣を、分取HPLCにより精製して、実施例1073 (11.6mg、0.023mmol、24.16%収率) を得た。LC-MS分析 ($C_{30}H_{42}N_2O_4$ として) ; 理論値: 494.31 ; 実測値: 495.6 ([M+H]) ; Tr = 1.10分 (方法A)。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ : 9.56 (s、1H)、8.25 (s、1H)、7.80 (d、J = 8.7Hz、2H)、7.25 (d、J = 8.2Hz、1H)、7.10 (d、J = 8.7Hz、2H)、6.92 (d、J = 8.0Hz、1H)、4.11 (q、J = 7.0Hz、2H)、2.77-2.92 (m、3H)、2.50 (m、3H)、1.76 (d、J = 11.0Hz、2H)、1.59-1.72 (m、3H)、1.44-1.59 (m、2H)、1.35 (t、J = 6.9Hz、3H)、1.19-1.32 (m、4H)、1.08 (q、J = 12.4Hz、2H)、0.99 (t、J = 12.5Hz、1H)、0.80 (d、J = 6.6Hz、6H)、0.73 (t、J = 7.2Hz、3H)。

20

30

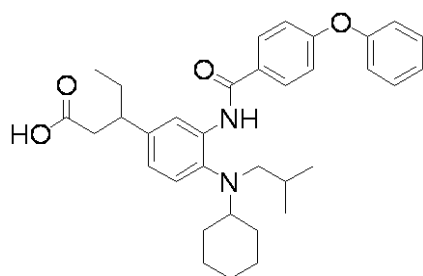
【1575】

実施例1074

3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3- (4-フェノキシベンズアミド) フェニル) ペンタン酸 (ラセミ化合物)

【化504】

40



実施例1074を、実施例1073の方法に従って中間体1073Dおよび4-フェノキシ安息香酸から製造した。LC-MS分析 ($C_{34}H_{42}N_2O_5$ として) ; 理論値: 542.31 ; 実測値: 543.5 ([M+H]) ; Tr = 1.18分 (方法A)。¹H

50

NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ : 9.60 (s、1H)、8.24 (s、1H)、7.87 (d、 $J=8.7$ Hz、2H)、7.47 (t、 $J=7.9$ Hz、2H)、7.22–7.28 (m、2H)、7.14 (dd、 $J=8.4$ 、 2.9 Hz、4H)、6.94 (d、 $J=6.8$ Hz、1H)、2.76–2.91 (m、3H)、2.50 (m、3H)、1.75 (d、 $J=11.0$ Hz、2H)、1.59–1.70 (m、3H)、1.42–1.59 (m、2H)、1.17–1.36 (m、3H)、1.08 (q、 $J=12.5$ Hz、2H)、0.98 (t、 $J=12.4$ Hz、1H)、0.79 (d、 $J=6.6$ Hz、6H)、0.73 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。

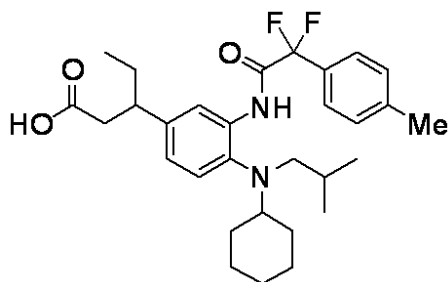
【1576】

実施例1075

10

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロ-2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸(ラセミ化合物)

【化505】



20

実施例1075を、実施例1073の方法に従って、中間体1073Dおよび2,2-ジフルオロ-2-(p-トリル)酢酸から製造した。LC-MS分析($C_{30}H_{40}F_2N_2O_3$ として)；理論値：514.30；実測値：515.6([M+H])；Tr=1.32分(方法A)。 ^1H NMR(500 MHz、DMSO- d_6) δ : 9.81 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.51 (d、 $J=8.1$ Hz、2H)、7.38 (d、 $J=7.9$ Hz、2H)、7.30 (d、 $J=8.2$ Hz、1H)、7.01 (d、 $J=7.0$ Hz、1H)、2.73–2.90 (m、2H)、2.50 (m、6H)、1.57–1.75 (m、5H)、1.39–1.54 (m、2H)、1.12–1.25 (m、4H)、1.07 (q、 $J=12.4$ Hz、2H)、0.98 (t、 $J=12.3$ Hz、1H)、0.77 (d、 $J=6.6$ Hz、6H)、0.69 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。

30

【1577】

実施例1075エナンチオマー1およびエナンチオマー2。

ラセミ化合物試料(方法F)のキラル分割により、エナンチオマー1；Tr=7.17分(方法G)およびエナンチオマー2；Tr=7.68分(方法Y)を得た。絶対立体化学は決定しなかった。

実施例1075エナンチオマー1：LC-MS分析($C_{30}H_{40}F_2N_2O_3$ として)；理論値：514.30；実測値：515.5([M+H])；Tr=2.691分(方法B)。 ^1H NMR(500 MHz、DMSO- d_6) δ : 9.81 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.51 (d、 $J=8.1$ Hz、2H)、7.38 (d、 $J=7.9$ Hz、2H)、7.30 (d、 $J=8.2$ Hz、1H)、7.01 (d、 $J=7.0$ Hz、1H)、2.73–2.90 (m、2H)、2.50 (m、6H)、1.57–1.75 (m、5H)、1.39–1.54 (m、2H)、1.12–1.25 (m、4H)、1.07 (q、 $J=12.4$ Hz、2H)、0.98 (t、 $J=12.3$ Hz、1H)、0.77 (d、 $J=6.6$ Hz、6H)、0.69 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。

40

実施例1075エナンチオマー2：LC-MS分析($C_{30}H_{40}F_2N_2O_3$ として)；理論値：514.30；実測値：515.4([M+H])；Tr=2.682分(方法B)。 ^1H NMR(500 MHz、DMSO- d_6) δ : 9.81 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.51 (d、 $J=8.1$ Hz、2H)、7.38 (d、 $J=7.9$ Hz、2H)、7.30 (d、 $J=8.2$ Hz、1H)、7.01 (d、 $J=7.0$ Hz、1H)、2.73–2.90 (m、2H)、2.50 (m、6H)、1.57–1.75 (m、5H)、1.39–1.54 (m、2H)、1.12–1.25 (m、4H)、1.07 (q、 $J=12.4$ Hz、2H)、0.98 (t、 $J=12.3$ Hz、1H)、0.77 (d、 $J=6.6$ Hz、6H)、0.69 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。

50

． 9 H z、2 H)、7. 3 0 (d、J = 8. 2 H z、1 H)、7. 0 1 (d、J = 7. 0 H z、1 H)、2. 7 3 – 2. 9 0 (m、2 H)、2. 5 0 (m、6 H)、1. 5 7 – 1. 7 5 (m、q 5 H)、1. 3 9 – 1. 5 4 (m、2 H)、1. 1 2 – 1. 2 5 (m、4 H)、1. 0 7 (q、J = 1 2. 4 H z、2 H)、0. 9 8 (t、J = 1 2. 3 H z、1 H)、0. 7 7 (d、J = 6. 6 H z、6 H)、0. 6 9 (t、J = 7. 3 H z、3 H)

。

【1 5 7 8】

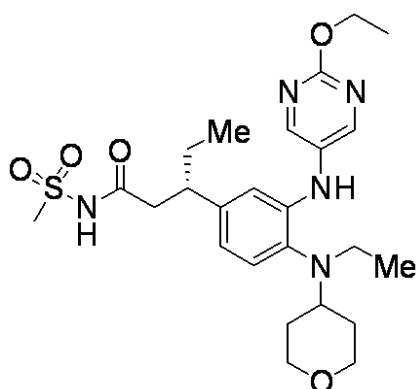
実施例 1 0 7 6

3 – (3 – ((2 – エトキシピリミジン – 5 – イル) アミノ) – 4 – (エチル (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 4 – イル) アミノ) フェニル) – N – (メチルスルホニル) ペンタ

10

ンアミド (ホモキラル)

【化 5 0 6】



20

実施例 4 5 5 (4 0 m g、0. 0 9 0 m m o l) を、T H F (4 5 2 μ l) に溶解して、C D I (2 1. 9 8 m g、0. 1 3 6 m m o l) を加えた。混合物を、1 時間、加熱還流した。1 時間後に、得られた溶液を、メタンスルホンアミド (1 2. 9 0 m g、0. 1 3 6 m m o l) / T H F (4 5 2 μ l) の溶液に加えて、次いで D B U (2 1. 8 0 μ l、0. 1 4 5 m m o l) を加えた。反応液を、室温で攪拌させた。3 時間後に、別のメタンスルホンアミドおよび D B U を加えた。更に 1 6 時間攪拌後に、反応液を E t O A c で希釈した。有機物を、1 N H C l で洗浄し、真空で濃縮して、D M F に溶解して、濾過して、H P L C により精製して、実施例 1 0 7 6 (1 8. 9 m g、3 4 m m o l、3 8 % 収率) を得た。L C – M S 分析 (C₂₅H₃₇N₅O₅S として) ; 理論値 : 5 1 9. 2 5 ; 実測値 : 5 2 0. 3 ([M + H]) ; T r = 0. 6 9 分 (方法 A)。¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O – d₆) δ : 8. 4 3 (s、2 H)、7. 3 4 (s、1 H)、7. 1 1 (d、J = 8. 0 H z、1 H)、6. 7 8 (s、1 H)、6. 6 5 (d、J = 8. 0 H z、1 H)、4. 3 0 (q、J = 7. 0 H z、2 H)、3. 8 0 (d、J = 9. 7 H z、2 H)、3. 4 1 (b r. s.、1 H)、3. 2 0 (t、J = 1 1. 5 H z、2 H)、3. 0 2 (s、3 H)、2. 9 0 – 3. 0 0 (m、2 H)、2. 7 6 – 2. 8 7 (m、1 H)、2. 5 2 – 2. 5 9 (m、2 H)、2. 4 0 – 2. 4 9 (m、1 H)、1. 6 6 (d、J = 1 1. 4 H z、2 H)、1. 5 1 – 1. 6 2 (m、1 H)、1. 3 5 – 1. 5 1 (m、3 H)、1. 3 2 (t、J = 7. 0 H z、3 H)、0. 8 1 (t、J = 6. 9 H z、3 H)、0. 7 0 (t、J = 7. 2 H z、3 H)。

30

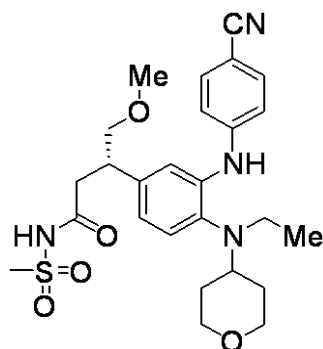
40

【1 5 7 9】

実施例 1 0 7 7

3 – (3 – ((4 – シアノフェニル) アミノ) – 4 – (エチル (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 4 – イル) アミノ) フェニル) – 4 – メトキシ – N – (メチルスルホニル) ブタンアミド (ホモキラル)

【化 5 0 7】



10

実施例 1077 を、実施例 349 を原料として使用したことを除いて、実施例 1076 を製造するために使用した方法と同じ方法に従って製造した。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{34}N_4O_5S$ として) ; 理論値 : 514.23 ; 実測値 : 515.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 0.64$ 分 (方法 A) 。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ : 7.95 (s、1H)、7.56 (d、 $J = 8.6$ Hz、2H)、7.16 (d、 $J = 7.1$ Hz、1H)、7.07–7.14 (m、2H)、6.91 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、3.76 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、3.41–3.51 (m、1H)、3.23 (s、2H)、3.01–3.12 (m、5H)、2.90–3.01 (m、4H)、2.89 (s、1H)、2.73 (s、1H)、2.67 (dd、 $J = 15.4$ 、6.7 Hz、1H)、2.51–2.59 (m、3H)、1.55 (d、 $J = 11.3$ Hz、2H)、1.35–1.49 (m、2H)、0.81 (t、 $J = 6.9$ Hz、3H)。

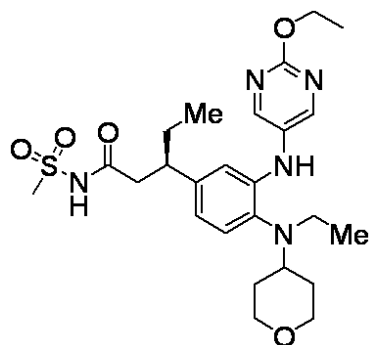
20

【1580】

実施例 1078

3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル-N-(メチルスルホニル)ペンタンアミド (ホモキラル)

【化 5 0 8】



30

実施例 1078 を、実施例 498 を原料として使用したことを除いて、実施例 1076 の製造のために用いた同じ方法に従って合成した。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{37}N_5O_5S$ として) ; 理論値 : 519.25 ; 実測値 : 520.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 0.69$ 分 (方法 A) 。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ : 8.43 (s、2H)、7.34 (s、1H)、7.11 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、6.78 (s、1H)、6.65 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、4.30 (q、 $J = 7.0$ Hz、2H)、3.80 (d、 $J = 9.7$ Hz、2H)、3.41 (br. s.、1H)、3.20 (t、 $J = 11.5$ Hz、2H)、3.02 (s、3H)、2.90–3.00 (m、2H)、2.76–2.87 (m、1H)、2.52–2.59 (m、2H)、2.40–2.49 (m、1H)、1.66 (d、 $J = 11.4$ Hz、2H)、1.51–1.62 (m、1H)、1.35–1.51 (m、3H)、1.32 (t、 $J = 7.0$ Hz、3H)、0.81 (t、 $J = 6.9$ Hz、3H)、0.70 (t、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

40

。

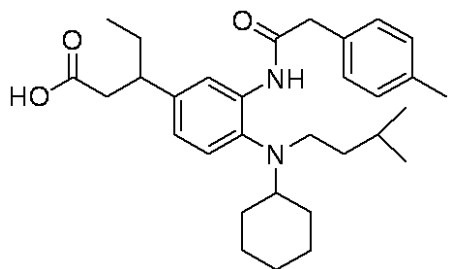
50

【1581】

実施例1079

(+/-)-3-(4-(シクロヘキシル(イソペンチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸

【化509】



10

1079A. N-イソペンチルシクロヘキサミン

THF (30 ml) 中のシクロヘキサミン (5.45 g、55.0 mmol) およびトリエチルアミン (8.36 ml、60.0 mmol) の攪拌した冷却 (-10°C) 溶液を、3-メチルブタノイルクロリド (6.10 ml、50 mmol) を用いて5分にわたり処理した。攪拌を容易に行なうために追加のTHF (~20 mL) を入れて、混合物をRTに温めた。反応液を、水でクエンチして、1:1 EtOAc-ヘキサンで希釈して、10%のHOAc水溶液で2回洗浄した。有機層を、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、乾燥させて、揮散させて、白色固体を得た。この物質を、THF (40 ml) に溶解して、窒素下に静置した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム (2.85 g、75 mmol) で処理して、注意深く還流して、2日間攪拌した。反応液を室温に冷却して、2日以上攪拌した。反応液を、次いで0°Cに冷却して、フィッシャー方法により注意深くクエンチした。有意量の (~80 ml) THF を、攪拌しながらクエンチ中に加えた。RTで短く攪拌した後に、MgSO₄を加えて、攪拌を1時間長く続けた。得られたスラリーを濾過して (エーテルですすぐ)、濾液を減圧下で濃縮して、N-イソペンチルシクロヘキサミン (6.7 g、79% 収率) を無色の油状物として得た。MS (ES): m/z = 170 [M+H]⁺; Tr = 1.34 分 (方法A)。

20

【1582】

30

1079B. 4-ブロモ-N-シクロヘキシル-N-イソペンチル-2-ニトロアニリン

NMP (2 ml) 中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (1.5 g、6.82 mmol) およびN-イソペンチルシクロヘキサミン (2.309 g、13.64 mmol) の溶液を、DIEA (1.429 ml、8.18 mmol) で処理して、窒素下に静置した。この溶液を、125°Cで3時間加熱して、次いでRTに冷却した。この反応液を、1:1のEtOAc:ヘキサンに希釈して、5% HOAc水溶液、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させて、揮散させ、橙色の油状物を得た。ISCOクロマトグラフィーによる精製により、4-ブロモ-N-シクロヘキシル-N-イソペンチル-2-ニトロアニリン (2.03 g、81% 収率) を橙色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.97 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.69 (dd、J = 8.8、2.6 Hz、1H)、7.37 (d、J = 8.8 Hz、H)、3.06 (t、J = 7.4 Hz、2H)、2.79-2.88 (m、1H)、1.03-1.75 (m、13H)、0.81 (d、J = 6.6 Hz、6H)。

40

【1583】

1079C. N-シクロヘキシル-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-N-イソペンチル-2-ニトロアニリン

脱気したDMSO (10 mL) 中の4-ブロモ-N-シクロヘキシル-N-イソペンチル-2-ニトロアニリン (1.9 g、5.14 mmol) および5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン) (1.395 g、6.17

50

mmol) および酢酸カリウム (1.515 g、15.43 mmol) の懸濁液を、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ 付加物 (0.126 g、0.154 mmol) で処理して、窒素下に静置した。この混合物を、85℃に2時間加熱して、次いで冷却して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。適切なフラクションの濃縮により、N-シクロヘキシル-4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-N-イソペンチル-2-ニトロアニリン (1.89 g、92%収率) を橙色の油状物として得た。MS (ES): m/z = 335 [M+H]⁺。親のボロン酸について。T_r = 1.13分 (方法A)。

【1584】

1079D. (+/-)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル (イソペンチル) アミノ)-3-ニトロフェニル) ペンタノエート

脱気ジオキサン (6 ml) 中のN-シクロヘキシル-4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-N-イソペンチル-2-ニトロアニリン (0.805 g、2 mmol) および (E)-メチル ペンタ-2-エノエート (0.685 g、6.00 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1.900 ml、1.900 mmol) に続いてクロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.039 g、0.080 mmol) を入れた。この溶液を、窒素下に置いて、50℃に3時間温めた。反応液を室温に冷却して、攪拌した。反応液を、氷HOAc (0.25 mL) で中和して、シリカゲルカラムに重層して、これを5% EtOAc/ヘキサンを用いて平衡化した。生成物を、ヘキサン中の15%までのEtOAcグラジエントにて溶出した。適切なフラクションの濃縮により、メチル 3-(4-(シクロヘキシル (イソペンチル) アミノ)-3-ニトロフェニル) ペンタノエート (0.65 g、80%収率) を橙色の油状物として得た。MS (ES): m/z = 405 [M+H]⁺。T_r = 1.28分 (方法A)。

【1585】

1079E. (+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル (イソペンチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート

メチル 3-(4-(シクロヘキシル (イソペンチル) アミノ)-3-ニトロフェニル) ペンタノエート (0.405 g、1 mmol) / 酢酸エチル (15 ml) の溶液を、窒素下に置いて、パラジウム炭素 (0.213 g、0.200 mmol) で処理した。この混合物を、50 psiで2時間水素化して、次いでMgSO₄で処理して、濾過して、窒素流の下で濃縮して、メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル (イソペンチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート (0.35 g、94%収率) を無色油状物として得た。MS (ES): m/z = 375 [M+H]⁺。T_r = 0.94分 (方法A)。

【1586】

実施例1079. (+/-)-3-(4-(シクロヘキシル (イソペンチル) アミノ)-3-(2-(p-トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸

THF (0.3 mL) 中のメチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル (イソペンチル) アミノ) フェニル) ペンタノエート (0.056 g、0.15 mmol) およびN-メチルモルホリン (0.033 ml、0.3 mmol) の溶液を、2-(p-トリル) 酢酸 (0.027 g、0.180 mmol) に続いてBOP (0.08 g、0.18 mmol) で処理した。この溶液を、1時間RTで攪拌して、次いで水酸化リチウム (0.018 g、0.750 mmol) / 水 (0.3 mL) で処理した。メタノール (~0.3 mL) を加えて、単相を得て、得られた溶液を1時間50℃で攪拌した。大部分の溶媒を、THFストリーム下で除去して、反応液を氷HOAc (0.1 mL) で処理して、DMFに溶解して、分取HPLCにより精製した。適切なフラクションの濃縮により、(+/-)-3-(4-(シクロヘキシル (イソペンチル) アミノ)-3-(2-(p-トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸 (0.049 g、66%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.80 (s、1H)、8.20 (d、J = 1.4 Hz、1H)、7.26 (d、J = 7.8 Hz、2H)、7.21 (d、J = 7.8

10

20

30

40

50

H z、2 H)、7.10 (d、J=8.1 Hz、1 H)、6.85 (dd、J=8.1、1.5 Hz、1 H)、2.78–2.85 (m、1 H)、2.67 (t、J=7.6 Hz、2 H)、2.49–2.56 (m、積分値は溶媒ピークによりずれた)、2.36–2.44 (m、3 H)、2.32 (s、3 H)、0.78–1.65 (m、15 H)、0.75 (d、J=6.7 Hz、6 H)、0.69 (t、J=7.3 Hz、3 H)。MS (ES) : m/z = 493 [M+H]⁺ ; T_r = 2.60 分 (方法 B)。

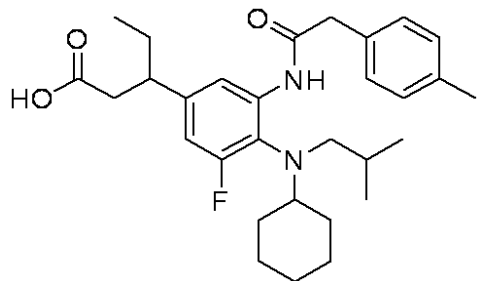
【1587】

実施例 1080

(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - フルオロ - 5 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸

10

【化 510】



1080A. 4 - ブロモ - N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - N - イソブチル - 6 - ニトロアニリン

20

5 - ブロモ - 1, 2 - ジフルオロ - 3 - ニトロベンゼン (0.5 g、2.101 mmol) および N - イソブチルシクロヘキサミン (0.979 g、6.30 mmol) の溶液を、窒素下に置いて、130℃で2.5時間加熱した。反応液を、次いでRTに冷却して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。適切なフラクションの濃縮により、4 - ブロモ - N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - N - イソブチル - 6 - ニトロアニリン (0.56 g、71% 収率) を橙色の油状物として得た。MS (ES) : m/z = 373 [M+H]⁺ ; T_r = 1.39 分 (方法 A)。

【1588】

1080B. N - シクロヘキシル - 4 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - N - イソブチル - 6 - ニトロアニリン

30

脱気したDMSO (1.875 ml) 中の5, 5, 5', 5' - テトラメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボリナン) (0.385 g、1.707 mmol) および 4 - ブロモ - N - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - N - イソブチル - 6 - ニトロアニリン (0.49 g、1.313 mmol) および酢酸カリウム (0.387 g、3.94 mmol) の溶液を、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) ジクロロメタン錯体 (0.048 g、0.066 mmol) で処理した。この暗色溶液を、窒素下に置いて、80℃に1時間加熱して、次いでRTに冷却して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。適切なフラクションの濃縮により、N - シクロヘキシル - 4 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - N - イソブチル - 6 - ニトロアニリン (0.48 g、90% 収率) を橙色の油状物として得た。MS (ES) : m/z = 339 [M+H]⁺ (親のボロン酸として) ; T_r = 1.17 分 (方法 A)。

40

【1589】

1080C. (+/-) - メチル 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) ペンタノエート

反応バイアルに、N - シクロヘキシル - 4 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - N - イソブチル - 6 - ニトロアニリン (0.46 g、1.132 mmol) を入れた。SMを、ジオキサン (10 ml) に溶解して、(E) - メチル ペンタ - 2 - エノエート (0.517 g、4.53 mmol)、続いて水

50

酸化ナトリウム (1.02 ml、1.02 mmol) を加えた。試料を、真空下で凍結させることにより脱気して、次いで窒素下にて2回溶解させた。この混合物を、クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.039 g、0.079 mmol) で処理して、凍結/溶解パージのサイクルを繰り返した。反応液を2.5時間50℃で攪拌して、この時点より後に、LCMSにより、原料が残っていないことが示された。反応液を、酢酸 (0.130 ml、2.264 mmol) で処理して、次いでフラッシュカラムに重層して、5-15% EtOAc/ヘキサンで溶出した。適切なフラクションの濃縮により、(+/-)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタノエート (0.34 g、74% 収率) を橙色の油状物として得た。MS (ES): m/z = 410 [M+H]⁺; T_r = 1.34 分 (方法A)。

10

【1590】

1080D. (+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ)-5-フルオロフェニル) ペンタノエート

エタノール (6 ml) - THF (2 mL) 中のメチル 3-(4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタノエート (0.33 g、0.808 mmol) の高速で攪拌した溶液を、亜鉛 (0.528 g、8.08 mmol) および塩化アンモニウム (0.432 g、8.08 mmol) / 水 (1 mL) の溶液と共に同時に処理した。この混合物を、30分間RTで攪拌して、次いでジクロロメタンで希釈して、MgSO₄ (~3 g) で処理した。得られたスラリーを濾過して、濾液を窒素流の下で濃縮した。NMRおよびLCMSから、この物質は、減圧下において殆ど目的とするアニリンのヒドロキシルアミン誘導体であったことが示された。それをEtOAc (10 ml) 中に移し取り、小さなパール容器に移した。この小さなパール容器に、10% Pd/C (0.16 g) を入れて、~45 psiで3時間水素化した。LCMSは、更なる還元は殆ど起こらなかったことを示したので、混合物を少量のMgSO₄ で処理して、濾過して、濃縮した。残渣を、再度、EtOH (THFではない) 中で本来の溶解する金属還元条件に付して、従来どおりに後処理した。LCMSは、目的とするアニリンへの還元が完了したことを示す。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc-ヘキサン) により、メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ)-5-フルオロフェニル) ペンタノエート (0.162 g、53% 収率) を無色油状物として得た。MS (ES): m/z = 379 [M+H]⁺。T_r = 1.21 分 (方法A)。

20

30

【1591】

実施例 1080. (+/-)-3-(4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ)-3-フルオロ-5-(2-(p-トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸

THF (0.5 mL) 中のメチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ)-5-フルオロフェニル) ペンタノエート (0.05 g、0.132 mmol) および2-(p-トリル) 酢酸 (0.026 g、0.172 mmol) およびトリエチルアミン (0.033 ml、0.238 mmol) の溶液を、BOP (0.076 g、0.172 mmol) で処理した。反応液を1時間RTで攪拌した。次いで、反応液を、水酸化リチウム (0.025 g、1.057 mmol) / 水 (0.3 mL) で処理した。メタノール (0.5 mL) を加えて、単相を得て、反応液を1時間50℃で攪拌した。反応液を、周囲温度に冷却して、氷酢酸 (0.1 mL) でクエンチして、DMF (2 mL) で処理して、分取HPLCにより精製した。適切なフラクションの濃縮により、(+/-)-3-(4-(シクロヘキシル (イソブチル) アミノ)-3-フルオロ-5-(2-(p-トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸 (0.050 g、76% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.70 (s、1H)、8.10 (s、1H)、7.25 (d、J = 7.9 Hz、2H)、7.21 (d、J = 7.8 Hz、2H)、6.74 (d、J = 12.9 Hz、1H)、2.39-2.85 (m、積分値は溶媒ピークによりずれた)、2.31 (s、3H)、1.41-1.73 (m、7H)、0.90-1.20 (m、6H)、0.66-0.75 (m、9H)。MS (ES):

40

50

$m/z = 497 [M+H]^+$ 。 $T_r = 2.67$ 分（方法 B）。

発明 I（表 1）の更なる化合物を、スキーム 12 に示したとおりに製造した。従って、JM 中間体 1 を、THF 中で BOP および Et_3N を用いて、フェニル酢酸 $R_4CH_2CO_2H$ とカップリングした。得られたエステルを、インサイチュで水溶液 $LiOH$ を用いてケン化して、生成物を、分取 HPLC により精製した。下記方法は、1079E を実施例 1079 へと変換するために使用した方法である。この表内の実施例の化合物は、全てラセミ化合物である。

【1592】

【化 511】

10

スキーム 12

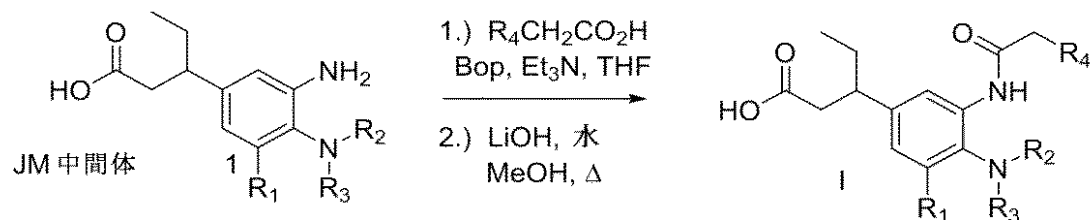
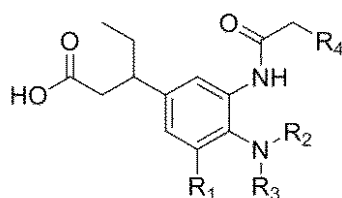
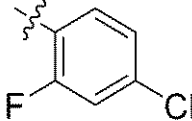
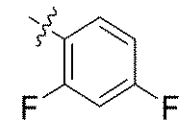
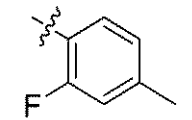
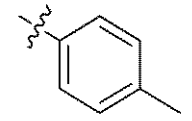
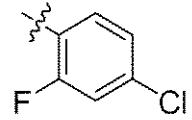
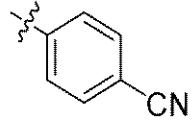
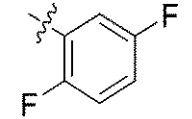
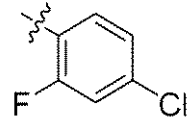
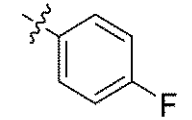


表 1

20



【表 2 2 0】

実施例番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m/z	T _R (min, 方法B)
1081	F	イソブチル	イソブチル		509	2.41
1082	F	イソブチル	イソブチル		493	2.41
1083	F	イソブチル	イソブチル		489	2.51
1084	H	イソブチル	シクロヘキシル		479	2.62
1085	H	イソブチル	シクロヘキシル		517	2.53
1086	H	イソブチル	シクロヘキシル		490	2.26
1087	H	イソブチル	シクロヘキシル		501	2.44
1088	H	イソペンチル	シクロヘキシル		531	2.75
1089	H	イソペンチル	シクロヘキシル		497	2.45

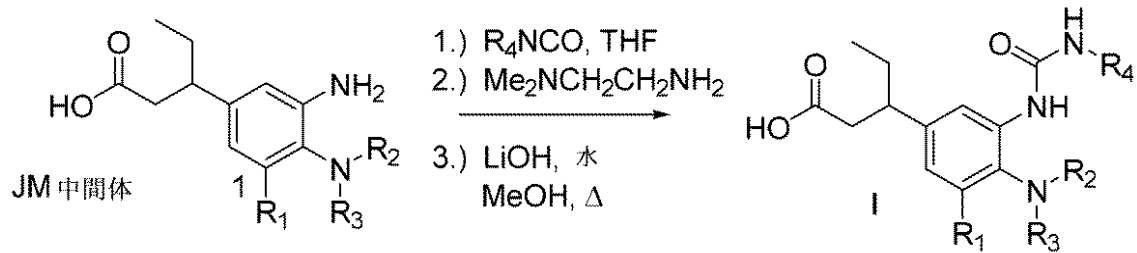
【1593】

発明 I (表 2) の別の化合物を、スキーム 13 に示した通りに製造した。そのため、アミン JM 中間体 1 を、イソシアネート R₄ NCO/THF でカップリングして、反応完了時に、あらゆる過剰イソシアネートを N, N-ジメチルエチレンジアミンを用いてクエンチした。得られたエステル類を、インサイチュにて、LiOH 水溶液を用いてケン化して、生成物を分取 HPLC により精製した。後記方法は、実施例 970D を実施例 970 に変換するために使用した方法であった。この表中の実施例は、全てラセミ化合物であった。

。

【化 5 1 2】

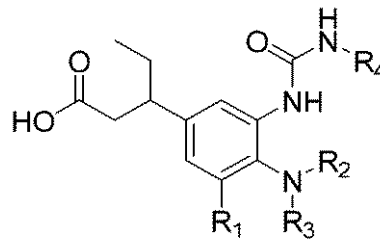
スキーム 1 3



10

【表 2 2 1】

表 2



20

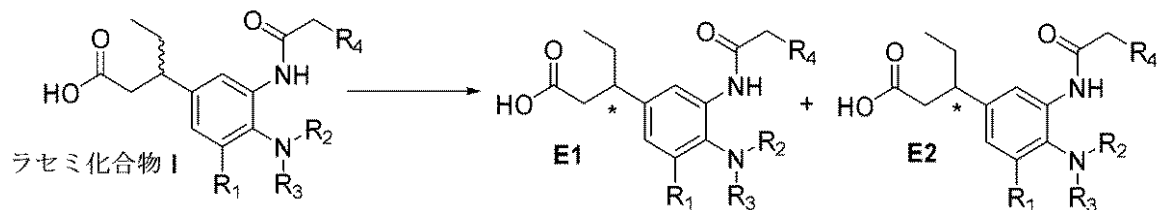
実施例 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m/z	T _R (min, 方法 B)
1090	F	イソ ブチル	シクロヘキ シル		526	2.47
1091	F	イソ ブチル	シクロヘキ シル		498	2.43

30

発明 I のラセミ化合物を、スキーム 1 4 に示した通りに、キラル SFC によりその成分エナンチオマー E 1 および E 2 に分割した。表 3 に、それらを分割した分取条件およびそれらを特徴付けした分析条件と共にこれらの実施例を列挙した。全ての場合において、E 1 および E 2 は、絶対立体化学が決定されていないホモキラルであった。

【化 5 1 3】

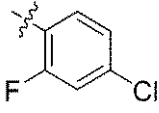
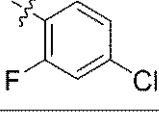
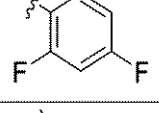
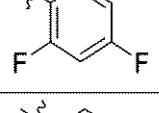
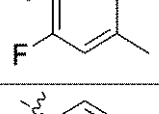
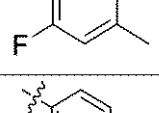
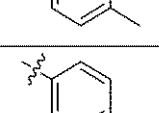
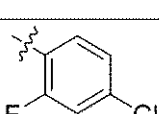
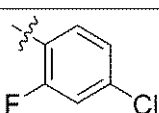
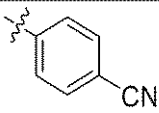
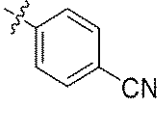
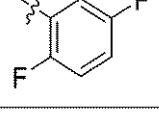
スキーム 1 4



40

【表 2 2 2】

表 3

実施例 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m/z	分取／分析 方法	分析、 T _R
1092 E1	F	イソ ブチル	イソブチル		509	H/DU	7.30
1092 E2	F	イソ ブチル	イソブチル		509	H/DU	8.30
1093 E1	F	イソ ブチル	イソブチル		493	I/DV	5.2
1093 E2	F	イソ ブチル	イソブチル		493	I/DV	5.9
1094 E1	F	イソ ブチル	イソブチル		489	J/DV	7.77
1094 E2	F	イソ ブチル	イソブチル		489	J/DV	8.02
1095 E1	H	イソ ブチル	シクロヘキ シル		479	K/DW	11.2
1095 E2	H	イソ ブチル	シクロヘキ シル		479	K/DW	12.4
1096 E1	H	イソ ブチル	シクロヘキ シル		517	K/DW	10.4
1096 E2	H	イソ ブチル	シクロヘキ シル		517	K/DW	11.2
1097 E1	H	イソ ブチル	シクロヘキ シル		490	K/DW	17.1
1097 E2	H	イソ ブチル	シクロヘキ シル		490	K/DW	18.0
1098 E1	H	イソ ブチル	シクロヘキ シル		501	K/DW	7.55

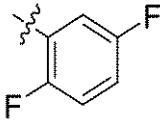
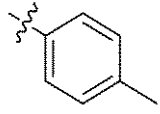
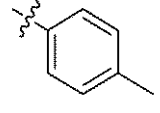
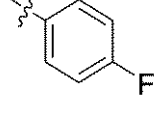
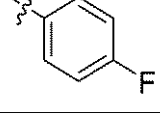
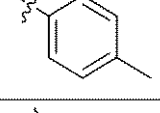
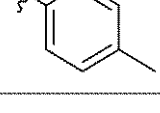
10

20

30

40

【表 2 2 3】

実施例 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m/z	分取／分析 方法	分析、 T _R
1 0 9 8 E 2	H	イソブチ ル	シクロヘキ シル		5 0 1	K/DW	8. 1 2
1 0 9 9 E 1	H	イソペン チル	シクロヘキ シル		4 9 3	L/DY	7. 3 6
1 0 9 9 E 2	H	イソペン チル	シクロヘキ シル		4 9 3	L/DY	7. 8 9
1 1 0 0 E 1	H	イソペン チル	シクロヘキ シル		4 9 7	M/DX	1 2. 7
1 1 0 0 E 2	H	イソペン チル	シクロヘキ シル		4 9 7	M/DX	1 3. 7
1 1 0 1 E 1	F	イソブチ ル	シクロヘキ シル		4 9 7	K/DW	7. 1 7
1 1 0 1 E 2	F	イソブチ ル	シクロヘキ シル		4 9 7	K/DW	7. 7 4

10

20

【1 5 9 4】

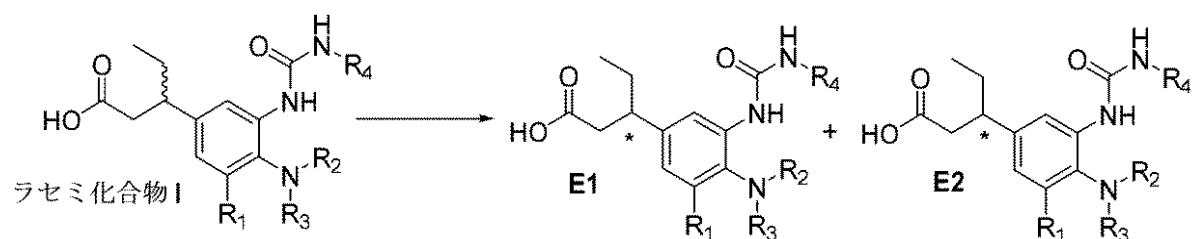
発明 I の別のラセミ化合物を、スキーム 1 5 に示されたとおりにキラル SFC によりその成分エナンチオマー E 1 および E 2 に分割できた。表 4 に、それらを分割した分取条件およびそれらを特徴付けした分析条件と併せて、これらの実施例の化合物を列挙した。この場合、E 1 および E 2 は、絶対立体化学が決定されていないホモキラルであった。

30

【1 5 9 5】

【化 5 1 4】

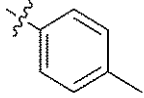
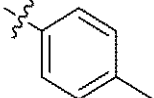
スキーム 1 5



40

【表 2 2 4】

表 4

実施例 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m/z	分取／分析 方法	分析、 T _R
1 1 0 2 E 1	F	イソ ブチル	シクロ ヘキシル		4 9 8	D T / D Z	9 . 4
1 1 0 2 E 2	F	イソ ブチル	シクロ ヘキシル		4 9 8	D T / D Z	1 1 . 2

10

【1 5 9 6】

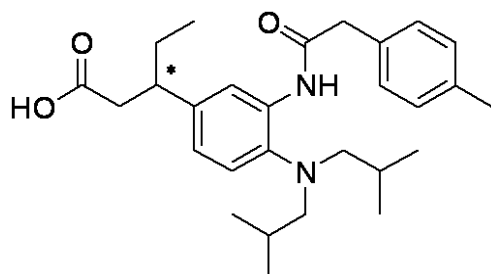
実施例 1 1 0 3 エナンチオマー 1

3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸

(エナンチオマー 1 、 絶対立体化学は特定していない)

【化 5 1 5】

20



および

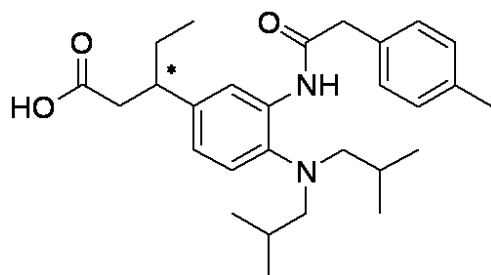
実施例 1 1 0 3 エナンチオマー 2

3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸

(エナンチオマー 2 、 絶対立体化学は特定していない)

【化 5 1 6】

30



40

ラセミ化合物実施例 9 4 9 , (±) - 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸 (5 2 m g) を、キラル S F C により精製した (9 0 / 1 0 C O ₂ / M e O H 移動相、W H E L K - O 1 (登録商標) (R , R)、K R O M A S I L (登録商標) 2 5 × 3 c m、5 μ m カラム、8 5 m l / 分、検出波長 = 2 2 0 n m)。適切なフラクションの濃縮 (先の溶出) により、3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) ペンタン酸 (エナンチオマー 1) として特定した実施例 1 1 0 3 エナンチオマー 1 (1 8 . 3 m g) を得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z、D M S O - d ₆) δ 8 . 7 2 (s、1 H)、8 . 1 2

50

(s、1H)、7.21–7.12 (m、5H)、6.87 (d、J=7.8 Hz、1H)、3.64 (s、2H)、2.85–2.75 (m、1H)、2.57–2.47 (m、~5H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.43–2.35 (m、1H)、2.27 (s、3H)、1.65–1.55 (m、1H)、1.55–1.40 (m、3H)、0.76 (d、J=6.6 Hz、12H)、0.68 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 453 [M+H]⁺。T_r = 2.39分 (方法C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー2) として特定された実施例1103エナンチオマー2 (24.2 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.72 (s、1H)、8.11 (s、1H)、7.21–7.12 (m、5H)、6.87 (d、J=8.1 Hz、1H)、3.64 (s、2H)、2.84–2.75 (m、1H)、2.61–2.47 (m、~5H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.43–2.35 (m、1H)、2.27 (s、3H)、1.65–1.55 (m、1H)、1.54–1.39 (m、3H)、0.75 (d、J=6.5 Hz、12H)、0.67 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 453 [M+H]⁺。T_r = 2.41分 (方法C)。

10

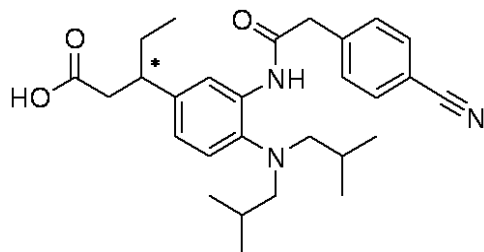
【1597】

実施例1104

3-(3-(2-(4-シアノフェニル)アセトアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない)

20

【化517】



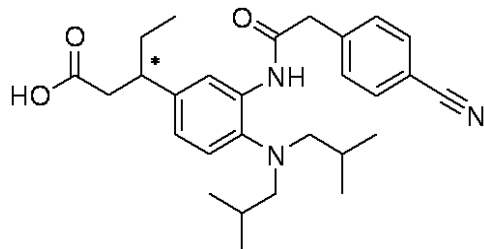
および

実施例1105

3-(3-(2-(4-シアノフェニル)アセトアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

30

【化518】



40

ラセミ化合物実施例950、(±)-3-(3-(2-(4-シアノフェニル)アセトアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタン酸 (20 mg) をキラルSFCにより精製した (85/15 CO₂/MeOH移動相、キラルAD-H 25×3 cm、5 μmカラム、85 ml/分、検出波長=220 nm)。適切なフラクション (先の溶出フラクション) の濃縮により、3-(3-(2-(4-シアノフェニル)アセトアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー1) として特定された実施例1104 (8.7 mg) を得た。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.85 (s、1H)、8.04 (s、1H)、7.82 (d、J=8.1 Hz、2H)、7.53 (d、J=8.0 Hz、2H)、7.20 (d、J=8.2 Hz、1H)、6.90 (d、J=8.1 Hz、1H)

50

）、3.85 (s、2H)、2.84–2.75 (m、1H)、2.58–2.51 (m、～5H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.43–2.35 (m、1H)、1.65–1.50 (m、3H)、1.49–1.39 (m、1H)、0.79 (d、J=6.5 Hz、12H)、0.67 (t、J=7.3 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 464 [M+H]⁺ ; T_r = 2.19分 (方法C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(3-(2-(4-シアノフェニル)アセトアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー2) として特定された実施例1105 (8.3 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.85 (s、1H)、8.05 (s、1H)、7.82 (d、J=8.1 Hz、2H)、7.53 (d、J=8.0 Hz、2H)、7.20 (d、J=8.2 Hz、1H)、6.90 (d、J=6.9 Hz、1H)、3.85 (s、2H)、2.84–2.76 (m、1H)、2.58–2.51 (m、～5H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.43–2.34 (m、1H)、1.64–1.50 (m、3H)、1.50–1.40 (m、1H)、0.80 (d、J=6.6 Hz、12H)、0.68 (t、J=7.3 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 464 [M+H]⁺ ; T_r = 2.19分 (方法C)。

10

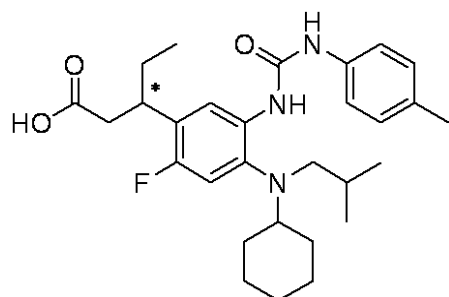
【1598】

実施例1106

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない)

20

【化519】



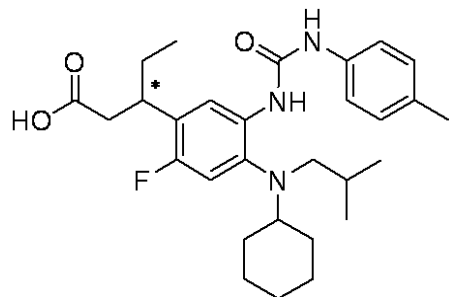
および

30

実施例1107

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

【化520】



40

ラセミ化合物実施例951, (±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (29 mg) をキラルSFCにより精製した (80/20 CO₂/MeOH 移動相、キラルAD-H 25×3 cm、5 μmカラム、100 ml/分、検出波長=220 nm)。適切なフラクションの濃縮 (先の溶出) により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー1) として特定した実施例1106 (10.9 mg) を得た。¹H NM

50

R (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.38 (s、1H)、7.88 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.77 (s、1H)、7.35 (d、 $J=8.2$ Hz、2H)、7.09 (d、 $J=8.1$ Hz、2H)、6.97 (d、 $J=11.8$ Hz、1H)、3.20–3.11 (m、1H)、2.77–2.72 (m、1H)、2.58–2.54 (m、3H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.24 (s、3H)、1.92–1.80 (m、2H)、1.71–1.59 (m、3H)、1.53–1.44 (m、2H)、1.35–1.17 (m、5H)、1.09–1.00 (m、2H)、0.82 (d、 $J=6.4$ Hz、6H)、0.73 (t、 $J=7.2$ Hz、3H)。MS (ES) : $m/z = 498$ [M+H]⁺ ; $T_r = 2.36$ 分 (方法C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2)として特定された実施例1107 (10.4 mg)を得た。

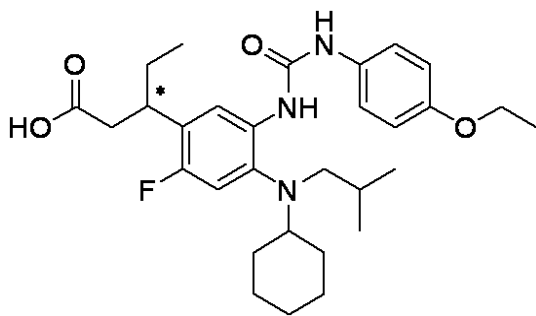
¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.39 (s、1H)、7.87 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.78 (s、1H)、7.35 (d、 $J=8.0$ Hz、2H)、7.08 (d、 $J=7.9$ Hz、2H)、6.96 (d、 $J=11.8$ Hz、1H)、3.21–3.10 (m、1H)、2.76–2.73 (m、1H)、2.57–2.54 (m、3H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.24 (s、3H)、1.90–1.80 (m、2H)、1.72–1.60 (m、3H)、1.54–1.42 (m、2H)、1.39–1.15 (m、5H)、1.10–1.00 (m、2H)、0.82 (d、 $J=6.3$ Hz、6H)、0.73 (t、 $J=7.0$ Hz、3H)。MS (ES) : $m/z = 498$ [M+H]⁺ ; $T_r = 2.36$ 分 (方法C)。

【1599】

実施例1108

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない)

【化521】

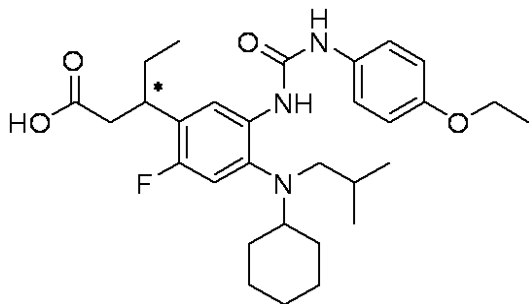


および

実施例1109

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

【化522】



10

20

30

40

50

ラセミ化合物実施例 952, (±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(37mg)を、キラルSFCにより精製した(80/20 CO₂/MeOH 移動相、キラルAD 25×3cm、5μmカラム、85ml/分、検出波長=220nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1)として特定された実施例1108(13.4mg)を得た。

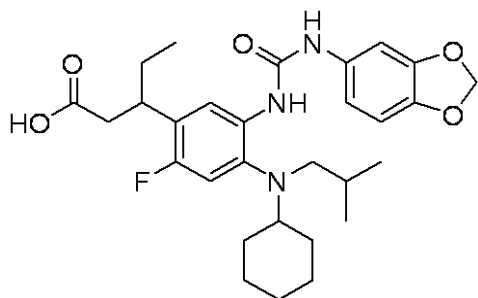
¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.24(s、1H)、7.89(d、J=8.2Hz、1H)、7.72(s、1H)、7.32(d、J=8.8Hz、2H)、6.96(d、J=11.9Hz、1H)、6.85(d、J=8.8Hz、2H)、3.97(q、J=6.9Hz、2H)、3.25-3.08(m、1H)、2.76-2.70(m、1H)、2.60-2.50(m、5H(積分値は溶媒ピークによりずれた))、1.86-1.74(m、2H)、1.72-1.58(m、3H)、1.57-1.42(m、2H)、1.30(t、J=6.9Hz、3H)、1.22-0.99(m、5H)、0.80(d、J=6.5Hz、6H)、0.73(t、J=7.2Hz、3H)。MS(ES): m/z=528 [M+H]⁺; T_r=2.38分(方法C)。遅く溶出するフラクションの濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2)として特定された実施例1109(13.6mg)を得た。

¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.24(s、1H)、7.89(d、J=8.2Hz、1H)、7.72(s、1H)、7.32(d、J=8.7Hz、2H)、6.96(d、J=11.9Hz、1H)、6.85(d、J=8.8Hz、2H)、3.97(q、J=6.9Hz、2H)、3.20-3.08(m、1H)、2.74-2.72(m、1H)、2.60-2.50(m、5H(積分値は溶媒ピークによりずれた))、1.85-1.74(m、2H)、1.73-1.58(m、3H)、1.54-1.43(m、2H)、1.30(t、J=6.9Hz、3H)、1.23-0.98(m、5H)、0.80(d、J=6.4Hz、6H)、0.73(t、J=7.2Hz、3H)。MS(ES): m/z=528 [M+H]⁺。T_r=2.28分(方法C)。

【1600】

実施例 1110

(±)-3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸
【化523】



(+/-)-メチル 3-(5-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート(化合物951D、45mg、0.12mmol)/THF(1ml)の均一混合物に、密封バイアル内において、室温で、5-イソシアナトベンゾ[d][1,3]ジオキサール(33mg、0.20mmol)を加えた。得られた混合物を、周囲温度で16時間攪拌して、MeOH(0.5mL)を反応バイアルに加えて、次いでLiOH(aq)(1M溶液、0.5ml、0.50mmol)

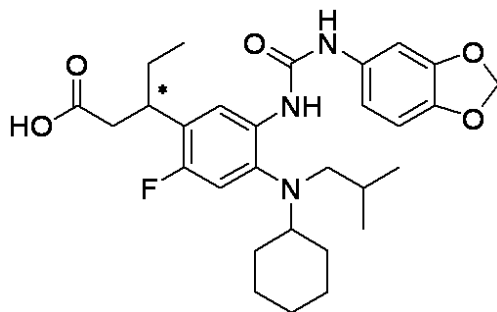
を入れた。6.5時間後に、反応液を、酢酸(0.03 mL、0.52 mmol)で処理した。混合液を、DMSOで希釈した後に、分取RPHPLC(MeCN/H₂Oグラジエント+10 mM NH₄OAc)により精製して、実施例1110(46 mg、73%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.32(s、1H)、7.86(d、J=8.2 Hz、1H)、7.74(s、1H)、7.16(s、1H)、6.96(d、J=11.8 Hz、1H)、6.83(d、J=8.2 Hz、1H)、6.75(dd、J=8.4、1.7 Hz、1H)、5.96(s、2H)、3.21–3.08(m、1H)、2.82–2.61(m、2H)、2.60–2.54(m、2H)、1.84–1.75(m、2H)、1.72–1.58(m、3H)、1.54–1.43(m、2H)、1.35–0.92(m、7H)、0.80(d、J=6.6 Hz、6H)、0.73(t、J=7.3 Hz、3H)。MS(ES): m/z = 528 [M+H]⁺; Tr = 2.18分(方法C)。

【1601】

実施例1111

3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸
(エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない)

【化524】

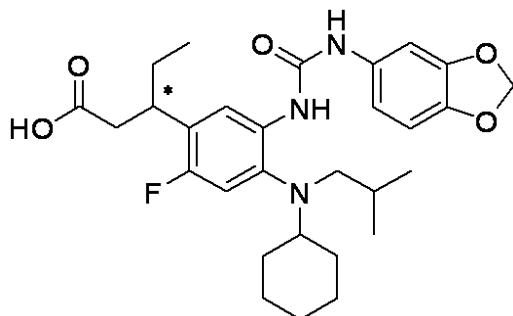


および

実施例1112

3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸
(エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

【化525】



ラセミ混合物の実施例1110、(±)-3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(45 mg)を、キラルSFCにより精製した(80/20 CO₂/[1:1 MeOH:ACN]移動相、キラルAD-H 25×3 cm、5 μmカラム、85 ml/分、検出波長=220 nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1)として特定された実施例1111(11.4 m

10

20

30

40

50

g)を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.32 (s、1H)、7.87 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.74 (s、1H)、7.17 (s、1H)、6.97 (d、 $J=11.9$ Hz、1H)、6.88–6.81 (m、1H)、6.79–6.68 (m、1H)、5.96 (s、2H)、3.19–3.10 (m、1H)、2.80–2.63 (m、2H)、2.60–2.50 (m、2H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、1.85–1.78 (m、2H)、1.72–1.60 (m、3H)、1.54–1.43 (m、2H)、1.34–1.14 (m、4H)、1.12–0.96 (m、3H)、0.80 (d、 $J=6.6$ Hz、6H)、0.73 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。MS (ES) : $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $T_r = 2.16$ 分 (方法C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー2) として特定された実施例1112 (14.2 mg)を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.33 (s、1H)、7.86 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.74 (s、1H)、7.17 (s、1H)、6.96 (d、 $J=11.9$ Hz、1H)、6.88–6.80 (m、1H)、6.80–6.72 (m、1H)、5.96 (s、2H)、3.21–3.08 (m、1H)、2.79–2.67 (m、2H)、2.58–2.54 (m、2H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、1.85–1.76 (m、2H)、1.71–1.60 (m、3H)、1.55–1.43 (m、2H)、1.36–1.13 (m、4H)、1.13–0.96 (m、3H)、0.80 (d、 $J=6.6$ Hz、6H)、0.73 (t、 $J=7.2$ Hz、3H)。MS (ES) : $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $T_r = 2.16$ 分 (方法C)。

10

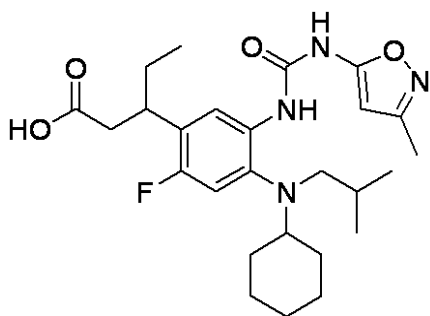
20

【1602】

実施例1113

(±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化526】



30

(+/-)-メチル 3-(5-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート (化合物951D、45 mg、0.12 mmol) / THF (1 ml) の均一混合物に、密封バイアル内において、室温で、クロロギ酸4-ニトロフェニル (34 mg、0.17 mmol) を加えた。得られた混合物を、周囲温度で40分間攪拌した後に、3-メチルイソオキサゾール-5-アミン (35 mg、0.35 mmol) およびTEA (0.10 ml、0.72 mmol) を加えた。次いで、混合物を、50℃で13時間、次いで室温で2時間攪拌して、その後MeOH (0.5 mL) を反応バイアルに加えて、続いてLiOH (aq) (1 M 溶液、0.5 mL、0.50 mmol) を加えた。6.5時間後に、反応を、NaOH (aq) (2 M 溶液、0.2 mL、0.4 mmol) で処理して、20時間攪拌して、その後酢酸 (0.06 mL、1.05 mmol) で処理した。混合物を、DMSOで希釈して、次いで、分取RPHPLCにより精製して (MeCN/H₂O グラジエント + 10 mM NH₄OAc)、実施例1113 (23.9 mg、41% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.14 (s、1H)、7.89 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.0

40

50

3 (d、J = 11.7 Hz、1H)、5.98 (s、1H)、3.23–3.10 (m、1H)、2.83–2.69 (m、2H)、2.59–2.52 (m、4H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.16 (s、3H)、1.91–1.82 (m、2H)、1.73–1.60 (m、3H)、1.55–1.43 (m、2H)、1.33–1.16 (m、3H)、1.13–0.97 (m、3H)、0.81 (d、J = 6.6 Hz、6H)、0.73 (t、J = 7.3 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 489 [M+H]⁺; Tr = 2.04 分 (方法 C)。

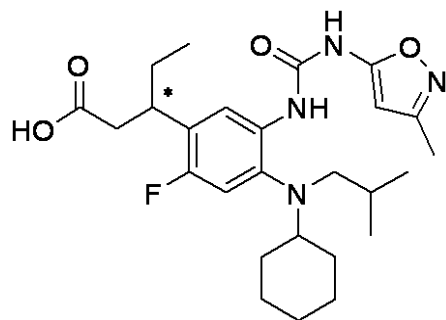
【1603】

実施例 1114

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 1、絶対立体化学は特定していない)

10

【化527】



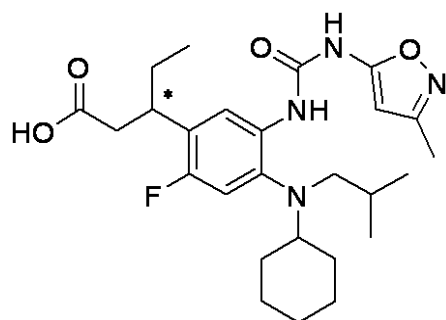
20

および

実施例 1115

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 2、絶対立体化学は特定していない)

【化528】



30

ラセミ混合物の実施例 1113, (±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (23 mg) を、キラル SFC により精製した (90/10 CO₂/MeOH w/0.1%ギ酸および0.1%ジエチルアミン移動相、キラル AD-H 25×3 cm、5 μm カラム、85 ml/分、検出波長 = 220 nm)。適切なフラクション (先の溶出フラクション) の濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 1) として特定された実施例 1114 (8.7 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.14 (s、1H)、7.88 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.03 (d、J = 11.8 Hz、1H)、5.98 (s、1H)、3.20–3.11 (m、1H)、2.80–2.70 (m、2H)、2.59–2.54 (m、4H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.16 (s、3H)、1.92–1.81 (m、2H)、1.73–1.59 (m、3H)

40

50

)、1.55-1.43 (m、2H)、1.32-1.17 (m、3H)、1.11-0.95 (m、3H)、0.81 (d、J=6.6 Hz、6H)、0.73 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 489 [M+H]⁺。T_r = 2.03分 (方法C)。遅く溶出するフラクションの濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2)として特定された実施例1115 (12.4 mg)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.14 (s、1H)、7.88 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.03 (d、J=11.7 Hz、1H)、5.98 (s、1H)、3.22-3.10 (m、1H)、2.81-2.71 (m、2H)、2.60-2.54 (m、4H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.16 (s、3H)、1.91-1.82 (m、2H)、1.72-1.59 (m、3H)、1.55-1.44 (m、2H)、1.32-1.17 (m、3H)、1.12-0.97 (m、3H)、0.81 (d、J=6.6 Hz、6H)、0.73 (t、J=7.2 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 489 [M+H]⁺ ; T_r = 2.03分 (方法C)。

10

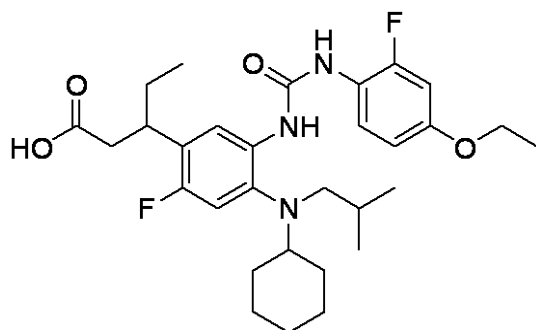
【1604】

実施例1116

(±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化529】

20



実施例1116 (20.5 mg、31%収率)を、3-メチルイソオキサゾール-5-アミンの代わりに4-エトキシ-2-フルオロアニリン、HCl (68 mg、0.35 mmol)を使用して、TEAの使用量(0.15 mL、1.08 mmol)を増加したこと以外は、実施例1113の合成のための方法と類似した方法に従って製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.99 (br. s.、1H)、7.90-7.74 (m、2H)、7.64-7.55 (m、1H)、6.94 (d、J=11.9 Hz、1H)、6.89-6.82 (m、1H)、6.74-6.69 (m、1H)、4.00 (q、J=6.9 Hz、2H)、3.21-3.09 (m、1H)、2.79-2.66 (m、2H)、2.50-2.40 (m、3H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、1.83-1.70 (m、2H)、1.70-1.56 (m、3H)、1.54-1.38 (m、2H)、1.35-1.25 (m、4H)、1.24-1.13 (m、2H)、1.12-0.92 (m、3H)、0.79 (d、J=6.6 Hz、6H)、0.72 (t、J=7.3 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 546 [M+H]⁺ ; T_r = 2.36分 (方法C)。

30

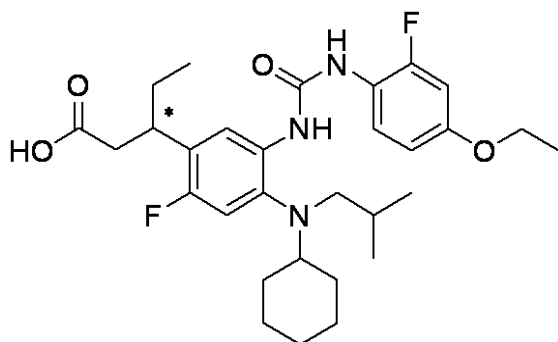
40

【1605】

実施例1117

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない)

【化 5 3 0】



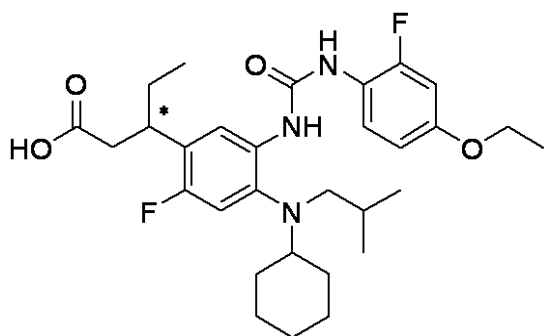
10

および

実施例 1 1 1 8

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

【化 5 3 1】



20

ラセミ混合物の実施例 1 1 1 6, (±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(20 mg)を、キラル SFC により精製した(85/15 CO₂/MeOH 移動相、キラル AD-H 25×3 cm、5 μm カラム、85 ml/分、検出波長=220 nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1)として特定された実施例 1 1 1 7 (9.0 mg)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.00 (br. s., 1H)、7.90-7.76 (m, 2H)、7.64-7.55 (m, 1H)、6.94 (d, J=11.9 Hz, 1H)、6.87 (dd, J=12.6, 2.5 Hz, 1H)、6.78-6.68 (m, 1H)、4.05-3.96 (m, 2H)、3.20-3.09 (m, 1H)、2.76-2.66 (m, 2H)、2.49-2.39 (m, 3H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、1.82-1.72 (m, 2H)、1.71-1.58 (m, 3H)、1.54-1.40 (m, 2H)、1.35-1.27 (m, 4H)、1.25-1.17 (m, 2H)、1.08-0.95 (m, 3H)、0.80 (d, J=6.6 Hz, 6H)、0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H)。MS (ES): m/z = 546 [M+H]⁺; T_r = 2.31 分(方法 C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2)として特定された実施例 1 1 1 8 (8.6 mg)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.00 (br. s., 1H)、7.92-7.75 (m, 2H)、7.66-7.57 (m, 1H)、6.95 (d, J=11.9 Hz, 1H)、6.87 (dd, J=12.6, 2.5 Hz, 1H)、6.79-6.69 (m, 1H)、4.01 (q, J=6.9 Hz, 2H)、3.20-3.07 (m, 1H)、2.82-2.62 (m, 2H)、2.50-2

30

40

50

． 3 8 (m、3 H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、1． 8 3－1． 7 2 (m、2 H)、1． 7 1－1． 5 8 (m、3 H)、1． 5 6－1． 4 1 (m、2 H)、1． 3 4－1． 2 8 (m、4 H)、1． 2 3－1． 1 7 (m、2 H)、1． 1 2－0． 9 7 (m、3 H)、0． 8 0 (d、J = 6． 5 H z、6 H)、0． 7 3 (t、J = 7． 2 H z、3 H)。MS (ES) : m/z = 5 4 6 [M+H]⁺ ; T_r = 2． 3 1 分 (方法 C)。

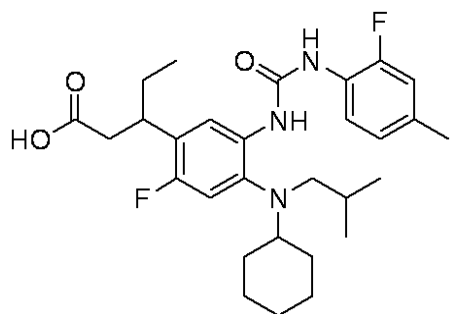
【1606】

実施例 1119

(±)－3－(4－(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)－2－フルオロ－5－(3－(2－フルオロ－4－メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化532】

10



実施例 1119 (31． 8 m g、5 2 % 収率) を、3－メチルイソオキサゾール－5－アミンの代わりに2－フルオロ－4－メチルアニリン (4 4 m g、0． 3 5 m m o l) を使用したことを除いて、実施例 1116 の合成のための方法と同一ような方法に従って製造した。¹ H NMR (5 0 0 M H z、DMSO-d₆) δ 9． 1 9 (s、1 H)、7． 9 3 (s、1 H)、7． 8 1－7． 6 9 (m、2 H)、7． 0 5 (d、J = 1 1． 9 H z、1 H)、6． 9 9－6． 8 8 (m、2 H)、3． 2 0－3． 0 9 (m、1 H)、2． 8 2－2． 6 6 (m、2 H)、2． 5 8－2． 5 1 (m、3 H (積分値は溶媒ピークによりずれた))、2． 2 6 (s、3 H)、1． 8 6－1． 7 5 (m、2 H)、1． 7 1－1． 5 7 (m、3 H)、1． 5 4－1． 4 1 (m、2 H)、1． 3 9－1． 2 8 (m、1 H)、1． 2 6－1． 1 5 (m、2 H)、1． 1 2－0． 9 5 (m、3 H)、0． 8 1 (d、J = 6． 6 H z、6 H)、0． 7 3 (t、J = 7． 3 H z、3 H)。MS (ES) : m/z = 5 1 6 [M+H]⁺ ; T_r = 2． 3 7 分 (方法 C)。

20

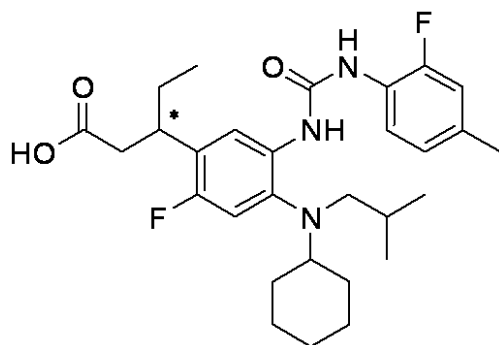
30

【1607】

実施例 1120

3－(4－(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)－2－フルオロ－5－(3－(2－フルオロ－4－メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 1、絶対立体化学は特定していない)

【化533】



40

および

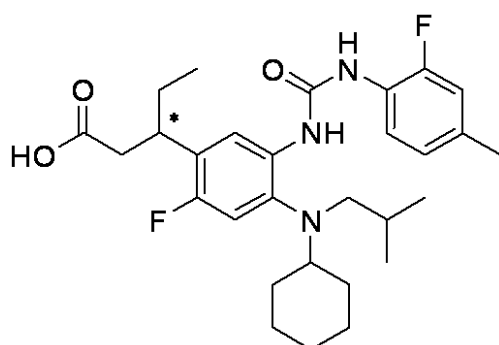
実施例 1121

3－(4－(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)－2－フルオロ－5－(3－(2－フルオロ－4－メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 2、

50

絶対立体化学は特定していない)

【化 5 3 4】



10

ラセミ混合物の実施例 1119, (±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(31mg)を、キラルSFCにより精製した(85/15CO₂/MeOH移動相、キラルAD-H 25×3cm、5μmカラム、85ml/分、検出波長=220nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1)として特定された実施例1120(12.6mg)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.18(s, 1H)、7.91(s, 1H)、7.76-7.67(m, 2H)、7.05(d, J=11.9Hz, 1H)、6.99-6.86(m, 2H)、3.21-3.05(m, 1H)、2.77-2.64(m, 2H)、2.59-2.54(m, 3H(積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.25(s, 3H)、1.83-1.72(m, 2H)、1.69-1.57(m, 3H)、1.52-1.42(m, 2H)、1.36-1.25(m, 1H)、1.24-1.13(m, 2H)、1.10-0.93(m, 3H)、0.79(d, J=6.5Hz, 6H)、0.72(t, J=7.3Hz, 3H)。MS(ES): m/z=516 [M+H]⁺; T_r=2.42分(方法C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2)として特定された実施例1121(13.5mg)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.18(s, 1H)、7.91(s, 1H)、7.76-7.63(m, 2H)、7.05(d, J=12.1Hz, 1H)、6.98-6.87(m, 2H)、3.19-3.07(m, 1H)、2.78-2.66(m, 2H)、2.59-2.54(m, 3H(積分値は溶媒ピークによりずれた))、2.25(s, 3H)、1.83-1.71(m, 2H)、1.70-1.57(m, 3H)、1.54-1.40(m, 2H)、1.35-1.25(m, 1H)、1.23-1.13(m, 2H)、1.11-0.91(m, 3H)、0.79(d, J=6.6Hz, 6H)、0.72(t, J=7.3Hz, 3H)。MS(ES): m/z=516 [M+H]⁺; T_r=2.39分(方法C)。

20

30

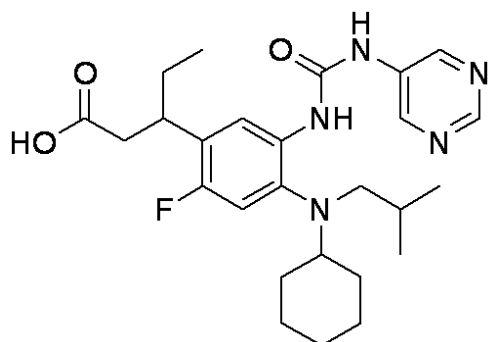
【1608】

40

実施例 1122

(±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 5 3 5】



10

実施例 1122 (26.0 mg、45%収率) を、3-メチルイソオキサゾール-5-アミンの代わりにピリミジン-5-アミン (34 mg、0.35 mmol) を使用したことを除いて、実施例 1116 の合成のための方法と同じような方法に従って製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.94 (s、1H)、8.91 (s、2H)、8.81 (s、1H)、8.05 (s、1H)、7.88 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.07–6.98 (m、1H)、3.20–3.11 (m、1H)、2.83–2.72 (m、2H)、2.61–2.54 (m、3H)、1.93–1.85 (m、2H)、1.73–1.59 (m、3H)、1.55–1.45 (m、2H)、1.37–1.17 (m、3H)、1.15–0.93 (m、3H)、0.82 (d、J = 6.5 Hz、6H)、0.74 (t、J = 7.3 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 486 [M+H]⁺ ; T_r = 1.86 分 (方法 C)。

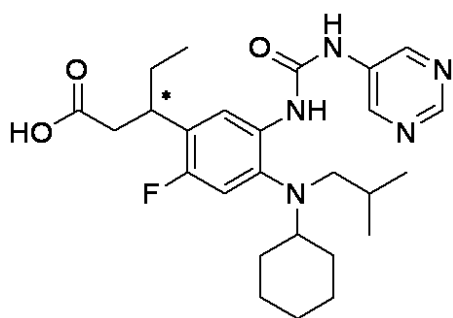
20

【1609】

実施例 1123

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 1、絶対立体化学は特定していない)

【化 5 3 6】



30

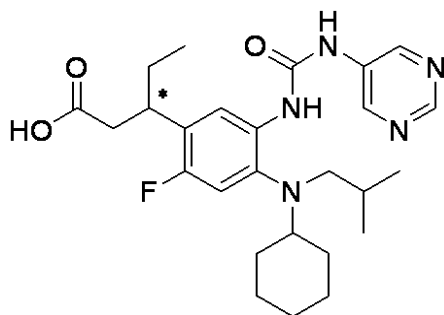
および

実施例 1124

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 2、絶対立体化学は特定していない)

40

【化 5 3 7】



10

ラセミ混合物の実施例 1 1 2 2, (±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(25 mg)を、キラル SFC により精製した(88/12 CO₂/[1:1 MeOH:ACN] 移動相、キラル IC 25×3 cm、5 μm カラム、100 ml/分、検出波長=220 nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(エナンチオマー 1)として特定された実施例 1 1 2 3 (4.3 mg)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 10.04 (s、1H)、8.92 (s、2H)、8.81 (s、1H)、8.09 (s、1H)、7.87 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.01 (d、J=11.8 Hz、1H)、3.21-3.10 (m、1H)、2.83-2.73 (m、2H)、2.62-2.54 (m、3H)、1.90-1.88 (m、2H)、1.72-1.64 (m、3H)、1.53-1.46 (m、2H)、1.35-1.20 (m、3H)、1.14-0.98 (m、3H)、0.82 (d、J=6.6 Hz、6H)、0.73 (t、J=7.3 Hz、3H)。MS (ES): m/z=486 [M+H]⁺; T_r=1.84 分(方法 C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(エナンチオマー 2)として特定された実施例 1 1 2 4 (6.7 mg)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.94 (s、1H)、8.91 (s、2H)、8.81 (s、1H)、8.05 (s、1H)、7.88 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.02 (d、J=11.8 Hz、1H)、3.24-3.09 (m、1H)、2.85-2.71 (m、2H)、2.61-2.54 (m、3H)、1.95-1.83 (m、2H)、1.74-1.61 (m、3H)、1.57-1.44 (m、2H)、1.34-1.21 (m、3H)、1.12-0.94 (m、3H)、0.82 (d、J=6.6 Hz、6H)、0.73 (t、J=7.3 Hz、3H)。MS (ES): m/z=486 [M+H]⁺; T_r=1.86 分(方法 C)。

20

30

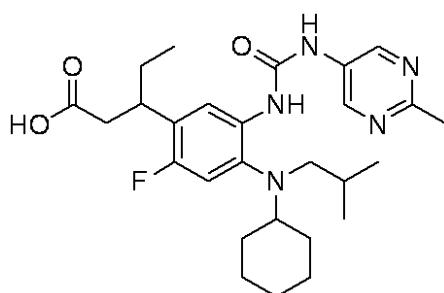
【1 6 1 0】

実施例 1 1 2 5

(±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

40

【化 5 3 8】



実施例 1 1 2 5 (37.6 mg、63% 収率)を、3-メチルイソキサゾール-5-

50

アミンの代わりに 2-メチルピリミジン-5-アミン (13 mg、0.12 mmol) を使用したことを除いて、実施例 1116 の合成のための方法と同じような方法に従って製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.84 (s、1H)、8.78 (s、2H)、7.99 (s、1H)、7.85 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.00 (d、J = 11.8 Hz、1H)、3.20–3.09 (m、1H)、2.81–2.71 (m、2H)、2.60–2.52 (m、6H)、1.91–1.82 (m、2H)、1.72–1.59 (m、3H)、1.53–1.43 (m、2H)、1.35–1.16 (m、3H)、1.12–0.91 (m、3H)、0.81 (d、J = 6.5 Hz、6H)、0.72 (t、J = 7.3 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 500 [M+H]⁺ ; T_r = 1.88 分 (方法 C)。

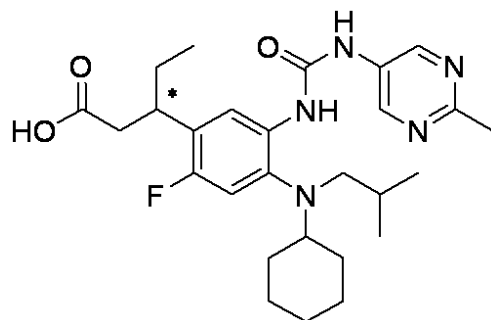
10

【1611】

実施例 1126

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 1、絶対立体化学は特定していない)

【化 539】



20

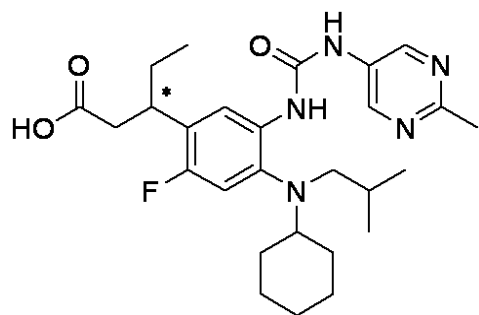
および

実施例 1127

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 2、絶対立体化学は特定していない)

30

【化 540】



40

ラセミ混合物の実施例 1125, (±)-3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (37 mg) を、キラル SFC により精製した (85/15 CO₂/[1:1 MeOH:ACN] 移動相、キラル IC 25×3 cm、5 μm カラム、100 ml/分、検出波長 = 220 nm)。適切なフラクション (先の溶出フラクション) の濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 1) として特定された実施例 1126 (11.7 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.80 (s、1H)、8.79 (s、2H)、8.00 (s、1H)、7.88 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.02 (d、J = 11.8 Hz、1H)、3.20–3.09 (m、1H)、2.81–2.71 (m、2H)、2.60–2.52 (m、6H)、1.91–1.82 (m、2H)、1.72–1.59 (m、3H)、1.53–1.43 (m、2H)、1.35–1.16 (m、3H)、1.12–0.91 (m、3H)、0.81 (d、J = 6.5 Hz、6H)、0.72 (t、J = 7.3 Hz、3H)。

50

z、1 H)、3.23–3.08 (m、1 H)、2.85–2.70 (m、2 H)、2.56–2.54 (m、6 H)、1.92–1.85 (m、2 H)、1.72–1.61 (m、3 H)、1.54–1.45 (m、2 H)、1.36–1.17 (m、3 H)、1.15–0.95 (m、3 H)、0.82 (d、J=6.6 Hz、6 H)、0.73 (t、J=7.3 Hz、3 H)。MS (ES) : m/z = 500 [M+H]⁺ ; T_r = 1.87 分 (方法 C)。遅く溶出するフラクションの濃縮により、3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 2) として特定された実施例 1127 (9.4 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.80 (s、1 H)、8.79 (s、2 H)、8.00 (s、1 H)、7.88 (d、J=8.1 Hz、1 H)、7.02 (d、J=11.8 Hz、1 H)、3.22–3.07 (m、1 H)、2.83–2.72 (m、2 H)、2.56–2.54 (m、6 H)、1.91–1.86 (m、2 H)、1.72–1.60 (m、3 H)、1.55–1.44 (m、2 H)、1.36–1.18 (m、3 H)、1.14–0.97 (m、3 H)、0.82 (d、J=6.6 Hz、6 H)、0.73 (t、J=7.3 Hz、3 H)。MS (ES) : m/z = 500 [M+H]⁺ ; T_r = 1.87 分 (方法 C)。

10

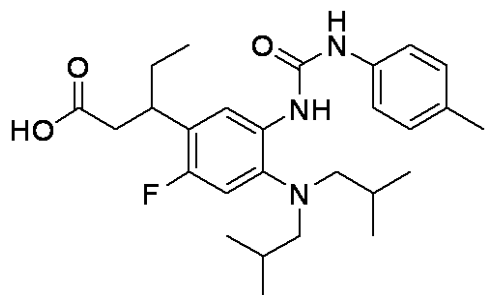
【1612】

実施例 1128

(±)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

20

【化541】



1128A. 4-ブロモ-5-フルオロ-N, N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン 5-ブロモ-2, 4-ジフルオロニトロベンゼン (2.0 g、8.40 mmol) / 無水 NMP (8 ml) の均一混合物に、室温で、窒素下に、DIPEA (4.40 ml、25.20 mmol)、続いてジイソブチルアミン (1.61 ml、9.24 mmol) を加えた。混合物を、110℃で23時間攪拌して、次いで室温に冷却して、次いで Et₂O で希釈して、1 N HCl (aq) で2回洗浄した。有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液、次いでブラインで洗浄し、その後乾燥させて (Na₂SO₄)、濾過して、真空中で濃縮して、油状物を得て、これを Isco Combiflash System 上で精製した: REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム (80 g)、検出波長 = 254 nm、実施時間 = 35 分。移動相: (100% ヘキサンで5分、次いで20分にわたりヘキサン中で0–25% EtOAc のグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、4-ブロモ-5-フルオロ-N, N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン (2.78 g、95% 収率) を橙色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.00 (d、J=7.5 Hz、1 H)、6.82 (d、J=11.2 Hz、1 H)、2.91 (d、J=7.3 Hz、4 H)、1.96–1.86 (m、2 H)、0.84 (d、J=6.6 Hz、12 H)。MS (ES) : m/z = 347 [M+H]⁺ ; T_r = 1.26 分 (方法 A)。

30

40

【1613】

1128B. 4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-N, N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン

密封フラスコ内で、DMSO (7.20 ml) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-N, N-

50

ージイソブチル-2-ニトロアニリン (1.50 g、4.32 mmol)、5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (1.30 g、5.75 mmol) および酢酸カリウム (1.27 g、12.98 mmol) の混合物を、室温で、アルゴンで20分間バージして、その後 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (0.10 g、0.14 mmol) を加えて、フラスコを密封して、反応液を80℃で6時間加熱した。反応溶液を冷却して、混合物を濾過して、全ての固体を除いて、次いでこれを EtOAc ですすいだ後に、濾液を合わせて、Iscocombiflash System 上で精製した: REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム (220 g)、検出波長 = 254 nm、実施時間 = 40 分、流速 = 150 ml/分。移動相: (100% ヘキサンで10分間、30分間ヘキサン中で0-50% EtOAc のグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-N, N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン (0.53 g、32% 収率) を油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.18 (d、J = 6.8 Hz、1H)、6.63 (d、J = 12.6 Hz、1H)、3.76 (s、4H)、2.94 (d、J = 7.3 Hz、4H)、1.97-1.91 (m、2H)、1.02 (s、6H)、0.83 (d、J = 6.6 Hz、12H)。予測生成物は、酸性MS条件下において、対応するボロン酸として出現した: MS (ES): m/z = 313 [M+H]⁺; Tr = 1.02 分 (方法A)。

10

【1614】

1128C. (±)-メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタノエート

20

密封管内で、4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-N, N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン (531 mg、1.40 mmol) / 無水ジオキサン (5 ml) の均一混合物に、室温で、メチル 2-ペンタノエート (478 mg、4.20 mmol)、続いて NaOH (aq) (1 M 溶液、1.3 mL、1.30 mmol) を加えた。得られた混合物を、連続的に排気して、次いで3サイクル全てを窒素でバージした後に、クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (34.4 mg、0.07 mmol) を加えた。得られた混合物を、再度連続して排気して、次いで3サイクル全てを窒素でバージした後に、管にふたをして、反応液を、50℃に6時間温めた。室温まで冷却した後に、反応液を、酢酸 (0.08 mL、1.36 mmol) でクエンチして、5分間攪拌した後に、EtOAc および水の間で分液処理した。この層を分離して、水層を EtOAc で再度抽出した。有機抽出物を合わせて、水で2回、次いでブラインで1回洗浄し、真空濃縮して、油状物を得て、これを Iscocombiflash System 上で精製した: REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム (40 g)、検出波長 = 254 nm、実施時間 = 40 分、流速 = 40 ml/分。移動相: (100% ヘキサンで10分間、次いで20分にわたりヘキサン中で0-25% EtOAc のグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタノエート (75.3 mg、14% 収率) を油状物として得た。MS (ES): m/z = 383 [M+H]⁺; Tr = 1.23 分 (方法A)。

30

40

【1615】

1128D. (±)-メチル 3-(5-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロフェニル) ペンタノエート

メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル) ペンタノエート (75.3 mg、0.20 mmol) および 10% Pd-C (21 mg、0.02 mmol) を入れた密封した水素攪拌用フラスコに、EtOAc (2 mL) を注意深く加えた。このフラスコを連続的に排気して、次いで窒素でバージした後に、40 psi に水素で加圧した。周囲温度で2時間攪拌した後に、反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、これを次いでDCMで完全にすすいだ。濾液を合わせて、真空中で濃縮して、油状物を得て、これを再度、10% Pd-C (42 mg、0.04 mmol

50

）を用いること以外、元々の反応条件に付した。このフラスコを連続的に排気して、次いで窒素でバージした後に、40 p s i に水素で加圧した。周囲温度で4時間攪拌した後に、反応混合物をセライト（登録商標）パッドに通して濾過し、次いでこれをE t O A cで完全にすすいだ。濾液を合わせて、真空中で濃縮して、（±）－メチル 3－（5－アミノ－4－（ジイソブチルアミノ）－2－フルオロフェニル）ペンタノエート（59.3 mg、85%収率）を琥珀色の残渣として得て、これを更なる精製をせずに使用した。MS（ES）：m/z = 353 [M+H]⁺；Tr = 1.04分（方法A）。

【1616】

実施例1128. （±）－3－（4－（ジイソブチルアミノ）－2－フルオロ－5－（3－（p－トリル）ウレイド）フェニル）ペンタン酸

10

（±）－メチル 3－（5－アミノ－4－（ジイソブチルアミノ）－2－フルオロフェニル）ペンタノエート（59.3 mg、0.17 mmol）／THF（1 ml）の均一混合物に、密封バイアル内において、室温で、1－イソシアナト－4－メチルベンゼン（23 mg、0.17 mmol）を加えた。得られた混合物を、周囲温度で22時間攪拌して、その後1－イソシアナト－4－メチルベンゼン（12 mg、0.09 mmol）を加えて、更に4時間攪拌を続けた。次いで、反応液を、MeOH（0.5 mL）で処理して、その後LiOH（aq）（1 M溶液、0.5 ml、0.50 mmol）を加えた。15時間後に、反応液を、酢酸（BDH pH 0～1.4試験紙でpH 5～6まで）で処理した。混合物を、E t O A cおよびブラインの間で分液処理した。この層を分離して、水層をE t O A cでもう一回抽出した。有機抽出物を合わせて、真空中で濃縮して、残渣を得て、これをDMFで希釈して、次いで分取RPHPLCにより精製して（MeCN／H₂Oグラジエント＋10 mM NH₄OAc）、実施例1128（59.3 mg、75%収率）を得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）δ 9.30（s、1H）、7.81－7.74（m、1H）、7.65（s、1H）、7.34（d、J = 7.0 Hz、2H）、7.08（d、J = 6.6 Hz、2H）、6.99（d、J = 11.4 Hz、1H）、3.19－3.08（m、1H）、2.70－2.60（m、4H）、2.61－2.52（m、2H）、2.24（s、3H）、1.71－1.56（m、3H）、1.55－1.40（m、1H）、0.87－0.78（m、12H）、0.76－0.69（m、3H）。MS（ES）：m/z = 472 [M+H]⁺；Tr = 2.29分（方法C）。

20

【1617】

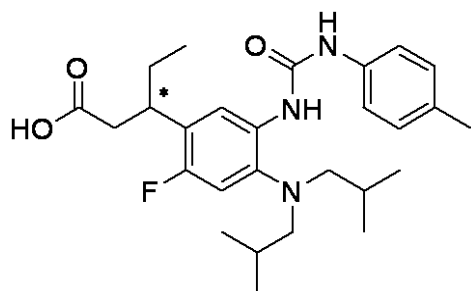
30

実施例1129

3－（4－（ジイソブチルアミノ）－2－フルオロ－5－（3－（p－トリル）ウレイド）フェニル）ペンタン酸

（エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない）

【化542】



40

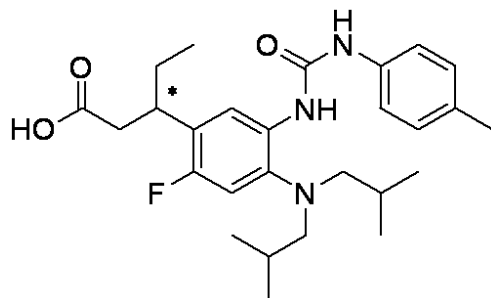
および

実施例1130

3－（4－（ジイソブチルアミノ）－2－フルオロ－5－（3－（p－トリル）ウレイド）フェニル）ペンタン酸

（エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない）

【化 5 4 3】



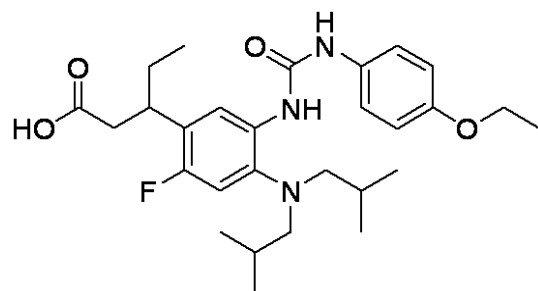
ラセミ混合物の実施例 1128, (±)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (55 mg) を、キラル SFC により精製した (85/15 CO₂/MeOH 移動相、キラル AD-H 2.5 × 3 cm、5 μm カラム、85 ml/分、検出波長 = 220 nm)。適切なフラクション (早く溶出するフラクション) の濃縮により、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 1) として特定された実施例 1129 (23.2 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.30 (s、1H)、7.78 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.65 (s、1H)、7.33 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.08 (d、J = 8.2 Hz、2H)、6.99 (d、J = 11.9 Hz、1H)、3.21–3.07 (m、1H)、2.67–2.60 (m、4H)、2.60–2.52 (m、2H)、2.23 (s、3H)、1.70–1.59 (m、3H)、1.54–1.43 (m、1H)、0.86–0.80 (m、12H)、0.72 (t、J = 7.3 Hz、3H)。MS (ES): m/z = 472 [M+H]⁺; T_r = 2.31 分 (方法 C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 2) として特定された実施例 1130 (23.8 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.30 (s、1H)、7.77 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.65 (s、1H)、7.33 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.08 (d、J = 8.2 Hz、2H)、6.98 (d、J = 11.9 Hz、1H)、3.21–3.07 (m、1H)、2.69–2.59 (m、4H)、2.59–2.52 (m、2H)、2.23 (s、3H)、1.70–1.56 (m、3H)、1.55–1.41 (m、1H)、0.88–0.77 (m、12H)、0.72 (t、J = 7.3 Hz、3H)。MS (ES): m/z = 472 [M+H]⁺。T_r = 2.31 分 (方法 C)。

【1618】

実施例 1131

(±)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸

【化 5 4 4】



密封バイアル内の、(±)-メチル 3-(5-アミノ-4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタノエート (1128 D、25.4 mg、0.07 mmol) / THF (1 ml) の均一混合物に、室温で、1-エトキシ-4-イソシアナトベンゼン (18 mg、0.11 mmol) を加えた。得られた混合物を、周囲温度で 18 時間

攪拌して、その後MeOH(0.5mL)、次いでLiOH(aq)(1M溶液、1.0mL、1.00mmol)で処理した。20時間後に、反応液を酢酸(0.06mL、1.05mmol)で処理した。混合物を、DMSOで希釈した後に、分取RPHPLC(MeCN/H₂Oグラジエント+10mM NH₄OAc)により精製して、実施例1131(26.6mg、72%収率)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.20(s、1H)、7.80(d、J=8.1Hz、1H)、7.63(s、1H)、7.33(d、J=8.8Hz、2H)、6.99(d、J=11.9Hz、1H)、6.85(d、J=8.7Hz、2H)、3.97(q、J=6.9Hz、2H)、3.18-3.10(m、1H)、2.70-2.58(m、4H)、2.56-2.54(m、2H)、1.69-1.59(m、3H)、1.53-1.42(m、1H)、1.30(t、J=6.9Hz、3H)、0.83(d、J=3.6Hz、12H)、0.72(t、J=7.1Hz、3H)。MS(ES): m/z=502 [M+H]⁺; Tr=2.18分(方法C)。

10

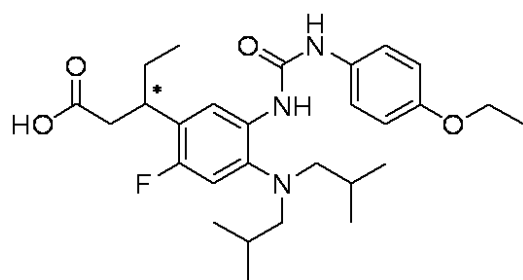
【1619】

実施例1132

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない)

【化545】

20



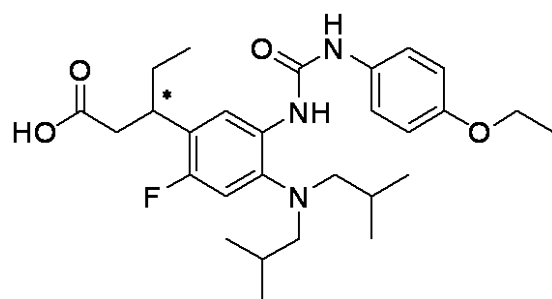
および

実施例1133

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

30

【化546】



40

ラセミ化合物混合物の実施例1131(±)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(26mg)を、キラルSFCにより精製した(85/15CO₂/MeOHの移動相、キラルAD25×3cm、5μmカラム、85mL/分、検出波長=220nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1)として特定された実施例1132(10.7mg)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.19(s、1H)、7.80(d、J=8.2Hz、1H)、7.62(s、1H)、7.33(d、J=8.8Hz、2H)

50

、6.99 (d、 $J=11.9$ Hz、1H)、6.85 (d、 $J=8.9$ Hz、2H)、3.97 (q、 $J=6.9$ Hz、2H)、3.20–3.09 (m、1H)、2.68–2.59 (m、4H)、2.58–2.54 (m、2H)、1.70–1.58 (m、3H)、1.54–1.43 (m、1H)、1.30 (t、 $J=6.9$ Hz、3H)、0.87–0.78 (m、12H)、0.73 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。MS (ES) : $m/z=502$ [M+H]⁺。T_r=2.18分 (方法C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー2) として特定された実施例1133 (11.0mg) を得た。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.19 (s、1H)、7.80 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.62 (s、1H)、7.33 (d、 $J=8.8$ Hz、2H)、6.99 (d、 $J=11.9$ Hz、1H)、6.85 (d、 $J=8.9$ Hz、2H)、3.97 (q、 $J=7.0$ Hz、2H)、3.19–3.09 (m、1H)、2.68–2.59 (m、4H)、2.59–2.53 (m、2H)、1.70–1.58 (m、3H)、1.54–1.42 (m、1H)、1.30 (t、 $J=6.9$ Hz、3H)、0.87–0.77 (m、12H)、0.73 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。MS (ES) : $m/z=502$ [M+H]⁺。T_r=2.18分 (方法C)。

10

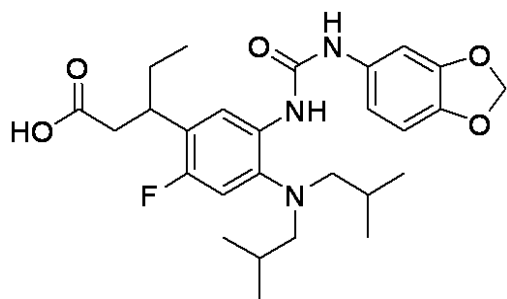
【1620】

実施例1134

(±)-3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸

20

【化547】



30

実施例1134 (27.9mg、77%収率) を、1-エトキシ-4-イソシアナトベンゼンの代わりに5-イソシアナト-ベンゾ[d][1,3]ジオキソール (18mg、0.11mmol) を使用することを除いて、実施例1131の合成のための方法と同じような方法に従って製造した。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.28 (s、1H)、7.78 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.64 (s、1H)、7.21–7.16 (m、1H)、6.99 (d、 $J=11.9$ Hz、1H)、6.86–6.80 (m、1H)、6.79–6.73 (m、1H)、5.96 (s、2H)、3.19–3.09 (m、1H)、2.69–2.59 (m、4H)、2.57–2.52 (m、2H)、1.69–1.59 (m、3H)、1.53–1.42 (m、1H)、0.85–0.80 (m、12H)、0.72 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。MS (ES) : $m/z=502$ [M+H]⁺ ; T_r=2.06分 (方法C)。

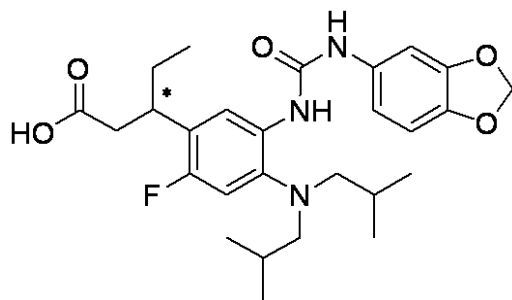
40

【1621】

実施例1135

3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない)

【化 5 4 8】

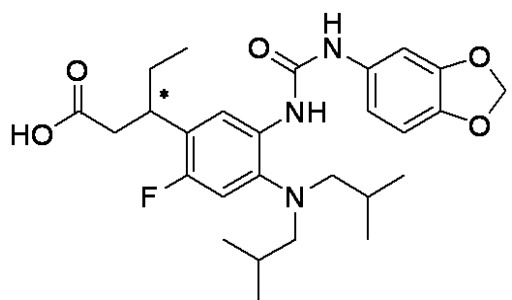


および

実施例 1 1 3 6

3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

【化 5 4 9】

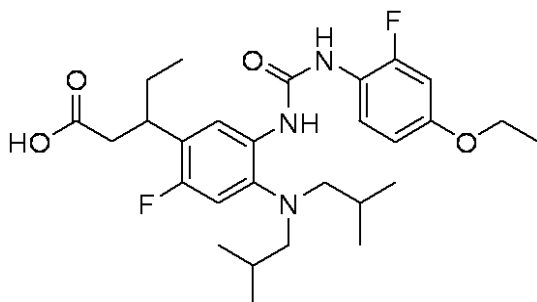


ラセミ混合物の実施例 1 1 3 4, (±)-3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(27mg)を、キラルSFCにより精製した(80/20 CO₂/MeOH 移動相、キラルAD-H 25×3cm、5μmカラム、100ml/分、検出波長=220nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1)として特定された実施例 1 1 3 5(10.8mg)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.28(s、1H)、7.77(d、J=8.1Hz、1H)、7.63(s、1H)、7.18(d、J=1.6Hz、1H)、6.99(d、J=11.9Hz、1H)、6.86-6.80(m、1H)、6.75(dd、J=8.3、1.7Hz、1H)、5.96(s、2H)、3.21-3.05(m、1H)、2.68-2.60(m、4H)、2.58-2.53(m、2H)、1.70-1.59(m、3H)、1.54-1.42(m、1H)、0.87-0.78(m、12H)、0.72(t、J=7.3Hz、3H)。MS(ES): m/z=502 [M+H]⁺; T_r=2.05分(方法C)。遅く溶出するフラクションの濃縮により、3-(5-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2)として特定された実施例 1 1 3 6(10.9mg)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.28(s、1H)、7.76(d、J=8.2Hz、1H)、7.63(s、1H)、7.17(d、J=1.8Hz、1H)、6.98(d、J=11.9Hz、1H)、6.87-6.80(m、1H)、6.75(dd、J=8.4、1.8Hz、1H)、5.95(s、2H)、3.19-3.09(m、1H)、2.67-2.59(m、4H)、2.58-2.52(m、2H)、1.69-1.56(m、3H)、1.53-1.40(m、1H)、0.86-0.77(m、12H)、0.72(t、J=7.3Hz、3H)。MS(ES): m/z=502 [M+H]⁺; T_r=2.05分(方法C)。

【1 6 2 2】

実施例 1 1 3 7

(±) - 3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 5 - (3 - (4 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 2 - フルオロフェニル) ペンタン酸
【化 5 5 0】



10

密封バイアル内において、(±) - メチル 3 - (5 - アミノ - 4 - (ジイソブチルアミノ) - 2 - フルオロフェニル) ペンタノエート (化合物 1 1 2 8 D、25.4 mg、0.07 mmol) / THF (1 ml) の均一混合物に、室温で、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (25 mg、0.12 mmol) を加えた。得られた混合物を、周囲温度で 1 時間攪拌した後に、4 - エトキシ - 2 - フルオロアニリン、HCl (41 mg、0.22 mmol) および TEA (0.10 ml、0.72 mmol) を加えた。混合物を、次いで 50 °C で 16 時間、その後室温で 2 時間攪拌した後に、MeOH (0.5 mL) を加えた。反応バイアルに、その後 LiOH (aq) (1 M 溶液、0.5 ml、0.50 mmol) を加えた。1.5 時間後に、反応を LiOH (aq) で処理して (1 M 溶液、0.5 ml、0.50 mmol)、20 時間攪拌して、その後酢酸 (0.06 mL、1.05 mmol) で処理した。混合物を、DMSO で希釈して、次いで分取 RPHPLC により精製して (MeCN / H₂O グラジエント + 10 mM NH₄OAc)、実施例 1 1 3 7 (22.6 mg、60% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.97 (s、1H)、7.80 (s、1H)、7.75 - 7.63 (m、2H)、6.96 (d、J = 11.9 Hz、1H)、6.86 (dd、J = 12.7、2.5 Hz、1H)、6.76 - 6.66 (m、1H)、4.00 (q、J = 6.9 Hz、2H)、3.19 - 3.06 (m、1H)、2.72 - 2.58 (m、4H)、2.54 - 2.51 (m、2H)、1.71 - 1.59 (m、3H)、1.54 - 1.40 (m、1H)、1.31 (t、J = 6.9 Hz、3H)、0.89 - 0.76 (m、12H)、0.72 (t、J = 7.3 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 520 [M+H]⁺; Tr = 2.25 分 (方法 C)。

20

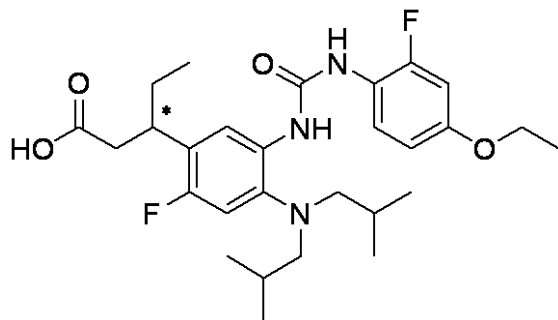
30

【1 6 2 3】

実施例 1 1 3 8

3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 5 - (3 - (4 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 2 - フルオロフェニル) ペンタン酸 (エナンチオマー 1、絶対立体化学は特定していない)

【化 5 5 1】



40

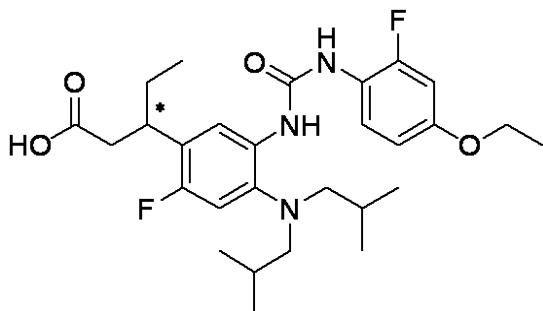
および

実施例 1 1 3 9

50

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

【化552】



10

ラセミ混合物の実施例1137, (±)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(22mg)を、キラルSFCにより精製した(85/15CO₂/MeOH 移動相、キラルAD-H 25×3cm、5μmカラム、100ml/分、検出波長=220nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1)として特定された実施例1138(9.1mg)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.97(s、1H)、7.80(s、1H)、7.75-7.63(m、2H)、6.97(d、J=11.9Hz、1H)、6.86(dd、J=12.8、2.6Hz、1H)、6.75-6.69(m、1H)、4.00(q、J=7.0Hz、2H)、3.22-3.06(m、1H)、2.69-2.60(m、4H)、2.58-2.53(m、2H)、1.70-1.58(m、3H)、1.52-1.41(m、1H)、1.31(t、J=6.9Hz、3H)、0.85-0.79(m、12H)、0.72(t、J=7.3Hz、3H)。MS(ES): m/z=520 [M+H]⁺。T_r=2.24分(方法C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-5-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-フルオロフェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2)として特定された実施例1139(7.6mg)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.97(s、1H)、7.80(s、1H)、7.75-7.63(m、2H)、6.97(d、J=11.9Hz、1H)、6.86(dd、J=12.7、2.6Hz、1H)、6.75-6.69(m、1H)、4.00(q、J=7.0Hz、2H)、3.19-3.09(m、1H)、2.70-2.60(m、4H)、2.57-2.53(m、2H)、1.70-1.58(m、3H)、1.52-1.42(m、1H)、1.31(t、J=6.9Hz、3H)、0.86-0.78(m、12H)、0.72(t、J=7.3Hz、3H)。MS(ES): m/z=520 [M+H]⁺。T_r=2.28分(方法C)。

20

30

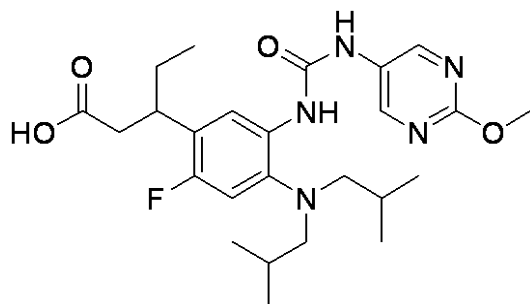
40

【1624】

実施例1140

(±)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 5 5 3】



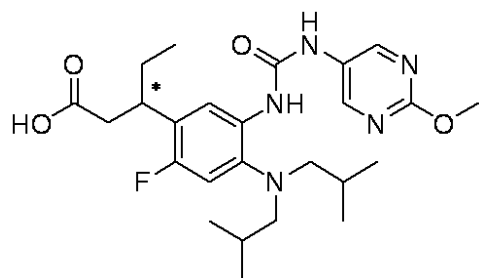
実施例 1140 (25.7 mg、73% 収率) を、4-エトキシ-2-フルオロアニリン、HCl の代りに 2-メトキシピリミジン-5-アミン (27.1 mg、0.22 mmol) を使用したことを除いて、実施例 1137 の合成のための方法と同じような方法に従って製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.55 (s、1H)、8.66 (s、2H)、7.85 (s、1H)、7.80 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.03 (d、J = 11.9 Hz、1H)、3.88 (s、3H)、3.20–3.08 (m、1H)、2.75–2.61 (m、4H)、2.58–2.54 (m、2H)、1.71–1.59 (m、3H)、1.54–1.41 (m、1H)、0.89–0.80 (m、12H)、0.72 (t、J = 7.3 Hz、3H)。MS (ES) : m/z = 490 [M+H]⁺ ; T_r = 1.82 分 (方法 C)。

【1625】

実施例 1141

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 1、絶対立体化学は特定していない)

【化 5 5 4】

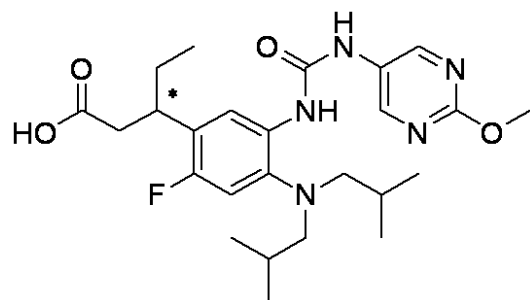


および

実施例 1142

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー 2、絶対立体化学は特定していない)

【化 5 5 5】



ラセミ混合物の実施例 1140、(±)-3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸 (25 mg) を、キラル SFC により精製した (90/10 CO₂/MeOH 移動相

、キラルAD-H 25×3 cm、5 μmカラム、100 ml/分、検出波長=220 nm)。適切なフラクション(先の溶出フラクション)の濃縮により、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(エナンチオマー1)として特定された実施例1141(8.8 mg)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.55(s、1H)、8.64(s、2H)、7.84(s、1H)、7.78(d、J=8.0 Hz、1H)、7.02(d、J=11.9 Hz、1H)、3.87(s、3H)、3.18-3.08(m、1H)、2.70-2.59(m、4H)、2.57-2.54(m、2H)、1.70-1.56(m、3H)、1.53-1.40(m、1H)、0.86-0.80(m、12H)、0.71(t、J=7.3 Hz、3H)。MS(ES): m/z = 490 [M+H]⁺; T_r=1.81分(方法C)。遅く溶出するフラクションの濃縮により、3-(4-(ジイソブチルアミノ)-2-フルオロ-5-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸(エナンチオマー2)として特定された実施例1142(9.3 mg)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.55(s、1H)、8.64(s、2H)、7.83(s、1H)、7.77(d、J=7.9 Hz、1H)、7.02(d、J=11.9 Hz、1H)、3.87(s、3H)、3.20-3.07(m、1H)、2.70-2.60(m、4H)、2.58-2.54(m、2H)、1.70-1.57(m、3H)、1.54-1.40(m、1H)、0.87-0.77(m、12H)、0.71(t、J=7.1 Hz、3H)。MS(ES): m/z = 490 [M+H]⁺; T_r=1.81分(方法C)。

10

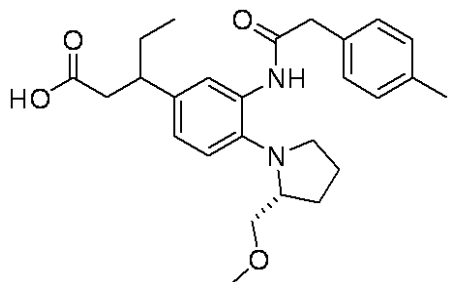
20

【1626】

実施例1143

(±)-3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸

【化556】



30

1143A. (R)-1-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン

密封バイアル内において、4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(0.35 ml、2.88 mmol)/無水NMP(0.2 mL)の均一混合物に、室温で、(R)-2-(メトキシメチル)ピロリジンに続いてTEA(0.44 mL、3.16 mmol)を加えた。バイアルを密封して、混合物を、100℃で17.5時間攪拌して、次いで室温に冷却した。粗製反応混合物を、ISCO Combiflash System上で精製した: REDISEP(登録商標)順相シリカフラッシュカラム(24 g)、検出波長=254 nm、実施時間=30分、移動相:(100%ヘキサンで5分、次いで20分にわたりヘキサン中で0-50% EtOAcのグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、(R)-1-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン(0.91 g、100%収率)を橙色の油状物として得た。NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 7.89(d、J=2.4 Hz、1H)、7.43(dd、J=9.2、2.4 Hz、1H)、7.01(d、J=9.3 Hz、1H)、4.04(dd、J=7.0、4.3 Hz、1H)、3.53-3.43(m、2H)、3.31-3.25(m、4H)、2.77-2.67(m、1H)、2.35-2.23(m、1H)、2.03-1.94(m、1H)、1.91-1.71(m、2H)。MS(ES): m

40

50

／ $z = 315$ $[M+H]^+$; $Tr = 1.07$ 分 (方法 A)。

【1627】

1143B. (R)-1-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン

密封フラスコ内で、DMSO (4 ml) 中の (R)-1-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (0.66 g、2.09 mmol)、5,5,5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン) (0.63 g、2.79 mmol) および酢酸カリウム (0.62 g、6.28 mmol) の混合物を、室温で、アルゴンで20分間パージして、その後 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 付加物 (0.08 g、0.11 mmol) を加えて、フラスコを密封して、反応液を、80℃で2時間加熱した。反応溶液を冷却して、混合物を、EtOAcおよび水の間に分配して、層を分離して、水層を、EtOAcで2回以上抽出した。これらの有機抽出物を、元々の有機層と合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させて ($MgSO_4$)、濾過して、真空中で濃縮して、油状物を得て、これを Isco Combiflash System 上で精製した：REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム (40 g)、検出波長 = 254 nm、実施時間 = 40 分。移動相：(100%ヘキサンで5分、次いで、30分にわたり、ヘキサン中で0-100% EtOAcのグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、(R)-1-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (0.73 g、100%収率) を、金橙色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、7.73 (dd、 $J = 8.6$ 、1.6 Hz、1H)、7.02 (d、 $J = 8.7$ Hz、1H)、4.11-4.05 (m、1H)、3.74 (s、4H)、3.58 (dd、 $J = 9.8$ 、3.7 Hz、1H)、3.49 (d、 $J = 6.1$ Hz、1H)、3.30 (s、3H)、3.27 (dd、 $J = 9.7$ 、6.5 Hz、1H)、2.82-2.73 (m、1H)、2.36-2.23 (m、1H)、2.03-1.68 (m、3H)、1.01 (s、6H)。予測生成物は、酸性MS条件下にて、対応するボロン酸として出現した：MS (ES) : $m/z = 281$ $[M+H]^+$; $Tr = 0.77$ 分 (方法 A)。

【1628】

1143C. メチル 3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート (ジアステレオマーの混合物)

密封管内で、(R)-1-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (0.73 g、2.09 mmol) / 無水ジオキサン (4 ml) の均一混合物に、周囲温度で、(E)-メチルペンタ-2-エノエート (0.72 g、6.28 mmol) に続いて NaOH (aq) (1 M 溶液、1.9 ml、1.90 mmol) を加えた。得られた混合物を、連続的に排気して、次いで3サイクル全てを窒素でパージして、その後クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー (0.052 g、0.11 mmol) を加えた。得られた混合物を、再度連続的に排気して、次いで3サイクルの全てを窒素でパージして、管にふたをして、反応液を50℃に温めた。18時間後に、反応を室温に冷却して、次いで酢酸 (0.12 ml、2.09 mmol) でクエンチして、5分間攪拌して、EtOAcおよび水の間で分液処理した。この層を分離して、水層をEtOAcで再度抽出した。有機抽出物を合わせて、水で2回、次いでブラインで1回洗浄し、真空中で濃縮して、油状物を得た。粗生成物を Isco Combiflash System 上で精製した：REDISEP (登録商標) 順相シリカフラッシュカラム (40 g)、検出波長 = 254 nm、実施時間 = 25 分、流速 = 40 ml / 分。移動相：(100%ヘキサンで5分、次いで15分、0-100% EtOAc / ヘキサンのグラジエント)。適切なフラクションの濃縮により、ジアステレオマー混合物 (0.56 g、76%収率) として表題化合物を橙色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d、 $J = 2.2$ Hz、1H)、7.21 (dd、 $J = 8.7$ 、2.2 Hz、1H)、7.03 (

d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、1H)、4.03 (dd、 $J = 7.4$ 、3.7 Hz、1H)、3.61 (s、3H)、3.59–3.53 (m、1H)、3.53–3.44 (m、1H)、3.30 (s、3H)、3.28–3.20 (m、1H)、3.02–2.91 (m、1H)、2.75–2.68 (m、1H)、2.67–2.59 (m、1H)、2.57–2.48 (m、1H)、2.34–2.25 (m、1H)、2.01–1.92 (m、1H)、1.86–1.76 (m、1H)、1.72–1.64 (m、1H)、1.62–1.51 (m、2H)、0.84–0.78 (m、3H)。MS (ES) : $m/z = 351 [M+H]^+$; Tr = 1.04 分 (方法A)。

【1629】

1143D. メチル 3-(3-アミノ-4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート (ジアステレオマーの混合物)

密封した水素攪拌用フラスコに、ジアステレオマー混合物のメチル 3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)-ピロリジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート (1143C、0.56 g、1.59 mmol) および 10%パラジウム炭素 (0.17 g、0.16 mmol) を入れて、窒素流下にて、EtOAc (10 ml) を注意深く加えた。得られた混合物を連続的に排気して、次いで窒素でパージした後に、フラスコを 40 psi の水素で加圧して、周囲温度で攪拌した。3 時間後に、フラスコを連続的に排気して、次いで窒素で 3 回パージして、その後反応混合物をセライト (登録商標) パッドに通して濾過し、これを次いで EtOAc で完全にすすいだ。濾液を合わせて、真空中で濃縮して、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得て (445.6 mg、87% 収率)、これを更なる精製をせずに使用した。 ^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.00 (d、 $J = 7.8 \text{ Hz}$ 、1H)、6.57–6.50 (m、2H)、4.12 (br. s.、2H)、3.60 (s、3H)、3.55–3.45 (m、1H)、3.40–3.33 (m、1H)、3.31–3.27 (m、1H)、3.26 (s、3H)、3.15–3.07 (m、1H)、2.90–2.82 (m、1H)、2.79–2.71 (m、1H)、2.59–2.52 (m、2H)、2.14 (s、1H)、1.95–1.84 (m、2H)、1.83–1.73 (m、1H)、1.68–1.58 (m、1H)、1.58–1.52 (m、1H)、0.79 (t、 $J = 7.3 \text{ Hz}$ 、3H)。MS (ES) : $m/z = 321 [M+H]^+$; Tr = 0.68 分 (方法A)。

【1630】

実施例 1143. 3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸 (ジアステレオマーの混合物)

密封バイアル内で、メチル 3-(3-アミノ-4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート (1143D、0.05 g、0.15 mmol) / 無水 THF (1.0 ml) のジアステレオマー混合物に、周囲温度で、2-(p-トリル)酢酸 (0.03 g、0.19 mmol) に続いて BOP (0.08 g、0.19 mmol) および TEA (0.1 mL、0.72 mmol) を加えた。バイアルを閉めて、混合物を、周囲温度で 42 時間攪拌して、その後 MeOH (0.5 mL)、次いで NaOH (aq) (1 M 溶液、0.8 mL、0.80 mmol) を加えた。混合物を、周囲温度で 18 時間攪拌して、その後酢酸で処理した (BDH pH 0~14 試験紙で pH 5~6 まで)。混合物を、EtOAc およびブラインとの間で分液処理した。この層を分離して、水層を EtOAc でもう一回抽出した。有機抽出物を合わせて、真空中で濃縮して、残渣を得て、これを DMF で希釈して、次いで分取 RPHPLC により精製して (MeCN/H₂O グラジエント + 10 mM NH₄OAc)、実施例 1143 (53 mg; 77% 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.82 (s、1H)、7.99 (s、1H)、7.28–7.24 (m、2H)、7.22–7.19 (m、2H)、7.13 (d、 $J = 8.2 \text{ Hz}$ 、1H)、6.85 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、1H)、3.65 (s、2H)、3.45–3.33 (m、1H)、3.07 (s、3H)、2.91–2.62 (m、4H)、2.58–2.52 (m、1H)、2.40–

10

20

30

40

50

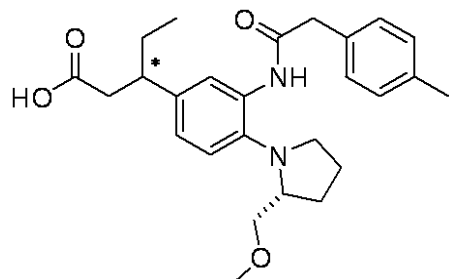
2.36 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、2.00–1.91 (m, 1H)、1.77–1.68 (m, 1H)、1.65–1.55 (m, 2H)、1.50–1.40 (m, 2H)、1.24–1.21 (m, 1H)、0.69 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS (ES): $m/z=439$ $[M+H]^+$; $T_r=1.86$ 分 (方法C)。

【1631】

実施例 1144

3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー1、絶対立体化学は特定していない)

【化557】

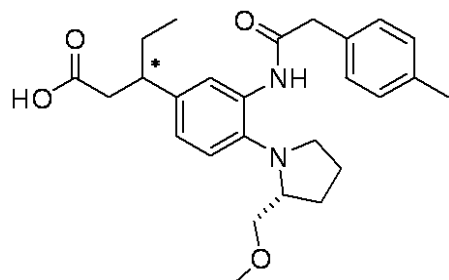


および

実施例 1145

3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー2、絶対立体化学は特定していない)

【化558】



ジアステレオマー混合物の実施例 1143 である 3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸 (35 mg) を、キラル SFC により精製した (85/15 CO₂/IPA 移動相、キラル AS 25×3 cm、5 μm カラム、85 ml/分、検出波長=220 nm)。適切なフラクション (先の溶出フラクション) の濃縮により、3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチオマー1) として特定した実施例 1144 (17.6 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.29–7.24 (m, 2H)、7.24–7.18 (m, 2H)、7.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、3.66 (s, 2H)、3.54–3.24 (m, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.93–2.66 (m, 4H)、2.60–2.55 (m, 1H)、2.42–2.35 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、2.01–1.91 (m, 1H)、1.78–1.67 (m, 1H)、1.67–1.55 (m, 2H)、1.51–1.39 (m, 2H)、1.27–1.20 (m, 1H)、0.69 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。MS (ES): $m/z=439$ $[M+H]^+$; $T_r=1.75$ 分 (方法C)。遅く溶出するフラクションを濃縮して、3-(4-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)ペンタン酸 (エナンチ

10

20

30

40

50

オマー 2) として特定した実施例 1145 (17.2 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s、1H)、7.99 (s、1H)、7.30–7.24 (m、2H)、7.24–7.18 (m、2H)、7.13 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、6.85 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、3.66 (s、2H)、3.52–3.24 (m、1H)、3.07 (s、3H)、2.91–2.67 (m、4H)、2.58–2.55 (m、1H)、2.40–2.33 (m、1H)、2.31 (s、3H)、2.01–1.91 (m、1H)、1.78–1.69 (m、1H)、1.65–1.57 (m、2H)、1.49–1.40 (m、2H)、1.26–1.19 (m、1H)、0.69 (t、 $J=7.3$ Hz、3H)。MS (ES) : $m/z = 439$ [M+H] $^+$ 。T_r = 1.75 分 (方法 C)。

10

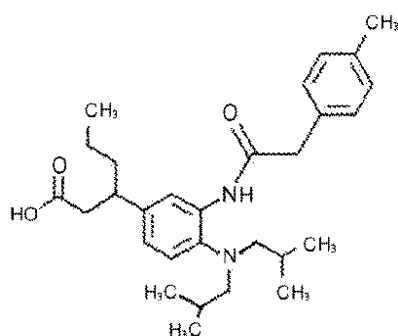
【1632】

実施例 1146

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 1146 エナンチオマー 1 : 3-(4-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)-4-メチルペンタン酸

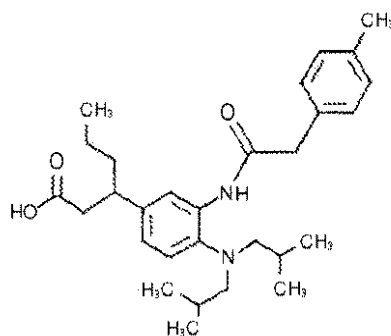
【化559】



20

実施例 1146 エナンチオマー 2 : 3-(4-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)-4-メチルペンタン酸

【化560】



30

1146 A (+/-) -メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-ニトロフェニル)ヘキサノエート

反応バイアルに、4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-N,N-ジイソブチル-2-ニトロアニリン (337 mg、0.930 mmol) (WO14/150677) を入れた。この物質を、乾燥ジオキサン (3 ml) に溶解した。次いで、(E)-メチルヘキサ-2-エノエート (358 mg、2.79 mmol) および水酸化ナトリウム (1 N 溶液、837 μ l、0.837 mmol) を加えた。バイアルを、真空/窒素パージの 3 サイクルに付した。クロロ (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (22.93 mg、0.047 mmol) を加えて、真空/窒素パージを繰り返した。次いで、反応を 50 $^{\circ}\text{C}$ に温めて、終夜攪拌した。反応溶液を冷却し

40

50

て、次いで酢酸（47.9 μ l、0.837 mmol）でクエンチして、フラッシュシリカゲルカラムに供した。カラムを、25%エーテル／ヘキサンで溶出した。クロマトグラフィーにより、部分的な分離しか達成されなかった。この物質を、0～25%酢酸エチル／ヘキサンで溶出する80 g Iscoシリカゲルカラムで更に精製した。適切なフラクションの蒸発を、メチル 3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-ニトロフェニル）ヘキサノエート（226 mg、0.597 mmol、64.2%収率）を橙色の油状物として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） δ 7.53（d、*J* = 2.1 Hz、1H）、7.41–7.32（m、1H）、7.30–7.25（m、1H）、3.49（s、3H）、3.07–2.94（m、1H）、2.84（d、*J* = 7.2 Hz、4H）、2.67（dd、*J* = 15.4、6.6 Hz、1H）、2.61–2.53（m、1H）、1.78（dq_uin、*J* = 13.4、6.7 Hz、2H）、1.62–1.45（m、2H）、1.21–1.00（m、2H）、0.82（t、*J* = 7.2 Hz、3H）、0.78（d、*J* = 6.5 Hz、12H）。

【1633】

1146 B.（+／-）-メチル 3-（3-アミノ-4-（ジイソブチルアミノ）フェニル）ヘキサノエート

パールボトルを、メチル 3-（4-（ジイソブチルアミノ）-3-ニトロフェニル）ヘキサノエート（226 mg、0.597 mmol）／酢酸エチル（15 ml）に入れた。10% Pd/C（77 mg）を加えて、ボトルを、43 psi 水素で加圧した。反応2時間後に、LCMSによる分析により、目的の生成物への十分な変換が示された。反応液を、シリンジフィルターに通して、蒸発させた。このジアミンは、空気に暴露されると直ぐに暗色となるため、さらなる特徴分析をせずに直ぐにアシル化に付した。

【1634】

1146 C（+／-）-3-（4-（tert-ブチル（メチル）アミノ）-3-（2-（p-トリル）アセトアミド）フェニル）-4-メチルペンタン酸

反応バイアルに、メチル 3-（3-アミノ-4-（ジイソブチルアミノ）フェニル）ヘキサノエート（42 mg、0.121 mmol）／THF（1 ml）を入れた。2-（p-トリル）酢酸（21.72 mg、0.145 mmol）、続いてトリエチルアミン（50 μ L、0.362 mmol）およびBOP（64 mg、0.145 mmol）を加えた。反応液を、メタノール（0.3 mL）を加えた時に2日間攪拌した。1 Nの水酸化ナトリウム溶液（724 μ l、0.724 mmol）を加えた。次いで、反応液を終夜攪拌した。反応液を、酢酸（41.4 μ l、0.724 mmol）で中和した。反応液を、窒素流下にて濃縮して、DMF（1.7 mL）に再溶解した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり60–100%B、次いで100%Bで7分間保持；流速：20 ml／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、（+／-）-3-（4-（tert-ブチル（メチル）アミノ）-3-（2-（p-トリル）アセトアミド）フェニル）-4-メチルペンタン酸を得た。この物質を、キラル分割に直接用いた。

【1635】

実施例 1146 エナンチオマー1およびエナンチオマー2

ラセミ化合物実施例 1146 Cのキラル分割を、下記条件で行ない：（Berger SFC MGI I、カラム：AS 25×3 cm ID、5 μ m、流速：85.0 mL／分、移動相：92／8 CO₂／MeOH）、エナンチオマー1（14.9 mg）およびエナンチオマー2（15.5 mg）を得た。

実施例 1146 エナンチオマー1：MS（ES）：*m/z* = 467 [M+H]⁺；*T_r* = 2.39分；LCMS（方法C）。¹H NMR（500 MHz、DMSO-*d*₆） δ 8.74（s、1H）、8.13（s、1H）、7.27–7.09（m、5H）、6.88（br d、*J* = 7.8 Hz、1H）、3.65（s、2H）、2.90（br d、

10

20

30

40

50

$J = 7.0 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 2.49 (b r d、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、 4 H)、 $2.44 - 2.33$ (m、 1 H)、 2.28 (s、 3 H)、 $1.62 - 1.38$ (m、 4 H)、 $1.17 - 0.99$ (m、 2 H)、 $0.84 - 0.72$ (m、 15 H) (恐らく DMSO 下では不明瞭なピーク)。

実施例 1146 エナンチオマー 2 : MS (ES) : $m/z = 467$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 $T_r = 2.39$ 分 (方法 C)。 ^1H NMR (500 MHz 、DMSO- d_6) δ 8.74 (s、 1 H)、 8.13 (s、 1 H)、 $7.40 - 7.08$ (m、 5 H)、 6.88 (b r d、 $J = 7.9 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 3.65 (s、 2 H)、 $3.05 - 2.81$ (m、 1 H)、 2.49 (b r d、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、 4 H)、 $2.43 - 2.35$ (m、 1 H)、 2.28 (s、 3 H)、 $1.61 - 1.39$ (m、 4 H)、 $1.16 - 0.99$ (m、 2 H)、 $0.87 - 0.72$ (m、 15 H) (恐らく DMSO の下では不明瞭なピーク)。

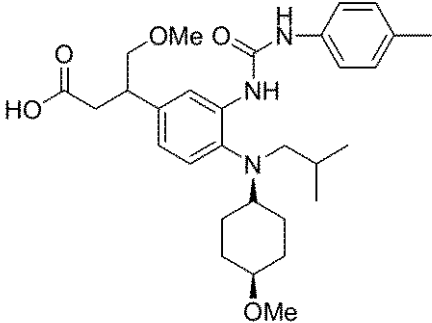
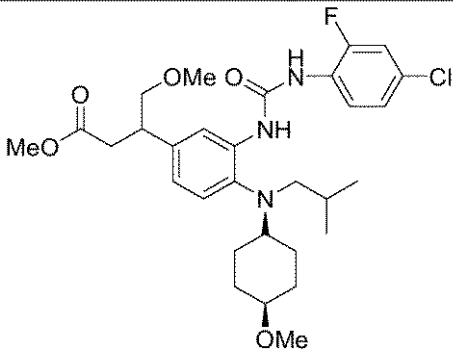
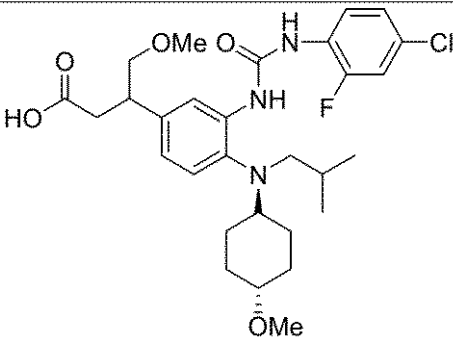
10

【1636】

表 1

以下の化合物を、製造例 1004 C-トランスまたは製造例 1004 C-シスを用いて、実施例 1004 に記載した方法によって得た。

【表 2 2 5】

実施例 番号	構造および名称	T _r (m i n)	[M+H] ⁺	立体化学
1 1 4 7	 3-(4-(イソブチル((1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸	1. 8 3 2 B	5 2 6. 2 5	ラセミ体
1 1 4 8	 メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル((1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート	2. 5 4 2 B	5 7 8. 2 0	ラセミ体
1 1 4 9	 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル((1s, 4s)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸	1. 8 5 2 B	5 6 4. 2 5	ラセミ体

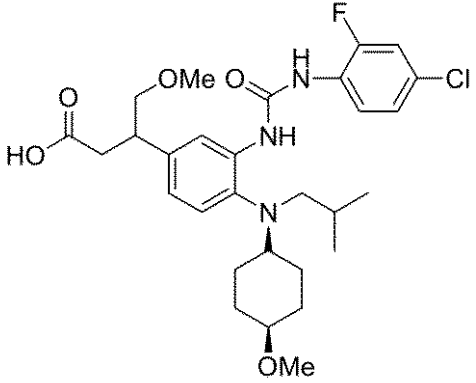
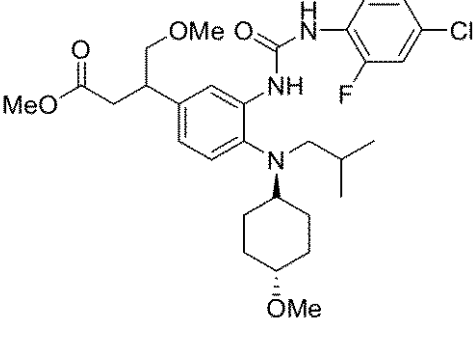
10

20

30

40

【表 2 2 6】

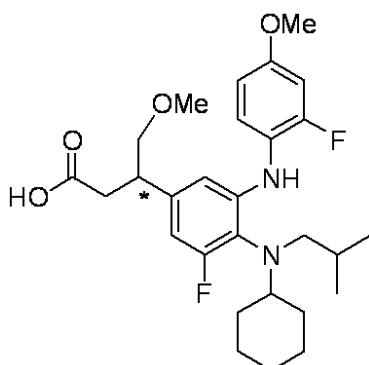
実施例 番号	構造および名称	T _r (min)	[M+H] ⁺	立体化学
1150	 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸	1.914 B	564.20	ラセミ体
1151	 メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート	2.523 B	578.25	ラセミ体

【1637】

実施例 1152

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-フルオロ-5-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 5 6 1】



1152A エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2

化合物 986A (+/-メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタノエート)のキラル分割を、下記の方法に従って SFC 分取クロマトグラフィーにより行ない：(CO₂/MeOH w 0.1% NH₄OH (90/10) 移動相、Lux Cellulose-4 (3×25 cm 5 μm) カラム、160 ml/分、検出波長=220 nm)、下記エナンチオマーを得た：

1152A エナンチオマー 1；T_r=2.27 分(ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)、LCMS：M+H=395.7 (T_r=1.23 分)(方法 A)。

1152A エナンチオマー 2；T_r=2.52 分(ホモキラル、絶対立体化学は決定しなかった)、LCMS：M+H=395.7 (T_r=1.23 分)(方法 A)。

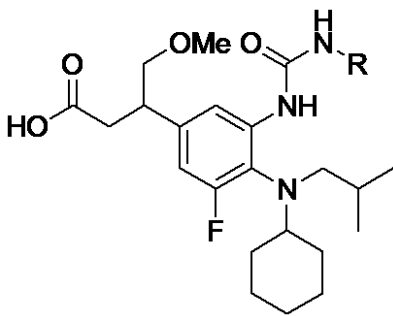
10

【1638】

表 1

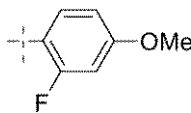
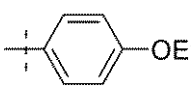
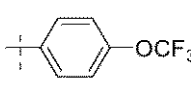
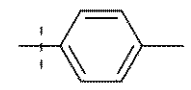
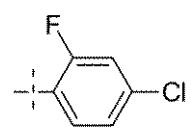
以下の化合物を、下記の表 1 に示した通りに、1152A エナンチオマー 1 またはエナンチオマー 2 を用いて、実施例 951 の製造のために記載した方法によって製造した。

【化 562】



20

【表 2 2 7】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n)	[M+H] ⁺	立体 化学	使用した 1 1 5 2 エナンチ オマー
1 1 5 2	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3-フルオロ-5- (3- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 0 1 1 B	5 4 8. 2 9	ホモ キラル	2
1 1 5 3	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3- (3- (4-エトキシフェニル) ウレイド) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 0 8 7 B	5 4 4. 3 0	ホモ キラル	1
1 1 5 4	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3-フルオロ-5- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 2 4 2 B	5 8 4. 2 5	ホモ キラル	1
1 1 5 5	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3-フルオロ-5- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 1 3 3 B	5 1 4. 2 5	ホモ キラル	1
1 1 5 6	3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) -4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 1 8 7 B	5 5 2. 2 0	ホモ キラル	1

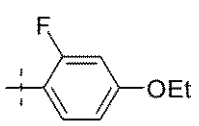
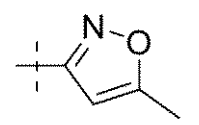
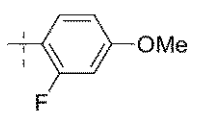
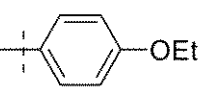
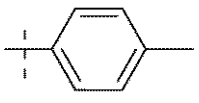
10

20

30

40

【表 2 2 8】

実施例 番号	名称	R	T _r (m i n)	[M+H] ⁺	立体 化学	使用した 1 1 5 2 エナンチ オマー
1 1 5 7	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		2. 1 6 2 B	5 6 2. 3 0	ホモ キラル	1
1 1 5 8	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-フルオロ-5-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		2. 4 1 1 B	5 0 5. 2 8	ホモ キラル	1
1 1 5 9	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-フルオロ-5-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		2. 0 4 0 B	5 4 9. 2 0	ホモ キラル	1
1 1 6 0	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		2. 1 7 2 B	5 4 4. 3 2	ホモ キラル	2
1 1 6 1	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		2. 1 8 6 B	5 1 4. 3 1	ホモ キラル	2

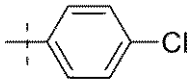
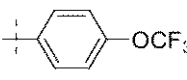
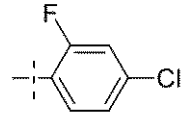
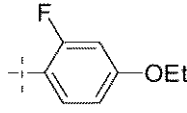
10

20

30

40

【表 2 2 9】

実施例 番号	名称	R	T _r (min)	[M+H] ⁺	立体 化学	使用した 1152 エナンチ オマー
1162	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		2.1 45 B	534.2 5	ホモ キラ ル	1
1163	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-フルオロ-5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		2.3 43 B	584.2 7	ホモ キラ ル	2
1164	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		2.2 48 B	552.2 4	ホモキラ ル	2
1165	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		2.1 24 B	562.3 1	ホモキラ ル	2
1166	3-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸		2.5 46 B	534.2 5	ホモキラ ル	2

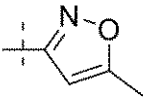
10

20

30

40

【表 2 3 0】

実施例 番号	名称	R	T _r (min)	[M+H] ⁺	立体 化学	使用した 1152 エナンチ オマー
1167	3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-フルオロ-5-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.9 53B	505.2 5	ホモ キラル	2

10

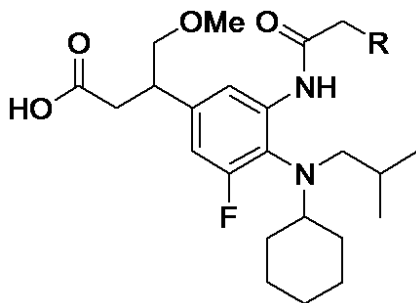
【1639】

表 2

以下の化合物を、下記の表 2 に示した通りに、1152A エナンチオマー 1 またはエナンチオマー 2 を用いて、実施例 950 の製造のために記載した方法によって製造した（絶対立体化学は未確認）。

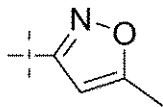
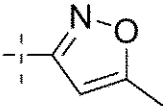
20

【化 5 6 3】



30

【表 2 3 1】

実施例番号	名称	R	T _r (m i n)	[M+H] ⁺	立体化学	使用した 1 1 5 2 エナンチオマー
1 1 6 8	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3- (2- (4-エトキシフェニル) アセトアミド) - 5-フルオロフェニル) - 4-メトキシブタン酸		2. 2 5 4 B	5 4 3. 3 0	ホモ キラル	1
1 1 6 9	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3-フルオロ-5- (2- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アセトアミド) フェニル) - 4-メトキシブタン酸		1. 9 5 0 B	5 0 4. 2 9	ホモ キラル	1
1 1 7 0	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3-フルオロ-5- (2- (p-トリル) アセトアミド) フェニル) - 4-メトキシブタン酸		2. 3 2 4 B	5 1 3. 3 0	ホモ キラル	1
1 1 7 1	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3-フルオロ-5- (3- (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) ウレイド) フェニル) - 4-メトキシブタン酸		1. 9 5 2 B	5 0 5. 2 8	ホモ キラル	2

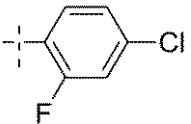
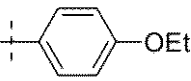
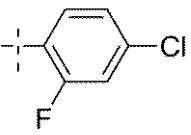
10

20

30

40

【表 2 3 2】

実施例番号	名称	R	T _r (min)	[M+H] ⁺	立体化学	使用した 1 1 5 2 エナンチオマー
1 1 7 2	3- (3- (2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) アセトアミド) -4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 3 5 4 B	5 5 1. 2 5	ホモキラル	2
1 1 7 3	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3- (2- (4-エトキシフェニル) アセトアミド) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 2 6 1 B	5 4 3. 3 0	ホモキラル	2
1 1 7 4	3- (4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -3-フルオロ-5- (2- (p-トリル) アセトアミド) フェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 3 3 2 B	5 1 3. 3 0	ホモキラル	2
1 1 7 5	3- (3- (2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) アセトアミド) -4- (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) -5-フルオロフェニル) -4-メトキシブタン酸		2. 3 5 4 B	5 5 1. 2 5	ホモキラル	1

10

20

30

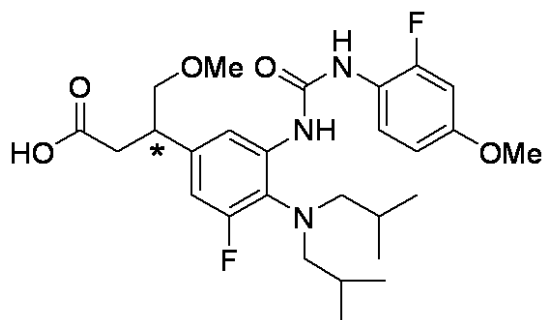
40

【1 6 4 0】

実施例 1 1 7 6

3- (4- (ジイソブチルアミノ) -3-フルオロ-5- (3- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸

【化 5 6 4】



10

1176A. 4-ブromo-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン

5-ブromo-1, 2-ジフルオロ-3-ニトロベンゼン (1. 5190 g、6. 38 mmol) およびジイソブチルアミン (3. 33 ml、19. 15 mmol) の水分を含まない溶液を、密封管内で130℃で1時間加熱した。反応液を、エーテルで希釈して、5% AcOHで洗浄した。水層を、エーテル (3 x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過して、濃縮して、1176A (2. 22 g、6. 07 mmol、95%収率) を赤橙色の油状物として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 347. 2

【1641】

1176B. 4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン

DMSO (9. 57 ml) 中の酢酸カリウム (1. 882 g、19. 18 mmol)、5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (1. 877 g、8. 31 mmol) および4-ブromo-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン (2. 22 g、6. 39 mmol) の懸濁液を、N₂で10分間脱気して、次いでPdCl₂ (dppf) (0. 140 g、0. 192 mmol) で処理した。反応液を、更に10分間N₂でパージした。反応液を、80℃で終夜加熱して、次いで室温に冷却した。反応液を、H₂Oでクエンチして、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせて、水 (1 x) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、黒色の残渣を得た。粗製物質を、最小量のCH₂Cl₂に溶解して、クロマトグラフィーに付した。ISCO機器 (80 g カラム、60 ml / 分、20分にわたりヘキサン中で0-20% EtOAc; Tr = 10分) を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによる粗製物質の精製により、1176B (1. 358 g、3. 57 mmol、55. 9%収率) を橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 313. 1 (ボロン酸)。

20

30

【1642】

1176C. メチル 3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

ジオキサン (7. 38 ml) 中の4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-フルオロ-N, N-ジイソブチル-6-ニトロアニリン (0. 561 g、1. 475 mmol) の溶液に、(E)-メチル 4-メトキシブタ-2-エノエート (0. 580 ml、4. 43 mmol) に続いて水酸化ナトリウム (1. 328 ml、1. 328 mmol) を加えた。反応液を排気して、窒素で1回再充填した。この溶液に、クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0. 036 g、0. 074 mmol) を加えて、得られた溶液を排気して、窒素で3回再充填した。反応液を50℃で2. 5時間加熱した (2:50 pmに開始)。反応液を酢酸 (0. 076 ml、1. 328 mmol) でクエンチして、EtOAcおよび水との間で分液処理した。水層を、EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。粗製物質を、別のロットと併せて、最小量のCH₂Cl₂に溶解して、クロマトグラフィーに付した。ISCO機器 (80 g カラム、6

40

50

0 ml / 分、22 分にわたり 0 – 20 % EtOAc / ヘキサン ; Tr = 13 分) を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによる粗製物質の精製により、1176C (0.327 g、0.780 mmol、52.9 % 収率) を橙色の残渣として得た。ESI MS (M + H)⁺ = 399.4。

【1643】

1176D エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2. メチル 3 – (3 – アミノ – 4 – (ジイソブチルアミノ) – 5 – フルオロフェニル) – 4 – メトキシブタノエート (絶対立体化学は決定しなかった)

メチル 3 – (4 – (ジイソブチルアミノ) – 3 – フルオロ – 5 – ニトロフェニル) – 4 – メトキシブタノエート (0.753 g、1.890 mmol) / 酢酸エチル (9.45 ml) の溶液に、Pd / C (0.201 g、0.189 mmol) を加えた。反応液を、H₂ バルーン下に静置して、室温で 2 時間攪拌した。反応液を、セライト (登録商標) に通して濾過して、フィルターケーキを EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮して、橙色の残渣を得た。約 623 mg のラセミ化合物を分割した。ラセミ化合物を、以下の条件を用いて分取 SFC により精製した：カラム：Lux セルロース – 4、25 × 3 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：87 / 13 CO₂ / IPA + 0.1 % NH₄ OH；検出波長：220 nm；流速：85 ml / 分。フラクション (「ピーク 1」T_r = 1.83 分および「ピーク 2」T_r = 2.39 分；分析条件：カラム：Lux セルロース – 4、25 × 0.46 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：85 / 15 CO₂ / IPA + 0.1 % NH₄ OH) を IPA に集めた。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、99.6 % 以上であると算出された。

エナンチオマー 1：266 mg、第一溶出エナンチオマーの 38 %。ESI MS (M + H)⁺ = 369.3。

エナンチオマー 2：259 mg、第二溶出エナンチオマーの 37 %。ESI MS (M + H)⁺ = 369.3。

【1644】

実施例 1176. 3 – (4 – (ジイソブチルアミノ) – 3 – フルオロ – 5 – (3 – (2 – フルオロ – 4 – メトキシフェニル) ウレイド) フェニル) – 4 – メトキシブタン酸

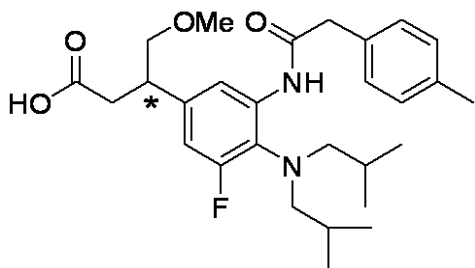
1176D エナンチオマー 1 (15.4 mg、0.042 mmol) / THF (209 μl) の溶液に、室温で、クロロギ酸 4 – ニトロフェニル (8.85 mg、0.044 mmol) を加えた。3 時間後に、2 – フルオロ – 4 – メトキシアニリン (17.70 mg、0.125 mmol) および トリエチルアミン (17.48 μl、0.125 mmol) を加えた。反応液を、50 °C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 ml) および 1 M 水酸化リチウム溶液 (418 μl、0.418 mmol) を加えた。この反応液を、50 °C で 1 時間加熱した。反応液を、1 N HCl (0.3 mL) を用いて pH 6 に調整して、次いで EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 30 – 70 % B、次いで 100 % B で 3 分間保持；流速：20 ml / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例 1176 (17.7 mg、81 %) を得た。ESI MS (M + H)⁺ = 522.4。HPLC ピーク T_r = 1.964 分。純度 = 100 %。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1645】

実施例 1177

3 – (4 – (ジイソブチルアミノ) – 3 – フルオロ – 5 – (2 – (p – トリル) アセトアミド) フェニル) – 4 – メトキシブタン酸

【化 5 6 5】



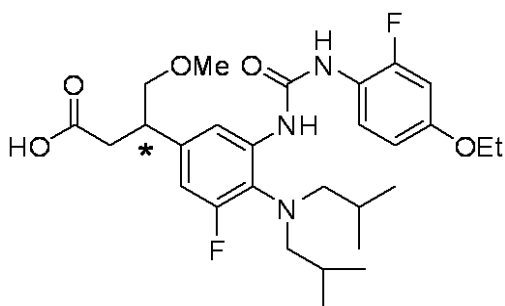
1176D エナンチオマー 1 (17.4 mg、0.047 mmol) / THF (337 μ L) の溶液に、室温で、2-(p-トリル) 酢酸 (21.27 mg、0.142 mmol)、続いて 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (27.2 mg、0.142 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (19.14 mg、0.142 mmol) および ヒューニッヒ塩基 (33.0 μ L、0.189 mmol) を加えた。反応液を、室温で 16 時間攪拌した。この反応液に、MeOH (135 μ L) および 水酸化リチウム (472 μ L、0.472 mmol) を加えた。反応液を、50 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱して、次いで室温に冷却した。反応液を、1N HCl (0.5 mL) を用いて pH 6 に調整して、次いで EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり 20 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例 1177 (3.4 mg、14 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 487.4。HPLC ピーク T_r = 2.278 分。純度 = 96 %。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1646】

実施例 1178

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 5 6 6】



1176D エナンチオマー 1 (15.7 mg、0.043 mmol) / THF (213 μ L) の溶液に、室温で、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (9.02 mg、0.045 mmol) を加えた。3 時間後に、4-エトキシ-2-フルオロアニリン、HCl (24.49 mg、0.128 mmol) および トリエチルアミン (23.75 μ L、0.170 mmol) を加えた。この反応液を、50 $^{\circ}$ C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および 1M 水酸化リチウム溶液 (426 μ L、0.426 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で 1 時間加熱した。反応液を、1N HCl (0.3 mL) を用いて pH 6 に調整して、次いで EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を、EtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製し

た：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；グラジエント：2 0 分にわたり 4 0 - 8 0 % B、次いで 1 0 0 % B で 3 分間保持；流速：2 0 m L / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例 1 1 7 8 (1 5. 1 m g、6 4 %) を得た。E S I M S (M + H)⁺ = 5 3 6. 4。H P L C ピーク T_r = 2. 0 8 2 分。純度 = 9 7 %。H P L C 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

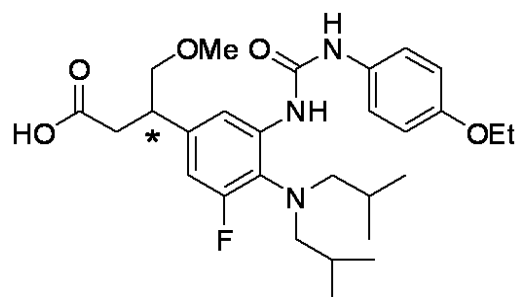
【1 6 4 7】

実施例 1 1 7 9

3 - (4 - (ジイソブチルアミノ) - 3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイド) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシブタン酸

10

【化 5 6 7】



20

1 1 7 6 D エナンチオマー 1 (1 5. 5 m g、0. 0 4 2 m m o l) / T H F (2 1 0 μ l) の溶液に、室温で、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (8. 9 0 m g、0. 0 4 4 m m o l) を加えた。3 時間後に、4 - エトキシアニリン (1 6. 2 5 μ l、0. 1 2 6 m m o l) およびトリエチルアミン (1 7. 5 9 μ l、0. 1 2 6 m m o l) を加えた。この反応液を、5 0 °C で終夜加熱した。この反応液に、M e O H (0. 1 5 m l) および 1 M 水酸化リチウム溶液 (4 2 1 μ L、0. 4 2 1 m m o l) を加えた。反応を 5 0 °C で 1 時間加熱した。反応液を、1 N H C l (0. 3 m L) を用いて p H 6 に調整して、次いで E t O A c で希釈した。層を分離した。水層を、E t O A c (2 x) で抽出した。有機層を合わせて、N a₂ S O₄ 上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、褐色残渣を得た。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 L C / M S により精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；グラジエント：2 0 分にわたり 3 5 - 1 0 0 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流速：2 0 m l / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させて、実施例 1 1 7 9 (1 4. 6 m g、6 6 %) を得た。E S I M S (M + H)⁺ = 5 1 8. 4。H P L C ピーク T_r = 2. 1 5 4 分。純度 = 9 9 %。H P L C 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

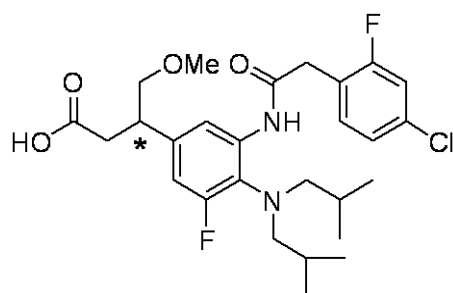
【1 6 4 8】

実施例 1 1 8 0

3 - (3 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アセトアミド) - 4 - (ジイソブチルアミノ) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシブタン酸

40

【化 5 6 8】



50

1176Dエナンチオマー1 (18.5 mg、0.050 mmol) のTHF (359 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸 (28.4 mg、0.151 mmol)、次いで1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (28.9 mg、0.151 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20.35 mg、0.151 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (35.1 μ L、0.201 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (143 μ l) および水酸化リチウム (502 μ l、0.502 mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。反応液を1N HCl (0.5 mL) でpH6に調整し、次いでEtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、45-90% B、次いで3分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1180 (14.4 mg、54%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 525.3。HPLCピーク T_r = 2.323分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

10

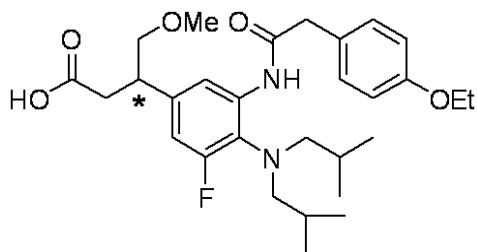
【1649】

実施例1181

20

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(2-(4-エトキシフェニル)アセトアミド)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化569】



30

1176Dエナンチオマー1 (17.6 mg、0.048 mmol) の、THF (341 μ L) 中の溶液に、室温で、2-(4-エトキシフェニル)酢酸 (25.8 mg、0.143 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (27.5 mg、0.143 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (19.36 mg、0.143 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (33.4 μ L、0.191 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (136 μ l) および水酸化リチウム (478 μ l、0.478 mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応液を1N HCl (0.5 mL) でpH6に調整して、次いでEtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、20-100% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1181 (4.4 mg、18%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 517.4。HPLCピーク T_r = 2.230分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

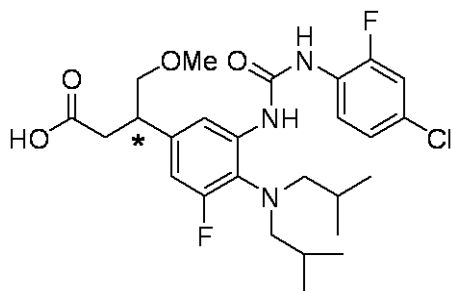
40

【1650】

実施例1182

50

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸
【化570】



10

1176Dエナンチオマー2(15.4mg、0.042mmol)のTHF(209 μ l)中の溶液に、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン(10.59 μ l、0.084mmol)を室温に加えた。2.5時間後、MeOH(0.15mL)および水酸化リチウムの1M溶液(418 μ l、0.418mmol)を加えた。反応液を70℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl(0.6mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(2 $\times$)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：25分にわたり、25-100%B、次いで、3分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1182(14.5mg、66%)を得た。ESI MS (M+H)⁺=526.3。HPLCピーク T_r=2.149分。純度=100%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

20

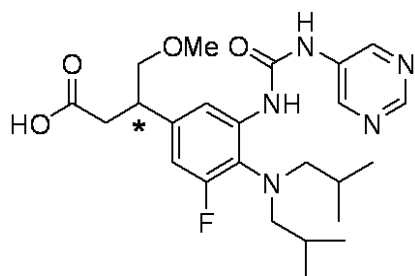
【1651】

実施例1183

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

30

【化571】



1176Dエナンチオマー2(19.9mg、0.054mmol)のTHF(270 μ l)中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(11.43mg、0.057mmol)を加えた。3時間後、ピリミジン-5-アミン(15.41mg、0.162mmol)およびトリエチルアミン(22.58 μ l、0.162mmol)を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH(0.15mL)および水酸化リチウムの1M溶液(540 μ l、0.540mmol)を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl(0.3mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(2 $\times$)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10

40

50

mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、15－55% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1183（17.0 mg、64%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 476.3。HPLCピーク T_r = 1.573分。純度 = 96%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

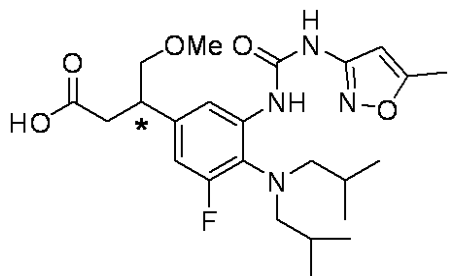
【1652】

実施例1184

3－（4－（ジイソブチルアミノ）－3－フルオロ－5－（3－（5－メチルイソキサゾール－3－イル）ウレイド）フェニル）－4－メトキシブタン酸

10

【化572】



1176Dエナンチオマー2（21.0 mg、0.057 mmol）のTHF（285 μl）中の溶液に、室温で、4－ニトロフェニル カルボノクロリデート（12.06 mg、0.060 mmol）を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。この反応液に、5－メチルイソキサゾール－3－アミン（16.77 mg、0.171 mmol）およびトリエチルアミン（23.83 μl、0.171 mmol）を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH（0.15 mL）および水酸化リチウムの1 M溶液（570 μl、0.570 mmol）を加えた。反応液を70℃で2時間加熱した。反応液を1 N HCl（0.3 mL）でpH 6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（2×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、25－100% B、次いで、3分間、100% Bで保持；流速：20 mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1184（16.6 mg、58%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 479.3。HPLCピーク T_r = 1.861分。純度 = 96%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

20

30

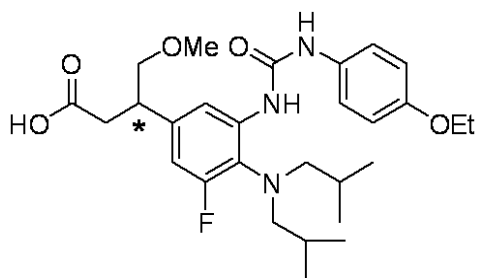
【1653】

実施例1185

3－（4－（ジイソブチルアミノ）－3－（3－（4－エトキシフェニル）ウレイド）－5－フルオロフェニル）－4－メトキシブタン酸

40

【化573】



50

1176Dエナンチオマー2 (16.3 mg、0.044 mmol) のTHF (221 μ l) 溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (9.36 mg、0.046 mmol) を加えた。1.5時間後、4-エトキシアニリン (17.09 μ l、0.133 mmol) およびトリエチルアミン (18.50 μ l、0.133 mmol) を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの1 M溶液 (442 μ l、0.442 mmol) を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1 N HCl (0.3 mL) でpH 6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、20–100% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例1185 (14.2 mg、61%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 518.4。HPLCピーク T_r = 2.039分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

10

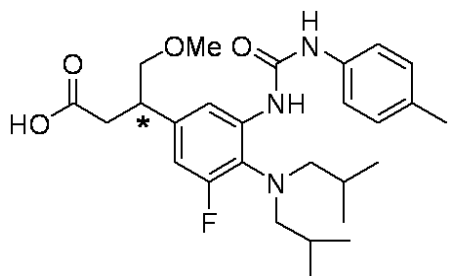
【1654】

実施例1186

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

20

【化574】



30

1176Dエナンチオマー2 (16.6 mg、0.045 mmol) のTHF (225 μ l) 中の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (11.34 μ l、0.090 mmol) を室温に加えた。2.5時間後、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの1 M溶液 (450 μ l、0.450 mmol) を加えた。反応液を70℃で2時間加熱した。反応液を1 N HCl (0.6 mL) でpH 6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、20–100% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。当該物質を分取LC/MSによって、以下の条件でさらに精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；グラジエント：20分にわたり、45–90% B、次いで、10分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1186 (14.3 mg、63%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 488.4。HPLCピーク T_r = 2.040分。純度 = 96%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

40

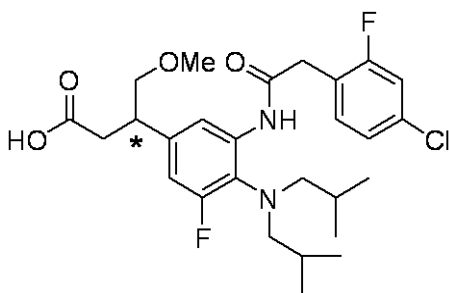
50

【1655】

実施例1187

3-(3-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアミド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化575】



10

1176Dエナンチオマー2(16.9mg、0.046mmol)の、THF(328μl)中の溶液に、室温で、2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸(25.9mg、0.138mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(26.4mg、0.138mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール(18.59mg、0.138mmol)およびヒューニッヒ塩基(32.0μl、0.183mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH(131μl)および水酸化リチウム(459μl、0.459mmol)を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応液を1N HCl(0.5mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、35-100%B、次いで、5分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1187(13.1mg、54%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 525.0。HPLCピーク T_r = 2.307分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

20

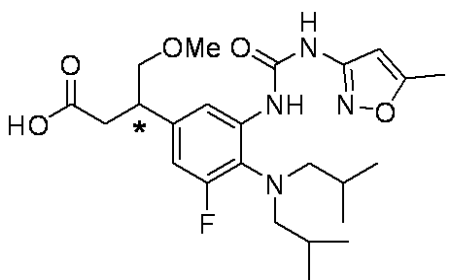
30

【1656】

実施例1188

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化576】



40

1176Dエナンチオマー1(20.9mg、0.057mmol)のTHF(284μl)中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(12.00mg、0.060mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。この反応液に、5-メチルイソキサゾール-3-アミン(16.69mg、0.170mmol)およびトリエチルアミン(23.72μl、0.170mmol)を加えた。反応液を50℃で終

50

夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (567 μ l、0.567 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 2 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.3 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、30–70 % B、次いで、5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。当該物質を分取 LC/MS によって、以下の条件でさらに精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸；グラジエント：20 分にわたり、40–80 % B、次いで、10 分間、100 % B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例 1188 (14.6 mg、52 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 479.1。HPLC ピーク T_r = 1.831 分。純度 = 96 %。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

10

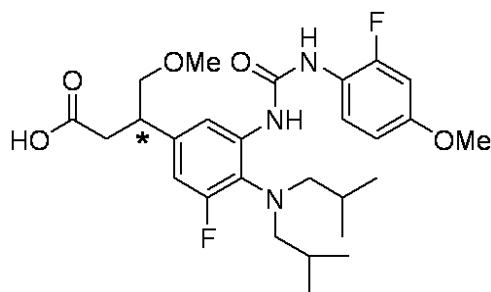
【1657】

実施例 1189

20

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化577】



30

1176 D エナンチオマー 2 (17.3 mg、0.047 mmol) の THF (235 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (9.94 mg、0.049 mmol) を加えた。3 時間後、2-フルオロ-4-メトキシアニリン (19.88 mg、0.141 mmol) およびトリエチルアミン (26.2 μ l、0.188 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (469 μ l、0.469 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.3 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、25–100 % B、次いで、5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1189 (21.8 mg、88 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 522.4。HPLC ピーク T_r = 1.916 分。純度 = 99 %。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

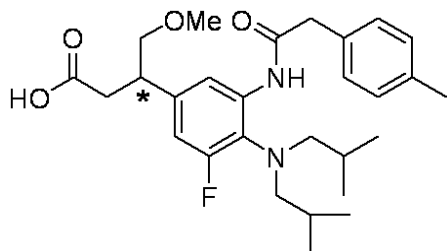
40

【1658】

実施例 1190

50

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)-4-メトキシブタン酸
【化578】



10

1176Dエナンチオマー2(19.7mg、0.053mmol)の、THF(382μl)中の溶液に、室温で、2-(p-トリル)酢酸(24.09mg、0.160mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(30.7mg、0.160mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール(21.67mg、0.160mmol)およびヒューニツヒ塩基(37.3μl、0.214mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH(153μl)および水酸化リチウム(535μl、0.535mmol)を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応液を1N HCl(0.5mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、35-100%B、次いで、5分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1190(8.6mg、32%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 487.1。HPLCピーク T_r = 2.256分。純度 = 98%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

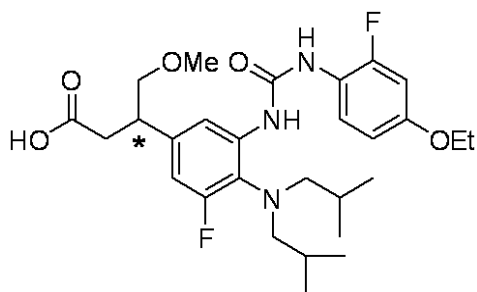
20

【1659】

実施例1191

30

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸
【化579】



40

1176Dエナンチオマー2(16.0mg、0.043mmol)のTHF(217μl)中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(9.19mg、0.046mmol)を加えた。3時間後、4-エトキシ-2-フルオロアニリン、HCl(24.96mg、0.130mmol)およびトリエチルアミン(24.21μl、0.174mmol)を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH(0.15mL)および水酸化リチウムの1M溶液(434μl、0.434mmol)を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl(0.3mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐

50

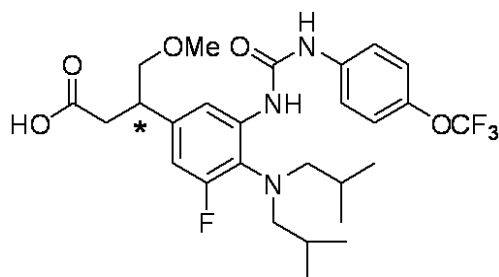
色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、20－100%B、次いで、5分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1191（17.7mg、75%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 536.1。HPLCピーク T_r = 2.066分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1660】

実施例1192

3－（4－（ジイソブチルアミノ）－3－フルオロ－5－（3－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）フェニル）－4－メトキシブタン酸

【化580】



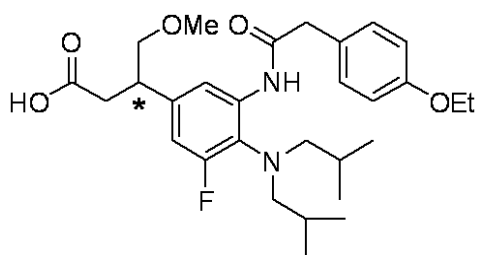
1176Dエナンチオマー2（17.5mg、0.047mmol）のTHF（237μl）中の溶液に、1－イソシアナト－4－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（14.33μl、0.095mmol）を室温に加えた。2.5時間後、MeOH（0.15mL）および水酸化リチウムの1M溶液（475μl、0.475mmol）を加えた。反応液を70℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl（0.6mL）でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（2×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、20－100%B、次いで、5分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例1192（21.2mg、78%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 558.1。HPLCピーク T_r = 2.184分。純度 = 98%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1661】

実施例1193

3－（4－（ジイソブチルアミノ）－3－（2－（4－エトキシフェニル）アセトアミド）－5－フルオロフェニル）－4－メトキシブタン酸

【化581】



1176Dエナンチオマー2（18.1mg、0.049mmol）のTHF（351μl）中の溶液に、室温で、2－（4－エトキシフェニル）酢酸（26.6mg、0.1

47 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(28.2 mg、0.147 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール(19.91 mg、0.147 mmol)およびヒューニッヒ塩基(42.9 μ l、0.246 mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH(140 μ l)および水酸化リチウム(491 μ l、0.491 mmol)を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応液を1N HCl(0.5 mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(3 $\times$)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、20-100% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例1193(3.5 mg、13%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 517.1。HPLCピーク T_r = 2.216分。純度 = 97%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

10

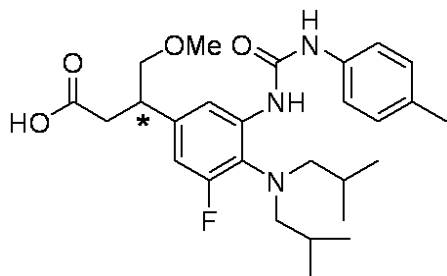
【1662】

実施例1194

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

20

【化582】



1176 Dエナンチオマー1(15.9 mg、0.043 mmol)のTHF(216 μ l)中の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン(10.86 μ l、0.086 mmol)を室温に加えた。2.5時間後、MeOH(0.15 mL)および水酸化リチウムの1M溶液(431 μ l、0.431 mmol)を加えた。反応液を70℃で2時間加熱した。反応液を1N HCl(0.6 mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(2 $\times$)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、25-100% B、次いで、3分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例1194(15.3 mg、72%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 488.4。HPLCピーク T_r = 2.067分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

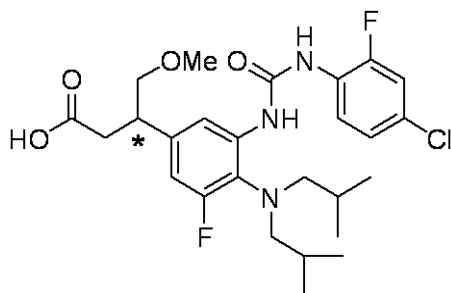
40

【1663】

実施例1195

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(ジイソブチルアミノ)-5-フルオロフェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 5 8 3】



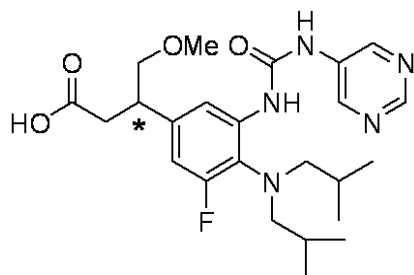
1176D エナンチオマー 1 (15.2 mg、0.041 mmol) の THF (206 μ l) 中の溶液に、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン (10.45 μ l、0.082 mmol) を室温で加えた (3:20 pm に開始)。2.5 時間後、LC-MS は目的の生成物を示し、原料は残っていなかった。この反応液に MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (412 μ l、0.412 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.6 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、40–80 % B、次いで、5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1195 (12.9 mg、59 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 526.3。HPLC ピーク T_r = 2.149 分。純度 = 99 %。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1664】

実施例 1196

3-(4-(ジイソブチルアミノ)-3-フルオロ-5-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 5 8 4】



1176D エナンチオマー 1 (19.0 mg、0.052 mmol) の THF (258 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (10.91 mg、0.054 mmol) を加えた。3 時間後、ピリミジン-5-アミン (14.71 mg、0.155 mmol) およびトリエチルアミン (21.56 μ l、0.155 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (516 μ l、0.516 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.3 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモ

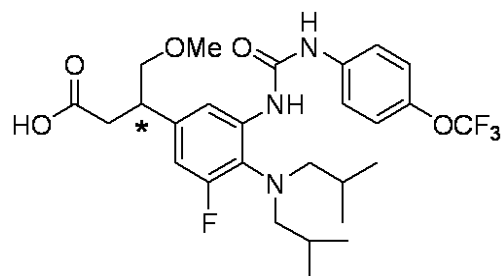
ニウム；グラジエント：20分にわたり、15－55％B、次いで、5分間、100％Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1196（15.5mg、63％）を得た。ESI MS（M+H）⁺ = 476.3。HPLCピーク T_r = 1.573分。純度 = 100％。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1665】

実施例1197

3－（4－（ジイソブチルアミノ）－3－フルオロ－5－（3－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）フェニル）－4－メトキシブタン酸

【化585】



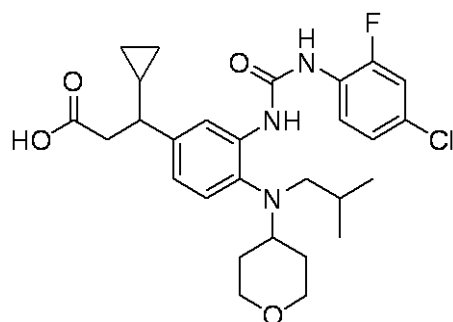
1176Dエナンチオマー1（16.1mg、0.044mmol）のTHF（218μl）中の溶液に、1－イソシアナト－4－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（13.19μl、0.087mmol）を室温に加えた。2.5時間後、MeOH（0.15mL）および水酸化リチウムの1M溶液（437μl、0.437mmol）を加えた。反応液を70℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl（0.6mL）でpH6に調整し、次いでEtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（2×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、45－90％B、次いで、5分間、100％Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1197（16.4mg、65％）を得た。ESI MS（M+H）⁺ = 558.4。HPLCピーク T_r = 2.198分。純度 = 96％。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1666】

実施例1198

（＋／－）－3－（3－（3－（4－クロロ－2－フルオロフェニル）ウレイド）－4－（イソブチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）フェニル）－3－シクロプロピルプロパン酸

【化586】



1198A. N－（4－（5,5－ジメチル－1,3,2－ジオキサボリナン－2－イル）－2－ニトロフェニル）－N－イソブチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－アミン

10

20

30

40

50

酢酸カリウム (0.685 g、6.98 mmol)、5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (0.683 g、3.02 mmol)、および N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-イソブチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (958 C の合成) (0.831 g、2.326 mmol) の、DMSO (3.48 mL) 中の懸濁液を、N₂ で 10 分間脱気し、次いで、PdCl₂ (dppf) (0.051 g、0.070 mmol) で処理した。反応液に N₂ をさらに 10 分間供給した。反応液を 80 °C で終夜加熱し、次いで、室温まで冷却させた。反応液を H₂O でクエンチし、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて、水 (1×) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黒色の残渣を得た。粗製物質を最小容量の CH₂Cl₂ に溶解させ、クロマトグラフィーにかけた。ISCO 機器を用いて、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (80 g カラム、40 mL/分、20 分にわたり、ヘキサン中の 0-20% EtOAc、T_r = 17 分)、1198 A (0.464 g、1.129 mmol、収率 48.6%) を橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 323.1 (ボロン酸)。

10

【1667】

1198 B. エチル 3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)プロパノエート

23 A (0.544 g、1.394 mmol) のジオキサン (6.97 mL) 中の溶液に、(E)-エチル 3-シクロプロピルアクリレート (0.610 mL、4.18 mmol)、次いで水酸化ナトリウム (1.254 mL、1.254 mmol) を加えた。反応液を脱気し、窒素を 1 回充填した。この溶液に、クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.034 g、0.070 mmol) を加え、生じた溶液を脱気して、窒素を 3 回再充填した。反応液を 50 °C で 2.5 時間加熱した。反応液を酢酸 (0.072 mL、1.254 mmol) で反応を停止させ、EtOAc および水の間で分液処理した。層を分離した。水層を EtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を最小容量の CH₂Cl₂ に溶解させ、クロマトグラフィーにかけた。ISCO 機器を用いて、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (80 g カラム、60 mL/分、22 分にわたり、ヘキサン中の 0-15% EtOAc)、1198 B (0.366 g、0.874 mmol、収率 62.7%) を橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 419.4。

20

30

【1668】

1198 C. エチル 3-(3-アミノ-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

1198 B (0.366 g、0.874 mmol) の MeOH (4.37 mL) 中の溶液に、Pd/C (0.093 g、0.087 mmol) を加えた。反応液を H₂ パルーン下に設置し、室温で攪拌した。50 分後、反応液をセライト (登録商標) を介して濾過し、濾過ケーキを CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮して、1198 C を褐色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 389.3。

40

【1669】

実施例 1198. (+/-)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

1198 C (47.5 mg、0.122 mmol) の THF (611 μL) 中の溶液に、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン (31.0 μL、0.245 mmol) を室温に加えた。2.5 時間後、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (1223 μL、1.223 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.6 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を合わせて、

50

Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、30－80% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1198（41.0 mg、62%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 532.1。HPLCピーク T_r = 1.910分。純度 = 99%。HPLC条件：C。

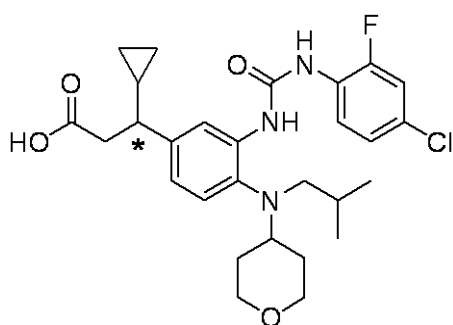
【1670】

実施例1199

（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

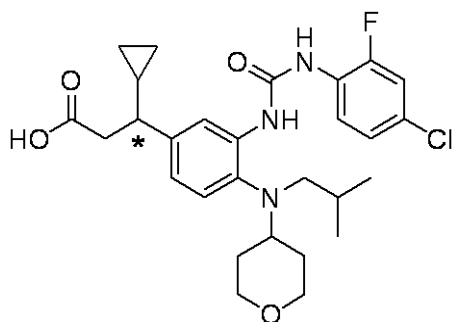
実施例1199エナンチオマー1：3－（3－（3－（4－クロロ－2－フルオロフェニル）ウレイド）－4－（イソブチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）フェニル）－3－シクロプロピルプロパン酸

【化587】



実施例1199エナンチオマー2：3－（3－（3－（4－クロロ－2－フルオロフェニル）ウレイド）－4－（イソブチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）フェニル）－3－シクロプロピルプロパン酸

【化588】



およそ41 mgの実施例1198を溶解させた。ラセミ化合物を分取SFCによって、以下の条件で精製した：カラム：ID、25×3 cm ID、5 μm粒子；移動相A：98/2 CO₂/MeOH；検出波長：220 nm；流速：85 mL/分。フラクション（「ピーク1」T_r = 10.6分、および「ピーク2」T_r = 11.382分；分析条件：カラム：ID、250×4.6 mm ID、5 μm粒子；移動相A：90/10 CO₂/MeOH；流速：2.0 mL/分）をMeOH中に回収した。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取SFCクロマトグラムに基づいて、90%より大きいと推定された。それぞれのエナンチオマーをさらに、分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、30－80% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、以下を得た：

実施例 1199 エナンチオマー 1 : 10. 8 mg、16% の第一溶出エナンチオマー。
E S I M S (M+H)⁺ = 532. 1。H P L C ピーク T_r = 1. 965 分。純度 = 95%。H P L C 条件 : C。絶対立体化学は決定しなかった。

第二溶出エナンチオマー : カラム : X B r i d g e C 18、19 × 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; グラジエント : 20 分にわたり、30 - 80% B、次いで、5 分間、100% B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、以下を得た :

実施例 1199 エナンチオマー 2 : 18. 0 mg、27% の第二溶出エナンチオマー。
E S I M S (M+H)⁺ = 532. 1。H P L C ピーク T_r = 1. 965 分。純度 = 96%。H P L C 条件 : C。絶対立体化学は決定しなかった。

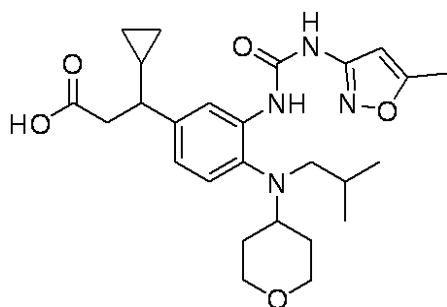
10

【1671】

実施例 1200

(+/-) - 3 - シクロプロピル - 3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) プロパン酸

【化589】



20

1198 C (62. 9 mg、0. 162 mmol) の THF (809 μl) 中の溶液に、室温で、4 - ニトロフェニル カルボノクロリデート (34. 3 mg、0. 170 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応液に、5 - メチルイソキサゾール - 3 - アミン (47. 6 mg、0. 486 mmol) およびトリエチルアミン (67. 7 μl、0. 486 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で終夜加熱した。この反応液に、Me OH (0. 15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (1619 μl、1. 619 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 2 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0. 3 mL) で pH 6 に調整し、次いで Et OAc で希釈した。層を分離した。水層を Et OAc (2 ×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂ SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC / MS によって、以下の条件で精製した : カラム : X B r i d g e C 18、19 × 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; グラジエント : 25 分にわたり、20 - 60% B、次いで、5 分間、100% B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例 1200 (27. 1 mg、34%) を得た。E S I M S (M+H)⁺ = 485. 4。H P L C ピーク T_r = 1. 655 分。純度 = 99%。H P L C 条件 : C。

30

40

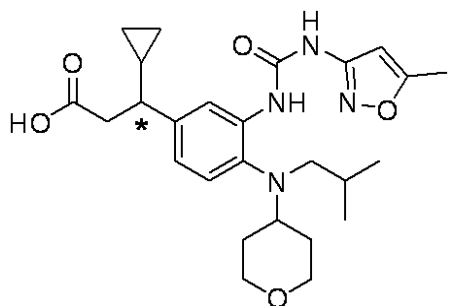
【1672】

実施例 1201

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

実施例 1201 エナンチオマー 1 : 3 - シクロプロピル - 3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) ウレイド) フェニル) プロパン酸

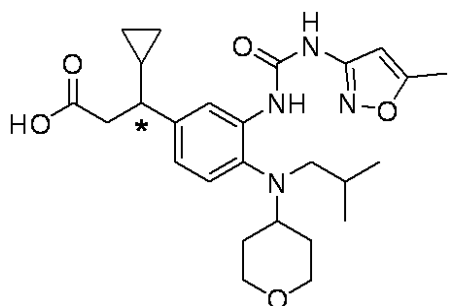
【化 5 9 0】



実施例 1 2 0 1 エナンチオマー 2 : 3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

10

【化 5 9 1】



20

およそ 27 mg の実施例 1 2 0 0 を溶解させた。ラセミ化合物を分取 SFC によって精製し、以下の条件で精製した：カラム：AD、25×3 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：90/10 CO₂/MeOH；検出波長：220 nm；流速：85 mL/分。フラクション（「ピーク 1」T_r = 23.673 分、および「ピーク 2」T_r = 25.623 分；分析条件：カラム：AD、250×4.6 mm ID、5 μm 粒子；移動相 A：90/10 CO₂/MeOH；流速：2.0 mL/分）を MeOH 中に回収した。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、99.3%（ピーク 1）および 95.3%（ピーク 2）より大きいと推定された。それぞれのエナンチオマーを、分取 LC/MS によって、以下の条件でさらに精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり、20-60% B、次いで、5 分間、100% B で保持；20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、以下を得た：

30

実施例 1 2 0 1 エナンチオマー 1：7.8 mg、10% の第一溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 485.1。HPLC ピーク T_r = 1.660 分。純度 = 100%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

第二溶出エナンチオマー：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり、20-60% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、以下を得た：

40

実施例 1 2 0 1 エナンチオマー 2：9.1 mg、11% の第二溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 485.1。HPLC ピーク T_r = 1.658 分。純度 = 96%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

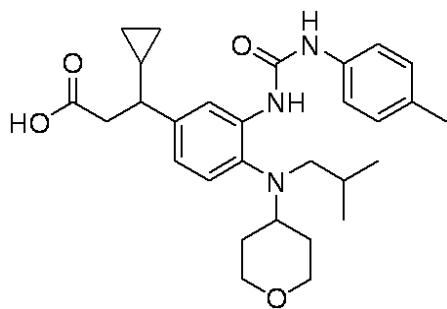
【1 6 7 3】

実施例 1 2 0 2

(+/-)-3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

50

【化 5 9 2】



1198C (0.0541 g、0.139 mmol) の THF (0.696 ml) 中の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.035 ml、0.278 mmol) を室温で加えた。2.5 時間後、MeOH (0.30 ml) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (1.392 ml、1.392 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で 4 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (1.1 ml) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、30–70 % B、次いで、5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例 1202 (34.1 mg、49 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 494.1。HPLC ピーク T_r = 1.865 分。純度 = 98 %。HPLC 条件：C。

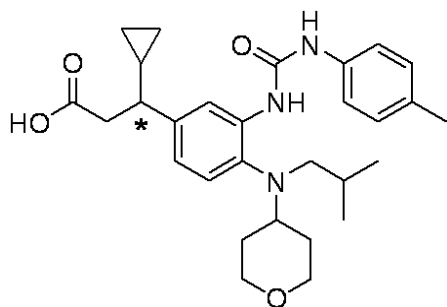
【1674】

実施例 1203

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

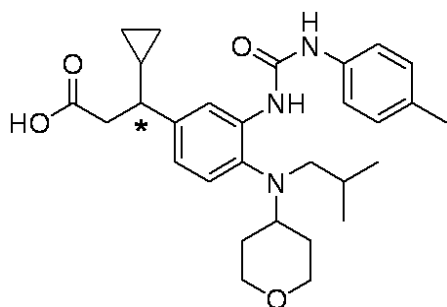
実施例 1203 エナンチオマー 1：3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

【化 5 9 3】



実施例 1203 エナンチオマー 2：3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)プロパン酸

【化 5 9 4】



およそ 34 mg の実施例 1202 を溶解させた。ラセミ化合物を分取 SFC によって、以下の条件で精製した：カラム：AD-H、25×3 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：80/20 CO₂/MeOH；検出波長：220 nm；流速：85 mL/分。フラクション（「ピーク 1」T_r = 4.863 分、および「ピーク 2」T_r = 5.422 分；分析条件：カラム：AD、250×4.6 mm ID、5 μm 粒子；移動相 A：75/25 CO₂/MeOH；流速：2.0 mL/分）を MeOH 中に回収した。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、95.0% より大きいことが推定された。それぞれのエナンチオマーを、分取 LC/MS によって、以下の条件でさらに精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、30-70% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、以下を得た：

10

実施例 1203 エナンチオマー 1：12.8 mg、19% の第一溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 494.4。HPLC ピーク T_r = 1.877 分。純度 = 100%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

第二溶出エナンチオマー：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、30-70% B、次いで 5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって、以下を得た：

20

実施例 1203 エナンチオマー 2：13.0 mg、19% の第二溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 494.4。HPLC ピーク T_r = 1.877 分。純度 = 100%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

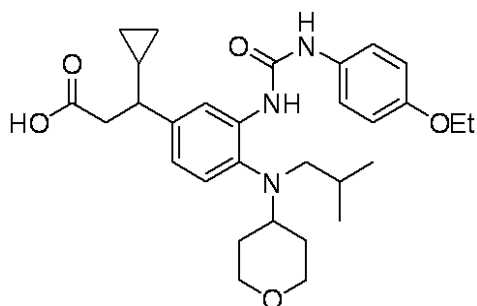
【1675】

実施例 1204

(+/-) - 3-シクロプロピル-3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸

30

【化595】



1198 C (54.1 mg、0.139 mmol) の THF (696 μl) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (29.5 mg、0.146 mmol) を加えた。2 時間攪拌後、4-エトキシアニリン (53.8 μl、0.418 mmol) およびトリエチルアミン (58.2 μl、0.418 mmol)。反応液を 50℃ で終夜加熱した (3:15 pm に開始)。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (1392 μl、1.392 mmol) を加えた。反応液を 50℃ で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整して、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 m

40

50

M酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：18分にわたり、30－70% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。当該物質をさらに、分取LC／MSによって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、30×150 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1%トリフルオロ酢酸；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1%トリフルオロ酢酸；グラジエント：20分にわたり、15－65% B、次いで、2分間、100% Bで保持；流速：40 mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1204（26.7 mg、35%）を得た。E S I M S (M+H)⁺ = 524.4。H P L Cピーク T_r = 1.790分。純度 = 96%。H P L C条件：C。

10

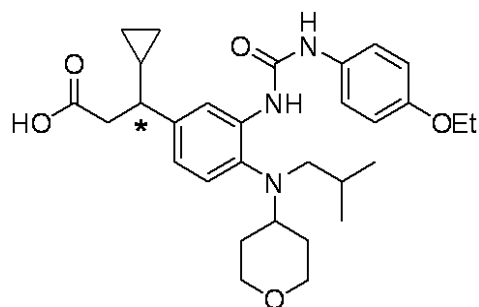
【1676】

実施例1205

（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

実施例1205エナンチオマー1：3-シクロプロピル-3-（3-（3-（4-エトキシフェニル）ウレイド）-4-（イソブチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）プロパン酸

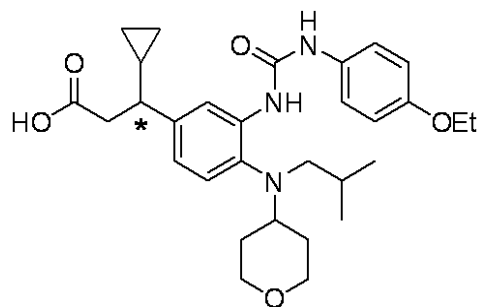
【化596】



20

実施例1205エナンチオマー2：3-シクロプロピル-3-（3-（3-（4-エトキシフェニル）ウレイド）-4-（イソブチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）プロパン酸

【化597】



30

およそ26 mgの実施例1204を溶解させた。ラセミ化合物を分取SFCによって、以下の条件で精製した：カラム：A D、25×3 cm I D、5 μm粒子；移動相A：85 / 15 C O₂ / M e O H；検出波長：220 nm；流速：85 mL／分。フラクション（「ピーク1」T_r = 8.728分、および「ピーク2」T_r = 9.510分；分析条件：カラム：A D、250×4.6 mm I D、5 μm粒子；移動相A：85 / 15 C O₂ / M e O H；流速：2.0 mL／分）をM e O H中に回収した。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取SFCクロマトグラムに基づいて、98.0%より大きいと推定された。それぞれのエナンチオマーを分取LC／MSによって、以下の条件でさらに精製した：第一溶出エナンチオマー：カラム：X B r i d g e C 1 8、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：18分にわたり、30－70% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 m

40

50

L／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、以下を得た：

実施例 1 2 0 5 エナンチオマー 1：9. 8 m g、1 3 %の第一溶出エナンチオマー。E S I M S (M+H)⁺ = 5 2 4. 5。H P L Cピーク T_r = 1. 9 3 9 分。純度 = 9 3 %。H P L C条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

第二溶出エナンチオマー：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；グラジエント：1 8 分にわたり、3 0－7 0 % B、次いで、5 分間、1 0 0 % B で保持；流速：2 0 m L／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、以下を得た：

10

実施例 1 2 0 5 エナンチオマー 2：1 2. 3 m g、1 7 %の第二溶出エナンチオマー。E S I M S (M+H)⁺ = 5 2 4. 1。H P L Cピーク T_r = 1. 9 4 1 分。純度 = 9 8 %。H P L C条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

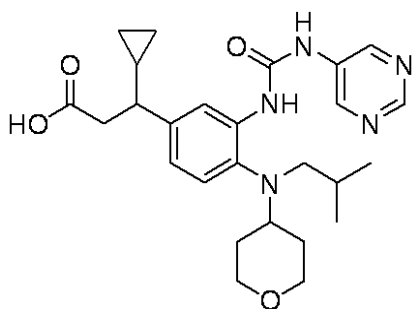
【1 6 7 7】

実施例 1 2 0 6

(+／-) - 3 - シクロプロピル - 3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレイド) フェニル) プロパン酸

【化 5 9 8】

20



1 1 9 8 C (5 9. 9 m g、0. 1 5 4 m m o l) の T H F (7 7 1 μ l) 中の溶液に、室温で、4 - ニトロフェニル カルボノクロリデート (3 2. 6 m g、0. 1 6 2 m m o l) を加えた。3 時間後、反応を L C - M S によって確認すると、全てカルバメートを示し、原料は残っていなかった、この反応液に、ピリミジン - 5 - アミン (4 4. 0 m g、0. 4 6 2 m m o l) およびトリエチルアミン (6 4. 5 μ l、0. 4 6 2 m m o l) を加えた。反応液を 5 0 ° C で終夜加熱した。この反応液に、M e O H (0. 1 5 m L) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (1 5 4 2 μ l、1. 5 4 2 m m o l) を加えた。反応液を 5 0 ° C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N H C l (0. 3 m L) で p H 6 に調整し、次いで、E t O A c で希釈した。層を分離した。水層を E t O A c (2 ×) で抽出した。有機層を合わせて、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 L C / M S によって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；グラジエント：2 5 分にわたり、1 5－5 5 % B、次いで、5 分間、1 0 0 % B で保持；流速：2 0 m L／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1 2 0 6 (2 1. 5 m g、2 7 %) を得た。E S I M S (M+H)⁺ = 4 8 2. 4。H P L Cピーク T_r = 1. 3 8 0 分。純度 = 9 4 %。H P L C条件：C。

30

40

【1 6 7 8】

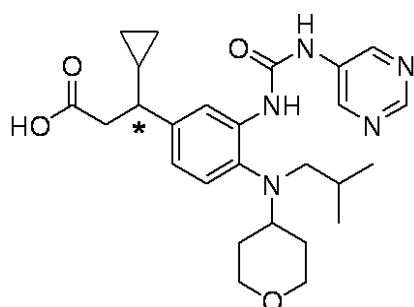
実施例 1 2 0 7

(エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2)

実施例 1 2 0 7 エナンチオマー 1：3 - シクロプロピル - 3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (ピリミジン - 5 - イル)

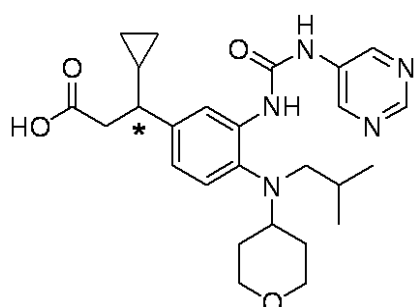
50

ウレイド) フェニル) プロパン酸
【化 5 9 9】



10

実施例 1 2 0 7 エナンチオマー 2 : 3-シクロプロピル-3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(ピリミジン-5-イル)ウレイド)フェニル)プロパン酸
【化 6 0 0】



20

およそ 21 mg の実施例 1 2 0 6 を溶解させた。ラセミ化合物を分取 SFC によって、以下の条件で精製した：カラム：PHENOMENEX (登録商標) Lux セルロース-4、25×3 cm ID、5 μm 粒子；移動相 A：70/30 CO₂/MeOH；検出波長：220 nm；流速：100 mL/分。フラクション(「ピーク 1」T_r=5.436 分、および「ピーク 2」T_r=6.943 分；分析条件：カラム：PHENOMENEX (登録商標) Lux-4、250×4.6 mm ID、5 μm 粒子；移動相 A：70/30 CO₂/MeOH；流速：2.0 mL/分)を MeOH 中に回収した。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、99.0% より大きいことが推定された。それぞれのエナンチオマーを、さらに、分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：第一溶出エナンチオマーカラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5:95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95:5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり、15-55% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、以下を得た：

30

実施例 1 2 0 7 エナンチオマー 1 : 7.5 mg、10% の第一溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺=482.4。HPLC ピーク T_r=1.406 分。純度=96%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

40

第二溶出エナンチオマー：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5:95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95:5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり、15-55% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、以下を得た：

実施例 1 2 0 7 エナンチオマー 2 : 7.5 mg、10% の第二溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺=482.4。HPLC ピーク T_r=1.407 分。純度=98%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

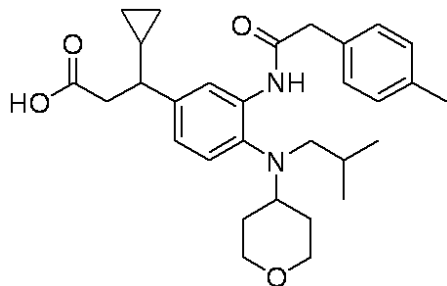
【1 6 7 9】

実施例 1 2 0 8

50

(+/-) - 3 - シクロプロピル - 3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) プロパン酸

【化 6 0 1】



10

1198C (42.3mg, 0.109mmol) の THF (778 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(p-トリル)酢酸 (49.0mg, 0.327mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (62.6mg, 0.327mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (44.1mg, 0.327mmol) およびヒューニツヒ塩基 (76 μ l, 0.435mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (311 μ l) および水酸化リチウム (1089 μ l, 1.089mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl (0.5mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、30-80% B、次いで、5分間、100% B で保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1208 (23.2mg, 42%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 493.4。HPLC ピーク T_r = 1.955 分。純度 = 98%。HPLC 条件：C。

20

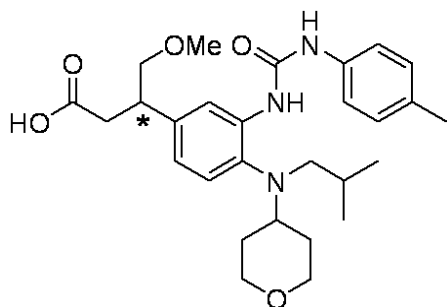
30

【1680】

実施例 1209

3 - (4 - (イソブチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 6 0 2】



40

1209A. N-イソブチル-N-(2-ニトロ-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)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン

N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-イソブチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (958C の合成) (800mg, 2.239mmol) の、DMSO (20mL) 中の溶液に、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) (853mg, 3.36mmol) および酢

50

酸カリウム (440 mg、4.48 mmol) を加えた。混合物を N_2 で 10 分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$ (82 mg、0.112 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で終夜加熱した。混合物を EtOAc および水の間で分液処理した。有機層を濃縮し、ISCO クロマトグラフィーで精製した。目的の生成物を含むフラクションを濃縮して、1209A (810 mg、2.003 mmol、収率 89%) を褐色の油状物として得た。ESI MS ($M+H$)⁺ = 323.1 (ボロン酸)。

【1681】

1209B. メチル 3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3-ニトロフェニル) -4-メトキシブタノエート

1209A (800 mg、1.979 mmol) の、ジオキサン (9893 μ l) 中の溶液に、(E)-メチル 4-メトキシブト-2-エノエート (773 mg、5.94 mmol)、次いで、水酸化ナトリウム (1781 μ l、1.781 mmol) を加えた。反応液を排気し、窒素を一度充填した。この溶液に、クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (48.8 mg、0.099 mmol) を加え、生じた溶液を排気し、窒素を 3 回充填した。反応液を 50 °C で 2.5 時間加熱した。反応液を酢酸 (102 μ l、1.781 mmol) でクエンチし、EtOAc および水の間で分液処理した。層を分離した。水層を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を最小容量の CH_2Cl_2 中に溶解させ、クロマトグラフィーにかけた。ISCO 機器を用いて、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (40 g カラム、40 mL/分、14 分にわたり、ヘキサン中の 0-5% EtOAc)、1209B (802 mg、1.963 mmol、収率 99%) を橙色の残渣として得た。ESI MS ($M+H$)⁺ = 409.4。

【1682】

1209C エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2. メチル 3- (3-アミノ-4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート (絶対立体化学は決定していない)

1209B (800 mg、1.958 mmol) の、酢酸エチル (5 mL) 中の溶液を、 H_2 バルーンで 4 時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、メチル 3- (3-アミノ-4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート (741 mg、1.958 mmol、収率 100%) を黄色の油状物として得た。およそ 741 mg のラセミ化合物を溶解させた。ラセミ化合物を分取 SFC によって、以下の条件で精製した：カラム：Lux セルロース-4、25 $\times$ 3 cm ID、5 μ m 粒子；移動相 A：87/13 CO_2 /IPA + 0.1% NH_4OH ；検出波長：220 nm；流速：170 mL/分。フラクション (「ピーク 1」 T_r = 9.61 分、および「ピーク 2」 T_r = 10.75 分；分析条件：カラム：Lux セルロース-4、25 $\times$ 0.46 cm ID、5 μ m 粒子；移動相 A：87/13 CO_2 /IPA + 0.1% NH_4OH) を IPA 中に回収した。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づき、99.9% (ピーク 1) および 96.8% (ピーク 2) より大きいと推定された。

エナンチオマー 1：266 mg、38% の第一溶出エナンチオマー。ESI MS ($M+H$)⁺ = 379.4。

エナンチオマー 2：259 mg、37% の第一溶出エナンチオマー。ESI MS ($M+H$)⁺ = 379.4。

【1683】

実施例 1209. 3- (4- (イソブチル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) -3- (3- (p-トリル) ウレイド) フェニル) -4-メトキシブタン酸

1209C エナンチオマー 1 (19.1 mg、0.050 mmol) の THF (252 μ l) 中の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (12.70 μ l、0.101 mmol) を室温で加えた。2.5 時間後、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (505 μ l、0.505 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 2 時

間加熱した。反応液を1 N H C l (0 . 6 m L) でp H 6 に調整し、次いで、E t O A c で希釈した。層を分離した。水層をE t O A c (2 ×) で抽出した。有機層を合わせて、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取L C / M S によって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相A：5：9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相B：9 5：5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；グラジエント：2 5 分にわたり、3 0－7 0 % B、次いで、5 分間、1 0 0 % B で保持；流速：2 0 m L / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1 2 0 9 (1 2 . 0 m g、4 7 %) を得た。E S I M S (M + H) ⁺ = 4 9 8 . 4。H P L C ピーク T_r = 1 . 6 1 1 分。純度 = 9 9 %。H P L C 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

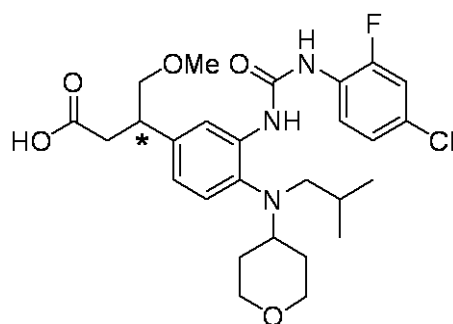
10

【1 6 8 4】

実施例 1 2 1 0

3－（3－（3－（4－クロロ－2－フルオロフェニル）ウレイド）－4－（イソブチル（テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル）アミノ）フェニル）－4－メトキシブタン酸

【化 6 0 3】



20

1 2 0 9 C エナンチオマー 1 (1 5 . 2 m g、0 . 0 4 0 m m o l) の T H F (2 0 1 μ l) 中の溶液に、4－クロロ－2－フルオロ－1－イソシアナトベンゼン (1 0 . 1 8 μ l、0 . 0 8 0 m m o l) を室温で加えた。2 . 5 時間後、M e O H (0 . 1 5 m L) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (4 0 2 μ l、0 . 4 0 2 m m o l) を加えた。反応液を 7 0 ° C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N H C l (0 . 6 m L) で p H 6 に調整し、次いで、E t O A c で希釈した。層を分離した。水層を E t O A c (2 ×) で抽出した。有機層を合わせて、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取L C / M S によって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相A：5：9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相B：9 5：5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；グラジエント：2 0 分にわたり、2 5－7 5 % B、次いで、5 分間、1 0 0 % B で保持；流速：2 0 m L / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1 2 1 0 (9 . 9 m g、4 4 %) を得た。E S I M S (M + H) ⁺ = 5 3 6 . 4。H P L C ピーク T_r = 1 . 6 9 8 分。純度 = 9 6 %。H P L C 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

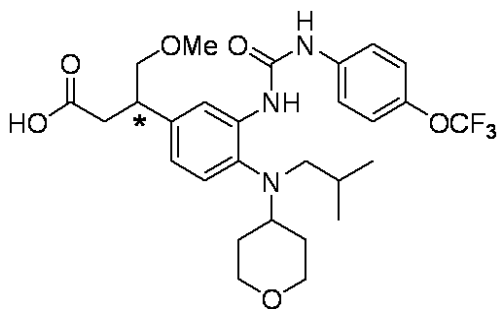
40

【1 6 8 5】

実施例 1 2 1 1

3－（4－（イソブチル（テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル）アミノ）－3－（3－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）フェニル）－4－メトキシブタン酸

【化 6 0 4】



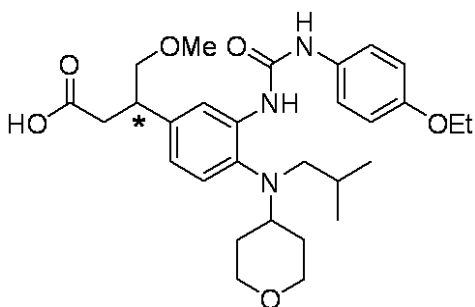
1209C エナンチオマー 1 (15.3 mg、0.040 mmol) の THF (202 μ l) 中の溶液に、1-イソシアナト-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (12.20 μ l、0.081 mmol) を室温で加えた (4:30 pm に開始)。2.5 時間後、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (404 μ l、0.404 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.6 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5:95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95:5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、35–80% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1211 (12.0 mg、52%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 568.5。HPLC ピーク T_r = 1.795 分。純度 = 100%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1686】

実施例 1212

3-(3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 0 5】



1209C エナンチオマー 1 (15.3 mg、0.040 mmol) の THF (202 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (8.56 mg、0.042 mmol) を加えた。1.5 時間後、4-エトキシアニリン (15.62 μ l、0.121 mmol) およびトリエチルアミン (16.90 μ l、0.121 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (404 μ l、0.404 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.3 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5:95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95:5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、30–70% B、次いで、4 分間、100% B

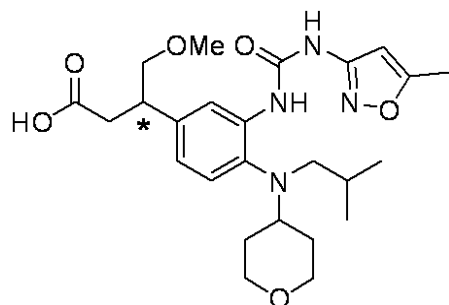
で保持；流速：20 mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、実施例1212（11.0 mg、52％）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 528.5。HPLCピーク T_r = 1.594分。純度 = 100％。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1687】

実施例1213

3-（4-（イソブチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）-3-（3-（5-メチルイソキサゾール-3-イル）ウレイド）フェニル）-4-メトキシブタン酸

【化606】



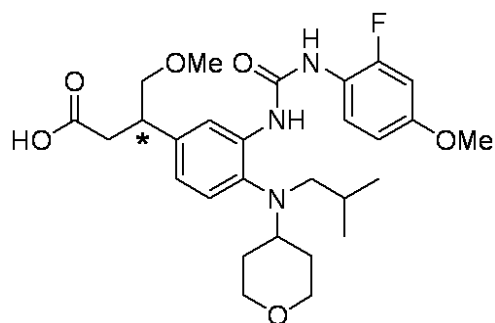
1209Cエナンチオマー1（19.1 mg、0.050 mmol）のTHF（252 μl）中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート（10.68 mg、0.053 mmol）を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。この反応液に、5-メチルイソキサゾール-3-アミン（14.85 mg、0.151 mmol）およびトリエチルアミン（21.10 μl、0.151 mmol）を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH（0.15 mL）および水酸化リチウムの1 M溶液（505 μl、0.505 mmol）を加えた。反応液を70℃で2時間加熱した。反応液を1 N HCl（0.3 mL）でpH 6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（2×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、20-60％B、次いで4分間、100％Bで保持；流速：20 mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1213（7.9 mg、31％）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 489.1。HPLCピーク T_r = 1.417分。純度 = 98％。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1688】

実施例1214

3-（3-（3-（2-フルオロ-4-メトキシフェニル）ウレイド）-4-（イソブチル（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）フェニル）-4-メトキシブタン酸

【化607】



10

20

30

40

50

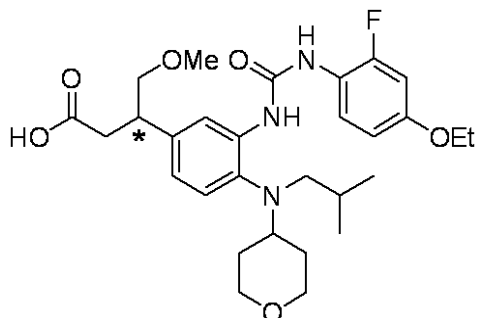
1209Cエナンチオマー1 (14.1 mg、0.037 mmol) のTHF (186 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (7.88 mg、0.039 mmol) を加えた。3時間後、2-フルオロ-4-メトキシアニリン (15.77 mg、0.112 mmol) およびトリエチルアミン (20.77 μ l、0.149 mmol) を加えた。反応を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの1M溶液 (373 μ l、0.373 mmol) を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl (0.3 mL) でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、30-70% B、次いで、4分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1214 (17.1 mg、84%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 532.1。HPLCピーク T_r = 1.505分。純度 = 97%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1689】

実施例1215

3-(3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化608】

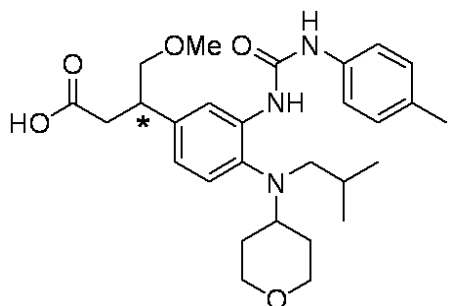


1209Cエナンチオマー1 (15.6 mg、0.041 mmol) のTHF (206 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (8.72 mg、0.043 mmol) を加えた。3時間後、反応液に、4-エトキシ-2-フルオロアニリン、HCl (23.69 mg、0.124 mmol) およびトリエチルアミン (22.98 μ l、0.165 mmol) を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの1M溶液 (412 μ l、0.412 mmol) を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl (0.3 mL) でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、30-100% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1215 (11.5 mg、49%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 546.5。HPLCピーク T_r = 1.630分。純度 = 95%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1690】

実施例 1 2 1 6

3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸
【化 6 0 9】



10

1209C エナンチオマー 2 (19.4 mg、0.051 mmol) の THF (256 μ l) 中の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (12.90 μ l、0.103 mmol) を室温に加えた。2.5 時間後、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (513 μ l、0.513 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 2 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、30-70% B、次いで、4 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1216 (16.0 mg、62%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 498.2。HPLC ピーク T_r = 1.612 分。純度 = 98%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

20

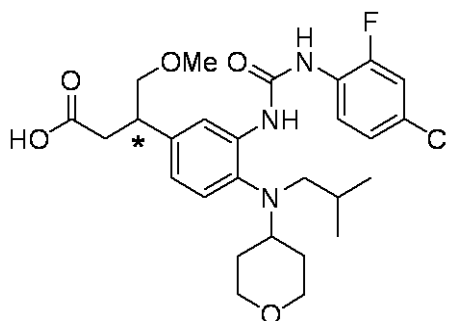
【1691】

実施例 1 2 1 7

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

30

【化 6 1 0】



40

1209C エナンチオマー 2 (15.1 mg、0.040 mmol) の THF (199 μ l) 中の溶液に、4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼン (10.11 μ l、0.080 mmol) を室温に加えた。2.5 時間後、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (399 μ l、0.399 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.4 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C1

50

8、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：19分にわたり、30－70%B、次いで、5分間、100%Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1217（13.3mg、62%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 536.1。HPLCピーク T_r = 1.693分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

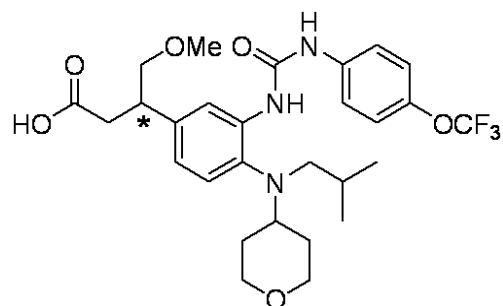
【1692】

実施例1218

3－（4－（イソブチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）－3－（3－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）フェニル）－4－メトキシブタン酸

10

【化611】



20

1209Cエナンチオマー2（18.6mg、0.049mmol）のTHF（246μl）中の溶液に、1－イソシアナト－4－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（14.83μl、0.098mmol）を室温に加えた。2.5時間後、MeOH（0.15mL）および水酸化リチウムの1M溶液（491μl、0.491mmol）を加えた。反応液を70℃で1時間加熱した。反応を1N HCl（0.5mL）でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（2×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、40－80%B、次いで、4分間、100%Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1218（15.8mg、56%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 568.2。HPLCピーク T_r = 1.795分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

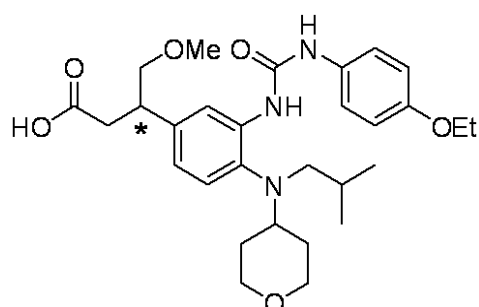
【1693】

実施例1219

3－（3－（3－（4－エトキシフェニル）ウレイド）－4－（イソブチル（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）アミノ）フェニル）－4－メトキシブタン酸

40

【化612】



1209Cエナンチオマー2（15.4mg、0.041mmol）のTHF（203

50

μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (8.61 mg、0.043 mmol) を加えた。1.5 時間後、4-エトキシアニリン (15.72 μ l、0.122 mmol) およびトリエチルアミン (17.01 μ l、0.122 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (407 μ l、0.407 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.4 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、30-100% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1219 (10.4 mg、48%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 528.5。HPLC ピーク T_r = 1.593 分。純度 = 99%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

10

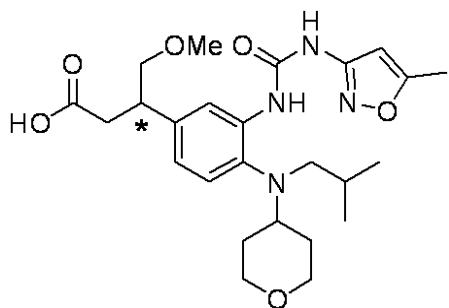
【1694】

実施例 1220

3-(4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

20

【化 613】



30

1209C エナンチオマー 2 (22.9 mg、0.061 mmol) の THF (303 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (12.80 mg、0.064 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間撹拌した。この反応液に、5-メチルイソキサゾール-3-アミン (17.81 mg、0.182 mmol) およびトリエチルアミン (25.3 μ l、0.182 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で終夜加熱した。2.5 時間後、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (605 μ l、0.605 mmol) を加えた。反応液を 70 °C で 2 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.6 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、20-60% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1220 (6.9 mg、23%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 489.4。HPLC ピーク T_r = 1.416 分。純度 = 99%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

40

【1695】

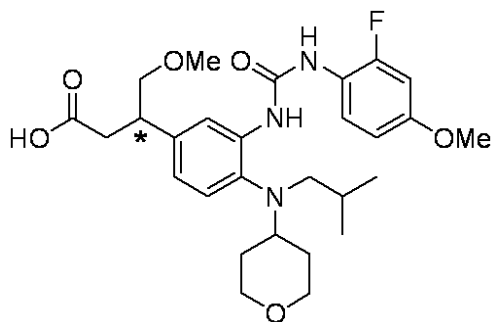
実施例 1221

3-(3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)-4-(イソブ

50

チル（テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル）アミノ）フェニル）－4－メトキシブタン酸

【化 6 1 4】



10

1209C エナンチオマー 2 (13.5 mg、0.036 mmol) の THF (178 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (7.55 mg、0.037 mmol) を加えた。3 時間後、2-フルオロ-4-メトキシアニリン (15.10 mg、0.107 mmol) およびトリエチルアミン (19.88 μ l、0.143 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で終夜加熱した。この反応溶液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (357 μ l、0.357 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.3 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 150 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、20–60% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1221 (13.1 mg、69%) を得た。ESI-MS (M+H)⁺ = 532.1。HPLC ピーク T_r = 1.507 分。純度 = 100%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

20

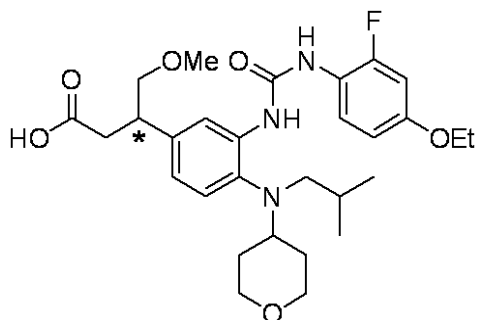
【 1 6 9 6 】

30

实施例 1 2 2 2

3-((3-((3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(イソブチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 1 5】



40

1209Cエナンチオマー2 (21.1 mg、0.056 mmol) のTHF (279 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (11.80 mg、0.059 mmol) を加えた。3時間後、4-エトキシ-2-フルオロアニリン、HCl (32.0 mg、0.167 mmol) およびトリエチルアミン (31.1 μ l、0.223 mmol) を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの1 M溶液 (557 μ l、0.557 mmol)

50

）を加えた。反応液を 50℃で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：X Bridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：25 分にわたり、30–70% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1222 (19.6 mg、64%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 546.2。HPLC ピーク T_r = 1.628 分。純度 = 99%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

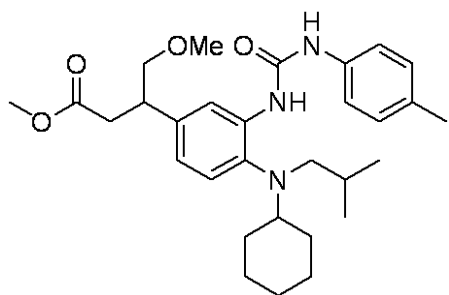
10

【1697】

実施例 1223

(+/-)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタノエート

【化 616】



20

(+/-)-メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート (986A) (0.315 g、0.837 mmol) の、THF (4.18 mL) 中の溶液に、1-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.211 mL、1.673 mmol) を室温に加えた。2.5 時間後、さらにイソシアネートを加えた (0.1 mL)。反応液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。層を分離した。水層を EtOAc (3 ×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色の残渣を得た。粗製物質を最小容量の CH₂Cl₂ に溶解させ、クロマトグラムにかけた。ISCO 機器を用いて、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (40 g カラム、40 mL/分、25 分にわたり、ヘキサン中の 0–50% EtOAc、T_r = 16 分)、実施例 1223 (0.390 g、0.765 mmol、収率 91%) を橙色の固体として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 510.6。HPLC ピーク T_r = 1.02 分。純度 = 100%。HPLC 条件：A。

30

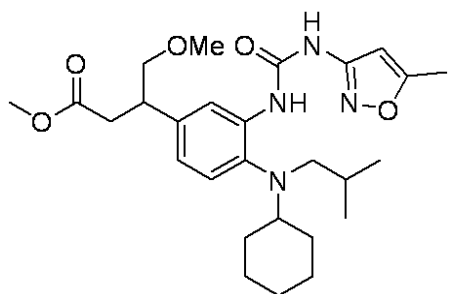
【1698】

実施例 1224

(+/-)-メチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタノエート

40

【化 617】



50

(+/-) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタノエート (986A) (0.320 g、0.850 mmol) の、THF (4.25 ml) 中の溶液に、室温で、4 - ニトロフェニル カルボノクロリド (0.180 g、0.892 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応液に、5 - メチルイソキサゾール - 3 - アミン (0.250 g、2.55 mmol) およびトリエチルアミン (0.355 ml、2.55 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で終夜加熱した。反応液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。層を分離した。水層に EtOAc (3 ×) を加えた。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色の残渣を得た。粗製物質を最小容量の CH₂Cl₂ に溶解させ、クロマトグラフィーにかけた。ISCO 機器を用いて、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (40 g カラム、40 mL / 分、22 分にわたり、ヘキサン中の 0 - 80 % EtOAc、T_r = 13 分)、実施例 1224 (0.146 g、0.277 mmol、収率 32.6 %) を灰白色の固体として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 501.6。HPLC ピーク T_r = 1.03 分。純度 = 100 %。HPLC 条件 : A。

10

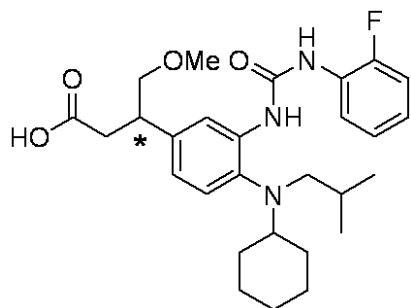
【1699】

実施例 1225

(エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2)

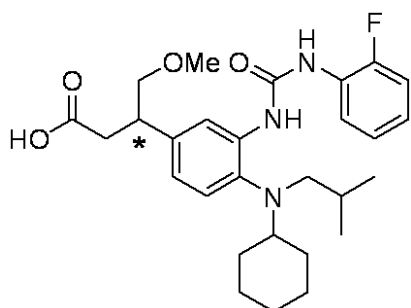
実施例 1225 エナンチオマー 1 : 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (2 - フルオロフェニル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

20



実施例 1225 エナンチオマー 2 : 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (2 - フルオロフェニル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

30



およそ 45 mg の実施例 1124 を溶解させた。ラセミ化合物を分取 SFC によって、以下の条件で精製した : カラム : IC、25 × 3 cm ID、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 90 / 10 CO₂ / MeOH ; 検出波長 : 220 nm ; 流速 : 85 mL / 分。フラクション (「ピーク 1」 T_r = 16.490 分、および 「ピーク 2」 T_r = 18.051 分 ; 分析条件 : カラム : IC、250 × 4.6 mm ID、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 90 / 10 CO₂ / MeOH ; 流速 : 2.0 mL / 分) を MeOH 中に回収した。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取 SFC クロマトグラムに基づいて、95.0 % より大きいことが推定された。それぞれのエナンチオマーを分取 LC / MS によって、以下の条件でさらに精製した : 第一溶出エナンチオマー : カラム : XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸 ; グラ

40

50

ジェント：20分にわたり、20－70％B、次いで、5分間、100％Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発で乾燥させ、以下を得た：

実施例1225エナンチオマー1：6.7mg、8％の第一溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 500.0。HPLCピーク T_r = 2.089分。純度 = 97％。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

第二溶出エナンチオマー：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.1％トリフルオロ酢酸；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.1％トリフルオロ酢酸；グラジエント：20分にわたり、20－70％B、次いで、5分間、100％Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、以下を得た：

10

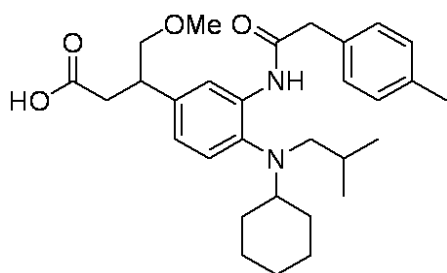
実施例1225エナンチオマー2：10.5mg、13％の第二溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 500.2。HPLCピーク T_r = 2.087分。純度 = 97％。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1700】

実施例1226

(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (2 - (p - トリル) アセトアミド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化620】



20

986A (19.6mg、0.052mmol) のTHF (372μl) 中の溶液に、室温で、2 - (p - トリル) 酢酸 (23.45mg、0.156mmol)、次いで、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (29.9mg、0.156mmol)、4 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (21.10mg、0.156mmol) およびヒューニッヒ塩基 (36.4μl、0.208mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (149μl) および水酸化リチウム (521μl、0.521mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl (0.5mL) でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：12分にわたり、35－100％B、次いで、4分間、100％Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1226 (12.9mg、49％) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 495.4。HPLCピーク T_r = 2.261分。純度 = 97％。HPLC条件：C。

30

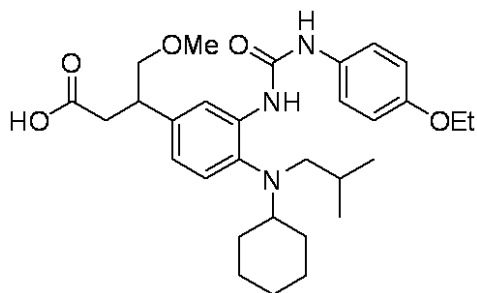
40

【1701】

実施例1227

(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (4 - エトキシフェニル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 6 2 1】



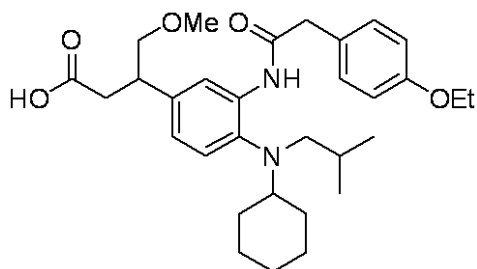
986A (19.6 mg、0.052 mmol) の THF (260 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (11.02 mg、0.055 mmol) を加えた。2 時間攪拌した後、4-エトキシアニリン (20.11 μ l、0.156 mmol) およびトリエチルアミン (21.77 μ l、0.156 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (521 μ l、0.521 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：15 分にわたり、35-100% B、次いで、4 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1227 (18.4 mg、67%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 526.3。HPLC ピーク T_r = 2.135 分。純度 = 99%。HPLC 条件：C。

【1702】

実施例 1228

(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (2 - (4 - エトキシフェニル) アセトアミド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 6 2 2】



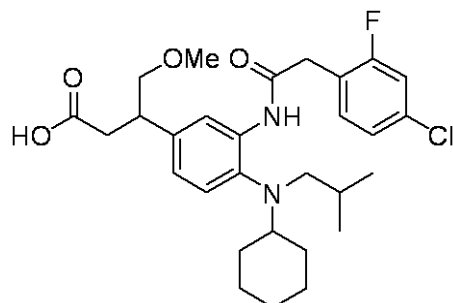
986A (20 mg、0.053 mmol) の、THF (0.5 mL) 中の溶液に、室温で、2 - (4 - エトキシフェニル) 酢酸 (28.7 mg、0.159 mmol)、次いで、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (30.5 mg、0.159 mmol)、4 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (21.53 mg、0.159 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (37.1 μ l、0.212 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。この反応液に、MeOH (152 μ l) および水酸化リチウム (531 μ l、0.531 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を 1 N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水

+ 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：13 分にわたり、35－100% B、次いで、4 分間、100% B で保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1228 (10.9 mg、38%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 525.5。HPLC ピーク T_r = 2.187 分。純度 = 97%。HPLC 条件：C。

【1703】

実施例 1229

(+/-) - 3 - (3 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アセトアミド) - 4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
【化 623】

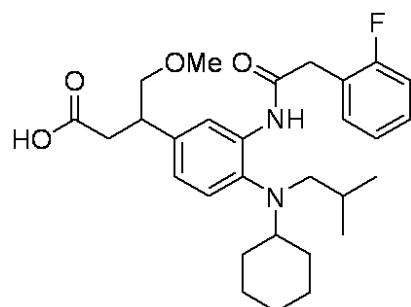


986A (24.1 mg、0.064 mmol) の THF (0.5 mL) 中の溶液に、室温で、2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸 (36.2 mg、0.192 mmol)、次いで、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (36.8 mg、0.192 mmol)、4 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (25.9 mg、0.192 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (44.7 μl、0.256 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。この反応液に、MeOH (183 μl) および水酸化リチウム (640 μl、0.640 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を 1 N HCl (0.6 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3 ×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC / MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：13 分にわたり、40－100% B、次いで、4 分間、100% B で保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1229 (22.8 mg、66%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 533.0。HPLC ピーク T_r = 2.399 分。純度 = 98%。HPLC 条件：C。

【1704】

実施例 1230

(+/-) - 3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (2 - (2 - フルオロフェニル) アセトアミド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸
【化 624】



10

20

30

40

50

986A (19.4 mg、0.052 mmol) の THF (0.5 mL) 中の溶液に、室温で、2-(2-フルオロフェニル) 酢酸 (23.82 mg、0.155 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (29.6 mg、0.155 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20.89 mg、0.155 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (36.0 μ l、0.206 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (147 μ l) および水酸化リチウム (515 μ l、0.515 mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで室温まで冷却した。反応液を1N HCl (0.5 mL) でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：12分にわたり、35-100% B、次いで、4分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1230 (15.0 mg、56%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 499.4。HPLCピーク T_r = 2.142分。純度 = 96%。HPLC条件：C。

10

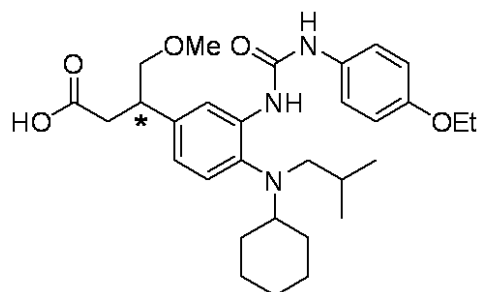
【1705】

実施例1231

20

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化625】



30

1231A エナンチオマー1およびエナンチオマー2. メチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート (絶対立体化学は決定していない)

およそ1.81 gのラセミ化986Aを溶解させた。ラセミ化合物を分取SFCによって、以下の条件で精製した：Luxセルロース-4、25 $\times$ 3 cm ID、5 μ m 粒子；移動相A：0.1% DEAを含む、90/10 CO₂/MeOH；検出波長：220 nm；流速：250 mL/分。フラクション(「ピーク1」 T_r = 6.44分、および「ピーク2」 T_r = 7.61分)をMeOH中に回収した。SFCによって分離した後、それぞれのエナンチオマーをISCOによってクロマトグラフィーにかけ、キラル分割の間に用いられたジエチルアミンを除去した。サンプルを最小容量のCH₂Cl₂中に溶解させ、クロマトグラフィーにかけた。ISCO機器を用いて、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(40 gカラム、40 mL/分、16分にわたり、ヘキサン中の0-25% EtOAc、T_r = 11.5分)、エナンチオマー1 (0.320 g、0.850 mmol、収率15.77%) およびエナンチオマー2 (0.247 g、0.656 mmol、収率12.17%) を褐色の残渣として得た。

40

エナンチオマー1：320 mg、16%の第一溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 377.5。

エナンチオマー2：247 mg、12%の第二溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 377.5。

50

【1706】

実施例1231. 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

1231Aエナンチオマー1(16.0mg、0.042mmol)のTHF(212μl)中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(8.99mg、0.045mmol)を加えた。3時間後、4-エトキシアニリン(16.42μl、0.127mmol)およびトリエチルアミン(17.77μl、0.127mmol)を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH(0.15mL)および水酸化リチウムの1M溶液(425μl、0.425mmol)を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl(0.3mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、40-80%B、次いで、5分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1231(14.4mg、63%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 526.4。HPLCピーク T_r = 2.049分。純度 = 98%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

10

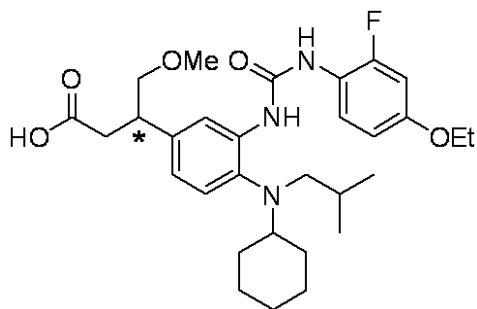
20

【1707】

実施例1232

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化626】



30

1231Aエナンチオマー1(15.2mg、0.040mmol)のTHF(202μl)中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(8.54mg、0.042mmol)を加えた。3時間後、4-エトキシ-2-フルオロアニリン、HCl(23.21mg、0.121mmol)およびトリエチルアミン(22.51μl、0.161mmol)を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH(0.15mL)および水酸化リチウムの1M溶液(404μl、0.404mmol)を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl(0.3mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、40-80%B、次いで、5分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1232(12.5mg、55%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 544.4。HPLCピーク T_r = 2.078分。純度 = 96%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

40

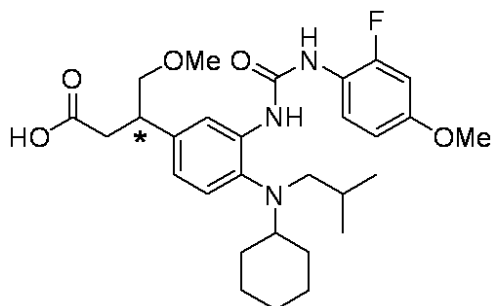
50

【1708】

実施例1233

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化627】



10

1231Aエナンチオマー1(15.4mg、0.041mmol)のTHF(204μl)中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(8.66mg、0.043mmol)を加えた。3時間後、2-フルオロ-4-メトキシアニリン(17.32mg、0.123mmol)およびトリエチルアミン(17.10μl、0.123mmol)を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH(0.15mL)および水酸化リチウムの1M溶液(409μl、0.409mmol)を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl(0.3mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、30-75%B、次いで、4分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1233(16.0mg、74%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 530.0。HPLCピーク T_r = 2.071分。純度 = 100%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

20

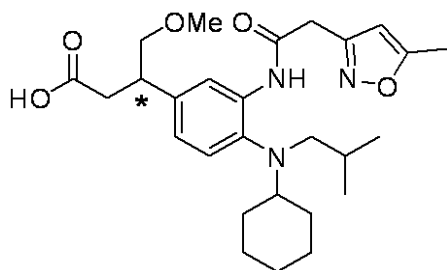
30

【1709】

実施例1234

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)アセトアミド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化628】



40

1231Aエナンチオマー1(30.5mg、0.081mmol)のTHF(579μl)中の溶液に、室温で、2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)酢酸、HCl(43.2mg、0.243mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(46.6mg、0.243mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール(32.8mg、0.243mmol)およびヒューニツヒ塩基(56.6μl、0.324mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH(231μl)および水酸化リチウム(810μl、0.810m

50

mol)を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl (0.5 mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (3×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：25分にわたり、30-70% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1234 (21.5 mg、54%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 486.1。HPLCピーク T_r = 2.057分。純度 = 98%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

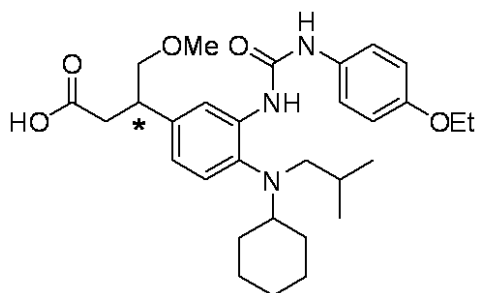
10

【1710】

実施例1235

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化629】



20

1231Aエナンチオマー1 (18.8 mg、0.050 mmol)の、THF (250 μl)中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (10.57 mg、0.052 mmol)を加えた。3時間後、4-エトキシアニリン (19.29 μl、0.150 mmol)およびトリエチルアミン (20.88 μl、0.150 mmol)を加えた。反応液を50℃で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL)および水酸化リチウムの1M溶液 (499 μl、0.499 mmol)を加えた。反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を1N HCl (0.3 mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (2×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、40-80% B、次いで、4分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1235 (19.3 mg、73%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 526.1。HPLCピーク T_r = 2.104分。純度 = 99%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

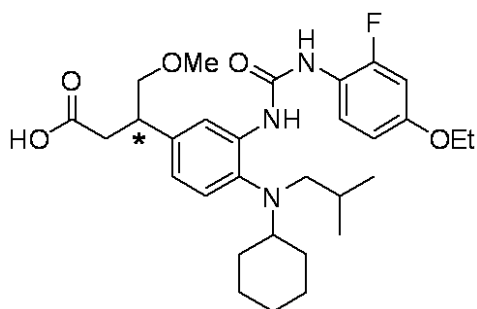
40

【1711】

実施例1236

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 3 0】



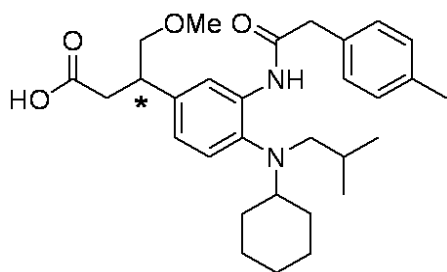
1231A エナンチオマー 2 (16.0 mg、0.042 mmol) の THF (212 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (8.99 mg、0.045 mmol) を加えた。3 時間後、4-エトキシ-2-フルオロアニリン、HCl (24.43 mg、0.127 mmol) およびトリエチルアミン (23.69 μ l、0.170 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (425 μ l、0.425 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.3 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：15 分にわたり、40–80 % B、次いで、4 分間、100 % B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1236 (15.1 mg、63 %) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 544.1。HPLC ピーク T_r = 2.134 分。純度 = 96 %。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1712】

実施例 1237

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 3 1】



1231A エナンチオマー 1 (15.2 mg、0.040 mmol) の THF (288 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(p-トリル)酢酸 (18.19 mg、0.121 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (23.22 mg、0.121 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (16.36 mg、0.121 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (28.2 μ l、0.161 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。この反応液に、MeOH (115 μ l) および水酸化リチウム (404 μ l、0.404 mmol) を加えた。反応液を 50 °C で 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を 1 N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム

: X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；グラジエント : 2 0 分にわたり、4 0 - 1 0 0 % B、次いで、5 分間、1 0 0 % B で保持；流速 : 2 0 m L / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1 2 3 7 (1 0 . 2 m g、5 1 %) を得た。E S I M S (M + H) ⁺ = 4 9 5 . 1。H P L C ピーク T_r = 2 . 3 4 0 分。純度 = 9 9 %。H P L C 条件 : C。絶対立体化学は決定しなかった。

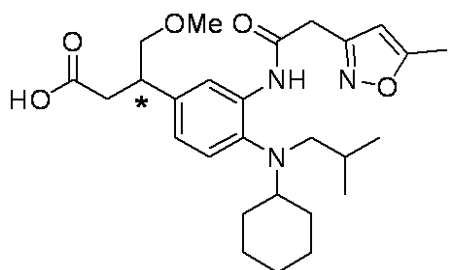
【 1 7 1 3 】

実施例 1 2 3 8

3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (2 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) アセトアミド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

10

【 化 6 3 2 】



20

1 2 3 1 A エナンチオマー 2 (2 8 . 5 m g、0 . 0 7 6 m m o l) の、T H F (5 4 1 μ l) 中の溶液に、室温で、2 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) 酢酸、H C l (4 0 . 3 m g、0 . 2 2 7 m m o l)、次いで、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (4 3 . 5 m g、0 . 2 2 7 m m o l)、4 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 0 . 7 m g、0 . 2 2 7 m m o l) およびヒューニツヒ塩基 (5 2 . 9 μ l、0 . 3 0 3 m m o l) を加えた。反応液を室温で 1 6 時間攪拌した。この反応液に、M e O H (2 1 6 μ l) および水酸化リチウム (7 5 7 μ l、0 . 7 5 7 m m o l) を加えた。反応液を 5 0 ° C で 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を 1 N H C l (0 . 5 m L) で p H 6 に調整し、次いで、E t O A c で希釈した。層を分離した。水層を E t O A c (3 ×) で抽出した。有機層を合わせて、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 L C / M S によって、以下の条件で精製した：カラム : X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸；グラジエント : 2 0 分にわたり、3 0 - 7 0 % B、次いで、5 分間、1 0 0 % B で保持；流速 : 2 0 m L / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1 2 3 8 (2 0 . 4 m g、5 4 %) を得た。E S I M S (M + H) ⁺ = 4 8 6 . 1。H P L C ピーク T_r = 1 . 9 4 4 分。純度 = 9 8 %。H P L C 条件 : C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

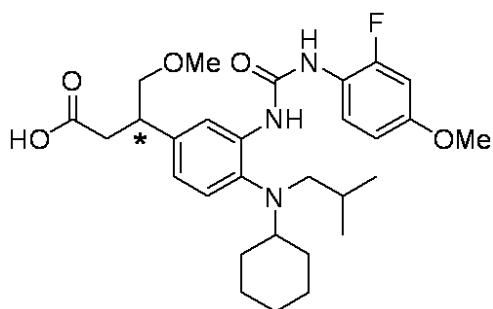
【 1 7 1 4 】

実施例 1 2 3 9

3 - (4 - (シクロヘキシル (イソブチル) アミノ) - 3 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ウレイド) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

40

【化 6 3 3】



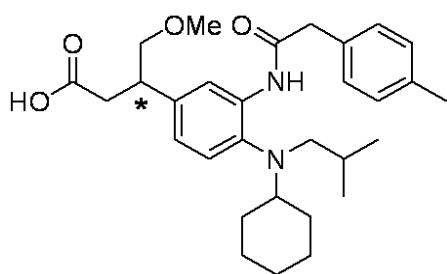
1231A エナンチオマー 2 (16.6 mg、0.044 mmol) の THF (220 μ l) 中の溶液に、室温で、4-ニトロフェニル カルボノクロリデート (9.33 mg、0.046 mmol) を加えた。3 時間後、2-フルオロ-4-メトキシアニリン (18.67 mg、0.132 mmol) およびトリエチルアミン (18.43 μ l、0.132 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で終夜加熱した。この反応液に、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1 M 溶液 (441 μ l、0.441 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl (0.3 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、40–80% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1239 (16.0 mg、68%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 530.4。HPLC ピーク T_r = 1.976 分。純度 = 99%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1715】

実施例 1240

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 3 4】



1231A エナンチオマー 2 (23.4 mg、0.062 mmol) の THF (444 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(p-トリル)酢酸 (28.0 mg、0.186 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (35.7 mg、0.186 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (25.2 mg、0.186 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (43.4 μ l、0.249 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。この反応液に、MeOH (178 μ l) および水酸化リチウム (621 μ l、0.621 mmol) を加えた。反応液を 50 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を 1 N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XB

ridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、40－95% B、次いで、8分間、100% Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1240（18.0mg、59%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 495.5。HPLCピーク T_r = 2.275分。純度 = 100%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

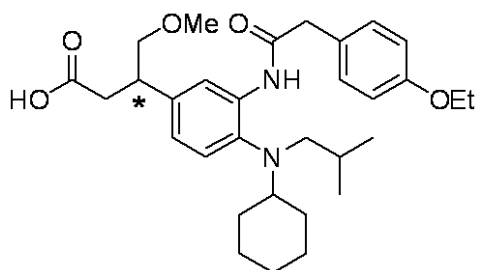
【1716】

実施例1241

3－（4－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）－3－（2－（4－エトキシフェニル）アセトアミド）フェニル）－4－メトキシブタン酸

10

【化635】



20

1231Aエナンチオマー2（21.1mg、0.056mmol）の、THF（400μl）中の溶液に、室温で、2－（4－エトキシフェニル）酢酸（30.3mg、0.168mmol）、次いで、1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－エチルカルボジイミド塩酸塩（32.2mg、0.168mmol）、4－ヒドロキシベンゾトリアゾール（22.72mg、0.168mmol）およびヒューニツヒ塩基（39.1μl、0.224mmol）を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH（160μl）および水酸化リチウム（560μl、0.560mmol）を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl（0.5mL）でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（3×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント、18分にわたり、40－95% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20mL／分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1241（14.4mg、48%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 525.5。HPLCピーク T_r = 2.229分。純度 = 98%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

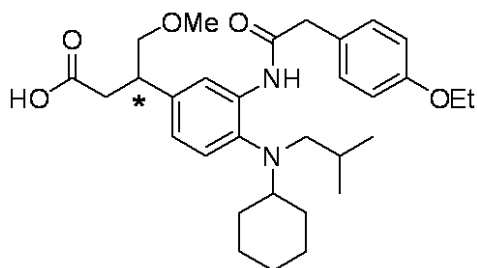
【1717】

実施例1242

3－（4－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）－3－（2－（4－エトキシフェニル）アセトアミド）フェニル）－4－メトキシブタン酸

40

【化 6 3 6】



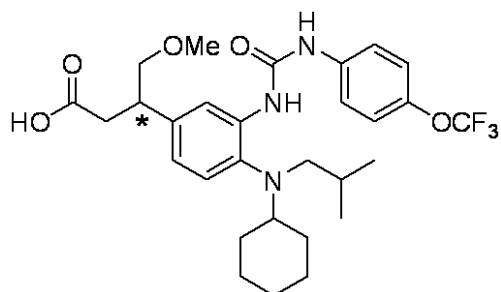
1231A エナンチオマー 1 (15.1 mg、0.040 mmol) の THF (286 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(4-エトキシフェニル) 酢酸 (21.68 mg、0.120 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (23.06 mg、0.120 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (16.26 mg、0.120 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (28.0 μ l、0.160 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。この反応液に、MeOH (115 μ l) および水酸化リチウム (401 μ l、0.401 mmol) を加えた。反応液を 50℃で 2 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を 1N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：17 分にわたり、30-100% B、次いで、5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1242 (10.6 mg、50%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 525.2。HPLC ピーク T_r = 2.206 分。純度 = 99%。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1718】

実施例 1243

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 3 7】



1231A エナンチオマー 1 (18.4 mg、0.049 mmol) の THF (244 μ l) 中の溶液に、1-イソシアナト-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (14.75 μ l、0.098 mmol) を室温に加えた (12:25 pm に開始)。2.5 時間後、MeOH (0.15 mL) および水酸化リチウムの 1M 溶液 (489 μ l、0.489 mmol) を加えた。反応液を、70℃で 1 時間加熱した。反応液を 1N HCl (0.6 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニ

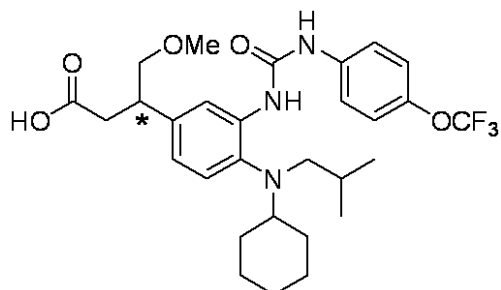
リル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：17 分にわたり、45－100 % B、次いで、3 分間、100 % B で保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1243（16.3 mg、58 %）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 566.1。HPLC ピーク T_r = 2.263 分。純度 = 99 %。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1719】

実施例 1244

3－（4－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）－3－（3－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）フェニル）－4－メトキシブタン酸

【化 638】



10

1231A エナンチオマー 2（17.8 mg、0.047 mmol）の、THF（236 μl）中の溶液に、1－イソシアナト－4－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（14.27 μl、0.095 mmol）を、室温で加えた（12：25 pm に開始）。2.5 時間後、MeOH（0.15 mL）および水酸化リチウムの 1 M 溶液（473 μl、0.473 mmol）を加えた。反応液を 70 °C で 1 時間加熱した。反応液を 1 N HCl（0.6 mL）で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc（2×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、45－90 % B、次いで、10 分間、100 % B で保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1244（16.2 mg、59 %）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 566.4。HPLC ピーク T_r = 2.217 分。純度 = 97 %。HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

20

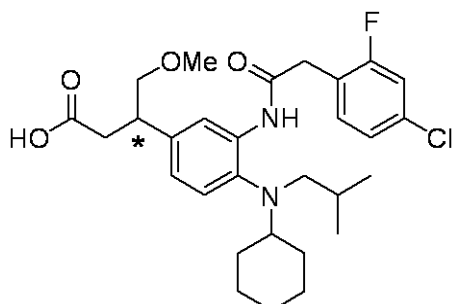
30

【1720】

実施例 1245

3－（3－（2－（4－クロロ－2－フルオロフェニル）アセトアミド）－4－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）フェニル）－4－メトキシブタン酸

【化 639】



40

1231A エナンチオマー 1（16.9 mg、0.045 mmol）の THF（321 μl）中の溶液に、室温で、2－（4－クロロ－2－フルオロフェニル）酢酸（25.4 mg、0.135 mmol）、次いで、1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－エチルカルボジイミド塩酸塩（25.8 mg、0.135 mmol）、4－ヒドロキシベンゾ

50

トリアゾール（18.19 mg、0.135 mmol）およびヒューニッヒ塩基（31.4 μ l、0.180 mmol）を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH（128 μ l）および水酸化リチウム（449 μ l、0.449 mmol）を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl（0.5 mL）でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（3×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、40-95% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1245（17.6 mg、74%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 533.0。HPLCピーク T_r = 2.338分。純度 = 100%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

10

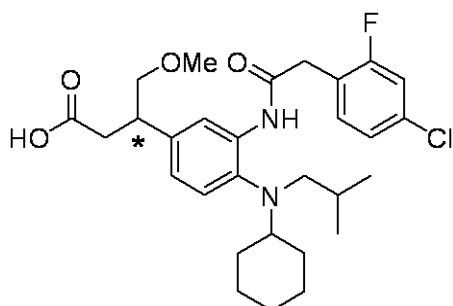
【1721】

実施例1246

3-（3-（2-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）アセトアミド）-4-（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）フェニル）-4-メトキシブタン酸

【化640】

20



1231Aエナンチオマー2（17.2 mg、0.046 mmol）のTHF（326 μ l）中の溶液に、室温で、2-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）酢酸（25.8 mg、0.137 mmol）、次いで、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（26.3 mg、0.137 mmol）、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール（18.52 mg、0.137 mmol）およびヒューニッヒ塩基（31.9 μ l、0.183 mmol）を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH（131 μ l）および水酸化リチウム（457 μ l、0.457 mmol）を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl（0.5 mL）でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（3×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μ m粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20分にわたり、45-90% B、次いで、8分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1246（17.0 mg、70%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 533.0。HPLCピーク T_r = 2.339分。純度 = 100%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

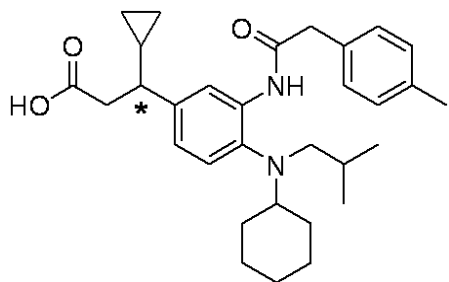
40

【1722】

実施例1247

3-（4-（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）-3-（2-（p-トリル）アセトアミド）フェニル）-3-シクロプロピルプロパン酸

【化 6 4 1】



1247A. N-シクロヘキシル-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-N-イソブチル-2-ニトロアニリン

10

酢酸カリウム (0.525 g、5.35 mmol)、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン) (0.524 g、2.320 mmol)、および4-プロモ-N-シクロヘキシル-N-イソブチル-2-ニトロアニリン (Balog, A. et al., 「Preparation of Aromatic Urea Derivatives as IDO Inhibitors」, WO2014/150646A1 (2014年9月25日)、この公報は引用により本明細書に援用される) (0.634 g、1.785 mmol) の、DMSO (2.67 ml) 中の懸濁液に、N₂ を10分間通気し、次いで、PdCl₂ (dppf) (0.039 g、0.054 mmol) で処理した。反応液をN₂ でさらに10分間泡立てた。反応液を80℃で終夜加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液をH₂Oで反応を停止させ、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて、水 (1×) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黒色の残渣を得た。粗製物質を最小容量のCH₂Cl₂ に溶解させ、クロマトグラフィーにかけた。ISCO機器を用いて、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (40 g カラム、40 mL/分、17分にわたり、ヘキサン中の0-25% EtOAc、T_r = 6.5分)、1247A (608.6 mg、1.411 mmol、収率79%) を橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 321.3 (ボロン酸)。

20

【1723】

1247B. エナンチオマー1およびエナンチオマー2：エチル 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート 絶対立体化学は決定しなかった。

30

1247A (0.6086 g、1.567 mmol) のジオキサン (7.84 ml) 中の溶液に、(E)-エチル 3-シクロプロピルアクリレート (0.686 ml、4.70 mmol)、次いで、水酸化ナトリウム (1.411 ml、1.411 mmol) を加えた。反応液を排気し、窒素を一度充填した。この溶液に、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー (0.039 g、0.078 mmol) を加え、得られた溶液を排気し、窒素を3回充填した。反応液を50℃で2.5時間加熱した。反応液を酢酸 (0.081 ml、1.411 mmol) で反応を停止させ、EtOAcおよび水の間で分液処理した。層を分離した。水層をEtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を最小容量のCH₂Cl₂ に溶解させ、クロマトグラフィーにかけた。ISCO機器を用いて、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (40 g カラム、40 mL/分、14分にわたり、ヘキサン中の0-5% EtOAc)、1247B (0.143 g、0.343 mmol、収率21.90%) を橙色の残渣として得た。およそ389 mgのラセミ化合物を溶解させた。ラセミ化合物を分取SFCによって、以下の条件で精製した：カラム：Chiralcel OD-H、25×3 cm ID、5 μm 粒子；移動相A：93/7 CO₂/IPA；検出波長：220 nm；流速：340 mL/分。フラクション (「ピーク1」T_r = 3.45分、および「ピーク2」T_r = 3.76分) をIPA中に回収した。それぞれのフラクションの立体異性体の純度は、分取SFCクロマトグラム

40

50

に基づき、99.8% (PK-1) および98.3 (PK-2) より大きいと推定された。エナンチオマー1:143mg、22%の第一溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 417.1。エナンチオマー2:117mg、18%の第二溶出エナンチオマー。ESI MS (M+H)⁺ = 417.1。

【1724】

1247C. エチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

1247Bエナンチオマー1(0.143g、0.343mmol)のMeOH(1.716ml)中の溶液に、Pd/C(0.037g、0.034mmol)を加えた。反応液をH₂バルーン下に設置し、室温で攪拌した。50分後、反応液をセライト(登録商標)を介して濾過し、濾過ケーキをCH₂Cl₂で洗浄した。濾液を濃縮して、1247Cを橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 387.3。

10

【1725】

1247D. エチル 3-(3-アミノ-4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)フェニル)-3-シクロプロピルプロパノエート

1247Bエナンチオマー2(0.117g、0.281mmol)のMeOH(1.404ml)中の溶液に、Pd/C(0.030g、0.028mmol)を加えた。反応液をH₂バルーン下に設置し、室温で攪拌した。50分後、反応液をセライト(登録商標)を介して濾過し、濾過ケーキをCH₂Cl₂で洗浄した。濾液を濃縮して、1247Dを橙色の残渣として得た。ESI MS (M+H)⁺ = 387.2。

20

【1726】

実施例1247. 3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセトアミド)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

1247D(15.3mg、0.040mmol)のTHF(283μl)中の溶液に、室温で、2-(p-トリル)酢酸(17.83mg、0.119mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(22.76mg、0.119mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール(16.04mg、0.119mmol)およびヒューニツヒ塩基(27.7μl、0.158mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH(113μl)および水酸化リチウム(396μl、0.396mmol)を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl(0.5mL)でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した: カラム: XBridge C18、19×200mm、5μm粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水 + 10mM酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水 + 10mM酢酸アンモニウム; グラジエント: 20分にわたり、50-100%B、次いで、5分間、100%Bで保持; 流速: 20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1247(9.0mg、46%)を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 491.1。HPLCピーク T_r = 2.561分。純度 = 99%。HPLC条件: C。絶対立体化学は決定しなかった。

30

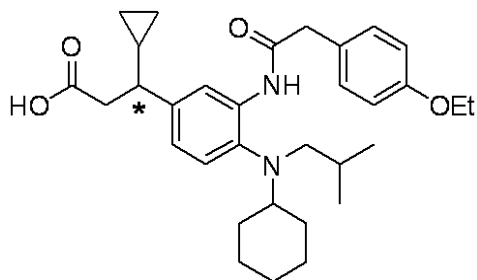
40

【1727】

実施例1248

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2-(4-エトキシフェニル)アセトアミド)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

【化 6 4 2】



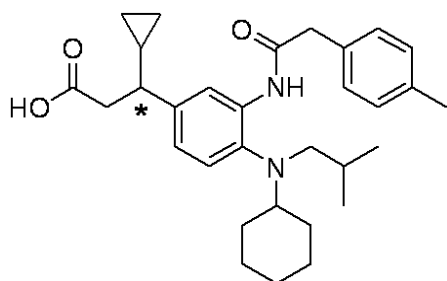
1247D (15.1 mg、0.039 mmol) の THF (279 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(4-エトキシフェニル)酢酸 (21.12 mg、0.117 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (22.46 mg、0.117 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (15.83 mg、0.117 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (27.3 μ l、0.156 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (112 μ l) および水酸化リチウム (391 μ l、0.391 mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取 LC/MS によって、以下の条件で精製した：カラム：XB
ridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10
mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：20 分にわたり、50-100% B、次いで、5
分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合
わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例 1248 (6.5 mg、32%) を得た。ES
I MS (M+H)⁺ = 521.1。HPLC ピーク T_r = 2.480 分。純度 = 99%。
HPLC 条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1728】

実施例 1249

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2-(p-トリル)アセ
トアミド)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

【化 6 4 3】



1247C (15.7 mg、0.041 mmol) の THF (290 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(p-トリル)酢酸 (18.30 mg、0.122 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (23.36 mg、0.122 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (16.46 mg、0.122 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (28.4 μ l、0.162 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (116 μ l) および水酸化リチウム (406 μ l、0.406 mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl (0.5 mL) で pH 6 に調整し、次いで、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た

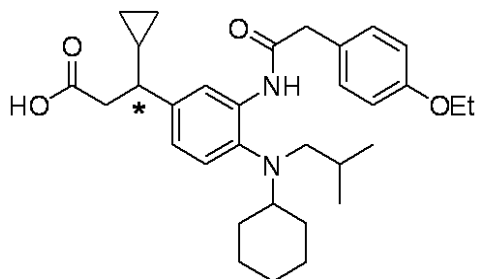
。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、50－100%B、次いで、4分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1249（8.9mg、44%）を得た。ESI MS（M+H）⁺ = 491.4。HPLCピーク T_r = 2.497分。純度 = 98%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1729】

実施例1250

3－（4－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）－3－（2－（4－エトキシフェニル）アセトアミド）フェニル）－3－シクロプロピルプロパン酸

【化644】



1247C（15.4mg、0.040mmol）のTHF（285μl）中の溶液に、室温で、2－（4－エトキシフェニル）酢酸（21.54mg、0.120mmol）、次いで、1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－エチルカルボジイミド塩酸塩（22.91mg、0.120mmol）、4－ヒドロキシベンゾトリアゾール（16.15mg、0.120mmol）およびヒューニツヒ塩基（27.8μl、0.159mmol）を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH（114μl）および水酸化リチウム（398μl、0.398mmol）を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl（0.5mL）でpH6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc（3×）で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、50－100%B、次いで、4分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1250（6.9mg、31%）を得た。ESI MS（M+H）⁺ = 521.5。HPLCピーク T_r = 2.416分。純度 = 94%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1730】

実施例1251

3－（4－（シクロヘキシル（イソブチル）アミノ）－3－（2－（5－メチルイソキサゾール－3－イル）アセトアミド）フェニル）－3－シクロプロピルプロパン酸

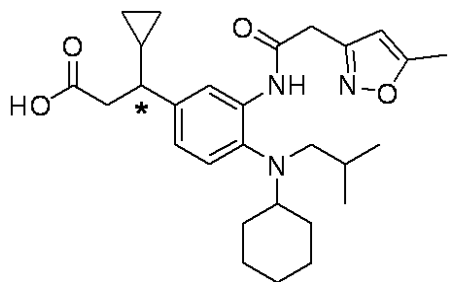
10

20

30

40

【化 6 4 5】



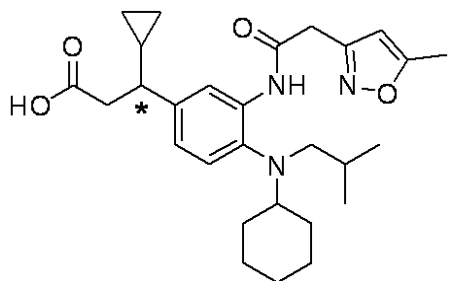
1247C (22.7 mg、0.059 mmol) の THF (419 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)酢酸、HCl (31.3 mg、0.176 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (33.8 mg、0.176 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (23.80 mg、0.176 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (41.0 μ l、0.235 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (168 μ l) および水酸化リチウム (587 μ l、0.587 mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl (0.5 mL) でpH 6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、40-80% B、次いで、5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1251 (11.0 mg、37%) を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 482.4。HPLCピーク T_r = 2.114 分。純度 = 95%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

【1731】

実施例 1252

3-(4-(シクロヘキシル(イソブチル)アミノ)-3-(2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)アセトアミド)フェニル)-3-シクロプロピルプロパン酸

【化 6 4 6】



1247D (22.8 mg、0.059 mmol) の THF (421 μ l) 中の溶液に、室温で、2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)酢酸、HCl (31.4 mg、0.177 mmol)、次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (33.9 mg、0.177 mmol)、4-ヒドロキシベンゾトリアゾール (23.91 mg、0.177 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (41.2 μ l、0.236 mmol) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に、MeOH (169 μ l) および水酸化リチウム (590 μ l、0.590 mmol) を加えた。反応液を50℃で2時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。反応液を1N HCl (0.5 mL) でpH 6に調整し、次いで、EtOAcで希釈した。層を分離した。水層をEtOAc (3 $\times$) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し

、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗製物質を分取LC/MSによって、以下の条件で精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 + 10mM酢酸アンモニウム；グラジエント：15分にわたり、40－80%B、次いで、5分間、100%Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、実施例1252（6.3mg、21%）を得た。ESI MS (M+H)⁺ = 482.4。HPLCピーク T_r = 2.115分。純度 = 95%。HPLC条件：C。絶対立体化学は決定しなかった。

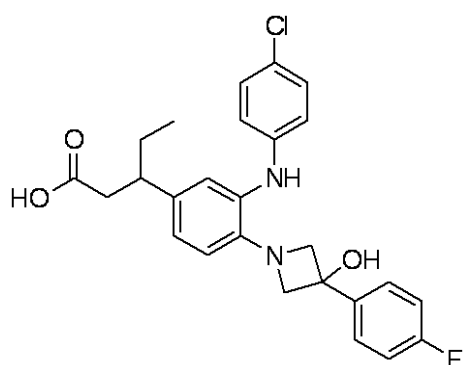
【1732】

実施例1253

（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

3－（3－（（4－クロロフェニル）アミノ）－4－（3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル）フェニル）ペンタン酸

【化647】



1253A. ベンジル 3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシアゼチジン－1－カルボキシレート

ベンジル 3－オキソアゼチジン－1－カルボキシレート（2.5g、12.18mmol）のTHF（50mL）中の溶液を0℃まで冷却し、THF（36.5mL、36.5mmol）中の、1Mの（4－フルオロフェニル）マグネシウムブロミドを加えた。反応混合物を1時間0℃で攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（100mL）で反応を停止させ、EtOAc（2×100mL）で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製のサンプルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1253A（白色の固体、2g、6.31mmol、収率51.8%）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 7.55－7.52（m, 2H）、7.39－7.34（m, 5H）、7.119－7.17（m, 2H）、6.45（s, 1H）、5.09（s, 2H）、4.13－4.12（m, 4H）。

【1733】

1253B. 3－（4－フルオロフェニル）アゼチジン－3－オール

1253A（1g、3.32mmol）のMeOH（10mL）中の溶液を、順次、排気し、窒素を3回パージし、次いで、10%パラジウム／炭素（0.177g、0.166mmol）を加えた。反応混合物を水素雰囲気（40psi）に加圧し、3時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを介して濾過し、パッドをメタノールですすぎ、濾液を真空で濃縮した。粗製物質をジエチルエーテルで粉砕し、1253B（白色の固体、0.3g、1.705mmol、収率51.4%）を得た。LC-MS分析（C₉H₁₀FN Oとして）；理論値：167.1；実測値：168.0（[M+H]⁺）；T_r = 0.54分（方法A）。

【1734】

1253C. メチル 3－（4－（3－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル）－3－ニトロフェニル）ペンタノエート

NMP (5 mL) 中の 443B (1 g、3.92 mmol)、1253B (0.982 g、5.88 mmol) を、耐圧バイアル中に入れ、130℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (100 mL) 中に流し込んだ。水溶液を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のサンプルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1253C (赤色の油状物、1.1 g、2.71 mmol、収率 69.1%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{12}H_{23}FN_2O_5$ として) ; 理論値 : 402.2 ; 実測値 : 403.1 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.42$ 分 (方法 BA) 。

【1735】

1253D. メチル 3- (3- (3-アミノ-4- (3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル) ペンタノエート

1253C (0.5 g、1.242 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 中の溶液を、順次、排気し、窒素を3回バージし、次いで、10%パラジウム/炭素 (0.066 g、0.062 mmol) を加えた。反応混合物を水素雰囲気 (40 psi) に加圧し、3時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを介して濾過し、パッドをメタノールですすぎ、濾液を真空中で濃縮して、1253D のラセミ体 (褐色の油状物、0.3 g、0.806 mmol、収率 64.8%) を得た。

1253D ラセミ体のキラル分割によって、1253D エナンチオマー 1 および 1253D エナンチオマー 2 を単一のエナンチオマー (方法 CL) として得た。エナンチオマー 1 $T_r = 5.58$ 分およびエナンチオマー 2 $T_r = 6.47$ 分

1253D エナンチオマー 1. LC-MS 分析 ($C_{21}H_{25}FN_2O_3$ として) ; 理論値 : 372.2 ; 実測値 : 373.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.28$ 分 (方法 BA) (褐色の油状物、0.15 g、0.403 mmol、収率 32.4%) 。

1253D エナンチオマー 2. LC-MS 分析 ($C_{21}H_{25}FN_2O_3$ として) ; 理論値 : 372.2 ; 実測値 : 373.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.27$ 分 (方法 BA) (褐色の油状物、0.15 g、0.403 mmol、収率 32.4%) 。

【1736】

1253E. メチル 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル) ペンタノエート

1253D エナンチオマー 1 (0.05 g、0.134 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中の溶液に、アルゴンを5分間バージし、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (0.031 g、0.161 mmol)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9,9-ジメチルキサンテン (0.016 g、0.027 mmol)、炭酸セシウム (0.109 g、0.336 mmol) を加え、次いで、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (7.72 mg、0.013 mmol) を加えた。反応混合物をアルゴンで5分間泡立てた。次いで、反応混合物を 110℃で16時間、密閉されたバイアル中で加熱した。次いで、反応混合物を水 (25 mL) 中に流し入れ、EtOAc (2×25 mL) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の 1253E (淡黄色の油状物、0.05 g、0.088 mmol、収率 65.5%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{27}H_{28}ClFN_2O_3$ として) ; 理論値 : 482.2 ; 実測値 : 483.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.63$ 分 (方法 AA) 。

【1737】

実施例 1253 エナンチオマー 1. 3- (3- ((4-クロロフェニル) アミノ) -4- (3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル) ペンタン酸

1253E (0.05 g、0.104 mmol) の、THF (1 mL)、MeOH (1 mL) および水 (1 mL) 中の混合物中の溶液に、LiOH·H₂O (9.92 mg、0.414 mmol) を室温で16時間攪拌した。揮発性物質を除き、粗製物質を飽和クエン酸溶液で酸性にした。水溶液を DCM (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて

、ブライン溶液（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質を分取HPLCで精製し、実施例1253エナンチオマー1（灰白色の固体、0.01 g、0.021 mmol、収率20.39%）を得た。LC-MS分析（ $C_{26}H_{26}ClFN_2O_3$ として）；理論値：468.2；実測値：469.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.082$ 分（方法O）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.51（s, 1H）、7.48–7.45（m, 2H）、7.13–7.04（m, 4H）、6.93–6.91（m, 1H）、6.86（d, $J = 1.60$ Hz, 1H）、6.58–6.55（m, 3H）、6.03（s, 1H）、3.85（q, $J = 7.6$ Hz, 4H）、2.23–2.20（m, 1H）、2.41–2.33（m, 2H）、1.62–1.47（m, 2H）、0.73（t, $J = 7.2$ Hz, 3H）。

10

【1738】

実施例1253エナンチオマー2. 3-（3-（（4-クロロフェニル）アミノ）-4-（3-（4-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）フェニル）ペンタン酸

実施例1253エナンチオマー2は、1253Dエナンチオマー2および1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用いて、実施例1253エナンチオマー1の合成について記述される方法によって合成された。LC-MS分析（ $C_{26}H_{26}ClFN_2O_3$ として）；理論値：468.2；実測値：469.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.076$ 分（方法O）。 ^1H （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.51（s, 1H）、7.48–7.45（m, 2H）、7.13–7.04（m, 4H）、6.93–6.91（m, 1H）、6.86（d, $J = 1.60$ Hz, 1H）、6.58–6.55（m, 3H）、6.03（s, 1H）、3.85（q, $J = 7.60$ Hz, 4H）、2.23–2.20（m, 1H）、2.41–2.33（m, 2H）、1.62–1.47（m, 2H）、0.73（t, $J = 7.20$ Hz, 3H）。

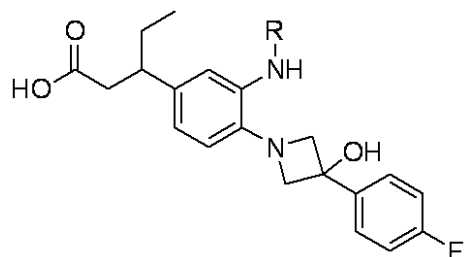
20

【1739】

実施例1254

（エナンチオマー1）

【化648】



30

実施例1254エナンチオマー1は、1253Dエナンチオマー1および4-ブロモベンズニトリルを用いて、実施例1253エナンチオマー1の合成について記述される方法によって合成された。

【表233】

40

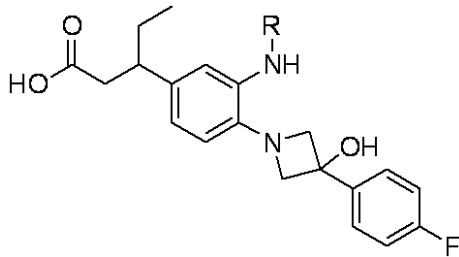
実施例番号	名前	R	T_r 分	方法	(M+H)
1254	3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（3-（4-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）フェニル）ペンタン酸		1.738	O	460.2

【1740】

50

実施例 1 2 5 5 および 1 2 5 6
(エナンチオマー 2)

【化 6 4 9】



実施例 1 2 5 5 および 1 2 5 6 は、1 2 5 3 D エナンチオマー 2 および対応するハライドを用いて、実施例 1 2 5 3 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって合成された。

【表 2 3 4】

実施例 番号	名前	R	T _r 分	方法	(M+H)
1 2 5 5	3-(3-((4-シア ノフェニル)アミノ)- 4-(3-(4-フルオ ロフェニル)-3-ヒド ロキシアゼチジン-1- イル)フェニル)ペンタ ン酸		1. 7 2 0	○	4 6 0. 2
1 2 5 6	3-(3-((2-エト キシピリミジン-5-イ ル)アミノ)-4-(3- (4-フルオロフェニ ル)-3-ヒドロキシア ゼチジン-1-イル)フ ェニル)ペンタン酸		1. 5 8 8	○	4 8 1. 2

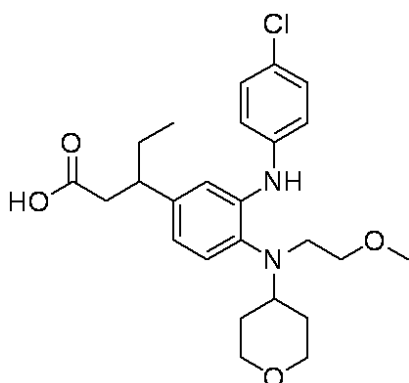
【1 7 4 1】

実施例 1 2 5 7

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 6 5 0】



1 2 5 7 A. メチル 3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

1 2 5 7 A は、2 5 6 C および (E)-メチル ペント-2-エノエートを用いて、3 3 D の合成について記述される方法によって合成された。LC-MS 分析 (C₂₀H₃₀

N_2O_6 として) ; 理論値 : 394.2 ; 実測値 : 395.5 ($[\text{M}+\text{H}]$) ; $T_r = 1.38$ 分 (方法AY)。

【1742】

1257B. メチル 3-(3-アミノ-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

1257Bは、1257Aを用いて、33Eの合成について記述される方法によって合成された。LC-MS分析($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 364.2 ; 実測値 : 365.5 ($[\text{M}+\text{H}]$) ; $T_r = 1.32$ 分 (方法AY)。

1257Bのラセミ体(方法BU)のキラル分割によって、1257Bエナンチオマー1および1257Bエナンチオマー2を単一のエナンチオマーとして得た。エナンチオマー1、 $T_r = 5.6$ 分 (方法BU) およびエナンチオマー2、 $T_r = 6.81$ 分 (方法BU)。

1257Bエナンチオマー1 : LC-MS分析($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 364.2 ; 実測値 : 365.2 ($[\text{M}+\text{H}]$) ; $T_r = 2.59$ 分 (方法U)。

1257Bエナンチオマー2 : LC-MS分析($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 364.2 ; 実測値 : 365.2 ($[\text{M}+\text{H}]$) ; $T_r = 2.58$ 分 (方法U)。

【1743】

1257C. メチル 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

1257Cは、1257Bエナンチオマー1および1-クロロ-4-ブロモベンゼンを用いて、33Fの合成について記述される方法によって合成された。LC-MS分析($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 474.2 ; 実測値 : 475.4 ($[\text{M}+\text{H}]$) ; $T_r = 1.76$ 分 (方法AY)。

【1744】

実施例1257エナンチオマー1. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例1257エナンチオマー1は、1257Cを用いて、実施例41エナンチオマー1の合成について記述される方法によって合成された。LC-MS分析($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 460.2 ; 実測値 : 461.2 ($[\text{M}+\text{H}]$) ; $T_r = 1.96$ 分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (s, 1H) 7.28 (m, 2H) 7.19 (m, 1H) 7.06-7.09 (m, 3H) 6.74 (m, 1H) 3.79 (m, 2H) 3.08-3.19 (m, 9H) 2.95-3.03 (m, 1H) 2.76-2.89 (m, 1H) 2.58 (m, 1H) 2.46 (m, 1H) 1.59-1.72 (m, 3H) 1.45-1.55 (m, 1H) 1.28-1.41 (m, 2H) 0.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【1745】

実施例1257エナンチオマー2. 3-(3-((4-クロロフェニル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

実施例1257エナンチオマー2は、1257Bエナンチオマー2および1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用いて、実施例1257エナンチオマー1の合成について記述される方法によって合成された。LC-MS分析($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値 : 460.2 ; 実測値 : 461.2 ($[\text{M}+\text{H}]$) ; $T_r = 1.98$ 分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53 (s, 1H) 7.24-7.31 (m, 2H) 7.19 (m, 1H) 7.02-7.12 (m, 3H) 6.58-6.79 (m, 1H) 3.78 (m, 2H) 3.09-3.22 (m, 9H) 2.95-3.03 (m, 1H) 2.76-2.88 (m, 1H) 2.58 (m, 1H) 2.46 (m, 1H) 1.59-1.72 (m, 3H) 1.45-1.55 (m, 1H)

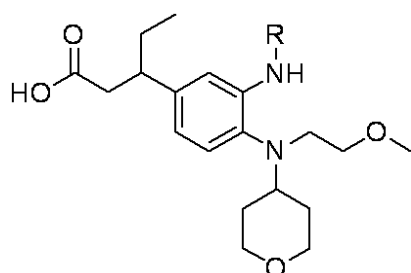
1. 28-1.41 (m, 2H) 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1746】

実施例1258から1260

(エナンチオマー1)

【化651】



10

実施例1258から1260は、1257Bエナンチオマー1および対応するハライドを用いて、実施例1257エナンチオマー1の合成について記述される方法によって、合成された。

【表235】

実施例 番号	名前	R	T _r (分) (方法○)	[M+H] ⁺
1258	3-(3-((4-シア ノフェニル)アミノ)- 4-((2-メトキシエ チル)(テトラヒドロ 2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペ ンタン酸		1.64	452.2
1259	3-(4-((2-メト キシエチル)(テトラヒ ドロ2H-ピラン-4 -イル)アミノ)-3- (2-メトキシピリミ ジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.38	459.2
1260	3-(3-((2-エト キシピリミジン-5-イ ル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ2H-ピ ラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.51	473.3

20

30

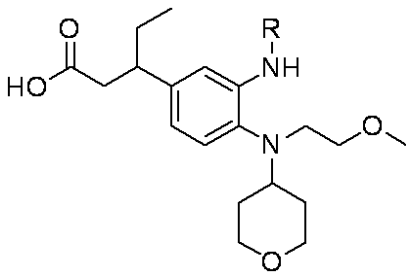
40

【1747】

実施例1261から1263

(エナンチオマー2)

【化 6 5 2】



実施例 1 2 6 1 から 1 2 6 3 は、1 2 5 7 B エナンチオマー 2 および対応するハライドを用いて、実施例 1 2 5 7 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって合成された。

【表 2 3 6】

実施例 番号	名前	R	T _r (分) (方法○)	[M+H] ⁺
1 2 6 1	3-(3-(4-シア ノフェニル)アミノ)- 4-(2-メトキシエ チル)(テトラヒドロ 2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペ ンタン酸		1. 6 6	4 5 2. 2
1 2 6 2	3-(4-(2-メト キシエチル)(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4 -イル)アミノ)-3-((2-メトキシピリミ ジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1. 3 8	4 5 9. 2
1 2 6 3	3-(3-(2-エト キシピリミジン-5-イ ル)アミノ)-4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピ ラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1. 5 1	4 7 3. 3

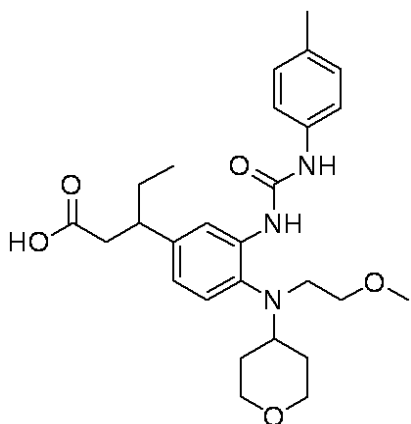
【1 7 4 8】

実施例 1 2 6 4

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(4-(2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

【化 6 5 3】



10

1264A. メチル 3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタノエート

1264Aは、1257Bエナンチオマー1および4-メチル-1-イソシアナトベンゼンを用いて、18Aの合成について記述される方法によって合成された。LC-MS分析($C_{28}H_{39}N_3O_5$ として)；理論値：497.2；実測値：498.5([M+H])； $T_r = 1.52$ 分(方法AY)。

20

【1749】

実施例1264エナンチオマー1. 3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

1264A(0.035g、0.070mmol)の、THF(0.5mL)、メタノール(0.5mL)および水(0.1mL)の混合物中の攪拌溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O(0.012g、0.281mmol)を加えた。反応混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。水性の残渣をクエン酸水溶液で酸性にした。水層を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2 $\times$ 10mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取LC/MSによって精製し、実施例1264エナンチオマー1(15.1mg、0.031mmol、収率44%)を得た。LC-MS分析($C_{27}H_{37}N_3O_5$ として)；理論値：483.3；実測値：484.3([M+H])； $T_r = 1.63$ 分(方法O)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36(s, 1H) 8.42(s, 1H) 8.07(m, 1H) 7.38(m, 2H) 7.18(m, 1H) 7.09(m, 2H) 6.64-6.87(m, 1H) 3.83(m, 2H) 3.49(m, 6H) 3.25(s, 3H) 3.10(m, 1H) 2.77-2.89(m, 1H) 2.49-2.57(m, 2H) 2.25(s, 3H) 1.58-1.76(m, 4H) 1.46-1.55(m, 2H) 0.74(t, J=7.6Hz, 3H)。

30

【1750】

実施例1264エナンチオマー2. 3-(4-((2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(3-(p-トリル)ウレイド)フェニル)ペンタン酸

実施例1264エナンチオマー2は、1257Bエナンチオマー2および4-メチル-1-イソシアナトベンゼンを用いて、実施例1264エナンチオマー1の合成について記述される方法によって合成された。LC-MS分析($C_{27}H_{37}N_3O_5$ として)；理論値：483.3；実測値：484.3([M+H])； $T_r = 1.63$ 分(方法O)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.35(s, 1H) 8.41(s, 1H) 7.98-8.19(m, 1H) 7.31-7.46(m, 2H) 7.19(m, 1H) 7.05-7.13(m, 2H) 6.65-6.85(m, 1H) 3.

40

50

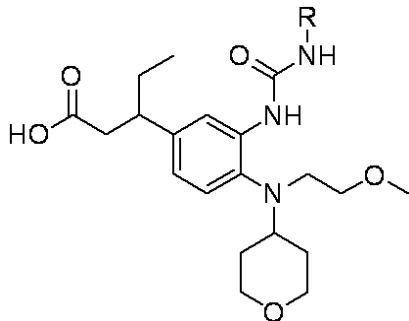
8.3 (m, 2H) 3.49 (m, 6H) 3.25 (s, 3H) 3.10 (m, 1H)
2.77–2.89 (m, 1H) 2.49–2.57 (m, 2H) 2.25 (s, 3H)
) 1.58–1.76 (m, 4H) 1.46–1.55 (m, 2H) 0.74 (t,
J = 7.6 Hz, 3H)。

【1751】

実施例 1265

(エナンチオマー 1)

【化 654】



実施例 1265 は、1257B エナンチオマー 1 および対応するイソシアネートを用いて、実施例 1264 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって合成された。

【表 237】

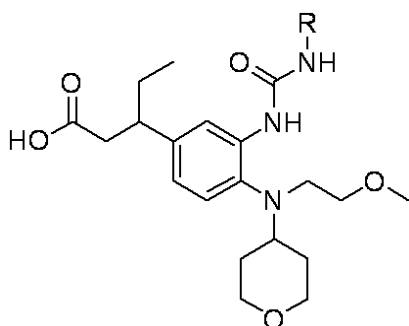
実施例 番号	名前	R	T _r (分) (方法○)	[M+H] ⁺
1265	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1.76	522.2

【1752】

実施例 1266

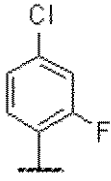
(エナンチオマー 2)

【化 655】



実施例 1266 は、1257B エナンチオマー 2 および対応するイソシアネートを用いて、実施例 1264 エナンチオマー 1 について記述される方法によって合成された。

【表 2 3 8】

実施例 番号	名前	R	T _r (分) (方法○)	[M+H] ⁺
1 2 6 6	3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2-メトキシエチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		1. 7 6	5 2 2. 2

10

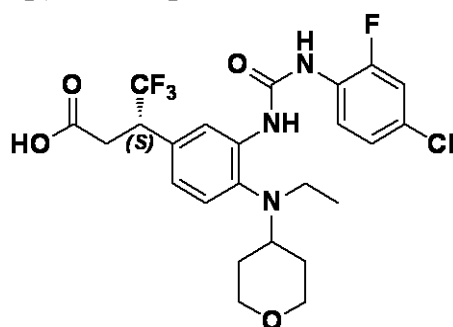
【1 7 5 3】

実施例 1 2 6 7

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

(S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

【化 6 5 6】



20

1 2 6 7 A. (S)-メチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタノエート

30

1 2 6 7 Aは、実施例 4 2 2 の合成について記述される方法によって、5 9 8 Bおよび4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンから合成された。LC-MS分析(C₂₅H₂₈ClF₄N₃O₄として)；理論値：545.2；実測値：546.2([M+H])；T_r=1.58分(方法BA)。

【1 7 5 4】

実施例 1 2 6 7 エナンチオマー 1. (S)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

実施例 1 2 6 7 エナンチオマー 1 は、実施例 4 2 2 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、1 2 6 7 Aを用いて合成された。LC-MS分析(C₂₄H₂₆ClF₄N₃O₄として)；理論値：531.2；実測値：532.1([M+H])；T_r=1.73分(方法O)。¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.28(s, 1H)、8.07(t, J=8.40 Hz, 1H)、7.24-7.30(m, 2H)、7.17-7.20(m, 1H)、7.06(d, J=8.40 Hz, 1H)、3.93(d, J=9.60 Hz, 3H)、3.37-3.42(m, 3H)、3.06-3.11(m, 3H)、2.92-2.95(m, 1H)、1.79(d, J=10.80 Hz, 2H)、1.54(d, J=12.40 Hz, 2H)、0.88(t, J=7.20 Hz, 3H)。

40

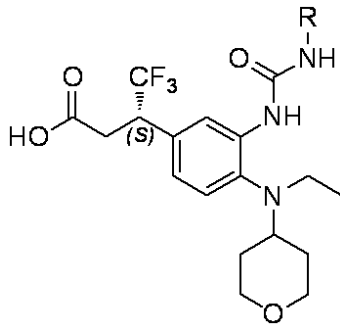
【1 7 5 5】

50

実施例 1 2 6 8 および 1 2 6 9

(エナンチオマー 1)

【化 6 5 7】



10

実施例 1 2 6 8 および 1 2 6 9 は、実施例 4 2 2 の合成について記述される方法によって、5 9 8 B エナンチオマー 1 および対応するイソシアネートを用いて合成された。

【表 2 3 9】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1 2 6 8	(S) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン酸		1. 5 2	○	5 0 5. 2
1 2 6 9	(S) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン酸		1. 6 1	○	4 9 4. 2

20

30

【1 7 5 6】

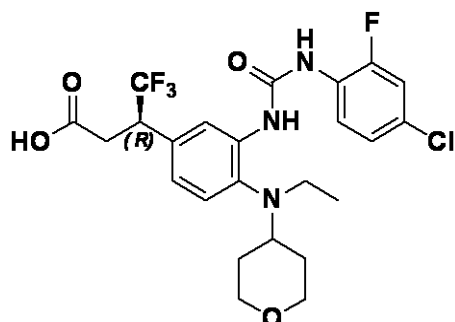
実施例 1 2 7 0

(エナンチオマー 2)

(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン酸

40

【化 6 5 8】



10

実施例 1 2 7 0 エナンチオマー 2. (R)-3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン酸

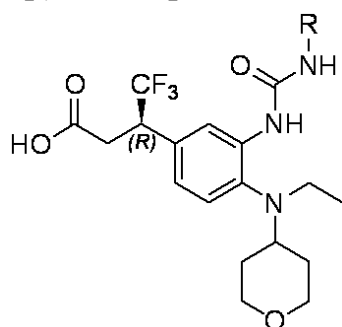
実施例 1 2 7 0 エナンチオマー 2 は、実施例 4 2 2 の合成について記述される方法によって、6 0 0 B および 4-クロロ-3-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{26}ClF_4N_3O_4$ として)；理論値：531.2；実測値：532.2 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.75$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (s, 1H)、8.07 (t, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.24–7.30 (m, 2H)、7.17–7.20 (m, 1H)、7.06 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、3.93 (d, $J = 9.60$ Hz, 3H)、3.37–3.42 (m, 3H)、3.06–3.11 (m, 3H)、2.92–2.95 (m, 1H)、1.79 (d, $J = 10.80$ Hz, 2H)、1.54 (d, $J = 12.40$ Hz, 2H)、0.88 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

20

【1 7 5 7】

実施例 1 2 7 1 および 1 2 7 2
(エナンチオマー 1)

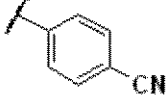
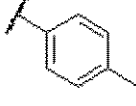
【化 6 5 9】



30

実施例 1 2 7 1 および 1 2 7 2 は、実施例 4 2 2 の合成について記述される方法によって、6 0 0 B エナンチオマー 2 および対応するイソシアネートを用いて合成された。

【表 2 4 0】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1 2 7 1	(R) - 3 - (3 - (3 - (4 - シアノ フェニル) ウレイド) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 4 , 4 , 4 - ト リフルオロブタン酸		1 . 5 2	○	5 0 5 . 2
1 2 7 2	(R) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒ ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (3 - (p - トリル) ウレイド) フェニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオ ロブタン酸		1 . 6 3	○	4 9 4 . 2

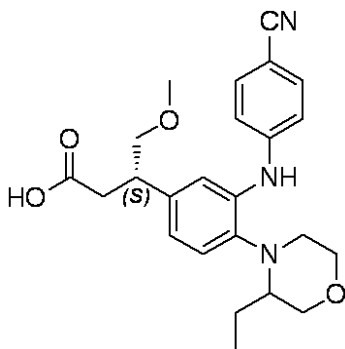
【 1 7 5 8 】

実施例 1 2 8 1

(ジアステレオマー 1)

(3 S) - 3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (3 - エチルモルホリ
ノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 6 6 0】



1 2 8 1 A . 5 - エチルモルホリン - 3 - オン

1 2 8 1 A は、 7 4 A の合成について記述される方法によって、 2 - アミノブタン - 1
- オールを用いて合成された。LC - MS 分析 (C ₆ H ₁₁ N O ₂ として) ; 理論値 : 1
2 9 . 2 ; 実測値 : 1 3 0 . 2 ([M + H]) ; T_r = 0 . 4 3 分 (方法 D T) 。

【 1 7 5 9 】

1 2 8 1 B . 3 - エチルモルホリン

1 2 8 1 B は、 7 4 B の合成について記述される方法によって、 1 2 8 1 A を用いて合
成された。LC - MS 分析 (C ₆ H ₁₃ N O として) ; 理論値 : 1 1 5 . 2 ; 実測値 ; 1
1 6 . 2 ([M + H]) ; T_r = 0 . 4 分 (方法 U) 。

【 1 7 6 0 】

1 2 8 1 C . 4 - (4 - プロモ - 2 - ニトロフェニル) - 3 - エチルモルホリン

1 2 8 1 C は、 7 4 C の合成について記述される方法によって、 1 2 8 1 B および 4 -
プロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼンを用いて合成された。LC - MS 分析 (C ₁
2 H ₁₅ B r N ₂ O ₃ として) ; 理論値 : 3 1 4 . 2 ; 実測値 : 3 1 5 . 2 ([M + H])

); $T_r = 3.16$ 分 (方法 U)。

【1761】

1281D. 5-ブロモ-2-(3-エチルモルホリノ)アニリン

1281C (3 g、9.52 mmol) の AcOH (45 mL) 中の溶液に、鉄 (2.66 g、47.6 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル (100 mL) 中に溶解させ、セライト (登録商標) ベッドを介して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、ラセミ体 1281D を得た。LC-MS 分析 ($C_{12}H_{17}BrN_2O$ として); 理論値: 284.05; 実測値: 285.2 ($[M+H]^+$); $T_r = 2.85$ 分 (方法 U)。

1281D ラセミ体のキラル分割によって、1281D エナンチオマー 1; $T_r = 2.7$ 分、1281D エナンチオマー 2; $T_r = 6.0$ 分を得た (方法 DU)。

1281D エナンチオマー 1: 褐色のゴム状物質、1.45 g、4.98 mmol、収率 39.4%。LC-MS 分析 ($C_{12}H_{17}BrN_2O$ として); 理論値: 284.05; 実測値: 285.2 ($[M+H]^+$); $T_r = 1.94$ 分 (方法 BB)。

1281D エナンチオマー 2: 褐色のゴム状物質、1.45 g、4.98 mmol、収率 39.4%。LC-MS 分析 ($C_{12}H_{17}BrN_2O$ として); 理論値: 284.05; 実測値: 285.2 ($[M+H]^+$); $T_r = 1.95$ 分 (方法 BB)。

【1762】

1281E. 5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-(3-エチルモルホリノ)アニリン

1281D エナンチオマー 1 (1.45 g、5.08 mmol) を 1,4-ジオキサラン (30 mL) 中に溶解させ、ビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロン (1.723 g、7.63 mmol) および酢酸カリウム (1.497 g、15.25 mmol) を加えた。反応混合物を窒素で 15 分間バージした。次いで、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) ジクロライドジクロロメタン複合体 (0.125 g、0.153 mmol) を加え、反応混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、ブライン溶液で洗浄した (2 × 50 mL)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1281E (褐色の固体、1.4 g、4.00 mmol、収率 79%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{17}H_{27}BN_2O_3$ として); 理論値: 318.2; 実測値: 251.2 (親のボロン酸、 $[M+H]^+$); $T_r = 0.918$ 分 (方法 BB)。

【1763】

1281F. (3S)-メチル 3-(3-アミノ-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタンエート

1281F ジアステレオマー混合物を 74E の合成について記述される方法によって、1281E および (R)-(+)-2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを用いて合成した。LC-MS 分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として); 理論値: 336.2; 実測値: 337.2 ($[M+H]^+$); $T_r = 1.76$ 分 (方法 BB)。

1281F ジアステレオマー混合物 (746:26) のキラル分割によって、1281F ジアステレオマー 1; $T_r = 4.32$ 分、1281F ジアステレオマー 2; $T_r = 5.0$ 分を得た (方法 DV)。

1281F ジアステレオマー 1: LC-MS 分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として); 理論値: 336.2; 実測値: 337.2 ($[M+H]^+$); $T_r = 1.76$ 分 (方法 BB)。

【1764】

実施例 1281 ジアステレオマー 1. (3S)-3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例 1281 ジアステレオマー 1 は、実施例 83 の合成について記述される方法によって、1281F ジアステレオマー 1 および 4-プロモベンゾニトリルを用いて合成され

10

20

30

40

50

た。LC-MS分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 423.2 ; 実測値 : 424.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.87$ 分 (方法R) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.97 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.55 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.15 (s, 1H)、7.10 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.04 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、6.96 (dd, $J = 2.00, 8.00$ Hz, 1H)、3.61–3.66 (m, 3H)、3.40–3.46 (m, 3H)、3.27 (s, 3H)、3.22–3.25 (m, 1H)、2.92–2.94 (m, 2H)、2.63–2.68 (m, 2H)、2.42–2.45 (m, 1H)、1.18–1.22 (m, 2H)、0.64 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)。

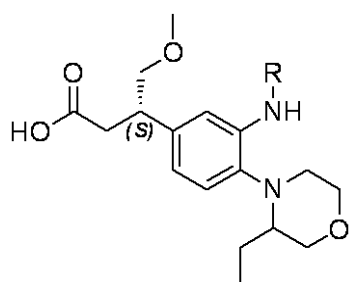
【1765】

10

実施例1282から1286

(ジアステレオマー1)

【化661】



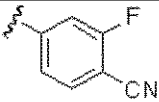
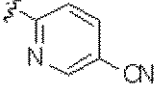
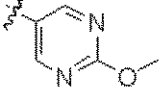
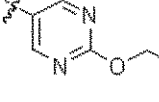
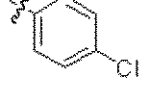
20

実施例1282および1283は、実施例83の合成について記述される方法によって、1281Fジアステレオマー1および対応するアリールハライドを用いて合成された。

実施例1284および1285は、実施例78の合成について記述される方法によって、1281Fジアステレオマー1および対応するアリールハライドを用いて合成された。

実施例1286は、実施例84の合成について記述される方法によって、1281Fジアステレオマー1および対応するアリールハライドを用いて合成された。

【表 2 4 1】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1 2 8 2	(3S)-3-(3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1. 9 7	R	4 4 2. 2
1 2 8 3	(3S)-3-(3-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1. 3 5	○	4 2 5. 2
1 2 8 4	(3S)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1. 6 1	R	4 3 1. 2
1 2 8 5	(3S)-3-(3-(2-エトキシピリジン-5-イル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1. 7 7	R	4 4 5. 2
1 2 8 6	(3S)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1. 8 5	○	4 3 3. 1

【1 7 6 6】

実施例 1 2 8 7

(ジアステレオマー 2)

(3R)-3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

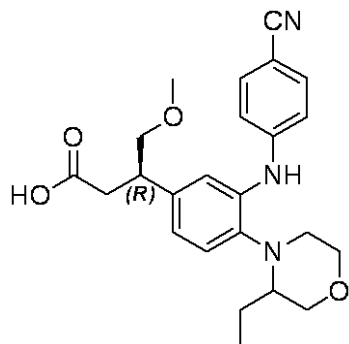
10

20

30

40

【化 6 6 2】



10

1 2 8 7 A. (3R)-メチル 3-(3-アミノ-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

1 2 8 7 A ジアステレオマー混合物は、7 4 E の合成について記述される方法によって、1 2 8 1 E および (S)-(-)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 336.2 ; 実測値 : 337.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.76$ 分 (方法 B B)。

1 2 8 7 A ジアステレオマー混合物 (22 : 78) のキラル分割によって、1 2 8 7 A ジアステレオマー 1 ; $T_r = 4.32$ 分、1 2 8 7 A ジアステレオマー 2 ; $T_r = 5.0$ 分を得た (方法 D V)。

20

1 2 8 7 A ジアステレオマー 2 : LC-MS 分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 336.2 ; 実測値 : 337.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.56$ 分 (方法 B B)。

【1 7 6 7】

実施例 1 2 8 7 ジアステレオマー 2. (3R)-3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例 1 2 8 7 ジアステレオマー 2 は、実施例 8 3 の合成について記述される方法によって、1 2 8 7 A ジアステレオマー 2 および 4-プロモベンズニトリルを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 423.2 ; 実測値 : 424.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.59$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.97 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.55 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.15 (s, 1H)、7.10 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.04 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、6.96 (dd, $J = 2.00, 8.00$ Hz, 1H)、3.61-3.66 (m, 3H)、3.40-3.46 (m, 3H)、3.27 (s, 3H)、3.22-3.25 (m, 1H)、2.92-2.94 (m, 2H)、2.63-2.68 (m, 2H)、2.42-2.45 (m, 1H)、1.18-1.22 (m, 2H)、0.64 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)。

30

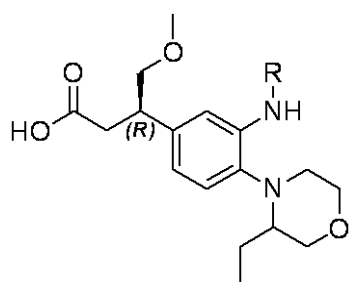
【1 7 6 8】

実施例 1 2 8 8 から 1 2 9 4

(ジアステレオマー 2)

40

【化 6 6 3】



実施例 1 2 8 8 および 1 2 8 9 は、実施例 8 3 の合成について記述される方法によって

50

、 1 2 8 7 A ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドから合成された。

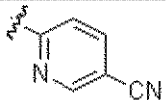
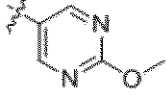
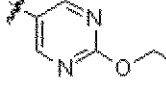
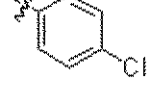
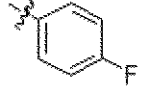
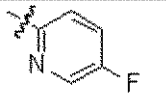
実施例 1 2 9 0 および 1 2 9 1 は、実施例 7 8 の合成について記述される方法によって

、 1 2 8 7 A ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドから合成された。

実施例 1 2 9 2 から 1 2 9 4 は、実施例 8 4 の合成について記述される方法によって、

1 2 8 7 A ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドから合成された。

【表 2 4 2】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1288	(3R)-3-(3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.69	R	442.2
1289	(3R)-3-(3-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.08	O	425.3
1290	(3R)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		0.97	O	431.3
1291	(3R)-3-(4-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.10	O	445.3
1292	(3R)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.92	R	433.2
1293	(3R)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.39	O	417.2
1294	(3R)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.16	R	418.3

【1769】

実施例 1295

10

20

30

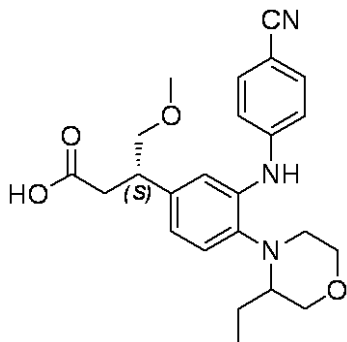
40

50

(ジアステレオマー 3)

(3S) - 3 - (3 - ((4-シアノフェニル) アミノ) - 4 - (3-エチルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 6 6 4】



10

1295A. 5 - (5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル) - 2 - (3-エチルモルホリノ) アニリン

1295Aは、1281Eの合成について記述される方法によって、1281Dエナンチオマー2を用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{17}H_{27}BN_2O_3$ として) ; 理論値 : 318.2 ; 実測値 : 251.2 (親のボロン酸、 $[M+H]^+$) ; $T_r = 0.81$ 分 (方法BB)。

【1770】

20

1295B. (3S) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - (3 - エチルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタノエート

1295Bジアステレオマー混合物は、74Eの合成について記述される方法によって、1295Aおよび(R) - (+) - 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1'-ビナフチルを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 336.2 ; 実測値 : 337.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.76$ 分 (方法BB)。

1295Bジアステレオマー混合物 (77 : 23) のキラル分割によって、1295Bジアステレオマー3 ; $T_r = 4.7$ 分、1295Bジアステレオマー4 ; $T_r = 6.3$ 分を得た (方法BK)。

30

1295Bジアステレオマー3 : LC-MS分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 336.2 ; 実測値 : 337.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.67$ 分 (方法BB)。

【1771】

実施例1295ジアステレオマー3. (3S) - 3 - (3 - ((4-シアノフェニル) アミノ) - 4 - (3-エチルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

実施例1295ジアステレオマー3は、実施例83の合成について記述される方法によって、1295Bジアステレオマー3および4-プロモベンゾニトリルを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{24}H_{29}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 423.2 ; 実測値 : 424.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.27$ 分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.55 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.15 (s, 1H)、7.10 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.04 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、6.96 (dd, $J = 2.00, 8.00$ Hz, 1H)、3.61-3.66 (m, 3H)、3.40-3.46 (m, 3H)、3.24-3.23 (m, 4H)、2.92-2.94 (m, 2H)、2.63-2.68 (m, 2H)、2.42-2.45 (m, 1H)、1.18-1.22 (m, 2H)、0.64 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

40

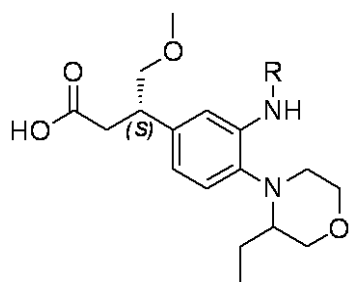
【1772】

実施例1296から1302

(ジアステレオマー 3)

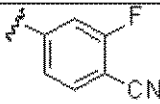
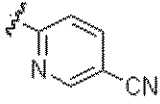
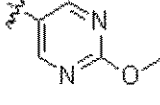
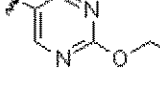
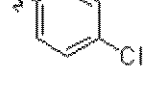
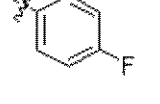
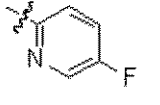
50

【化 6 6 5】



実施例 1 2 9 6 および 1 2 9 7 は、実施例 8 3 の合成について記述される方法によって 10
、1 2 9 5 B ジアステレオマー 3 および対応するアリールハライドを用いて合成された。
実施例 1 2 9 8 および 1 2 9 9 は、実施例 7 8 の合成について記述される方法によって
、1 2 9 5 B ジアステレオマー 3 および対応するアリールハライドを用いて合成された。
実施例 1 3 0 0 から 1 3 0 2 は、実施例 8 4 の合成について記述される方法によって、
1 2 9 5 B ジアステレオマー 3 および対応するアリールハライドから合成された。

【表 2 4 3】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1296	(3S)-3-(3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.34	○	442.3
1297	(3S)-3-(3-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.08	○	425.2
1298	(3S)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.02	○	431.3
1299	(3S)-3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.14	○	445.3
1300	(3S)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.57	○	433.2
1301	(3S)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.44	○	417.3
1302	(3S)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.21	○	418.3

【1773】

実施例 1303

(ジアステレオマー 4)

10

20

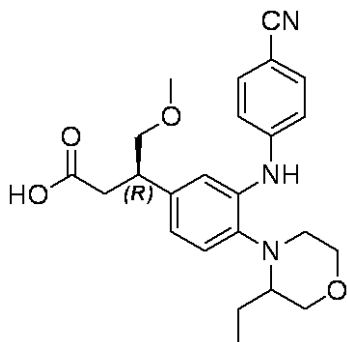
30

40

50

(3R) - 3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (3 - エチルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

【化 6 6 6】



10

1303A. (3R) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - (3 - エチルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタノエート

1303A ジアステレオマー混合物は、74E の合成について記述される方法によって、1295A および (S) - (-) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 336.2 ; 実測値 : 337.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.76$ 分 (方法BB)。

1303A ジアステレオマー混合物 (23 : 77) のキラル分割によって、1303A ジアステレオマー 3 ; $T_r = 5.1$ 分、1303A ジアステレオマー 4 ; $T_r = 7.4$ 分を得た (方法BK)。

1303A ジアステレオマー 4 : LC-MS 分析 ($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 336.2 ; 実測値 : 337.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.76$ 分 (方法BB)。

【1774】

実施例 1303 ジアステレオマー 4. (3R) - 3 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (3 - エチルモルホリノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

実施例 1303 ジアステレオマー 4 は、実施例 83 の合成について記述される方法によって、1303A ジアステレオマー 4 および 4 - プロモベンゾニトリルを用いて合成された。LC-MS 方法 ($C_{24}H_{29}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 423.2 ; 実測値 : 424.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.27$ 分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.55 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、7.15 (s, 1H)、7.10 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.04 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H)、6.96 (dd, $J = 2.00, 8.00$ Hz, 1H)、3.61 - 3.66 (m, 3H)、3.40 - 3.46 (m, 3H)、3.24 - 3.23 (m, 4H)、2.92 - 2.94 (m, 2H)、2.63 - 2.68 (m, 2H)、2.42 - 2.45 (m, 1H)、1.18 - 1.22 (m, 2H)、0.64 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

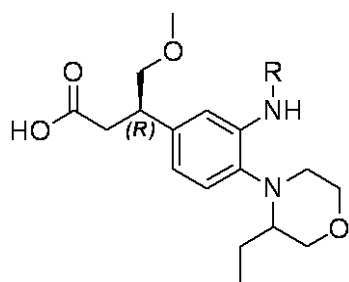
【1775】

実施例 1304 から 1310

(ジアステレオマー 4)

40

【化 6 6 7】



実施例 1304 および 1305 は、実施例 83 の合成について記述される方法によって 10
、1303A ジアステレオマー 4 および対応するアリールハライドから合成された。

実施例 1306 および 1307 は、実施例 78 の合成について記述される方法によって
、1303A ジアステレオマー 4 および対応するアリールハライドから合成された。

実施例 1308 から 1310 は、実施例 84 の合成について記述される方法によって、
1303A ジアステレオマー 4 および対応するアリールハライドから合成された。

【表 2 4 4】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1304	(3R)-3-(3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.28	○	442.3
1305	(3R)-3-(3-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.08	○	425.3
1306	(3R)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		0.92	○	431.3
1307	(3R)-3-(4-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.09	○	445.3
1308	(3R)-3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(3-エチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.62	○	433.2
1309	(3R)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(4-フルオロフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.47	○	417.3
1310	(3R)-3-(4-(3-エチルモルホリノ)-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.21	○	418.2

【1776】

実施例 1311

10

20

30

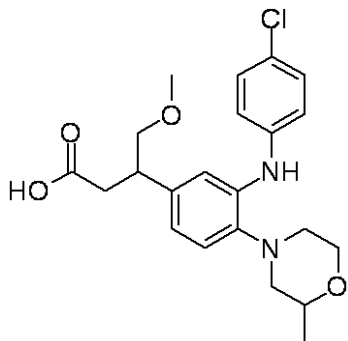
40

50

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 6 8】



10

1311A. エチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

1311Aは、41Bの合成について記述される方法によって、737Aおよび(E)-エチル 4-メトキシブト-2-エノエートを用いて合成された。LC-MS分析($C_{13}H_{16}FNO_5$ として)；理論値：285.1；実測値：286.0([M+H])； $T_r = 2.645$ (方法U)。

【1777】

20

1311B. エチル 4-メトキシ-3-(4-(2-メチルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)ブタノエート

1311Bは、41Cの合成について記述される方法によって、1311Aおよび2-メチルモルホリンを用いて合成された。LC-MS分析($C_{18}H_{26}N_2O_6$ として)；理論値：366.2；実測値：367.2([M+H])； $T_r = 2.168$ (方法U)。

【1778】

1311C. エチル 3-(3-アミノ-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

1311Cは、41Dの合成について記述される方法によって、1311Bを用いて合成された。LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として)；理論値：336.2；実測値：337.2([M+H])； $T_r = 2.314$ (方法U)。

30

1311Cジアステレオマー混合物(4つの化合物)のキラル分割によって、混合物A； $T_r = 3.67$ 分(方法DZ)および混合物B； $T_r = 4.61$ 分(方法DZ)を、2つの化合物の混合物として得た。混合物A(褐色の固体、1.0g)。混合物B(褐色の固体、1.1g)。

混合物Aのキラル分割によって、1311Cジアステレオマー1； $T_r = 2.58$ 分(方法DY)および1311Cジアステレオマー2； $T_r = 2.17$ 分(方法DY)を単一のジアステレオマーとして得た。

1311Cジアステレオマー1 LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として)；理論値：336.2；実測値：337.2([M+H])； $T_r = 2.365$ (方法U)。

40

1311Cジアステレオマー2 LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として)；理論値：336.2；実測値：337.2([M+H])； $T_r = 2.365$ (方法U)。

混合物Bのキラル分割によって、1311Cジアステレオマー3； $T_r = 3.01$ 分(方法BF)および1311Cジアステレオマー4； $T_r = 3.82$ 分(方法BF)を、単一のジアステレオマーとして得た。

1311Cジアステレオマー3 LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として)；理論値：336.2；実測値：337.2([M+H])； $T_r = 1.569$ (方法U)。

1311Cジアステレオマー4 LC-MS分析($C_{18}H_{28}N_2O_4$ として)；理論値：336.2；実測値：337.2([M+H])； $T_r = 1.566$ (方法U)。

50

【1779】

1311D. エチル 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタノエート

1311Cジアステレオマー1 (50 mg、0.149 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (31.3 mg、0.163 mmol)、キサントホス (17.2 mg、0.030 mmol)、 Cs_2CO_3 (145 mg、0.446 mmol) の、1,4-ジオキサン (2 mL) 中の混合物に、アルゴンを5分間泡立てた。次いで、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (8.55 mg、0.015 mmol) を加えて、アルゴンガスを混合物に通して5分間泡立てた。反応混合物を密閉し、攪拌し、120℃で6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) の混合物中に戻した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を、石油エーテル中の酢酸エチルを溶離液として用いて、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、1311D (褐色の固体、50 mg、0.064 mmol、収率43.1%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値: 446.2; 実測値: 447.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; $T_r = 1.67$ (方法BA)。

10

【1780】

実施例1311ジアステレオマー1. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

1311D (50 mg、0.112 mmol) の、MeOH (2 mL)、THF (2 mL) および水 (2 mL) の混合物中の攪拌溶液に、LiOH (8.04 mg、0.336 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、水溶液を飽和クエン酸溶液で酸性にした (pH~4-5)。水層を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取LCMSによって精製して、実施例1311ジアステレオマー1 (灰白色の固体、23 mg、0.055、収率49.1%) を得た。LC-MS分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値: 418.2; 実測値: 419.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; $T_r = 2.134$ (方法R)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 (s, 1H)、7.19-7.22 (m, 2H)、7.05 (d, $J=1.60$ Hz, 1H)、6.95-7.02 (m, 3H)、6.82 (dd, $J=2.00$, 8.00 Hz, 1H)、3.73-3.76 (m, 1H)、3.56-3.59 (m, 2H)、3.21 (s, 3H)、3.10-3.19 (m, 3H)、2.87-2.96 (m, 2H)、2.61-2.65 (m, 2H)、2.34-2.50 (m, 2H)、1.03 (d, $J=6.40$ Hz, 3H)。

20

30

【1781】

実施例1311ジアステレオマー2. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例1311ジアステレオマー2は、実施例1311ジアステレオマー1の合成について記述される方法によって、1311Cジアステレオマー2および1-ブロモ-4-クロロベンゼンを用いて合成された。LC-MS分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として) ; 理論値: 418.2; 実測値: 419.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; $T_r = 2.135$ (方法R)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (s, 1H)、7.19 (d, $J=8.80$ Hz, 2H)、6.94-7.02 (m, 4H)、6.80 (dd, $J=2.00$, 8.20 Hz, 1H)、3.71-3.74 (m, 4H)、3.19 (s, 3H)、3.13-3.16 (m, 2H)、2.85-2.90 (m, 2H)、2.58-2.63 (m, 2H)、2.32-2.43 (m, 2H)、1.02 (d, $J=6.40$ Hz, 3H)。

40

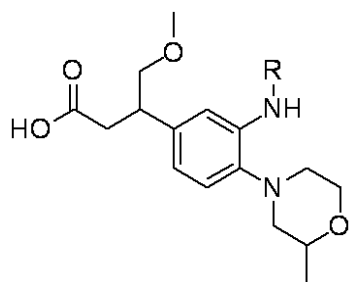
50

【1782】

実施例 1312

(ジアステレオマー 1)

【化669】



10

実施例 1312 は、実施例 1311 の合成について記述される方法によって、1311 C ジアステレオマー 1 および対応するアリールハライドを用いて合成された。

【表245】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1312	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.795	R	410.2

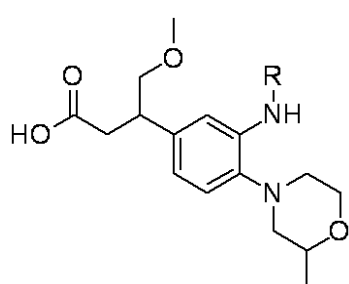
20

【1783】

実施例 1313

(ジアステレオマー 2)

【化670】



30

実施例 1313 は、実施例 1311 の合成について記述された方法によって、1311 C ジアステレオマー 2 および対応するアリールハライドを用いて合成された。

【表246】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1313	3-(3-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.797	R	410.2

40

【1784】

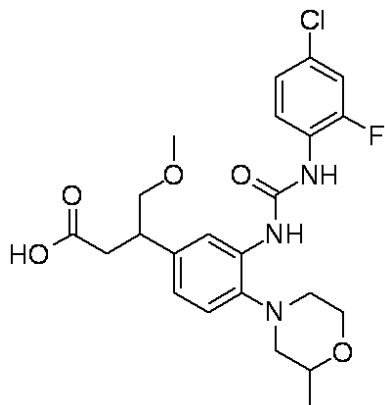
実施例 1314

50

(ジアステレオマー 1 およびジアステレオマー 2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 7 1】



10

実施例 1 3 1 4 ジアステレオマー 1 は、実施例 4 2 2 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、1 3 1 1 C ジアステレオマー 1 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{27}ClFN_3O_5$ として)；理論値：479.2；実測値：480.1 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.934$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H)、9.47 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.14 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.45 (dd, $J = 2.00, 11.20$ Hz, 1H)、7.23 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H)、7.08 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.38 (d, $J = 408.40$ Hz, 1H)、3.86-3.90 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.16-3.21 (m, 4H)、2.63-2.84 (m, 5H)、2.38-2.45 (m, 2H)、1.10 (d, $J = 6.40$ Hz, 3H)。

20

【1 7 8 5】

実施例 1 3 1 4 ジアステレオマー 2. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2-メチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

30

実施例 1 3 1 4 ジアステレオマー 2 は、実施例 4 2 2 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、1 3 1 1 C ジアステレオマー 2 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{27}ClFN_3O_5$ として)；理論値：479.2；実測値：480.1 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.934$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H)、9.47 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.15 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.45 (dd, $J = 1.60, 11.00$ Hz, 1H)、7.22 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.08 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H)、7.38 (d, $J = 408.40$ Hz, 1H)、3.86-3.90 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.17-3.23 (m, 4H)、2.61-2.84 (m, 5H)、2.42-2.45 (m, 2H)、1.10 (d, $J = 6.40$ Hz, 3H)。

40

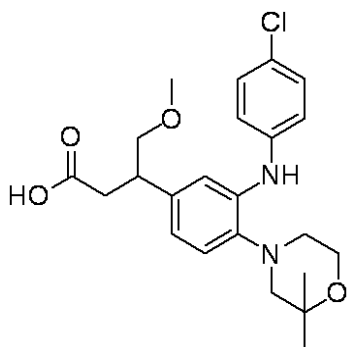
【1 7 8 6】

実施例 1 3 1 5

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化 6 7 2】



10

1315A. 2-(ベンジル(2-メチルアリル)アミノ)エタノール

3-クロロ-2-メチルプロプ-1-エン(7.19g、79mmol)を、2-(ベンジルアミノ)エタノール(10.0g、66.1mmol)および炭酸カリウム(13.71g、99mmol)の、水(60mL)中の混合物に加えた。混合物を加熱し、60℃で17時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した(2×50mL)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、1315A(無色の液体、11.5g、55.1mmol、収率83%)を得た。LC-MS分析(C₁₃H₁₉NOとして)；理論値：205.2；実測値：206.2([M+H])；T_r=2.671分(方法U)。

20

【1787】

1315B. 4-ベンジル-2-(ヨードメチル)-2-メチルモルホリン

ヨウ素(14.28g、56.3mmol)を、tert-ブチルメチルエーテル(125mL)中の1315A(10.5g、51.1mmol)、および1M重炭酸ナトリウム(51.1mL、51.1mmol)の二相混合物に加えた。反応混合物を18時間、室温で攪拌した。反応混合物を1M Na₂S₂O₃(200mL)で反応を停止させ、さらにtert-ブチルメチルエーテル(2×200mL)で抽出した。有機層を分離し、1M Na₂S₂O₃(100mL)、1M NaHCO₃(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、1315B(金色の油状物、14.5g、43.0mmol、収率84%)を得た。LC-MS分析(C₁₃H₁₈INOとして)；理論値：331.0；実測値；332.2([M+H])；T_r=3.459分(方法U)。

30

【1788】

1315C. 4-ベンジル-2,2-ジメチルモルホリン

NaBH₄(2.485g、65.7mmol)を、1315B(14.5g、43.8mmol)のDMSO(75mL)中の溶液に加え、次いで、反応混合物を攪拌し、100℃で4.5時間加熱した。反応混合物を5M HCl(50mL)で反応を停止させ、15分攪拌した。次いで、5M NaOH(50mL)および1M Na₂S₂O₃(100mL)を加えて、混合物を6時間攪拌した。混合物を水(100mL)で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル(2×250mL)で抽出した。有機層を分離し、水(4×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、1317C(無色の液体、5.0g、24.36mmol、収率55.6%)を得た。LC-MS分析(C₁₃H₁₉NOとして)；理論値：205.2；実測値：206.2([M+H])；T_r=2.641分(方法U)。

40

【1789】

1315D. 2,2-ジメチルモルホリン、HCl

1315C(2.5g、12.18mmol)をDCM(25mL)中に溶解させ、次いで、クロロギ酸1-クロロエチル(2.61g、18.27mmol)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をMeOH(25mL)中に溶解させ、60℃で加熱し、2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を

50

水 (10 mL) 中に溶解させ、tert-ブチルメチルエーテル (25 mL) で洗浄した。水層を真空で濃縮して、残渣を得て、真空下、80℃で乾燥させ、1315D (白色の固体、1.5 g、9.89 mmol、収率81%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 2H)、3.74–3.82 (m, 2H)、2.91–2.95 (m, 4H)、1.25 (s, 6H)。

【1790】

1315E. エチル 3- (4- (2, 2-ジメチルモルホリノ) -3-ニトロフェニル) -4-メトキシブタノエート

1315Eは、41Cの合成について記述される方法によって、1315Dおよび1311Aを用いて合成された。LC-MS分析 (C₁₉H₂₈N₂O₆として) ; 理論値: 380.2; 実測値: 381.2 ([M+H]); T_r = 2.093 (方法U)。

10

【1791】

1315F. エチル 3- (3-アミノ-4- (2, 2-ジメチルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

1315Fは、452Dの合成について記述される方法によって、1315Eラセミ体を用いて合成された。LC-MS分析 (C₁₉H₃₀N₂O₄として) ; 理論値: 350.2; 実測値: 351.2 ([M+H]); T_r = 1.909 (方法U)。

1315Eラセミ体のキラル分割によって、1315Eエナンチオマー1; T_r = 7.77分 (方法BU) および1315Eエナンチオマー2; T_r = 11.42分 (方法BU) を単一のエナンチオマーとして得た。

20

1315Fエナンチオマー1 (褐色の固体、0.3 g、0.856 mmol、36.2%)。LC-MS分析 (C₁₉H₃₀N₂O₄として) ; 理論値: 350.2; 実測値: 351.2 ([M+H]); T_r = 1.909 (方法U)。

1315Fエナンチオマー2 (褐色の固体、0.35 g、0.993 mmol、42.0%)。LC-MS分析 (C₁₉H₃₀N₂O₄として) ; 理論値: 350.2; 実測値: 351.2 ([M+H]); T_r = 1.909 (方法U)。

【1792】

1315G. エチル 3- (3- (4-クロロフェニル) アミノ) -4- (2, 2-ジメチルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタノエート

1315Gは、1311Dの合成について記述される方法によって、1315Fエナンチオマー1および4-ブロモ-1-クロロベンゼンを用いて合成された。LC-MS分析 (C₂₅H₃₃ClN₂O₄として) ; 理論値: 460.2; 実測値: 461.2 ([M+H]); T_r = 1.74 (方法AY)。

30

【1793】

実施例1315エナンチオマー1. 3- (3- (4-クロロフェニル) アミノ) -4- (2, 2-ジメチルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

実施例1315エナンチオマー1は、実施例1311の合成について記述される方法によって、1315Gを用いて合成された。LC-MS分析 (C₂₃H₂₉ClN₂O₄として) ; 理論値: 432.2; 実測値: 433.1 ([M+H]); T_r = 2.228 (方法R)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (s, 1H)、7.19 (d, J = 5.60 Hz, 2H)、7.08 (d, J = 1.60 Hz, 1H)、6.96–6.99 (m, 3H)、6.85 (dd, J = 2.00, 8.20 Hz, 1H)、3.68–3.70 (m, 3H)、3.15–3.27 (m, 5H)、2.77 (d, J = 2.00 Hz, 2H)、2.40–2.68 (m, 4H)、1.17 (s, 6H)。

40

【1794】

実施例1315エナンチオマー2. 3- (3- (4-クロロフェニル) アミノ) -4- (2, 2-ジメチルモルホリノ) フェニル) -4-メトキシブタン酸

実施例1315エナンチオマー2は、実施例1311の合成について記述される方法によって、1315Fエナンチオマー2および4-ブロモ-1-クロロベンゼンを用いて合

50

成された。LC-MS分析 ($C_{23}H_{29}ClN_2O_4$ として) ; 理論値 : 432.2 ; 実測値 : 433.0 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.739$ (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.22 (s, 1H)、7.19 (d, $J = 5.60$ Hz, 2H)、7.07 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、6.96–6.99 (m, 3H)、6.85 (dd, $J = 2.00, 8.20$ Hz, 1H)、3.68–3.70 (m, 3H)、3.20 (s, 3H)、3.15–3.18 (m, 2H)、2.76–2.78 (m, 2H)、2.55–2.60 (m, 4H)、1.17 (s, 6H)。

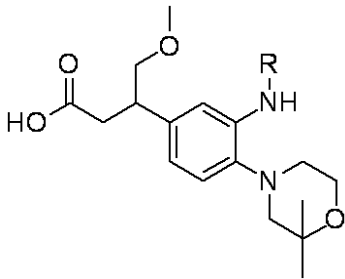
【1795】

実施例 1316

(エナンチオマー 1)

10

【化673】



実施例 1316 は、実施例 1315 の合成について記述される方法によって、1315 F エナンチオマー 1 および対応するアリールブロマイドを用いて合成された。

20

【表247】

実施例 番号	名前	R	T_r (分)	方法	(M+H)
1316	3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.008	R	424.1

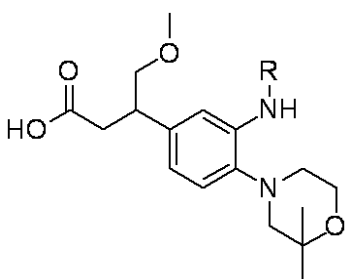
30

【1796】

実施例 1317

(エナンチオマー 2)

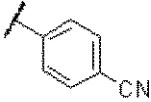
【化674】



40

実施例 1317 は、実施例 1315 の合成について記述される方法によって、1315 F エナンチオマー 2 および対応するアリールブロマイドを用いて合成された。

【表 2 4 8】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1317	3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸		1.405	○	424.1

10

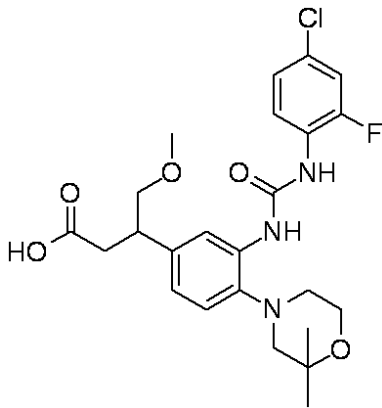
【1797】

実施例 1318

(エナンチオマー1およびエナンチオマー2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化675】



20

実施例 1318 エナンチオマー1. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

30

実施例 1318 エナンチオマー1は、実施例 422 エナンチオマー1の合成について記述される方法によって、1315 F エナンチオマー1および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS分析(C₂₄H₂₉ClFN₃O₅として)；理論値：493.2；実測値：494.0 ([M+H])；T_r=1.507分(方法O)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.08 (t, J=8.80 Hz, 1H)、7.71 (d, J=1.60 Hz, 1H)、7.46 (dd, J=2.00, 11.00 Hz, 1H)、7.23 (d, J=8.80 Hz, 1H)、7.05 (d, J=8.40 Hz, 1H)、6.92 (dd, J=1.20, 8.20 Hz, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.18-3.24 (m, 5H)、2.58-2.71 (m, 5H)、2.39-2.45 (m, 1H)、1.28 (s, 6H)。

40

【1798】

実施例 1318 エナンチオマー2. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例 1318 は、実施例 422 エナンチオマー1の合成について記述される方法によって、1315 F エナンチオマー2および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS分析(C₂₄H₂₉ClFN₃O₅として)；理論値：493.2；実測値：494.0 ([M+H])；T_r=1.504分(方法O)

50

）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.08 (t, $J=8.80$ Hz, 1H)、7.71 (d, $J=1.60$ Hz, 1H)、7.46 (dd, $J=2.00, 11.00$ Hz, 1H)、7.23 (d, $J=8.80$ Hz, 1H)、7.05 (d, $J=8.40$ Hz, 1H)、6.92 (dd, $J=1.20, 8.20$ Hz, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.18–3.24 (m, 5H)、2.58–2.71 (m, 5H)、2.39–2.45 (m, 1H)、1.28 (s, 6H)。

【1799】

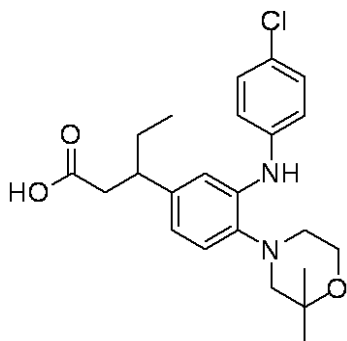
実施例 1319

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

10

3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2,2-ジメチルモルホリノフェニル)ペンタン酸

【化676】



20

1319A. メチル 3-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

1319Aは、41Bの合成について記述される方法によって、737Aおよび(E)-メチル ペント-2-エノエートを用いて合成された。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (t, $J=2.40$ Hz, 1H)、7.47–7.51 (m, 1H)、7.22–7.28 (m, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.10–3.73 (m, 1H)、2.55–2.73 (m, 2H)、1.57–1.80 (m, 2H)、0.02 (t, $J=3.20$ Hz, 3H)。

【1800】

30

1319B. メチル 3-(4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-3-ニトロフェニル)ペンタノエート

1319Bは、41Cの合成について記述される方法によって、1319Aおよび1315Dを用いて合成された。LC-MS分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ として)；理論値：350.2；実測値：351.2 ([M+H])； $T_r=2.194$ (方法U)。

【1801】

1319C. メチル 3-(3-アミノ-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

1319Cは、41Dの合成について記述される方法によって、1319Bを用いて合成された。LC-MS分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ として)；理論値：320.2；実測値：321.2 ([M+H])； $T_r=2.465$ (方法U)。

40

1319Cラセミ体のキラル分割によって、1319Cエナンチオマー 1； $T_r=3.76$ 分 (方法CR) および 1319Cエナンチオマー 2； $T_r=4.73$ 分 (方法CR) を単一のエナンチオマーとして得た。

1319Cエナンチオマー 1 (褐色の固体、0.34 g、1.061 mmol、37.2%)。LC-MS分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ として)；理論値：320.2；実測値：321.2 ([M+H])； $T_r=2.465$ (方法U)。

1319Cエナンチオマー 2 (褐色の固体、0.48 g、1.498 mmol、52.5%)。LC-MS分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ として)；理論値：320.2；実測値：321.2 ([M+H])； $T_r=2.465$ (方法U)。

50

【1802】

1319D. メチル 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタノエート

1319Dは、1311Dの合成について記述される方法によって、1319Cエナンチオマー1および4-ブロモ-1-クロロベンゼンを用いて合成された。LC-MS分析($C_{24}H_{31}ClN_2O_3$ として)；理論値：430.2；実測値：431.5([M+H])； $T_r = 1.84$ (方法AY)。

【1803】

実施例1319エナンチオマー1. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

10

実施例1319エナンチオマー1は、実施例1311の合成について記述される方法によって、1319Dを用いて合成された。LC-MS分析($C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ として)；理論値：416.941；実測値：417.2([M+H])； $T_r = 2.313$ (方法R)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.22(m, 3H)、6.95-7.01(m, 4H)、6.81(dd, $J = 2.00, 8.00$ Hz, 1H)、3.68(t, $J = 5.20$ Hz, 3H)、2.76-2.78(m, 3H)、2.34-2.57(m, 3H)、1.46-1.59(m, 2H)、1.17(s, 6H)、0.71(t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

【1804】

実施例1319エナンチオマー2. 3-(3-(4-クロロフェニル)アミノ)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

20

実施例1319エナンチオマー2は、実施例1319の合成について記述される方法によって、1319Cエナンチオマー2および4-ブロモ-1-クロロベンゼンを用いて合成された。LC-MS分析($C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ として)；理論値：416.941；実測値：417.2([M+H])； $T_r = 2.289$ (方法R)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.18-7.22(m, 3H)、6.95-7.01(m, 4H)、6.81(dd, $J = 2.00, 8.00$ Hz, 1H)、3.68(t, $J = 5.20$ Hz, 3H)、2.76-2.78(m, 3H)、2.57(s, 2H)、2.33-2.40(m, 1H)、1.46-1.61(m, 2H)、1.17(s, 6H)、0.71(t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

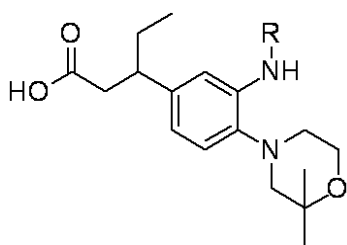
30

【1805】

実施例1320

(エナンチオマー1)

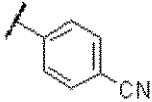
【化677】



40

実施例1320は、実施例1319エナンチオマー1の合成について記述される方法によって、1319Cエナンチオマー1および対応するアリールハライドを用いて合成された。

【表 2 4 9】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1 3 2 0	3- (3- ((4- シアノフェニル) ア ミノ) - 4- (2, 2-ジメチルモルホ リノ) フェニル) ペ ンタン酸		1. 9 6 8	R	4 0 8. 3

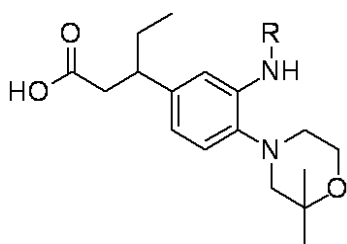
10

【1 8 0 6】

実施例 1 3 2 1

(エナンチオマー 2)

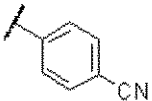
【化 6 7 8】



20

実施例 1 3 2 1 は、実施例 1 3 1 9 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、1 3 1 9 C エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドを用いて合成された。

【表 2 5 0】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1 3 2 1	3- (3- ((4- シアノフェニル) ア ミノ) - 4- (2, 2-ジメチルモルホ リノ) フェニル) ペ ンタン酸		1. 9 3 9	R	4 0 8. 3

30

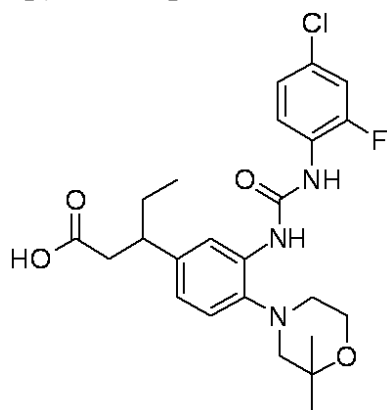
【1 8 0 7】

実施例 1 3 2 2

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3- (3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) ウレイド) - 4- (2, 2-ジメチルモルホリノ) フェニル) ペンタン酸

【化 6 7 9】



10

実施例 1 3 2 2 エナントオマー 1. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 1 3 2 2 エナントオマー 1 は、実施例 4 2 2 エナントオマー 1 の合成について記述される方法によって、1 3 1 9 C エナントオマー 1 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}ClFN_3O_4$ として)；理論値：477.2；実測値：478.2 ($[M+H]^+$)； $T_r = 2.005$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.08 (t, $J = 6.60$ Hz, 1H)、7.68 (d, $J = 1.50$ Hz, 1H)、7.46 (dd, $J = 1.80, 8.10$ Hz, 1H)、7.23 (d, $J = 6.60$ Hz, 1H)、7.05 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H)、6.87 (dd, $J = 1.50, 6.30$ Hz, 1H)、3.82 (t, $J = 3.90$ Hz, 3H)、2.75-2.85 (m, 1H)、2.67-2.71 (m, 2H)、2.53-2.55 (m, 2H)、2.37-2.43 (m, 1H)、1.40-1.70 (m, 2H)、1.28 (s, 6H)、0.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

20

【1808】

実施例 1 3 2 2 エナントオマー 2. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)ペンタン酸

実施例 1 3 2 2 エナントオマー 2 は、実施例 4 2 2 エナントオマー 1 の合成について記述される方法によって、1 3 1 9 C エナントオマー 2 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{29}ClFN_3O_4$ として)；理論値：477.956；実測値：478.2 ($[M+H]^+$)； $T_r = 2.005$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.08 (t, $J = 6.60$ Hz, 1H)、7.68 (d, $J = 1.50$ Hz, 1H)、7.46 (dd, $J = 1.80, 8.10$ Hz, 1H)、7.23 (d, $J = 6.60$ Hz, 1H)、7.05 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H)、6.87 (dd, $J = 1.50, 6.30$ Hz, 1H)、3.81-3.83 (m, 3H)、2.75-2.85 (m, 1H)、2.68-2.72 (m, 2H)、2.53-2.58 (m, 2H)、2.35-2.41 (m, 1H)、1.47-1.62 (m, 2H)、1.28 (s, 6H)、0.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

30

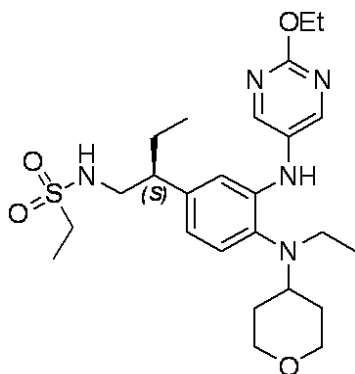
40

【1809】

実施例 1 3 2 5

(S)-N-(2-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチル)エタンスルホンアミド

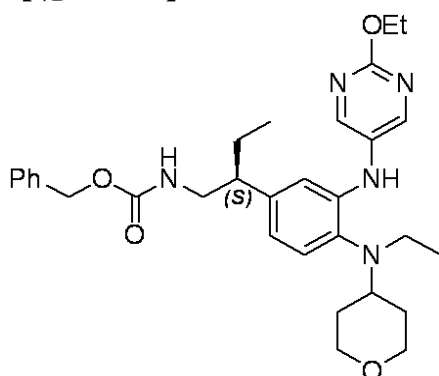
【化 6 8 0】



10

1325A. (S) -ベンジル (2 - (3 - ((2 -エトキシピリミジン - 5 -イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H -ピラン - 4 -イル) アミノ) フェニル) プロパル) カルバメート

【化 6 8 1】



20

ジフェニルリン酸アジド (0.485 g、1.763 mmol) および TEA (0.283 mL、2.034 mmol) を、実施例 498 (0.6 g、1.356 mmol) の乾燥トルエン (5 mL) 中の溶液に加えた。得られた混合物を 108 °C の窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。その後、フェニルメタノール (0.733 g、6.78 mmol) を加えた。反応混合物を 110 °C でさらに 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、ブライン溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得て、これを分取 LCMS で精製して、1325A (淡黄色の固体、0.6 g、1.096 mmol、収率 81%) を得た。LC-MS 分析 (C₃₁H₄₁N₅O₄ として) ; 理論値 : 547.3 ; 実測値 : 548.3 ([M+H]⁺) ; T_r = 2.673 分 (方法 O)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 2H)、7.28–7.35 (m, 5H)、7.17–7.19 (m, 1H)、6.72–6.83 (m, 2H)、5.02–5.03 (m, 2H)、4.40–4.42 (m, 2H)、3.89–3.93 (m, 2H)、3.29–3.39 (m, 2H)、3.06–3.18 (m, 5H)、2.59–2.62 (m, 1H)、1.80–1.83 (m, 2H)、1.53–1.57 (m, 4H)、1.42 (t, J = 6.80 Hz, 3H)、0.93 (t, J = 7.20 Hz, 3H)、0.82 (t, J = 7.60 Hz, 3H)。

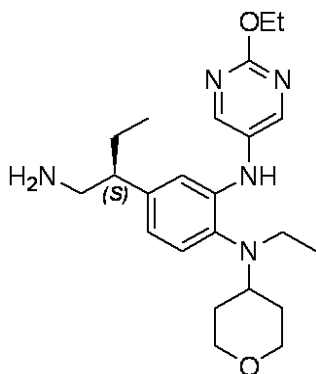
30

40

【1810】

1325B. (S) - 4 - (1 - アミノブタン - 2 - イル) - N2 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - N1 - エチル - N1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

【化 6 8 2】



10

1325A (0.55 g、1.004 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 中の攪拌溶液に、パラジウム／炭素 (0.117 g、0.055 mmol) を加え、懸濁液を 15 psi の圧力下、室温で 12 時間水素化した。懸濁液をセライト (登録商標) パッドを介して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (30 mL) でゆすいだ。濾液を合わせて、真空中で濃縮し、淡黄色の残渣を得た。残渣を分取 LCMS で精製し、1325B (淡黄色の固体、0.25 g、0.605 mmol、収率 60.2%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{35}N_5O_2$ として) ; 理論値 : 413.3 ; 実測値 : 414.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.574$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 2H)、7.25–7.27 (m, 1H)、6.76–6.83 (m, 2H)、4.40–4.42 (m, 2H)、3.90–3.93 (m, 2H)、3.30–3.36 (m, 2H)、3.08–3.15 (m, 5H)、2.63–2.66 (m, 1H)、1.70–1.80 (m, 3H)、1.55–1.58 (m, 3H)、1.41 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.94 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.81 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

20

【1811】

実施例 1325.

エタンスルホニルクロリド (11.19 mg、0.087 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液を、1325B (30 mg、0.073 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液およびピリジン (0.029 mL、0.363 mmol) に、0℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮して、褐色に着色した残渣を得た。残渣を分取 LCMS によって精製し、実施例 1325 (灰白色の固体、2.5 mg、4.80 μ mol、収率 6.61%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{25}H_{39}N_5O_4S_2$ として) ; 理論値 : 505.3 ; 実測値 : 506.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.248$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 2H)、7.21–7.23 (m, 1H)、6.76–6.85 (m, 2H)、4.40–4.45 (m, 2H)、3.91–3.94 (m, 2H)、3.33–3.38 (m, 3H)、3.21–3.24 (m, 2H)、3.09–3.11 (m, 2H)、2.81–2.85 (m, 2H)、2.52–2.56 (m, 1H)、1.80–1.84 (m, 3H)、1.52–1.59 (m, 3H)、1.43 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H)、1.18 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.94 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.81 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)。

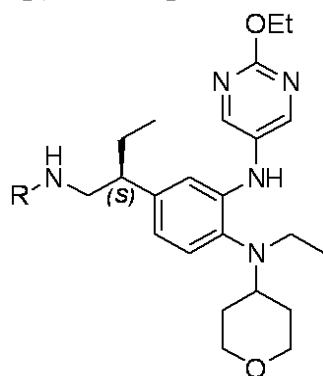
30

40

【1812】

実施例 1326 から 1331

【化 6 8 3】



10

実施例 1 3 2 6 から 1 3 3 1 は、実施例 1 3 2 5 の合成について記述される方法によって、実施例 1 3 2 5 B および対応するスルホニルクロライドを用いて合成された。

【表 2 5 1】

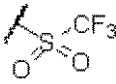
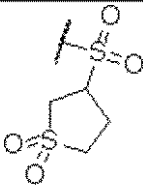
実施例 番号	名前	R	T _r (分) (方法○)	[M+H] ⁺
1 3 2 6	(S) - N - (2 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ブチル) メタンスルホンアミド		2 . 1 2 6	4 9 2 . 2
1 3 2 7	(S) - N - (2 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ブチル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド		2 . 5 0 7	5 7 4 . 3
1 3 2 8	(S) - N - (2 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ブチル) - 3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - スルホンアミド		2 . 4 6 7	5 7 3 . 3

20

30

40

【表 2 5 2】

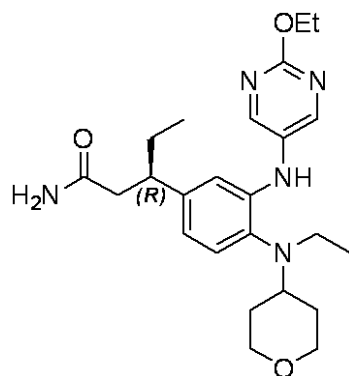
1 3 2 9	(S) - N - (2 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) プチル) - 1, 1, 1 - トリフルオロメタンスルホンアミド		2. 6 1 2	5 4 6. 2
1 3 3 0	(S) - N - (2 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) プチル) テトラヒドロチオフェン - 3 - スルホンアミド 1, 1 - ジオキシド		2. 1 3 7	5 9 6. 3
1 3 3 1	(S) - N - (2 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) プチル) - 2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド		2. 4 8 5	5 3 4. 3

【1 8 1 3】

実施例 1 3 3 2

(R) - 3 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) ペンタンアミド

【化 6 8 4】



実施例 4 9 8 (500 mg、1.130 mmol) の DCM (10 mL) および DMF (0.5 mL) 中の攪拌溶液に、SOCl₂ (0.124 mL、1.695 mmol) を

0℃で5分間滴下して加えた。反応液を室温まで昇温させ、次いで、60℃で1.5時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して、褐色に着色した残渣を得た。残渣をTHF(15mL)で希釈し、水酸化アンモニウム(5mL、128mmol)を0℃で滴下して加え、30分間攪拌した。この懸濁液を酢酸エチル(15mL)中に戻し、水(10mL)、飽和NaHCO₃水溶液(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、褐色に着色した残渣を得た。残渣を分取LCMSによって精製し、実施例1332(淡黄色の固体、420mg、0.951mmol、収率84%)を得た。LC-MS分析(C₂₄H₃₅N₅O₃として)；理論値：441.3；実測値：442.2([M+H])；T_r=1.904分(方法O)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.43(s, 2H)、7.16-7.18(m, 1H)、6.74-6.84(m, 2H)、4.39-4.43(m, 2H)、3.89-3.92(m, 2H)、3.31-3.39(m, 2H)、3.04-3.09(m, 3H)、2.85-2.88(m, 1H)、2.38-2.48(m, 2H)、1.77-1.81(m, 2H)、1.42-1.55(m, 4H)、1.41(t, J=7.20Hz, 3H)、0.90(t, J=6.80Hz, 3H)、0.79(t, J=7.20Hz, 3H)。

10

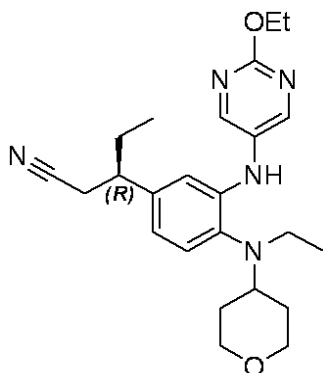
【1814】

実施例1333

(R)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタンニトリル

20

【化685】



30

実施例1332(350mg、0.674mmol)をDMF(3mL)中に溶解させ、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(149mg、0.808mmol)を窒素雰囲気下、0℃に加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。次いで、水(10mL)を加え、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を水(3×10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取LCMSで精製し、実施例1333(淡黄色の固体、175mg、0.413mmol、収率61.3%)を得た。LC-MS分析(C₂₄H₃₃N₅O₂として)；理論値：423.3；実測値：424.2([M+H])；T_r=2.351分(方法O)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.45(s, 2H)、7.21-7.23(m, 1H)、6.88(d, J=2.00Hz, 1H)、6.77-6.80(m, 1H)、4.38-4.43(m, 2H)、3.90-3.93(m, 2H)、3.31-3.39(m, 2H)、3.06-3.11(m, 3H)、2.68-2.77(m, 3H)、1.70-1.82(m, 2H)、1.53-1.57(m, 4H)、1.41(t, J=7.20Hz, 3H)、0.92(t, J=7.20Hz, 3H)、0.84(t, J=7.60Hz, 3H)。

40

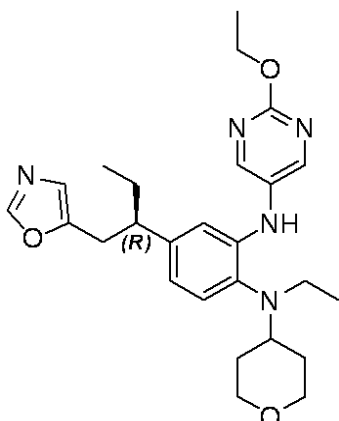
【1815】

実施例1335

(R)-N2-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-N1-エチル-4-(1-(オキサゾール-5-イル)ブタン-2-イル)-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-

50

4-イル) ベンゼン-1, 2-ジアミン
【化686】



10

498B (0.6 g, 1.794 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中の攪拌溶液に、 BOC_2O (0.833 mL, 3.59 mmol) を加え、16 時間加熱還流した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、ブライン溶液 (2×30 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (24 g シリカゲルカラム; 10% 酢酸エチル:ヘキサン) によって精製し、1335A (無色のゴム状物質、0.75 g, 1.709 mmol、収率95%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ として); 理論値: 434.2; 実測値: 435.2 ($[\text{M}+\text{H}]$); $T_r = 4.09$ 分 (方法U)。

20

【1816】

1335B. (R)-tert-ブチル (2-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(1-ヒドロキシペンタン-3-イル)フェニル)カルバメート

1335A (1 g, 2.301 mmol) の THF (3 mL) 中の攪拌溶液に、0℃で、THF (4.60 mL, 4.60 mmol) 中の 1M 水素化アルミニウムリチウムを5分にわたって滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温まで昇温させ、1時間攪拌した。反応混合物を次いで、0℃まで冷却し、飽和硫酸ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、1335B (無色のゴム状物質、0.9 g, 2.147 mmol、収率93%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ として); 理論値: 406.2; 実測値: 407.2 ($[\text{M}+\text{H}]$); $T_r = 3.46$ 分 (方法U)。

30

【1817】

1335C. (R)-tert-ブチル (2-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(1-オキソペンタン-3-イル)フェニル)カルバメート

1335B (800 mg, 1.968 mmol) の DCM (15 mL) 中の攪拌溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (1252 mg, 2.95 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム溶液 (2×25 mL)、次いで、ブライン溶液 (2×25 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1335C (褐色のゴム状物質、0.6 g, 1.083 mmol、収率55.0%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ として); 理論値: 404.2; 実測値: 405.2 ($[\text{M}+\text{H}]$); $T_r = 4.05$ 分 (方法BB)。

40

【1818】

1335D. (R)-tert-ブチル (2-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(1-(オキサゾール-5-イル)ブタン-2-イル)フェ

50

ニル) カルバメート

1335C (100mg、0.247mmol) の MeOH (1mL) 中の混合溶液に、 K_2CO_3 (102mg、0.742mmol)、次いで、トルエンスルホニルメチルイソシアニド (57.9mg、0.297mmol) を加え、80℃で2時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (25mL) で希釈し、ブライン溶液 (2×15mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1335D (褐色のゴム状物質、30mg、0.041mmol、収率16.42%) を得た。LC-MS分析 ($C_{25}H_{37}N_3O_4$ として) ; 理論値: 443.2; 実測値: 444.2 ([M+H]⁺) ; T_r = 1.7分 (方法AY)。

10

【1819】

1335E. (R)-N1-エチル-4-(1-(オキサゾール-5-イル)ブタン-2-イル)-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

1335D (25mg、0.056mmol) の 1,4-ジオキサン (1mL) 中の攪拌溶液に、ジオキサン (0.5mL、2.000mmol) 中の 4M HCl を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これを重炭酸ナトリウム (10%) 溶液で塩基性 (pH~12) にし、酢酸エチル (2×25mL) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、1335E (褐色のゴム状物質、22mg、0.039mmol、収率69.3%) を得た。LC-MS分析 ($C_{20}H_{29}N_3O_2$ として) ; 理論値: 343.2; 実測値: 344.2 ([M+H]⁺) ; T_r = 1.38分 (方法AY)。

20

【1820】

実施例1335. (R)-N2-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-N1-エチル-4-(1-(オキサゾール-5-イル)ブタン-2-イル)-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

実施例1335は、455Fの合成について記述される方法によって、1335Eおよび5-プロモ-2-エトキシピリミジンから合成された。LC-MS分析 ($C_{26}H_{35}N_5O_3$ として) ; 理論値: 465.2; 実測値: 466.2 ([M+H]⁺) ; T_r = 2.49分 (方法O)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 2H)、8.11 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.10 (d, J=8.00Hz, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.62-6.64 (m, 2H)、4.30 (q, J=7.20Hz, 2H)、3.80 (d, J=8.80Hz, 2H)、3.16-3.21 (m, 3H)、2.92-2.99 (m, 4H)、2.83-2.89 (m, 1H)、1.58-1.65 (m, 2H)、1.36-1.52 (m, 4H)、1.32 (t, J=6.80Hz, 3H)、0.81 (t, J=7.20Hz, 3H)、0.72 (t, J=7.20Hz, 3H)。

30

【1821】

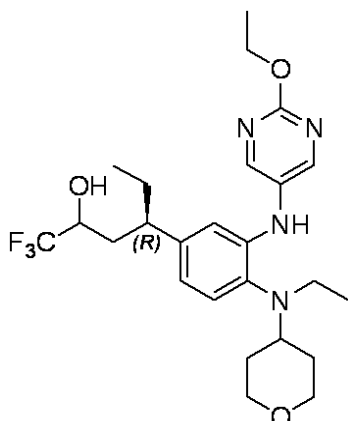
実施例1336

(ジアステレオマー1およびジアステレオマー2)

40

(4R)-4-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-1,1,1-トリフルオロヘキサン-2-オール

10



20

30

40

50

$J = 7.20 \text{ Hz}$, 3 H)、 0.84 (t, $J = 7.20 \text{ Hz}$, 3 H)、 0.68 (t, $J = 7.60 \text{ Hz}$, 3 H)。

実施例 1336 ジアステレオマー 2: LC-MS 分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ として); 理論値: 496.2; 実測値: 497.2 ($[\text{M}+\text{H}]$); $T_r = 1.75$ 分 (方法 R)。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (s, 2 H)、7.35 (s, 1 H)、7.22 (s, 1 H)、6.84 (s, 1 H)、6.71 (s, 1 H)、6.01 (s, 1 H)、4.29 (q, $J = 6.80 \text{ Hz}$, 2 H)、3.83 (d, $J = 9.20 \text{ Hz}$, 2 H)、3.20–3.26 (m, 2 H)、3.01–3.11 (m, 3 H)、2.54–2.58 (m, 1 H)、1.69–1.76 (m, 5 H)、1.48–1.52 (m, 3 H)、1.32 (t, $J = 7.20 \text{ Hz}$, 3 H)、0.84 (t, $J = 6.80 \text{ Hz}$, 3 H)、0.72 (t, $J = 7.60 \text{ Hz}$, 3 H)。

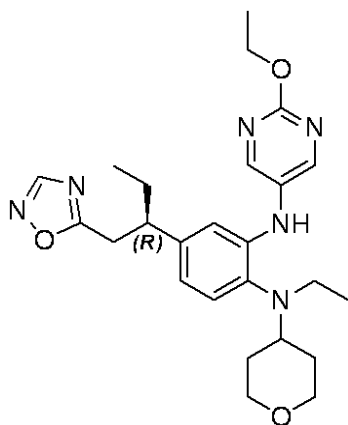
10

【1824】

実施例 1337

(R)-4-(1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン-2-イル)-N2-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-N1-エチル-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1, 2-ジアミン

【化688】



20

1337A. (R)-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタンアミド

30

実施例 1332 (100 mg、0.226 mmol) の THF (1 mL) 中の攪拌溶液に、DMF-DMA (0.061 mL、0.453 mmol) を加え、 90°C で 2 時間加熱した。次いで反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して、1337A (褐色のゴム状物質、90 mg、0.167 mmol、収率 73.6%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$ として); 理論値: 496.3; 実測値: 497.2 ($[\text{M}+\text{H}]$); $T_r = 2.49$ 分 (方法 BB)。

【1825】

実施例 1337. (R)-4-(1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン-2-イル)-N2-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-N1-エチル-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1, 2-ジアミン

40

1337A (45 mg、0.091 mmol) のエタノール (1 mL) 中の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (12.59 mg、0.181 mmol) を加え、 90°C で 4 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して、粗製物質を得て、これを分取 HPLC によって精製し、実施例 1337 (8.3 mg、0.017 mmol、収率 19.04%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ として); 理論値: 466.2; 実測値: 467.2 ($[\text{M}+\text{H}]$); $T_r = 2.24$ 分 (方法 O)。

^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1 H)、8.38 (s, 2 H)、7.30 (s, 1 H)、7.09 (d, $J = 8.00 \text{ Hz}$, 1 H)、6.81 (s, 1 H)、6.67 (d, $J = 8.00 \text{ Hz}$, 1 H)、4.31 (q, $J = 7.2$

50

0 Hz, 2H)、3.80 (d, J = 8.80 Hz, 2H)、3.14–3.30 (m, 4H)、2.95–2.97 (m, 4H)、1.58–1.66 (m, 4H)、1.41–1.43 (m, 2H)、1.33 (t, J = 6.80 Hz, 3H)、0.72–0.81 (m, 6H)。

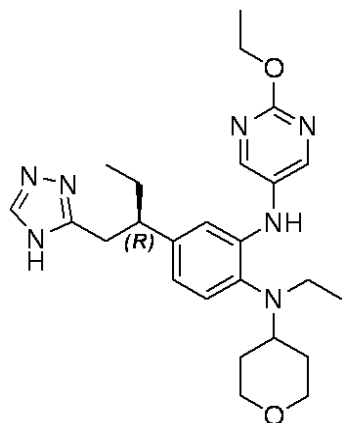
【1826】

実施例 1338

(R)-4-(1-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ブタン-2-イル)-N2-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-N1-エチル-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

【化689】

10



20

1337A (50 mg、0.101 mmol) の AcOH (0.5 mL) 中の攪拌溶液に、ヒドラジン水和物 (9.87 μ l、0.201 mmol) を加え、90 °C で 2 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して、残渣を得た。残渣を DCM (25 mL) 中に溶解させ、10% 重炭酸ナトリウム溶液 (2 $\times$ 25 mL)、次いで、ブライン溶液 (2 $\times$ 25 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して粗製物質を得て、これを分取 HPLC によって精製し、実施例 1338 (14.5 mg、0.031 mmol、収率 30.6%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₅H₃₅N₇O₂ として)；理論値：465.2；実測値：466.2 ([M+H])；T_r = 1.91 分 (方法 O)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 2H)、7.92 (s, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.08 (d, J = 8.00 Hz, 1H)、6.76 (s, 1H)、6.65 (d, J = 8.00 Hz, 1H)、4.31 (q, J = 7.20 Hz, 2H)、3.80 (d, J = 8.80 Hz, 2H)、3.17–3.23 (m, 4H)、2.88–2.93 (m, 4H)、1.58–1.67 (m, 2H)、1.42–1.52 (m, 2H)、1.38–1.41 (m, 2H)、1.31–1.36 (m, 3H)、0.80 (t, J = 7.20 Hz, 3H)、0.69 (t, J = 7.60 Hz, 3H)。

30

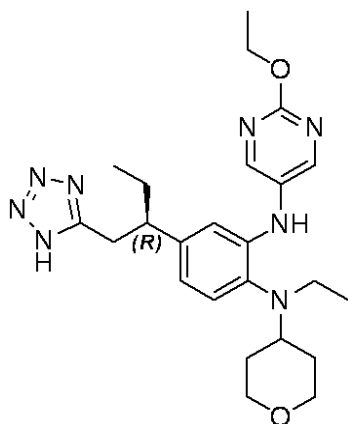
【1827】

実施例 1339

(R)-4-(1-(1H-テトラゾール-5-イル)ブタン-2-イル)-N2-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-N1-エチル-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

40

【化 6 9 0】



10

実施例 1333 (80 mg、0.189 mmol) の DME (1 mL) 中の攪拌溶液に、トリメチルシリルアジド (0.100 mL、0.756 mmol)、次いで、ジブチルスズオキシド (11.75 mg、0.047 mmol) を加え、次いで、チューブを密閉し、110 °C で 16 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して粗製物質を得て、これを分取 HPLC によって精製し、実施例 1339 (29 mg、0.062 mmol、収率 32.6%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{34}N_8O_2$ として) ; 理論値 : 466.2 ; 実測値 : 467.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.62$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 2H)、7.30 (s, 1H)、7.07 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.61 (d, $J = 7.20$ Hz, 1H)、4.32 (q, $J = 6.80$ Hz, 2H)、3.80 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)、3.07–3.21 (m, 4H)、2.85–2.96 (m, 4H)、1.58–1.66 (m, 4H)、1.24–1.44 (m, 5H)、0.79 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.72 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

20

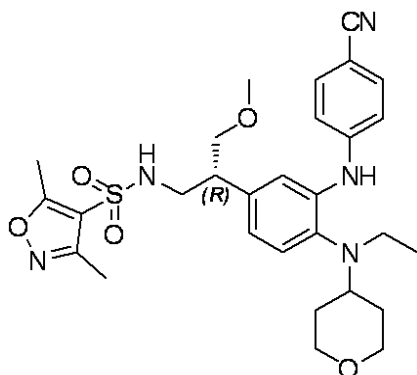
【1828】

実施例 1340

(R)-N-(2-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メトキシプロピル)-3,5-ジメチルイソキサゾール-4-スルホンアミド

30

【化 6 9 1】



40

1340A. (R)-2-(トリメチルシリル)エチル (2-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-メトキシプロピルカルバメート

3-(3-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸 (実施例 349 エナンチオマー 1) (500 mg、1.143 mmol) の、トルエン (8 mL) 中の攪拌溶液に、ジフェニルリン酸アジド (0.370 mL、1.714 mmol) および TEA (0.271 mL、1.943 mmol)、次いで、2-(トリメチルシリル)エタノール (0

50

． 819 mL、5.71 mmol) を加え、混合物を 115℃ で 12 時間加熱した。反応混合物を水 (1 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和ブライン溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例 1340A (淡黄色の油状物、800 mg、1.447 mmol、90%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{30}H_{44}N_4O_4Si$ として) ; 理論値 : 552.3 ; 実測値 : 553.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 3.939$ 分 (方法 U)。

【1829】

1340B. (R) - 4 - ((5 - (1 - アミノ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 2 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アミノ) ベンゾニトリル

1340A (400 mg、0.724 mmol) の THF (5 mL) 中の攪拌溶液に、TBFA (2.171 mL、2.171 mmol) を加え、これを室温で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL)、次いで水 (100 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物 (淡黄色の油状物、290 mg、0.710 mmol、98%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{32}N_4O_2$ として) ; 理論値 : 408.3 ; 実測値 : 409.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.928$ 分 (方法 U)。

【1830】

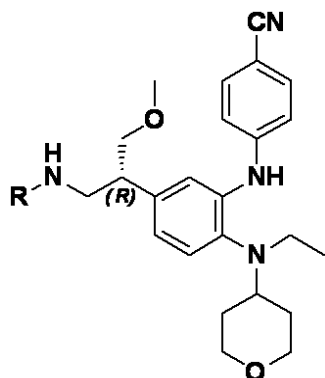
実施例 1340. (R) - N - (2 - (3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - メトキシプロピル) - 3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - スルホンアミド

1340B (40 mg、0.098 mmol) の DCM (1 mL) およびピリジン (1 mL) 中の攪拌溶液に、3, 5 - ジメチルイソキサゾールスルホニルクロリド (57.5 mg、0.294 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得て、これを分取 LCMS によって精製し、実施例 1340 を得た (淡黄色の固体、0.23 mg、0.385 μ mol、収率 0.393%)。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{37}N_5O_5S$ として) ; 理論値 : 567.252 ; 実測値 : 568.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.355$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)、7.19 - 7.24 (m, 4H)、6.84 (dd, $J = 2.00, 8.2$ Hz, 1H)、3.88 - 3.91 (m, 2H)、3.54 - 3.56 (m, 2H)、3.33 - 3.39 (m, 3H)、3.18 - 3.25 (m, 2H)、3.01 - 3.09 (m, 6H)、2.58 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)、1.73 - 1.75 (m, 2H)、1.55 - 1.58 (m, 2H)、0.93 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

【1831】

実施例 1341 から 1344

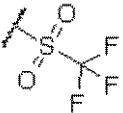
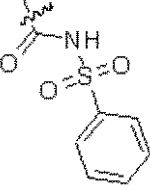
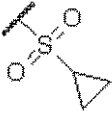
【化 692】



実施例 1341 から 1344 は、実施例 1340 の合成について記述される方法によっ

て、1340Bおよび対応するスルホニルハライドを用いて合成された。

【表253】

実施例 番号	名前	R	T _r (分) 方法	[M+H] ⁺
1341	(R)-N-(2-(3-((4-シアノフェニル) アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)アミノ)フ ェニル)-3-メトキシプ ロピル)メタンスルホンア ミド		2.048 ○	487.2
1342	(R)-N-(2-(3-((4-シアノフェニル) アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)アミノ)フ ェニル)-3-メトキシプ ロピル)-1,1,1-トリ フルオロメタンスルホン アミド		1.689 R	541.2
1343	N-(2-(3-((4-シアノフェニル)アミノ) - 4-(エチル(テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4 -イル)アミノ)フェニル) - 3-メトキシプロピル)カルバモイル)ベンゼン スルホンアミド		1.868 ○	592.3
1344	N-(2-(3-((4-シアノフェニル)アミノ) - 4-(エチル(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4- イル)アミノ)フェニル) - 3-メトキシプロピル) シクロプロパンスルホンア ミド		2.185 ○	513.2

【1832】

実施例1345

(エナンチオマー1)

(S)-4-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル
(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルヘキサン-
2-オール

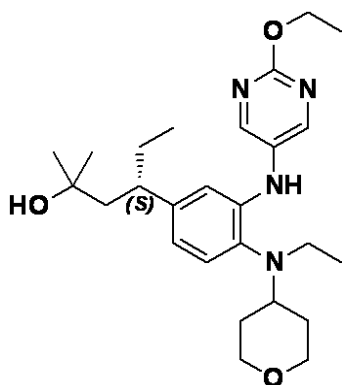
10

20

30

40

【化 6 9 3】



10

1345A. (S)-メチル 3-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート

455E (0.500 g、1.495 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 中の混合溶液に、 BOC_2O (0.382 mL、1.644 mmol) を室温で加えた。次いで、反応混合液を 80℃ で加熱し、16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1345A (淡黄色の液体、0.35 g、0.805 mmol、収率 54%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ として)；理論値：434.3；実測値：435.2 ($[\text{M}+\text{H}]$)； $T_r = 3.06$ 分 (方法 BB)。

20

【1833】

1345B. (S)-tert-ブチル (2-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン-3-イル)フェニル)カルバメート

1345A (0.300 g、0.690 mmol) の THF (2.0 mL) 中の攪拌溶液に、メチルマグネシウムクロリド (2.071 mL、2.071 mmol) を 0℃ で、5 分間にわたって滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温まで昇温させ、1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせてブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、1345B (灰白色の半固形物、0.285 g、0.656 mmol、収率 95%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ として)；理論値：434.3；実測値：435.4 ($[\text{M}+\text{H}]$)； $T_r = 2.55$ 分 (方法 BB)。

30

【1834】

1345C. (S)-N1-エチル-4-(5-メチル-5-(トリメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)-N1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

1345B (0.200 g、0.460 mmol) の乾燥 DCM (3.0 mL) 中の攪拌溶液に、2,6-ルチジン (0.161 mL、1.381 mmol)、TMS-OTf (0.249 mL、1.381 mmol) を窒素雰囲気下、0℃ で加えた。反応混合物を室温で 30 分攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製残渣を得た。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液として、石油エーテル中の酢酸エチル) によって精製し、1345C (褐色の半固形物、0.085 g、0.209 mmol、収率 45.4%) を得た。LC-MS 分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ として)；理論値：406.3；実測値：407.4 ($[\text{M}+\text{H}]$)； $T_r = 3.26$ 分 (方法 BB)。

40

【1835】

50

1 3 4 5 D. (S) - N 2 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - N 1 - エチル - 4 - (5 - メチル - 5 - ((トリメチルシリル) オキシ) ヘキサン - 3 - イル) - N 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

1 3 4 5 C (1 0 0 m g、0. 2 4 6 m m o l)、5 - プロモ - 2 - エトキシピリミジン (0. 0 6 0 g、0. 2 9 5 m m o l)、炭酸セシウム (0. 1 2 0 g、0. 3 6 9 m m o l) の乾燥ジオキサン (2. 0 m L) 中の混合物を、アルゴンで 1 5 分間パージした。次いで、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (0. 0 1 4 g、0. 0 2 5 m m o l)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (7. 0 7 m g、0. 0 1 2 m m o l) を加え、アルゴンで 1 0 分間パージした。反応混合物を密閉し、あらかじめ加熱した 1 1 0 °C の油浴で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル (2 × 1 5 m L) で希釈し、水 (1 × 5 m L) およびブライン (5 m L) で洗浄した。有機層を合わせて、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製残渣を得た。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液として石油エーテル中の酢酸エチル) によって精製し、1 3 4 5 D (褐色の半固形物、0. 0 8 0 g、0. 1 5 1 m m o l、収率 6 2 %) を得た。LC - MS 分析 (C₂₉H₄₈N₄O₃Si として) ; 理論値 : 5 2 8. 4 ; 実測値 : 4 5 7. 3 (脱シリル化された親の生成物の質量として、[M + H]) ; T_r = 0. 9 9 分 (方法 B C)。

10

【1 8 3 6】

実施例 1 3 4 5 エナンチオマー 1. (S) - 4 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - 2 - メチルヘキサン - 2 - オール

20

1 3 4 5 D (0. 0 7 5 g、0. 1 4 2 m m o l) の乾燥 THF (1. 0 m L) 中の攪拌溶液に、TB AF (0. 4 2 5 m L、0. 4 2 5 m m o l) を窒素雰囲気下、0 °C で加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空で濃縮して、粗製残渣を得た。粗製物質を酢酸エチル (1 0 m L) で希釈し、水 (5 m L) で洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 1 0 m L) で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製物質を分取 LC MS によって精製し、実施例 1 3 4 5 (灰白色の固体、3 0. 5 m g、0. 0 6 5 m m o l、4 6. 2 %) を得た。LC - MS 分析 (C₂₆H₄₀N₄O₃ として) ; 理論値 : 4 5 6. 3 ; 実測値 : 4 5 7. 3 ([M + H]) ; T_r = 2. 4 5 分 (方法 O)。¹H NMR (4 0 0 M H z, DMSO - d₆) δ 8. 4 0 (s, 2 H)、7. 2 9 (s, 1 H)、7. 1 0 (d, J = 7. 6 H z, 1 H)、6. 7 9 (s, 1 H)、6. 6 7 (d, J = 8. 0 H z, 1 H)、4. 3 2 - 4. 2 6 (m, 2 H)、3. 9 0 (br s, 1 H)、3. 7 9 - 3. 6 5 (m, 2 H)、3. 2 1 - 3. 1 5 (m, 2 H)、3. 1 0 - 2. 9 0 (m, 4 H)、1. 8 0 - 1. 6 0 (m, 4 H)、1. 5 0 - 1. 4 0 (m, 3 H)、1. 3 5 - 1. 3 0 (m, 3 H)、0. 9 3 - 0. 9 0 (m, 6 H)、0. 8 1 (t, J = 7. 2 0 H z, 3 H)、0. 6 7 (t, J = 7. 2 0 H z, 3 H)。

30

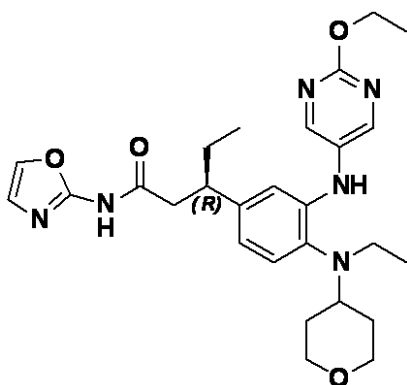
【1 8 3 7】

実施例 1 3 4 6

40

(R) - 3 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (エチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) フェニル) - N - (オキサゾール - 2 - イル) ペンタンアミド

【化 6 9 4】



10

実施例 498 (0.070 g、0.158 mmol) の乾燥 DMF (1.0 mL) 中の攪拌溶液に、オキサゾール-2-アミン (0.020 g、0.237 mmol)、HATU (0.090 g、0.237 mmol)、次いで、TEA (0.066 mL、0.475 mmol) を室温に加えた。反応混合物を 80℃ に加熱し、20 時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、水 (5 mL) で洗浄した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で留去させ、粗製残渣を得た。粗製残渣を分取 LCMS によって精製し、実施例 1346 (灰白色の固体、14.3 mg 0.026 mmol、16.7%) を得た。LC-MS 分析 (C₂₇H₃₆N₆O₄ として) ; 理論値 : 508.3 ; 実測値 : 509.3 ([M+H]⁺) ; T_r = 2.05 分 (方法 O)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H)、8.43 (s, 2H)、7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.02 (m, 1H)、6.81 (s, 1H)、6.67–6.65 (m, 1H)、4.32–4.26 (m, 2H)、3.85–3.70 (m, 2H)、3.21–3.15 (m, 2H)、3.10–2.90 (m, 4H)、2.55–2.40 (m, 2H)、1.60–1.50 (m, 3H)、1.45–1.30 (m, 3H)、1.29–1.20 (m, 3H)、0.82 (t, J = 7.20 Hz, 3H)、0.67 (t, J = 7.20 Hz, 3H)。

20

【1838】

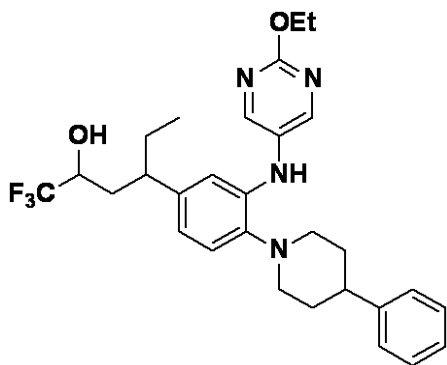
30

実施例 1347

(ジアステレオマーの混合物)

4-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)-1,1,1-トリフルオロヘキサン-2-オール

【化 6 9 5】



40

1347A. 1-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-4-フェニルピペリジン

NMP (30 mL) 中の 4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (3.0 g、13.64 mmol)、4-フェニルピペリジン (2.64 g、16.36 mmol) を含む丸底フラスコに、DIPEA (7.15 mL、40.9 mmol) を加えた。反応混合物を 135℃ で 2 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) で反応

50

を停止させた。水層を酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（ 50 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1347A（橙色の固体、 4.5 g 、 12.46 mmol 、収率 91% ）を得た。LC-MS分析（ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ として）；理論値： 360.1 ；実測値： 361.2 （ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）； $T_r = 2.82$ 分（方法BB）。

【1839】

1347B. 1-（4-（5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル）-2-ニトロフェニル）-4-フェニルピペリジン

1347A（ 4.8 g 、 13.29 mmol ）、ビス（ネオペンチルグリコラト）ジボロン（ 4.50 g 、 19.93 mmol ）、酢酸カリウム（ 3.91 g 、 39.9 mmol ）の、乾燥DMSO（ 50 mL ）中の攪拌溶液に、アルゴンを10分間バージした。これに、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加体（ 0.543 g 、 0.664 mmol ）を加え、アルゴンをさらに5分間バージした。次いで、反応混合物を 80°C で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水（ 50 mL ）で反応を停止させた。水層を酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（ 50 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1347B（橙色の固体、 4.5 g 、 11.41 mmol 、収率 86% ）を得た。LC-MS分析（ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_4$ として）；理論値： 394.2 ；実測値： 327.2 （親のボロン酸、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）； $T_r = 2.30$ 分。（方法BB）。

【1840】

1347C. メチル 3-（3-ニトロ-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）ペンタノエート

密閉されたチューブにおいて、1,4-ジオキサン（ 30.0 mL ）中の、1347B（ 3.0 g 、 7.61 mmol ）、（E）-メチル ペント-2-エノエート（ 2.83 mL 、 22.83 mmol ）、および1M 水酸化ナトリウム溶液（ 6.85 mL 、 6.85 mmol ）を、アルゴンで10分間バージした。次いで、クロロ（1,5-シクロオクタジエン）ロジウム（I）ダイマー（ 0.044 g 、 0.114 mmol ）を加え、アルゴンでさらに10分間バージした。次いで、反応混合物を 50°C で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸（ 0.392 mL 、 6.85 mmol ）で反応を停止させ、さらに5分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（ 50 mL ）および水（ 20 mL ）の間で分液処理した。水層を酢酸エチル（ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ラセミ体1347C（淡黄色の液体、 4.0 g 、 10.09 mmol 、収率 100% ）を得た。LC-MS分析（ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ として）；理論値： 396.2 ；実測値： 397.2 （ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）； $T_r = 3.23$ 分（方法BB）。

【1841】

1347D. メチル 3-（3-アミノ-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）ペンタノエート

密閉された水素化用攪拌フラスコに、乾燥酢酸エチル（ 60.0 mL ）と共に、1347C（ 4.0 g 、 10.09 mmol ）、 $10\% \text{ Pd/C}$ （ 0.400 g 、 0.376 mmol ）を、窒素気流の下に加えた。得られた混合物を順次、排気し、次いで、窒素を3回バージし、フラスコを水素雰囲気（ 40 psi ）に加圧し、室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドで濾過し、次いで、完全に酢酸エチル（ 10 mL ）で十分にすすいだ。濾液を合わせて、真空で濃縮して、橙色の半固形物を得て、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ラセミ体1347D（淡黄色の固体、 3.7 g 、 4.6 mmol 、収率 90% ）を得た。LC-MS分析（ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として）；理論値： 366.2 ；実測値： 367.2 （ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ）； $T_r = 4.02$

分（方法BB）。

1347Dラセミ体のキラル分割（方法CK）によって、1347Dエナンチオマー1； $T_r = 5.65$ 分（方法CK）および1347Dエナンチオマー2； $T_r = 6.84$ 分（方法CK）を得た。

1347Dエナンチオマー1：（淡黄色の固体、1.0g、2.73mmol、収率54.1%）。LC-MS分析（ $C_{23}H_{30}N_2O_2$ として）；理論値：366.2；実測値：367.4（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.75$ 分（方法BB）。

1347Dエナンチオマー2：（淡黄色の固体、0.7g、1.91mmol、収率38%）。LC-MS分析（ $C_{23}H_{30}N_2O_2$ として）；理論値：366.2；実測値：367.4（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.74$ 分（方法BB）。 10

【1842】

1347E. メチル 3-（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）ペンタノエート

1347Dエナンチオマー1（1.0g、2.73mmol）のアセトニトリル（20mL）中の攪拌溶液に、 BOC_2O （0.697mL、3.00mmol）を室温に加えた。反応混合物を80℃に加熱し、16時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1347E（灰白色の固体、1.05g、2.25mmol、収率82%）を得た。LC-MS分析（ $C_{28}H_{38}N_2O_4$ として）；理論値：466.3；実測値：467.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 3.64$ 分（方法BB）。 20

【1843】

1347F. tert-ブチル（5-（1-ヒドロキシペンタン-3-イル）-2-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）カルバメート

1347E（0.700g、1.500mmol）の乾燥THF（3.0mL）中の攪拌溶液に、1M 水素化アルミニウムリチウム（2.250mL、2.250mmol）のTHF溶液を0℃に加えて、室温で1時間攪拌した。次いで、反応液を氷水（5mL）で反応を停止させ、酢酸エチル（10mL）で希釈した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル（2×10mL）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、1347F（灰白色の半固形物、0.625g、1.42mmol、収率95%）を得た。LC-MS分析（ $C_{27}H_{38}N_2O_3$ として）；理論値：438.2；実測値：439.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 4.29$ 分（方法U）。 30

【1844】

1347G. tert-ブチル（5-（1-オキソペンタン-3-イル）-2-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）カルバメート

1347F（0.620g、1.414mmol）の乾燥DCM（12.0mL）中の攪拌溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（0.899g、2.12mmol）を0℃に加え、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をDCM（30mL）で希釈し、飽和過硫酸ナトリウム（10mL）および飽和重炭酸ナトリウム（20mL）溶液で洗浄した。有機層を分離して、水層をDCM（2×30mL）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1347G（灰白色の固体、0.455g、1.042mmol、収率73%）を得た。LC-MS分析（ $C_{27}H_{36}N_2O_3$ として）；理論値：436.3；実測値：437.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 3.55$ 分（方法BB）。 40

【1845】

1347H. tert-ブチル（2-（4-フェニルピペリジン-1-イル）-5-（6,6,6-トリフルオロ-5-ヒドロキシヘキサン-3-イル）フェニル）カルバメート（ジアステレオマー混合物）

1347G（0.300g、0.687mmol）の乾燥THF（3.0mL）中の攪 50

拌溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（0.069 mL、0.069 mmol）を加え、室温で5分間攪拌した。これに、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（0.165 mL、1.065 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物に、HCl（1.5 N、3 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。次いで、溶液をDCM（10 mL）で希釈した。有機層を分離して、水層をDCM（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1347H（0.285 g、0.296 mmol、収率82%）を得た。LC-MS分析（ $C_{28}H_{37}F_3N_2O_3$ として）；理論値：506.3；実測値：507.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 1.50$ 分（方法BA）。

10

【1846】

1347I. 4-（3-アミノ-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）-1,1,1-トリフルオロヘキサン-2-オール（ジアステレオマー混合物）

1347H（0.280 g、0.553 mmol）の乾燥ジオキサン（1.5 mL）中の攪拌溶液に、ジオキサン中の4M HCl（0.207 mL、0.829 mmol）を0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷飽和重炭酸ナトリウム溶液（10 mL）に加えた。水層を酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1347I（0.165 g、0.406 mmol、収率74%）を得た。LC-MS分析（ $C_{23}H_{29}F_3N_2O$ として）；理論値：406.2；実測値：407.3（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 1.28$ 分（方法BA）。

20

【1847】

実施例1347ジアステレオマー1およびジアステレオマー2. 4-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）-1,1,1-トリフルオロヘキサン-2-オール（ジアステレオマー混合物）

密閉されたチューブにおいて、1347I（0.070 g、0.172 mmol）の1,4-ジオキサン（15 mL）中の溶液に、5-プロモ-2-エトキシピリミジン（0.042 g、0.207 mmol）、炭酸セシウム（0.084 g、0.258 mmol）を加えた。次いで、アルゴンを10分間バージし、次いで、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（9.96 mg、0.017 mmol）、およびビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（4.95 mg、8.61 μmol）を加えた。アルゴンを再び、さらに5分間バージした。反応混合物を110℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、褐色に着色した残渣を得た。残渣を、石油エーテル中の酢酸エチル（0-30%）を溶離液として用いて、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、実施例1347ジアステレオマー混合物（褐色の半固形物、70 mg、3.40 mmol、収率79%）を得た。LC-MS分析（ $C_{29}H_{35}F_3N_4O_2$ として）；理論値：528.3；実測値：529.4（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 4.32$ 分（方法N）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.24（s, 2H）、7.44（s, 1H）、7.30-7.28（m, 2H）、7.26-7.16（m, 3H）、7.02（d, $J = 8.0$ Hz, 1H）、6.80（d, $J = 1.6$ Hz, 1H）、6.74（dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H）、6.09（d, $J = 7.2$ Hz, 1H）、4.30（q, $J = 7.2$ Hz, 2H）、3.20-3.16（m, 2H）、2.68-2.55（m, 5H）、1.74-1.68（m, 4H）、1.59-1.54（m, 4H）、1.33（t, $J = 7.20$ Hz, 3H）、0.75（t, $J = 7.20$ Hz, 3H）。

30

40

【1848】

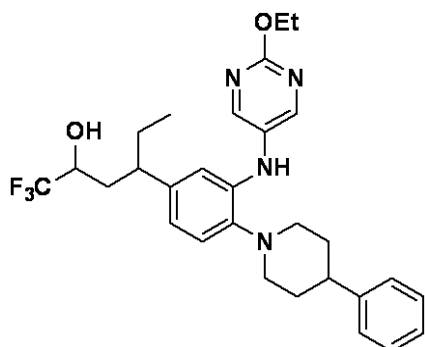
実施例1348

（ジアステレオマー3およびジアステレオマー4）

4-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（4-フェニルピ

50

ペリジン-1-イル)フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロヘキサン-2-オール
【化696】



実施例 1348 は、実施例 1347 ジアステレオマー混合物の合成について記述される方法によって、1347 D エナンチオマー 2 から合成された。

実施例 1348 ジアステレオマー 3：（灰白色の固体、9.5 mg 0.018 mmol、収率 20.67%）。LC-MS 分析（ $C_{29}H_{35}F_3N_4O_2$ として）；理論値：528.27；実測値：529.3（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.98$ 分。（方法 O）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.23（s, 2H）、7.42（s, 1H）、7.30–7.28（m, 2H）、7.27–7.16（m, 3H）、7.02（d, $J = 8.0$ Hz, 1H）、6.80（d, $J = 1.6$ Hz, 1H）、6.74（dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H）、6.09（d, $J = 7.2$ Hz, 1H）、4.30（q, $J = 7.2$ Hz, 2H）、3.20–3.17（m, 2H）、2.68–2.55（m, 5H）、1.74–1.62（m, 4H）、1.58–1.53（m, 4H）、1.33（t, $J = 6.80$ Hz, 3H）、0.72（t, $J = 7.20$ Hz, 3H）。

実施例 1348 ジアステレオマー 4：（灰白色の固体、3.5 mg 0.0063 mmol、収率 7.3%）。LC-MS 分析（ $C_{29}H_{35}F_3N_4O_2$ として）；理論値：528.27；実測値：529.3（ $[M+H]^+$ ）； $T_R = 3.01$ 分。（方法 O）。¹H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.25（s，2H）、7.41（s，1H）、7.30–7.28（m，2H）、7.27–7.17（m，3H）、7.04（d， $J = 8.0$ Hz，1H）、6.80（d， $J = 1.6$ Hz，1H）、6.74（dd， $J = 8.0$ ，1.6 Hz，1H）、6.10（br. s，1H）、4.29（q， $J = 7.2$ Hz，2H）、3.21–3.18（m，2H）、2.68–2.55（m，4H）、1.82–1.79（m，4H）、1.74–1.45（m，4H）、1.32（t， $J = 6.80$ Hz，3H）、0.72（t， $J = 7.20$ Hz，3H）。

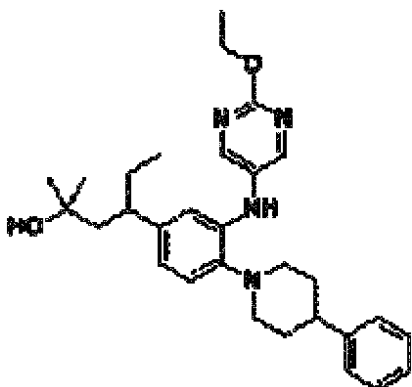
【 1 8 4 9 】

实施例 1 3 4 9

(エナンチオマー 2)

4 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - メチルヘキサン - 2 - オール

【化 6 9 7】



10

20

30

40

50

1349A. メチル 3-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

1347Dエナンチオマー2(0.7g、1.91mmol)のアセトニトリル(15mL)中の攪拌溶液に、BOC₂O(0.488mL、2.101mmol)を室温で加えた。反応混合物を80℃に加熱し、16時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1349A(灰白色の固体、0.75g、1.607mmol、収率84%)を得た。LC-MS分析(C₂₈H₃₈N₂O₄として)；理論値：466.3；実測値：467.2([M+H])；T_r=3.64分(方法BB)。

【1850】

1349B. tert-ブチル(5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン-3-イル)-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)カルバメート

1349A(0.150g、0.321mmol)の乾燥THF(2.0mL)中の攪拌溶液に、メチルマグネシウムクロリド(0.32mL、0.964mmol)を0℃で、5分にわたって滴下して加えた。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(2.5mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせて、ブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、1349B(灰白色の半固形物、0.130g、0.279mmol、収率87%)を得た。LC-MS分析(C₂₉H₄₂N₂O₃として)；理論値：466.3；実測値：467.2([M+H])；T_r=2.09分(方法N)。

【1851】

1349C. 5-(5-メチル-5-(トリメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アニリン

1349B(0.125g、0.268mmol)の乾燥DCM(3.0mL)中の攪拌溶液に、2,6-ルチジン(0.094mL、0.804mmol)、TMS-OTf(0.145mL、0.84mmol)を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル(15mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(10mL)で洗浄した。有機層を分離して、水層を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗製残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し(溶離液として、石油エーテル中の酢酸エチル)、1349C(褐色の半固形物、0.090g、0.205mmol、収率77%)を得た。LC-MS分析(C₂₇H₄₂N₂O₃Siとして)；理論値：438.3；実測値：439.4([M+H])；T_r=3.67分(方法BB)。

【1852】

1349D. 2-エトキシ-N-(5-(5-メチル-5-(トリメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)-2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-5-アミン

1349C(0.090g、0.205mmol)、5-ブロモ-2-エトキシピリミジン(0.050g、0.246mmol)、炭酸セシウム(0.100g、0.308mmol)の乾燥ジオキサン(2.0mL)中の混合物に、アルゴンを15分間パージし、次いで、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.012g、0.021mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(5.90mg、0.0102mmol)を加えて、アルゴンをさらに10分間パージした。反応混合物を密閉して、あらかじめ加熱した110℃の油浴中で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル(15mL)で希釈し、水(1×5mL)およびブライン(5mL)で洗浄した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液として、石油エーテル中の酢酸エチル)によっ

10

20

30

40

50

て精製して、1349D（褐色の半固形物、0.075g、0.134mmol、収率65%）を得た。LC-MS分析（ $C_{33}H_{48}N_4O_2Si$ として）；理論値：560.4；実測値：561.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 4.26$ 分（方法BB）。

【1853】

実施例1349. 4-（3-（（2-エトキシピリミジン-5-イル）アミノ）-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）-2-メチルヘキサン-2-オール

1349D（0.070g、0.125mmol）の乾燥THF（1.0mL）中の攪拌溶液に、TBAF（0.374mL、0.374mmol）を窒素雰囲気下、0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮して、粗製残渣を得た。残渣を酢酸エチル（10mL）で希釈し、水（5mL）で洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（2×10mL）で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製生成物を得て、これを分取LCMSによって精製して、実施例1349（灰白色の固体、30.0mg 0.060mmol、48.2%）を得た。LC-MS分析（ $C_{30}H_{40}N_4O_2$ として）；理論値：488.3；実測値：489.3（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.94$ 分。（方法O）。 ^1H NMR（400MHz, $DMSO-d_6$ ） δ 8.22（s, 2H）、7.39（s, 1H）、7.29-7.27（m, 2H）、7.19-7.16（m, 3H）、6.97（d, $J = 8.0$ Hz, 1H）、6.80-6.70（s, 2H）、4.32-4.26（m, 2H）、3.17-3.15（m, 2H）、2.60-2.55（m, 2H）、2.50-2.40（m, 3H）、1.75-1.50（m, 7H）、1.45-1.31（m, 4H）、0.96（m, 6H）、0.69（t, $J = 7.20$ Hz, 3H）。

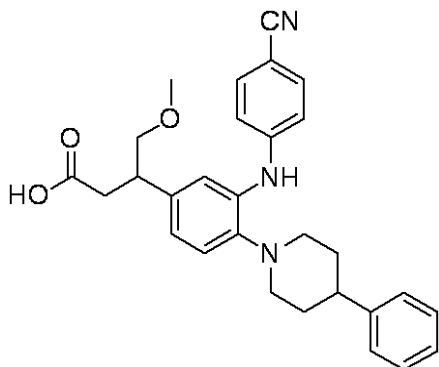
【1854】

実施例1350

（エナンチオマー1およびエナンチオマー2）

3-（3-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）-4-メトキシブタン酸

【化698】



1350A. エチル 4-メトキシ-3-（3-ニトロ-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）ブタノエート

1350Aは、33Dの合成について記述される方法によって、1347Bおよび256Dを用いて合成された。LC-MS分析（ $C_{24}H_{30}N_2O_5$ として）；理論値：426.2；実測値：427.2（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 2.73$ 分。（方法BB）。

【1855】

1350B. エチル 3-（3-アミノ-4-（4-フェニルピペリジン-1-イル）フェニル）-4-メトキシブタノエート

1350Bは、33Eの合成について記述される方法によって、1350Aを用いて合成された。LC-MS分析（ $C_{24}H_{32}N_2O_3$ として）；理論値：396.2；実測値：397.1（ $[M+H]^+$ ）； $T_r = 1.66$ 分。（方法AY）。

1350Bラセミ体（方法CL）のキラル分割によって、1350Bエナンチオマー1および1350Bエナンチオマー2を単一のエナンチオマーとして得た。エナンチオマー

1 ; $T_r = 5.1$ 分 (方法 CL) およびエナンチオマー 2 ; $T_r = 6.01$ 分 (方法 CL)。

1350B エナンチオマー 1 : $C_{24}H_{32}N_2O_3$: 396.2 ; 実測値 : 397.4 ($[M+H]$) ; $T_r = 2.65$ 分。 (方法 BB)。

1350B エナンチオマー 2 : $C_{24}H_{32}N_2O_3$: 396.2 ; 実測値 : 397.4 ($[M+H]$) ; $T_r = 3.91$ 分。 (方法 BB)。

【1856】

1350C. エチル 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (4-フェニルピペリジン-1-イル) フェニル) -4-メトキシブタン酸

1350C は、33F の合成について記述される方法によって、1350B エナンチオマー 1 および 4-ブロモベンゾニトリルを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{31}H_{35}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 497.2 ; 実測値 : 498.2 ($[M+H]$) ; $T_r = 4.28$ 分 (方法 U)。

【1857】

実施例 1350 エナンチオマー 1. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (4-フェニルピペリジン-1-イル) フェニル) -4-メトキシブタン酸

実施例 1350 エナンチオマー 1 は、実施例 41 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、1350C を用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{31}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 469.2 ; 実測値 : 470.2 ($[M+H]$) ; $T_r = 2.07$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H)、7.53-7.55 (m, 2H)、7.30 (m, 2H)、7.27 (m, 3H)、7.11 (s, 1H)、6.97-7.05 (m, 4H)、3.89 (s, 2H)、3.16-3.25 (m, 7H)、2.62-2.68 (m, 4H)、1.62-1.72 (m, 4H)。

【1858】

実施例 1350 エナンチオマー 2. 3- (3- ((4-シアノフェニル) アミノ) -4- (4-フェニルピペリジン-1-イル) フェニル) -4-メトキシブタン酸

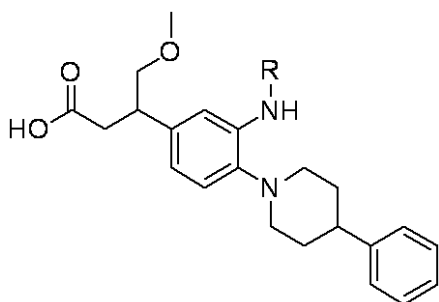
実施例 1350 エナンチオマー 2 は、実施例 1350 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、1350B エナンチオマー 2 および 4-ブロモベンゾニトリルを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{29}H_{31}N_3O_3$ として) ; 理論値 : 469.2 ; 実測値 : 470.2 ($[M+H]$) ; $T_r = 2.07$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H)、7.53-7.55 (m, 2H)、7.30 (m, 2H)、7.28 (m, 3H)、7.11 (s, 2H)、6.98-7.06 (m, 3H)、3.89 (s, 2H)、3.16-3.22 (m, 7H)、2.62-2.68 (m, 4H)、1.63-1.69 (m, 4H)。

【1859】

実施例 1351 から 1353

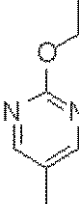
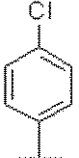
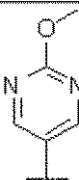
(エナンチオマー 1)

【化 699】



実施例 1351 から 1353 は、実施例 1350 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、1350B エナンチオマー 1 および対応するアリールハライドを用いて合成された。

【表 2 5 4】

実施例 番号	名前	R	T _r (分) (方法○)	[M+H] ⁺
1 3 5 1	3-(3-((2-エトキシ ピリミジン-5-イル) アミノ)-4-(4-フェ ニルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシ シブタン酸		1. 9 3 9	4 9 1. 3
1 3 5 2	3-(3-((4-クロロ フェニル)アミノ)-4- (4-フェニルピペリジン -1-イル)フェニル)- 4-メトキシシブタン酸		2. 4 6	4 7 9. 2
1 3 5 3	4-メトキシ-3-(3- (2-メトキシピリミジ ン-5-イル)アミノ)- 4-(4-フェニルピペリ ジン-1-イル)フェニル)ブタン酸		1. 8 2	4 7 7. 2

10

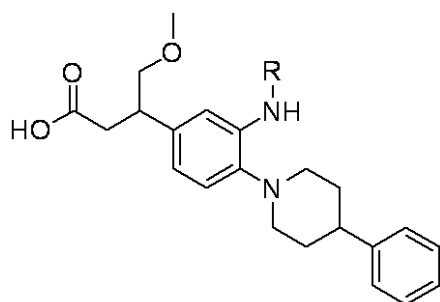
20

【1 8 6 0】

実施例 1 3 5 4 から 1 3 5 6

(エナンチオマー 2)

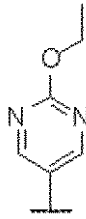
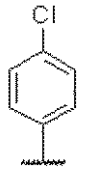
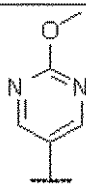
【化 7 0 0】



30

実施例 1 3 5 4 から 1 3 5 6 は、実施例 1 3 5 0 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、1 3 5 0 B エナンチオマー 2 および対応するアリールハライドを用いて合成された。

【表 2 5 5】

実施例 番号	名前	R	T _r (分) (方法○)	[M+H] ⁺
1354	3-(3-((2-エトキシ ピリミジン-5-イル) アミノ)-4-(4-フェ ニルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシ シブタン酸		1.946	491.2
1355	3-(3-((4-クロロ フェニル)アミノ)-4- (4-フェニルピペリジン -1-イル)フェニル)- 4-メトキシシブタン酸		2.45	479.2
1356	4-メトキシ-3-(3- (2-メトキシピリミジ ン-5-イル)アミノ)- 4-(4-フェニルピペリ ジン-1-イル)フェニル)ブタン酸		1.842	477.2

10

20

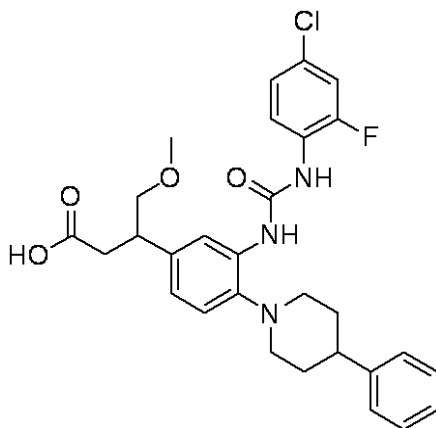
【1861】

実施例 1357

(エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2)

3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(4-フェ
ニルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシシブタン酸

【化 7 0 1】



30

1357A. エチル 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド
) - 4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシシブタノエート

1357Aは、18Aの合成について記述される方法によって、1350Bエナンチオ
マー 1 および 4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された
。LC-MS分析 (C₃₁H₃₅ClFN₃O₄として) ; 理論値 : 567.2 ; 実測値
 : 568.2 ([M+H]⁺) ; T_r = 1.80分 (方法AY)。

【1862】

実施例 1357エナンチオマー 1. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェ
ニル)ウレイド)-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシ
シブタン酸

実施例 1357エナンチオマー 1は、実施例 41エナンチオマー 1の合成について記述

40

50

される方法によって、1357Aを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{29}H_{31}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値: 539.2 ; 実測値: 540.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.16$ 分 (方法O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.13–8.17 (m, 1H)、7.89 (m, 1H)、7.47 (m, 1H)、7.31–7.36 (m, 4H)、7.19–7.23 (m, 2H)、7.11 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)、3.89 (s, 2H)、3.39–3.42 (m, 2H)、3.22 (s, 3H)、3.07 (m, 2H)、2.62–2.74 (m, 4H)、2.01–2.04 (m, 2H)、1.85 (m, 2H)。

【1863】

実施例1357エナンチオマー2. 3-(3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例1357エナンチオマー2は、実施例1357エナンチオマー1の合成について記述される方法によって、1350Bエナンチオマー2および4-クロロ-2-フルオロ-1-イソシアナトベンゼンを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{29}H_{31}ClFN_3O_4$ として) ; 理論値: 539.2 ; 実測値: 540.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.15$ 分。(方法O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.12–8.17 (m, 1H)、7.89 (m, 1H)、7.46 (m, 1H)、7.31–7.34 (m, 4H)、7.21–7.23 (m, 2H)、7.11 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)、3.89 (s, 2H)、3.37–3.42 (m, 2H)、3.22 (m, 3H)、3.06 (m, 2H)、2.62–2.77 (m, 4H)、2.01–2.06 (m, 2H)、1.85–1.87 (m, 2H)。

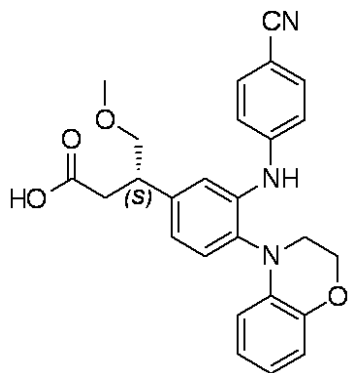
【1864】

実施例1358

(エナンチオマー1)

(S)-3-(4-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-3-(4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

【化702】



1358A. 4-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン

3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (1.6 g、11.84 mmol) の THF (2 mL) 中の攪拌溶液に、カリウム tert-ブトキシド (2.66 g、23.68 mmol) を 0℃ で加え、室温で 30 分攪拌した。次いで、THF (1 mL) 中の 4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (2.60 g、11.84 mmol) を加えて、0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、粗製物質を得て、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1358A (褐色のゴム状物質、0.95 g、2.154 mmol、収率 18

． 20 %) を得た。LC-MS 分析 ($C_{14}H_{11}BrN_2O_3$ として) ; 理論値 : 334.00 ; 実測値 : 335.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.43$ 分 (方法 BB)。

【1865】

1358B. 4-(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン

1358B は、74D の合成について記述される方法によって、1358A を用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{19}H_{21}BN_2O_5$ として) ; 理論値 : 365.2 ; 実測値 : 301.2 (親のボロン酸、 $[M+H]^+$) ; $T_r = 2.17$ 分 (方法 BB)。

【1866】

1358C. (S)-メチル 3-(4-(2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4(3H)-イル)-3-ニトロフェニル)-4-メトキシブタノエート

1358C は、74E の合成について記述される方法によって、1358B および (R)-(+)-2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチルを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{20}H_{22}N_2O_6$ として) ; 理論値 : 386.2 ; 実測値 : 387.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 3.01$ 分 (方法 U)。

【1867】

1358D. (S)-メチル 3-(3-アミノ-4-(2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4(3H)-イル)フェニル)-4-メトキシブタノエート

1358D エナンチオマー混合物は、74F の合成について記述される方法によって、1358C から合成された。LC-MS 分析 ($C_{20}H_{24}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 356.2 ; 実測値 : 357.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.1$ 分 (方法 BB)。

1358D エナンチオマー混合物 (97:2) のキラル分割によって、1358D エナンチオマー 1 ; $T_r = 4.13$ 分、1358D エナンチオマー 2 ; $T_r = 7.34$ 分 (方法 DW) を得た。

1358D エナンチオマー 1 : LC-MS 分析 ($C_{20}H_{24}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 356.17 ; 実測値 : 357.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.11$ 分 (方法 BB)

。

【1868】

実施例 1358. (S)-3-(4-(2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4(3H)-イル)-3-((4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

実施例 1358 は、実施例 843 の合成について記述される方法によって、1358D エナンチオマー 1 および 4-ブロモベンズニトリルを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{25}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 443.2 ; 実測値 : 444.18 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.596$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.31 (s, 1H)、7.50 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H)、7.22-7.27 (m, 2H)、6.99-7.05 (m, 3H)、6.73-6.74 (m, 1H)、6.58-6.61 (m, 2H)、6.31-6.33 (m, 1H)、4.19-4.21 (m, 2H)、3.45-3.55 (m, 4H)、3.25-3.30 (m, 4H)、2.66-2.71 (m, 1H)、2.51-2.54 (m, 1H)。

【1869】

実施例 1359

(エナンチオマー 2)

(R)-3-(4-(2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4(3H)-イル)-3-((4-シアノフェニル)アミノ)フェニル)-4-メトキシブタン酸

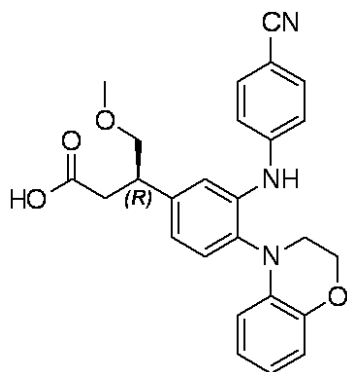
10

20

30

40

【化 7 0 3】



10

1 3 5 9 A. (R) - メチル 3 - (4 - (2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) - 3 - ニトロフェニル) - 4 - メトキシブタノエート

1 3 5 9 A は、7 4 E の合成について記述される方法によって、1 3 5 8 B および (S) - (-) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチルを用いて合成された。LC - MS 分析 ($C_{20}H_{22}N_2O_6$ として) ; 理論値 : 386.2 ; 実測値 : 387.2 ([M + H]) ; $T_r = 2.16$ 分 (方法 B B) 。

【1 8 7 0】

1 3 5 9 B. (R) - メチル 3 - (3 - アミノ - 4 - (2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) フェニル) - 4 - メトキシブタノエート

20

1 3 5 9 B エナンチオマー混合物は、7 4 F の合成について記述される方法によって、1 3 5 9 A を用いて合成された。LC - MS 分析 ($C_{20}H_{24}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 356.2 ; 実測値 : 357.2 ([M + H]) ; $T_r = 2.12$ 分 (方法 B B) 。

1 3 5 9 B エナンチオマー混合物 (4 : 9 5) のキラル分割によって、1 3 5 9 B エナンチオマー 1 ; $T_r = 4.13$ 分、1 3 5 9 B エナンチオマー 2 ; $T_r = 7.34$ 分 (方法 D W) を得た。

1 3 5 9 B エナンチオマー 2 : LC - MS 分析 ($C_{20}H_{24}N_2O_4$ として) ; 理論値 : 356.2 ; 実測値 : 357.2 ([M + H]) ; $T_r = 2.11$ 分 (方法 B B) 。

【1 8 7 1】

実施例 1 3 5 9. (R) - 3 - (4 - (2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) - 3 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) フェニル) - 4 - メトキシブタン酸

30

実施例 1 3 5 9 は、実施例 8 4 3 の合成について記述される方法によって、1 3 5 9 B エナンチオマー 2 および 4 - ブロモベンゾニトリルを用いて合成された。LC - MS 分析 ($C_{26}H_{25}N_3O_4$ として) ; 理論値 : 443.2 ; 実測値 : 444.18 ([M + H]) ; $T_r = 1.594$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) δ 8.31 (s , 1 H) 、7.50 (d , $J = 8.80$ Hz , 2 H) 、7.05 - 7.27 (m , 2 H) 、6.99 - 7.03 (m , 3 H) 、6.72 - 6.75 (m , 1 H) 、6.58 - 6.61 (m , 2 H) 、6.31 - 6.33 (m , 1 H) 、4.19 - 4.21 (m , 2 H) 、3.44 - 3.50 (m , 4 H) 、3.25 - 3.30 (m , 4 H) 、2.65 - 2.71 (m , 1 H) (注 : 1 H は溶媒のピークに埋もれていた)

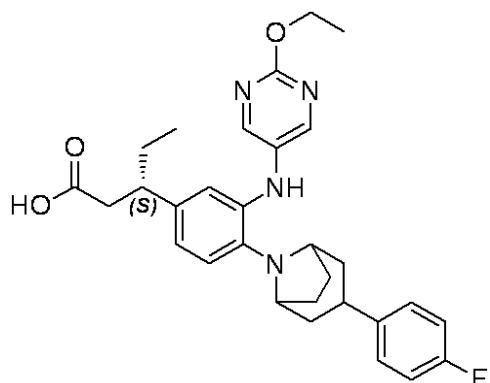
40

【1 8 7 2】

実施例 1 3 6 0

(S) - 3 - (3 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) フェニル) ペンタン酸 (エンド異性体)

【化 7 0 4】



10

1360A. tert-ブチル 3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-8-カルボキシレート

tert-ブチル 3-オキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (1.0 g、4.44 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中の攪拌溶液に、-78℃で LDA (3.33 mL、6.66 mmol) を加え、その温度で 30 分間攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン (1.586 g、4.44 mmol) を加えて、1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温させ、2 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。有機層をブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1360A (褐色の油状物、1 g、2.80 mmol、収率 63.0%) を得た。LC-MS 分析 (C₁₃H₁₈F₃NO₅S として) ; 理論値 : 357.1 ; 実測値 : 358.08 ([M+H]) ; T_r = 2.41 分 (方法 BB)。

20

【1873】

1360B. tert-ブチル 3-(4-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン-8-カルボキシレート

1360A (1.6 g、4.48 mmol) のジメトキシエタン (0.5 mL) および水 (0.5 mL) 中の攪拌溶液に、4-フルオロフェニルボロン酸 (0.522 g、3.73 mmol)、炭酸ナトリウム (0.593 g、5.60 mmol) 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) (0.431 g、0.373 mmol) を室温で加えた。反応混合物を N₂ で 15 分間パージし、100℃で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製物質を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1360B (無色の液体、1.0 g、3.19 mmol、収率 85%) を得た。LC-MS 分析 (C₁₈H₂₂FN₂O₂ として) ; 理論値 : 303.2 ; 実測値 : 248 (親のカルバミン酸、[M+H]) ; T_r = 3.44 分 (方法 BB)。

30

【1874】

1360C. 3-(4-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン. HCl

1360B (1 g、3.30 mmol) のジオキサン (2 mL) 中の攪拌溶液に、ジオキサン (4 mL、16.00 mmol) 中の 4 M HCl を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗製物質を得て、これを酢酸エチル (5 mL) で粉碎し、1360C (白色の固体、0.58 g、2.395 mmol、収率 72.7%) を得た。LC-MS 分析 (C₁₃H₁₄FN として) ; 理論値 : 203.1 ; 実測値 : 204.1 ([M+H]) ; T_r = 1.12 分 (方法 BB)。

40

【1875】

1360D. 3-(4-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

50

． H C l

1360B (480mg、2.002mmol) の MeOH (15mL) 中の攪拌溶液に、Pd/C (150mg、0.070mmol) を加え、15psi の圧力の水素下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (10mL) で希釈し、セライト (登録商標) ベッドを介して濾過し、セライト (登録商標) ベッドを酢酸エチル (10mL) で洗浄した。濾液を合わせて真空中で濃縮し、1360D (白色の固体、350mg、1.404mmol、収率70.1%) を得た。LC-MS分析 ($C_{13}H_{16}FN$ として) ; 理論値: 205.1; 実測値: 206.1 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.11$ 分 (方法BB) 。¹H 2D NOESYによって、1360Dがエンド異性体として確認された。

【1876】

1360E. 8- (4-ブromo-2-ニトロフェニル) -3- (4-フルオロフェニル) -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン

1360Eは、843Bの合成について記述される方法によって、1360Dおよび4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼンを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{19}H_{18}BrFN_2O_2$ として) ; 理論値: 404.1; 実測値: 405.05 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.93$ 分 (方法U) 。

【1877】

1360F. 8- (4- (5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル) -2-ニトロフェニル) -3- (4-フルオロフェニル) -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン

1360Fは、843Cの合成について記述される方法によって、1360Eを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{24}H_{28}BFN_2O_4$ として) ; 理論値: 438.2; 実測値: 371.3 (親のボロン酸、 $[M+H]^+$) ; $T_r = 2.43$ 分 (方法BB) 。

【1878】

1360G. (S)-メチル 3- (4- (3- (4-フルオロフェニル) -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -3-ニトロフェニル) ペンタノエート

1360Gは、843Eの合成について記述される方法によって、1360F、(E)-メチル ペント-2-エノエートおよび(R)- (+)-2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチルを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{25}H_{29}FN_2O_4$ として) ; 理論値: 440.2; 実測値: 441.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 3.33$ 分 (方法BB) 。

【1879】

1360H. (S)-メチル 3- (3-アミノ-4- (3- (4-フルオロフェニル) -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) フェニル) ペンタノエート

1360Hは、843Fの合成について記述される方法によって、1360Gを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}FN_2O_2$ として) ; 理論値: 410.23; 実測値: 411.23 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.85$ 分 (方法BB) 。

1360Hエナンチオマー混合物 (95:5) のキラル分割によって、1360Hエナンチオマー1; $T_r = 2.77$ 分、1360Hエナンチオマー2; $T_r = 3.08$ 分 (方法DZ) を得た。

1360Hエナンチオマー1: LC-MS分析 ($C_{25}H_{31}FN_2O_2$ として) ; 理論値: 410.2; 実測値: 411.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 4.07$ 分 (方法U) 。

【1880】

1360I. (S)-メチル 3- (3- ((2-エトキシピリミジン-5-イル) アミノ) -4- (3- (4-フルオロフェニル) -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) フェニル) ペンタノエート

1360Iは、843Gの合成について記述される方法によって、1360Hエナンチオマー1および5-ブromo-2-エトキシピリミジンを用いて合成された。LC-MS分析 ($C_{31}H_{37}FN_4O_3$ として) ; 理論値: 532.28; 実測値: 533.28 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.31$ 分 (方法BB) 。

10

20

30

40

50

【1881】

実施例1360. (S)-3-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(3-(4-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)ペンタン酸(エンド異性体)

実施例1360は、実施例843の合成について記述される方法によって、1360Iを用いて合成された。LC-MS分析($C_{30}H_{35}FN_4O_3$ として)；理論値：518.3；実測値：519.3([M+H])； $T_r = 2.34$ 分(方法O)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.12(s, 2H)、7.29-7.31(m, 1H)、7.15-7.19(m, 2H)、7.03-7.08(m, 2H)、6.83-6.85(m, 2H)、6.74-6.77(m, 1H)、4.26(q, $J = 7.20$ Hz, 2H)、3.90-3.99(m, 2H)、2.50-2.59(m, 1H)、2.62-2.68(m, 1H)、2.72-2.78(m, 1H)、2.60-2.68(m, 1H)、2.38-2.42(m, 1H)、2.22-2.25(m, 1H)、1.81-1.83(m, 2H)、1.52-1.60(m, 3H)、1.37-1.46(m, 3H)、1.30(t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.71(t, $J = 7.60$ Hz, 3H)。

10

【1882】

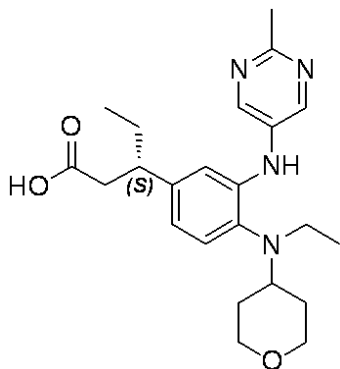
実施例1361

(エナンチオマー1)

(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

20

【化705】



30

実施例1361は、実施例84の合成について記述される方法によって、455Eおよび5-ブロモ-2-メチルピリミジンを用いて合成された。LC-MS分析($C_{23}H_{32}N_4O_3$ として)；理論値：412.2；実測値：413.3([M+H])； $T_r = 1.430$ 分(方法O)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6)： δ 8.51(s, 2H)、7.51(s, 1H)、7.14(d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、7.01(d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、6.76(dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H)、3.78-3.81(m, 2H)、3.17-3.21(m, 5H)、2.95-3.02(m, 3H)、2.80-2.83(m, 1H)、2.39-2.50(m, 1H)、1.40-1.52(m, 3H)、1.59-1.65(m, 3H)、0.81(t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.72(t, $J = 7.20$ Hz, 3H)(注：1Hは溶媒のピークに埋もれていた)。

40

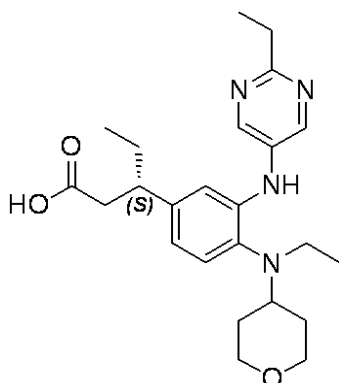
【1883】

実施例1362

(エナンチオマー1)

(S)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-エチルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 7 0 6】



10

実施例 1 3 6 2 は、実施例 8 4 の合成について記述される方法によって、4 5 5 E および 5-ブロモ-2-エチルピリミジンをを用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{34}N_4O_3$ として)；理論値：426.3；実測値：427.3 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.57$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ 8.54 (s, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.14 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、6.76 (dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H)、3.79–3.81 (m, 2H)、3.19–3.31 (m, 2H)、2.95–3.00 (m, 3H)、2.77–2.83 (m, 3H)、2.51–2.52 (m, 1H)、2.40–2.46 (m, 1H)、1.62–1.66 (m, 3H)、1.42–1.53 (m, 3H)、1.25 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)、0.81 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.72 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

20

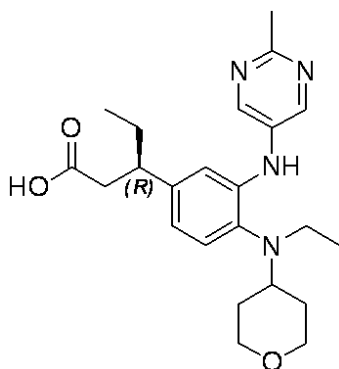
【1 8 8 4】

実施例 1 3 6 3

(エナンチオマー 2)

(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-メチルピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸

【化 7 0 7】



30

実施例 1 3 6 3 は、実施例 8 4 の合成について記述される方法によって、4 9 8 B および 5-ブロモ-2-メチルピリミジンから合成された。LC-MS 分析 ($C_{23}H_{32}N_4O_3$ として)；理論値：412.2；実測値：413.2 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.436$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ 8.51 (s, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.14 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、7.01 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、6.76 (dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H)、3.78–3.81 (m, 2H)、3.17–3.21 (m, 5H)、2.95–3.00 (m, 3H)、2.79–2.83 (m, 1H)、2.40–2.50 (m, 1H)、1.40–1.52 (m, 3H)、1.62–1.65 (m, 3H)、0.81 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.72 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H) (注：1H は溶媒のピークに埋もれていた)。

40

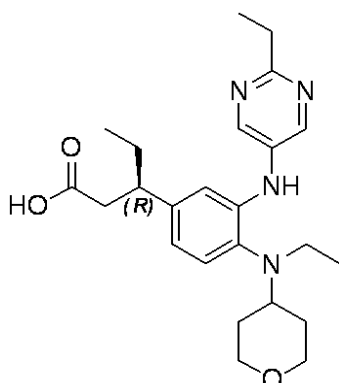
【1 8 8 5】

50

実施例 1364

(エナンチオマー 2)

(R) - 3 - (4 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 3 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) アミノ) フェニル) ペンタン酸
【化 708】



10

実施例 1364 は、実施例 84 の合成について記述される方法によって、498B および 5-ブロモ-2-エチルピリミジンから合成された。LC-MS 分析 ($C_{24}H_{34}N_4O_3$ として) ; 理論値 : 426.3 ; 実測値 : 427.2 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.573$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.54 (s, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.13 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、7.02 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H)、6.75 (dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H)、3.79-3.81 (m, 2H)、3.16-3.21 (m, 2H)、2.95-3.00 (m, 3H)、2.77-2.83 (m, 3H)、2.38-2.52 (m, 1H)、1.60-1.68 (m, 3H)、1.38-1.50 (m, 3H)、1.25 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)、0.81 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H)、0.71 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H) (注 : 1H は溶媒のピークに埋もれていた)。

20

【1886】

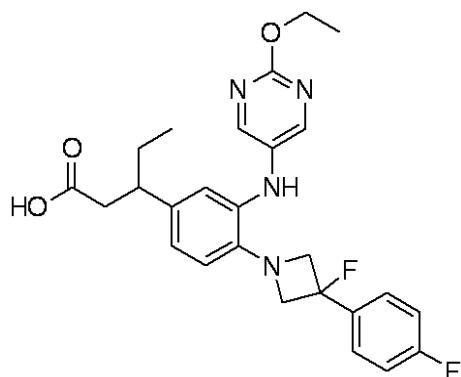
実施例 1365

(エナンチオマー 1 および エナンチオマー 2)

3 - (3 - ((2-エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (3-フルオロ-3 - (4-フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) ペンタン酸

30

【化 709】



40

1365A. メチル 3 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 3 - ニトロフェニル) ペンタノエート

1253C (0.05 g, 0.124 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液に、DAST (0.033 mL, 0.248 mmol) を、窒素下、0℃で加えた。次いで、反応混合物を室温まで昇温させ、16時間攪拌した。反応混合物を 0℃に冷却し、 $NaHCO_3$ 溶液 (25 mL) で反応を停止させ、DCM (2×25 mL) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、真空で濃縮した。粗製サンプルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1365A (淡黄色の油状物、0.0

50

45 g、0.106 mmol、収率85%)を得た。LC-MS分析($C_{21}H_{22}F_2N_2O_4$ として)；理論値：404.1；実測値：405.1 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.58$ 分(方法BA)。

【1887】

1365B. メチル 3-(3-アミノ-4-(3-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

1365A (0.045 g、0.111 mmol)の酢酸エチル(5 mL)中の溶液を、順次排気し、窒素を3回パージし、次いで、10%パラジウム/炭素(5.92 mg、5.56 μ mol)を加えた。反応混合物を水素雰囲気で40 psiに加圧し、2時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを介して濾過し、パッドをMeOHでゆすぎ、濾液を真空で濃縮して、1365B(淡黄色の油状物、0.035 g、0.084 mmol、収率76%)を得た。LC-MS分析($C_{21}H_{24}F_2N_2O_2$ として)；理論値：374.4；実測値：375.1 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.51$ 分(方法BA)。

【1888】

1365C. メチル 3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(3-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)フェニル)ペンタノエート

アルゴンで排気した1365Bの1, 4-ジオキサン(2 mL)中の溶液に、5-ブromo-2-エトキシピリミジン(0.023 g、0.112 mmol)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(10.82 mg、0.019 mmol)、炭酸セシウム(0.076 g、0.234 mmol)、次いで、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(5.37 mg、9.35 μ mol)を加えた。次いで、密閉チューブにおいて、反応温度を110℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を水(25 mL)中に加え、EtOAc(2×25 mL)で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗製サンプルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1365C(淡黄色の油状物、0.04 g、0.073 mmol、収率78%)を得た。LC-MS分析($C_{27}H_{30}F_2N_4O_3$ として)；理論値：496.2；実測値：497.4 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.51$ 分(方法BA)。

【1889】

実施例1365エナンチオマー1およびエナンチオマー2. 3-(3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(3-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)フェニル)ペンタン酸

1365C(0.04 g、0.081 mmol)の、THF(1 mL)、MeOH(1 mL)および水(1 mL)の混合物中の溶液に、LiOH·H₂O(7.72 mg、0.322 mmol)を室温に加え、16時間攪拌した。揮発性の溶媒を真空で留去した。水溶液をクエン酸溶液で酸性にし、EtOAc(2×15 mL)で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、ラセミ体を得た。

ラセミ体1365のキラル分割によって、実施例1365エナンチオマー1； $T_r = 6.79$ 分、実施例1365エナンチオマー2； $T_r = 9.07$ 分(方法DB)を得た。

実施例1365エナンチオマー1(0.007 g、0.014 mmol、収率17.1%)。LC-MS分析($C_{26}H_{28}F_2N_4O_3$ として)；理論値：482.2；実測値：483.2 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.17$ 分(方法BA)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.96(s, 2H)、7.46-7.42(m, 2H)、7.39(s, 1H)、7.21-7.17(m, 2H)、6.86-6.83(m, 2H)、6.64(d, J=8.00 Hz, 1H)、4.23(q, J=7.20 Hz, 2H)、4.11-4.03(m, 4H)、2.78-2.75(m, 1H)、2.11-2.08(m, 2H)、1.68-1.66(m, 1H)、1.30(t, J=6.80 Hz, 3H)、1.20-1.15(m, 1H)、0.66(t, J=7.60 Hz, 3H)。

実施例 1365 エナンチオマー 2 (0.007 g、0.014 mmol、収率 17.1%)。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{28}F_2N_4O_3$ として)；理論値：482.2；実測値：483.2 ($[M+H]^+$)； $T_r = 1.17$ 分 (方法 BA)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 2H)、7.46–7.42 (m, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.23–7.18 (m, 2H)、6.86–6.83 (m, 2H)、6.64 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H)、4.24 (q, $J = 6.80$ Hz, 2H)、4.14–4.07 (m, 4H)、2.78–2.75 (m, 1H)、2.11–2.02 (m, 2H)、1.68–1.66 (m, 1H)、1.30 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H)、1.20–1.15 (m, 1H)、0.66 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H)。

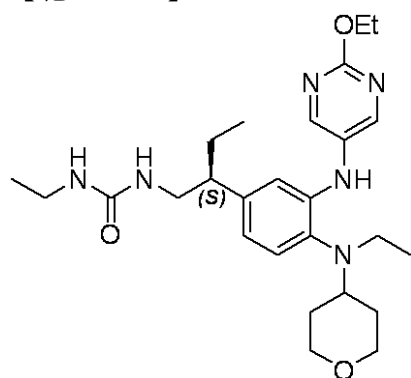
【1890】

10

実施例 1366

(S)-1-(2-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチル)-3-エチル尿素

【化 710】



20

実施例 1324 (30 mg、0.073 mmol) の DCM (3 mL) 中の攪拌溶液に、イソシアナトエタン (7.73 mg、0.109 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空で留去し、残渣を得た。残渣を分取 LC-MS によって精製し、実施例 1366 (灰白色の固体、11.0 mg、0.023 mmol、収率 31.3%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{40}N_6O_3$ として)；理論値：484.316；実測値：485.3 ($[M+H]^+$)； $T_r = 2.048$ 分 (方法 O)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 2H)、7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、6.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、6.75 (dd, $J = 1.6, 8.2$ Hz, 1H)、4.40–4.45 (m, 2H)、3.91–3.94 (m, 2H)、3.33–3.41 (m, 3H)、3.07–3.12 (m, 6H)、2.55–2.58 (m, 1H)、1.80–1.83 (m, 2H)、1.55–1.71 (m, 4H)、1.43 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、1.05 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.94 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)、0.82 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H)。

30

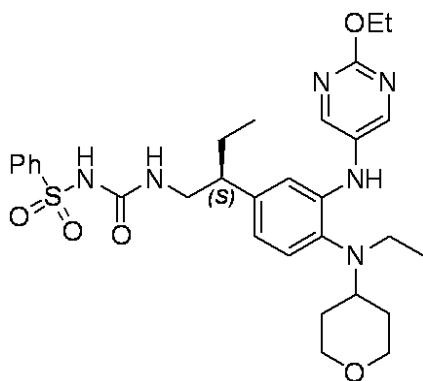
【1891】

40

実施例 1367

(S)-N-(2-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチル)カルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【化 7 1 1】



10

実施例 1324 (10 mg、0.023 mmol) の DCM (3 mL) 中の攪拌溶液に、ベンゼンスルホニルイソシアネート (5.32 mg、0.029 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空で留去し、残渣を得た。残渣を分取 LCMS によって精製し、実施例 1367 (灰白色の固体、1.7 mg、2.85 μ mol、収率 11.78%) を得た。LC-MS 分析 ($C_{30}H_{40}N_6O_5S$ として) ; 理論値 : 596.278 ; 実測値 : 597.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 1.757$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 2H)、7.84–7.84 (m, 2H)、7.64–7.68 (m, 1H)、7.54–7.58 (m, 2H)、7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、6.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、6.69 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H)、4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、3.90–3.93 (m, 2H)、3.32–3.37 (m, 2H)、3.07–3.17 (m, 5H)、2.49–2.53 (m, 1H)、1.81–1.84 (m, 2H)、1.54–1.60 (m, 4H)、1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20

【1892】

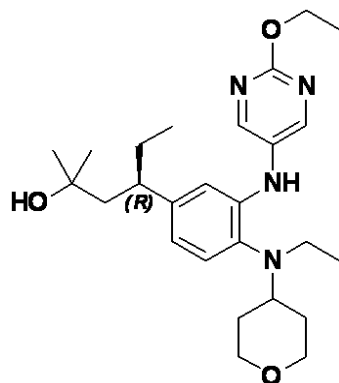
実施例 1368

(エナンチオマー 2)

(R)-4-(3-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-メチルヘキサ-2-オール

30

【化 7 1 2】



40

実施例 1368 エナンチオマー 2 は、実施例 1345 エナンチオマー 1 の合成について記述される方法によって、化合物 498B を用いて合成された。LC-MS 分析 ($C_{26}H_{40}N_4O_3$ として) ; 理論値 : 456.3 ; 実測値 : 457.3 ($[M+H]^+$) ; $T_r = 2.45$ 分 (方法 O) 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.40 (s, 2H)、7.31 (s, 1H)、7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、6.80 (s, 1H)、6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、4.30–4.27 (m, 2H)、3.90 (br s, 1H)、3.79–3.65 (m, 2H)、3.21–3

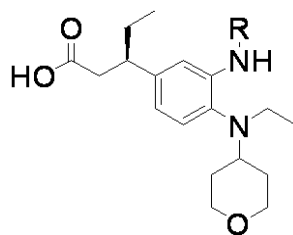
50

． 1 5 (m, 2 H)、3． 1 0－2． 9 0 (m, 4 H)、1． 8 0－1． 6 0 (m, 4 H)
)、1． 5 0－1． 4 0 (m, 3 H)、1． 3 5－1． 3 0 (m, 3 H)、0． 9 3－0
． 9 0 (m, 6 H)、0． 8 1 (t, J = 7． 2 0 H z, 3 H)、0． 6 7 (t, J = 7
． 2 0 H z, 3 H)。

【 1 8 9 3 】

実施例 1 3 6 9 から 1 3 7 4

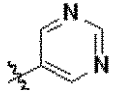
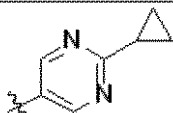
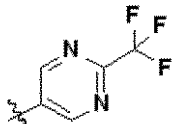
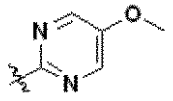
【 化 7 1 3 】



10

実施例 1 3 6 9 から 1 3 7 4 は、実施例 4 9 8 エナントオマー 2 の合成について記述される方法によって、(R)－メチル 3－(3－アミノ－4－(エチル(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル)アミノ)フェニル)ペンタノエート(化合物 4 9 8 B)および対応するアリールハライドを用いて合成された。

【表 2 5 6】

実施例 番号	名前	R	T _r (分)	方法	(M+H)
1369	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(ピリミジン-5-イルアミノ)フェニル)ペンタン酸		0.58	A	399.3
1371	(R)-3-(3-((2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)アミノ)-4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		0.68	A	439.2
1372	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		0.74	A	467.2
1374	(R)-3-(4-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-((5-メトキシピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ペンタン酸		0.67	A	429.3

10

20

30

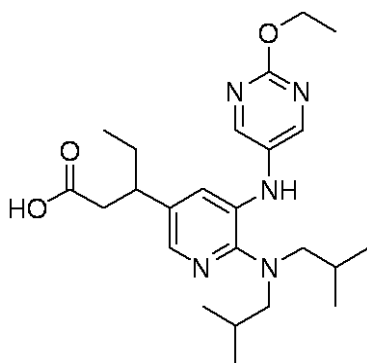
【1894】

実施例 1376

(+/-)-3-(6-(ジイソブチルアミノ)-5-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ペンタン酸

40

【化 7 1 4】



10

1 3 7 6 A. 5-ブromo-N, N-ジイソブチル-3-ニトロピリジン-2-アミン

5-ブromo-2-クロロ-3-ニトロピリジン (2.2 g、9.27 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液を、ジイソブチルアミン (3.59 g、27.8 mmol) で処理し、20 分にわたり、120 °C に昇温させた。反応液を水中に移し、1:1 エーテル-ヘキサンで抽出した。有機層の抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ、揮散させ、5-ブromo-N, N-ジイソブチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (3.1 g、収率 99%) を橙色の油状物として得た。MS (ES): $m/z = 330$ ($[M+H]^+$); $T_r = 1.27$ 分 (方法 A)。

20

【1 8 9 5】

1 3 7 6 B. 5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-N, N-ジイソブチル-3-ニトロピリジン-2-アミン

5-ブromo-N, N-ジイソブチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (1.321 g、4 mmol) および 5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (1.175 g、5.20 mmol) の、DMSO (6.67 mL) 中の溶液を、窒素を短時間パージすることによって排気した。次いで、これを酢酸カリウム (1.178 g、12.00 mmol) および 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロライドジクロロメタン複合体 (0.098 g、0.120 mmol) で処理し、窒素下に設置し、80 °C で 3 時間加熱した。反応液を冷却し、フラッシュクロマトグラフィー (5-20% EtOAc-ヘキサンの溶出グラジエント) で精製した。適切なフラクションを濃縮して、5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-N, N-ジイソブチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (1.33 g、収率 87%) を、粘着性の橙色の油状物として得た。MS (ES): $m/z = 296$ (親のボロン酸、 $[M+H]^+$); $T_r = 1.01$ 分。 (方法 A)。

30

【1 8 9 6】

1 3 7 6 C. (+/-)-メチル 3-(6-(ジイソブチルアミノ)-5-((2-エトキシピリミジン-5-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ペンタノエート

5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-N, N-ジイソブチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (0.56 g、1.542 mmol) の乾燥ジオキサン (6 mL) 中の懸濁液を、(E)-メチル ペント-2-エノエート (0.528 g、4.62 mmol)、次いで、水酸化ナトリウム (1387 μ l、1.387 mmol) で処理した。バイアルに、真空/窒素パージを 2 サイクル行った。クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0.038 g、0.077 mmol) を加えて、真空/窒素パージを繰り返した。この混合物を 50 °C で 2 時間昇温させ、次いで、酢酸 (80 μ l、1.397 mmol) で反応を停止させた。ジオキサンの大部分を窒素気流下で留去し、混合物をフラッシュクロマトグラフィー (5-20% EtOAc-ヘキサン) で精製した。適切なフラクションを濃縮して、(+/-)-メチル 3-(6-(ジイソブチルアミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)ペンタノエート (0.32 g、0.876 mmol、収率 56.8%) を橙色の油状物として得た。MS (ES): $m/z = 366$ ($[M+H]^+$); $T_r = 1.21$ 分。 (方法 A)。

40

50

【1897】

1376D. (+/-) -メチル 3 - (5 - アミノ - 6 - (ジイソブチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ペンタノエート

メチル 3 - (6 - (ジイソブチルアミノ) - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) ペンタノエート (0.31 g、0.848 mmol) の、エタノール (8 mL) - THF (2 mL) 中の溶液を、亜鉛 (0.555 g、8.48 mmol) および水 (2 mL) 中の塩化アンモニウム (0.454 g、8.48 mmol) で同時に処理し、激しく攪拌した。反応液を20分にわたり室温で攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、~4 gの硫酸マグネシウムで処理した。この混合物を2-3分間攪拌し、次いで、濾過し、揮散させ、速やかにシリカゲルのクロマトグラムにかけた (10-20% EtOAc - ヘキサン)。適切なフラクションを濃縮して、(+/-) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (ジイソブチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ペンタノエート (0.13 g、46%) を油状物として得た。MS (ES): m/z = 336 (親のボロン酸、 $[M+H]^+$)。T_r = 0.77分。(方法A)

10

【1898】

1376E. (+/-) -メチル 3 - (6 - (ジイソブチルアミノ) - 5 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ペンタノエート

メチル 3 - (5 - アミノ - 6 - (ジイソブチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) ペンタノエート (0.063 g、0.188 mmol)、5 - ブロモ - 2 - エトキシピリミジン (0.042 g、0.207 mmol)、炭酸セシウム (0.184 g、0.563 mmol)、およびキサントホス (0.022 g、0.038 mmol) の、排気されたジオキサン中の懸濁液を、窒素下に設置し、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (10.80 mg、0.019 mmol) で処理した。この混合物を110°Cで加熱した。反応液を室温まで冷却し、フラッシュクロマトグラフィー (10-30% EtOAc - ヘキサン) によって精製した。適切なフラクションを濃縮して、メチル 3 - (6 - (ジイソブチルアミノ) - 5 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ペンタノエート (0.06 g、収率69.8%) を黄色の油状物として得た。MS (ES): m/z = 458 ($[M+H]^+$) ; T_r = 0.86分。(方法A)。

20

【1899】

実施例1376. (+/-) - 3 - (6 - (ジイソブチルアミノ) - 5 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ペンタン酸

メチル 3 - (6 - (ジイソブチルアミノ) - 5 - ((2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ペンタノエート (0.059 g、0.129 mmol) のTHF (1 mL) 中の溶液を、水酸化ナトリウム水溶液 (0.516 mL、0.516 mmol) で処理した。メタノール、~1 mLを加えて単層にし、反応液を3時間室温で攪拌した。反応液を希釈HOAc水溶液でpH~5にし、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層の抽出液を合わせて、乾燥させ、揮散させ、分取HPLCで精製した。MS (ES): m/z = 444 ($[M+H]^+$) ; T_r = 0.80分。(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.63-2.72 (m, 6H)、2.41-2.50 (m, 1H)、2.13-2.20 (m, 2H)、1.45-1.52 (m, 2H)、1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

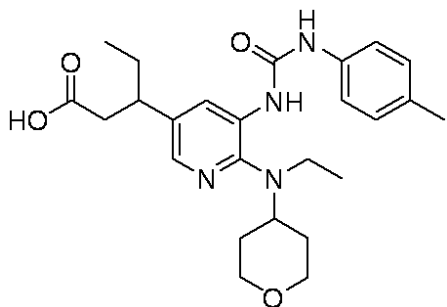
40

【1900】

実施例1377

(+/-) 3 - (6 - (エチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 5 - (3 - (p - トリル) ウレイド) ピリジン - 3 - イル) ペンタン酸

【化 7 1 5】



1 3 7 7 A. 5-ブロモ-N, N-ジイソブチル-3-ニトロピリジン-2-アミン 10

5-ブロモ-2-フルオロ-3-ニトロピリジン (1. 3 2 6 g、6 mmol) および D I E A (1. 5 7 2 mL、9. 0 0 mmol) の NMP (1 mL) 中の溶液を、N-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1. 0 0 8 g、7. 8 0 mmol) で処理し、100℃に加熱した。2時間後、LCMSによって反応が完了したことが示されたため、反応液を室温まで冷却し、10%HOAc水溶液で反応を停止させた。得られた混合物を短時間攪拌し、水で希釈し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層の抽出物を合わせて、乾燥させ、揮散させ、暗色の油状物を得た。この物質をクイックシリカゲルカラム (E t A O c-ヘキサン) を通過させた。適切なフラクションを濃縮して、5-ブロモ-N-エチル-3-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン (1. 9 g、収率96%) を橙色の油状物として得た。MS (E S) : m/z = 330 ([M+H]⁺) ; T_r = 1. 03分。(方法A)。

20

【1901】

1 3 7 7 B. 5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-N-エチル-3-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン

5-ブロモ-N-エチル-3-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン (1. 8 g、5. 45 mmol) および 5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (1. 6 0 1 g、7. 0 9 mmol) の DMSO (9. 0 9 mL) 中の溶液を、真空下での凍結融解によって排気した。次いで、酢酸カリウム (1. 6 0 5 g、16. 35 mmol) および 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロライドジクロロメタン複合体 (0. 134 g、0. 164 mmol) で処理し、窒素下に設置し、80℃で2時間加熱した。反応液を冷却し、フラッシュクロマトグラフィー (5-20% E t O A c-ヘキサンの溶出グラジエント) によって精製した。適切なフラクションを濃縮して、5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-N-エチル-3-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン (1. 86 g、収率94%) を橙色の油状物として得て、これを静置することによって黄色の固体として凝固した；融点121-126℃。MS (E S) : m/z = 296 (親のボロン酸、[M+H]⁺) ; T_r = 0. 74分。(方法A)。

30

【1902】

1 3 7 7 C. (+/-)-メチル 3-(6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)ペンタノエート

5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-N-エチル-3-ニトロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン (0. 84 g、2. 313 mmol) のジオキサン (1 mL) 中の懸濁液を、(E)-メチルペント-2-エノエート (0. 792 g、6. 94 mmol)、次いで、水酸化ナトリウム (2081 μL、2. 081 mmol) で処理した。バイアルに、真空/窒素パージを2サイクル行った。クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー (0. 057 g、0. 116 mmol) を加えて、真空/窒素パージを繰り返した。反応液を50℃に昇温させた。反応液を2時間攪拌し、次いで冷却し、酢酸 (80 μL、1. 3

40

50

97 mmol) で反応を停止させ、フラッシュシリカゲルカラムを行った。カラムはヘキサン中の10-25%エーテルで溶出した。適切なフラクションを濃縮して、(+/-)-メチル 3-(6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)ペンタノエート(0.49 g、1.341 mmol、収率58.0%)を橙色の油状物として得た。MS(ES): m/z = 366 ([M+H]⁺) ; T_r = 1.01分。(方法A)。

【1903】

1377D. (+/-)-メチル 3-(5-アミノ-6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ペンタノエート

メチル 3-(6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-ニトロピリジン-3-イル)ペンタノエート(0.48 g、1.314 mmol)の酢酸エチル(15 mL)中の溶液を、窒素下に設置し、パラジウム/炭素(0.140 g、0.131 mmol)を加えた。混合物をParr攪拌器において、1.5時間にわたり、45 psiの初期圧力において水素化した。反応液をジクロロメタンで希釈し、MgSO₄をいくらか加え、混合物を濾過した。得られた溶液を真空中で濃縮して、(+/-)-メチル 3-(5-アミノ-6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ペンタノエート(0.44 g、収率100%)を暗色の油状物として得た。MS(ES): m/z = 336 (親のボロン酸、[M+H]⁺) ; T_r = 0.63分。(方法A)。

【1904】

実施例1377. (+/-)-3-(6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-5-(3-(p-トリル)ウレイド)ピリジン-3-イル)ペンタン酸

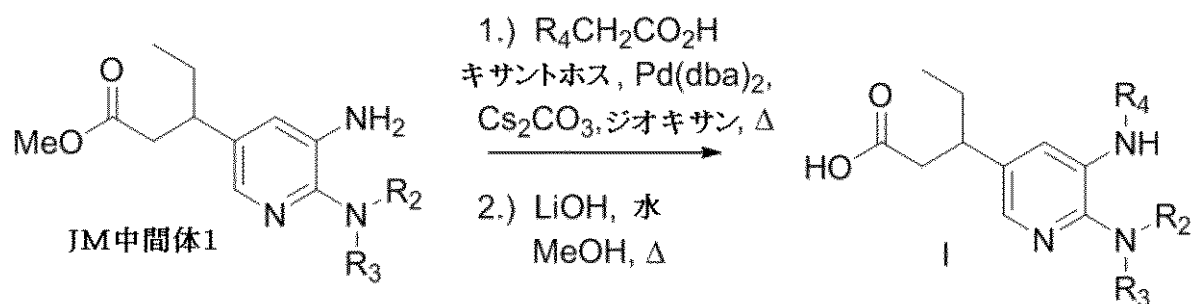
表題の化合物は、1375Dを実施例1375に変換するための方法を用いて、(+/-)-メチル 3-(5-アミノ-6-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ペンタノエートから合成された。MS(ES): m/z = 455 ([M+H]⁺) ; T_r = 0.80分。(方法A)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、7.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、3.78-3.84 (m, 2H)、3.04-3.27 (m, 5H)、2.83-2.90 (m, 1H)、2.41-2.63 (m, 積分値は溶媒のピークが重なることによってずれた)、2.25 (s, 3H)、1.40-1.70 (m, 6H)、0.70-0.78 (m, 6H)。

【1905】

さらに、本発明の化合物I(表3)は、スキーム16に示されるように合成された。従って、アミンJM中間体1(実施例1376に記述されるように合成した)を、アリールブロミドR₄Brと結合させた。得られたエステルを単離し、LiOH水溶液で鹼化させ、生成物を分取HPLCによって精製した。行われた方法は、1375Dを実施例1376に変換するために用いられたものであった。以下の表における実施例は全てラセミ体である。

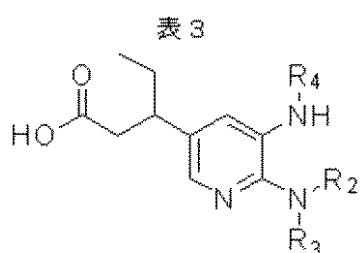
【化 7 1 6】

スキーム16



10

【表 2 5 7】



20

実施例 番号	R ₂	R ₃	R ₄	m/z	T _r (分、 方法A)
1378	エチル	テトラヒドロピラン- 4-イル		444	0.68
1379	エチル	テトラヒドロピラン- 4-イル		423	0.71
1380	エチル	テトラヒドロピラン- 4-イル		432	0.80

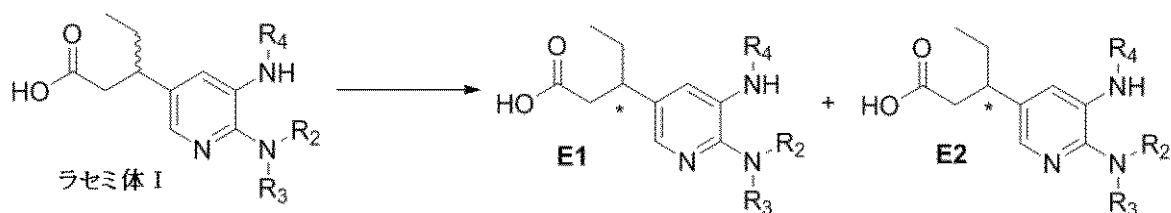
30

【1906】

本発明のラセミ化合物 I は、スキーム 17 に示されるように、キラル SFC によって、エナンチオマー E1 および E2 の成分に分割することができた。表 4 において、これらの実施例が、分割された分取条件および特徴付けを行った分析条件と共に列挙される。全ての場合において、E1 および E2 はホモキラルであり、絶対立体化学は決定しなかった。

【化 7 1 7】

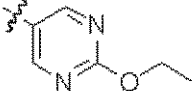
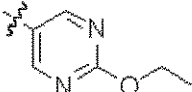
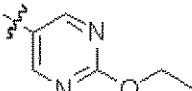
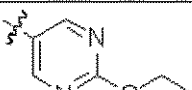
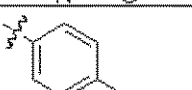
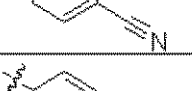
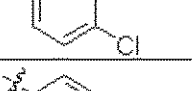
スキーム17



40

【表 258】

表 4

実施例 番号	R ₂	R ₃	R ₄	m/z	T _r
1383	イソブチル	イソブチル		444	1.76
1384	イソブチル	イソブチル			
1387	エチル	テトラヒドロピラ ン-4-イル			
1388	エチル	テトラヒドロピラ ン-4-イル			
1389	エチル	テトラヒドロピラ ン-4-イル			
1390	エチル	テトラヒドロピラ ン-4-イル			
1391	エチル	テトラヒドロピラ ン-4-イル		432	1.65
1392	エチル	テトラヒドロピラ ン-4-イル		432	1.64

【1907】

生物学的活性の評価

典型的な化合物をIDO活性の阻害について試験した。実験手順および結果を下記で提供する。

【1908】

実施例1393

HEK細胞におけるヒトIDO-1阻害活性の評価

HEK293細胞を、エレクトロポレーションによりヒトIDO1のcDNAを有するpCNAに基づく哺乳類発現ベクター(NM002164.2)でトランスフェクトした。これらを1mg/mlのG418を含有する培地(10% FBSを含有するDME M)中で2週間培養した。ヒトIDO1タンパク質を安定して発現したHEK293細胞のクローンを、IDO阻害アッセイのために選択し、増殖させた。

【1909】

前記ヒトIDO1/HEK293細胞を、384ウェルのblack wall clear bottom組織培養プレート(Matrix Technologies LLC)内にRPMI/フェノールレッドを含まない培地(10% FBSを含有)中に1ウェルにつき50μLあたり10,000細胞で播いた。次いで、100nLの一定濃度の化合物を、ECHO液体操作系を用いて各ウェルに加えた。該細胞を、5% CO₂における37℃のインキュベーター内で20時間インキュベートした。

【1910】

該化合物の処理は、トリクロロ酢酸(Sigma-Aldrich)を0.2%の最終濃度まで加えることにより停止した。該細胞プレートをさらに50℃で30分間インキュ

ベートした。同等体積の上澄み液（20 μ L）および氷酢酸中の0.2%（w/v）のエールリッヒ試薬（4-ジメチルアミノベンズアルデヒド，Sigma-Aldrich）を新しい透明な底の384ウェルプレート内で混合した。このプレートを室温で30分間インキュベートした。490nmの吸光度をEnvisionプレートリーダーで測定した。

【1911】

化合物のIC₅₀値は、100パーセント阻害として、500nMの対照標準物質処理の数値、および0パーセント阻害として、化合物なしのDMSO処理の数値を用いて算出した。

【1912】

50nM以上のIC₅₀を有する化合物を（*）で示し、50nM以下のIC₅₀を有する化合物を（**）で示し、5nM以下のIC₅₀を有する化合物を（***）で示す（表5）。

【1913】

実施例1394

HeLa細胞におけるヒトIDO-1阻害活性の評価

HeLa細胞を、384ウェルの組織培養プレート（透明の底を有する黒色）内でRPMI/フェノールレッドを含まない培地（10% FBSを含有）中に1ウェルにつき30 μ Lあたり20,000細胞で播いた。50nLの化合物を細胞に加え、37℃で1時間インキュベートした。20 μ Lの組み換えヒトインターフェロンガンマ（R&D System，カタログ#285-IF、10ng/mlの最終濃度）または組み換えマウスインターフェロンガンマ（PEPROTECH（登録商標）Inc.，カタログ#315-05、5ng/mlの最終濃度）を加えてIDOシグナル伝達を活性化させた。前記細胞を、5% CO₂における37℃のインキュベーター内で18時間インキュベートした。

【1914】

該化合物の処理は、5 μ Lのトリクロロ酢酸を3%の最終濃度まで加えることにより停止した。続いて、前記細胞プレートをさらに50℃で30分間インキュベートした。同等体積の上澄み液（20 μ L）および氷酢酸中の2（w/v）%のエールリッヒ試薬（4-ジメチルアミノベンズアルデヒド）を新しい透明な底の384ウェルプレート内で混合した。このプレートを室温で30分間インキュベートした。490nmの吸光度をEnvisionプレートリーダーで測定した。

【1915】

化合物のIC₅₀値は、100%阻害として、刺激していない（INF-ガンマ処理なし）ウェルの数値を用いて算出し、0%阻害として、化合物なしでINFガンマ処理した数値を用いて算出した。

【1916】

50nM以上のIC₅₀を有する化合物を（*）で示し、50nM以下のIC₅₀を有する化合物を（**）で示し、5nM以下のIC₅₀を有する化合物を（***）で示す（表6）。

表5

HEKヒトIDO-1細胞アッセイにおけるインビトロ効力

10

20

30

40

【表 2 5 9】

実施例番号	HEKヒトIDO-1 IC ₅₀ (nM)
1	***
2	***
3	*
5	**
9	*
10	*
11	**
37	***
50	*
51	*
52	*
53	***
54	**
55	*
56	**
59E1	***
59E2	***
60E1	***
69	***
70	***
71	**
72	***
73D1	***

10

20

30

40

【表 2 6 0】

7 3 D 2	***
7 3 D 3	**
7 3 D 4	***
7 4	*
7 5	**
7 6	*
7 7	*
7 8	**
7 9	*
8 0	*
8 1	**
8 2	**
8 3	**
8 4	**
8 5	*
8 6	**
8 7	*
8 8	*
8 9	***
9 0	**
9 1	**
9 2	***
9 3	**
9 4	**
9 5	*

【1 9 1 7】

10

20

30

40

【表 2 6 1】

9 6	**
9 7	**
9 8	*
9 9	***
1 0 0	***
1 0 1	***
1 0 2	***
1 0 3	***
1 0 4	***
1 0 5	*
1 0 6	**
1 0 7	***
1 1 1	*
1 1 2	**
1 1 3	**
1 1 4	*
1 1 5	***
1 1 6	***
1 1 7	***
1 1 8	**
1 1 9	***
1 2 0	***
1 2 1	*
1 2 2	**
1 2 3	***

10

20

30

40

【表 2 6 2】

1 2 7	*
1 2 8	*
1 2 9	**
1 3 0	*
1 3 1	**
1 3 2	*
1 4 6	*
1 4 7	**
1 4 8	**
1 5 9	**
1 6 0	***
1 6 1	***
1 6 2	**
1 6 3	**
1 6 4	**
1 6 3	***
1 6 6	*
1 6 7	**
1 9 1	*
1 9 2	*
1 9 3	***
1 9 4	**
1 9 5	***
1 9 6	***
1 9 7	*

【1 9 1 8】

10

20

30

40

【表 2 6 3】

1 9 8	***
1 9 9	***
2 0 0	**
2 0 1	**
2 0 2	*
2 0 3	***
2 0 4	***
2 0 5	**
2 0 6	**
2 0 7	*
2 0 8	*
2 0 9	*
2 1 0	*
2 1 1	*
2 1 2	*
2 1 3	*
2 1 4	**
2 1 5	***
2 1 6	*
2 1 7	*
2 1 8	*
2 1 9	***
2 2 0	***
2 2 5	***
2 2 6	***

10

20

30

40

【表 2 6 4】

2 2 7	***
2 2 8	***
2 2 9	**
2 3 0	**
2 3 1	***
2 3 6	**
2 3 7	***
2 3 8	***
2 3 9	**
2 4 0	**
2 4 1	**
2 4 2	***
2 6 6	*
2 7 0	*
2 7 1	***
2 7 2	***
2 7 3	**
2 7 4	**
2 7 9	***
2 8 0	*
2 8 1	**
2 8 2	***
2 8 3	***
2 8 4	***
2 8 5	***

10

20

30

40

【1 9 1 9】

【表 2 6 5】

2 8 6	*
2 8 7	***
2 8 8	**
2 8 9	***
2 9 0	***
2 9 9	***
3 0 0	**
3 0 1	**
3 0 2	***
3 0 3	***
3 0 4	***
3 0 5	***
3 0 6	***
3 0 7	**
3 0 8	***
3 0 9	***
3 1 0	***
3 1 1	***
3 1 2	***
3 1 3	***
3 1 4	***
3 1 5	*
3 1 6	**
3 1 7	**
3 3 6	**

10

20

30

40

【表 2 6 6】

3 3 7	***
3 3 8	**
3 5 0	**
3 5 1	**
3 7 3	***
3 7 4	***
3 7 5	***
3 7 6	***
3 7 7	**
3 7 8	**
3 7 9	*
3 8 7	**
4 1 6	*
4 2 4	*
4 2 5	*
4 2 6	*
4 2 7	*
4 2 8	*
4 2 9	*
4 3 2	*
4 3 3	*
4 3 4	**
4 3 5	*
4 3 6	*
4 3 7	*

10

20

30

40

【1 9 2 0】

【表 2 6 7】

4 3 8	*
4 3 9	*
4 4 0	*
4 4 5	***
4 4 6	**
4 4 7	**
4 5 2	*
4 5 3	***
4 5 5	**
4 5 6	***
4 5 7	**
4 5 8	***
4 6 8	*
4 6 9	*
4 7 0	**
4 7 1	*
4 7 2	*
4 7 3	*
4 7 4	***
4 7 5	***
4 7 6	***
4 7 7	***
4 7 8	***
4 7 9	***
4 8 0	***

10

20

30

40

【表 2 6 8】

4 8 1	***
4 8 2	***
4 8 3	*
4 8 4	***
4 8 5	**
4 8 6	*
4 8 7 E 1	***
4 8 7 E 2	***
4 8 8 E 1	*
4 8 8 E 2	*
4 8 9	***
4 9 0	**
4 9 1	**
4 9 2	**
4 9 3	*
4 9 4	*
4 9 5	*
4 9 6	*
4 9 7	*
4 9 8	***
4 9 9	***
5 0 0	*
5 0 1	***
5 1 1	*
5 1 2	*

【1 9 2 1】

10

20

30

40

【表 2 6 9】

5 1 3	**
5 1 4	***
5 1 5	***
5 1 6	***
5 1 7	***
5 1 8	***
5 1 9	***
5 2 0	***
5 2 1	**
5 2 2	***
5 2 3	*
5 2 4	**
5 2 6	***
5 2 7	**
5 2 8	**
5 2 9	**
5 3 0	***
5 3 1	***
5 3 2	**
5 3 3	*
5 3 4	*
5 3 5	***
5 3 6	***
5 3 7	***
5 3 8	***

10

20

30

40

【表 2 7 0】

5 3 9	***
5 4 0	***
5 4 1	***
5 6 0	**
5 6 1	*
5 6 2	***
5 6 3	**
5 6 4	***
5 7 8	**
5 7 9	*
5 8 0	***
5 8 1	***
5 8 2	**
5 8 3	**
5 8 4	*
5 8 5	**
5 8 6	*
5 8 7	*
5 8 8	*
5 8 9	*
5 9 0	**
5 9 1	***
5 9 2	*
5 9 3	**
5 9 4	*

10

20

30

40

【 1 9 2 2 】

【表 2 7 1】

5 9 5	*
5 9 6	*
5 9 7	*
6 0 8	***
6 0 9	***
6 1 0	*
6 1 1	**
6 1 2 E 1	***
6 1 2 E 2	***
6 1 3	***
6 1 4	**
6 1 5	***
6 1 6	***
6 1 7	**
6 1 8	***
6 1 9	**
6 2 3	**
6 3 3	**
6 3 6	*
6 3 7 E 1	***
6 3 7 E 2	***
6 3 8	**
6 3 9	**
6 4 0	*
6 4 1	*

10

20

30

40

【表 2 7 2】

6 4 2	***
6 4 3	***
6 4 4	**
6 4 5	**
6 4 6	***
6 4 7	***
6 4 8	***
6 4 9	**
6 5 0	***
6 5 1	**
6 5 2	**
6 5 3	**
6 5 4	***
6 5 5	***
6 5 6 E 1	***
6 5 6 E 2	***
6 5 7	**
6 5 8	**
6 5 9	**
6 6 0	***
6 6 1	*
6 6 2	***
6 6 6 E 1	***
6 6 6 E 2	***
6 6 7 E 1	*

10

20

30

40

【1 9 2 3】

【表 2 7 3】

6 6 7 E 2	*
6 7 6	*
6 7 7	*
6 7 8	*
6 7 9	***
6 8 0	**
6 8 2	*
6 8 3	*
6 8 4	**
6 8 6	***
6 8 7	**
6 8 8	*
6 8 9	*
6 9 0	*
6 9 1	***
6 9 2	**
6 9 5	**
6 9 6	***
6 9 7	*
6 9 8	**
6 9 9	***
7 0 0	*
7 0 1	**
7 0 2	***
7 0 3	***

10

20

30

40

【表 2 7 4】

7 0 4	**
7 0 5	***
7 0 6	***
7 0 7	**
7 0 8	***
7 0 9	***
7 1 0	***
7 1 1	***
7 1 2	***
7 1 4	***
7 1 5	**
7 1 6	*
7 1 7	***
7 1 8	**
7 2 7	***
7 2 8	***
7 2 9	*
7 3 0	*
7 3 1	**
7 3 2	**
7 3 3	**
7 3 4	*
7 3 5	*
7 3 6	*
7 3 7	*

10

20

30

40

【1 9 2 4】

【表 2 7 5】

7 3 8	*
7 3 9	*
7 4 0	*
7 4 1	*
7 4 2	*
7 4 3	*
7 4 4	*
7 4 5	**
7 4 6	*
7 4 7	
7 4 8	*
7 5 4	*
7 5 6	*
7 5 7	*
7 5 8	*
7 5 9	*
7 6 0	*
7 6 1	**
7 6 3	*
7 6 4	**
7 6 5	**
7 6 7	*
7 6 9	*
7 7 1	**
7 7 3	**

10

20

30

40

【表 2 7 6】

7 7 3	**
7 7 4	*
7 7 5	*
7 7 6	*
7 7 7	*
7 7 8	*
7 7 9	*
7 8 0	***
7 8 1	*
7 8 2	**
7 8 3	***
7 8 4	*
7 8 5	*
7 8 6	*
7 8 7	*
7 8 8	***
7 8 9	*
7 9 0	**
7 9 1	**
7 9 2	*
7 9 3	*
7 9 4	**
7 9 6	*
7 9 7	*
7 9 8	*

10

20

30

40

【1 9 2 5】

【表 2 7 7】

7 9 9	*
8 0 0	*
8 0 1	*
8 0 2	*
8 0 3	*
8 0 4	**
8 0 5	*
8 0 6	*
8 0 7	*
8 0 8	**
8 0 9	**
8 1 0	*
8 1 1	*
8 1 2	*
8 1 3	*
8 1 4	*
8 1 5	*
8 1 6	*
8 1 7	*
8 1 8	*
8 1 9	*
8 2 0	***
8 2 1	**
8 2 2	*
8 2 3	**

10

20

30

40

【表 2 7 8】

8 2 4	*
8 2 5	**
8 2 6	*
8 2 7	*
8 2 8	*
8 2 9	*
8 3 0	*
8 3 1	*
8 3 2	*
8 3 3	*
8 3 4	*
8 3 5	*
8 3 6	**
8 3 7	*
8 3 8	*
8 3 9	*
8 4 0	**
8 4 1	*
8 4 2	*
8 9 1	*
8 9 2	**
8 9 3	*
8 9 4	**
8 9 5	*
8 9 6	**

10

20

30

40

【 1 9 2 6 】

【表 2 7 9】

8 9 7	*
8 9 8	*
8 9 9	***
9 0 0	***
9 0 1	***
9 0 2	***
9 0 3	**
9 0 4	***
9 0 5	*
9 0 6	**
9 0 7	*
9 0 8	**
9 2 7	**
9 4 9	***
9 5 0	***
9 5 1	***
9 5 2	***
9 5 3	*
9 5 4	**
9 5 5	***
9 5 6	***
9 5 7	***
9 5 8	**
9 5 9	***
9 6 0	**

10

20

30

40

【表 2 8 0】

9 6 1	*
9 6 2	*
9 6 3	*
9 6 4	*
9 6 5	**
9 6 6	**
9 6 7	**
9 6 8	**
9 6 9	*
9 7 0	
9 7 1	*
9 7 2	***
9 7 3	**
9 7 4	**
9 7 5	**
9 7 6	**
9 7 7	NA
9 7 8	**
9 7 9	NA
9 8 0 - 1	***
9 8 0 - 2	***
9 8 1 - 1	***
9 8 1 - 2	***
9 8 2 - 1	***
9 8 2 - 2	***

10

20

30

40

【 1 9 2 7 】

【表 2 8 1】

9 8 3	***
9 8 4	***
9 8 5 - 1	***
9 8 5 - 2	***
9 8 6	**
9 8 7 - 1	**
9 8 7 - 2	**
9 8 8	***
9 8 9 - 1	***
9 8 9 - 2	***
9 9 0	**
9 9 1 - 1	**
9 9 1 - 2	***
9 9 2	**
9 9 3 - 1	**
9 9 3 - 2	**
9 9 4	***
9 9 5 - 1	***
9 9 5 - 2	***
9 9 6	*
9 9 7 - 1	*
9 9 7 - 2	**
9 9 8	**
9 9 9 - 1	**
9 9 9 - 2	**

10

20

30

40

【表 2 8 2】

1 0 0 0	*
1 0 0 1	*
1 0 0 2	**
1 0 0 3	***
1 0 0 4	***
1 0 0 5	*
1 0 0 6	***
1 0 0 7 - 1	*
1 0 0 7 - 2	*
1 0 0 8 - 1	*
1 0 0 8 - 2	*
1 0 0 9	*
1 0 1 0	***
1 0 1 1	**
1 0 1 2	**
1 0 7 3	*
1 0 7 4	*
1 0 7 5	*
1 0 7 6	**
1 0 7 7	**
1 0 7 8	**
1 0 7 9	**
1 0 8 0	***
1 0 8 1	***
1 0 8 2	***

10

20

30

40

【1 9 2 8】

【表 2 8 3】

1 0 8 3	***
1 0 8 4	***
1 0 8 5	***
1 0 8 6	***
1 0 8 7	***
1 0 8 8	**
1 0 8 9	*
1 0 9 0	***
1 0 9 1	***
1 0 9 2 E 1	***
1 0 9 2 E 2	***
1 0 9 3 E 1	***
1 0 9 3 E 2	***
1 0 9 4 E 1	***
1 0 9 4 E 2	***
1 0 9 5 E 1	***
1 0 9 5 E 2	***
1 0 9 6 E 1	***
1 0 9 6 E 2	***
1 0 9 7 E 1	***
1 0 9 7 E 2	***
1 0 9 8 E 1	***
1 0 9 8 E 2	***
1 0 9 9 E 1	**
1 0 9 9 E 2	**

10

20

30

40

【表 2 8 4】

1 1 0 0 E 1	*
1 1 0 0 E 2	*
1 1 0 1 E 1	***
1 1 0 1 E 2	***
1 1 0 2 E 1	***
1 1 0 2 E 2	***
1 1 0 3 E 1	***
1 1 0 3 E 2	***
1 1 0 4	***
1 1 0 5	***
1 1 0 6	***
1 1 0 7	***
1 1 0 8	***
1 1 0 9	***
1 1 1 0	***
1 1 1 1	***
1 1 1 2	***
1 1 1 3	***
1 1 1 4	***
1 1 1 5	***
1 1 1 6	***
1 1 1 7	***
1 1 1 8	***
1 1 1 9	***
1 1 2 0	***

10

20

30

40

【1 9 2 9】

【表 2 8 5】

1 1 2 1	***
1 1 2 2	***
1 1 2 3	***
1 1 2 4	***
1 1 2 5	***
1 1 2 6	***
1 1 2 7	***
1 1 2 8	***
1 1 2 9	***
1 1 3 0	***
1 1 3 1	***
1 1 3 2	***
1 1 3 3	***
1 1 3 4	***
1 1 3 5	***
1 1 3 6	***
1 1 3 7	***
1 1 3 8	***
1 1 3 9	***
1 1 4 0	***
1 1 4 1	***
1 1 4 2	***
1 1 4 3	*
1 1 4 4	*
1 1 4 5	*

10

20

30

40

【表 2 8 6】

1 1 4 7	**
1 1 4 8	*
1 1 4 9	***
1 1 5 1	*
1 1 5 2	***
1 1 5 3	**
1 1 5 4	**
1 1 5 5	***
1 1 5 6	***
1 1 5 7	***
1 1 5 8	**
1 1 5 9	***
1 1 6 0	***
1 1 6 1	***
1 1 6 2	***
1 1 6 3	***
1 1 6 4	***
1 1 6 5	***
1 1 6 6	***
1 1 6 7	***
1 1 6 8	**
1 1 6 9	*
1 1 7 0	**
1 1 7 1	*
1 1 7 2	**

10

20

30

40

【1 9 3 0】

【表 2 8 7】

1 1 7 3	**
1 1 7 4	**
1 1 7 5	**
1 1 7 6	***
1 1 7 7	**
1 1 7 8	**
1 1 7 9	**
1 1 8 0	***
1 1 8 1	**
1 1 8 2	***
1 1 8 3	**
1 1 8 4	**
1 1 8 5	***
1 1 8 6	***
1 1 8 7	***
1 1 8 8	**
1 1 8 9	***
1 1 9 0	***
1 1 9 1	***
1 1 9 2	**
1 1 9 3	**
1 1 9 4	**
1 1 9 5	***
1 1 9 6	*
1 1 9 7	**

10

20

30

40

【表 2 8 8】

1 1 9 8	***
1 1 9 9 E 1	***
1 1 9 9 E 2	***
1 2 0 0	**
1 2 0 1 E 1	**
1 2 0 1 E 2	**
1 2 0 2	***
1 2 0 2 E 1	***
1 2 0 2 E 2	***
1 2 0 4	**
1 2 0 5 E 1	**
1 2 0 5 E 2	**
1 2 0 6	*
1 2 0 7 E 1	*
1 2 0 7 E 2	*
1 2 0 8	**
1 2 0 9	*
1 2 1 0	**
1 2 1 1	*
1 2 1 2	*
1 2 1 3	*
1 2 1 4	*
1 2 1 5	*
1 2 1 6	**
1 2 1 7	***

10

20

30

40

【1 9 3 1】

【表 2 8 9】

1 2 1 8	*
1 2 1 9	*
1 2 2 0	*
1 2 2 1	**
1 2 2 2	**
1 2 2 3	*
1 1 2 4	*
1 1 2 5 E 1	***
1 1 2 5 E 2	***
1 1 2 6	***
1 1 2 7	***
1 1 2 8	***
1 1 2 9	***
1 2 3 0	**
1 2 3 1	**
1 2 3 2	**
1 2 3 3	***
1 2 3 4	*
1 2 3 5	***
1 2 3 6	***
1 2 3 7	**
1 2 3 8	*
1 2 3 9	***
1 2 4 0	**
1 2 4 1	**

10

20

30

40

【表 2 9 0】

1 2 4 2	**
1 2 4 3	**
1 2 4 4	***
1 2 4 5	***
1 2 4 6	***
1 2 4 7	***
1 2 4 8	***
1 2 4 9	***
1 2 5 0	***
1 2 5 1	**
1 2 5 2	**

10

20

【1 9 3 2】

表 6

H e l a ヒト I D O - 1 細胞アッセイにおけるインビトロ効力

【表 2 9 1】

実施例番号	H e l a ヒト I D O - 1 I C ₅₀ (nM)
4	**
6 E 1	*
6 E 2	**
7 E 1	*
7 E 2	*
8 E 1	*
8 E 2	**
1 2 E 1	***

30

40

【表 2 9 2】

1 2 E 2	***
1 3 E 1	**
1 3 E 2	**
1 4 E 1	*
1 4 E 2	*
1 5	***
1 6	***
1 7	*
1 8	*
1 9	*
2 0	**
2 1	***
2 2	***
2 3	**
2 4	**
2 5	**
2 6	***
2 7	***
2 8	**
2 9	***
3 0	**
3 1	**
3 2	***
3 3 E 1	***
3 3 E 2	***

10

20

30

40

【1 9 3 3】

【表 2 9 3】

3 4	***
3 5	**
3 6	**
3 8	**
3 9	**
4 0 E 1	***
4 0 E 2	**
4 1 E 1	**
4 1 E 2	**
4 2	*
4 3	*
4 4	*
4 5	*
4 6 E 1	*
4 6 E 2	*
4 7 E 1	***
4 7 E 2	**
4 8 E 1	***
4 8 E 2	***
4 9	**
6 0 E 2	***
6 1	***
6 2	***
6 3	***
6 4	***

10

20

30

40

【表 2 9 4】

6 5	***
6 6	***
6 7	***
6 8	**
1 3 3	***
1 3 4	
1 3 5	**
1 3 6	**
1 3 7	**
1 3 8	***
1 3 9	***
1 4 0	***
1 4 1	***
1 4 2	***
1 4 3	***
1 4 4	***
1 4 5	***
1 5 3	*
1 5 4	**
1 5 5	***
1 5 6	*
1 5 7	*
1 5 8	
1 6 8 E 1	*
1 6 8 E 2	*

10

20

30

40

【1 9 3 4】

【表 2 9 5】

1 6 9	*
1 7 0	***
1 7 1	*
1 7 2	**
1 7 4	**
1 7 5	*
1 7 7	
1 7 8	**
1 7 9	***
1 8 0	***
1 8 2 E 1	**
1 8 2 E 2	*
1 8 3	**
1 8 4	***
1 8 5	***
1 8 6	***
1 8 7	**
1 8 8	*
1 8 9	*
1 9 0	*
2 4 3	**
2 4 4	**
2 4 5	*
2 4 6	*
2 4 7	*

10

20

30

40

【表 2 9 6】

2 4 8	**
2 4 9	*
2 5 0	*
2 5 1 E 1	*
2 5 1 E 2	*
2 5 2	*
2 5 3	*
2 5 4	
2 5 5 E 1	*
2 5 5 E 2	*
2 5 6 E 1	***
2 5 6 E 2	***
2 5 7	**
2 5 8	**
2 5 9	**
2 6 0	**
2 6 1 E 1	*
2 6 1 E 2	*
2 6 2	*
2 6 3	*
2 6 4 E 1	**
2 6 4 E 2	***
2 6 5 E 1	***
2 6 5 E 2	***
2 6 7	***

10

20

30

40

【1 9 3 5】

【表 2 9 7】

2 6 8	***
2 6 9	**
3 1 8 E 1	***
3 1 8 E 2	***
3 1 9	***
3 2 0	*
3 2 1 E 1	***
3 2 1 E 2	***
3 2 2	***
3 2 3	***
3 2 4	**
3 2 5	***
3 2 6	**
3 2 7	*
3 2 8	*
3 2 9	**
3 3 0	***
3 3 1	**
3 3 2	*
3 3 3	*
3 3 4 E 1	***
3 3 4 E 2	***
3 3 5	**
3 3 9 E 1	***
3 3 9 E 2	***

10

20

30

40

【表 2 9 8】

3 4 0	**
3 4 1	*
3 4 2	**
3 4 3	***
3 4 5	*
3 4 6	**
3 4 7	***
3 4 8 E 1	*
3 4 8 E 2	*
3 4 9	***
3 5 2	**
3 5 3	***
3 5 4	**
3 5 5	***
3 5 6	***
3 5 7	**
3 5 8	**
3 5 9	*
3 6 0	*
3 6 1	***
3 6 2	***
3 6 3	**
3 6 4	***
3 6 5	**
3 6 6	*

10

20

30

40

【1 9 3 6】

【表 2 9 9】

3 6 7	**
3 6 8	**
3 6 9	*
3 7 0	**
3 7 1	**
3 7 2	**
3 8 0	**
3 8 1	**
3 8 2	**
3 8 3	*
3 8 4	*
3 8 5	*
3 8 6	*
3 8 9	**
3 9 0	***
3 9 1	**
3 9 2	***
3 9 3	**
3 9 4	**
3 9 5	*
3 9 6	*
3 9 7	*
3 9 8	***
3 9 9	***
4 0 0	**

10

20

30

40

【表 3 0 0】

4 0 1	***
4 0 2	**
4 0 3	*
4 0 4	**
4 0 5	*
4 0 6	*
4 0 7	**
4 0 8	**
4 0 9	**
4 1 0	**
4 1 1	***
4 1 2	***
4 1 3	***
4 1 4	**
4 1 5	***
4 1 7	**
4 1 8	**
4 1 9	*
4 2 0	*
4 2 1	*
4 2 2 E 1	*
4 2 2 E 2	*
4 2 3	*
4 3 0	**
4 3 1	*

10

20

30

40

【1 9 3 7】

【表 3 0 1】

4 4 1	*
4 4 2	*
4 4 3 D 1	***
4 4 3 D 2	**
4 4 4	***
4 4 8	*
4 4 9	**
4 5 0	*
4 5 1 D 1	**
4 5 1 D 2	*
4 5 9	**
4 6 0	***
4 6 1	***
4 6 2	***
4 6 3	*
4 6 4	***
4 6 5	***
4 6 6	***
4 6 7	**
5 0 2	**
5 0 3	***
5 0 4	***
5 0 5	**
5 0 6	*
5 0 7	***

10

20

30

40

【表 3 0 2】

5 0 8	***
5 0 9	***
5 1 0	***
5 2 5	**
5 4 2	***
5 4 3	***
5 4 4	***
5 4 5	**
5 4 6	***
5 4 7	***
5 4 8	**
5 4 9	***
5 5 0	***
5 5 1	***
5 5 2	***
5 5 3	***
5 5 4	***
5 5 5	***
5 5 6	**
5 5 7 E 1	**
5 5 7 E 2	***
5 5 8	***
5 5 9	**
5 6 5	**
5 6 6	**

【 1 9 3 8】

10

20

30

40

【表 3 0 3】

5 6 7	**
5 6 8	***
5 7 0	**
5 7 1	***
5 7 2	**
5 7 3	**
5 7 4	***
5 7 5	**
5 7 6	**
5 7 7	*
5 9 8	**
5 9 9	**
6 0 0	***
6 0 1	***
6 0 2 E 1	*
6 0 2 E 2	*
6 0 3	*
6 0 4	*
6 0 5 D 1	*
6 0 5 D 2	*
6 0 6	*
6 0 7	*
6 2 0	**
6 2 1	**
6 2 2	*

10

20

30

40

【表 3 0 4】

6 2 4	*
6 2 5	***
6 2 6	**
6 2 7	***
6 2 8	***
6 2 9	**
6 3 0	**
6 3 1	**
6 3 2	**
6 3 4	**
6 3 5	*
6 6 8 E 1	*
6 6 8 E 2	*
6 6 9	*
6 7 0	*
6 7 1 E 1	*
6 7 1 E 2	*
6 7 2	*
6 7 3	*
6 7 4 E 1	**
6 7 4 E 2	*
6 7 5	*
6 9 3	*
7 4 9 E 1	*
7 4 9 E 2	*

10

20

30

40

【1 9 3 9】

【表 3 0 5】

7 5 0	*
7 5 1	*
7 5 2	*
7 5 3	*
8 4 3	***
8 4 4	***
8 4 5	**
8 4 6	***
8 4 7	***
8 4 8	***
8 4 9	*
8 5 0	***
8 5 1	***
8 5 2	**
8 5 3	***
8 5 4	***
8 5 5	**
8 5 6	***
8 5 7	**
8 5 8	***
8 5 9	***
8 6 0	***
8 6 1	***
8 6 2	***
8 6 3	***

10

20

30

40

【表 3 0 6】

8 6 4	***
8 6 5	***
8 6 6	**
8 6 7	***
8 6 8	**
8 6 9	**
8 7 0	***
8 7 1	*
8 7 2	**
8 7 3	**
8 7 4	***
8 7 5	**
8 7 6	**
8 7 7	*
8 7 8	*
8 7 9	*
8 8 0	**
8 8 1	*
8 8 2	**
8 8 3	**
8 8 4	***
8 8 5	*
8 8 6	*
8 8 7	***
8 8 8	***

10

20

30

40

【1 9 4 0】

【表 3 0 7】

8 8 9	***
8 9 0	**
9 0 9	**
9 1 0	**
9 1 1	*
9 1 2	***
9 1 3	***
9 1 4	*
9 1 5	*
9 1 6	***
9 1 7	*
9 1 8	**
9 1 9	*
9 2 0	***
9 2 1	***
9 2 2	**
9 2 3	**
9 2 4	**
9 2 5	**
9 2 6	**
9 2 8 E 1	*
9 2 8 E 2	*
9 2 9	**
9 3 0	**
9 3 1	*

10

20

30

40

【表 3 0 8】

9 3 2	*
9 3 3	*
9 3 4	*
9 3 5	*
9 3 6	*
9 3 7	***
9 3 8	*
9 3 9	**
9 4 0	***
9 4 3	***
9 4 5 D 1	**
9 4 5 D 2	**
9 4 6 D 1	**
9 4 6 D 2	***
9 4 7 D 1	**
9 4 7 D 2	**
9 4 8 D 1	**
9 4 8 D 2	**
1 2 5 3 E 1	**
1 2 5 3 E 2	***
1 2 5 4	**
1 2 5 5	**
1 2 5 6	*
1 2 5 7 E 1	***
1 2 5 7 E 2	***

10

20

30

40

【1 9 4 1】

【表 3 0 9】

1 2 5 8	***
1 2 5 9	**
1 2 6 0	**
1 2 6 1	***
1 2 6 2	**
1 2 6 3	**
1 2 6 4 E 1	*
1 2 6 4 E 2	*
1 2 6 5	**
1 2 6 6	**
1 2 6 7	***
1 2 6 8	*
1 2 6 9	**
1 2 7 0	**
1 2 7 1	*
1 2 7 2	**
1 2 8 1	*
1 2 8 2	*
1 2 8 3	*
1 2 8 4	*
1 2 8 5	*
1 2 8 6	*
1 2 8 7	*
1 2 8 8	*
1 2 8 9	*

10

20

30

40

【表 3 1 0】

1 2 9 0	*
1 2 9 1	*
1 2 9 2	**
1 2 9 3	*
1 2 9 4	*
1 2 9 5	**
1 2 9 6	*
1 2 9 7	*
1 2 9 8	*
1 2 9 9	*
1 3 0 0	**
1 3 0 1	*
1 3 0 2	*
1 3 0 3	**
1 3 0 4	**
1 3 0 5	*
1 3 0 6	*
1 3 0 7	*
1 3 0 8	**
1 3 0 9	**
1 3 1 0	*
1 3 1 1 D 1	*
1 3 1 1 D 2	*
1 3 1 2	*
1 3 1 3	*

10

20

30

40

【1 9 4 2】

【表 3 1 1】

1 3 1 4 D 1	*
1 3 1 4 D 2	*
1 3 1 5 E 1	*
1 3 1 5 E 2	*
1 3 1 6	*
1 3 1 7	*
1 3 1 8 E 1	*
1 3 1 8 E 2	*
1 3 1 9 E 1	**
1 3 1 9 E 2	**
1 3 2 0	*
1 3 2 0	**
1 3 2 2 E 1	*
1 3 2 2 E 2	*
1 3 2 5	**
1 3 2 7	
1 3 2 8	*
1 3 2 9	***
1 3 3 2	*
1 3 3 3	*
1 3 3 5	*
1 3 3 6 D 1	**
1 3 3 7	**
1 3 3 8	**
1 3 3 9	***

10

20

30

40

【表 3 1 2】

1 3 4 0	
1 3 4 1	
1 3 4 2	**
1 3 4 5	*
1 3 4 6	**
1 3 4 9	*
1 3 5 0 E 1	***
1 3 5 0 E 2	***
1 3 5 1	**
1 3 5 4	***
1 3 5 7 E 1	*
1 3 5 7 E 2	**
1 3 5 8	*
1 3 5 9	*
1 3 6 0	***
1 3 6 1	***
1 3 6 2	***
1 3 6 3	***
1 3 6 4	***
1 3 6 6	*
1 3 6 8	*
1 3 7 6	***
1 3 7 7	**
1 3 7 8	***
1 3 7 9	***

10

20

30

40

【表 3 1 3】

1 3 8 0	***

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/025544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D309/14 C07D405/12 C07D487/04 A61P35/00 C07D413/12 C07D487/08 C07D265/30 C07D211/08 C07D295/155 C07D407/12 C07D207/08 C07D307/22 C07D335/02 A61K31/35 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, CHEM ABS 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 2014/150646 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) claims 1-14 Examples -----	1-15
☐ 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 20 May 2016		Date of mailing of the international search report 01/06/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/025544

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014150646 A1	25-09-2014	AU 2014235816 A1	05-11-2015
		CA 2907178 A1	25-09-2014
		CN 105324362 A	10-02-2016
		EA 201591823 A1	29-01-2016
		EP 2970114 A1	20-01-2016
		KR 20150129010 A	18-11-2015
		PE 15942015 A1	19-11-2015
		PH 12015502028 A1	18-01-2016
		SG 112015069200 A	29-09-2015
		US 2016060237 A1	03-03-2016
		WO 2014150646 A1	25-09-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 239/47 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 K 31/277 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 C 0 7 D 295/155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 C 0 7 D 277/64 (2006.01)
 C 0 7 D 335/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/382 (2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 C 0 7 D 309/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 211/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 317/66 (2006.01)
 A 6 1 K 31/36 (2006.01)
 C 0 7 D 265/30 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 239/48 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 239/42 (2006.01)
 C 0 7 D 207/12 (2006.01)
 C 0 7 D 319/18 (2006.01)
 C 0 7 D 407/12 (2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4995 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 C 0 7 D 295/205 (2006.01)
 C 0 7 D 207/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
 C 0 7 D 211/58 (2006.01)
 C 0 7 D 307/22 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 C 0 7 D 261/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)

C 0 7 D 239/47
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/277
 A 6 1 K 31/5375
 C 0 7 D 295/155
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/428
 C 0 7 D 277/64
 C 0 7 D 335/00
 A 6 1 K 31/382
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 309/14
 A 6 1 K 31/351
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 211/14
 A 6 1 K 31/445
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 317/66
 A 6 1 K 31/36
 C 0 7 D 265/30
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 239/48
 A 6 1 K 31/4433
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 239/42
 C 0 7 D 207/12
 C 0 7 D 319/18
 C 0 7 D 407/12
 C 0 7 D 487/08
 A 6 1 K 31/4995
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/501
 C 0 7 D 487/04
 C 0 7 D 471/04
 C 0 7 D 471/04
 C 0 7 D 487/04
 A 6 1 K 31/495
 C 0 7 D 295/205
 C 0 7 D 207/08
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/402
 A 6 1 K 31/4025
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 307/22
 A 6 1 K 31/423

Z 4 C 0 6 2
 4 C 0 6 3
 4 C 0 6 4
 4 C 0 6 5
 4 C 0 6 9
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 6

Z

1 4 2
 1 0 6 A
 1 0 1
 1 4 4

C O 7 D 263/58	(2006.01)	C O 7 D 261/14
C O 7 D 403/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/42
C O 7 D 451/02	(2006.01)	C O 7 D 263/58
C O 7 D 265/36	(2006.01)	C O 7 D 403/12
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	C O 7 D 451/02
C O 7 D 261/08	(2006.01)	C O 7 D 265/36
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/538
C O 7 D 413/14	(2006.01)	C O 7 D 261/08
A 6 1 K 31/451	(2006.01)	A 6 1 K 31/397
		C O 7 D 413/14
		A 6 1 K 31/451

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(72)発明者 ジェイムズ・アーロン・パログ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206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 エミリー・シャーロット・チャーニー

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206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 ジェイ・エイ・マークウォルダー

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206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 スティーブン・ピー・サイツ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206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 ウェイファン・シャン

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206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 デイビッド・ケイ・ウィリアムズ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206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560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー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 ソーミヤ・ロイ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノ

ミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー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 スーダマニ・タンガベル

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー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 ラメシュ・クマール・シストラ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー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 スリニバス・チェルク

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー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 スリニバサン・タンガティルパティ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー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 ヨダギリ・カニャボイナ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー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 ナガラクシュミ・プリチャルラ

インド560 099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー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 オードリス・ホアン

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

Fターム(参考) 4C022 KA04

4C037 DA08

4C050 AA01 AA03 BB04 BB05 CC04 CC08 EE02 EE03 FF01 FF02

GG01 GG04 HH01 HH02 HH04

4C054 AA02 BB03 CC02 CC03 DD01 EE01 FF03 FF05 FF08 FF30

4C056 AA01 AA02 AB01 AC01 AC02 AC03 AD01 AD03 AE01 AE02

AE03 CA24 CC01 CD01 EA03 EB01 EC14 ED01 FA03 FA16

FB11 FC01 FC04

4C062 AA15

4C063 AA01 AA03 BB07 BB09 CC29 CC54 CC62 CC73 CC78 CC81

CC82 CC94 CC95 DD02 DD03 DD10 DD12 DD28 DD29 DD34

DD51 DD52 DD54 DD62 DD78 DD81 EE01

4C064 AA01 AA22 CC01 DD03 EE01 FF06 GG03 GG14

4C065 AA03 BB03 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK01

KK02 LL01 LL02 PP03 PP07

4C069	AA05	AA12	BB02	BB08	BB12	BB15	BB48	BC04		
4C086	AA01	AA02	AA03	BA07	BA13	BB01	BC02	BC07	BC17	BC21
	BC41	BC42	BC48	BC50	BC60	BC62	BC67	BC69	BC70	BC71
	BC73	BC74	BC84	CB05	GA02	GA04	GA07	GA08	GA09	GA10
	GA12	MA01	MA04	NA14	ZB26	ZB27	ZC20			
4C206	AA01	AA02	AA03	FA31	GA09	GA31	HA14	HA30	MA01	MA04
	NA14	ZB26	ZB27	ZC20						