

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6903580号
(P6903580)

(45) 発行日 令和3年7月14日 (2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月25日 (2021.6.25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/04 (2006.01)

C O 7 D 417/04 C S P

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 12 (全 455 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-535439 (P2017-535439)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月29日 (2015.12.29)
 (65) 公表番号 特表2018-503631 (P2018-503631A)
 (43) 公表日 平成30年2月8日 (2018.2.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/067895
 (87) 国際公開番号 W02016/109559
 (87) 国際公開日 平成28年7月7日 (2016.7.7)
 審査請求日 平成30年12月25日 (2018.12.25)
 (31) 優先権主張番号 62/097, 226
 (32) 優先日 平成26年12月29日 (2014.12.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 508285606
 ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメ
 リカ, アズ リプレゼンテッド バイ
 ザ セクレタリー, デパートメント オ
 ブ ヘルス アンド ヒューマン サービ
 シーズ
 アメリカ合衆国 メリーランド 2089
 2-7660, ベセスダ, エグゼキュ
 ティブ プールバード 6011, スイ
 ート 325, エムエスシー 7660
 , ナショナル インスティテューツ オ
 ブ ヘルス, オフィス オブ テクノロ
 ジー トランスファー

最終頁に続く

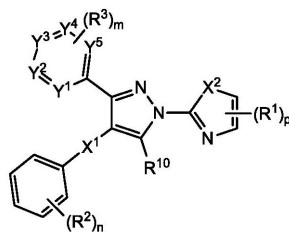
(54) 【発明の名称】 乳酸脱水素酵素の小分子阻害剤及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a) :

【化 1】



(I a)

(式中、

Y¹、Y²、Y³、Y⁴、及びY⁵は、各々独立して、CHまたはNであり；

R¹は、ハロ、-C(O)R⁴、-CH₂OH、-C(O)NHCN、-C(O)NH
 SO₂H、-C(S)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-(C₁~C₈ヒド
 ロカルビル)、-C(O)NHOH、-C(O)OCR⁵R⁶OC(O)OR⁴、-P(
 O)(OH)₂、-B(OR¹³)(OR¹⁴)、-SO₂(OH)、-C(O)NHS
 (O)₂Me、-SO₂NR⁵R⁶-(C₀~C₄ヒドロカルビル)(N、O及びSから
 独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、及び-C(

O) O- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環) から独立して選ばれ、ハロ、-P(O) (OH)₂、及び-SO₂ (OH) を除く R¹ の各々が、置換または非置換であり；

R² は、ヒドロキシル、ハロ、-CN、-NO₂、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、-O ($C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、-C(O)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁴、- (CH₂)_qNR⁵(SO₂)R⁴、- (CH₂)_qNR⁵C(O)R⁴、- (CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵R⁶、- (CH₂)_qNR⁵R⁶、- (CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶、- (CH₂)_qSO₂R⁴ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、-O ($C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；

R³ は、ヒドロキシル、ハロ、-CN、-NO₂、-SF₅、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、-O ($C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、-C(O)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁴、- (CH₂)_qNR⁵(SO₂)R⁴、- (CH₂)_qNR⁵C(O)R⁴、- (CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵R⁶、- (CH₂)_qNR⁵R⁶、- (CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶、- (CH₂)_qSO₂R⁴ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、-O ($C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、-O ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、- ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1~4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；あるいは

2つの R³ 部位、及びこれらが結合しているフェニル基は、場合により置換されているナフチル基を形成し；

各 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、及び R⁹ は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、または $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル

であり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、または $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2 R^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5 R^6$ 、 $-\text{NR}^5(\text{SO}_2)R^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5 R^6$ 、 $-\text{NR}^5 R^6$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^5 R^6$ 、 $-\text{SO}_2 R^4$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-\text{O}(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-\text{O}(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-\text{O}(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-\text{O}(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})(\text{N}, \text{O} \text{ 及び } \text{S} \text{ から独立して選ばれる } 1 \sim 4 \text{ 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})(\text{N}, \text{O} \text{ 及び } \text{S} \text{ から独立して選ばれる } 1 \sim 4 \text{ 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環})$ であり、水素、ハロ、 $-\text{CN}$ 、及び $-\text{NO}_2$ を除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

10

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成しており；

X^1 は、結合、 $-\text{CR}^8 R^9 -$ 、 $-\text{NR}^5 -$ 、 $-\text{CR}^8 \text{NR}^5 -$ 、 $-\text{NR}^5 \text{CR}^8 -$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) -$ 、 $-\text{O} -$ 、 $-\text{CO} -$ 、 $-\text{SO} -$ 、 $-\text{SO}_2 -$ 、または $-\text{S} -$ であり；

X^2 は、 $-\text{NR}^5 -$ 、 $-\text{O} -$ 、 $-\text{SO}_2 -$ 、または $-\text{S} -$ であり；

20

m 、 n 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、1、2、3、4、または5であり；

p は、1 または 2 であり、

ここで、置換とは、指定された原子または基上の任意の1つまたは複数の水素が、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、1～8個の炭素原子を有するアルキル基、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～8個の炭素原子を有する（シクロアルキル）アルキル基、1つ以上の不飽和結合及び2～8個の炭素原子を有するアルケニル基、1つ以上の不飽和結合及び2～8個の炭素原子を有するアルキニル基、1つ以上の酸素連結部及び1～8個の炭素原子を有するアルコキシ基、アリールオキシ基、ならびに1つ以上のチオエーテル連結部及び1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ基から選択されるもので置き換えられることを意味する、

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

R^1 が、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CO}_2 \text{H}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NH}_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、場合によりハロで置換されている $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、及び $-\text{CO}_2 (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ から独立して選ばれ、

R^2 が、F 及び $-\text{SO}_2 \text{NH}_2$ から選ばれ、ここで、 R^2 の1つが $-\text{SO}_2 \text{NH}_2$ であり；

R^3 が

(a) ハロゲン、ヒドロキシル、 SF_5 ；

40

(b) $C_1 \sim C_6$ ヒドロカルビル（ここで、前記ヒドロカルビル鎖におけるいずれのアルキレン (CH_2) 基も、NH、O、またはSによって場合により置き換えられていてよい）；

(c) $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル（フェニル）、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル（フェニル）、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル（チオフェニル）、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル（オキサゾリル）、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル（チアゾリル）、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル（テトラヒドロフラン）、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル ($C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル ($C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル（テトラヒドロピレニル）、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル

50

₂ ヒドロカルビル (イミダゾリル)、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル (チオフェニル) (ここで、前記 $C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル鎖におけるいずれのアルキレン (CH_2) 基も、N、H、O、または S によって場合により置き換えられていてよい) から独立して選ばれ、

(b) の各々が、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されており；

(c) の各々が、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、モノーまたはジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物または塩。

10

【請求項 3】

(a) R^2 の 1 つが、 $-SO_2NR^5R^6$ であり、 R^5 及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

(b) n が 1 である；

(c) 各 R^3 が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、または置換もしくは非置換のフェニルである；

(d) m が 1 または 2 である；

(e) X^1 が、 $-CR^8R^9-$ 、 $-O-$ 、または $-NH-$ である；

20

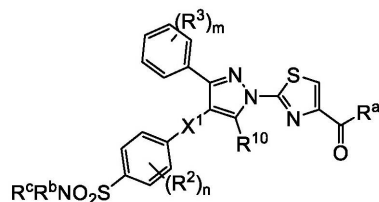
(f) X^2 が $-S-$ である；

の (a) から (f) のうちの 1 つ以上を満たす、請求項 1 または 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 4】

式 (I a-1)

【化 2】



30

(I a-1)

(式中、

R^a が、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、これらの各々が、置換または非置換であり；

R^b 及び R^c は、同じまたは異なっており、各々が、H、または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^2 が、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、及び $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

40

R^3 が、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキ

50

ル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ アリール、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ ヘテロシクロアルキル、及び $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、ヒドロキシル及びハロを除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；あるいは

10

2つの R^3 部位、及びこれらが結合しているフェニル基が、場合により置換されているナフチル基を形成しており；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

20

X^1 は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、または $-S-$ であり、 R^8 及び R^9 の各々が、置換または非置換であり；

N が、0～4の整数であり；

m 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または1～5の整数である）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項1に記載の化合物または塩。

【請求項5】

R^a が R^4 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり；

R^2 が、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アミノ、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ以上の置換基であり；

30

各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{10} が、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、

R^3 の1つが、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル})C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルコキシ})C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ フェニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ フェニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ フェニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ フェニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ ヘテロアリール、及び $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールが、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルから選ばれ；1つ以上の置換基の各々が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハ

40

50

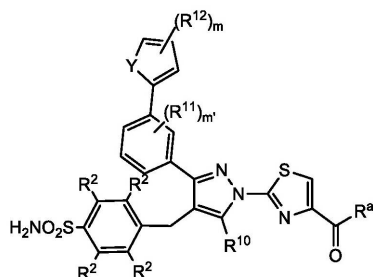
ロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択され；

0 または 1 つ以上の R^3 が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択される、請求項 4 に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

式 (I a-2)：

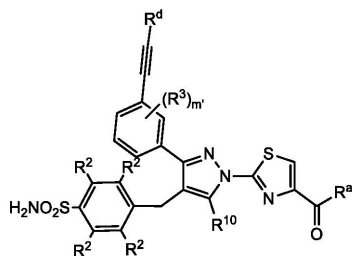
【化 3】



(I a-2)

または

【化 4】



(I a-3)

(式中、

$Y = -CH=CH-$ 、 O 、 S 、 NH であり；

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^2 が、同じまたは異なっており、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^{11} 及び R^{12} が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、及び $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選択され、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、及び NO_2 以外の R^{11} 及び R^{12} の各々が、置換または非置換であり；

R^d は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロ

10

20

30

40

50

キシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、ハロ及び $-CN$ を除く R^d の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

m 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または1、2、3、4もしくは5であり；

m' が、0または1～4の整数である）

の化合物である、請求項4に記載の化合物または塩。

【請求項7】

R^a が、水素、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、及びモノーまたはジー $C_1 \sim C_2$ アルキルアミノーであり；

各 R^2 が、同じまたは異なっており、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アミノ、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

各 R^3 が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルから独立して選ばれ；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

m' が、0または1～4の整数であり；

R^{10} が、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、

R^d がメチルで置換されているチエニルである、請求項6に記載の化合物または塩。

【請求項8】

R^a が、ヒドロキシルまたは置換もしくは非置換の $-O(C_1 \sim C_8$ アルキル)であり；

R^2 が、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、またはハロであり；

R^{11} 及び R^{12} が、各々、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、またはハロから独立して選択され；

R^{10} が、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換のシクロプロピル、置換もしくは非置換の $-CH_2-$ シクロプロピル、置換もしくは非置換の $-CH=CH_2$ 、置換もしくは非置換の $-C \equiv C-$ シクロプロピル、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ であり；

m が、0、1または2であり；

m' が、0である、請求項6に記載の化合物または塩。

【請求項9】

式(Ia-4)：

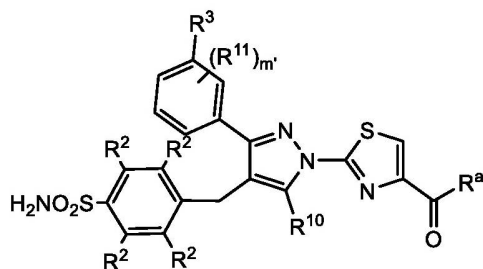
10

20

30

40

【化 5】



(Ia-4)

10

(式中、

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^2 が、同じまたは異なっており、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

20

R^3 が、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルコキシ) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ)フェニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル)フェニル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル)フェニル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル)フェニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ)ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル)ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル)ヘテロアリール、及び $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル)ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールは、N、O及びSから独立して選ばれる1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロアリールであり、ここで、各 R^3 は、非置換であるか、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換されており；

30

各 R^{11} が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、及び $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選択され、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 以外の R^{11} 及び R^{12} の各々が、置換または非置換であり；

40

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

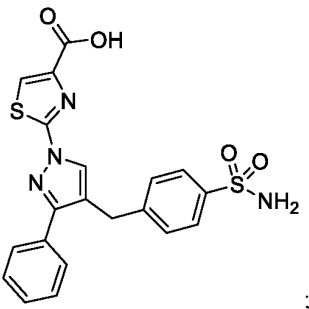
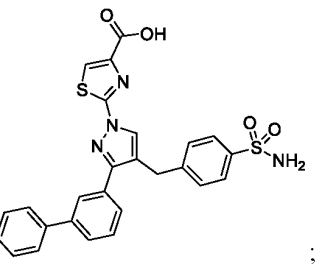
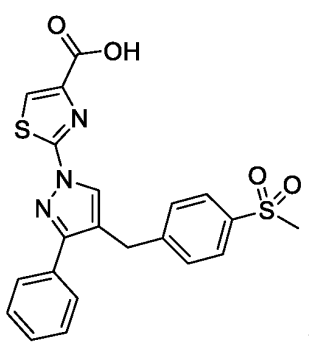
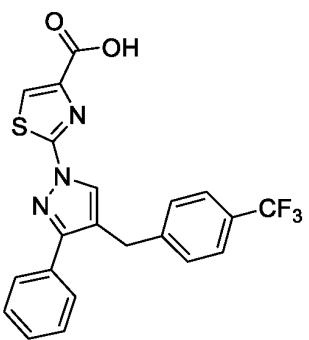
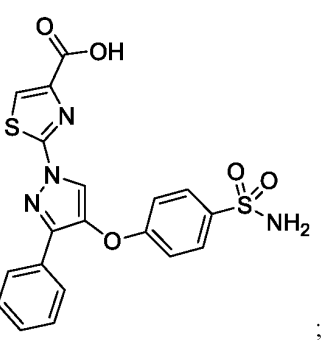
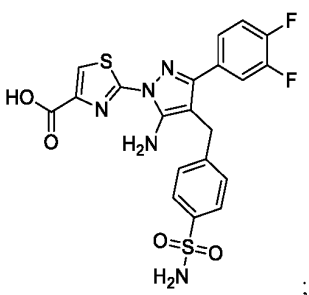
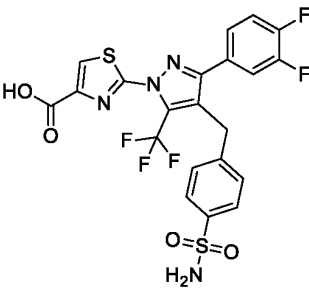
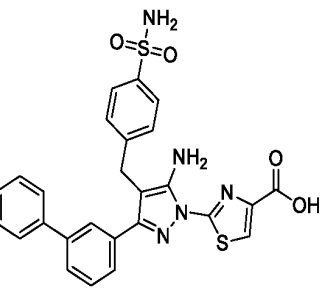
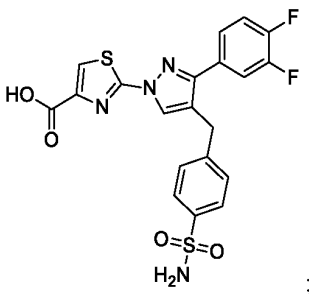
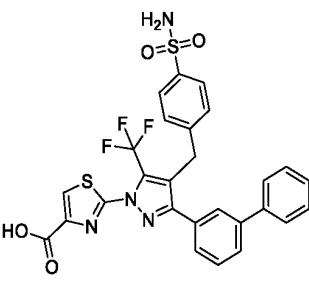
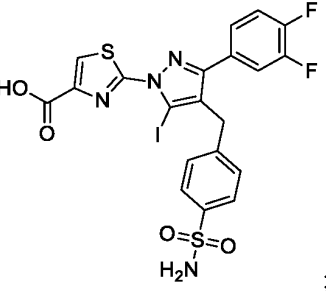
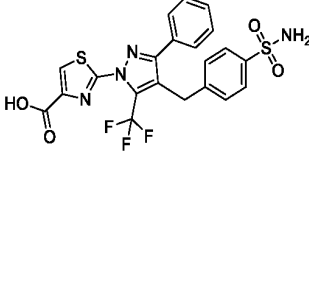
R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素及びハロ

50

を除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；
 m が、0 または 1、2、3、4、もしくは 5 であり；
 m' が、0 または 1～4 の整数である）
 の化合物である、請求項 4 に記載の化合物または塩。

【請求項 10】

下記に示す化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
 【化 6】

		
19	20	27
		
28	33	38
		
39	40	41
		
42	43	44

10

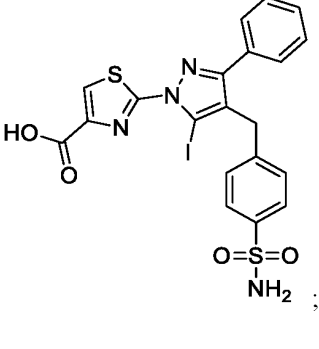
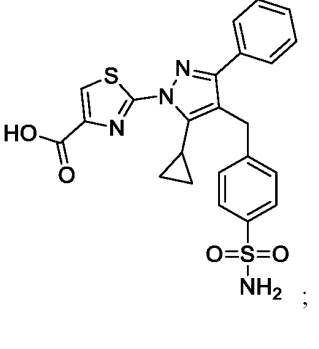
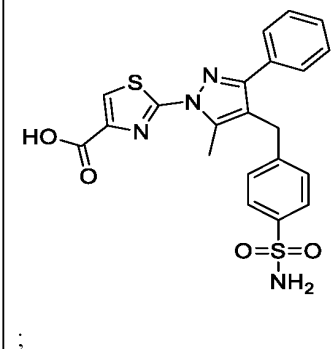
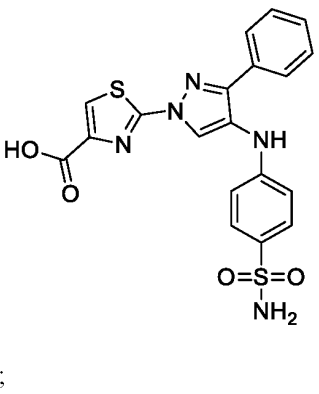
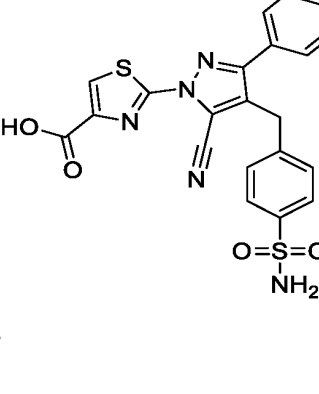
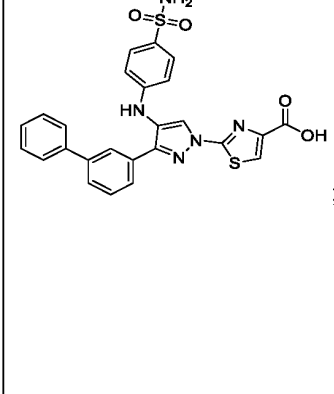
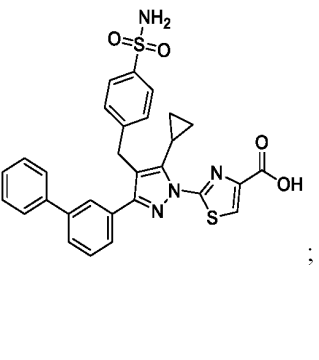
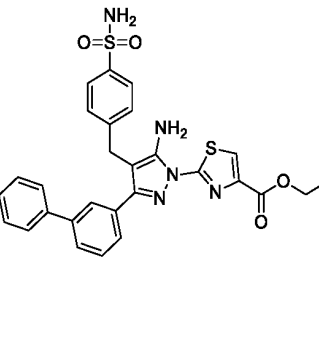
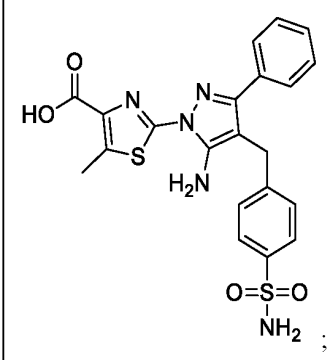
20

30

40

50

【化 7】

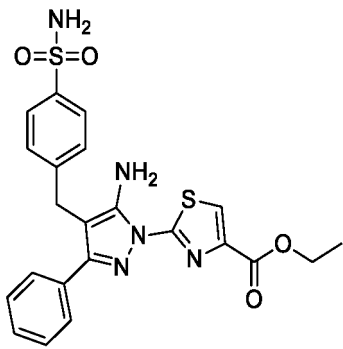
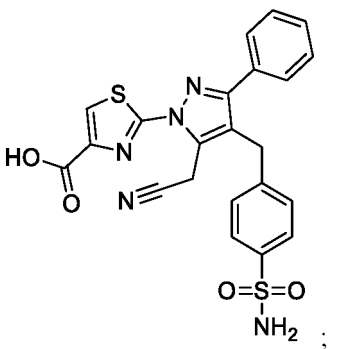
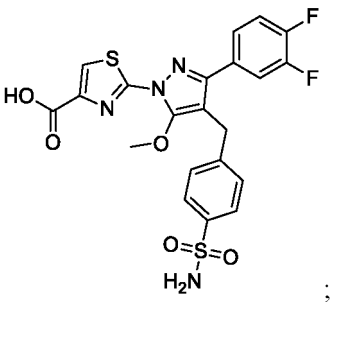
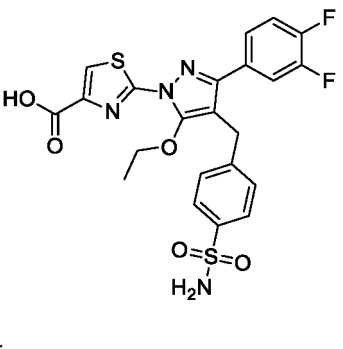
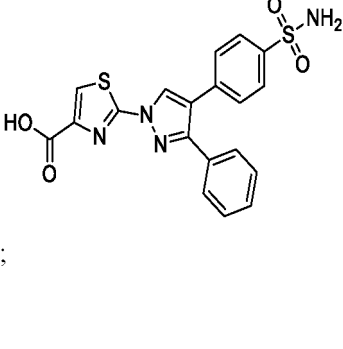
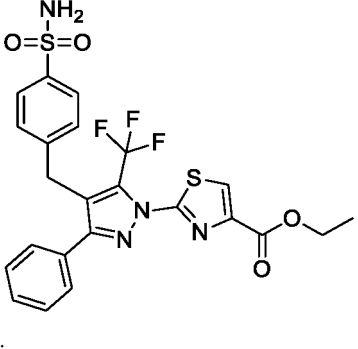
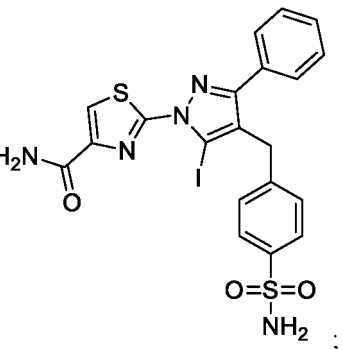
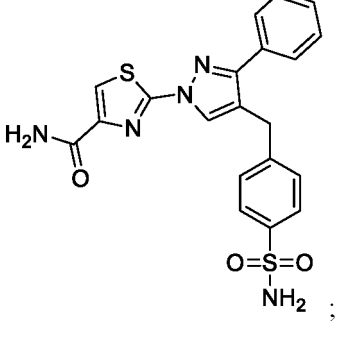
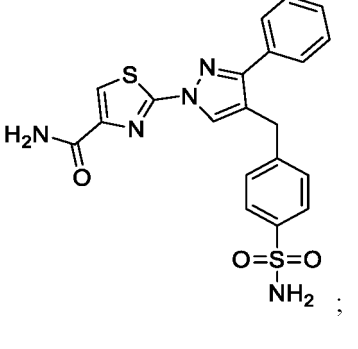
		
45 	46 	47 
48 	50 	51 
52	56	57

10

20

30

【化 8】

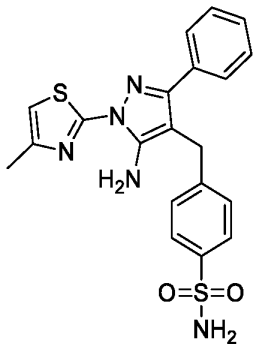
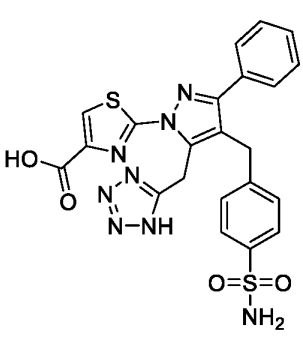
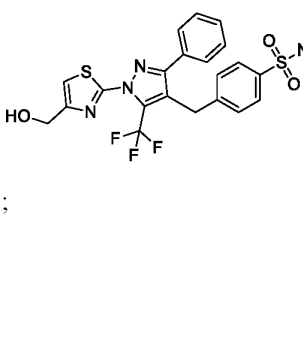
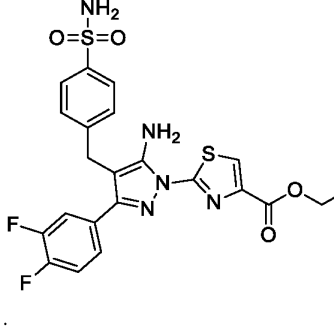
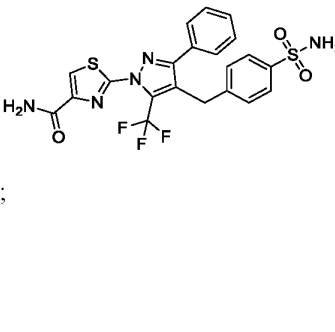
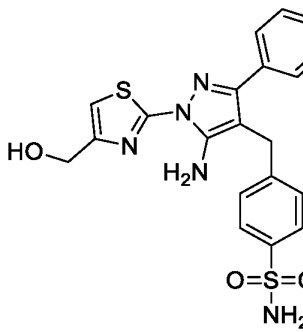
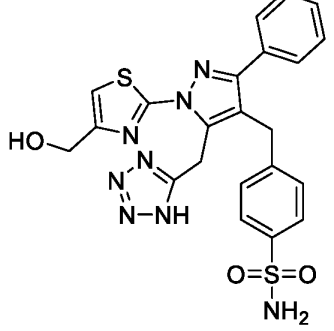
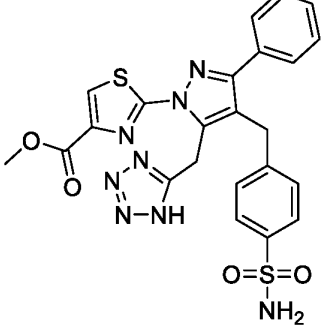
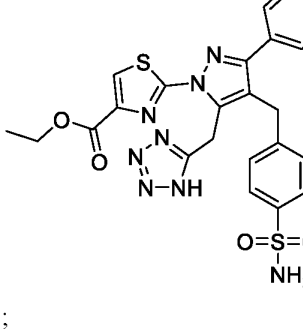
 ;	 ;	 ;
58	59	60
 ;	 ;	 ;
61	76	77
 ;	 ;	 ;
78	79	80

10

20

30

【化 9】

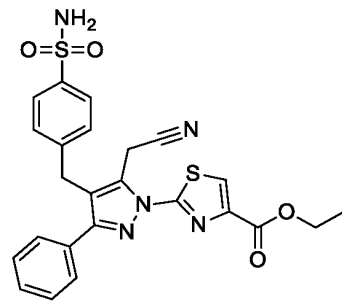
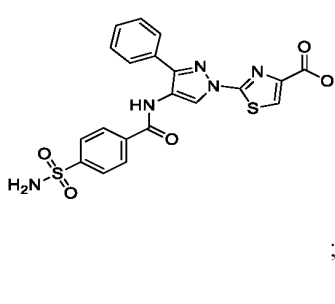
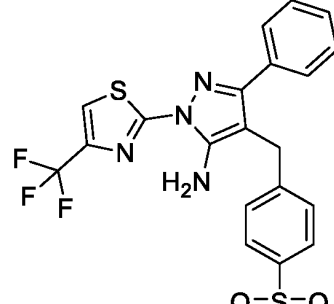
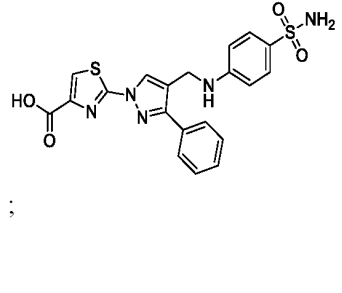
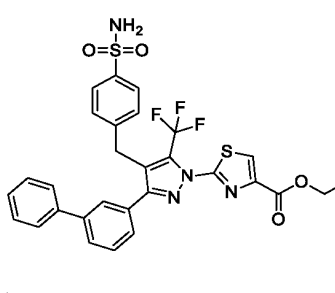
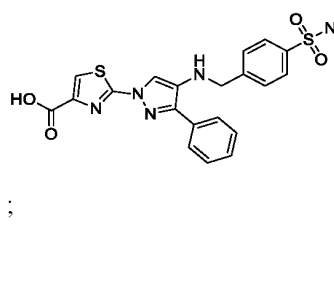
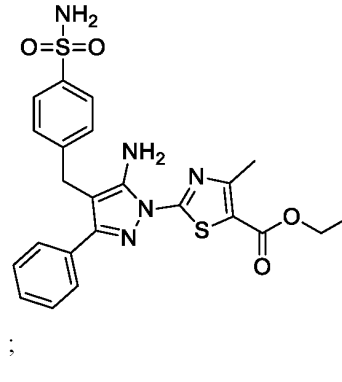
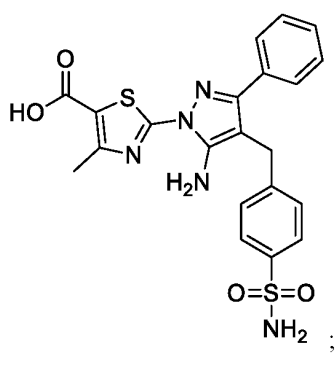
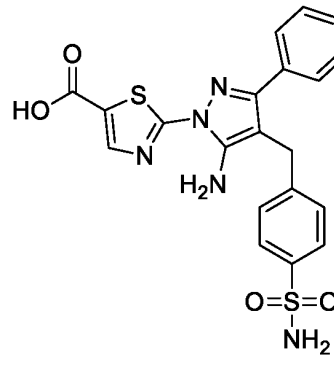
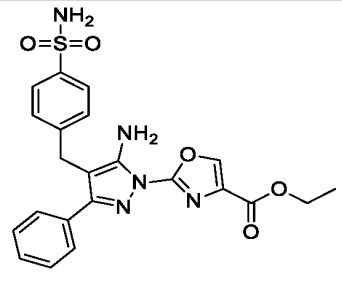
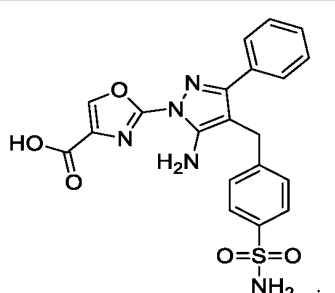
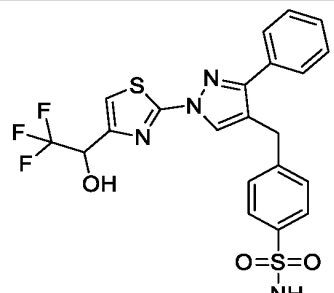
		
86	87	88
		
123	127	131
		
132	133	134

10

20

30

【化 10】

		
135	136	137
		
139	141	142
		
146	147	148
		
151	153	154

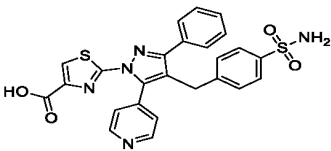
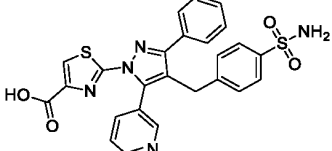
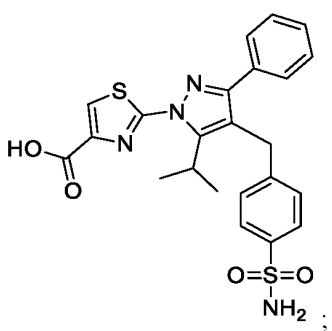
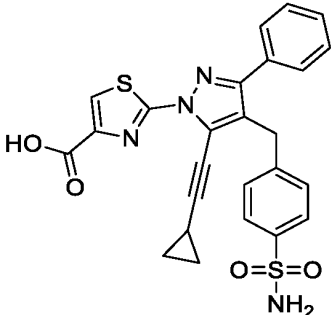
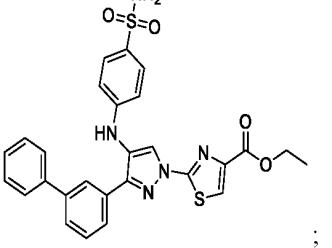
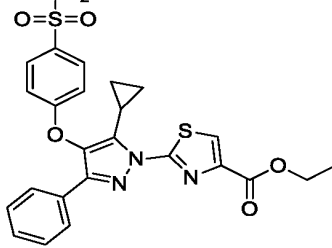
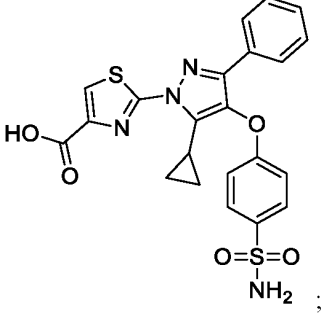
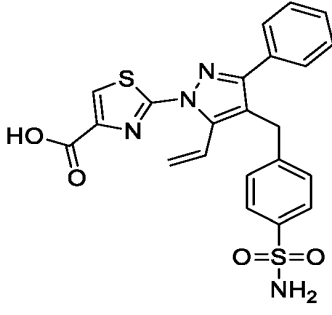
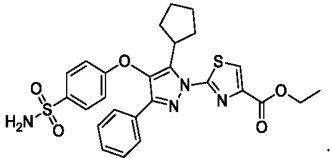
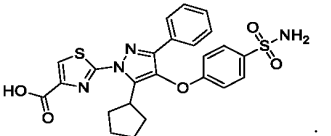
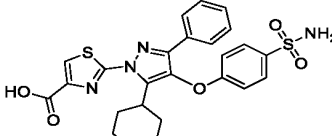
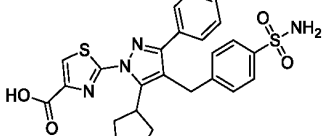
10

20

30

40

【化 1 1】

 ;	 ;	 ;
156	157	159
 ;	 ;	 ;
160	162	164
 ;	 ;	 ;
166	167	169
 ;	 ;	 ;
171	173	175

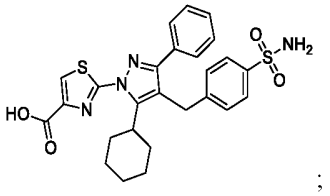
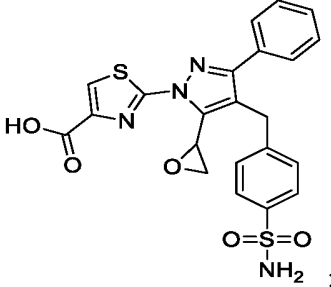
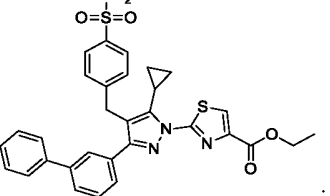
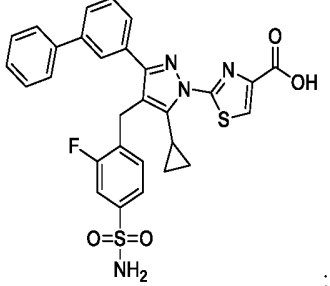
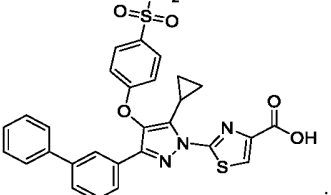
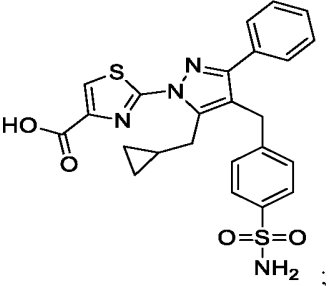
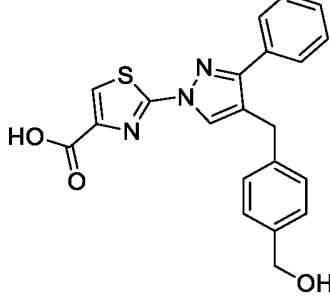
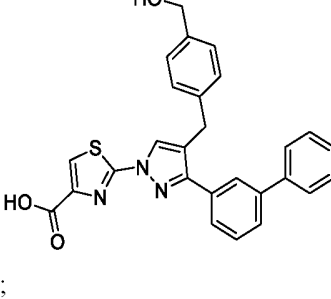
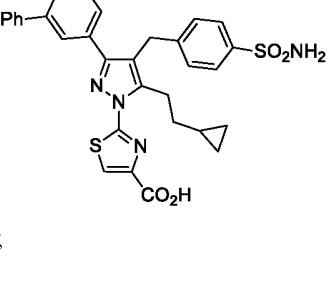
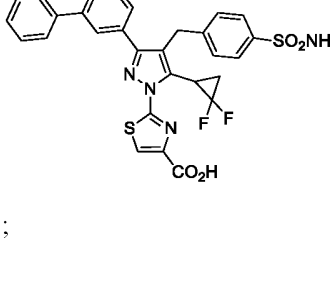
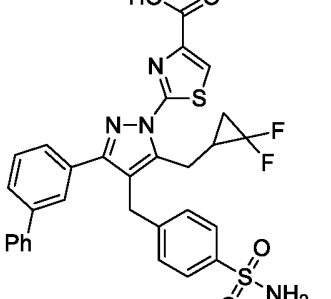
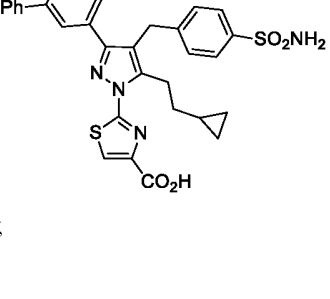
10

20

30

40

【化 1 2】

		
177	178	181
		
183	187	189
		
199	200	203
		
205	207	209

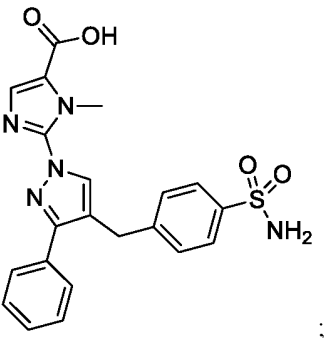
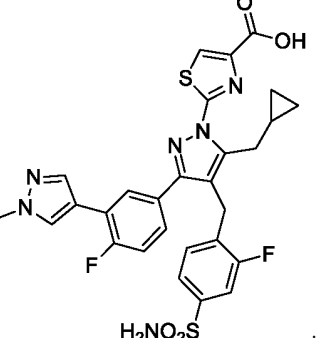
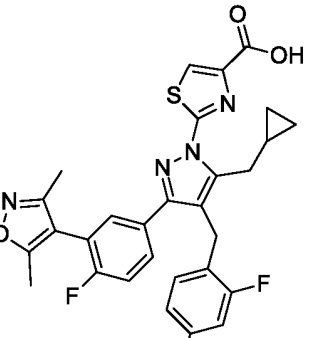
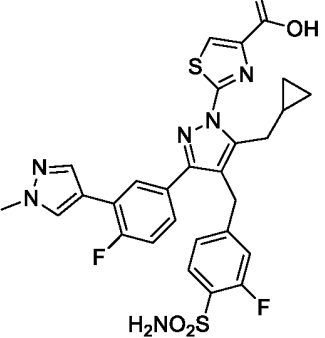
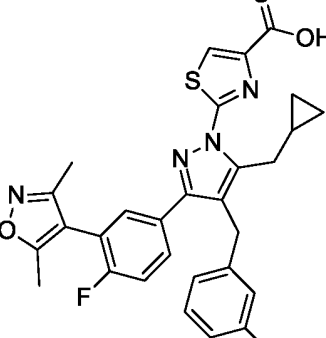
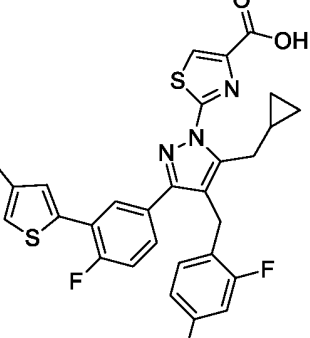
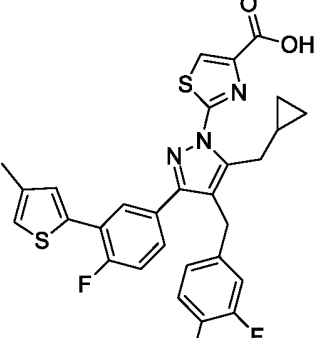
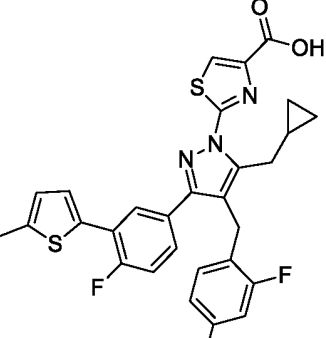
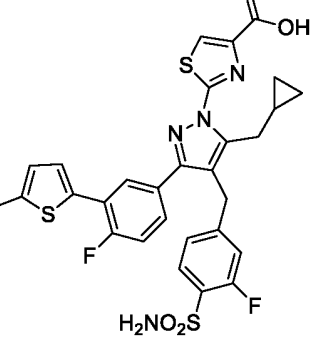
10

20

30

40

【化 1 3】

		
212	214	215
		
217	219	221
		
223	225	227

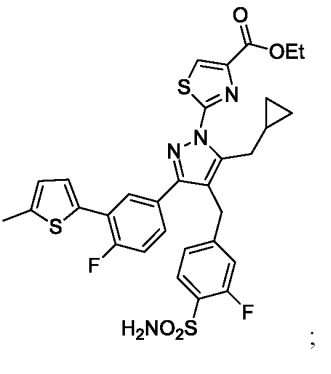
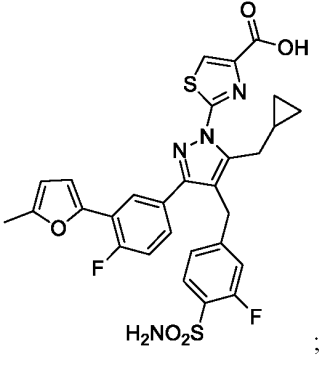
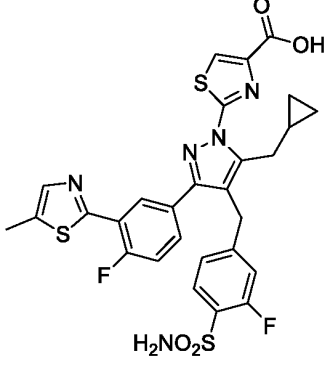
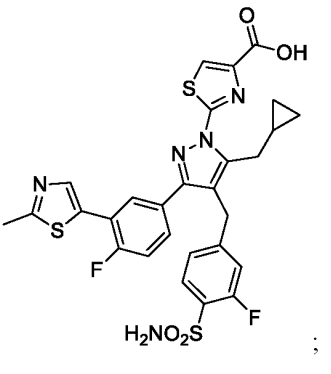
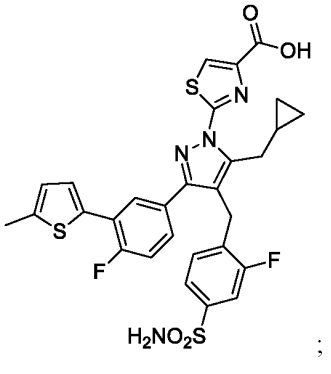
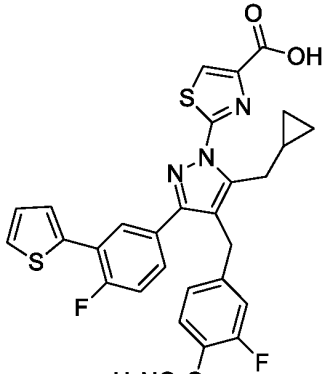
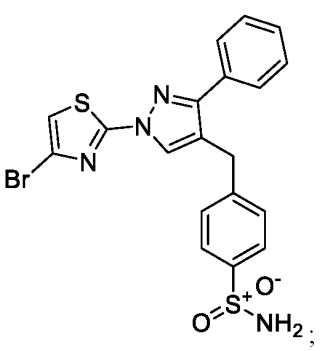
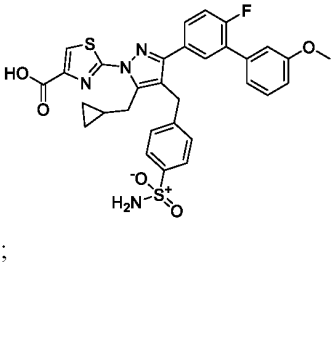
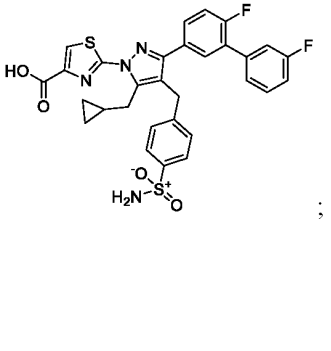
10

20

30

40

【化 1 4】

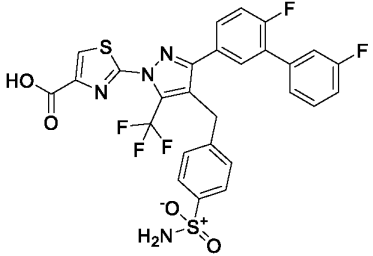
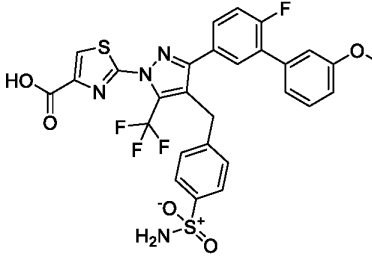
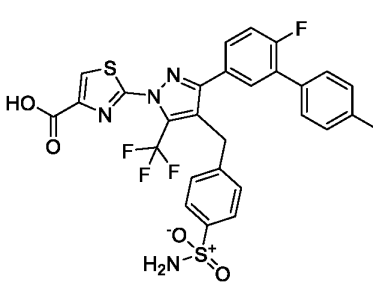
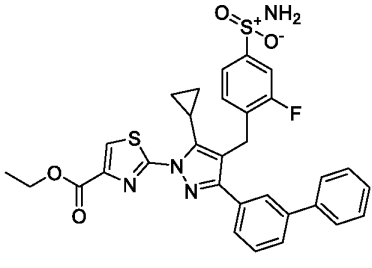
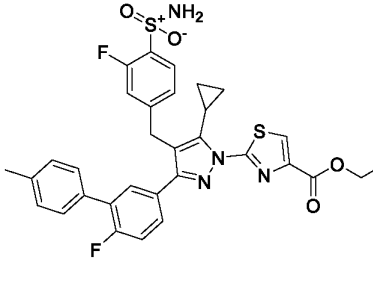
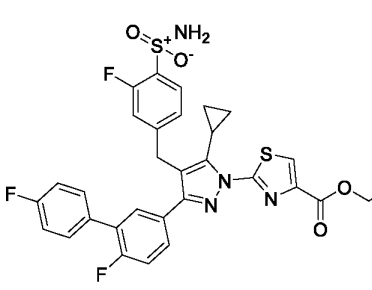
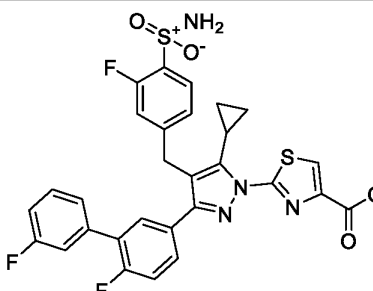
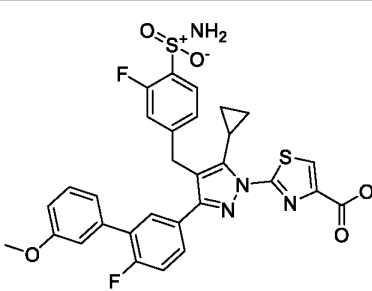
		
229	230	231
		
232	233	234
		
235	237	239

10

20

30

【化 1 6】

 	
241	242
 	
243	244
 	
245	246
 	
247	248

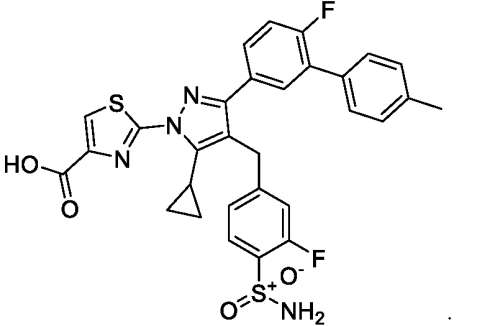
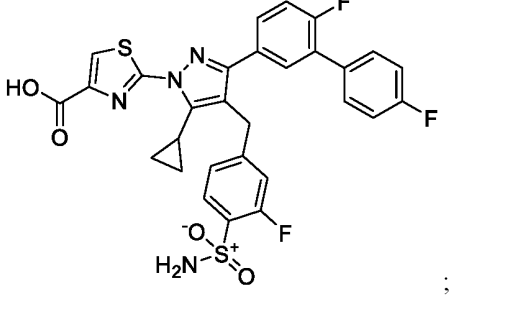
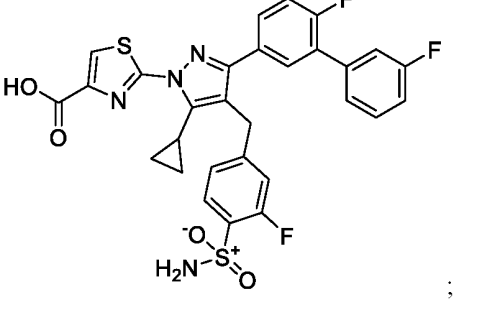
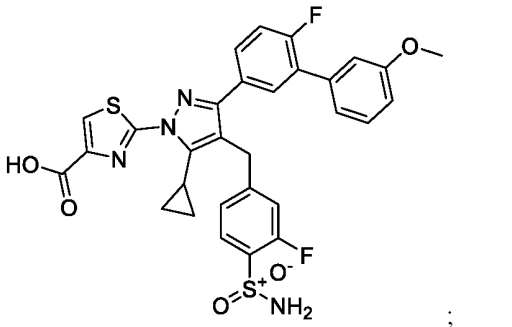
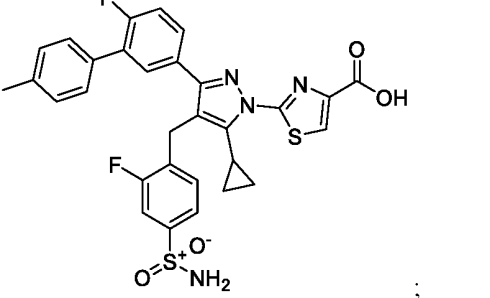
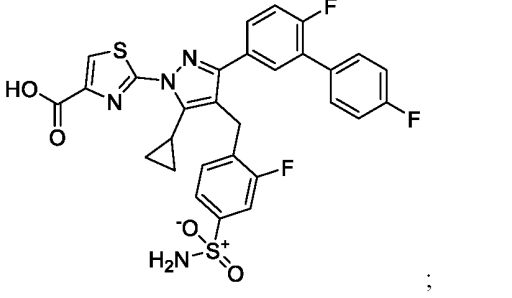
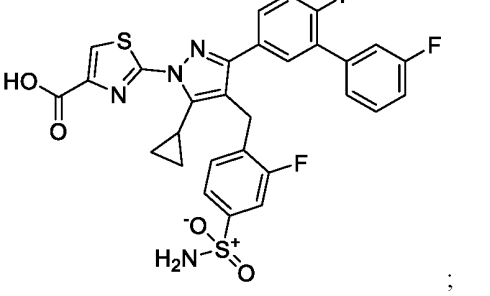
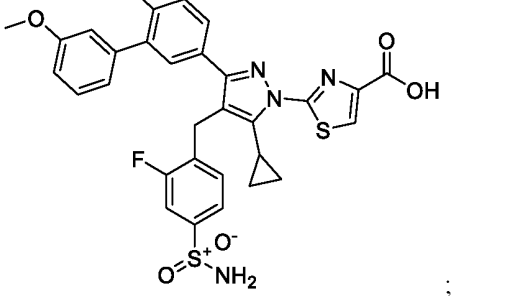
10

20

30

40

【化 17】

	
249	250
	
251	252
	
253	254
	
255	256

10

20

30

40

【化 1 8】



•

10



•

20

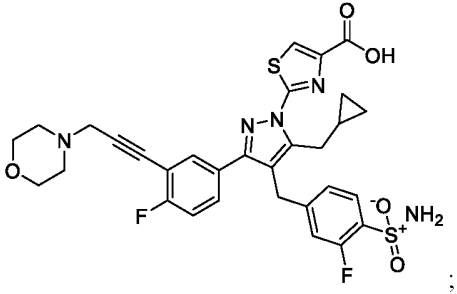
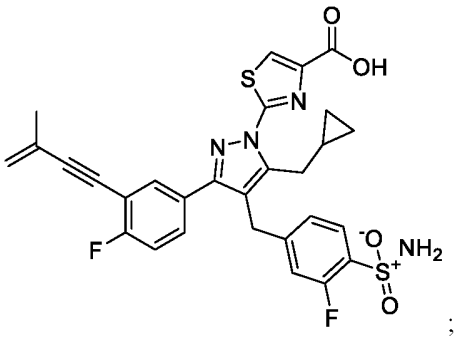
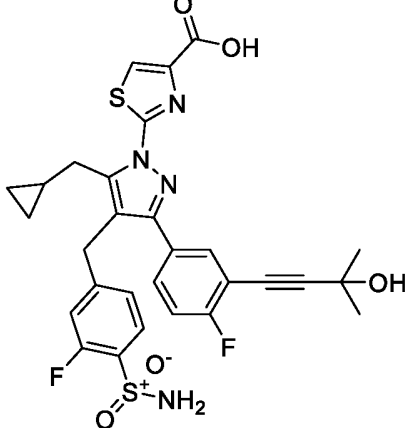
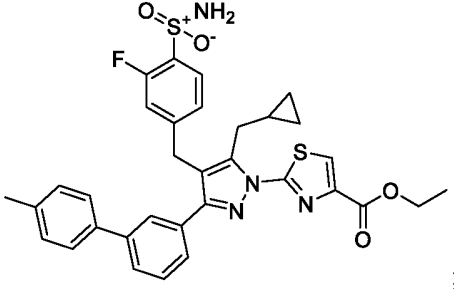
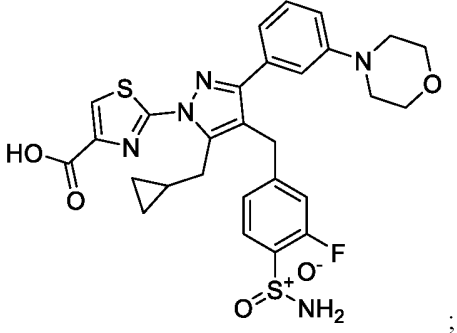
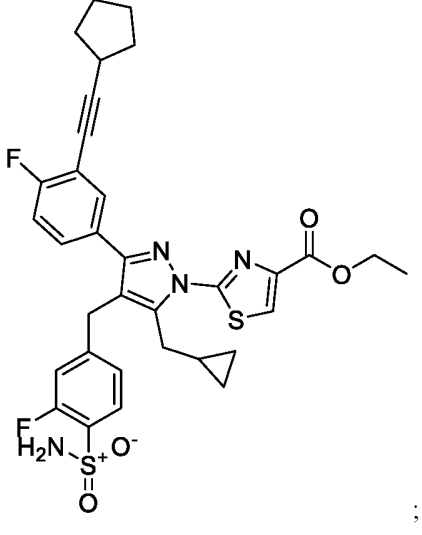


•

30

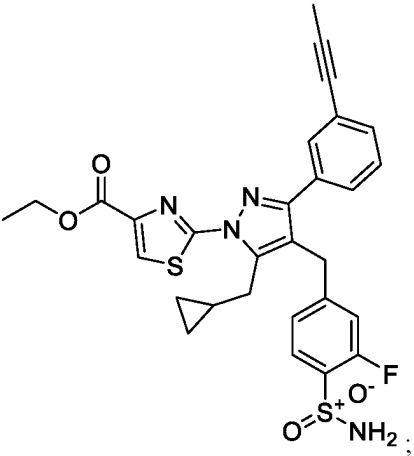
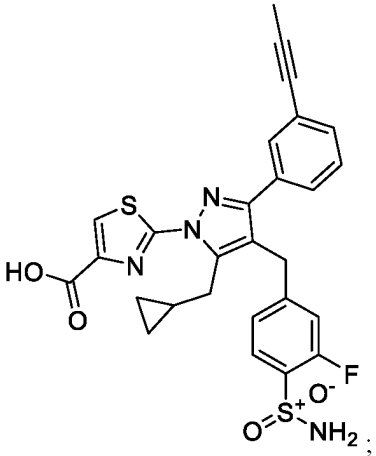
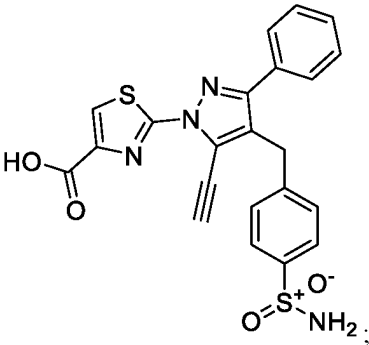
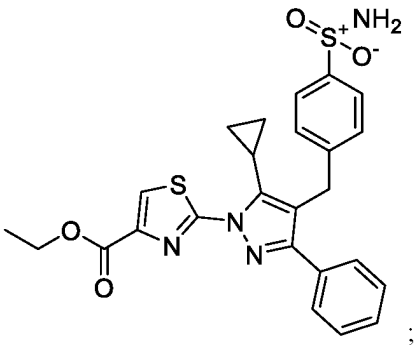
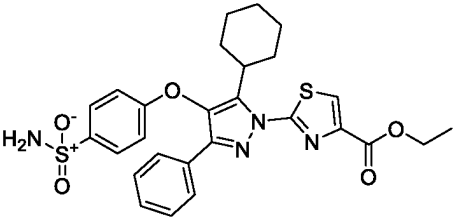
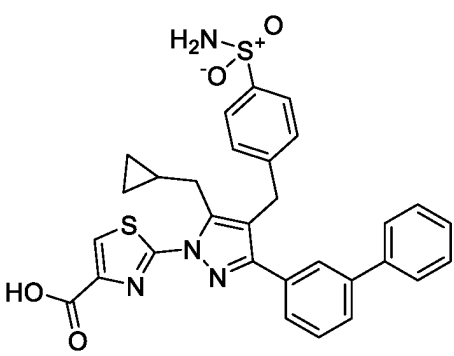
40

【化 1 9】

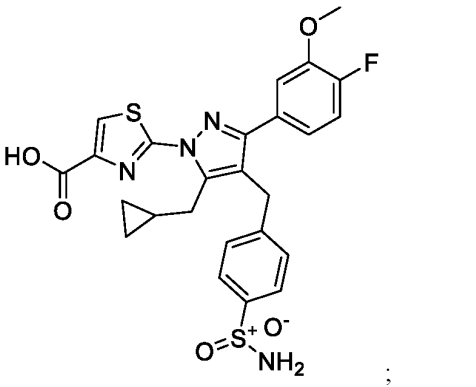
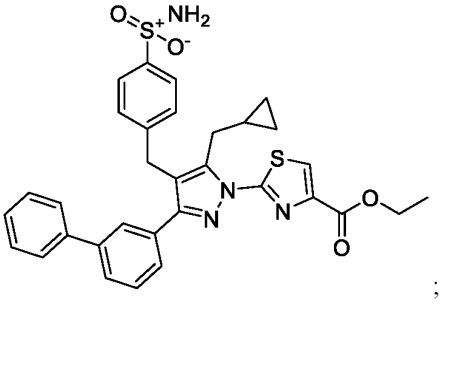
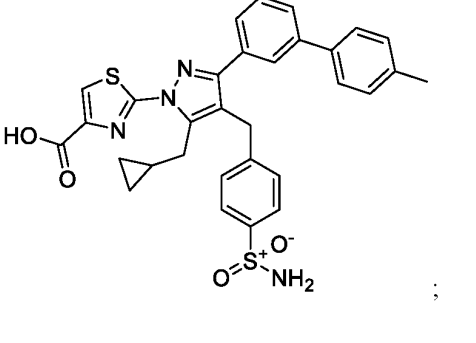
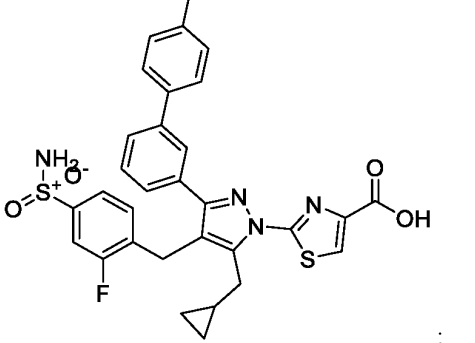
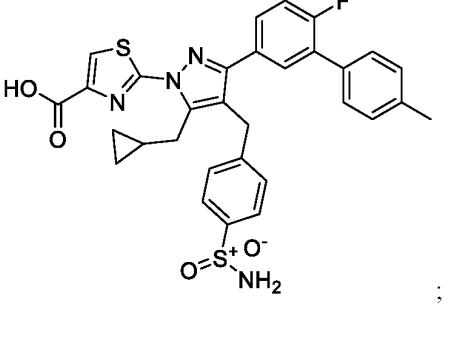
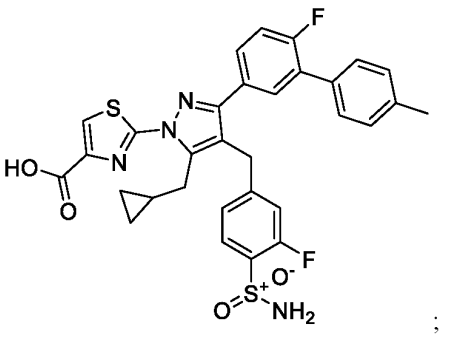
		10
263	264	
		20
265	266	
		30
267	268	

40

【化 2 0】

		10
269	270	
		20
271	272	
		30
274	276	

【化 2 1】

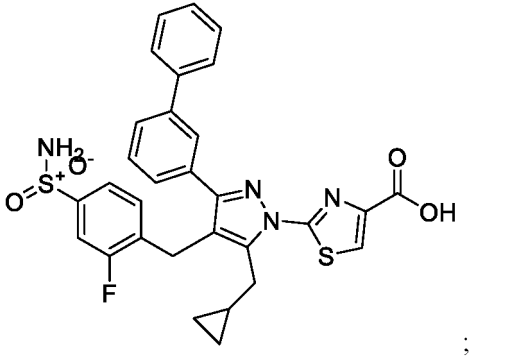
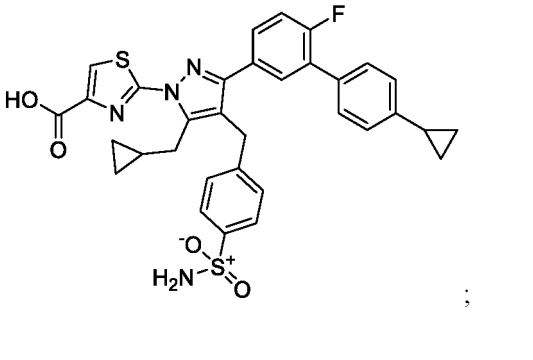
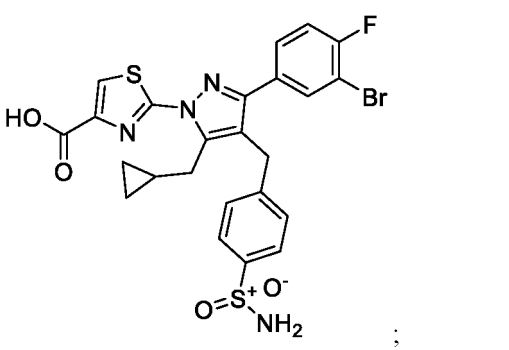
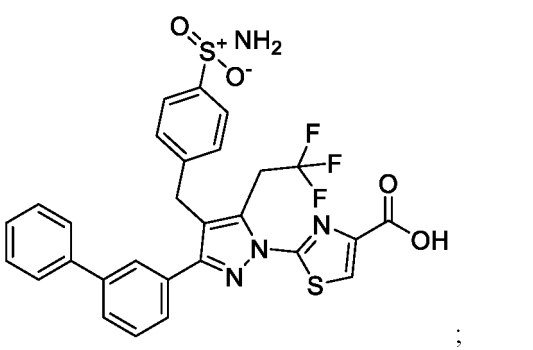
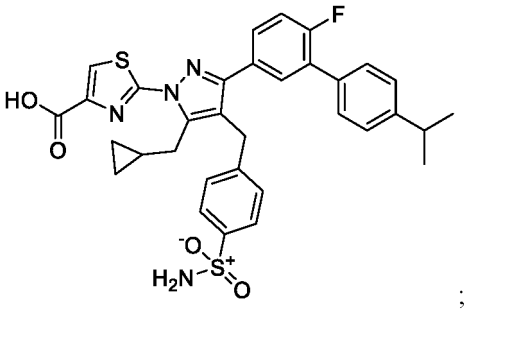
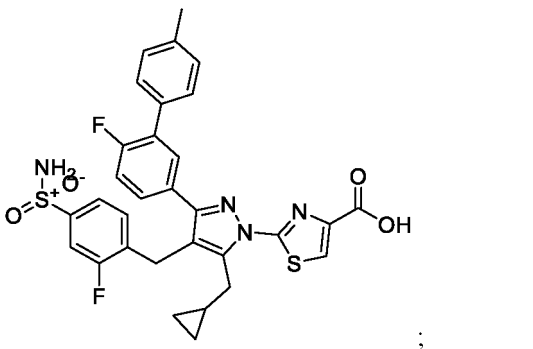
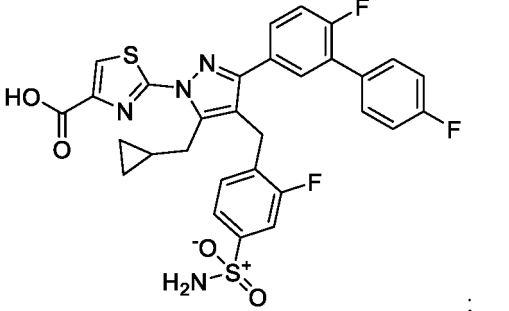
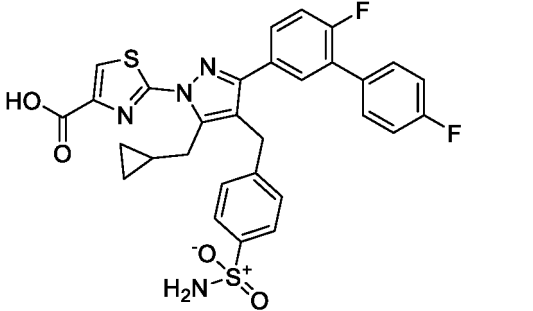
	
278	279
	
281	282
	
284	288

10

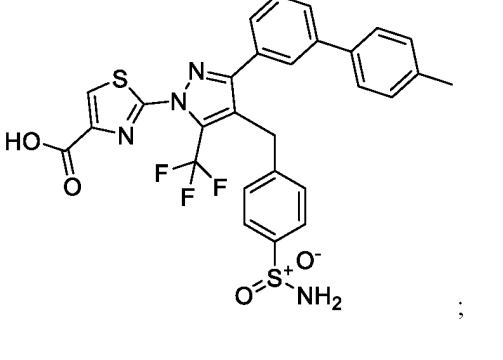
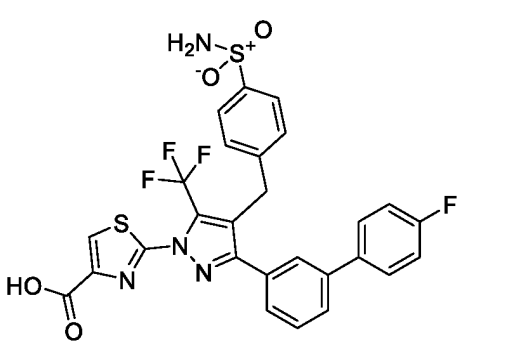
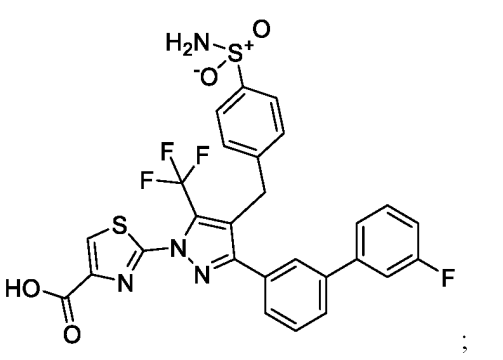
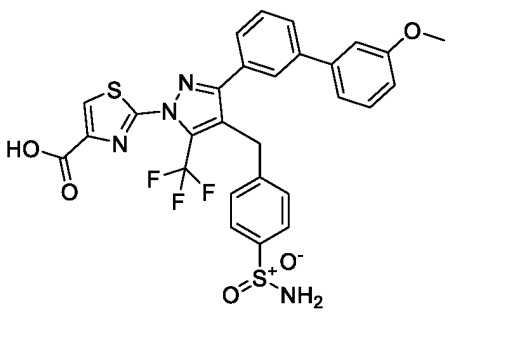
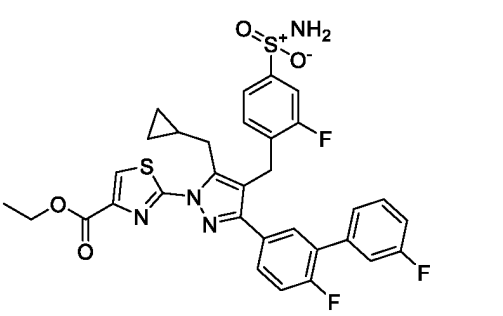
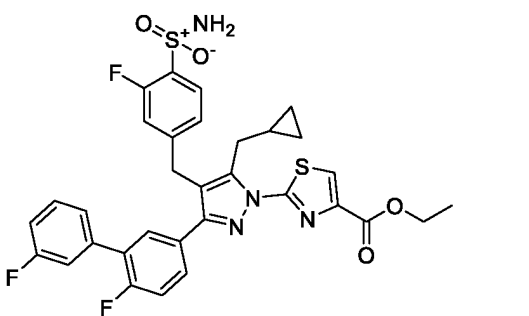
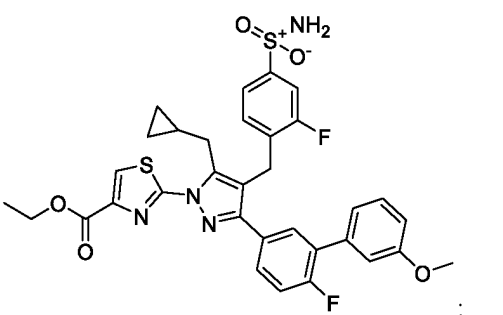
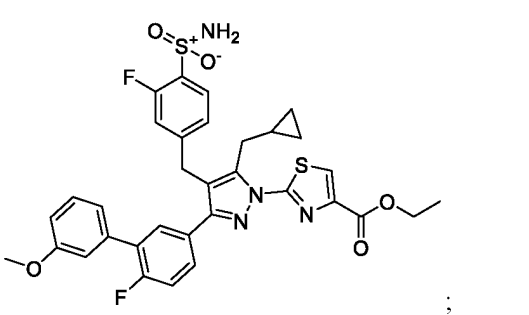
20

30

【化 2 2】

		10
290	294	
		20
296	304	
		30
306	307	
		40
309	310	

【化 2 3】

	
311	312
	
313	314
	
316	318
	
320	322

10

20

30

40

【化 2 4】

 324 ;	 326 ;
 328 ;	 330 ;
 331 ;	 332 ;
 333 ;	 334 ;

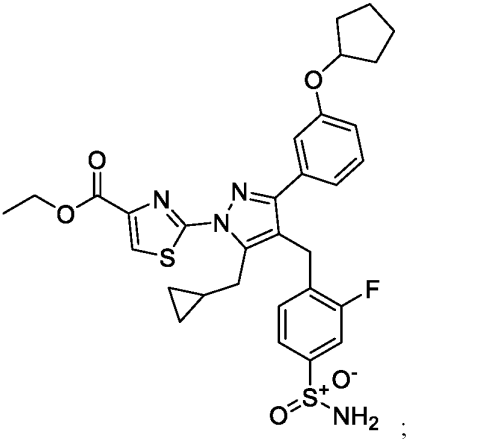
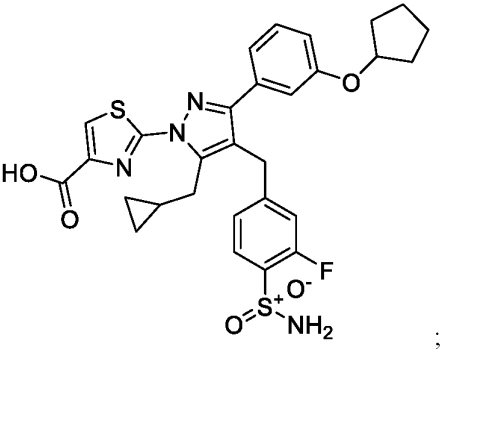
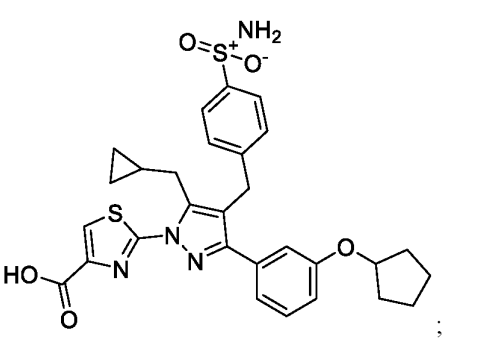
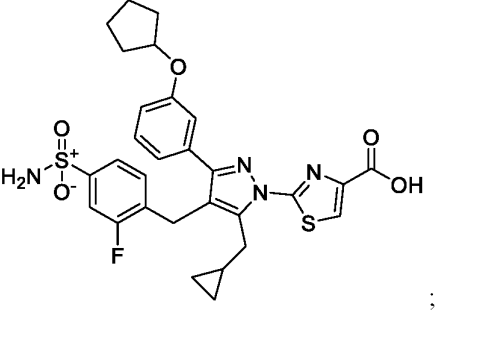
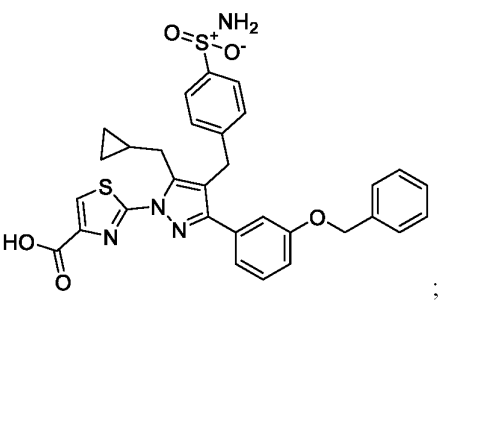
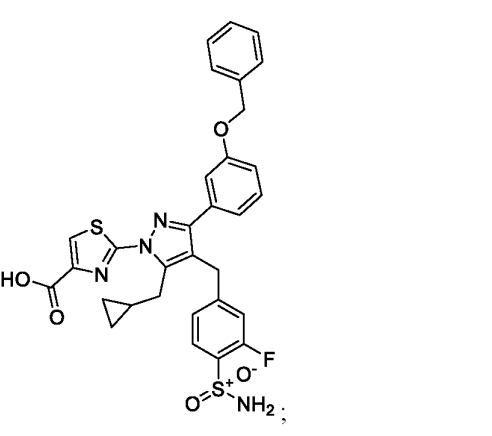
10

20

30

40

【化 2 5】

	
335	336
	
337	338
	
339	340

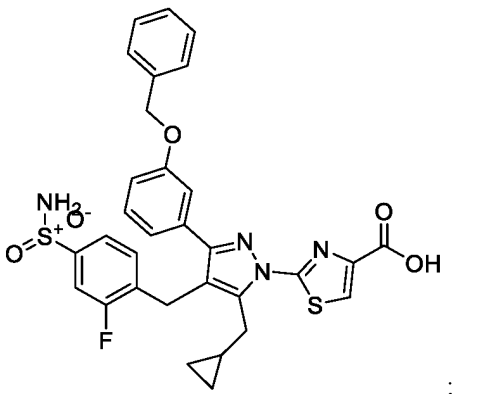
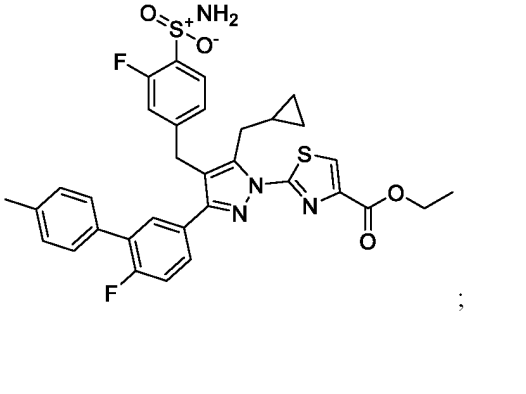
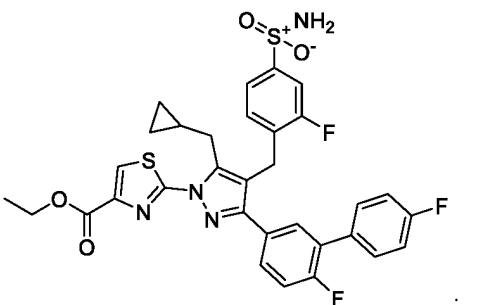
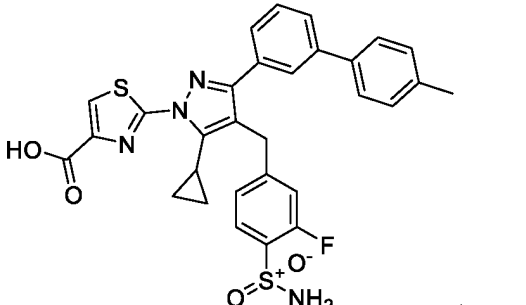
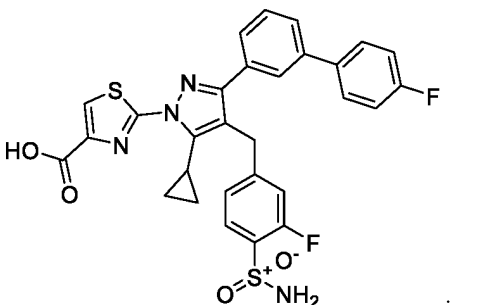
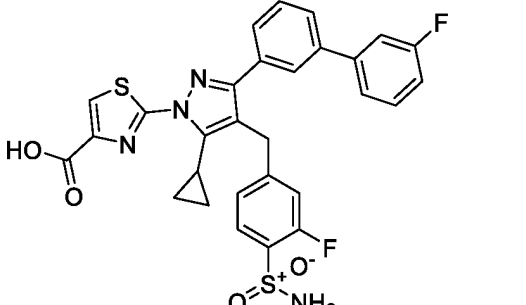
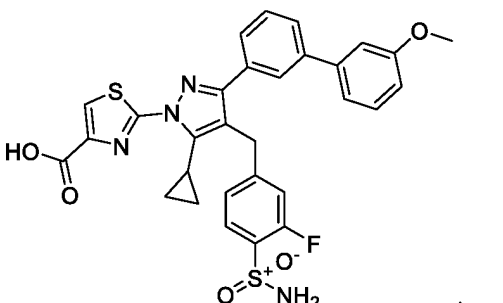
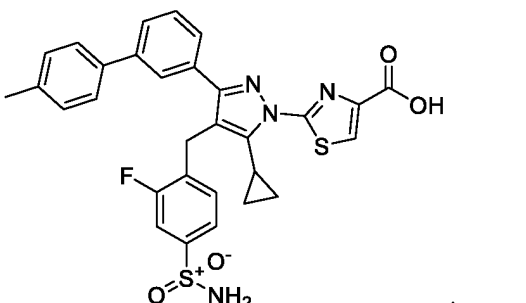
10

20

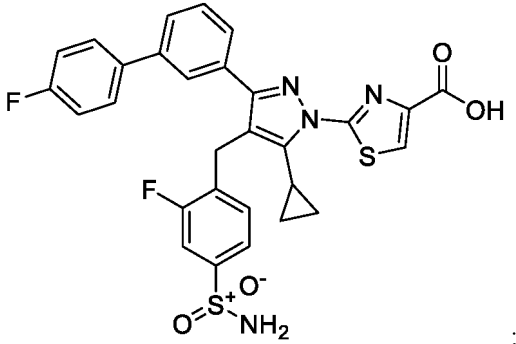
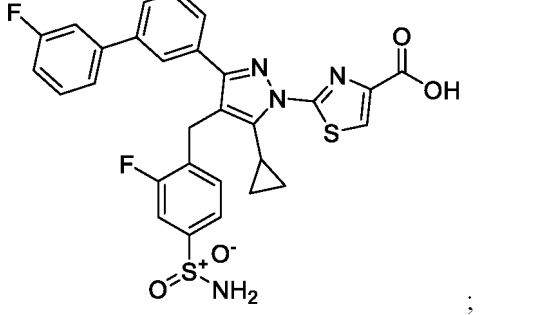
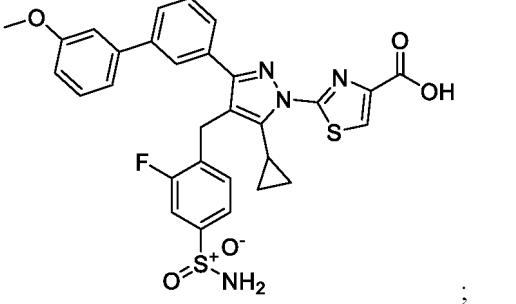
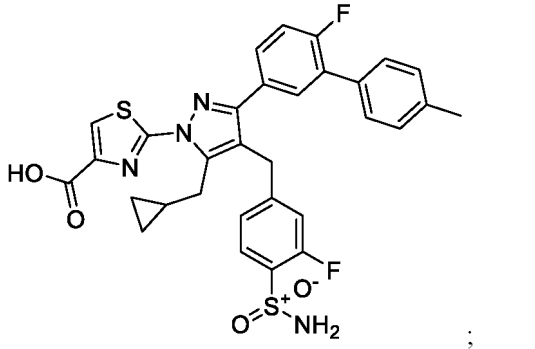
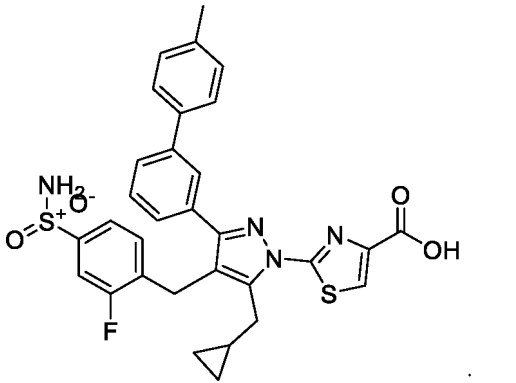
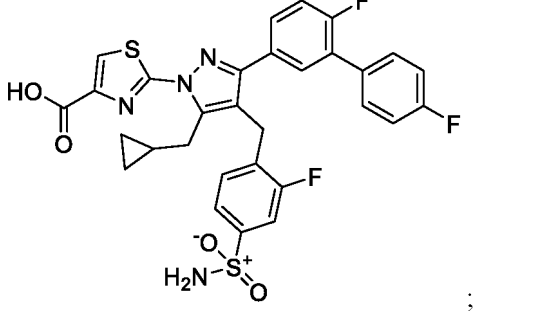
30

40

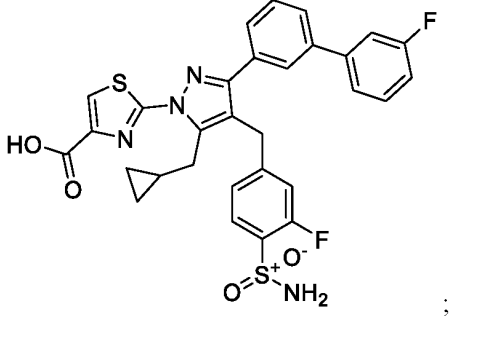
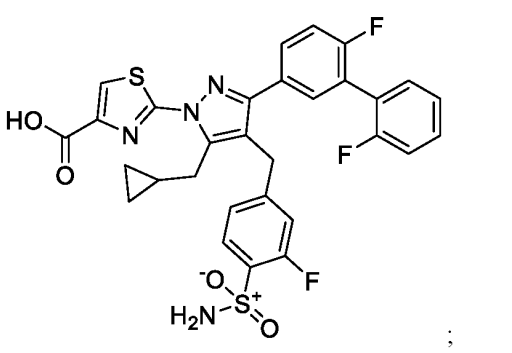
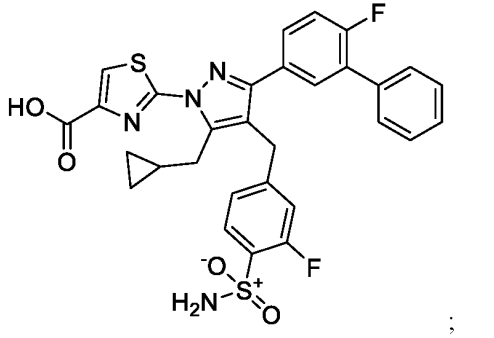
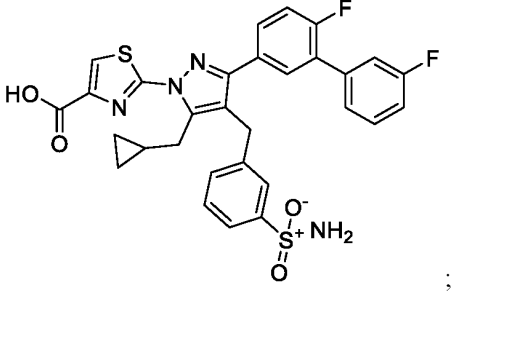
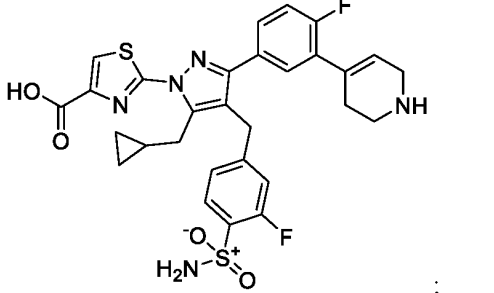
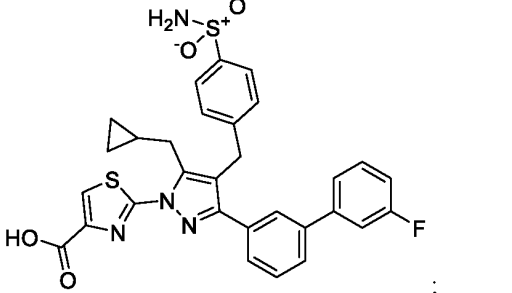
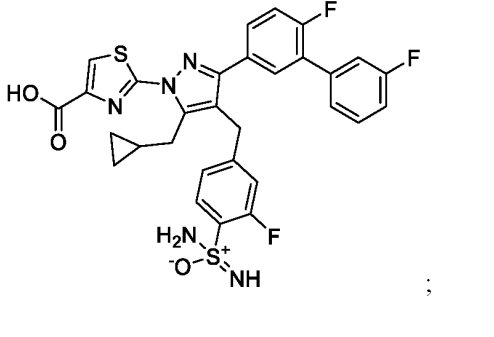
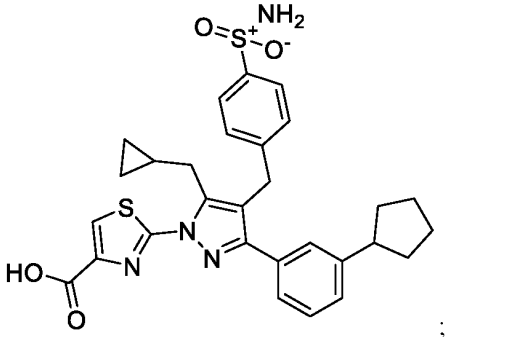
【化 2 6】

		10
341	343	
		20
345	347	
		30
349	351	
		40
353	355	

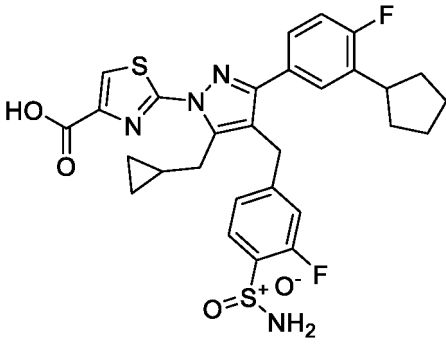
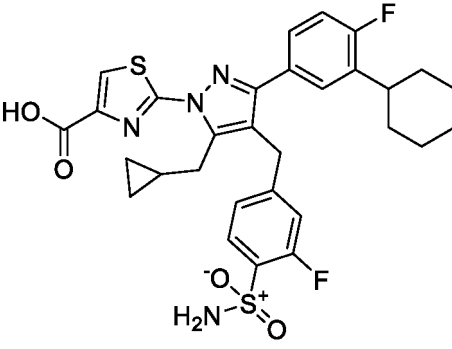
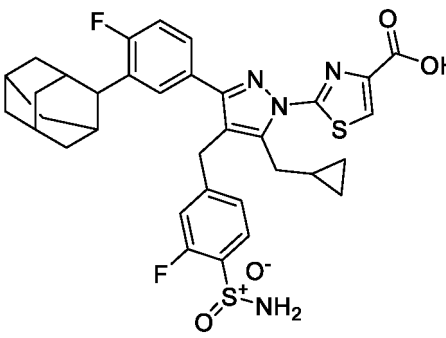
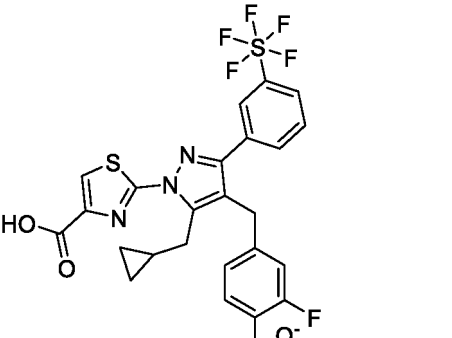
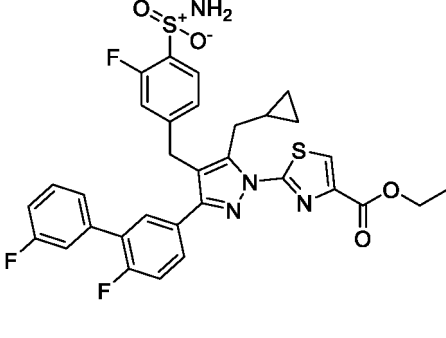
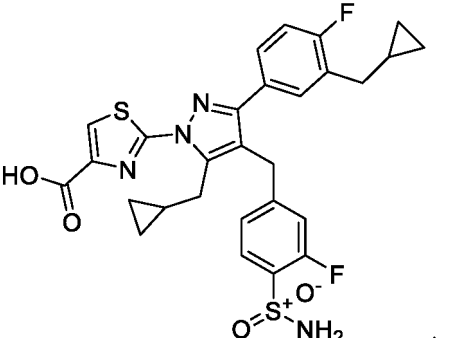
【化 2 7】

		10
357	359	
		20
361	362	
		30
363	364	

【化 2 8】

		10
365 	366 	20
367 	368 	30
369 	370 	40
371	372	

【化 2 9】

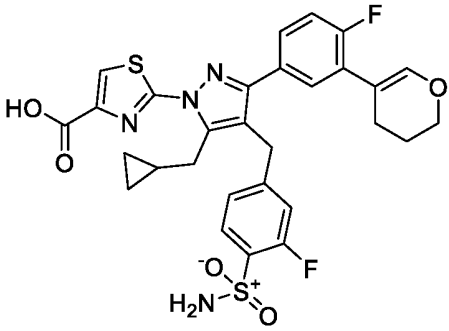
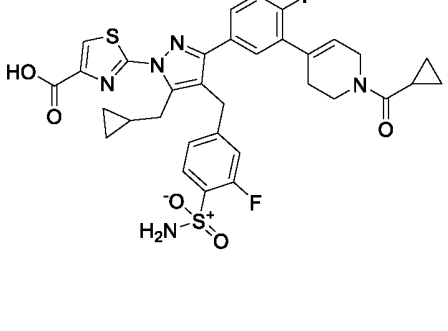
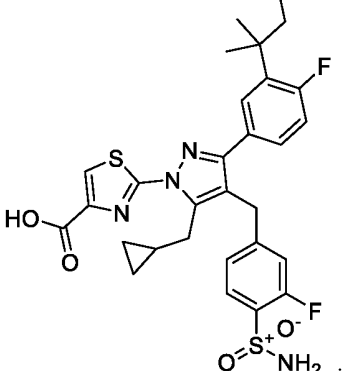
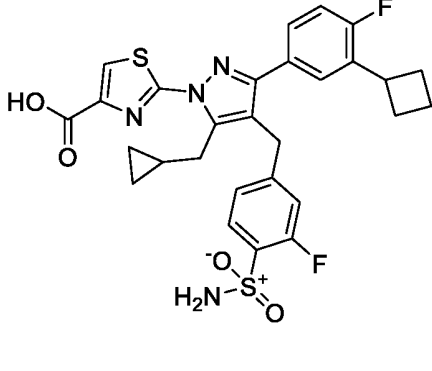
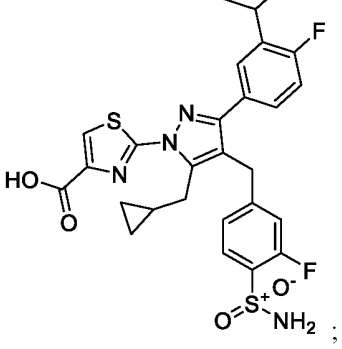
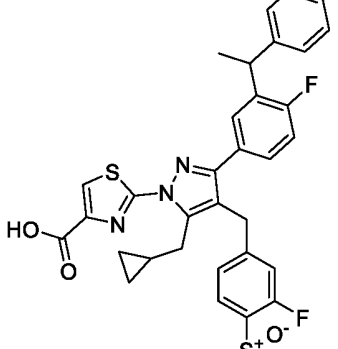
	
373	374
	
375	376
	
377	378

10

20

30

【化 3 0】

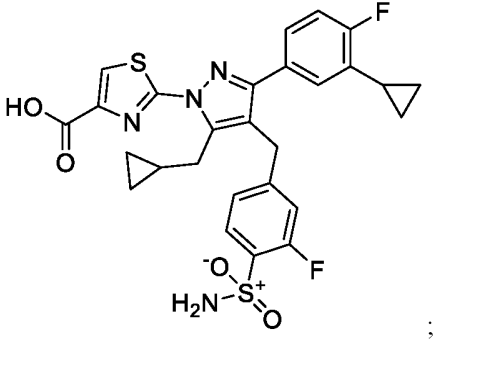
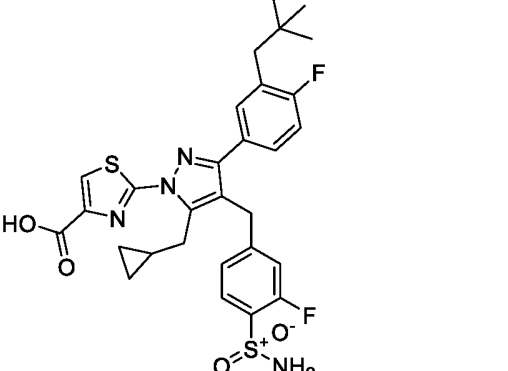
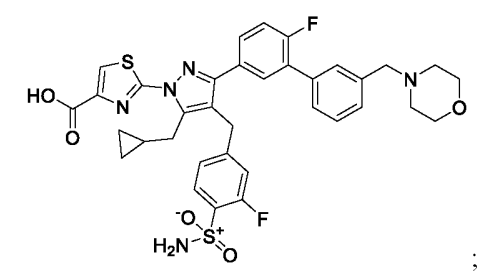
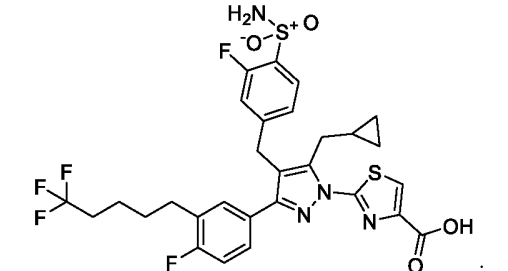
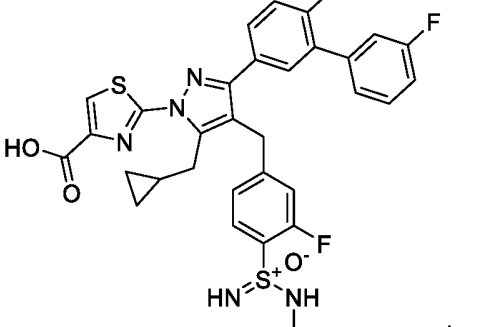
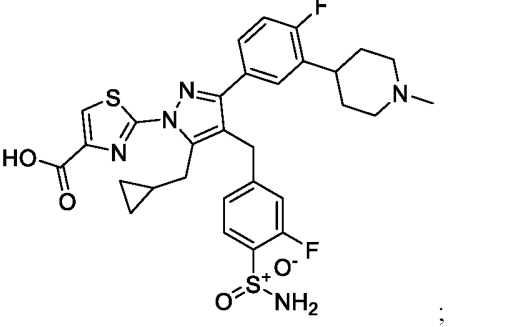
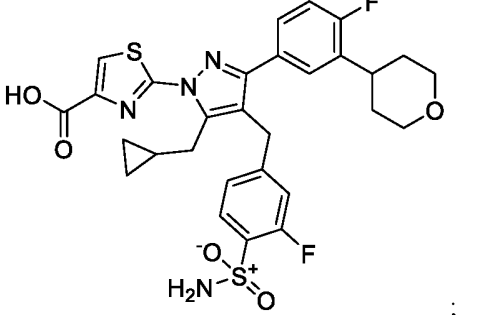
	
379	380
	
381	382
	
383	384

10

20

30

【化 3 1】

	
385	386
	
387	388
	
389	390
	
391	

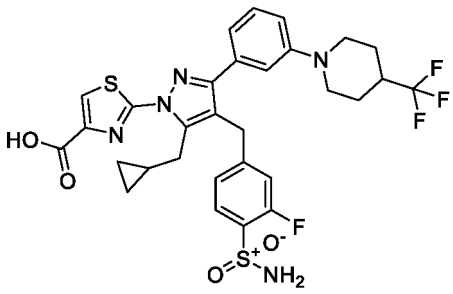
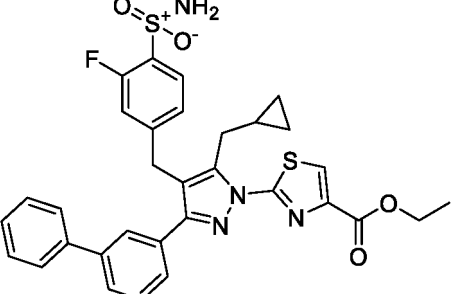
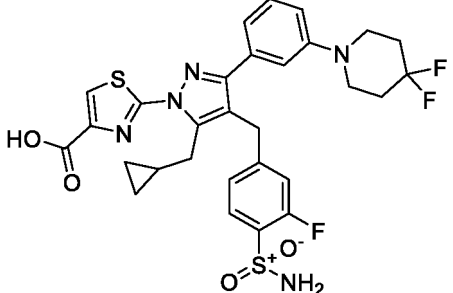
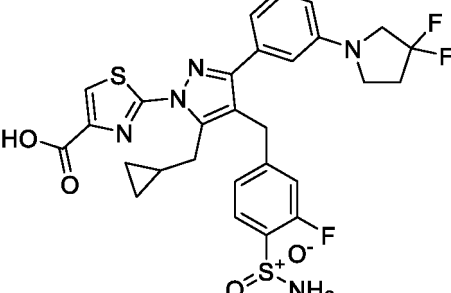
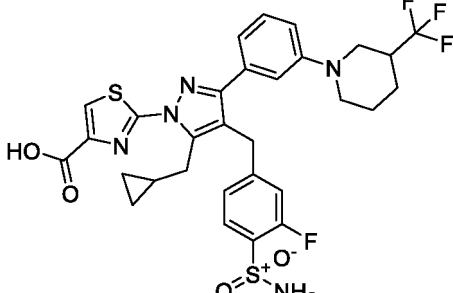
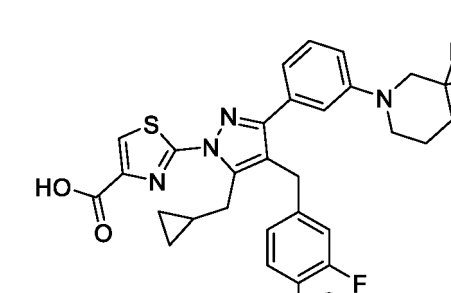
10

20

30

40

【化 3 2】

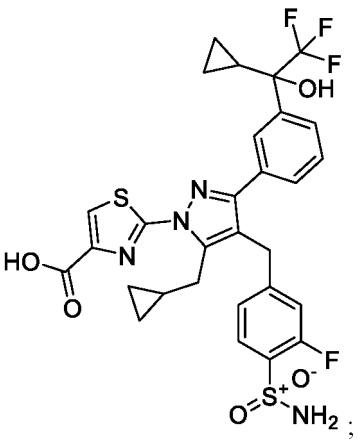
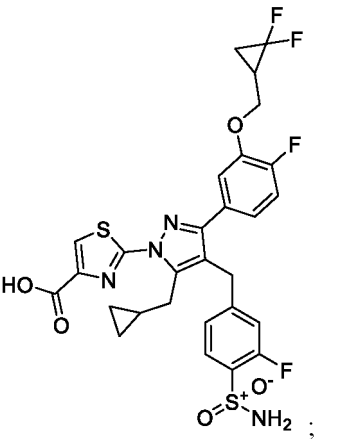
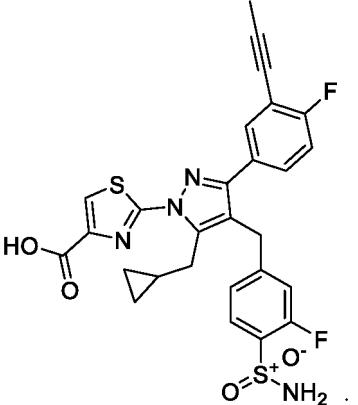
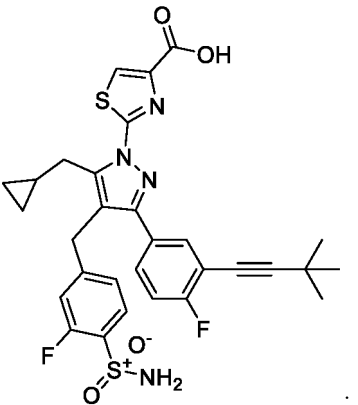
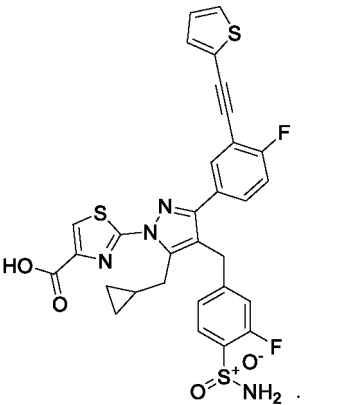
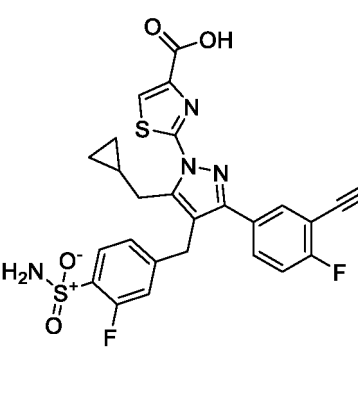
	
392	393
	
394	395
	
396	397

10

20

30

【化 3 3】

	
398	400
	
401	402
	
403	404

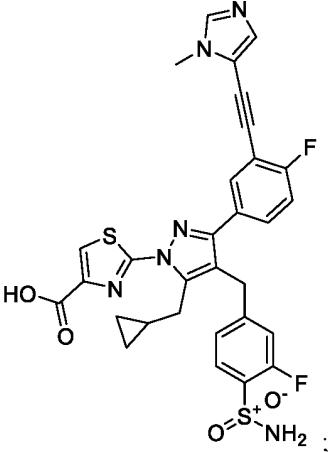
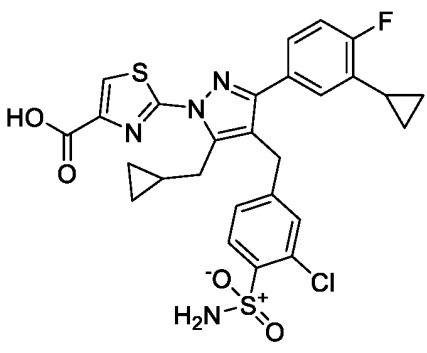
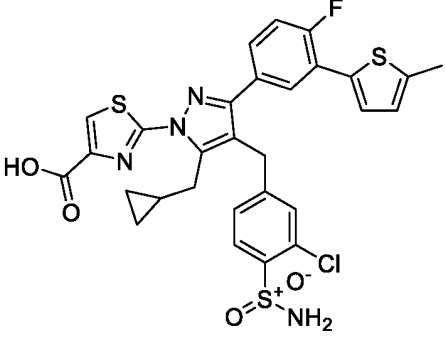
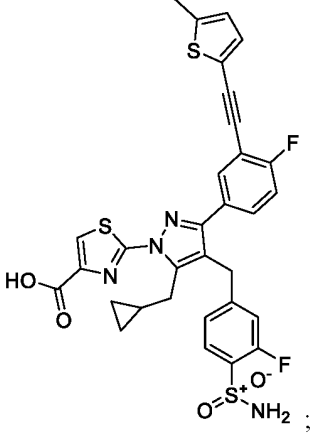
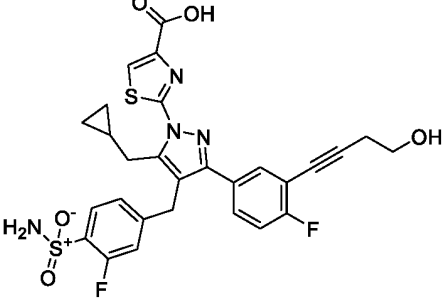
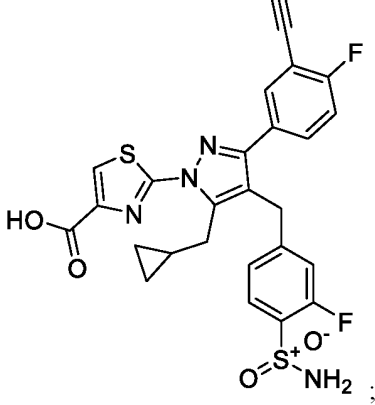
10

20

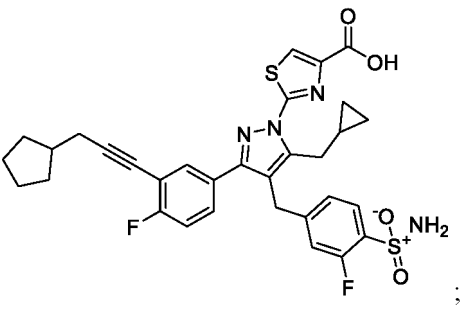
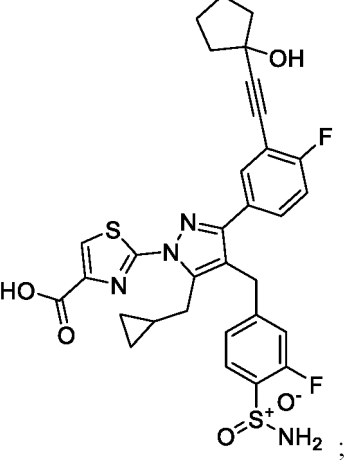
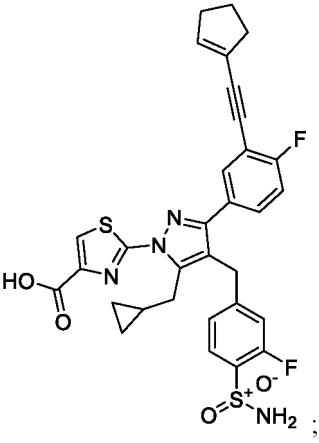
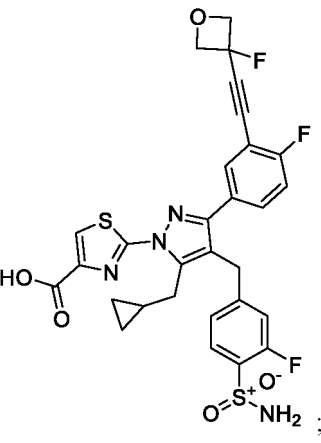
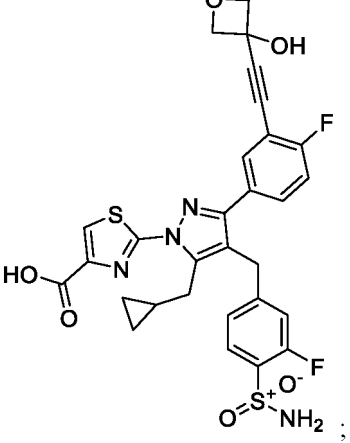
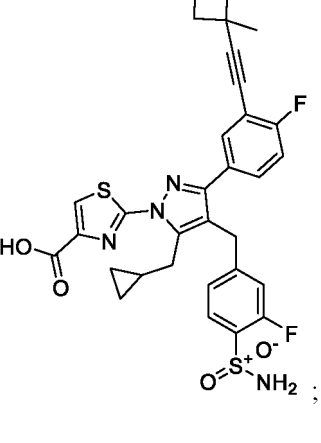
30

40

【化 3 4】

		10
405 	406 	20
407 	408 	30
409	410	40

【化 3 5】

	
411	412
	
413	414
	
415	416

10

20

30

40

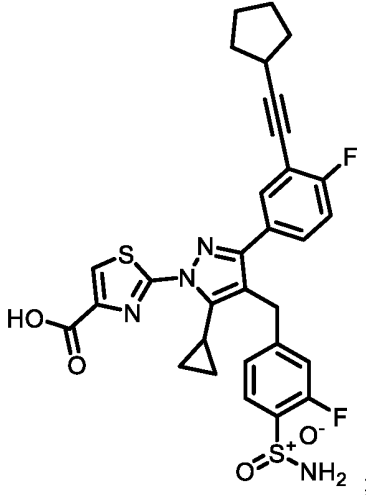
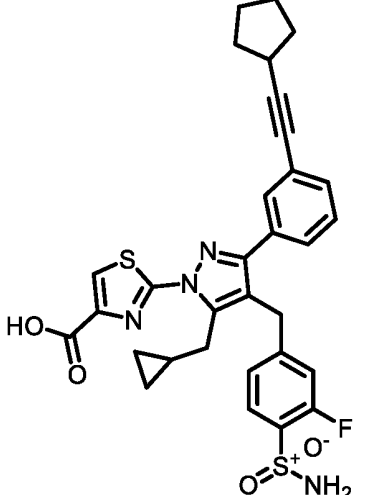
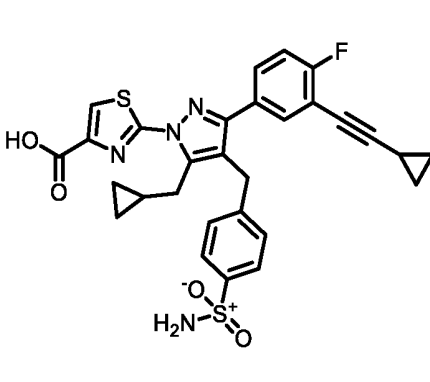
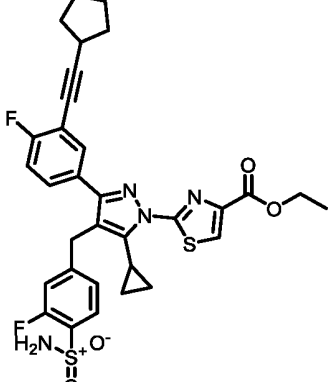
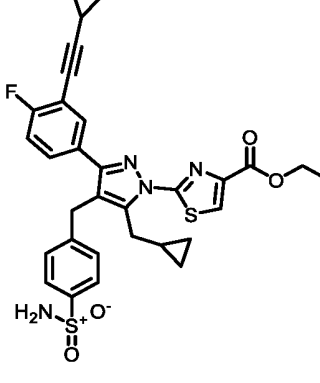
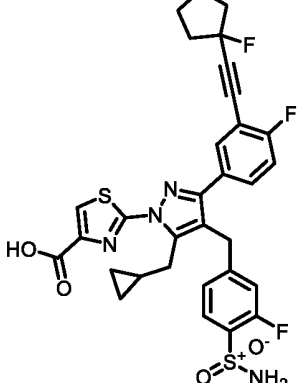
【化 3 6】

 	 	10
417	418	
 	 	20
419	420	
 	 	30
421	422	40

【化 3 7】



【化 3 8】

	
431	432
	
433	434
	
435	436

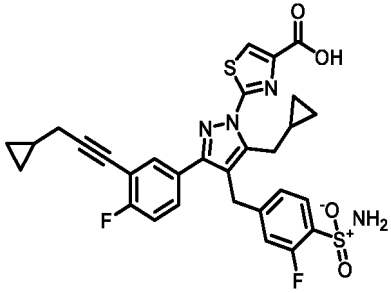
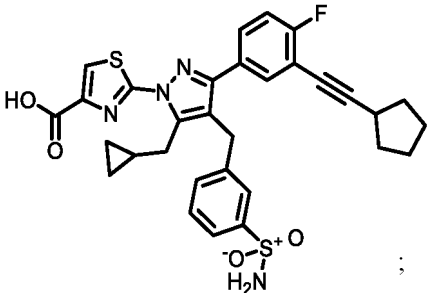
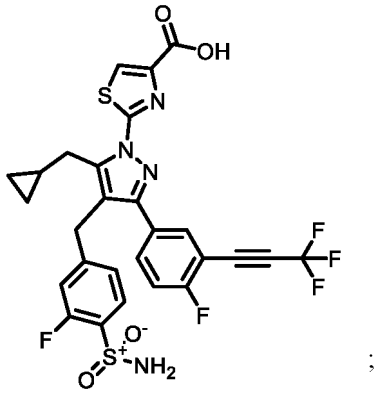
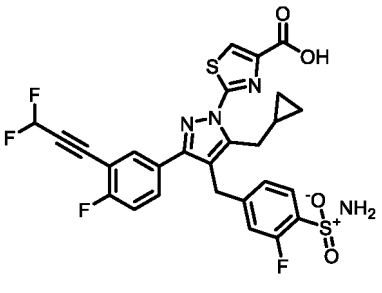
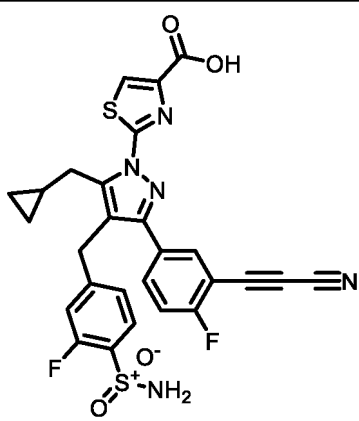
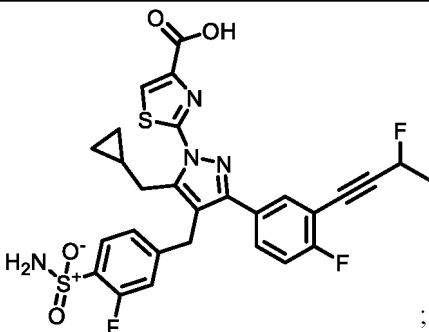
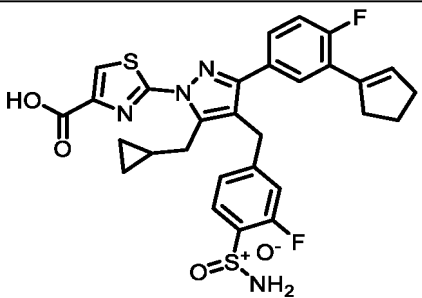
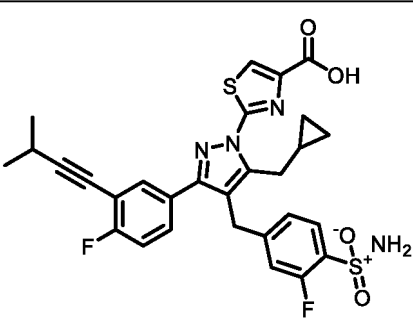
10

20

30

40

【化 3 9】

	
437	438
	
439	440
	
442	443
	
444	445

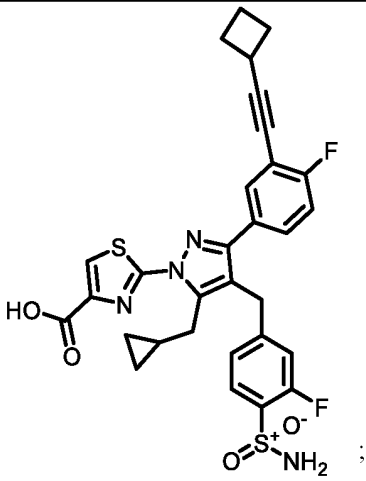
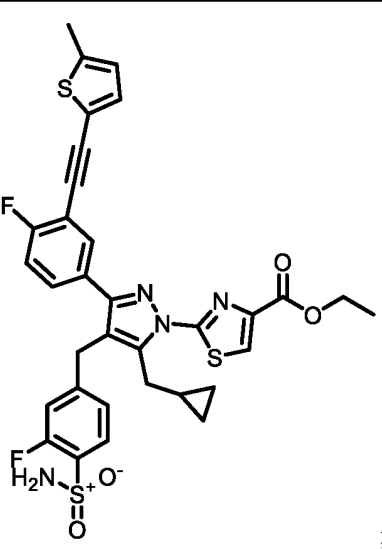
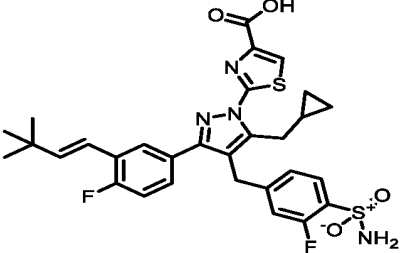
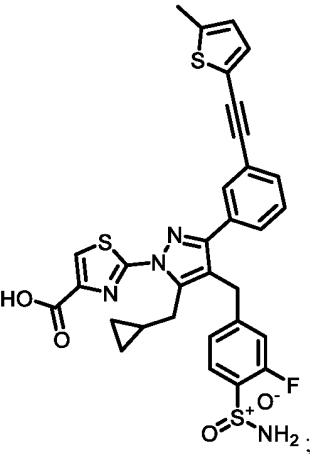
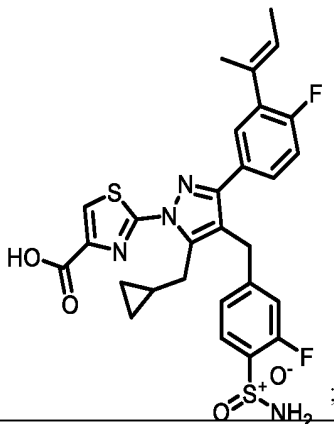
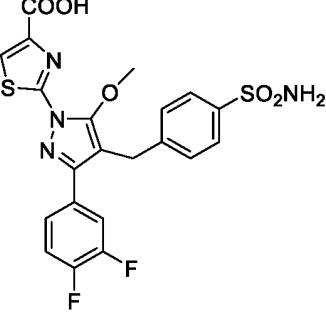
10

20

30

40

【化 4 0】

	
446	447
	
448	449
	
450	455

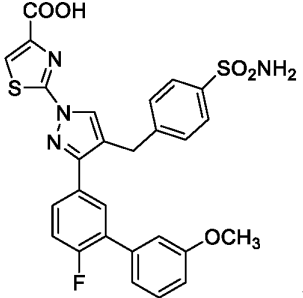
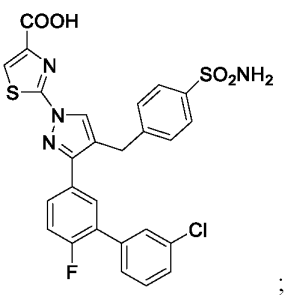
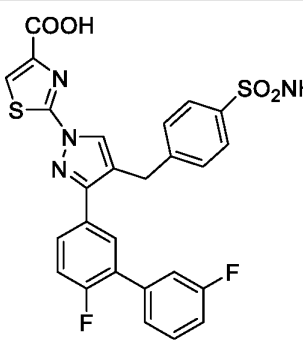
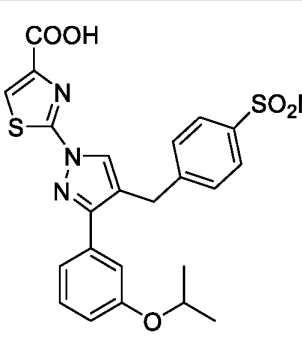
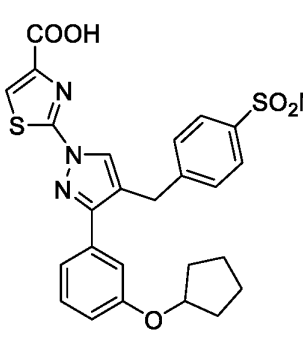
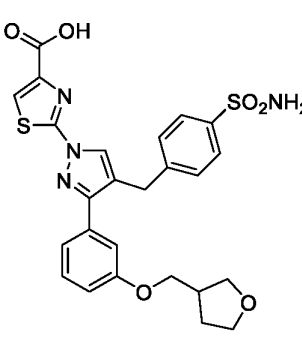
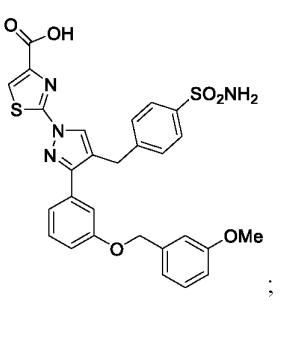
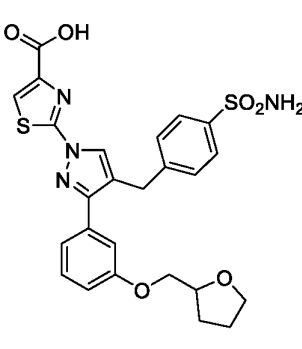
10

20

30

40

【化 4 1】

	
456	457
	
458	459
	
460	461
	
462	463

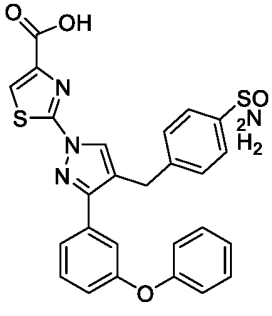
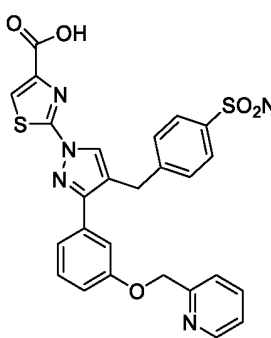
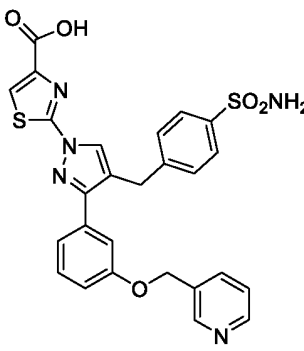
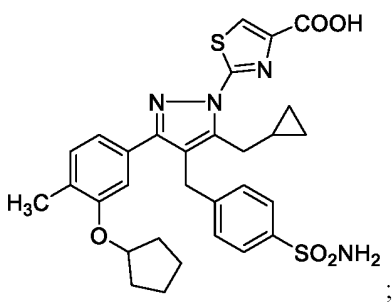
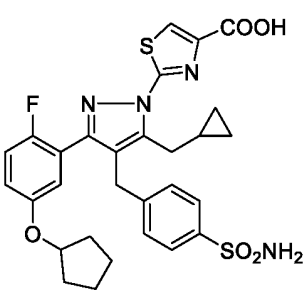
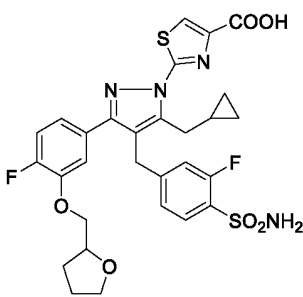
10

20

30

40

【化 4 2】

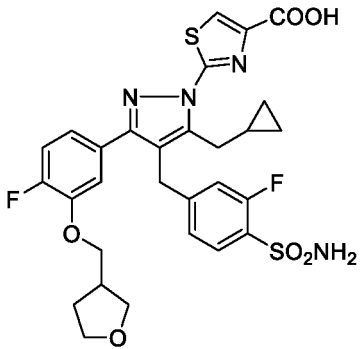
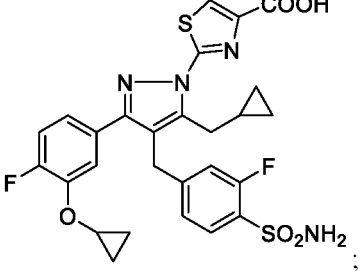
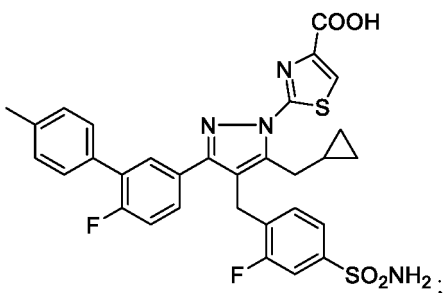
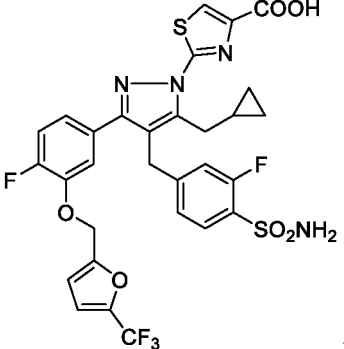
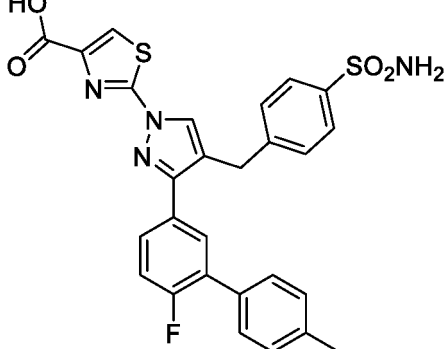
	
464	465
	
466	467
	
468	469

10

20

30

【化 4 3】

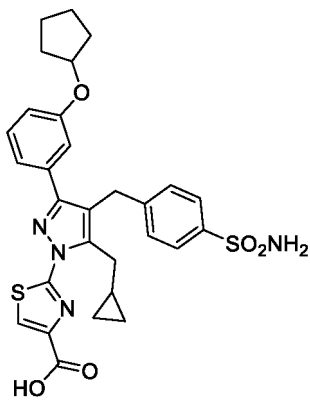
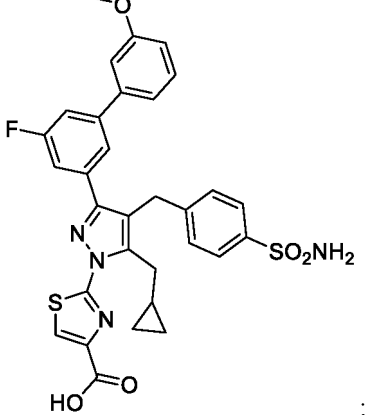
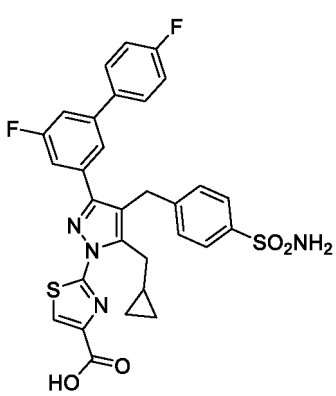
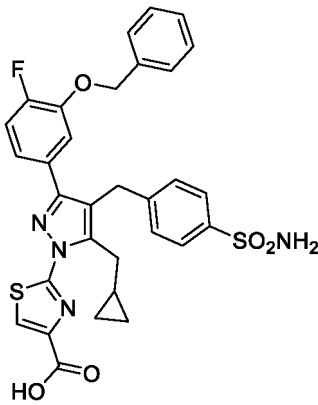
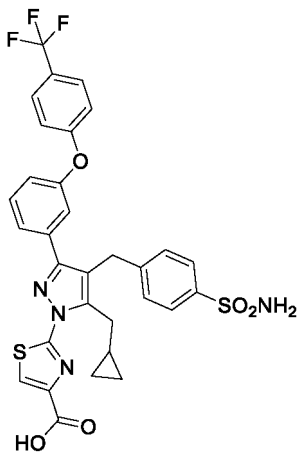
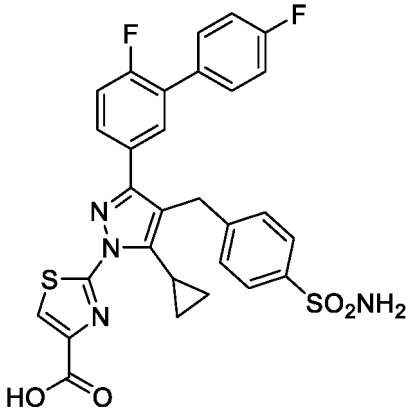
	
470	471
	
472	473
	
476	

10

20

30

【化 4 4】

	
477	478
	
479	480
	
481	482

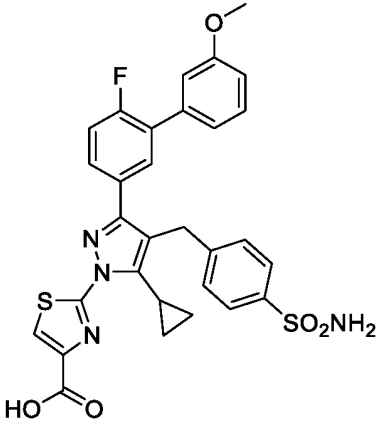
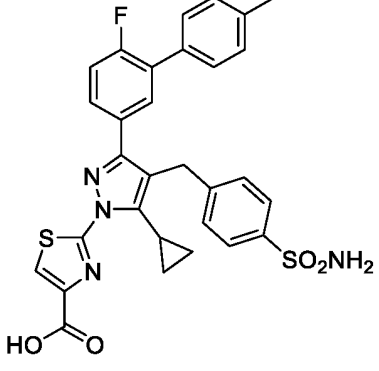
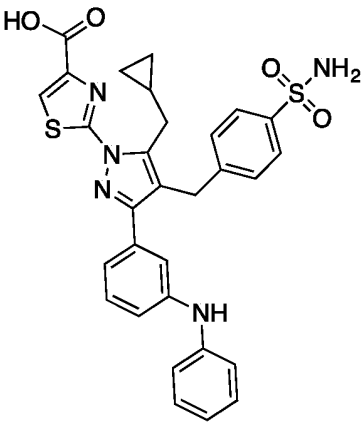
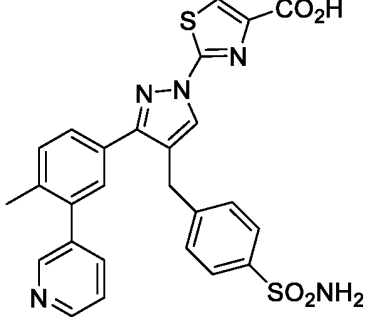
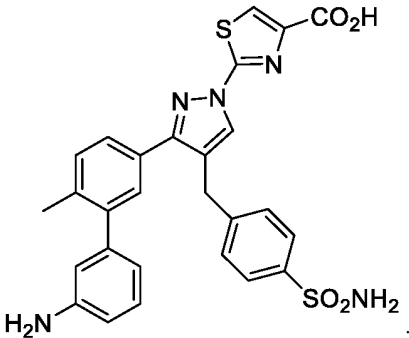
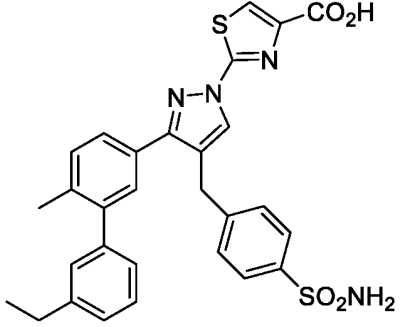
10

20

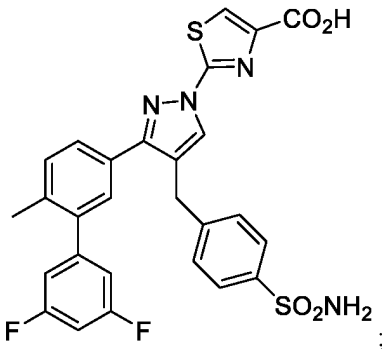
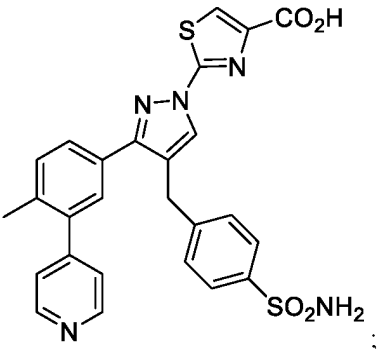
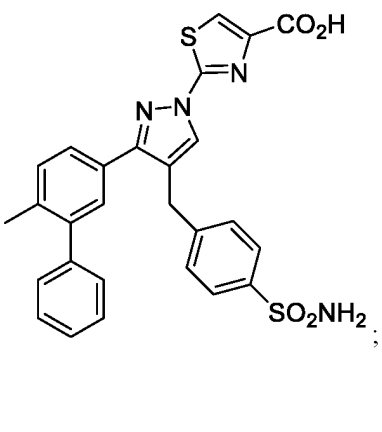
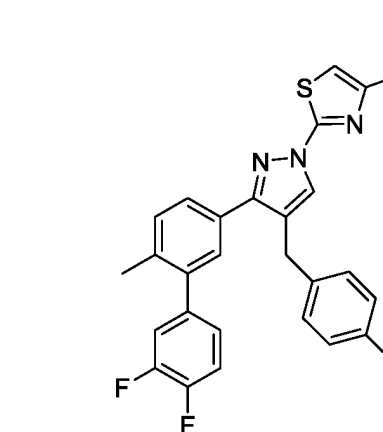
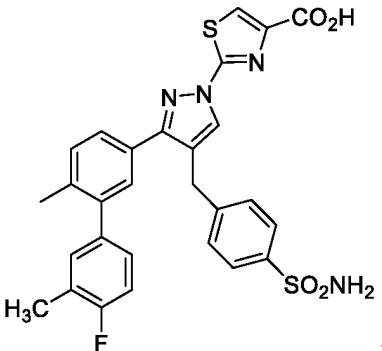
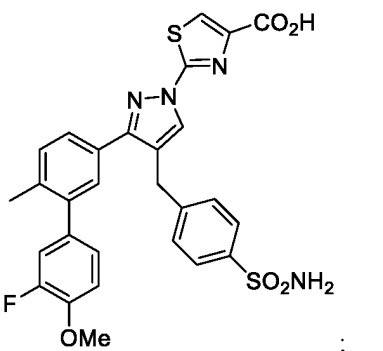
30

40

【化 4 5】

		10
483	484	
		20
485	486	
		30
487	488	40

【化 4 6】

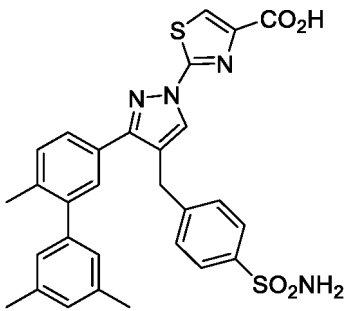
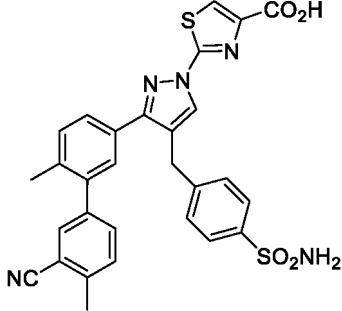
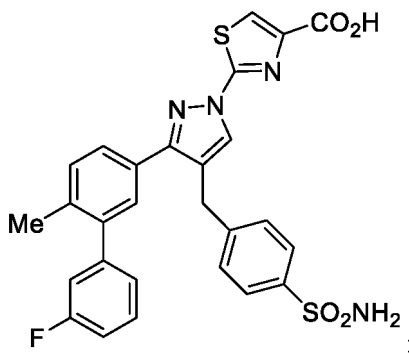
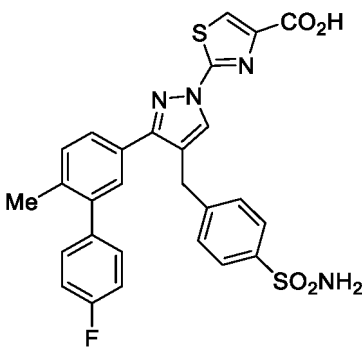
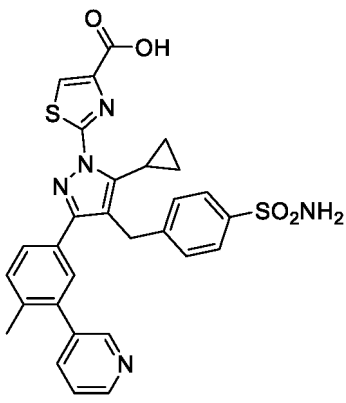
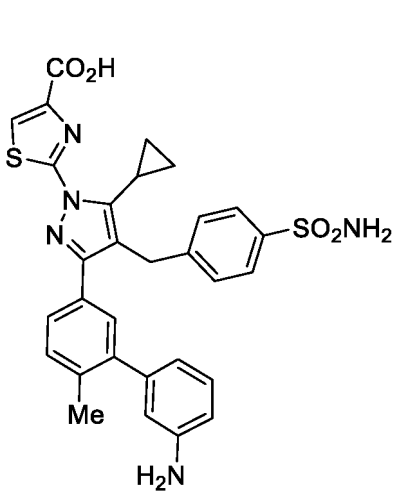
	
489	490
	
491	492
	
493	494

10

20

30

【化 4 7】

	
495	496
	
497	498
	
499	500

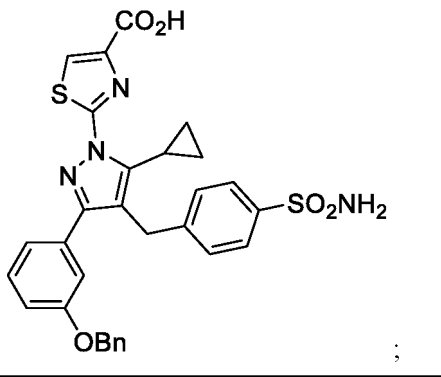
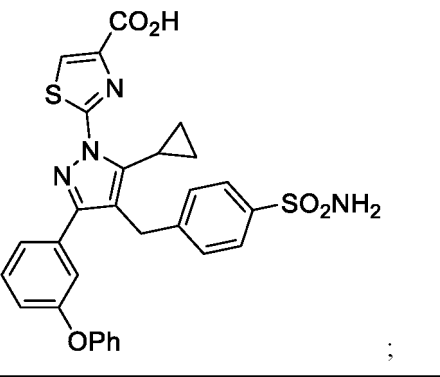
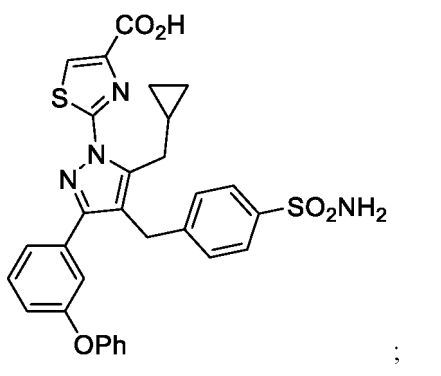
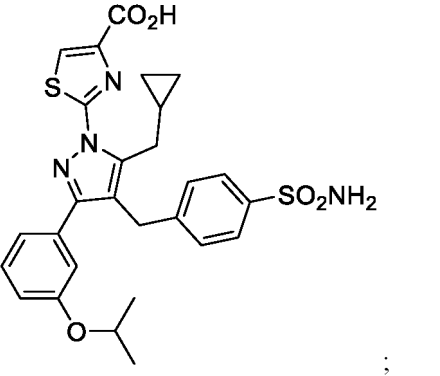
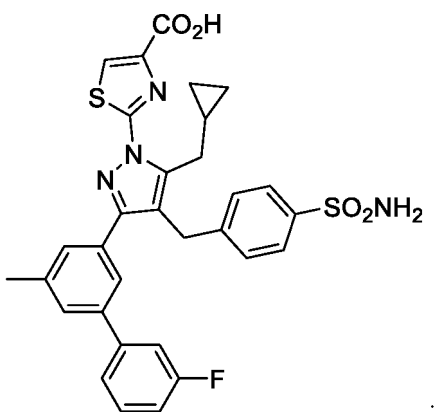
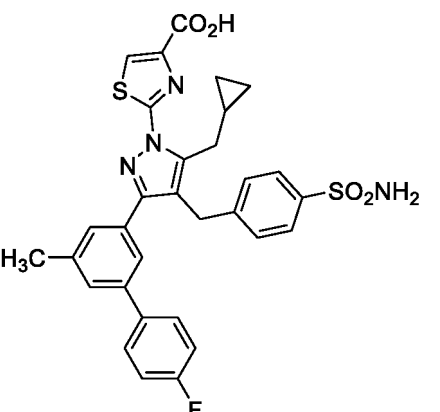
10

20

30

40

【化 4 8】

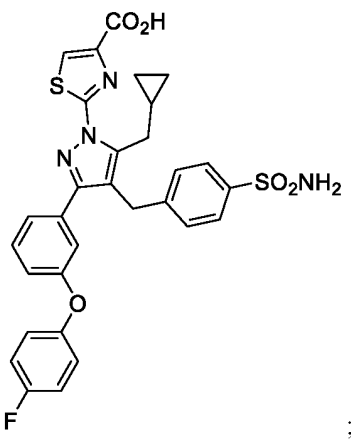
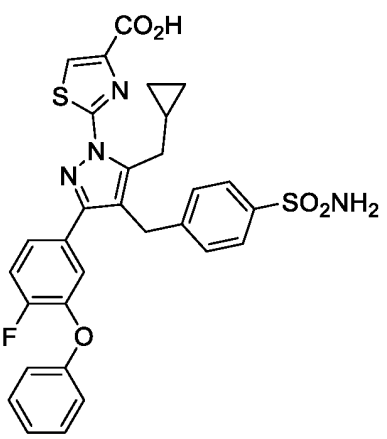
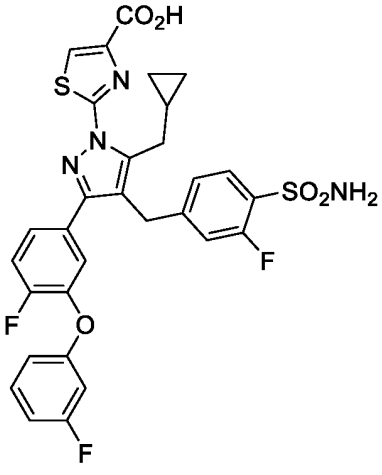
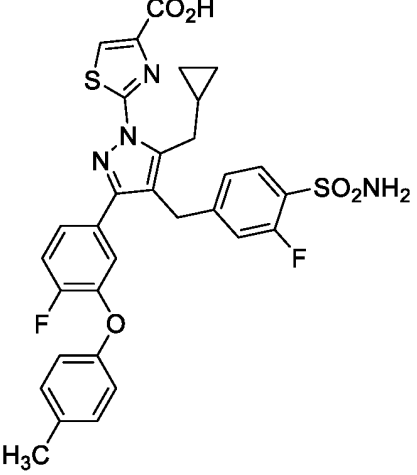
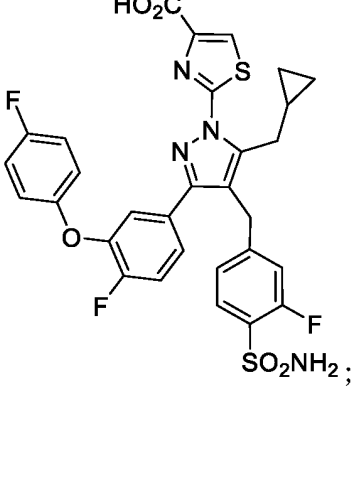
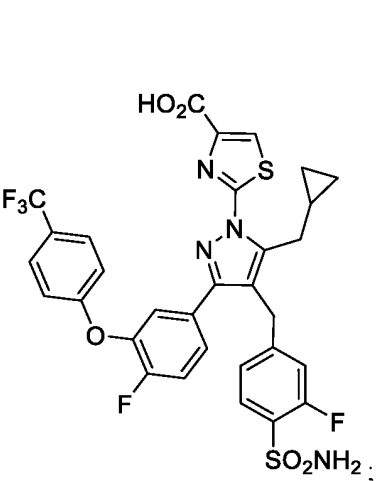
 ;	 ;
501	502
 ;	 ;
503	504
 ;	 ;
505	506

10

20

30

【化 4 9】

	
507	508
	
509	510
	
511	512

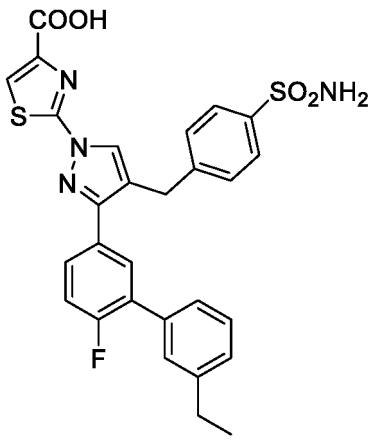
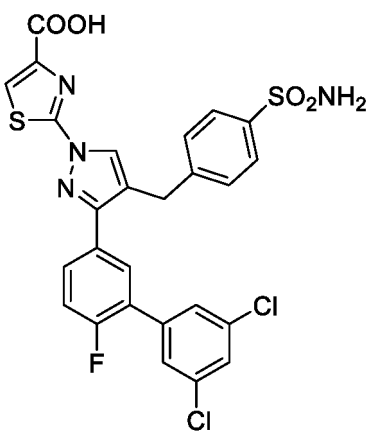
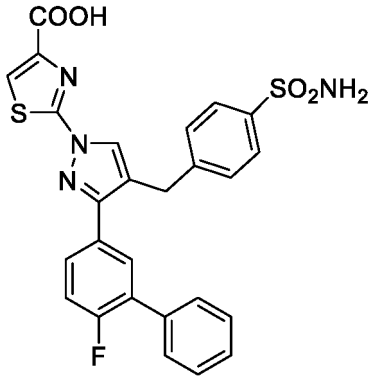
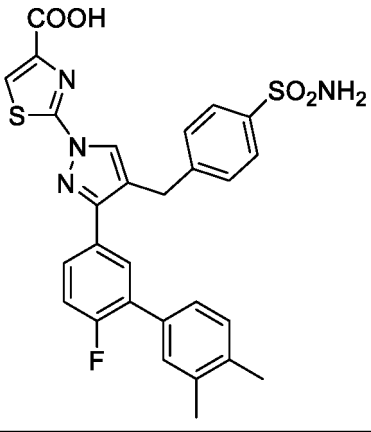
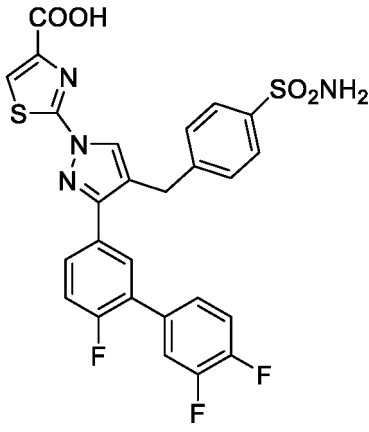
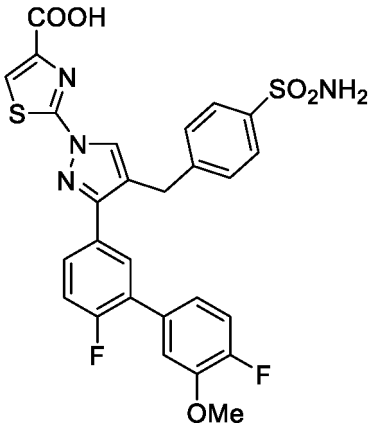
10

20

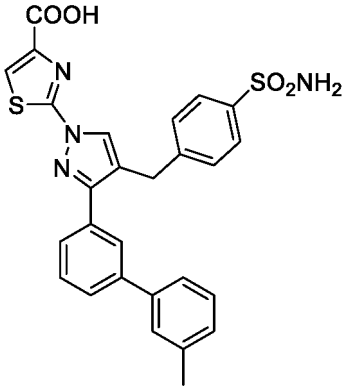
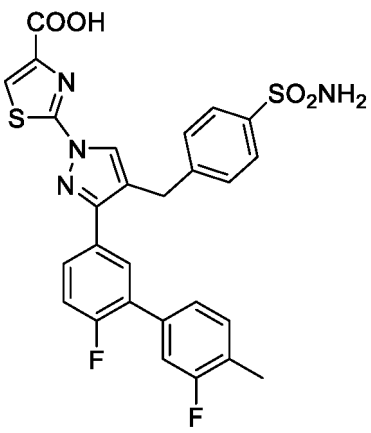
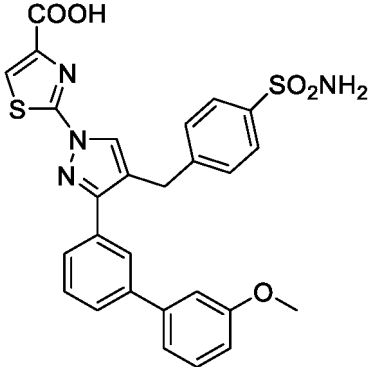
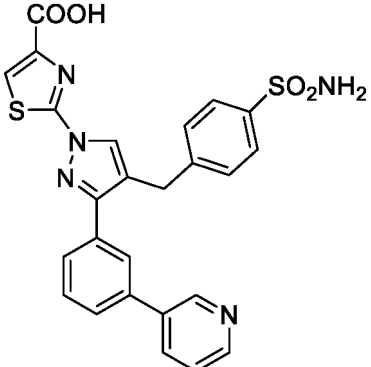
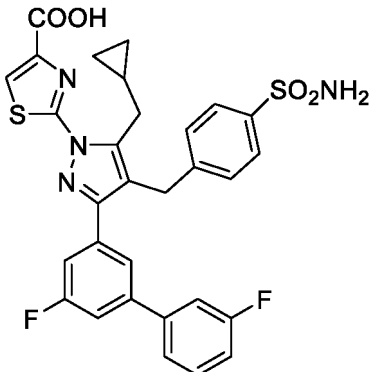
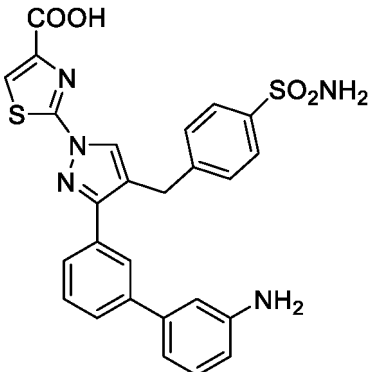
30

40

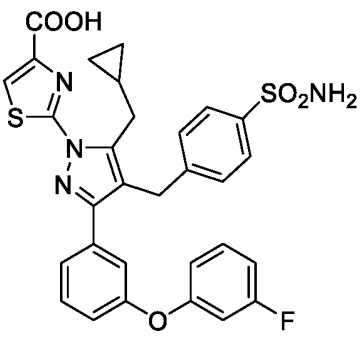
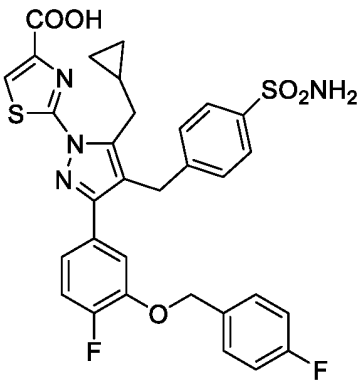
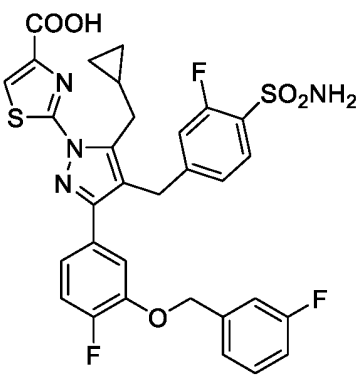
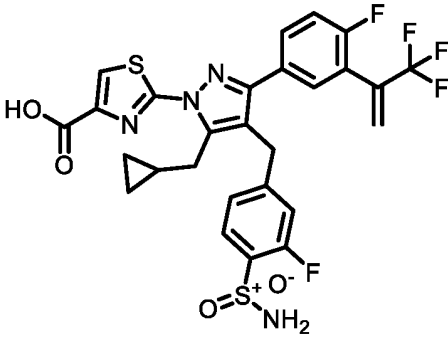
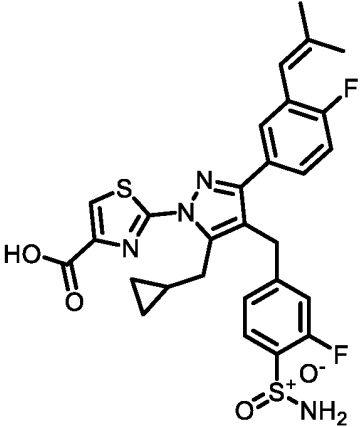
【化 5 0】

 ;	 ;	10
513	514	
 ;	 ;	20
515	516	
 ;	 ;	30 40
517	518	

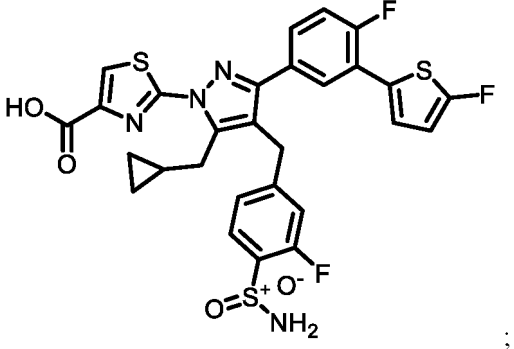
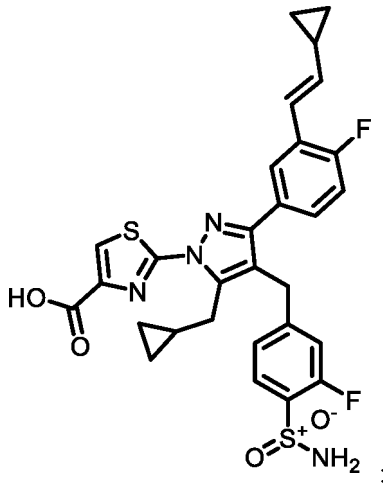
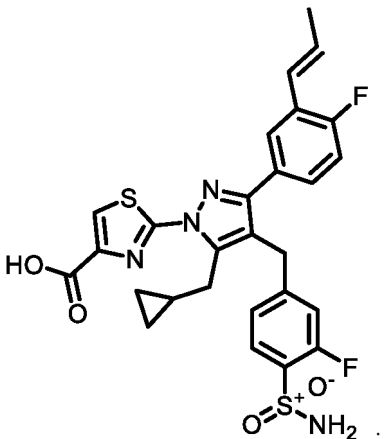
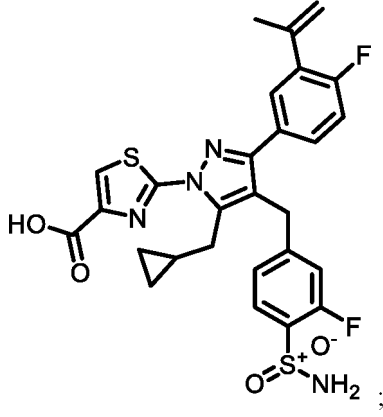
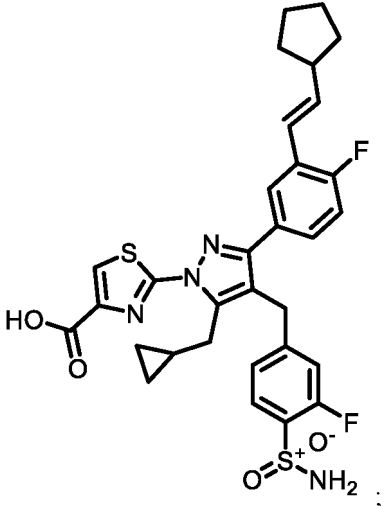
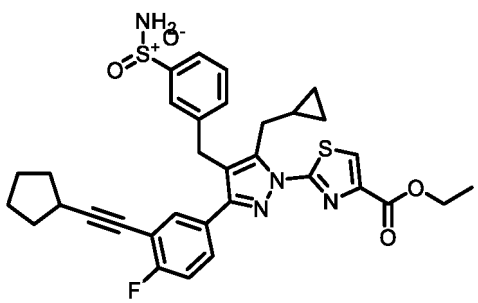
【化 5 1】

		10
519	520	
		20
521	522	
		30
523	524	40

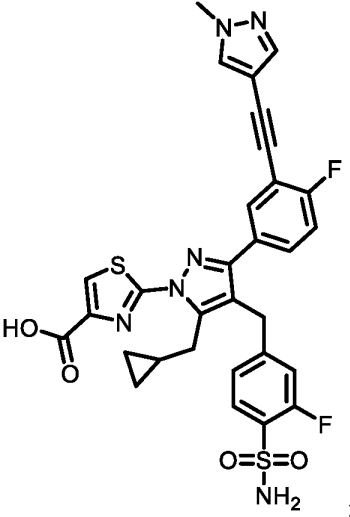
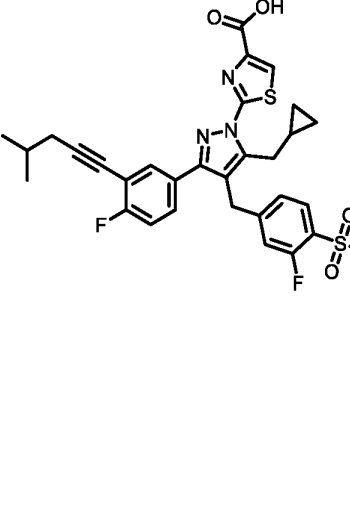
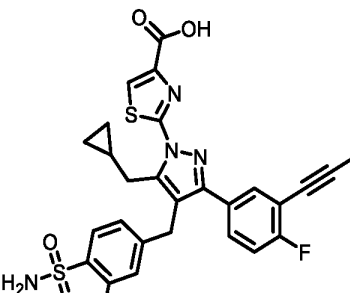
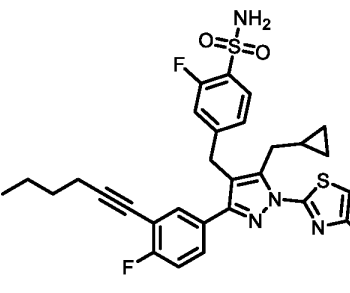
【化 5 2】

		10
526	527	
		20
528	529	
		30
530		40

【化 5 3】

		10
531	532	
		20
533	534	30
		40
535	536	

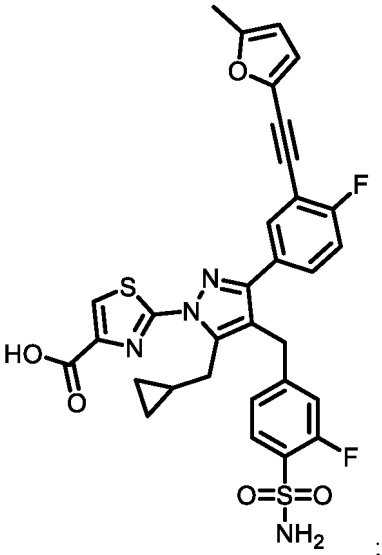
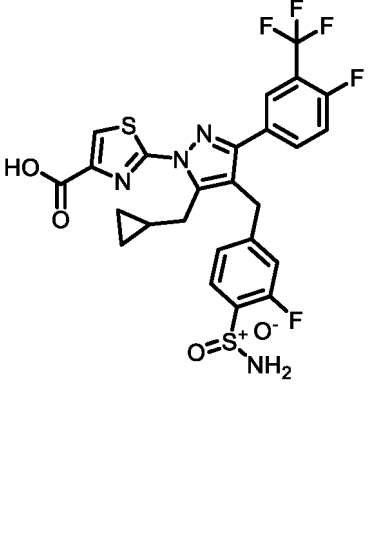
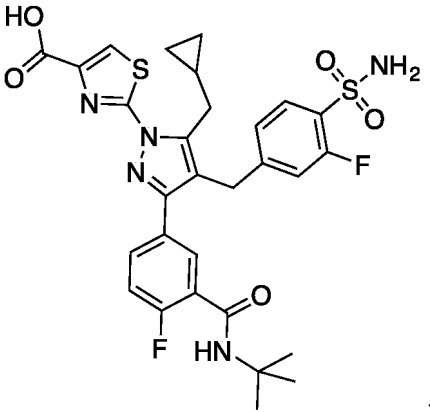
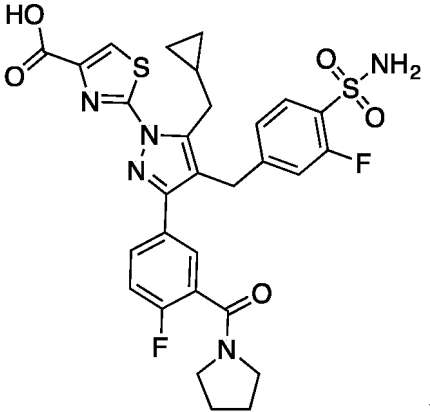
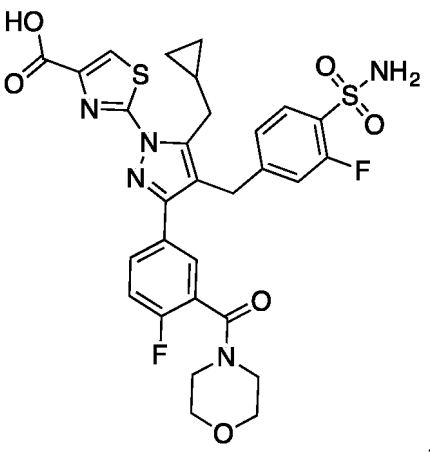
【化 5 4】

	
537	538
	
539	540

10

20

【化 5 5】

	
541	542
	
543	545
	
546	

【請求項 1 1】

請求項 1 ～ 1 0 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

10

20

30

40

50

抗がん剤に耐性のあるがん細胞を有する患者を処置する方法に用いられる、請求項1～10のいずれかに記載の化合物、または請求項11に記載の組成物であって、

前記方法において、前記化合物または前記組成物と、前記抗がん剤とが、前記患者に投与され、前記化合物が、前記抗がん剤にがん細胞を再感作させる、化合物または組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

この出願は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、2014年12月29日に提出された米国仮特許出願第62/097,226号の優先権及び利益を主張する。

10

【背景技術】

【0002】

がん細胞代謝に関与する酵素を標的とする因子は、正常組織よりもがん組織を優先的に標的とする可能性に鑑みて魅力的な治療経路を付与する。正常組織は、酸素供給が少ないときのみ解糖を典型的には使用するが、がん組織は、酸素供給レベルに関わらず、好氣的解糖に大きく依存する。この特性は、ワールブルク効果として知られている(Vander Heiden et al., Science, 2009, 324(5930):1029-1033)。乳酸脱水素酵素(LDH)は、ピルビン酸が乳酸に変換される、解糖の最終ステップに関与する。TCA(トリカルボン酸)サイクルに入るピルビン酸の割合の減少及び同時に起こる乳酸産生の増加は、腫瘍の成長及び生存に極めて重要である。LDH、LDHA及びLDHBの2つの異なるサブユニットがあるが、いずれのサブユニットも、同じ活性点を有しており、ピルビン酸の乳酸への変換を触媒する。がん患者においては、血清総乳酸脱水素酵素(LDH5、LDHAサブユニットのテトラマー；解糖に関与する主要なLDHアイソザイム)レベルがしばしば増加され、LDHAの遺伝子が上方調節される。腫瘍細胞は、次いで、エネルギー源として乳酸を代謝し得る。LDHの阻害により、代償機構としてミトコンドリア呼吸の刺激が生じる。LDH阻害は、細胞がグルコースを効果的に代謝して腫瘍細胞増殖及び腫瘍成長を低減する能力を低減することが予期される。そのため、LDH活性を阻害する化合物は、抗がん治療法を進展させる可能性を有している。

20

【0003】

LDHA阻害剤は、以前から知られている。例えば、ゴシポールは、LDHA及び乳酸脱水素酵素B(LDHB)の K_i がそれぞれ1.9及び1.4 μ Mである、NADHの結合を阻害するLDHの非選択的阻害剤である(Doherty et al., J. Clin. Invest., 2013, 123(9):3685-3692)。Billiardら(Cancer and Metabolism, 2013, 1(19):1-17)は、3-(3-カルバモイル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸のある特定の誘導体が、LDHの強力阻害剤であり、LDHB阻害よりもLDHA阻害に10～80倍選択的であったことを報告している。しかし、該阻害剤のインビボバイオアベイラビリティは不十分であることが分かった。

30

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Vander Heidenら, Science, 2009, 324(5930):1029-1033

【非特許文献2】Dohertyら, J. Clin. Invest., 2013, 123(9):3685-3692

【非特許文献3】Billiardら, Cancer and Metabolism, 2013, 1(19):1-17

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

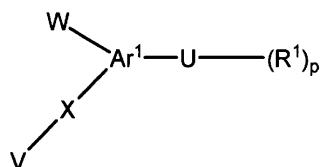
上記に鑑みて、がんの処置に関して効力、選択性、及び／またはバイオアベイラビリティが改善された新規のLDH阻害剤の提供が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、式(I)

【化1】



(I)

(式中、Ar¹、R¹、U、V、W、X及びpは、本明細書に記載されている通りである)の化合物を提供する。式(I)によって定義される化合物は、乳酸脱水素酵素A(LDHA)及び／または乳酸脱水素酵素B(LDHB)活性を阻害するのに有効であり、これにより、がんを処置するのに有効な化合物を作製することが見出された。また、LDHA及び／またはLDHBの阻害剤は、突発性肺線維症を含めた線維症を処置するのに有用であることも見出された。式(I)の化合物は、他の脱水素酵素(例えば、GAPDH及びPHGDH)と比較して、LDHA及び／もしくはLDHBに選択性であり、かつ／または抗がん剤に望ましい溶解性、浸透性、及び／もしくは薬物動態プロファイル(例えば、ADME)を有する傾向があるため、がんを処置するのに望ましいことが想定される。

【0007】

そのため、本開示は、患者におけるがんを処置する方法であって、患者に、有効量の式(I)の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、上記方法をさらに提供する。

【0008】

別の実施形態において、本開示は、患者における突発性肺線維症を含めた線維症を処置する方法であって、患者に、有効量の式(I)の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、上記方法を提供する。

【0009】

また、抗がん剤に耐性のあるがん細胞を有する患者を処置する方法であって、患者に、有効量の式(I)の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩及び抗がん剤を投与することを含み、これにより、化合物、そのプロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩が、抗がん剤に対してがん細胞を再感作させる、上記方法も提供する。

【0010】

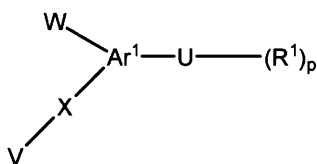
本発明は、細胞において乳酸脱水素酵素A(LDHA)及び／または乳酸脱水素酵素B活性を阻害する方法であって、式(I)の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を細胞に投与することを含む、上記方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、式(I)

【化2】



(I)

(式中、

Ar^1 は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する少なくとも 1 つの 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールを含む場合により置換されている部位であり；

U は、アリール、 $-\text{C}(\text{O})$ アリール、 Het 、または $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ であり、これらの各々が場合により置換されており、ここで、 Het は、少なくとも 2 つの二重結合ならびに窒素、酸素及び硫黄から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキルを含む単環式または二環式部位であり；

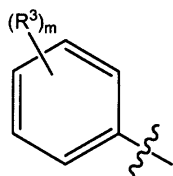
R^1 は、ハロ、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{ヒドロカルビル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})$ (N 、 O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})$ (N 、 O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{Me}$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ から独立して選ばれ、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

R^2 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{ヒドロカルビル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{ヒドロカルビル})$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_6\sim\text{C}_{12}\text{アリール}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_6\sim\text{C}_{12}\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})$ (N 、 O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})$ (N 、 O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{Me}$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ から独立して選ばれ、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

V は、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、これらの各々が、 $-(\text{R}^2)_n$ で置換されており、ここで、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の単環式部位であり；

W は、 $-(\text{R}^3)_m$ または

【化 3】



であり；

R^2 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{ヒドロカルビル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{ヒドロカルビル})$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_3\sim\text{C}_8\text{シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_6\sim\text{C}_{12}\text{アリール}$ 、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})\text{C}_6\sim\text{C}_{12}\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})$ (N 、 O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{ヒドロカルビル})$ (N 、 O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^4$ から独立して選

ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；

R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；あるいは

W がフェニルであるとき、2 つの R^3 部位、及びこれらが結合しているフェニル基が、少なくとも 1 つのさらなる R^3 部位で場合により置換されているナフチル基を形成し；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、ここで、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成しており；

X は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CR^8NR^5-$ 、 $-NR^5CR^8-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；

m、n 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または 1～5 の整数であり；

p は、0、1 または 2 であるが、

ただし、

Ar^1 がキノリニルであるとき、U はピリミジニルではなく；

Ar^1-U が 2-(1H-インドール-1-イル)チアゾリルであるとき、インドリル基の 3 位の X は、結合もしくは $-CH_2-$ ではなく、またはインドリル基の 3 位の W がフェニルではなく、またはインドリル基の 3 位の R^3 がベンジルではなく；

Ar^1-U が 2-(1H-ピラゾール-1-イル)チアゾリルであるとき、ピラゾリル基の 3 位の W は、4-トリフルオロメチルフェニルもしくは 4-ニトロフェニルではなく、またはピラゾリル基の 4 位の X は、結合ではない)

10

20

30

40

50

の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0012】

態様において、 Ar^1 は、インドリル、ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、キノリニル、インダゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル、チオフラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、またはピリミジニルであり、これらの各々が場合により置換されている。 Ar^1 が置換されているとき、同じまたは異なる 1～3 つの置換基（例えば、1、2 または 3 つの置換基）があり得る。好適な置換基として、例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、シアノアルキル、 $-NO_2$ 、 $-CO_2 R^4$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5(SO_2)R^4$ 、 $-NR^5 C(O)R^4$ 、 $-NR^7 C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-SO_2 NR^5 R^6$ 、 $-SO_2 R^4$ 、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクロアルキルが挙げられる。

10

【0013】

ある特定の化合物において、 Ar^1 は、ピラゾリル、インドリル、またはピロロ [2, 3-b] ピリジニルであり、これらの各々が場合により置換されている。例えば、 Ar^1 は、置換基、例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、シアノアルキル、 $-NO_2$ 、 $-CO_2 R^4$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5(SO_2)R^4$ 、 $-NR^5 C(O)R^4$ 、 $-NR^7 C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-SO_2 NR^5 R^6$ 、 $-SO_2 R^4$ 、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換されているピラゾリルまたはインドリルであり得る。ピラゾリルは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、シクロプロピル、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C \equiv C$ -シクロプロピル、 $-OH$ 、 $-CO_2 H$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 CF_3 、 Cl 、 F 、 I 、 $-CN$ 、 $-CH_2 CN$ 、 NH_2 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH$ -ピリジニル、 $-CH_2$ -テトラゾリル、フェニル、ベンジル、または $-SO_2 Me$ で置換されていてよい。

20

30

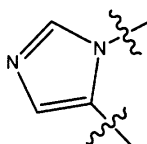
【0014】

上記実施形態のいずれかにおいて、 U は、フェニル、 $-C(O)$ フェニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル、チオフラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、または 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルであり、これらの各々が場合により置換されている。

【0015】

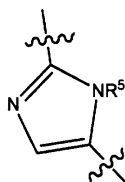
他の態様において、 U は、 Het または $-C(O)Het$ であり、 Het は

【化 4】



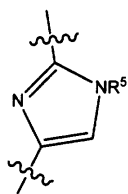
40

【化 5】

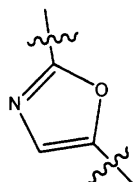


50

【化 6】

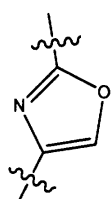


【化 7】



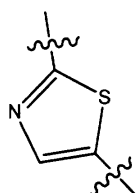
10

【化 8】

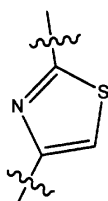


20

【化 9】

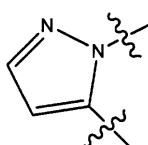


【化 10】



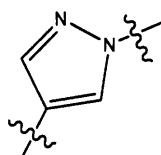
30

【化 11】

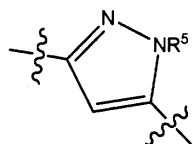


40

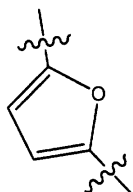
【化 12】



【化 1 3】

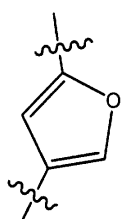


【化 1 4】



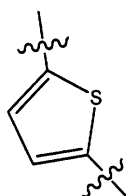
10

【化 1 5】

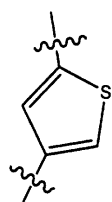


20

【化 1 6】

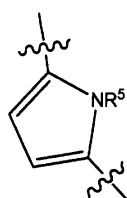


【化 1 7】



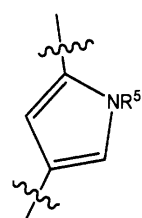
30

【化 1 8】

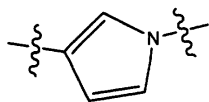


40

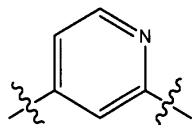
【化 1 9】



【化 2 0】

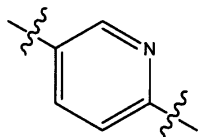


【化 2 1】

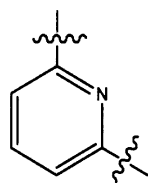


10

【化 2 2】

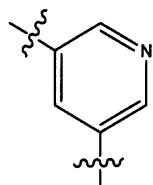


【化 2 3】

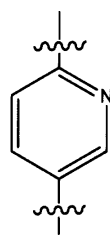


20

【化 2 4】

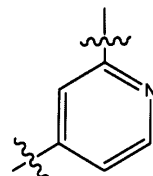


【化 2 5】



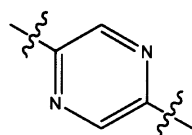
30

【化 2 6】

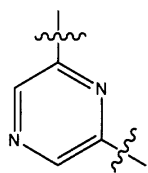


40

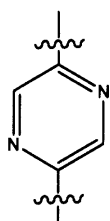
【化 2 7】



【化 2 8】

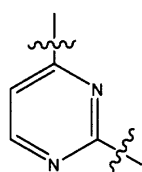


【化 2 9】

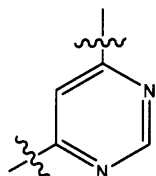


10

【化 3 0】

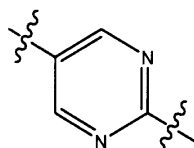


【化 3 1】



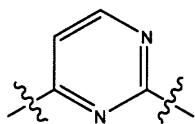
20

【化 3 2】

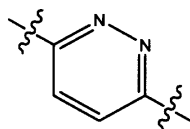


30

【化 3 3】

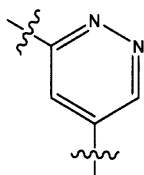


【化 3 4】

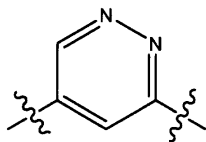


40

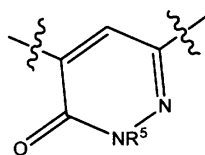
【化 3 5】



【化 3 6】



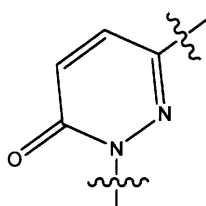
【化 3 7】



10

または

【化 3 8】



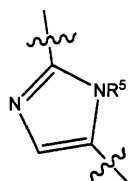
20

であり、ここで、 R^5 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、これら Het 部位の各々が、場合により置換されており、各結合点が、 Ar^1 または R^1 のいずれかであり得る。

【0016】

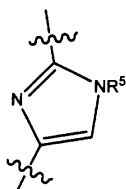
実施形態において、Uは、

【化 3 9】



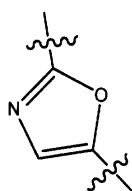
30

【化 4 0】

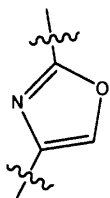


40

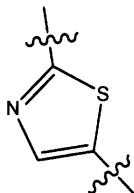
【化 4 1】



【化 4 2】



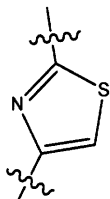
【化 4 3】



10

または

【化 4 4】



20

であり、これらの各々が場合により置換されており、各結合点は、 Ar^1 または R^1 のいずれかであり得る。

【0017】

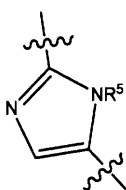
U が置換されているとき、同じまたは異なる 1 または 2 つの置換基があり得る。好適な置換基として、例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、シアノアルキル、 $-NO_2$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5(SO_2)R^4$ 、 $NR^5C(O)R^4$ 、 $NR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-SO^2R^4$ 、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクロアルキルが挙げられる。

30

【0018】

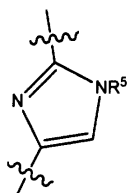
式 (I) の化合物のある特定の実施形態において、 Ar^1 は、ピラゾリル、インドリル、またはピロロ [2, 3-b] ピリジニルであり、これらの各々が場合により置換されており、U は、

【化 4 5】

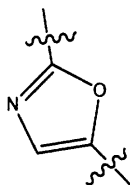


40

【化 4 6】

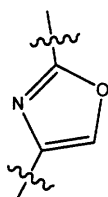


【化 4 7】



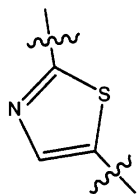
10

【化 4 8】



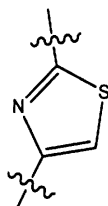
20

【化 4 9】



または

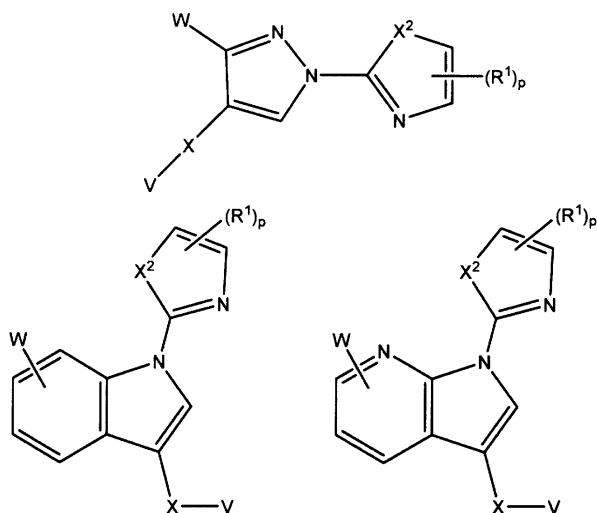
【化 5 0】



30

であり、これらの各々が場合により置換されている。この実施形態において、以下の式（I）：

【化 5 1】



10

(式中、 X^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり； p は0；1または2であり； R^1 は、ハロ、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHCF_3OH$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-C(O)NHOH-C(O)OCOR^5R^6OC(O)OR^4$ 、 $-C(O)O-2,3$ -ジヒドロ-1H-インデニル、 $-C(O)O-(5$ -メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル、1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、イソオキサゾール-3(2H)-オン、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、またはテトラゾリルである)の核構造が形成され得る。

20

【0019】

上記実施形態のいずれかにおいて、 R^1 は、 $-CO_2H$ または $-CO_2(C_1 \sim C_8$ アルキル)であり、 $C_1 \sim C_8$ アルキルは、置換または非置換であるか、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩である。

【0020】

上記実施形態のいずれかにおいて、 V は、フェニル、ピペラジニル、ピロリニル、ピラニル、ペペリジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジル、またはピラジニルであり、これらの各々が $-(R^2)_n$ で置換されている。いくつかの態様において、 V は、 $-(R^2)_n$ で置換されているフェニルである。

30

【0021】

上記実施形態のいずれかにおいて、 R^2 は、 $-SO_2NR^5R^6$ であり； R^5 及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、 H または $C_1 \sim C_8$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、もしくは $tert$ -ブチル）である。いくつかの態様において、 R^2 は、 $-SO_2NH_2$ である。

【0022】

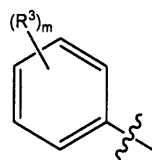
上記実施形態のいずれかにおいて、 n は1であり、その結果、 V がモノ置換されている。

40

【0023】

上記実施形態のいずれかにおいて、 W は、

【化 5 2】



である。

50

【0024】

上記実施形態のいずれかにおいて、 R^3 は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、または置換もしくは非置換のフェニルである。

【0025】

上記実施形態のいずれかにおいて、 m は、1または2である。

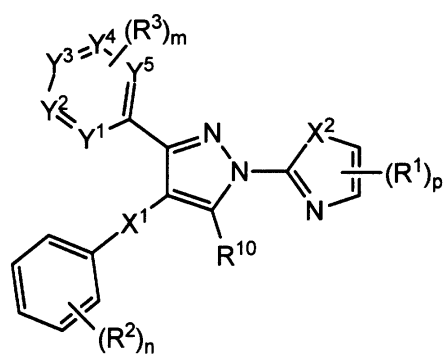
【0026】

上記実施形態のいずれかにおいて、 X は、 $-C R^8 R^9-$ （例えば、 $-CH_2-$ ）、 $-O-$ 、または $-NH-$ であり、ここで、 R^8 及び R^9 は、同じまたは異なり、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、またはアリールである。

【0027】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は、式(Ia)

【化53】



(Ia)

(式中、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 は、各々独立して、CHまたはNであり；

R^1 は、ハロ、 $-C(O)R^4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)NHCN$ 、 $-C(O)NH SO_2H$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)OCR^5R^6OC(O)OR^4$ 、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、 $-C(O)O-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-C(O)NHS(O)_2Me$ 及び $-SO_2NR^5R^6$ から独立して選ばれ、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

R^2 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim$

C₈ シクロアルキル、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₃～C₈ シクロアルケニル、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₃～C₈ シクロアルケニル、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₆～C₁₂ アリール、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₆～C₁₂ アリール、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；

R³ は、ヒドロキシル、ハロ、—CN、—NO₂、—SF₅、C₁～C₈ ヒドロカルビル、—O (C₁～C₈ ヒドロカルビル)、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₃～C₈ シクロアルキル、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₃～C₈ シクロアルケニル、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₆～C₁₂ アリール、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₆～C₁₂ アリール、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、—C(O)R⁴、—CO₂R⁴、—C(O)NR⁵R⁶、—NR⁵C(O)R⁴、—(CH₂)_qNR⁵(SO₂)R⁴、—(CH₂)_qNR⁵C(O)R⁴、—(CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵R⁶、—(CH₂)_qNR⁵R⁶、—(CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶、—(CH₂)_qSO₂R⁴ から独立して選ばれ、C₁～C₈ ヒドロカルビル、—O (C₁～C₈ ヒドロカルビル)、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₃～C₈ シクロアルキル、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₃～C₈ シクロアルケニル、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₆～C₁₂ アリール、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₆～C₁₂ アリール、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；あるいは

2つの R³ 部位、及びこれらが結合しているフェニル基は、ナフチル基、または、場合により置換されているその複素環式アナログを形成し；

各 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、及び R⁹ は、同じまたは異なっており、各々が、水素、C₁～C₈ アルキル、C₂～C₈ アルケニル、C₃～C₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり；

R¹⁰ は、水素、ハロ、—CN、—NO₂、—CO₂R⁴、—C(O)NR⁵R⁶、—NR⁵(SO₂)R⁴、—NR⁵C(O)R⁴、—NR⁷C(O)NR⁵R⁶、—NR⁵R⁶、—SO₂NR⁵R⁶、—SO₂R⁴、C₁～C₈ ヒドロカルビル、—O (C₁～C₈ ヒドロカルビル)、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₃～C₈ シクロアルキル、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₃～C₈ シクロアルケニル、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₆～C₁₂ アリール、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) C₆～C₁₂ アリール、—O (C₀～C₄ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、—(C₀～C₄ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) であり、水素、ハロ、—CN、及び—NO₂ を除く R¹⁰ の各々が、置換または非置換であり；

各 R¹³ 及び R¹⁴ は、同じまたは異なっており、各々が、水素、C₁～C₈ アルキル、C₂～C₈ アルケニル、C₃～C₆ シクロアルキル、C₆～C₁₂ アリールであり、ここで、R¹³ 及び R¹⁴ が、場合により互いに結合して環を形成しており；

X¹ は、結合、—CR⁸R⁹—、—NR⁵—、—CR⁸NR⁵—、—NR⁵CR⁸—、—NR⁵C(O)—、—O—、または—S—であり；

X^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；
 m 、 n 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または 1～5 の整数であり；
 p は、1 または 2 である）の化合物、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である。

【0028】

式 (I a) の実施形態において、

R^1 は、ハロ、 $-CO_2R^4$ 、 $-CONH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-(C_1\sim C_8\text{アルキレン})OH$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 $C_1\sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_2$ ハロアルコキシ、ヘテロアリール、及び $-C(O)O-$ ヘテロアリールから独立して選ばれ、水素、ハロ、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-CONH_2$ 及び $-SO_2(OH)$ を除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{12}$ アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、Hを除く R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

R^2 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1\sim C_8$ アルコキシ、 $-O-C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{12}$ アリール、 $-O-C_6\sim C_{12}$ アリールオキシ、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、及び $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選ばれ、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SF_5 を除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SF_5 、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ アルケニニル、 $C_1\sim C_8$ アルコキシ、 $-(CH_2)_qC_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(CH_2)_qC_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_qC_3\sim C_8$ シクロアルケニル、 $-(C_2\sim C_4\text{アルキニル})(C_3\sim C_6\text{シクロアルケニル})$ 、 $-(CH_2)_qC_6\sim C_{12}$ アリール、 $-O(CH_2)_qC_6\sim C_{12}$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_q$ ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_4\text{アルケニル})$ ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_4\text{アルキニル})$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルケニル、 $-O(CH_2)_q$ (ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_2\sim C_4\text{アルケニル})$ ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_2\sim C_4\text{アルキニル})$ ヘテロシクロアルケニル、 $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-O(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_2\sim C_4\text{アルケニル})$ ヘテロシクロアルキル、及び $-(C_2\sim C_4\text{アルキニル})$ ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、及び SF_5 を除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $-CN$ 、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-(C_0\sim C_2\text{アルキル})NR^5R^6$ 、 $-(C_0\sim C_2\text{アルキル})C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-C\equiv C(C_3\sim C_6\text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_0\sim C_2\text{アルキル})C_6\sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0\sim C_2\text{アルキル})$ ヘテロシクロアルキル、または $-(C_0\sim C_2\text{アルキル})$ ヘテロアリールであり、水素、ヒドロキシル、及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{12}$ アリールであり、ここで、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成している。

【0029】

式 (I a) の別の実施形態において、

R^1 は、ハロ、ヒドロキシル、 $-CONH_2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコ

キシ、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHCF}_3\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-2,3$ -ジヒドロ-1H-インデニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(5\text{-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサゾール-4-イル})\text{メチル}$ 、1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、イソオキサゾール-3(2H)-オン、及びテトラゾリルから独立して選ばれ、水素、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

R^2 は、ハロ及び $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ から独立して選ばれ、 R^2 の1つが、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ であり；

R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 SF_5 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルコキシ、

$-(\text{CH}_2)_q\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルケニル})$ 、

$-(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ フェニル、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ フェニル、
 $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロアリール、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})$ ヘテロアリール、及び $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})$ ヘテロアリール（ここで、ヘテロアリール基は、オキサゾリル、チエニル、チアゾリル、フラニル、ピラゾリル、及びイミダゾリル基である）；

$-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロシクロアルケニル、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q$ （ヘテロシクロアルケニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})$ ヘテロシクロアルケニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})$ ヘテロシクロアルケニル（ここで、ヘテロシクロアルケニルは、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチオピラニル、及びジヒドロピリジニルである）；

$-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})$ ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、及びピロリジニルである）から独立して選ばれ、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、及び SF_5 を除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、Hまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり、ここで、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルが、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $-\text{OH}$ 、ハロ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシ、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ -シクロプロピル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ -シクロブチル、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -シクロプロピル、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -シクロブチルフェニル、ベンジル、または $-\text{CH}_2$ -テトラゾリルであり、シクロプロピル、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ -シクロプロピル、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -シクロプロピル、フェニル、またはベンジルの各々が、置換または非置換であり；

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ アリールであり、ここで、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成している。

【0030】

式(Ia)のさらに別の実施形態において、

R^1 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、場合によりハロで置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシ、及び $-\text{CO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ から独立して選ばれ、

R^2 は、F及び $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ から選ばれ、ここで、 R^2 の1つが、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ であり；

R^3 は、以下：

- (a) ハロゲン、ヒドロキシル、 SF_5 ;
- (b) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロカルビル (ここで、ヒドロカルビル鎖における任意のアルキレン (CH_2) 基が場合により、NH、O、またはSで置き換えられている) ;
- (c) $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (フェニル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (フェニル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (チオフェニル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (オキサゾリル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (チアゾリル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (テトラヒドロフラン)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル ($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル ($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル ($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルケニル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (テトラヒドロピレニル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (イミダゾリル)、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル (チオフェニル) (ここで、 $\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ ヒドロカルビル鎖における任意のアルキレン (CH_2) 基が場合により、NH、O、またはSで置き換えられている) から独立して選ばれ、
- (b) の各々が、非置換であるか、または、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されており ;
- (c) の各々が、非置換であるか、または、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、モノーもしくはジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されている。

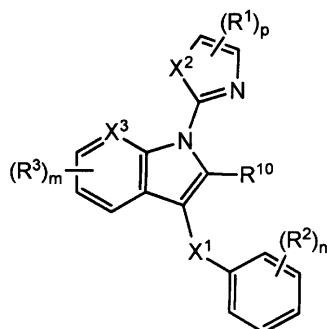
10

20

【0031】

いくつかの態様において、式 (I) の化合物は、式 (I b)

【化54】



30

(I b)

(式中、

R^1 は、ハロ、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCR}^5\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{Me}$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ から独立して選ばれ、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり ;

R^2 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ヒドロカルビル、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})\text{C}_6 \sim \text{C}_{12} \text{ アリール}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})\text{C}_6 \sim \text{C}_{12} \text{ アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O及びSから独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O及びSから独立して選ばれる1~4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}$

40

50

$R^5 R^6$ 、 $-(CH_2)_q SO_2 NR^5 R^6$ 、 $-(CH_2)_q SO_2 R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)の各々が、置換または非置換であり；

10

R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2 R^4$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_q NR^5 (SO_2) R^4$ 、 $-(CH_2)_q NR^5 C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 C(O)NR^5 R^6$ 、 $-(CH_2)_q NR^5 R^6$ 、 $-(CH_2)_q SO_2 NR^5 R^6$ 、 $-(CH_2)_q SO_2 R^4$ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)の各々が、置換または非置換であり；あるいは

20

30

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2 R^4$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 (SO_2) R^4$ 、 $-NR^5 C(O)R^4$ 、 $-NR^7 C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-SO_2 NR^5 R^6$ 、 $-SO_2 R^4$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)であり、水素、ハロ、 $-CN$ 、及び $-NO_2$ を除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

40

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル

50

、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、ここで、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成しており；

X^1 は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CR^8NR^5-$ 、 $-NR^5CR^8-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；

X^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；

X^3 は、 CH または N であり；

m 、 n 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または 1～5 の整数であり；

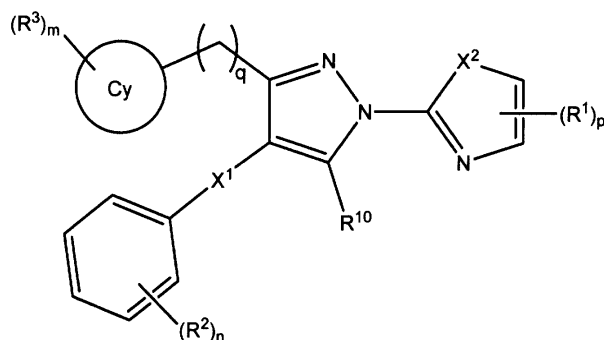
p は、1 または 2 である）の化合物、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である。

【0032】

10

いくつかの態様において、式 (I) の化合物は、式 (Ic)

【化55】



20

(Ic)

(式中

R^1 は、ハロ、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-C(O)NHS(O)_2Me$ 及び $-SO_2NR^5R^6$ から独立して選ばれ、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

R^2 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選

30

40

R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビ

50

ル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)の各々が、置換または非置換であり；

10

20

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり；

R^{10} は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5(SO_2)R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-NR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)であり、水素、ハロ、 $-CN$ 、及び $-NO_2$ を除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

30

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、ここで、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成しており；

環Cyは、置換または非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

X^1 は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CR^8NR^5-$ 、 $-NR^5CR^8-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；

40

X^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；

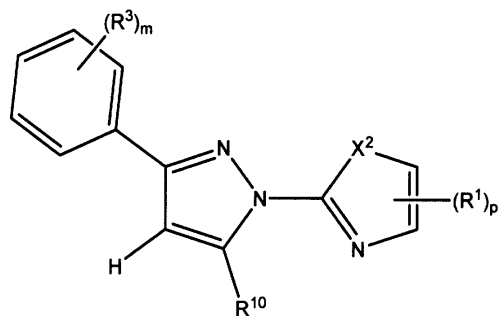
m、n及びqは、同じまたは異なっており、各々が、0、または1～5の整数であり；

pは、1または2である）の化合物、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である。

【0033】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は、式(I d)

【化 5 6】



(I d)

(式中

R^1 は、ハロ、 $-\text{CO}_2 R^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5 R^6$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ($\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}$) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5 R^6$ から独立して選ばれ、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ ヒドロカルビル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_6 \sim \text{C}_{12} \text{ アリール}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_6 \sim \text{C}_{12} \text{ アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-\text{C}(\text{O}) R^4$ 、 $-\text{CO}_2 R^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5 R^6$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 (\text{SO}_2) R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^7 \text{C}(\text{O})\text{NR}^5 R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{NR}^5 R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 R^4$ から独立して選ばれ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ ヒドロカルビル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_6 \sim \text{C}_{12} \text{ アリール}$ 、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル}) \text{C}_6 \sim \text{C}_{12} \text{ アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(\text{C}_0 \sim \text{C}_4 \text{ ヒドロカルビル})$ (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；あるいは

2つの R^3 部位、及びこれらが結合しているフェニル基は、ナフチル基、または、場合により置換されているその複素環式アナログを形成し；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8 \text{ アルケニル}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12} \text{ アリール}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12} \text{ ヘテロアリール}$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ であり、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8 \text{ アルケニル}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12} \text{ アリール}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12} \text{ ヘテロアリール}$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12} \text{ ヘテロシクロアルキル}$ の各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2 R^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5 R^6$ 、 $-\text{NR}^5 (\text{SO}_2) R^4$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) R^4$ 、 $-\text{NR}^7 \text{C}(\text{O})\text{NR}^5 R^6$ 、 $-\text{NR}^5$

10

20

30

40

50

R^6 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) であり、水素、ハロ、 $-CN$ 、及び $-NO_2$ を除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

10

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、ここで、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成しており；

X^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；

m 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または 1～5 の整数であり；

p は、1 または 2 である) の化合物、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である。

【0034】

式 (I a) ～ (I c) の上記実施形態のいずれかにおいて、 R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $-CN$ 、シアノアルキル、 $-NR^5R^6$ 、またはヘテロアリールアルキルである。態様において、 R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-CH=CH_2$ 、シクロプロピル、 $-C \equiv C-$ シクロプロピル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NH_2$ 、フェニル、ベンジル、または $-CH_2-$ テトラゾリルである。

20

【0035】

式 (I a) ～ (I c) の上記実施形態のいずれかにおいて、 R^1 は、 $-CO_2H$ 、または置換もしくは非置換の $-CO_2$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩である。この実施形態の態様において、p は 1 である。

30

【0036】

式 (I a) ～ (I c) の上記実施形態のいずれかにおいて、 R^2 は、 $-SO_2NR^5R^6$ であり； R^5 及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

【0037】

式 (I a) ～ (I c) の上記実施形態のいずれかにおいて、n は 1 である。

【0038】

式 (I a) ～ (I c) の上記実施形態のいずれかにおいて、 R^3 は、水素、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、または置換もしくは非置換のアリールである。

40

【0039】

式 (I a) ～ (I d) の上記実施形態のいずれかにおいて、m は、1 または 2 である。

【0040】

式 (I a) ～ (I c) の上記実施形態のいずれかにおいて、 X^1 は、 $-CR^8R^9-$ (例えば、 $-CH_2-$)、 $-O-$ 、または $-NH-$ であり、ここで、 R^8 及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または置換もしくは非置換のアリールである。

【0041】

式 (I a) ～ (I d) の上記実施形態のいずれかにおいて、 X^2 は、 $-S-$ である。

50

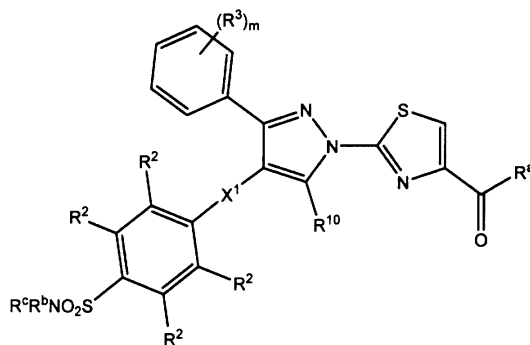
【0042】

式 (I b) の化合物の上記実施形態のいずれかにおいて、 X^3 は、 $-CH-$ である。

【0043】

態様において、式 (I a) の化合物は、式 (I a-1) :

【化57】



10

(I a-1)

(式中、

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、これらの各々が、置換または非置換であり；

R^b 及び R^c は、同じまたは異なっており、各々が、H、または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

20

各 R^2 は、同じまたは異なっており、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、及び $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

30

R^3 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) アリール、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) ヘテロシクロアルキル、及び $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、ヒドロキシル及びハロを除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；あるいは

40

2つの R^3 部位、及びこれらが結合しているフェニル基は、場合により置換されているナフチル基を形成しており；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル

50

、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、または $-SO_2R^4$ であり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^{10} が、置換または非置換であり；

X^1 は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、または $-S-$ であり；

n は、 $0 \sim 4$ の整数であり；

m 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、 0 、または $1 \sim 5$ の整数である）の化合物、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である。

10

【0044】

式(Ia-1)の化合物の実施形態において、 R^a は、ヒドロキシルまたは $-O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ であり； R^b 及び R^c は、 H であり； R^2 は、水素であり； R^3 は、ハロ、アリール、もしくはハロアリールであり（例えば、ハロもしくはフェニル）；または2つの R^3 部位、及びこれらが結合しているフェニル基は、場合により置換されているナフチル基を形成しており； R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、シクロプロピル、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2CH_2$ -シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2$ -シクロブチル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C \equiv C$ -シクロプロピル、フェニル、ベンジル、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ であり； X^1 は、 $-CH_2$ -または $-NH-$ であり； m は、 0 、 1 または 2 である。

20

【0045】

実施形態において、本開示は、式(Ia-1)の化合物及び塩を含み、

式中、

R^a は、 R^4 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり；

R^2 は、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アミノ、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ以上の置換基であり；

各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

30

R^{10} は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ である。

【0046】

実施形態において、本開示はまた、式(Ia-1)の化合物及び塩を含み、

式中、

R^3 の1つは、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル})C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルコキシ})C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ フェニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ フェニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ フェニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ フェニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ ヘテロアリール、及び $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールが、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルから選ばれ；1つ以上の置換基の各々が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択され； 0 または1つ以上の R^3 が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$

40

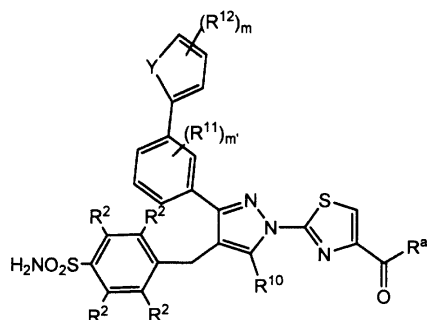
50

ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択される。

【0047】

態様において、式 (I a-1) の化合物は、式 (I a-2) :

【化58】



(I a-2)

(式中、

$Y = -CH=CH-$ 、 O 、 S 、 NH であり；

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^{11} 及び R^{12} は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、及び $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選択され、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 以外の R^{11} 及び R^{12} の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアリール、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

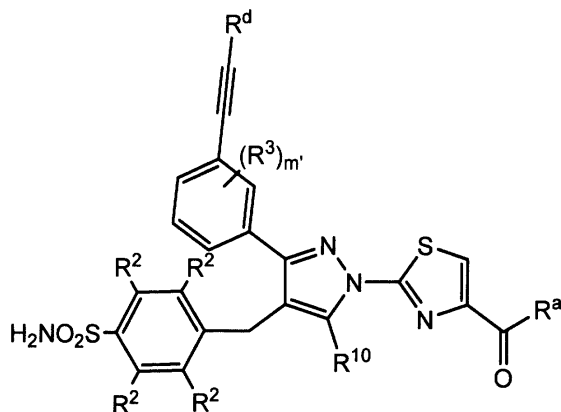
m 及び q は、同じまたは異なっており；

m' は、0または1~4の整数である)の化合物、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である。

【0048】

態様において、式 (I a-1) の化合物は、式 (I a-3) :

【化 5 9】



10

(式中

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

20

R^3 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、ヒドロキシル及びハロを除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；

30

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり；

40

q は、同じまたは異なっており；

m' は、0または1～4の整数であり

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、また

50

は $-\text{SO}_2\text{R}^4$ であり、水素及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

R^d は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^4$ であり；水素及び $-\text{CN}$ 以外の R^{11} の各々が、場合により置換されている）の化合物、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である。

ある特定の実施形態において、 R^d は、フェニル、チエニル、チアゾリル、フラニル、オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、またはイミダゾリルであり、これらの各々が置換または非置換である。ある特定の実施形態において、 R^d は、フェニル、チエニル、チアゾリル、フラニル、オキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、またはイミダゾリルであり、これらの各々が、非置換であるか、または、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルコキシ、モノーまたはジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ以上の置換基によって置換されている。ある特定の実施形態において、 R^d は、メチルで置換されているチエニルである。

ある特定の実施形態において、本開示は、式 (I a-3) の化合物及び塩を含み、式中

R^a は、水素、ヒドロキシル、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルコキシ、及びモノーまたはジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルアミノであり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、アミノ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

各 R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキルから独立して選ばれる；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルであり；

m' は、0 または 1 ~ 4 の整数であり；

R^{10} は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、ヒドロキシル $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルケニル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル) $\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^4$ である。

この実施形態における R^d は、メチルで置換されているチエニルであり得る。

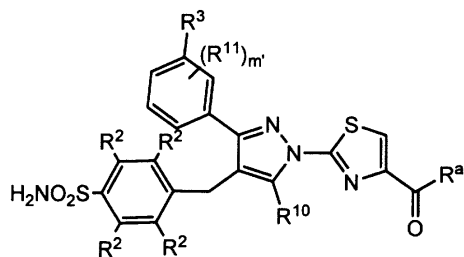
【0049】

式 (I a-2) の化合物の実施形態において、 R^a は、ヒドロキシルまたは置換もしくは非置換の $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ であり； R^2 は、水素、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ、またはハロであり； R^{11} 及び R^{12} は、各々が、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、またはブチル）、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ、またはハロ（例えば、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{Cl}$ 、または $-\text{Br}$ ）から独立して選ばれる； R^{10} は、水素、置換もしくは非置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、シクロプロピル、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、シクロブチル、 $-\text{CH}_2$ -シクロブチル、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -シクロプロピル、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -シクロブチル、フェニル、ベンジル、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{CN}$ であり； m は、0、1 または 2 であり； m' は、0 である。

【0050】

本開示はまた、式 (I a-4)：

【化 60】



(Ia-4)

の化合物または塩も含む。

10

【0051】

式 (Ia-4) 内で、

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリーールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリーール、ハロアリーールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリーール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリーール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

20

R^3 は、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルコキシ) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ)フェニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル)フェニル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル)フェニル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル)フェニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ)ヘテロアリーール、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル)ヘテロアリーール、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル)ヘテロアリーール、及び $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル)ヘテロアリーールから選択され、ここで、ヘテロアリーールは、N、O及びSから独立して選ばれる1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロアリーールであり、ここで、各 R^3 は、非置換であるか、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換されており；

30

各 R^{11} は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、及び $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選択され、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 以外の R^{11} 及び R^{12} の各々が、置換または非置換であり；

40

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリーール、ア

50

リーアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^4$ であり、水素及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

m は、0または1、2、3、4、もしくは5であり；

m' は、0または1～4の整数である。

【0052】

実施形態において、本開示は、式(Ia-4)の化合物または塩を含み、式中、

R^a は、水素、ヒドロキシル、アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルコキシ、及びモノーまたはジ- $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキルアミノーであり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、アミノ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

R^3 は、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_2\text{アルキル})\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_2\text{アルコキシ})\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルコキシ})$ フェニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ フェニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})$ フェニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})$ フェニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルコキシ})$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})$ ヘテロアリール、及び $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})$ ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールが、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルから選ばれ；1つ以上の置換基の各々が、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルキル})\text{C}_0\sim\text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシから選択され；

各 R^{11} は、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキルであり；

m' は、0または1～4の整数であり；

R^{10} は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、ヒドロキシル $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルキル})\text{C}_0\sim\text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシ、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^4$ である。

【0053】

ある特定の実施形態において、本開示は、式(Ia-4)の化合物または塩を含み、式中、

R^a は、水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル、または $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルコキシであり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル、及び $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

R^3 は、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_2\text{アルキル})\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_2\text{アルコキシ})\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルコキシ})$ フェニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ フェニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})$ フェニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})$ フェニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルコキシ})$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルケニル})$ ヘテロアリール、及び $-(\text{C}_2\sim\text{C}_4\text{アルキニル})$ ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールが、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルから選ばれ；1つ以上の置換基の各々が、ヒドロキシル、ハロ、

—CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択され；

各 R^{11} は、ヒドロキシル、ハロ、—CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

m' は、0 または 1～4 の整数であり；

R^{10} は、水素、ヒドロキシル、ハロ、—CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシである。

【0054】

本開示は、式 (Ia-4) の化合物及び塩をさらに含み、式中、

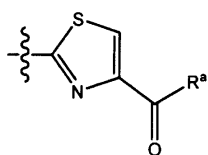
R^a は、ヒドロキシルであり；

各 R^2 は、水素及びハロゲンから独立して選ばれる。

【0055】

式 (Ia-1～Ia-4) の実施形態のいずれかにおいて、基

【化61】

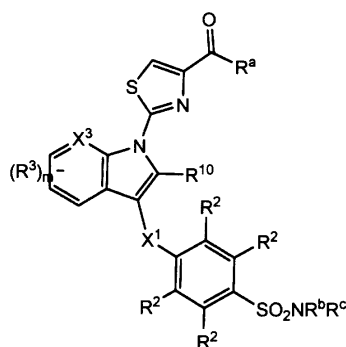


は、 R^a がヒドロキシル、 $NHCHN$ 、もしくは $NHSO_2H$ 、— $NHSO_2$ アルキル、 CH_2SO_2 フェニル、— $NHOH$ もしくは — NHO アルキルである基であり得るか、または — $C(O)R^a$ が、— CH_2OH 、— $P(O)(OH)_2$ 、— $P(O)(OH)$ アルキル、もしくは — SO_2OH によって置き換えられている基であり得る。

【0056】

いくつかの態様において、式 (Ib) の化合物は、式 (Ib-1)：

【化62】



(Ib-1)

(式中

R^a は、— R^4 、— OR^4 、または — NR^5R^6 であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

R^b 及び R^c は、同じまたは異なっており、各々が、H、または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、—CN、— NO_2 、— $C(O)R^4$ 、— CO_2R^4 、— $C(O)NR^5R^6$ 、— $NR^5C(O)R^4$ 、— $(CH_2)_qN$

$R^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、及び NO_2 を除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

R^3 は、ハロ、 $-C(O)R^4$ 、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、ハロアリール、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、 R^3 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_8$ アルコキシ、 $C_1\sim C_8$ ハロアルキル、ハロ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素、ヒドロキシル、ハロ、及び $-CN$ を除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

X^1 は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり、 R^5 、 R^8 、及び R^9 の各々が、置換または非置換であり；

X^3 は、 CH または N であり；

m 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または1～5の整数である）の化合物、プロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である。

【0057】

式(Ib-1)の化合物の実施形態において、 R^a は、ヒドロキシルまたは置換もしくは非置換の $-O(C_1\sim C_8$ アルキル)であり； R^b 及び R^c は、各々が、水素であり； R^2 は、水素であり； R^3 は、ハロ、置換もしくは非置換の $-C(O)$ モルホリニル、または置換もしくは非置換の2-フルオロフェニルであり； R^{10} は、水素、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $-CH=CH_2$ 、置換もしくは非置換のシクロプロピル、置換もしくは非置換の $-C\equiv C-$ シクロプロピル、置換もしくは非置換のシクロブチル、置換もしくは非置換の $-C\equiv C-$ シクロブチル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NH_2$ 、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のベンジル、または置換もしくは非置換の $-CH_2-$ テトラゾリルであり； X^1 は、 $-CH_2-$ または $-NH-$ であり； m は、0、1または2である。

【0058】

式(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)の化合物を含めた式(I)の化合物を、代表例として以下の表6に記載する。例示されている化合物のプロドラッグ及び薬学的に許容可能な塩もまた、本開示に含まれる。

【0059】

[用語]

用語「a(1つの)」、「an(1つの)」、「the(その)」及び「at least one(少なくとも1つの)」、ならびに本発明を説明する文脈における(特に以下の特許請求の範囲の文脈において)同様の指示対象の使用は、別途、本明細書において指示されていない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を網羅すると解釈されたい。1以上の項目の列挙が続く「at least one(少なくとも1つ)」の使用(例えば、「at least one of A and B(A及びBの少なくとも1つ)」)は、別途、本明細書において指示されていない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、列挙した項目から選択される1つの項

10

20

30

40

50

目（AもしくはB）または列挙した項目の2以上の任意の組み合わせ（A及びB）を意味すると解釈されたい。用語「comprising（含む）」、「having（有する）」、「including（含む）」、及び「containing（含有する）」は、別途記述されていない限り、オープンエンド用語（すなわち、「including（含む）」が限定されない）を意味する）として解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の記載は、別途本明細書において示されていない限り、該範囲内にある各別々の値を個々に参照する簡便な方法として機能することが単に意図されており、各別々の値は、該値があたかも本明細書に個々に記載されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書において記載されている全ての方法は、別途、本明細書において指示されていない限り、または別途文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施されてもよい。任意及び全ての例、または本明細書において提供される例を示す語（「例えば」など）は、単に、本発明をより良好に明らかにすることが意図されており、別途特許請求されていない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書におけるいずれの語も、任意の非特許請求要素が本発明の実施に必須であるものとして示すものとして解釈されてはならない。

10

【0060】

用語「置換されている」は、本明細書において使用されているとき、表記されている原子または基における任意の1つ以上の水素が、示した基からの選択肢によって置き換えられているが、ただし、表記されている原子の通常の価数を超えないことを意味する。置換基がオキソ（すなわち、=O）であるとき、該原子における2つの水素が置き換えられている。オキソ基がヘテロ原子部分を置換しているとき、得られる分子は、互変異性形態を取る場合があり得る。例えば、2-または4位でオキソによって置換されているピリジル基は、ピリジンまたはヒドロキシピリジンと記される場合があり得る。置換基及び／または可変体の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合のみ許容され得る。安定な化合物または安定な構造は、反応混合物からの単離及びその後の有効な治療剤の製剤化の後に残存するのに十分に強力である化合物を示唆すると意味される。別途特定されていない限り、置換基は、核構造に命名される。例えば、アミノアルキルは、核構造へのこの置換基の結合点がアルキル部であることを意味し、アルキルアミノは、結合点がアミノ基の窒素への結合であることを意味することを理解されたい。

20

30

【0061】

「置換されている」または「場合により置換されている」位置に存在し得る好適な基として、限定されないが、ハロゲン；シアノ；-OH；ニトロ；1～約8個の炭素原子、または1～約6個の炭素原子を有するアルキル基（シクロアルキル及び（シクロアルキル）アルキル基を含む）；1つ以上の不飽和連結部及び2～約8または2～約6個の炭素原子を有する基を含めたアルケニル及びアルキニル基；1つ以上の酸素連結部及び1～約8、または1～約6個の炭素原子を有するアルコキシ基；アリアルオキシ、例えばフェノキシ；1つ以上のチオエーテル連結部及び1～約8個の炭素原子または1～約6個の炭素原子を有するものを含めたアルキルチオ基が挙げられる。例えば、「置換されている」または「場合により置換されている」位置に存在し得る好適な基として、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、アルキル基及びアルコキシ基が挙げられる。

40

【0062】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「アルキル」は、例えば、約1～約8個の炭素原子、例えば、約1～約6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐状のアルキル置換基を示唆する。アルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシルなどが挙げられる。この定義はまた、「アルキル」が、例えば、C₃～C₆シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル（例えば、モノハロアルキル、ジハロアルキル、及びトリハロアルキル）、シアノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアルキルなどにおける基の部としてどこに生

50

じても、当てはまる。アルキルは、本明細書において記載されているように、置換または非置換であり得る。アルキルがアルキレン鎖（例えば、 $-(CH_2)_n-$ ）である場合でも、アルキル基は、置換または非置換であり得る。置換アルキレン鎖の例として、 $-CF_2-$ シクロプロピルが挙げられる。

【0063】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「アルケニル」は、本明細書において使用されているとき、例えば、約2～約8個の炭素原子（分岐状アルケニルは、約3～約8個の炭素原子である）、例えば、約3～約6個の炭素原子（分岐状アルケニルは、約3～約6個の炭素原子である）を含有する線状アルケニル置換基を意味する。実施形態によると、アルケニル基は、 $C_2 \sim C_4$ アルケニルである。アルケニル基の例として、エテニル、アリル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-ヘキセニルなどが挙げられる。アルケニルは、本明細書において記載されているように、置換または非置換であり得る。

10

【0064】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「アルキニル」は、本明細書において使用されているとき、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合、及び例えば、約2～約8個の炭素原子（分岐状アルキニルは、約4～約12個の炭素原子）、例えば、約2～約6個の炭素原子（分岐状アルキニルは、約4～約8個の炭素原子であり得る）、例えば、約2～約4個の炭素原子を含有する線状アルキニル置換基を意味する。かかる置換基の例として、プロピニル、プロパルギル、 n -ブチニル、ペンチニル、イソペンチニル、ヘキシニル、オクチニルなどが挙げられる。アルキニルは、本明細書において記載されているように、置換または非置換であり得る。

20

【0065】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「シクロアルキル」は、本明細書において使用されているとき、例えば、3～6個の炭素原子または5～6個の炭素原子を含有する環状アルキル部位を意味する。かかる部位の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。シクロアルキルは、本明細書において記載されているように、置換または非置換であり得る。例えば、置換シクロアルキルとして、ハローまたはハロアルキル-置換シクロプロピル、例えば、2-フルオロシクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル、及び2-(トリフルオロメチル)シクロプロピルが挙げられる。

30

【0066】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「ヒドロカルビル」は、構造に示されている置換の数に鑑みて特定の数の炭素原子及び適切な価数を有する脂肪族基を意味する。ヒドロカルビル基は、少なくとも炭素及び水素を含有し、単一、二重、及び三重の炭素-炭素結合を含有することができる。ある特定の実施形態において、ヒドロカルビル基は、N、O、S、Si、P、またはこれらの組み合わせから選択される1個以上（例えば、1～8個）のヘテロ原子を場合により含有する。ヒドロカルビル基は、非置換であってよく、またはヒドロカルビル基によって許容される価数まで1つ以上の置換基によって置換されていてもよい。例えば、ヒドロカルビル基は、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ハロゲン、オキソ、シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～7員のヘテロシクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～5個のヘテロ原子を有して選択される5または6員のヘテロアリール、及びフェニルで置換されていてもよい。

40

【0067】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「ヒドロキシ」は、基-OHを指す。

【0068】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「アルコキシ」及び「シクロアルキルオキシ」は、それぞれ、二価の酸素に結合している線状または分岐状のアルキル及びシクロアルキル基を包含する。アルキル及びシクロアルキル基は、本明細書において記載されているも

50

のと同じである。用語「アリールオキシ」は、二価の酸素に結合しているアリール基を有する置換基を指す。アリール基は、本明細書において記載されているものと同じである。

【0069】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択されるハロゲンを指す。

【0070】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「アリール」は、1、2、または3つの芳香族環を有する単環式、二環式、または三環式炭素環式環系、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、またはビフェニルを称する。用語「アリール」は、当該分野において一般的に理解されているように、非置換または置換の芳香族炭素環式部位を指し、単環式及び多環式芳香族、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、ピレニルなどが挙げられる。アリール部位は、例えば、6～30個の炭素原子、6～18個の炭素原子、6～14個の炭素原子、または6～10個の炭素原子を一般に含有する。用語アリールは、平面状であり、かつ、ヒュッケル則に従って $4n+2\pi$ 電子($n=1, 2$ または3である)を含む炭素環式部位を含むことが理解される。この定義はまた、「アリール」が、例えば、ハロアリール(例えば、モノハロアリール、ジハロアリール、及びトリハロアリール)、アリールアルキルなどにおける基の部としてどこでも生じても当てはまる。アリールは、本明細書において記載されているように、置換または非置換であり得る。

【0071】

上記実施形態のいずれかにおいて、用語「ヘテロアリール」は、環の少なくとも1つに少なくとも1個のヘテロ原子(O、S、またはN)を有する芳香族の5または6員の単環式基、9または10員の二環式基、及び11～14員の三環式基を指す。ヘテロ原子を含有するヘテロアリール基の各環は、1もしくは2個の酸素もしくは硫黄原子及び／または1～4個の窒素原子を含有することができるが、ただし、各環におけるヘテロ原子の合計数が4以下であり、各環が少なくとも1個の炭素原子を有することとする。二環式及び三環式基を完成する縮合環は、炭素原子のみを含有してよく、また、飽和、部分不飽和、または不飽和であってよい。窒素及び硫黄原子は、場合により酸化されていてよく、窒素原子は、場合により第4級化されていてよい。二環式または三環式であるヘテロアリール基は、少なくとも1つの完全芳香族環を含む必要があるが、他の縮合環(単数または複数)は、芳香族であっても非芳香族であってもよい。ヘテロアリール基は、任意の環の任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合されていてよい。ヘテロアリール基の説明的な例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、トリアジニル、イミダゾリル、(1, 2, 3)-及び(1, 2, 4)-トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、イソチアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルである。ヘテロアリールは、本明細書において記載されているように、置換または非置換であり得る。

【0072】

用語「Het」は、少なくとも2つの二重結合、3～7環員の炭素原子、ならびに窒素、硫黄、及び／または酸素から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する安定な単環式または二環式系である「ヘテロシクロアルキル」を意味する。態様において、「Het」は、5、6、または7員の単環式環であり、窒素、酸素及び硫黄から選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する。いくつかの例において、「Het」は、本明細書において記載されているように、ヘテロアリールである。

【0073】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、3～7環員の炭素原子、ならびに窒素、硫黄、及び／または酸素から選択される他の原子を含有する安定な、飽和、または部分不飽和の単環式、二環式、及びスピロ環系を意味する。態様において、ヘテロシクロアルキルは、5、6、または7員の単環式環であり、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する。ヘテロシクロアルキルは、炭素原子、または安定な構造をもたらしヘテロシクロアルキルの任意のヘテロ原子を介して親構造に結合されていてよい。か

かるヘテロシクロアルキル環の例は、イソオキサゾリル、チアゾリニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリル、ピロリニル、ピラゾリル、ピラニル、ピペリジル、オキサゾリル、及びモルホリニルである。ヘテロシクロアルキルは、本明細書において記載されているように、置換または非置換であり得る。

【0074】

上記実施形態のいずれかにおいて、アルキル、アルコキシ、及びアルキルアミノ基は、線状または分岐状であり得る。

【0075】

他の態様において、水素でない任意の置換基（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキル）は、場合により置換されている部位であり得る。置換されている部位は、任意の好適な位置（例えば、1、2、3、4、5、または6位など）において少なくとも1つの置換基（例えば、1、2、3、4、5、6など）を典型的には含む。アリール基が、置換基、例えば、ハロ、アミノ、アルキル、OH、アルコキシなどによって置換されているとき、芳香族環水素は、置換基で置き換えられており、このことは、利用可能な水素のいずれか、例えば、2、3、4、5、及び／または6位において起こり得、ここで、1位は、本発明の化合物におけるアリール基の結合点である。好適な置換基として、例えば、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、カルボキシル、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アミド、アルキルアミド、ハロアルキルアミド、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルが挙げられ、これらの各々は、本明細書において記載されている。いくつかの場合において、置換基は、少なくとも1つのアルキル、ハロ、及び／またはハロアルキル（例えば、1もしくは2）である。

【0076】

上記実施形態のいずれかにおいて、構造における原子の数の範囲が示されているときはいつでも（例えば、 $C_1 \sim 12$ 、 $C_1 \sim 8$ 、 $C_1 \sim 6$ 、または $C_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキルなど）、示されている範囲内にある任意のサブ範囲または個々の数の炭素原子も使用され得ることが具体的に企図される。そのため、例えば、本明細書において参照されている任意の化学基（例えば、アルキル、シクロアルキルなど）に関して使用されている1～8個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_8$ ）、1～6個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ）、1～4個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_4$ ）、1～3個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）、または2～8個の炭素原子（例えば、 $C_2 \sim C_8$ ）の範囲の記載は、1、2、3、4、5、6、7、及び／または8個の炭素原子、ならびに、必要に応じて、その任意のサブ範囲（例えば、必要に応じて、1～2個の炭素原子、1～3個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～5個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～7個の炭素原子、1～8個の炭素原子、2～3個の炭素原子、2～4個の炭素原子、2～5個の炭素原子、2～6個の炭素原子、2～7個の炭素原子、2～8個の炭素原子、3～4個の炭素原子、3～5個の炭素原子、3～6個の炭素原子、3～7個の炭素原子、3～8個の炭素原子、4～5個の炭素原子、4～6個の炭素原子、4～7個の炭素原子、4～8個の炭素原子など）も包含し、具体的に記載している。

【0077】

下付き文字「m」及び「n」は、置換基、例えば、 R^2 または R^3 の数を表しており、ここで、各置換基、例えば、 R^2 または R^3 は、同じであっても異なってもよい。下付き文字m及びnは、同じであっても異なってもよく、各々が、0、または1～5の整数のいずれかである（すなわち、1、2、3、4、または5）。mまたはnが0であるとき、対応する置換基、すなわち、 R^2 または R^3 は、式（I）の化合物に存在しない。下付き文字「o」及び「q」は、メチレン繰り返し単位の数を表す。下付き文字o及びqは、0、または1～5の整数のいずれかである（すなわち、1、2、3、4、または5）

。oまたはqが0であるとき、それぞれの部位は、いかなるメチレン繰り返し単位も含有しない。

【0078】

本明細書に記載されている実施形態のいずれかにおいて、本発明の化合物は、プロドラッグとしても提供され得、プロドラッグは、例えば、エステルまたはアミド形の薬物を活性薬物に加水分解することなどの通常の代謝プロセスを介して体内で変換されるまで、完全に活性であるよりも典型的には不活性であるかまたは活性が低い薬物誘導体または薬物前駆体化合物である。プロドラッグは、親薬物の代わりに選択及び使用されてよいが、これは、例えば、そのプロドラッグの形態においては、毒性が低く、かつ／または、親薬物よりも良好な吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）特性などを有し得るためである。プロドラッグはまた、薬物をその意図する標的でない細胞またはプロセスと選択的に相互作用させる方法を改良するのに使用されてもよい。このアプローチは、特に、重篤な意図しないかつ望ましくない副作用を有する傾向があり得る、特にがん処置における有害な影響を防止するまたは低減するのに特に用いられてよい。

10

【0079】

用語「プロドラッグ」は、化合物の誘導体を表し、該誘導体は、温血動物、例えばヒトに投与されるとき、例えば、化合物（薬物）に変換される。例えば、本発明の誘導体化合物の酵素及び／または化学的加水分解開裂は、証明された薬物形態が放出され、かつ、該部位または部位分裂体が、非毒性のままであるか、または代謝されることで非毒性の代謝産物が生成されるように生じる。例えば、カルボン酸基は、例えば、メチル基またはエチル基によってエステル化されて、エステルを発生じることができる。エステルが対象に投与されるとき、該エステルは、酵素的もしくは非酵素的に、還元的に、酸化的に、または加水分解的に開裂されて、アニオン性基を示す。アニオン性基は、後に分解して活性化化合物を生じる中間体化合物を示すように開裂される部位（例えば、アシルオキシメチルエステル）によってエステル化され得る。

20

【0080】

プロドラッグは、式（I a）、（I b）、（I c）もしくは（I d）の化合物を含めた式（I）の化合物の単離及び精製の際にインサイチュで、または精製された化合物を好適な誘導体化剤と別個で反応させることによって調製され得る。例えば、ヒドロキシ基は、触媒の存在下でカルボン酸による処理を介してエステルに変換され得る。開裂可能なアルコールプロドラッグ部位の例として、置換または非置換の、分岐状または非分岐状のアルキルエステル部位、例えば、エチルエステル、アルケニルエステル、ジールキルアミノアルキルエステル、例えば、ジメチルアミノエチルエステル、アシルアミノアルキルエステル、アシルオキシアルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル、例えば、フェニルエステル、アリールアルキルエステル、例えばメチル、ハロ、またはメトキシ置換基によって場合により置換されている例えばベンジルエステル、アリール及びアリールアルキルエステル、アミド、アルキルアミド、ジールキルアミド、ならびにヒドロキシアミドが挙げられる。

30

【0081】

本明細書における開示を知ること、本発明の化合物がプロドラッグの形態であり得ること、及びかかるプロドラッグが、当業者に周知である試薬及び合成変換を使用して調製され得ることが認識される。特定のプロドラッグの有効性は、当業者に周知である1つ以上の分析方法（例えば、薬物動態、バイオアッセイ、インビボ効能試験など）を使用して求められ得る。

40

【0082】

より詳細には、式（I a）、（I b）、（I c）もしくは（I d）の化合物を含めた式（I）の化合物のプロドラッグは、常套の化学的手順を使用して調製されてよい。例えば、式（I）の化合物におけるヒドロキシル置換基は、 $-CO-$ アルキル、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONH-$ アルキル、 $-CO-$ アルケニル、 $-CO_2-$ アルケニル、 $-CONH-$ アルケニル、 $-CO-$ アリール、 $-CO_2-$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-CO-$

50

複素環、 $-\text{CO}_2-$ 複素環、 $-\text{CONH}-$ 複素環、または $-\text{PO}_3\text{H}_2$ で置換されていてよい。ヒドロキシルの具体的な修飾基として、例えば、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、パルミトイル、ベンゾイル、4-メチルベンゾイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノメチルカルボニル、スルホ、アラニル、及びフマリル基が挙げられる。

【0083】

アミノ基は、 $-\text{CO}-$ アルキル、 $-\text{CO}_2-$ アルキル、 $-\text{CO}-$ アルケニル、 $-\text{CO}_2-$ アルケニル、 $-\text{CO}_2-$ アリール、 $-\text{CO}-$ アリール、 $-\text{CO}-$ 複素環、 $-\text{CO}_2-$ 複素環、または $-\text{PO}_3\text{H}_2$ で置換されていてよい。アルキル、アルケニル、アリール、及び複素環部位は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アミノ、アミノ酸残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、及び $-\text{OSO}_3\text{H}$ によって場合により置換されている。アミノの具体的な修飾基として、例えば、tert-ブチル、ドコサノイル、ピバロイルメチルオキシ、アラニル、ヘキシルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、3-メチルチオ-1-（アセチルアミノ）プロピルカルボニル、1-スルホ-1-（3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル）メチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メトキシカルボニル、テトラヒドロフラニル、及びピロリジルメチルが挙げられる。

10

【0084】

カルボキシルの好適な修飾基として、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、tert-ブチル、ピバロイルオキシメチル、カルボキシメチル、ジメチルアミノメチル、1-（アセチルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロピルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、カルボキシルメチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチル、ベンジル、フェニル、o-トリル、モルホリノエチル、N, N-ジエチルカルバモイルメチル、及びフタリジルが挙げられる。

20

【0085】

上記実施形態のいずれかにおいて、句「塩」または「薬学的に許容可能な塩」は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部位を含有する親化合物から合成される非毒性塩を含むことが意図される。一般に、かかる塩は、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物を、水中、もしくは有機溶媒中、またはこれら2つの混合物中にて、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製され得る。例えば、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、もしくは臭化水素酸）、有機酸（例えば、シュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、もしくはベンジルスルホン酸）、無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、もしくは水酸化アンモニウム）、有機塩基（例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、グアニジン、コリン、もしくはシンコニン）、またはアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、もしくはアラニン）が使用され得る。一般に、非水性媒体、例えば、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が典型的である。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)に見られる。例えば、これらは、アルカリ金属（例えば、ナトリウムもしくはカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム）の塩、または塩のアンモニウムであり得る。

30

40

【0086】

本明細書において記載されている方法は、式（I）の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を医薬組成物の形態で投与することを含む。特に、医薬組成

50

物は、式（I）の少なくとも1つの化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む。本明細書において記載されている薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、ビヒクル、アジュバント、担体または希釈剤は、当業者に周知であり、一般に容易に利用可能である。典型的には、薬学的に許容可能な担体は、活性化合物に化学的に不活性であるもの、及び使用条件下で有害な副作用または毒性を有さないものである。

【0087】

医薬組成物は、経口、舌下、経皮、皮下、局所、上皮もしくは粘膜内膜を介する吸収、静脈内、経鼻、動脈内、筋肉内、腫瘍内、腫瘍周辺、腹腔内、髄腔内、結腸、腔内、またはエアロゾル製剤で投与され得る。いくつかの態様において、医薬組成物は、経口または静脈内投与される。

10

【0088】

実施形態のいずれかによると、式（I）の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩は、それを必要とする対象に経口投与され得る。経口投与に好適な製剤は、（a）例えば、希釈剤、例えば、水、生理食塩水、またはオレンジジュースに溶解された有効量の化合物であり、添加剤、例えば、シクロデキストリン（例えば、 α -、 β -、または γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン）またはポリエチレングリコール（例えば、PEG400）を含む液剤；（b）固体または顆粒としての、各々、所定量の有効成分を含有する、カプセル、サチェ、錠剤、ロゼンジ、及びトローチ；（c）粉剤；（d）適切な液体中の懸濁液；ならびに（e）好適なエマルジョン及びゲルからなることができる。液体製剤は、希釈剤、例えば、水及びアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコール、ならびにポリエチレンアルコールを、薬学的に許容可能な界面活性剤、懸濁剤、または乳化剤を添加して、または添加しないで含んでよい。カプセル剤形は、例えば、界面活性剤、潤滑剤、及び不活性充填剤、例えば、ラクトース、スクロース、リン酸カルシウム、及びトウモロコシデンプンを含む通常の硬質または軟質のシェル型ゼラチンタイプのものであり得る。錠剤形は、ラクトース、スクロース、マンニトール、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、グアーガム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、ならびに他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、防腐剤、香味剤、及び薬理学的に相溶性の担体のうち1種以上を含むことができる。ロゼンジ剤形は、香料、通常はスクロース及びアカシアまたはトラガカントに有効成分を含むことができ、また、不活性基剤、例えば、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシアに有効成分を含む香錠、有効成分に加えて、かかる担体を含むエマルジョン、ゲルなどが当該分野において公知である。

20

30

【0089】

非経口投与に好適な製剤として、水性及び非水性の無菌等張注射液が挙げられ、該液は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、及び、製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする溶質、ならびに懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び保存剤を含むことができる水性及び非水性無菌懸濁液を含有することができる。式（I）の化合物またはその塩は、例えば、薬学的に許容可能な界面活性剤、例えば、石鹼もしくは洗淨剤、懸濁剤、例えば、ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、もしくはカルボキシメチルセルロース、または乳化剤及び他の医薬アジュバントが添加されたあるいは添加されていない、医薬担体において生理学的に許容可能な希釈剤、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース及び関連する糖溶液、アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノール、もしくはヘキサデシルアルコール、グリコール、例えば、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコール、グリセロールケタール、例えば、2，2-ジメチル-1，3-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル、例えば、ポリ（エチレングリコール）400、油、脂肪酸、脂肪酸エステルもしくはグリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリドを含めた、無菌液体もしくは液体の混合物中で投与され得る。

40

50

【0090】

非経口製剤において使用され得る油として、石油、動物、植物、または合成油が挙げられる。油の具体例として、ピーナッツ、ダイズ、ゴマ、綿実、トウモロコシ、オリーブ、ワセリン、及び鉱物が挙げられる。非経口製剤での使用に好適な脂肪酸として、オレイン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸が挙げられる。オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルは、好適な脂肪酸エステル例である。非経口製剤での使用に好適な石鹼として、脂肪アルカリ金属、アンモニウム、及びトリエタノールアミン塩が挙げられ、好適な洗浄剤として、(a) カチオン性洗浄剤、例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、及びアルキルピリジニウムハライドなど、(b) アニオン性洗浄剤、例えば、アルキル、アリアル、及びオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテル、及びモノグリセリドサルフェート、ならびにスルホスクシネートなど、(c) 非イオン性洗浄剤、例えば、脂肪アミノオキサイド、脂肪酸アルカノールアミド、及びポリオキシエチレン-ポリプロピレンコポリマー、(d) 両性洗浄剤、例えば、アルキル-β-アミノプロピオネート、及び2-アルキル-イミダゾリン第4級アンモニウム塩など、ならびに(3) これらの混合物が挙げられる。

10

【0091】

非経口製剤は、溶液中に約0.5～約25重量%の阻害剤を典型的には含有する。好適な防腐剤及び緩衝剤が、かかる製剤において使用され得る。注入の部位における刺激を最小限に抑えるまたは排除するために、かかる組成物は、約12～約17の親水性・親油性バランス(HLB)を有する1種以上の非イオン性界面活性剤を含有している。かかる製剤における界面活性剤の量は、約5～約15重量%の範囲である。好適な界面活性剤として、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ソルビタンモノオレート、及び、プロピレンオキサイドとプロピレングリコールとの縮合によって形成された、エチレンオキサイドと疎水性基剤との高分子量付加物が挙げられる。非経口製剤は、単回または複数回用量の密封容器、例えば、アンプル及びバイアルにおいて付与され得、使用直前に、無菌液体担体、例えば、注入用の水の添加のみを必要とする凍結-乾燥(凍結乾燥)状態で保存され得る。即席の注射液及び懸濁液は、先に記載した種類の無菌粉剤、顆粒、及び錠剤から調製され得る。

20

【0092】

阻害剤は、注射可能な製剤にされてよい。注射可能な組成物に有効な医薬担体の要件は、当業者に周知である。Pharmaceuticals and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982)、及びASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986)を参照されたい。

30

【0093】

局所的に適用される組成物は、一般に、液体(例えば、洗口液)、クリーム、ペースト、ローション及びゲルの形態である。局所投与として、口腔、口腔上皮、口蓋、歯肉を含めた口腔粘膜、及び鼻粘膜への適用が挙げられる。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも1種の活性成分、及び好適なビヒクルまたは担体を含有する。組成物はまた、他の成分、例えば、抗刺激剤を含有している。担体は、液体、固体または半固体であり得る。実施形態において、組成物は、水性溶液、例えば、洗口液である。代替的には、組成物は、種々の成分のための分散液、エマルジョン、ゲル、ローション、またはクリームビヒクルであり得る。一実施形態において、主なビヒクルは、水、または実質的に中性であるかもしくは実質的に中性にされた生体適合性溶媒である。液体ビヒクルは、他の材料、例えば、緩衝剤、アルコール、グリセリン、及び鉱物油を、当該分野において公知の種々の乳化剤または分散剤と共に含んで、所望のpH、稠度、及び粘度を得ることができる。組成物は、固体、例えば、粉剤または顆粒として生成され得ることが可能である。固体は、使用前に水または生体適合性溶媒に直接適用または溶解されて、実質的に中

40

50

性であるもしくは実質的に中性にされた、かつ標的部位に適用され得る溶液を形成することができる。本発明の実施形態において、皮膚への局所適用のためのビヒクルは、水、緩衝化溶液、種々のアルコール、グリコール、例えば、グリセリン、脂質材料、例えば、脂肪酸、鉱物油、ホスホグリセリド、コラーゲン、ゼラチン及びシリコン系材料を含むことができる。

【0094】

式(I)の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩は、単独または他の好適な成分と組み合わせて、エアロゾル製剤にされて、吸入により投与され得る。これらのエアロゾル製剤は、許容可能な加圧プロペラント、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などに投入され得る。これらは、例えば、ネブライザーまたは

10

【0095】

本発明にしたがって、哺乳動物、特に、ヒト及び他の哺乳動物に投与される用量は、所望の応答に影響するのに十分なものであるべきである。当業者は、投与量が、哺乳動物の年齢、状態または疾患状態、疾患に対する素因、遺伝的欠陥(単数または複数)、及び体重を含めた種々の因子により決定されることを認識する。用量の大きさはまた、投与の経路、タイミング、及び頻度、ならびに、特定の阻害剤の投与及び所望の効果に付随する任意の有害な副作用の存在、性質、及び程度によっても決定される。種々の状態または疾患状態が、複数の投与を含む長期的な処置を必要とする場合があることが当業者によって認識される。

20

【0096】

本発明の方法は、有効量の式(I)の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。「有効量」は、個体において意味のある利益を示す、例えば、腫瘍細胞毒性(例えば、成長の阻害、がん細胞の生存の阻害、増殖の低減、腫瘍(例えば、固体腫瘍)のサイズ及び／もしくは質量の低減)、または特定のがんに関連する他の関係する医学的状态(複数可)の処置、治癒、防止、発症の遅延、停止、または寛解のうち少なくとも1つの態様を促進するのに十分な量を意味する。患者において観察される意味のある利益は、いずれの好適な程度(10、20、30、40、50、60、70、80、90%またはこれを超える)までであってもよい。いくつかの態様において、がんの1つ以上の症状は、式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)の化合物を含めた式(I)の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩の投与の後に防止、低減、停止、または排除されることにより、少なくともいくつかの程度までがんを効果的に処置する。

30

【0097】

有効量は、個体において望まれる生物学的効果、処置される状態、及び／あるいは式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を含めた式(I)の化合物)の具体的特徴、ならびに個体に応じて変動してよい。この点において、好適な用量の式(I)の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩が、処置されるがんの種類にしたがって、患者(例えば、ヒト)に投与されてもよい。「有効量」を求める際に検討される種々の概論は、当業者に知られており、例えば、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる、Gilman et al., eds., Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th ed., Pergamon Press, 1990; 及び Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載されている。式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)の化合物を含めた式(I)の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩の用量は、望ましくは、哺乳動物の体重(mg/kg)のキログラム(kg)当たり約0.1mg~約400mg/kg(例えば、約0.75mg/kg、約5mg/kg、約30mg/kg、約75mg/kg、約100m

40

50

g/kg、約200mg/kg、または約300mg/kg)を含む。別の実施形態において、式(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物を含めた式(I)の化合物の用量は、約0.5mg/kg～約300mg/kg(例えば、約0.75mg/kg、約5mg/kg、約50mg/kg、約100mg/kg、もしくは約200mg/kg)、約10mg/kg～約200mg/kg(例えば、約25mg/kg、約75mg/kg、もしくは約150mg/kg)、または約50mg/kg～約100mg/kg(例えば、約60mg/kg、約70mg/kg、もしくは約90mg/kg)を含む。

【0098】

態様において、化合物式(I)は、LDHA及び/またはLDHBを阻害する。実施形態において、式(I)の化合物は、他の脱水素酵素(例えば、GAPDH及びPHGDH)に比べてLDHA及び/またはLDHBに選択的である。例えば、化合物は、1以上の他の脱水素酵素と比較してLDHA及び/またはLDHBに少なくとも2倍(例えば、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、または少なくとも100倍)選択的であり得る。

【0099】

高いレベルのLDHAは、大部分が解糖及び/または低酸素性である多くの種類のがんのためのマーカーであるが、LDHBは、いくつかのがん(例えば、肺腺がん、前立腺がん)において過剰発現され得る。例えば、McClelland et al., Clin Cancer Res, 2013; 19(4): 773-784 and Leiblich et al., Oncogene, 2006; 25(20): 2953-2960を参照されたい。このように、本発明のいくつかの態様において、LDHBを選択的に阻害するかまたはLDHA及びLDHAの両方を阻害することができる化合物を提供することが想定される。実施形態において、式(I)の化合物は、LDHBを選択的に阻害することができる。かかる実施形態において、化合物は、LDHAに対する選択性を有していても有していなくてもよく、その結果、該阻害が、LDHBと比較してLDHAに対してより選択的となるか、LDHAの阻害が、LDHBの阻害とほぼ等しくなるか、または該阻害がLDHAと比べてLDHBに対してより選択的となる。

【0100】

LDHA及び/またはLDHBの阻害は、がんの実行可能な処置として当該分野において記載されている。例えば、Billiard et al. (Cancer and Metabolism, 2013, 1(19): 1-17)を参照されたい。このように、式(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を含めた、式(I)のある特定の発明化合物は、それを必要とする患者に投与されて、がんを処置することができる。いずれの特定の理論によっても拘束されることを望まないが、LDHの阻害は、ミトコンドリア呼吸を刺激し、細胞増殖能及び腫瘍形成能を低減するとされている。抗がん活性は、本明細書に記載されているアッセイを含めた任意の好適な方法によって測定されてもよい。一般に、活性は、解糖を定量する、乳酸塩産出の関数、%ECAR(細胞外酸性化速度)、及び/または、ミトコンドリア呼吸の尺度である%OCR(酸素消費率)として測定される。

【0101】

がんの種類は特に限定されないが、ある特定の態様において、がんは、同じ種類の正常組織に比べて低酸素性及び/または高度に解糖性であるとして特徴付けられる。「低酸素性」細胞は、本明細書において使用されているとき、正常または健常であるとみなされる組織における細胞での典型的な酸素分圧(pO₂)よりも低いpO₂に一時的または恒久的に暴露されている1以上の細胞に関する。低酸素性細胞として、例えば、例えば固体腫瘍において、低減された血管系を有するまたは血管系にアクセスできない細胞を挙げることができる。

【0102】

発明方法によって処置可能ながんの例として、頭及び頸部、目、皮膚、口腔、喉、食道、胸、骨、肺、結腸、S字結腸、直腸、胃、前立腺、乳房、卵巣、腎臓、肝臓、脾臓、脳

10

20

30

40

50

、腸、心臓、または副腎のがんが挙げられる。より詳細には、がんとして、固体腫瘍、肉腫、がん腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、骨膜腫、中皮腫、ユーイング腫、平滑筋肉腫、黄紋筋肉腫、結腸がん腫、膵臓がん、乳房がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮がん腫、基底細胞がん腫、腺がん腫、汗腺がん腫、皮脂腺がん腫、乳頭がん腫、乳頭腺がん腫、嚢胞腺がん腫、骨髄がん腫、気管支がん腫、腎細胞がん腫、肝がん、胆管がん腫、絨毛腫、精上皮腫、胎生期がん腫、ウィルムス腫瘍、頸部がん、精巣腫瘍、肺がん腫、小細胞肺がん腫、膀胱がん腫、上皮がん腫、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣細胞腫、カポジ肉腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、血液一骨腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ芽球性B-細胞白血病、急性リンパ芽球性T-細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性単芽球性白血病、急性赤白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、毛様細胞白血病、または多発性骨髄腫が挙げられる。例えば、Harrison's Principles of Internal Medicine, Eugene Braunwald et al., eds., pp. 491 762 (15th ed. 2001)を参照されたい。いくつかの態様において、がんは、固体腫瘍である。実施形態によると、がんは、白血病、黒色腫、肝臓がん、膵臓がん、肺がん、結腸がん、脳腫瘍、卵巣がん、乳房がん、前立腺がん、及び腎臓がんから選択される。別の実施形態において、がんは、肝臓がん、膵臓がん、非小細胞肺がん、乳房がん、または腎臓がんである。

10

20

【0103】

本発明は、抗がん剤に耐性のあるがん細胞を有する患者を処置する方法であって、患者に、式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)の化合物を含めた有効量の式(I)の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩、及び抗がん剤を投与することを含み、これにより、化合物、そのプロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩が、抗がん剤に対してがん細胞を再感作させる、上記方法を提供する。がん細胞は、本明細書において記載されているものと同じである。実施形態によると、がん細胞は、白血病、黒色腫、肝臓がん、膵臓がん、肺がん、結腸がん、脳腫瘍、卵巣がん、乳房がん、前立腺がん、及び腎臓がんから選択される。別の実施形態において、がん細胞は、膵臓がん、非小細胞肺がん、乳房がん、または腎臓がんである。

30

【0104】

この方法のある特定の実施形態において、式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)の化合物を含めた式(I)の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩は、抗がん剤(例えば、化学療法剤)及び/または放射線療と同時に投与され得る。態様において、上記方法は、1以上の治療レジメン(例えば、化学療法または放射線療法)に対してがん細胞を感作させるのに有効である量の化合物、プロドラッグ、または塩を投与することを含む。用語「共投与される」または「共投与」は、同時または逐次投与を指す。化合物は、別の化合物の投与の前、同時または後に投与されてよい。

【0105】

1または1を超える、例えば、2、3、またはそれを超える抗がん剤が投与され得る。この点において、本発明は、薬学的に許容可能な担体、及び式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)の化合物を含めた式(I)の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種の抗がん剤(例えば、化学療法剤)との組み合わせを含む医薬組成物を対象とする。

40

【0106】

抗がん剤の例として、白金化合物(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、イフォスファミド、クロラムブシル、窒素マスタード、チオテパ、メルファラン、ブスルファン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、ダカルバジン、ベンダムスチン)、抗腫瘍抗生物質(例

50

例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、マイトマイシンC、プリカマイシン、ダクチノマイシン)、タキサン(例えば、パクリタキセル及びドセタキセル)、代謝拮抗物質(例えば、5-フルオロウラシル、シタラビン、ペメトレキセド、チオグアニン、フロキシウリジン、カペシタビン、及びメトトレキサート)、ヌクレオシドアナログ(例えば、フルダラビン、クロファラビン、クラドリビン、ペントスタチン、ネララビン)、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、トポテカン及びイリノテカン)、低メチル化剤(例えば、アザシチジン及びデシタビン)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、エピポドフィロトキシン(例えば、エトポシド及びテニポシド)、DNA合成阻害剤(例えば、ヒドロキシウレア)、ビンカアルカロイド(例えば、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、及びビンブラスチン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ)、モノクローナル抗体(例えば、リツキシマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ベバシズマブ)、ニトロソウレア(例えば、カルムスチン、フォテムスチン、及びロムスチン)、酵素(例えば、L-アスパラギナーゼ)、生物剤(例えば、インターフェロン及びインターロイキン)、ヘキサメチルメラミン、ミトタン、血管形成阻害剤(例えば、サリドマイド、レナリドミド)、ステロイド(例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、及びプレドニゾロン)、ホルモン剤(例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ロイプロリド、ビカルタミド、グラニセトロン、フルタミド)、アロマターゼ阻害剤(例えば、レトロゾール及びアナストロゾール)、三酸化ヒ素、トレチノイン、非選択的シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、非ステロイド系抗炎症薬、サリチル酸塩、アスピリン、ピロキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロシン、ジクロフェナク、トルメチン、ケトプロフェン、ナブメトン、オキサプロジン)、選択的シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

20

【0107】

本発明では、用語「患者」は、哺乳動物を典型的には対象とする。例えば、対象は、化学療法及び／または放射線療法を必要とする疾患を有する任意の患者であってもよい。哺乳動物として、限定されないが、ネズミ目、例えば、マウス、及びウサギ目、例えば、ウサギが挙げられる。いくつかの態様において、哺乳動物は、ネコ科(ネコ)及びイヌ科(イヌ)を含めたネコ目、ウシ亜科(ウシ)及びイノシシ科(ブタ)を含めたウシ目、またはウマ科(ウマ)を含めたウマ目からである。いくつかの態様において、哺乳動物は、サル目、セボイド目、もしくはシモイド目(サル)のもの、または真猿亜目(ヒト及び類人猿)のものである。本発明の実施形態において、患者はヒトである。

30

【0108】

本発明は、細胞において乳酸脱水素酵素A(LDHA)及び／または乳酸脱水素酵素b(LDHB)活性を阻害する方法であって、式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)の化合物を含めた式(I)の化合物、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を細胞に投与し、これにより、LDHA及び／またはLDHBの活性が阻害されることを含む、上記方法をさらに対象とする。LDHA及びLDHB活性は、本明細書に記載されているアッセイによるものを含めた、酵素阻害を測定するための当該分野において公知の任意の方法によって測定されてもよい。典型的には、LDHA及びLDHB活性の阻害は、対照サンプルと比べた、乳酸蓄積の減少及び／またはビルビン酸塩の増加によって実証される。

40

【0109】

以下の例は、さらなる例示のために提供されており、決して限定的であると解釈されてはならない。

【実施例】

【0110】

<実施例1>

この実施例は、本発明の実施形態における式(I)の化合物の特性決定において用いら

50

れる、ヒトLDHAの主な生化学アッセイを説明する。

【0111】

試験化合物を、Greiner Bio-One (Monroe, NC) 1536-ウェルの黒色の孔なしアッセイプレートに入れた。200ミリモル (mM) のTris HCl、pH 7.4、100マイクロモル (μ M) のEDTA及び0.01% TWEEN-20 (商標)¹ (最終濃度) をアッセイ緩衝剤として使用した。LDHA試薬は、アッセイ緩衝剤中、2ナノモル (nM) のヒトLDHA (Meridian Life Science, Inc., Memphis, TN) (最終濃度) であった。基質試薬は、アッセイ緩衝剤中、0.06mMのNADH及び0.2mMのピルビン酸ナトリウム (最終濃度) であった。レサズリン/ジアホラーゼカップリング試薬は、アッセイ緩衝剤中、0.037mMのレサズリン及び0.133ミリグラム/ミリリットル (mg/mL) のジアホラーゼ (最終濃度) であった。ステップの順序、試薬の量及び種類、ならびに各ステップに必要とされる時間を表1に記載する。LDHA活性の阻害を蛍光放射によって測定した。

10

【0112】

【表1】

表1

順序	パラメータ	値	注記
1	試薬	3 μ L	LDHA試薬
2	化合物	23nL	式(I)の化合物
3	時間	15分	RTインキュベーション
4	試薬	1 μ L	基質試薬
5	時間	7分	RTインキュベーション
6	試薬	1 μ L	レサズリン/ジアホラーゼカップリング試薬
7	検出器	蛍光(励起525nm/ 発光598nm)	終点モードにおけるVIEWLUX(商標):2秒(指数)、5000励起エネルギー

20

【0113】

<実施例2>

この実施例は、本発明の実施形態における式(I)の化合物の特性決定において用いられるヒトLDHBカウンタースクリーニング生化学アッセイを説明する。

30

【0114】

試験化合物を、Greiner Bio-One (Monroe, NC) 1536-ウェルの黒色の孔なしアッセイプレートに入れた。200mMのTris HCl、pH 7.4、100 μ MのEDTA及び0.01%のTWEEN-20 (商標) (最終濃度) をアッセイ緩衝剤として使用した。LDHB試薬は、アッセイ緩衝剤中、2nMのヒトLDHB (Meridian Life Science, Inc., Memphis, TN) (最終濃度) であった。基質試薬は、アッセイ緩衝剤中、0.13mMのNADH及び0.16mMのピルビン酸ナトリウム (最終濃度) であった。レサズリン/ジアホラーゼカップリング試薬は、アッセイ緩衝剤中、0.037mMのレサズリン及び0.133mg/mLのジアホラーゼ (最終濃度) であった。ステップの順序、試薬の量及び種類、ならびに各ステップに必要とされる時間を表2に記載する。LDHB活性の阻害を蛍光放射によって測定した。

40

【0115】

【表 2】

表2

順序	パラメータ	値	注記
1	試薬	3 μ L	LDHB試薬
2	化合物	23nL	式(I)の化合物
3	時間	15分	RTインキュベーション
4	試薬	1 μ L	基質試薬
5	時間	7分	RTインキュベーション
6	試薬	1 μ L	レサズリン/ジアホラーゼカップリング試薬
7	検出器	蛍光(励起 525nm/ 発光 598nm)	終点モードにおけるVIEWLUX(商標):2秒(指数)、5000励起エネルギー

10

【0116】

<実施例 3>

この実施例は、本発明の実施形態における式 (I) の化合物の特性決定において用いられるヒト PHGDH カウンタースクリーニング生化学アッセイを説明する。

【0117】

試験化合物を、Greiner Bio-One (Monroe, NC) 1536-ウェルの黒色の孔なしアッセイプレートに入れた。50 mM の TEA、pH 8.0、10 mM の $MgCl_2$ 、0.05% BSA、及び 0.01% TWEEN-20 (商標) (最終濃度) をアッセイ緩衝剤として使用した。基質試薬は、アッセイ緩衝剤中、10 μ M の EDTA、0.625 mM のグルタミン酸、500 nM のヒト PSAT1、500 nM のヒト PSPH、0.05 mM の 3-ホスホグリセリン酸、0.1 mM のレサズリン、及び 0.1 mg/mL のジアホラーゼ (最終濃度) であった。PHGDH 試薬は、アッセイ緩衝剤中、0.15 mM の NAD^+ 及び 10 nM のヒト PHGDH (最終濃度) であった。ステップの順序、試薬の量及び種類、ならびに各ステップに必要なとされる時間を表 3 に記載する。PHGDH 活性の阻害を蛍光放射によって測定した。

20

【0118】

【表 3】

30

表3

順序	パラメータ	値	注記
1	試薬	3 μ L	基質試薬
2	化合物	23nL	式(I)の化合物
3	試薬	1 μ L	PHGDH試薬
4	検出器	蛍光(励起 525nm/ 発光 598nm)	終点モードにおけるVIEWLUX(商標):2秒(指数)、5000励起エネルギー、使用差分:0及び30分の間

40

【0119】

<実施例 4>

この実施例は、本発明の実施形態における式 (I) の化合物の特性決定において用いられるヒト GAPDH カウンタースクリーニング生化学アッセイを説明する。

【0120】

試験化合物を、Greiner Bio-One (Monroe, NC) 1536-ウェルの黒色の孔なしアッセイプレートに入れた。105 mM の Tris HCl、pH 7.4、10 μ M の EDTA、1.27 mM の KH_2PO_4 、0.875 mM の $MgCl_2$ 、0.0875% の BSA、0.01 mM の DTT、及び 0.01% の TWEEN-20 (商標) (最終濃度) をアッセイ緩衝剤として使用した。基質試薬は、アッセイ緩衝剤中

50

、0.48 mMの3-リン酸グリセルアルデヒド、0.06 mMのレサズリン、及び0.21 mg/mLのジアホラーゼ（最終濃度）であった。GAPDH試薬は、アッセイ緩衝剤中、0.007 mMのNAD⁺及び2.5 nMのヒトGAPDH（最終濃度）であった。ステップの順序、試薬の量及び種類、ならびに各ステップに必要とされる時間を表4に記載する。GAPDH活性の阻害を蛍光放射によって測定した。

【0121】

【表4】

表4

順序	パラメータ	値	注記
1	試薬	3 μ L	基質試薬
2	化合物	23nL	式(I)の化合物
3	試薬	1 μ L	GAPDH試薬
4	検出器	蛍光(励起525nm/発光598nm)	運動モードにおけるVIEWLUX(商標):1秒(指数)、5000励起エネルギー、使用差分:0~20分

10

【0122】

<実施例5>

この実施例は、本発明の実施形態における式(I)の化合物の特性決定に用いられる質量分析(MS)による細胞ベースの代謝産物アッセイを説明する。

20

【0123】

ステップの順序、試薬の量及び種類、ならびに各ステップに必要とされる時間を表5に記載する。

【0124】

【表5】

表5

順序	パラメータ	値	注記
1	試薬	Snu398細胞	100 μ L RPMI 10% FBS-フェノールレッドにおいて100k/ウェル
2	時間	24時間	37°C、5%CO ₂ インキュベーション
3	試薬	洗浄	吸引培地及び新しいものとの置き換え
4	試薬	化合物	培地中LDHA阻害剤/対照を投与
5	時間	48時間	37°C、5%CO ₂ インキュベーション
6	試薬	培地	75 μ Lの培地を吸引し、別個のプレートに収集。-80°Cで急速凍結及び保存。MS-MSを使用してQuintara Discovery, Inc.によって収集したピルビン酸/乳酸/NADHイオンカウント。

30

40

【0125】

<実施例6>

この実施例は、本発明の実施形態における式(I)の化合物の特性決定に用いられる比色分析/蛍光分析検出による細胞ベースの代謝産物アッセイを説明する。

【0126】

細胞ベースのHT乳酸アッセイは、小型のBiovision乳酸比色分析/蛍光分析アッセイキット(カタログ番号K607-100)である。アッセイは、1536プレートフォーマットにおいて行われるおよそ3.5時間のアッセイである。細胞数の最適化は、乳酸産生が標準曲線範囲のおよそ90%に等しい最適数を達成するように各細胞株につ

50

いて行われるべきである。ウェル当たりの細胞数の最適化は、以下の細胞株によって実施されたものである：MiaPaCa2—500細胞／ウェル、SNU398—500細胞／ウェル、及びP493—500細胞／ウェル。ステップの順序、試薬の量及び種類、ならびに各ステップに必要とされる時間を表6に記載する。

【0127】

【表6】

表6

順序	パラメータ	値	注記
1	試薬	MiaPaCa2 細胞	DMEM中4 μ Lにおいて500/ウェル、4.5g/L グルコース、-グルタミン酸塩、-FBS、-フェノールレッド
2	試薬	化合物	ピンツールによってLDHA阻害剤を投与
3	時間	2.5時間	37°C、5%CO ₂ インキュベーション
4	試薬	化合物	2 μ L/ウェル
5	時間	48時間	RT
6	読み取り	培地	吸光度(570nm)及び蛍光(励起/発光=535/590nm)

10

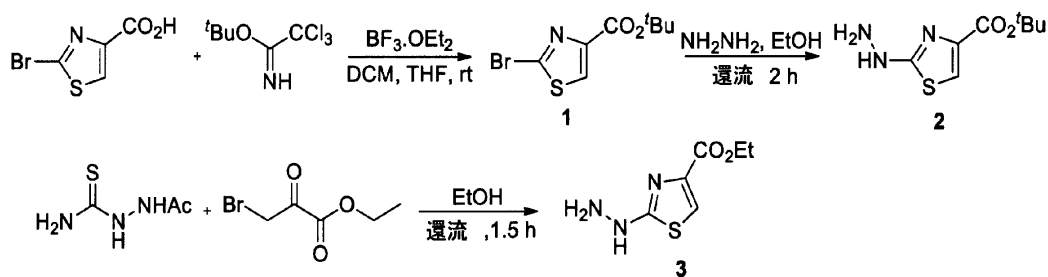
【0128】

<実施例7>

この実施例は、本発明の実施形態における2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル 20

スキーム1

【化63】



30

【0129】

2, 2, 2-トリクロロアセトイミド酸tert-ブチル (17.20ml、96mmol、2当量)を、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 (10g、48.1mmol、1当量)のジクロロメタン (DCM) (100mL) 及びテトラヒドロフラン (THF) (50mL) 攪拌懸濁液に添加し、その後、BF₃·OEt₂ (0.938ml、7.40mmol、10mol%)を滴加した。混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、飽和重炭酸塩溶液を用いてゆっくりとクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸塩及び塩水によって洗浄し、次いで乾燥し、粗生成物を、ヘキサン中5～30%の酢酸エチルによって12カラム体積超で溶離するBiotage (Charlotte, NC) フラッシュシステムで精製した。生成物フラクションを濃縮し、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル1を白色固体として得た (10.4g、82%)。

40

【0130】

<実施例8>

この実施例は、本発明の実施形態における2-ヒドラジニルチアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル2の調製を説明する。スキーム1を参照されたい。

【0131】

実施例1からの2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル1 (10.96g、41.5mmol、1当量) 及びヒドラジン水和物 (13ml、415mmol、10当量) のEtOH (80mL) 溶液を2時間還流した。反応終了後、溶媒を除去し、

50

氷水を添加した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄し、空気下で乾燥した。粗生成物（２－ヒドラジニルチアゾール－４－カルボン酸 *tert*-ブチル２）は、以下の反応で使用するのに十分に高い純度であった。

【０１３２】

<実施例 9>

この実施例は、本発明の実施形態における２－ヒドラジニルチアゾール－４－カルボン酸エチル 3 の調製を説明する。スキーム 1 を参照されたい。

【０１３３】

ブロモピルビン酸エチル（１５．７１ｍｌ、１１３ｍｍｏｌ）を２－アセチルヒドラジンカルボチオアミド（１５ｇ、１１３ｍｍｏｌ）のエタノール（２００ｍＬ）懸濁液に添加し、溶液が透明になるまで室温で３０分間攪拌し、次いで１．５時間還流した。次いで溶液を濃縮し、２０ｍＬのＭｅＯＨ及び３００ｍＬのエーテルと共にかき混ぜた。黄色の沈殿物を濾過によって収集し、エーテルで洗浄し、乾燥して、黄色固体（２－ヒドラジニルチアゾール－４－カルボン酸エチル 3）をＨＢｒ塩として得た。

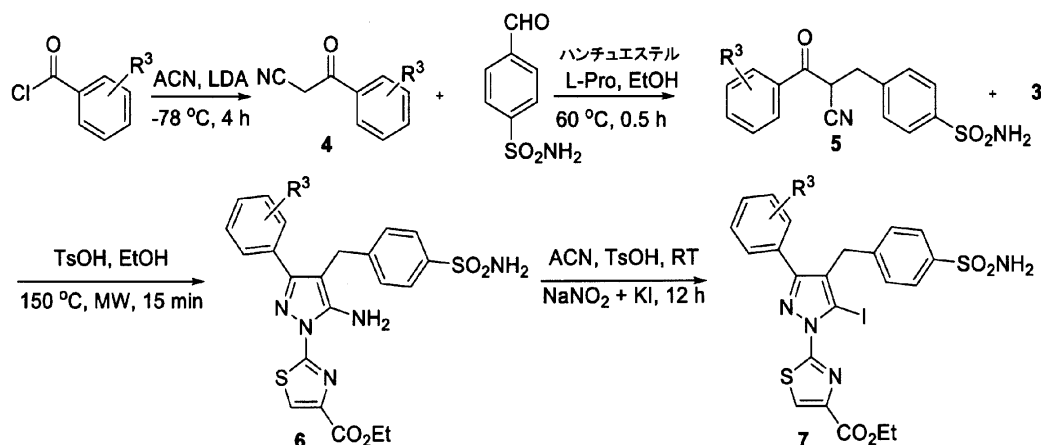
【０１３４】

<実施例 10>

この実施例は、本発明の実施形態における置換ベンゾイルアセトニトリル 4 の合成の一般手順を説明する。

スキーム 2

【化 6 4】



【０１３５】

アセトニトリル（ＡＣＮ）（５．３３ｍｌ、１０２ｍｍｏｌ、２当量）を、－７８℃において、１モルのリチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）（１０２ｍｌ、１０２ｍｍｏｌ、２当量）のＴＨＦ（４０ｍＬ）冷却溶液に滴加した。反応混合物を３０分間攪拌し、次いで、酸塩化物（５１．０ｍｍｏｌ、１当量）の２０ｍＬのＴＨＦ溶液を１５分間かけて滴加した。反応物を４時間かけて室温にし、次いで１Ｍ（モル）ＨＣｌでクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出した。その後、有機層を水及び塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ₄で乾燥させた。粗生成物を、ヘキサン中５～７５％の酢酸エチルによって１２カラム体積超で溶離するＢｉｏｔａｇｅ（Ｃｈａｒｌｏｔｔｅ，ＮＣ）フラッシュシステムで精製し、置換ベンゾイルアセトニトリル 4 を黄色固体として得た。

【０１３６】

<実施例 11>

この実施例は、本発明の実施形態における４－（２－シアノ－３－オキソ－３－アリアルプロピル）ベンゼンスルホンアミド 5 の合成の一般手順を説明する。スキーム 2 を参照されたい。

【０１３７】

２，６－ジメチル－１，４－ジヒドロピリジン－３，５－ジカルボン酸ジエチルエス

10

20

30

40

50

テル（ハンチュエステル）（12.21g、48.2mmol、1.4当量）及びL-プロリン（0.793g、6.89mmol、20mol%）を、3-オキソ-3-フェニル-プロパンニトリル4（34.4mmol、1当量）及び4-ホルミルベンゼンスルホンアミド（7.02g、37.9mmol、1.1当量）のエタノール（150mL）溶液に添加した。混合物を60℃で30分間攪拌した。次いで混合物を冷却し、シリカゲルと混合し、濃縮し、ヘキサン中20～100%の酢酸エチルによって6カラム体積超、次いで100%酢酸エチルによって8カラム体積超によるBiotage（Charlotte, NC）フラッシュシステムで精製し、4-（2-シアノ-3-オキソ-3-アリールプロピル）ベンゼンスルホンアミド5を白色固体として得た。

【0138】

10

<実施例12>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-アミノ-3-アリール-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボキシレート6の合成の一般手順を説明する。スキーム2を参照されたい。

【0139】

2-ヒドラジニルチアゾール-4-カルボン酸エチル臭化水素酸塩（3、1.5g、5.59mmol、1当量）、4-（2-シアノ-3-オキソ-3-アリールプロピル）ベンゼンスルホンアミド（5.59mmol、1当量）とトシル酸（2.128g、11.19mmol、2当量）との混合物を含むエタノール（15mL）を、マイクロ波で15分間加熱した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、冷エタノールで洗浄して、純生成物（2-（5-アミノ-3-アリール-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル6）を黄色固体として得た。

20

【0140】

<実施例13>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-ヨード-3-アリール-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル7の合成の一般手順を説明する。スキーム2を参照されたい。

【0141】

トシル酸（5.37g、28.2mmol、3.5当量）を、2-（5-アミノ-3-アリール-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル6（8.07mmol、1当量）のACN（100mL）懸濁液に添加し、10分間攪拌した。この期間中、溶液が透明になり、次いで、NaNO₂（1.113g、16.13mmol、2当量）及びKI（4.02g、24.20mmol、3当量）の10mLの予混合水溶液を10～15分間の期間にわたって室温で滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌させた。反応終了後、過剰の溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。その後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液、水、及び塩水で洗浄した。粗生成物を、ジクロロメタン中1～15%のアセトンまたはヘキサン中1～100%の酢酸エチルのいずれかによって20カラム体積超で溶離する高速カラムを使用するBiotage（Charlotte, NC）フラッシュシステムで精製し、純生成物を得た。

30

40

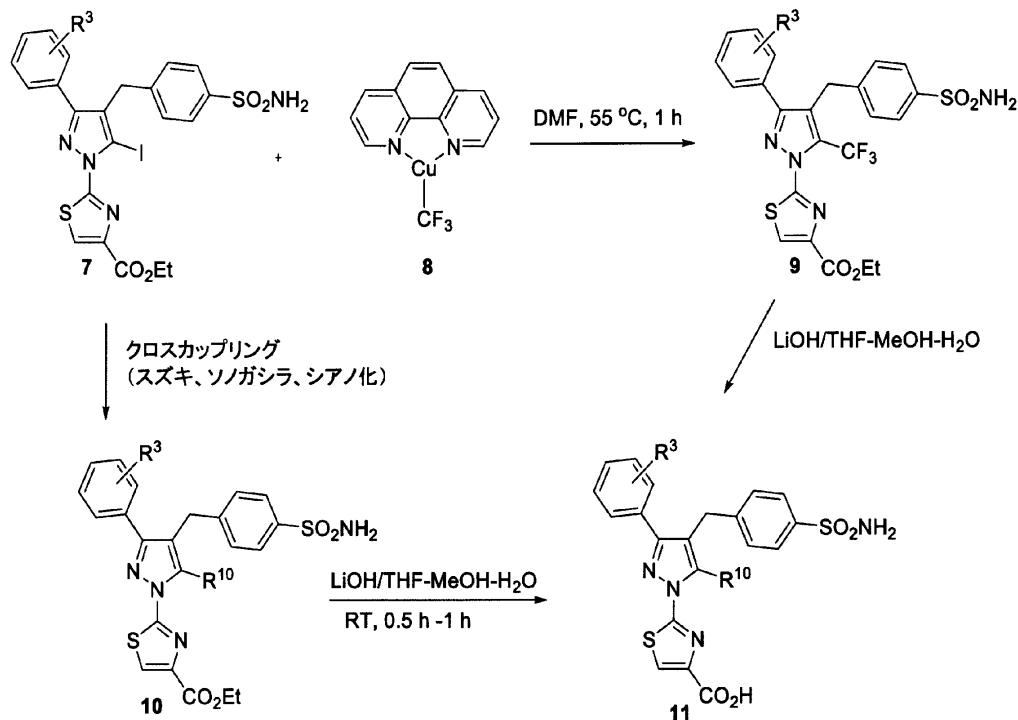
【0142】

<実施例14>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-ヨード-3-アリール-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル7のトリフルオロメチル化の一般手順を説明する。

スキーム3

【化 6 5】



10

20

【0143】

2-(5-ヨード-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル7 (0.4 g、0.673 mmol) 7及び1, 10-フェナントロリン (トリフルオロメチル)銅 (I) 8 (0.316 g、1.009 mmol、1.5当量)の混合物をアルゴンによって脱気し、次いで、DMF (2 mL)を添加し、55 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1モルのHCl、水、及び塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、ヘキサン中20~100%の酢酸エチルによって12カラム体積超で溶離するBiotage (Charlotte, NC)フラッシュシステムで精製し、2-(5-トリフルオロメチル-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル9を白色固体として得た。

30

【0144】

<実施例15>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-ヨード-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル7のスズキカップリングのための一般手順を説明する。スキーム3を参照されたい。

【0145】

密閉されたマイクロ波バイアルにおいて、2モルのNa₂CO₃ (0.17 mL、0.336 mmol、2当量)を、2-(5-ヨード-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル7 (0.168 mmol、1当量)、SILICAT (商標) DPP-Pd (0.1 g)、ボロン酸 (0.336 mmol、2当量)の混合物を含むジメチルエーテル (DME) (2 mL)に添加し、次いで、マイクロ波で130 °Cで30分間加熱した。反応混合物を、強制空気を吹き付けることによって濃縮した。残存物をDMF (2 mL)において採取し、シリカ結合DMTによって攪拌し、その後、チオール樹脂カートリッジを介して濾過して、浸出したパラジウムのいずれも除去した。最後に、化合物を分取HPLCで精製し、純カップリング生成物10を得た。

40

【0146】

50

<実施例 16>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(5-ヨード-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(7)のソノガシラカップリングのための一般手順を説明する。スキーム 3 を参照されたい。

【0147】

2-(5-ヨード-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 7 (0.202 mmol、1 当量)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.014 g、0.020 mmol、10 mol%)、及び CuI (3.84 mg、0.020 mmol、10 mol%) の混合物を含む THF (1 mL) に、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(TEA) (0.169 mL、1.211 mmol、6 当量)、その後、アルキン(0.404 mmol、2 当量)を添加した。バイアルを密閉し、80℃で4時間撹拌した。反応終了後、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を1モルの HCl 及び塩水で洗浄した。粗生成物を、20~100%酢酸エチルで溶離する Biotage (Charlotte, NC) フラッシュシステムにおいて、または分取 HPLC で精製し、純カップリング生成物 10 を得た。

【0148】

<実施例 17>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(5-ヨード-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 7 のシアノ化のための一般手順を説明する。スキーム 3 を参照されたい。

【0149】

2-(5-ヨード-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 7 (0.168 mmol、1 当量) 及び CuCN (0.023 g、0.252 mmol、1.5 当量) の混合物を含むジメチルスルホキシド(DMSO) (0.5 mL) を、マイクロ波で 160℃で 0.5 時間加熱した。生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸塩溶液、水、及び塩水によって洗浄した。粗生成物を、ヘキサン中 30~100%の酢酸エチルによって 15 カラム体積超で溶離する Biotage (Charlotte, NC) フラッシュシステムで精製し、純生成物 10 を得た。

【0150】

<実施例 18>

この実施例は、本発明の実施形態におけるエチル及びメチルエステル 10 の加水分解のための一般手順を説明する。スキーム 3 を参照されたい。

【0151】

1.5 モルの LiOH 水溶液を 2-(3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 10 (0.252 mmol、1 当量) の THF/MeOH (3 mL/1.5 mL) 溶液に添加し、室温で 0.5~1 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で蒸発し、残存物を DMSO において採取した。最後に、化合物 11 を分取 HPLC で精製した。

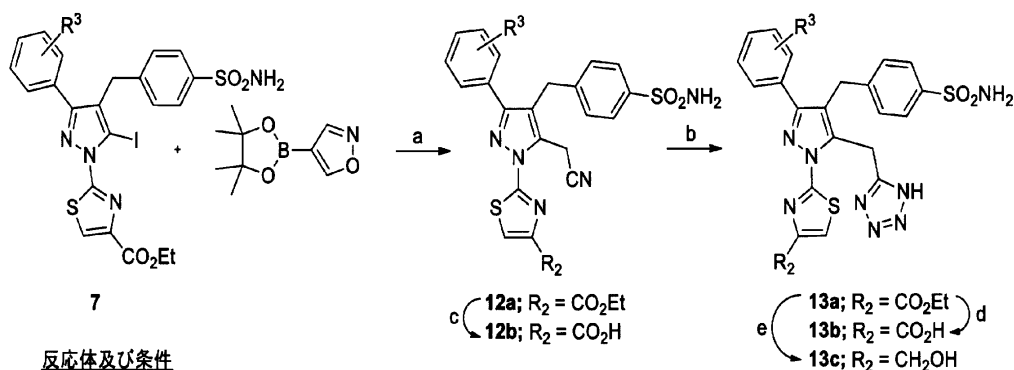
【0152】

<実施例 19>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(5-(シアノメチル)-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 12a のための一般手順を説明する(スキーム 4、ステップ a)。

スキーム 4

【化 6 6】



反応体及び条件

a) PdCl₂(dppf), KF, DMSO, 130 °C, 24 hb) NaN₃, NH₄Cl, DMF, 125 °C, MW, 2 hc) Me₃SnOH, DCE, 80 °C, 24 hd) LiOH, THF, MeOH, H₂O, RT, 1 he) LiAlH₄, THF, RT, 2 h

【0153】

DMSO (2.5 mL) を、KF (0.147 g、2.52 mmol、3 当量) の 0.9 mL の水溶液に添加し、続いて、2-(5-ヨード-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 7 (0.841 mmol、1 当量)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.137 g、0.168 mmol、20 mol%)、及び 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)イソオキサゾール (0.246 g、1.262 mmol、1.5 当量) に添加した。混合物を、アルゴンによって 2 分間バブリングした。次に、バイアルを密閉し、予め加熱された加熱ブロックにおいて 130 °C で 3 時間攪拌し、次いで、別の 0.9 mL の水の部分を添加し、混合物を 130 °C でさらに 21 時間攪拌した。反応終了後、シリカ結合金属捕捉剤を添加し、30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、シリカプラグを介して濾過した。濾液を、水、飽和塩化アンモニウム、及び塩水で洗浄した。粗生成物を、ヘキサン中 20~100% の酢酸エチルによって溶離する Biotage (Charlotte, NC) フラッシュシステムで精製し、純生成物 2-(5-(シアノメチル)-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 12a を白色固体として得た。

【0154】

<実施例 20>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(5-(シアノメチル)-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 12b のための一般手順を説明する。スキーム 4、ステップ c を参照されたい。

【0155】

2-(5-(シアノメチル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 12a (0.049 mmol) 及びヒドロキシトリメチルスタンナン (0.018 g、0.099 mmol、2 当量) の混合物を含むジクロロエタン (DCE) を、80 °C で 24 時間攪拌した。溶媒を強制空気によって除去した。残存物を DMSO で採取し、スルホン酸カートリッジを通過させて、水酸化トリメチルスズを除去した。粗生成物 2-(5-(シアノメチル)-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 12b を HPLC で精製した。

【0156】

<実施例 21>

10

20

30

40

50

この実施例は、本発明の実施形態におけるテトラゾール 13a の合成の一般手順を説明する。スキーム 4、ステップ b を参照されたい。

【0157】

2-(5-(シアノメチル)-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 12a (0.414 mmol、1 当量)、 NH_4Cl (0.066 g、1.241 mmol、3 当量)、及び NaN_3 (0.081 g、1.241 mmol、3 当量) の混合物を含む DMF (2 ml) を、125 °C でマイクロ波で 2 時間加熱した。生成物を逆相フラッシュシステムで精製し、純生成物 13a を得た。

【0158】

10

<実施例 22>

この実施例は、本発明の実施形態におけるテトラゾール誘導体 13c の合成の一般手順を説明する。スキーム 4、ステップ e を参照されたい。

【0159】

2-(5-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-3-アリール-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 13a (0.091 mmol、1 当量) の THF (3 ml) 溶液を、冷却して、 LiAlH_4 (0.363 ml、0.363 mmol、4 当量) に添加した。反応混合物を室温で 1 攪拌し、次いで、水でクエンチした。残存物を、DCM/MeOH 混合物に懸濁し、シリカプラグを介して濾過した。溶媒の蒸発後に得られた粗生成物 13c を、分取 HPLC で精製した。

20

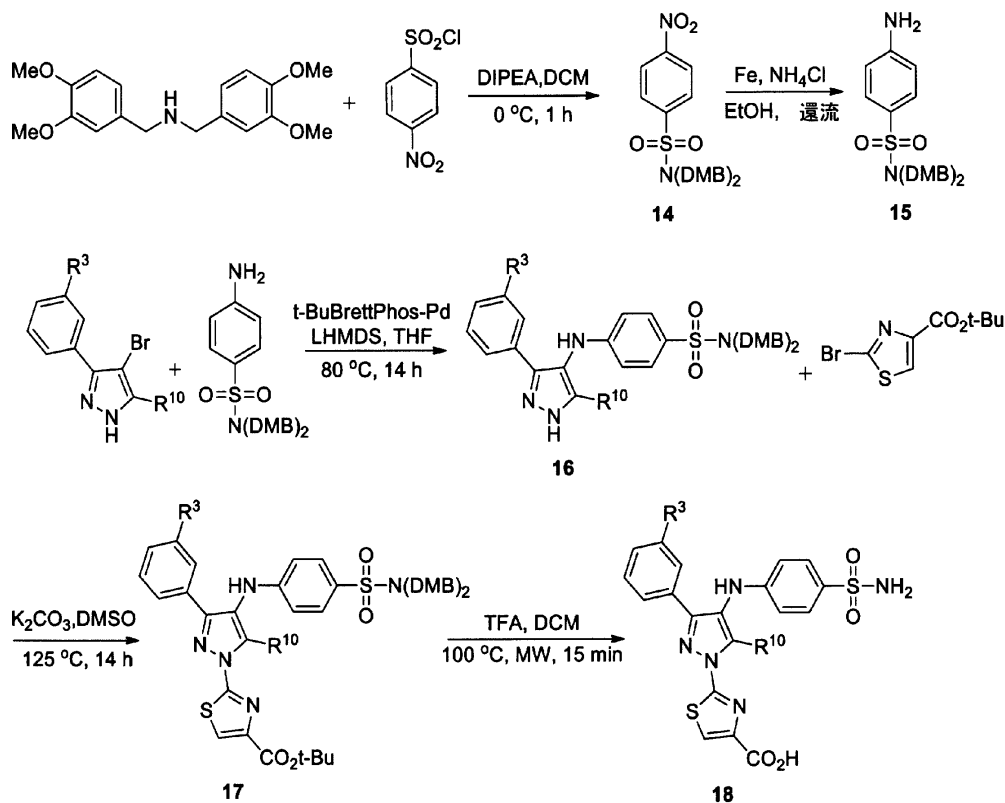
【0160】

<実施例 23>

この実施例は、本発明の実施形態における N, N-ビス(3, 4-ジメトキシベンジル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド 14 の調製を説明する。スキーム 5、第 1 ステップを参照されたい。

スキーム 5

【化 67】



【0161】

塩化4-ニトロベンゼン-1-スルホン（1.746g、7.88mmol、1当量）をビス（3,4-ジメトキシベンジル）アミン（2.5g、7.88mmol、1当量）及びヒューニツヒ塩基（2.75ml、15.75mmol、2当量）のDCM（15ml）溶液に冷却して添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒の蒸発後に得られた粗生成物を、ヘキサン中25～100%の酢酸エチルによって溶離するBiotage（Charlotte, NC）フラッシュシステムで精製し、N,N-ビス（3,4-ジメトキシベンジル）-4-ニトロベンゼンスルホンアミド14を黄色固体として得た。収量（2.85g、72%）。

【0162】

10

<実施例24>

この実施例は、本発明の実施形態における4-アミノ-N,N-ビス（3,4-ジメトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミド15の調製を説明する。スキーム5、第2ステップを参照されたい。

【0163】

塩化アンモニウム（0.8g、14.92mmol）の10mLの水溶液及び鉄粉末（1.389g、24.87mmol）をN,N-ビス（3,4-ジメトキシベンジル）-4-ニトロベンゼンスルホンアミド14（2.5g、4.97mmol、1当量）のエタノール（50mL）懸濁液に添加した。反応混合物を85℃で一晩攪拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、CELITE（商標）のパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、重炭酸塩によって中和し、DCMで抽出した。DCM層を重炭酸塩及び塩水で洗浄した。粗生成物を、DCM中1～15%MeOH（アンモニア処理）で溶離するBiotage（Charlotte, NC）フラッシュシステムで精製し、4-アミノ-N,N-ビス（3,4-ジメトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミド15を白色固体として得た。収量（2.2g、94%）。

20

【0164】

<実施例25>

この実施例は、本発明の実施形態におけるN,N-ビス（3,4-ジメトキシベンジル）-4-（（3-アリール-1H-ピラゾール-4-イル）アミノ）-ベンゼンスルホンアミド16の一般的調製を説明する。スキーム5、第3ステップを参照されたい。

30

【0165】

マイクロ波（MW）バイアル中、4-ブロモ-3-アリール-1H-ピラゾール（1.569mmol、1当量）、4-アミノ-N,N-ビス（3,4-ジメトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミド15（1.038g、2.197mmol、1.4当量）、t-ブチルプレットホス（CAS番号1160861-53-9）（Stem Chemicals, Newburyport, MA、カタログ番号15-1164）（0.038g、0.078mmol、5mol%）及びt-ブチルプレットホスパラダサイクル（CAS番号1148148-01-9）（Stem Chemicals, Newburyport, MA、カタログ番号46-0325）（0.067g、0.078mmol、5mol%）の混合物をアルゴンでパージし、次いで、THF（4ml）、その後、リチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）（2.62ml、3.92mmol、2.5当量）を添加した。混合物を、予め加熱したブロックにおいて80℃で14時間攪拌した。反応混合物を酸性化水（1モルのHCl）に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び塩水によって洗浄した。粗生成物N,N-ビス（3,4-ジメトキシベンジル）-4-（（3-アリール-1H-ピラゾール-4-イル）アミノ）-ベンゼンスルホンアミド16を、ヘキサン中30～100%の酢酸エチルによって溶離するBiotage（Charlotte, NC）フラッシュシステムで精製した。

40

【0166】

<実施例26>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（4-（（4-（N,N-ビス（3,4

50

ージメトキシベンジル) スルファモイル) フェニル) -アミノ) -3-アリール-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル 17 の一般的調製を説明する。スキーム 5、第 4 ステップを参照されたい。

【0167】

N, N-ビス (3, 4-ジメトキシベンジル) -4-((3-アリール-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド 16 (0.732 mmol、1 当量)、 K_2CO_3 (0.202 g、1.464 mmol)、及び 2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (0.213 g、0.805 mmol、1.1 当量) の混合物を含む DMSO (1.5 mL) を 125℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、CELITE (商標) のパッドを介して濾過した。濾液を飽和塩化アンモニウム及び塩水で洗浄した。粗生成物 2-(4-((4-(N, N-ビス (3, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル) フェニル) -アミノ) -3-アリール-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル 17 を、ヘキサン中 40~100% の酢酸エチルによって溶離する Biotage (Charlotte, NC) フラッシュシステムで精製した。

【0168】

<実施例 27>

この実施例は、本発明の実施形態における、(N, N-ビス (3, 4-ジメトキシベンジル) 及び tert-ブチル基の脱保護ならびに化合物 18 の合成のための一般手順を説明する。スキーム 5、第 5 ステップを参照されたい。

【0169】

2-(4-((4-(N, N-ビス (3, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル) -フェニル) アミノ) -3-アリール-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (0.251 mmol) 17 を含む DCM (1.5 mL) とトリフルオロ酢酸 (TFA) (1.5 mL) との混合物を、通常吸収でマイクロ波で 100℃ で 15 分間加熱した。溶媒を強制空気によって除去し、粗生成物 18 を DMSO に溶解し、次いで、分取 HPLC を使用して精製した。

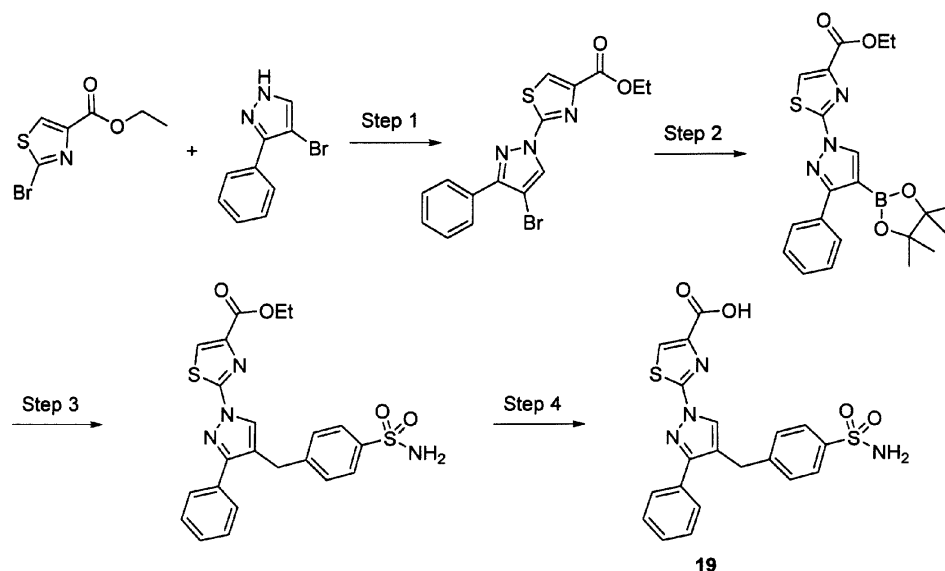
【0170】

<実施例 28>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル) -1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 19 の合成を説明する。

スキーム 6

【化 68】



19

【0171】

ステップ1：2-（4-ブロモ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル（1058mg、4.48mmol）、3-ブロモ-4-フェニル-1H-ピラゾール（995mg、4.48mmol）、及び K_2CO_3 （929mg、6.72mmol）を入れた。チューブを密閉し、DMSO（4ml）を添加した。混合物を120℃で4時間加熱した。混合物を、激しく攪拌した H_2O （100mL）に注ぎ入れ、固体を濾過し、 H_2O でトリチュレートし、乾燥した。固体をEtOAcに再溶解し、濾過した。未溶解材料の一部は、加水分解酸であった。濾液を濃縮し、約3%のEtOAc／ヘキサンでトリチュレートし、2-（4-ブロモ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（1329mg、3.51mmol、78%の収率）を得た。

10

【0172】

ステップ2：2-（3-フェニル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-（4-ブロモ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（378mg、1mmol）、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）（330mg、1.300mmol）、 $PdCl_2(dppf)$ （73.2mg、0.100mmol）、及び酢酸カリウム（294mg、3.00mmol）を入れた。チューブを密閉し、空気を除去して N_2 を再充填した（2～3回）。次いで、1,4-ジオキサン（4ml）を添加し、95℃（予め加熱）で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、CELITE（商標）を介して濾過し、EtOAcで溶離した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として10～25%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製して生成物を得て、これを少量のヘキサンでトリチュレートし、次いで、乾燥して、2-（3-フェニル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（540mg、0.762mmol、76%の収率）を固体として得た。生成物は、約40%の還元（脱Br）生成物を含有し、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。

20

30

【0173】

ステップ3：2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-（3-フェニル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（70.9mg、0.1mmol）、4-（プロモメチル）ベンゼンスルホンアミド（25.01mg、0.100mmol）、及び $Pd(Ph_3P)_4$ （11.56mg、10.00 μ mol）を入れた。チューブを密閉し、空気を除去して N_2 を再充填した（2～3回）。トルエン（0.75ml、比：2.500）／EtOH（0.3ml、比：1.000）の混合物を添加し、次いで、2N Na_2CO_3 （水性）（0.3mL、0.6mmol、6当量）を添加した。混合物を80℃（予め加熱）で2時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc（2mL×3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として30～60%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（29mg、0.062mmol、61.9%の収率）を白色固体として得た。

40

【0174】

ステップ4：2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラ

50

ゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸(19)の合成

2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(26mg、0.055mmol)のTHF(1ml)溶液にLiOH(水性)(H₂O中1.5N、0.4mL、0.6mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HCl(水性)(約0.6~0.65mL)を、水層のpHが約4になるまで添加した。次いで、ヘキサン(5mL)を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O(1ml×2)、ヘキサン(2mL×2)でトリチュレートし、乾燥し、2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸19(21mg、0.048mmol、86%の収率)を得た。

10

【0175】

化合物は十分に純度が高く、システムに直接投入した(19mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.18(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.80-7.71(m, 2H), 7.72-7.63(m, 2H), 7.52-7.37(m, 5H), 7.28(s, 2H), 4.15(s, 2H); MS(M+H)⁺ = 441。

【0176】

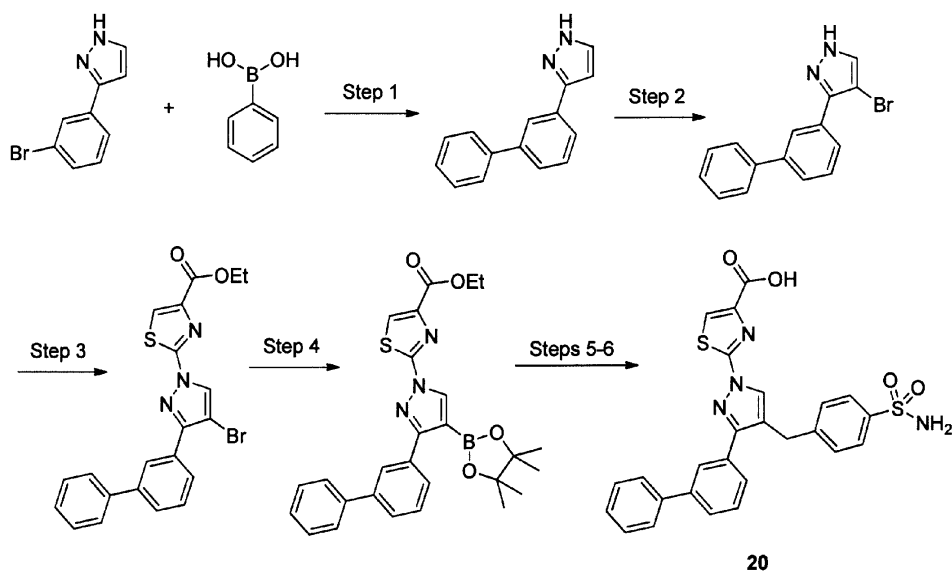
<実施例29>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸20の合成を説明する。

20

スキーム7

【化69】



30

【0177】

ステップ1: 3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾールの合成
2口フラスコに、3-(3-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール(1115mg、5mmol)、フェニル硼酸(914mg、7.50mmol)、PdCl₂(dppf)(366mg、0.500mmol)、及びK₂CO₃(2073mg、15.00mmol)を入れた。空気を除去してN₂を再充填した(2~3回)。次いで、1,4-ジオキサン(12ml、比:2.000)及び水(6ml、比:1.000)の混合物を添加し、95℃(予め加熱)で5時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc(5mL×2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として30~40~50%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、3-([1,1'-ビフェニル]-3-イ

40

50

ル) - 1H-ピラゾール (1050 mg、4.77 mmol、95%の収率) を得た。

【0178】

ステップ2: 3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブロモ-1H-ピラゾールの合成

3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール (1050 mg、4.77 mmol) のDMF (7.5 mL) 溶液にNBS (891 mg、5.01 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を、EtOAc/H₂O/飽和Na₂CO₃ (水性) (50 mL/30 mL/20 mL) に注ぎ入れた。有機層をH₂O (50 mL) によって洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として20~30%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブロモ-1H-ピラゾール (1200 mg、4.01 mmol、84%の収率) を得た。

10

【0179】

ステップ3: 2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル (472 mg、2 mmol)、3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブロモ-1H-ピラゾール (596 mg、2.000 mmol)、及びK₂CO₃ (415 mg、3.00 mmol) を入れた。チューブを密閉し、DMSO (4 mL) を添加した。混合物を130℃で4時間加熱した。混合物をH₂O (100 mL) に注ぎ入れ、固体を濾過し、H₂Oでトリチュレートし、乾燥した。固体をEtOAcに溶解し、濾過した。未溶解材料は、加水分解酸であった (21、少量の不純物を含む約110 mg)。濾液を濃縮し、約5%のEtOAc/ヘキサンでトリチュレートし、420 mgの純生成物を得た。溶液を濃縮し、元の水層からの抽出物と合わせ、次いで、溶離液として20~30%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、別の210 mgの生成物を得た。合計630 mgの2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (630 mg、1.387 mmol、69.3%の収率) を得た。

20

【0180】

ステップ4: 2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-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)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (454 mg、1 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) (381 mg、1.500 mmol)、PdCl₂(dppf) (73.2 mg、0.100 mmol)、及び酢酸カリウム (294 mg、3.00 mmol) を入れた。チューブを密閉し、空気を除去してN₂を再充填した (2~3回)。次いで、1, 4-ジオキサン (4 mL) を添加し、95℃ (予め加熱) で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、CELITE (商標) を介して濾過し、EtOAcで溶離した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として10~25%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製して生成物を得て、これを少量のヘキサンでトリチュレートし、次いで、乾燥して、2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-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)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (450 mg、0.494 mmol、49.4%の収率) を固体として得た。生成物は、約45%の還元 (脱Br) 生成物を含有した。

30

40

【0181】

ステップ5: 2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル

50

の合成

マイクロ波チューブに、2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-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)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (91 mg、0.1 mmol)、4-(ブロモメチル)ベンゼンスルホンアミド (25.01 mg、0.100 mmol)、及び Pd(Ph₃P)₄ (11.56 mg、10.00 μmol)を入れた。チューブを密閉し、空気を除去してN₂を再充填した(2~3回)。トルエン(0.75 ml、比:2.500)/EtOH(0.3 ml、比:1.000)の混合物を添加し、次いで、2N Na₂CO₃(水性)(0.3 mL、0.6 mmol、6当量)を添加した。混合物を80℃(予め加熱)で2時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として30~60%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 20 (35 mg、0.064 mmol、64.3%の収率)を白色固体として得た。反応及び/または先のステップのいずれかからの還元生成物(約30 mg)のいくらかを収集し、加水分解して、22(実施例31、スキーム7Aを参照されたい)を得た。

10

【0182】

ステップ6: 2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸(20)の合成

20

2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(35 mg、0.064 mmol)のTHF(1 ml)溶液にLiOH(水性)(H₂O中1.5N、0.4 mL、0.6 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HCl(水性)(約0.6~0.65 mL)を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、ヘキサン(5 mL)を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O(1 mL×2)、次いでヘキサン(2 mL×2)でトリチュレートし、乾燥し、2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 20 (28 mg、0.054 mmol、84%の収率)を得た。

30

【0183】

化合物は十分に純度が高く、システムに直接投入した(24 mg)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.20(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.80-7.74(m, 2H), 7.74-7.67(m, 2H), 7.57(d, J=7.6 Hz, 3H), 7.50-7.42(m, 4H), 7.37(dd, J=8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.30(s, 2H), 4.21(s, 2H); MS (M+H)⁺=517。

【0184】

40

<実施例30>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA21の合成を説明する。

【0185】

実施例28におけるステップ3の副生成物を逆相クロマトグラフィによって再精製し、2-(3-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA21を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.25(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.12(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.85(dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.80-7.74(m, 2H), 7.74-7.67(m, 2H), 7.57(d, J=7.6 Hz, 3H), 7.50-7.42(m, 4H), 7.37(dd, J=8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.30(s, 2H), 4.21(s, 2H); MS (M+H)⁺=517。

50

5 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.4$ Hz, 1H); MS ($M+H$)⁺ = 427

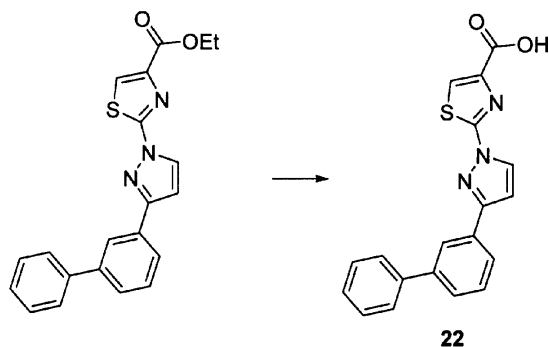
【0186】

<実施例31>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、TFA22の合成を説明する。スキーム7Aを参照されたい。

スキーム7A

【化70】



【0187】

2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (30 mg、0.080 mmol) のTHF (1 ml) 溶液にLiOH (水性) (H₂O中1.5 N、0.4 mL、0.6 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1 N HCl (水性) (約0.6~0.65 mL) を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、ヘキサン (5 mL) を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O (1 ml×2)、次いでヘキサン (2 mL×2) でトリチュレートし、乾燥した。生成物は少量の不純物を依然として含有し、これをDMFに溶解し、フィルタを介して濾過し、精製して2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、TFA22 (0.8 mg、1.734 μmol、2.170%の収率) を得た。MS ($M+H$)⁺ = 348。

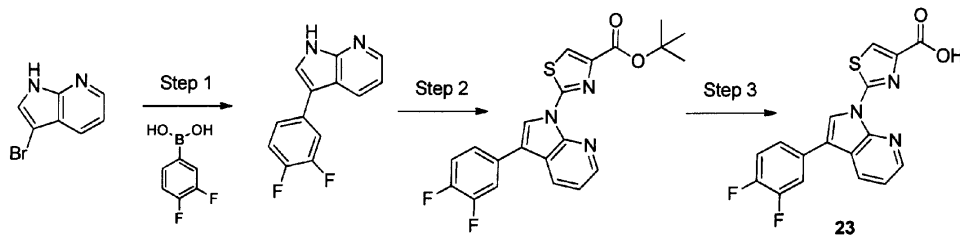
【0188】

<実施例32>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、TFA23の合成を説明する。

スキーム8

【化71】



【0189】

ステップ1: 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

2口フラスコに、3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (788 mg、

10

20

30

40

50

4 mmol)、(3, 4-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (758 mg、4.80 mmol)、PdCl₂(dppf) (146 mg、0.200 mmol)、及びK₂CO₃ (1658 mg、12.00 mmol)を入れた。空気を除去してN₂を再充填した(2~3回)。次いで、1, 4-ジオキサン(12 ml、比:2.000)及び水(6 ml、比:1.000)の混合物を添加し、95℃(予め加熱)で3時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc(5 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として30~40%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(260 mg、1.129 mmol、28.2%の収率)を得た。

10

【0190】

ステップ2: 2-(3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成

マイクロ波チューブに、3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(50.6 mg、0.220 mmol)、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(52.8 mg、0.2 mmol)、(1S, 2S)-N¹, N²-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(5.69 mg、0.040 mmol)、CuI(3.81 mg、0.020 mmol)、及びK₃PO₄(127 mg、0.600 mmol)を入れた。空気を除去し、N₂を再充填した(3回)。次いで、トルエン(2 ml)を添加し、混合物を110℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、混合物をEtOAc(3 mL)で希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAcで溶離した。濾液を濃縮し、混合物を、溶離液として10~30%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(75 mg、0.181 mmol、91%の収率)を得た。この材料は、いくらかのBr出発物質を含有しており、不純物を脱保護に使用して、次のステップで精製した。

20

【0191】

ステップ3: 2-(3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA(23)の合成

2-(3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(75 mg、0.181 mmol)の1, 4-ジオキサン(1 ml)溶液にHCl(ジオキサン中4 M、1 mL、4 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をDMFに溶解し、フィルタを介して濾過し、精製して、2-(3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 23(1.6 mg、3.39 µmol、1.871%の収率)を得た。MS(M+H)⁺=358。

30

【0192】

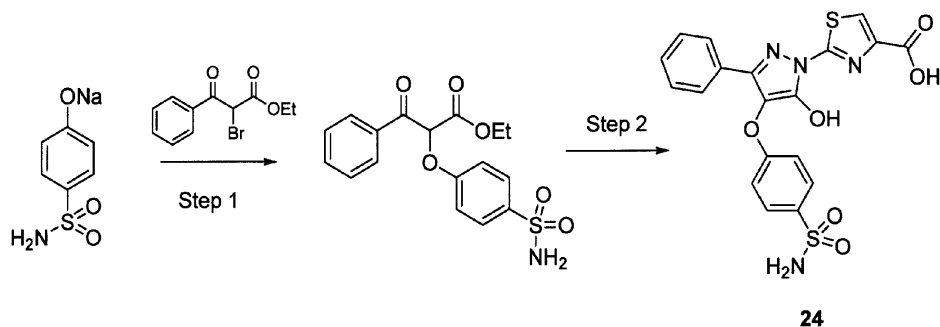
<実施例33>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-ヒドロキシ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 24の合成を説明する。

40

スキーム9

【化 7 2】



10

【0193】

ステップ1：3-オキソ-3-フェニル-2-(4-スルファモイルフェノキシ)プロピオン酸エチルの合成

4-スルファモイルフェノール酸ナトリウム (195 mg、1 mmol) 及び 2-ブromo-3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル (298 mg、1.100 mmol) の混合物に EtOH (1 mL) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、溶離液として30~50%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、3-オキソ-3-フェニル-2-(4-スルファモイルフェノキシ)プロピオン酸エチル (66 mg、0.182 mmol、18.16%の収率) を得た。

20

【0194】

ステップ2：2-(5-ヒドロキシ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA (24) を得る合成

マイクロ波チューブに、3-オキソ-3-フェニル-2-(4-スルファモイルフェノキシ)プロピオン酸エチル (66 mg、0.182 mmol)、2-ヒドラジニルチアゾール-4-カルボン酸エチル (34.0 mg、0.182 mmol)、及び p-TsOH (34.5 mg、0.182 mmol) を入れ、EtOH (2 mL) を添加した。チューブを密閉し、150℃で20分間加熱した。溶媒を、空気吹き落としにより除去し、次いで、THF (1 mL) 及び 1.5 N LiOH (水性) (1 mL、1.5 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、1 N HCl (水性) (約1.5~1.55 mL) を添加し (水層のpHは約3である)、水層をEtOAc (3 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をDMFに溶解し、精製して、2-(5-ヒドロキシ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 24 (20.8 mg、0.036 mmol、20.00%の収率) を得た。MS (M+H)⁺ = 459

30

【0195】

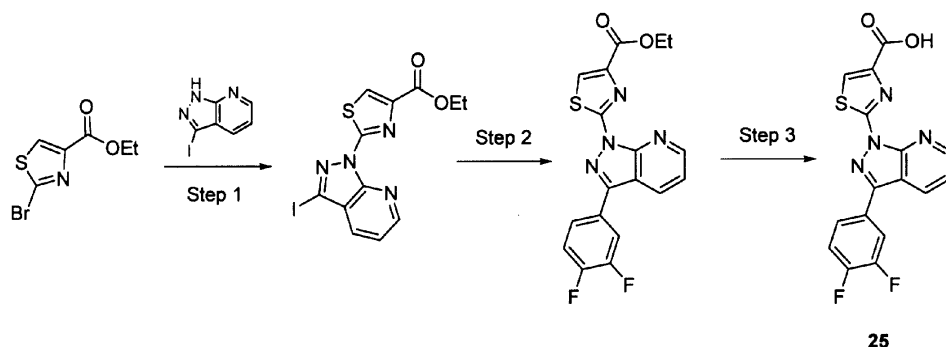
<実施例 34>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸25の合成を説明する。

40

スキーム 10

【化 7 3】



10

【0196】

ステップ1：2-(3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル(472mg、2mmol)、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(515mg、2.100mmol)、及び K_2CO_3 (304mg、2.200mmol)を入れた。チューブを密閉し、DMSO(2mL)を添加した。混合物を140℃で2時間加熱した。混合物をEtOAc/H₂O(30mL/30mL)に注ぎ入れた。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として30~50~80%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(328mg、0.820mmol、41.0%の収率)を得た。

20

【0197】

ステップ2：2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

2ツ口フラスコに、2-(3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(40.0mg、0.1mmol)、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(31.6mg、0.200mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (7.32mg、10.00 μ mol)、及び K_2CO_3 (69.1mg、0.500mmol)を入れた。空気を除去して N_2 を再充填した(2~3回)。次いで、1,4-ジオキサン(1mL、比:2.000)及び水(0.5mL、比:1.000)の混合物を添加し、95℃(予め加熱)で3時間撹拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として40~70%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(11mg、0.028mmol、28.5%の収率)を得た。

30

【0198】

ステップ3：2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸(25)の合成

2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(10mg、0.026mmol)のTHF(1mL)溶液にLiOH(水性)(H₂O中1.5N、0.4mL、0.6mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、1N HCl(水性)(約0.6~0.65mL)を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、ヘキサン(5mL)を添加し、得られた固体を濾過し、ヘキサン(2mL×2)でトリチュレートし、乾燥し、2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸25(6mg、0.017mmol、64.7%の収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.16(s,

40

50

1 H), 8.88–8.78 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.15 (ddd, $J=11.7, 7.7, 2.2$ Hz, 1 H), 8.05–7.97 (m, 1 H), 7.68 (dt, $J=10.8, 8.5$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J=8.1, 4.6$ Hz, 1 H); MS (M+H)⁺ = 359.

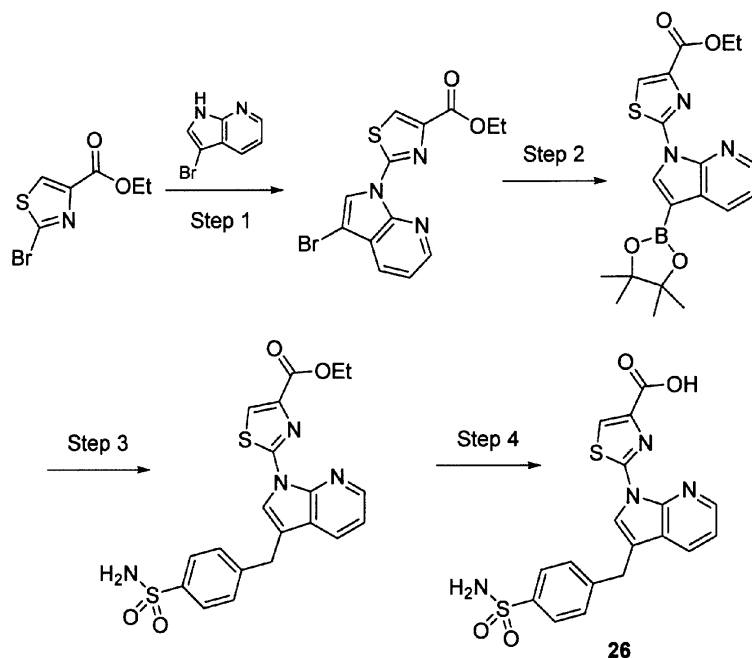
【0199】

<実施例 35>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 26 の合成を説明する。

スキーム 11

【化 74】



【0200】

ステップ 1：2-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル (944 mg、4 mmol)、3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (867 mg、4.40 mmol)、及び K₂CO₃ (663 mg、4.80 mmol) を入れた。チューブを密閉し、DMSO (7.5 mL) を添加した。混合物を 150 °C で 3 時間加熱した。混合物を EtOAc/H₂O (30 mL/30 mL) に注ぎ入れた。有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として 10~20% の EtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製 (2 回) し、2-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (587 mg、1.667 mmol、41.7% の収率) を得た。

【0201】

ステップ 2：2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (352 mg、1 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) (330 mg、1.300 mmol)、PdCl₂(dppf) (73.2 mg、0.100 mmol)、及び AcOK (294 mg、3.00 mmol) を入れた。チュ

10

20

30

40

50

ーブを密閉し、空気を除去して N_2 を再充填した（2～3回）。次いで、1, 4-ジオキサン（3 ml）を添加し、95℃（予め加熱）で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、CELITE（商標）を介して濾過し、EtOAcで溶離した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として10～25%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製して生成物を得て、これを少量のヘキサンのトリチュレートし、2-（3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（293 mg、0.734 mmol、73.4%の収率）を固体として得た。

【0202】

ステップ3：2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-（3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（39.9 mg、0.1 mmol）、4-（ブロモメチル）ベンゼンスルホンアミド（25.01 mg、0.100 mmol）、及びPd(Ph₃P)₄（11.56 mg、10.00 μmol）を入れた。チューブを密閉し、空気を除去し、 N_2 を再充填した（2～3回）。トルエン（0.75 ml、比：2.500）／EtOH（0.3 ml、比：1.000）の混合物を添加し、次いで、2N Na₂CO₃（水性）（0.3 mL、0.6 mmol、6当量）を添加した。混合物を80℃（予め加熱）で2時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc（2 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として30～80%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（28 mg、0.063 mmol、63.3%の収率）を白色固体として得た。

【0203】

ステップ4：2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸（26）の合成

2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（28 mg、0.063 mmol）のTHF（1 ml）溶液にLiOH（水性）（H₂O中1.5N、0.4 mL、0.6 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HCl（水性）（約0.6～0.65 mL）を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、ヘキサン（5 mL）を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O（1 mL×2）、次いでヘキサン（2 mL×2）でトリチュレートし、乾燥し、2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸26（21 mg、0.051 mmol、80%の収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.04（s, 1H）, 8.46（dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H）, 8.19（s, 1H）, 8.09（dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1H）, 8.07（s, 1H）, 7.80～7.72（m, 2H）, 7.58（d, J=8.2 Hz, 2H）, 7.32（dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1H）, 7.27（s, 2H）, 4.23（s, 2H）；MS（M+H）⁺=415。

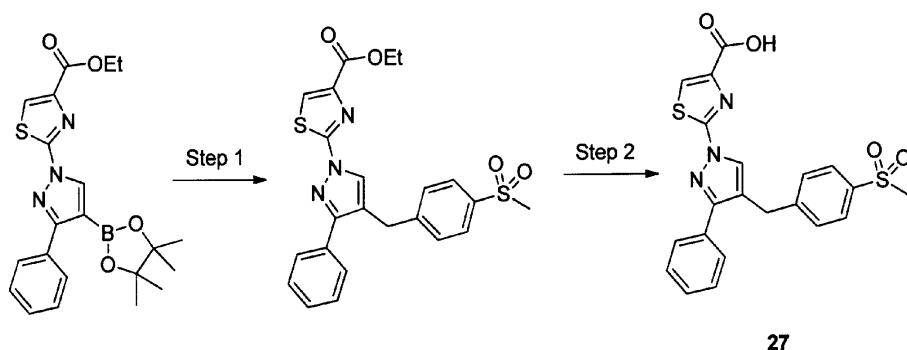
【0204】

<実施例36>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（4-（4-（メチルスルホニル）ベンジル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸27の合成を説明する。

スキーム12

【化 7 5】



10

【0205】

ステップ1：2-（4-（4-（メチルスルホニル）ベンジル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-（3-フェニル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（70.9 mg、0.1 mmol）、1-（プロモメチル）-4-（メチルスルホニル）ベンゼン（24.91 mg、0.100 mmol）、及びPd（Ph₃P）₄（11.56 mg、10.00 μmol）を入れた。チューブを密閉し、空気を除去し、N₂を再充填した（2～3回）。トルエン（0.75 mL、比：2.500）／EtOH（0.3 mL、比：1.000）の混合物を添加し、次いで、2N Na₂CO₃（水性）（0.3 mL、0.6 mmol、6当量）を添加した。混合物を80℃（予め加熱）で2時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc（2 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として25～50％のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-（4-（4-（メチルスルホニル）ベンジル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（35 mg、0.075 mmol、74.9％の収率）を白色固体として得た。

20

【0206】

ステップ2：2-（4-（4-（メチルスルホニル）ベンジル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸（27）の合成

2-（4-（4-（メチルスルホニル）ベンジル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（35 mg、0.075 mmol）のTHF（1 mL）溶液にLiOH（水性）（H₂O中1.5 N、0.4 mL、0.6 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HCl（水性）（約0.6～0.65 mL）を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、ヘキサン（5 mL）を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O（1 mL×2）、次いでヘキサン（2 mL×2）でトリチュレートし、乾燥し、2-（4-（4-（メチルスルホニル）ベンジル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸27（30 mg、0.068 mmol、91％の収率）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.17（s, 1H）, 8.34（s, 1H）, 8.23（d, J=1.7 Hz, 1H）, 7.86-7.79（m, 2H）, 7.70-7.62（m, 2H）, 7.53-7.37（m, 5H）, 4.19（s, 2H）, 3.17（s, 3H）；MS（M+H）⁺=440。

30

40

【0207】

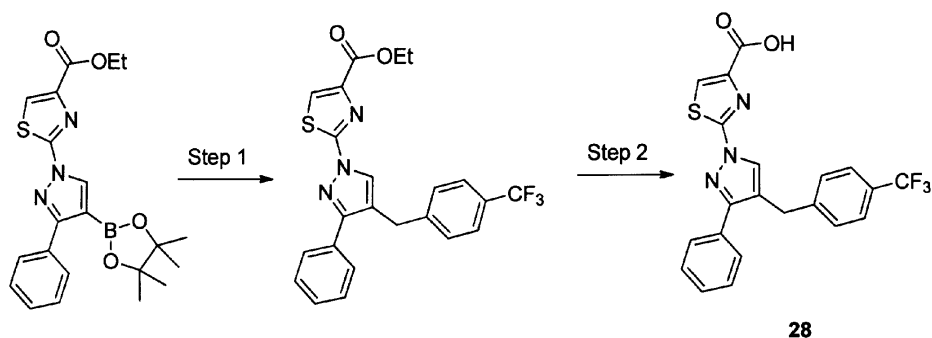
<実施例 37>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（3-フェニル-4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸、TFA 28の合成を説明する。

スキーム 13

50

【化 7 6】



10

【0208】

ステップ1：2-（3-フェニル-4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-（3-フェニル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（70.9 mg、0.1 mmol）、1-（ブロモメチル）-4-（トリフルオロメチル）ベンゼン（23.90 mg、0.100 mmol）、及び Pd（Ph₃P）₄（11.56 mg、10.00 μmol）を入れた。チューブを密閉し、空気を除去してN₂を再充填した（2～3回）。トルエン（0.75 mL、比：2.50）／EtOH（0.3 mL、比：1.000）の混合物を添加し、次いで、2N Na₂CO₃（水性）（0.3 mL、0.6 mmol、6当量）を添加した。混合物を80℃（予め加熱）で2時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc（2 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として10～25%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-（3-フェニル-4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（58 mg、0.070 mmol、69.7%の収率）を白色固体として得た。この材料を還元生成物と混合し、直接加水分解に使用し、次のステップで精製した。

20

【0209】

ステップ2：2-（3-フェニル-4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA（28）の合成

2-（3-フェニル-4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（58 mg、0.070 mmol）のTHF（1 mL）溶液にLiOH（水性）（H₂O中1.5 N、0.4 mL、0.6 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HCl（水性）（約0.6～0.65 mL）を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、混合物を濃縮し、残存物をDMFに溶解し、フィルタを介して濾過し、精製して、2-（3-フェニル-4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA 28（13 mg、0.024 mmol、34.3%の収率）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 13.17（s，1H），8.33（s，1H），8.23（s，1H），7.69～7.59（m，4H），7.50～7.36（m，5H），4.18（s，2H）；MS（M+H）⁺ = 430。

40

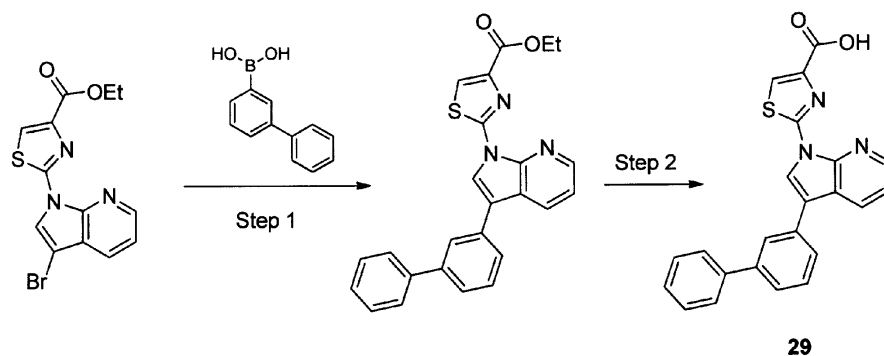
【0210】

<実施例38>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA 29の合成を説明する。

スキーム14

【化 77】



10

【0211】

ステップ1：2-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

2口フラスコに、2-（3-ブromo-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（35.2 mg、0.1 mmol）、[1, 1'-ビフェニル]-3-イルボロン酸（39.6 mg、0.200 mmol）、PdCl₂（dppf）（7.32 mg、10.00 μmol）、及びK₂CO₃（69.1 mg、0.500 mmol）を入れた。空気を除去してN₂を再充填した（2～3回）。次いで、1, 4-ジオキサン（1 mL、比：2.000）及び水（0.5 mL、比：1.000）の混合物を添加し、95℃（予め加熱）で3時間撹拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc（5 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として40～70%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（30 mg、0.053 mmol、52.9%の収率）を得た。この生成物は、いくらかの不純物を含有しており、さらに精製することなく次のステップに使用した。

20

【0212】

ステップ2：2-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA（29）の合成

2-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（30 mg、0.071 mmol）のTHF（1 mL）溶液にLiOH（水性）（H₂O中1.5 N、0.4 mL、0.6 mmol）を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、1 N HCl（水性）（約0.6～0.65 mL）を添加し、水層のpHを約4とした。混合物を濃縮し、残存物をDMFに溶解し、フィルタを介して濾過し、精製して、2-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA 29（2.1 mg、4.11 μmol、5.82%の収率）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 13.08（s，1H），8.68（s，1H），8.57（d，J=4.7 Hz，1H），8.55～8.50（m，1H），8.28（s，1H），8.07（d，J=2.0 Hz，1H），7.83（m，3H），7.68（d，J=7.7 Hz，1H），7.61（t，J=7.6 Hz，1H），7.54～7.44（m，3H），7.43～7.35（m，1H）；MS（M+H）⁺=398。

30

40

【0213】

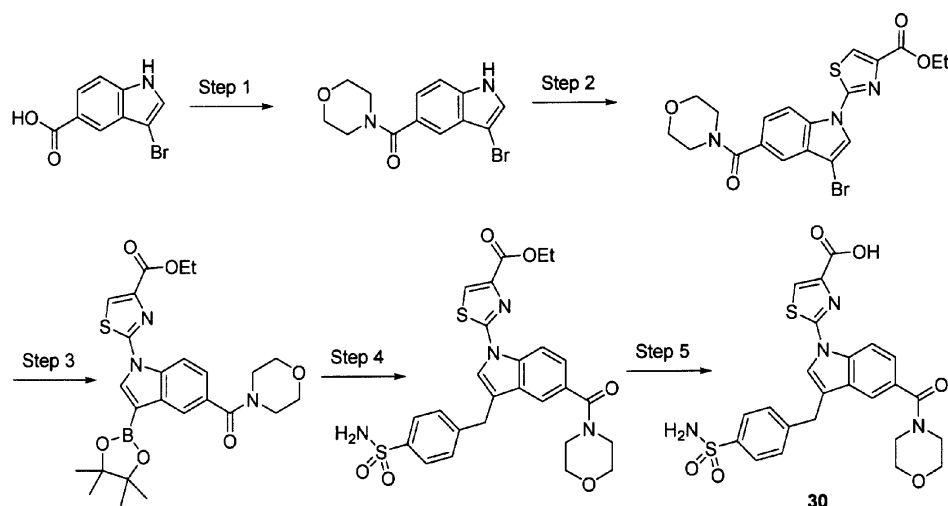
<実施例 39>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-（モルホリン-4-カルボニル）-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸30の合成を説明する。

50

スキーム 15

【化78】



【0214】

ステップ1：（3-ブロモ-1H-インドール-5-イル）（モルホリノ）メタノンの合成

3-ブロモ-1H-インドール-5-カルボン酸（960mg、4mmol）及びHATU（2281mg、6.00mmol）の混合物に、DMF（5ml）、次いでモルホリン（697mg、8.00mmol）及びヒューニツヒ塩基（1.048ml、6.00mmol）を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物をEtOAc/H₂O（60mL/60mL）に注ぎ入れた。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として50～100%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、（3-ブロモ-1H-インドール-5-イル）（モルホリノ）メタノン（1204mg、3.89mmol、97%の収率）を得た。

【0215】

ステップ2：2-（3-ブロモ-5-（モルホリン-4-カルボニル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル（425mg、1.800mmol）、（3-ブロモ-1H-インドール-5-イル）（モルホリノ）メタノン（464mg、1.5mmol）、及びK₂CO₃（415mg、3.00mmol）を入れた。チューブを密閉し、DMSO（3ml）を添加した。混合物を125℃で一晩加熱した。混合物を、激しく攪拌したH₂O（100mL）に注ぎ入れ、固体を濾過し、H₂Oでトリチュレートし、乾燥した。固体にヘキサン（30mL）を添加し、混合物を超音波分解して濾過した。固体を乾燥し、2-（3-ブロモ-5-（モルホリン-4-カルボニル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（485mg、1.045mmol、69.6%の収率）を得た。

【0216】

ステップ3：2-（5-（モルホリン-4-カルボニル）-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-（3-ブロモ-5-（モルホリン-4-カルボニル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（464mg、1mmol）、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）（381mg、1.500mmol）、PdCl₂（dppf）（73.2mg、0.100mmol）、及び酢酸カリウム（294mg、3.00mmol）を入れた。チューブを密閉し、空気を除去し、N₂を再充填した（2～3回）。

次いで、1, 4-ジオキサン (3 ml) を添加し、95℃ (予め加熱) で一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、CELITE (商標) を介して濾過し、EtOAc で溶離した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として 40~100% の EtOAc / ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製して生成物を得て、これを少量のヘキサンでトリチュレートして、2- (5- (モルホリン-4-カルボニル) -3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (360 mg、0.669 mmol、66.9% の収率) を固体として得た。この材料は、非常に少量の還元 (脱 Br) 生成物、約 5% を含有しており、さらに精製することなく使用した。

【0217】

ステップ 4: 2- (5- (モルホリン-4-カルボニル) -3- (4-スルファモイルベンジル) -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2- (5- (モルホリン-4-カルボニル) -3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (77 mg、0.15 mmol)、4- (ブロモメチル) ベンゼンスルホンアミド (49.9 mg、0.200 mmol)、及び Pd (Ph₃P)₄ (17.33 mg、0.015 mmol) を入れた。チューブを密閉し、空気を除去して N₂ を再充填した (2~3 回)。トルエン (0.75 ml、比: 2.500) / EtOH (0.3 ml、比: 1.000) の混合物を添加し、次いで、2N Na₂CO₃ (水性) (0.3 mL、0.6 mmol、4 当量) を添加した。混合物を 80℃ (予め加熱) で 2 時間攪拌した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として 90~100% の EtOAc / ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2- (5- (モルホリン-4-カルボニル) -3- (4-スルファモイルベンジル) -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (70 mg、0.126 mmol、84% の収率) を白色固体として得た。

【0218】

ステップ 5: 2- (5- (モルホリン-4-カルボニル) -3- (4-スルファモイルベンジル) -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 (30) の合成

2- (5- (モルホリン-4-カルボニル) -3- (4-スルファモイルベンジル) -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (65 mg、0.117 mmol) の THF (1 ml) 溶液に LiOH (水性) (H₂O 中 1.5 N、0.4 mL、0.6 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、1N HCl (水性) (約 0.6~0.65 mL) を添加し、水層の pH を約 4 とした。次いで、ヘキサン (5 mL) を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O (1 mL×2)、次いでヘキサン (2 mL×2) でトリチュレートし、乾燥した。固体を収集し、10% の CH₂Cl₂ / ヘキサン (15 mL) を添加し、混合物を超音波分解して濾過した。固体を乾燥し、2- (5- (モルホリン-4-カルボニル) -3- (4-スルファモイルベンジル) -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 30 (19 mg、0.036 mmol、30.8% の収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.76-3.34 (m, 8H); MS (M+H)⁺ = 527。

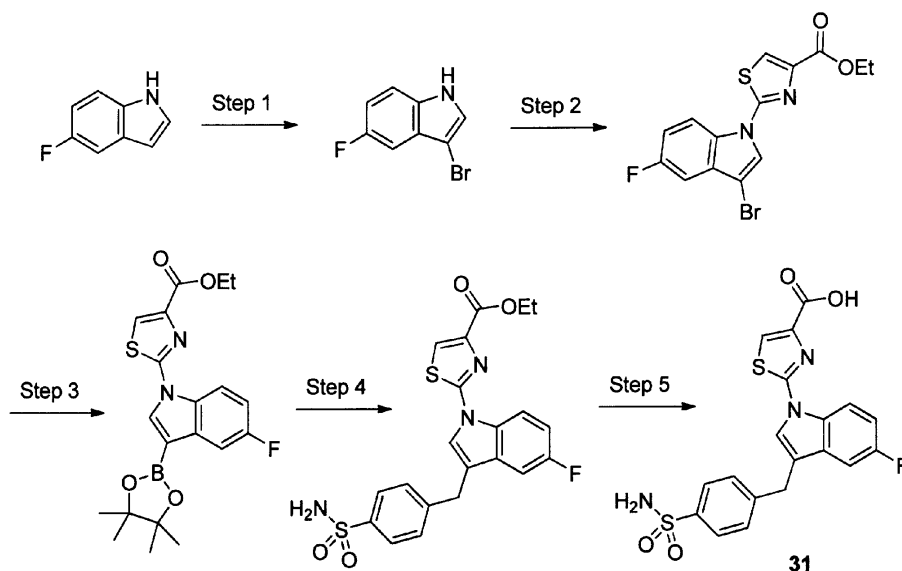
【0219】

<実施例 40>

この実施例は、本発明の実施形態における 2- (5-フルオロ-3- (4-スルファモイルベンジル) -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 31 の合成を説明する。

スキーム 16

【化79】



10

【0220】

ステップ1：3-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドールの合成

0℃で、5-フルオロ-1H-インドール（1351mg、10mmol）のCHCl₃（10ml）及びピリジン（pyridine）（1.779ml、22.00mmol）の溶液にNBS（1958mg、11.00mmol）を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して溶媒の大部分を除去した。残存物をEtOAc（50mL）に溶解し、有機層を、0.5N HCl（水性）（50mL）、H₂O（50mL）、2N Na₂CO₃（水性）（50mL）、H₂O（50mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過した。生成物をLCMSによって確認し、乾燥して、3-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール（1945mg、9.09mmol、91%の収率）を得た。この材料は、さらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0221】

ステップ2：2-（3-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

30

マイクロ波チューブに、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル（708mg、3mmol）、3-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール（642mg、3.00mmol）、及びK₂CO₃（829mg、6.00mmol）を入れた。チューブを密閉し、DMSO（4ml）を添加した。混合物を125℃で5時間加熱した。混合物を、激しく攪拌したH₂O（100mL）に注ぎ入れ、固体を濾過し、H₂O、次いで、ヘキサンでトリチュレートし、乾燥して、2-（3-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（800mg、2.167mmol、72.2%の収率）を得た。

【0222】

40

ステップ3：2-（5-フルオロ-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-（3-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（554mg、1.5mmol）、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）（571mg、2.250mmol）、PdCl₂（dppf）（110mg、0.150mmol）、及び酢酸カリウム（442mg、4.50mmol）を入れた。チューブを密閉し、空気を除去し、N₂を再充填した（2~3回）。次いで、1,4-ジオキサン（4ml）を添加し、95℃（予め加熱）で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで

50

希釈し、CELITE（商標）を介して濾過し、EtOAcで溶離した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として5～20%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製して生成物を得て、これを少量のヘキサンのトリチュレートして、2-（5-フルオロ-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（730mg、約55%の純度、0.965mmol、64.3%の収率）を固体として得た。この材料は、還元（脱Br）生成物を約45%含有した。

【0223】

ステップ4：2-（5-フルオロ-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

10

マイクロ波チューブに、2-（5-フルオロ-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（114mg、0.15mmol、約55%の純度）、4-（ブロモメチル）ベンゼンスルホンアミド（49.9mg、0.200mmol）、及びPd（Ph₃P）₄（17.33mg、0.015mmol）を入れた。チューブを密閉し、空気を除去し、N₂を再充填した（2～3回）。トルエン（0.75ml、比：2.500）／EtOH（0.3ml、比：1.000）の混合物を添加し、次いで、2N Na₂CO₃（水性）（0.3mL、0.6mmol、4当量）を添加した。混合物を80℃（予め加熱）で2時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc（2mL×3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として20～50%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-（5-フルオロ-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（47mg、0.102mmol、68.2%の収率）を白色固体として得た。

20

【0224】

ステップ5：2-（5-フルオロ-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸（31）の合成

2-（5-フルオロ-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（47mg、0.102mmol）のTHF（1ml）溶液にLiOH（水性）（H₂O中1.5N、0.4mL、0.6mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HCl（水性）（約0.6～0.65mL）を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、ヘキサン（5mL）を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O（1ml×2）、次いでヘキサン（2mL×2）でトリチュレートし、乾燥して、2-（5-フルオロ-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸31（37mg、0.086mmol、84%の収率）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 13.17（s，1H），8.40（dd，J=9.2，4.5Hz，1H），8.19（d，J=1.0Hz，1H），7.93（s，1H），7.73（d，J=8.0Hz，2H），7.56（d，J=8.0Hz，2H），7.37（dd，J=9.2，2.6Hz，1H），7.27-7.18（m，3H），4.16（s，2H）；MS（M+H）⁺=432。

30

40

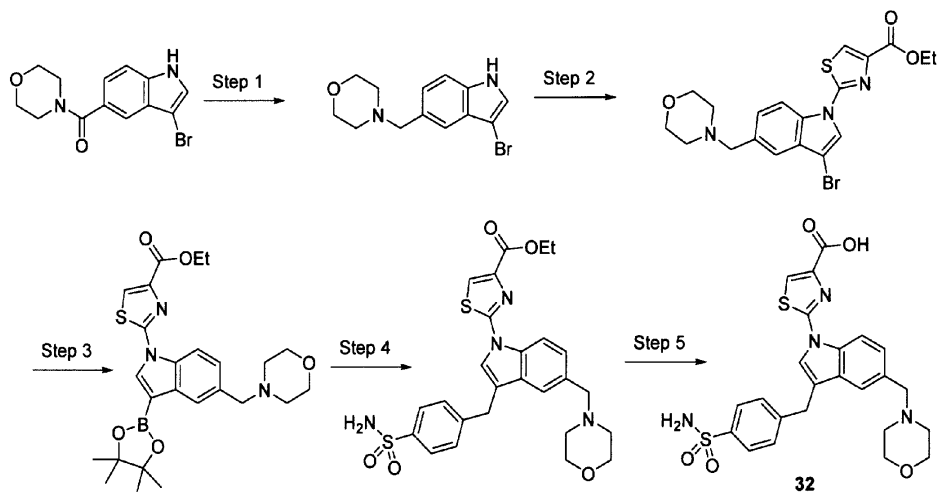
【0225】

<実施例41>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-（モルホリノメチル）-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸32の合成を説明する。

スキーム17

【化 80】



10

【0226】

ステップ1：4-((3-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メチル)モルホリンの合成

N₂下、0℃で、(3-ブロモ-1H-インドール-5-イル)(モルホリノ)メタノン(711mg、2.3mmol)のCH₂Cl₂(5mL)溶液にDIBAL-H(1636mg、11.50mmol)(THF中1M、11.5mL)を添加した。DIBAL-Hの添加後、混合物を室温まで2時間加温させた。混合物を、激しく攪拌した飽和Rochele塩溶液(水性)(15mL)にゆっくりと注ぎ入れて添加し、混合物を30分間攪拌した。水層をCH₂Cl₂(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として50~100%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、4-((3-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メチル)モルホリン(477mg、1.616mmol、70.3%の収率)を得た。

20

【0227】

ステップ2：2-(3-ブロモ-5-(モルホリノメチル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル(443mg、1.875mmol)、4-((3-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メチル)モルホリン(443mg、1.5mmol)、及びK₂CO₃(311mg、2.250mmol)を入れた。チューブを密閉し、DMSO(2mL)を添加した。混合物を125℃で3時間加熱した。混合物をEtOAc/H₂O(50mL/50mL)に注ぎ入れた。水層をEtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として40~100%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(3-ブロモ-5-(モルホリノメチル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(426mg、0.946mmol、63.1%の収率)を得た。

30

40

【0228】

ステップ3：2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-(3-ブロモ-5-(モルホリノメチル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(426mg、0.946mmol)、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)(480mg、1.892mmol)、PdCl₂(dppf)(69.2mg、0.095mmol)、及び酢酸カリウム(371mg、3.78mmol)

50

o 1)を入れた。チューブを密閉し、空気を除去し、 N_2 を再充填した(2~3回)。次いで、1, 4-ジオキサン(2 ml)を添加し、95℃(予め加熱)で5時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAcで溶離した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として50~100%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドル-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルを固体として得た。

【0229】

ステップ4: 2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドル-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

10

マイクロ波チューブに、2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドル-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(99 mg、0.2 mmol)、4-(ブロモメチル)ベンゼンスルホンアミド(50.0 mg、0.2 mmol)、及びPd(Ph₃P)₄(23.11 mg、0.020 mmol)を入れた。チューブを密閉し、空気を除去し、 N_2 を再充填した(2~3回)。トルエン(0.75 ml、比:2.500)/EtOH(0.3 ml、比:1.000)の混合物を添加し、次いで、2N Na₂CO₃(水性)(0.3 mL、0.6 mmol、6当量)を添加した。混合物を80℃(予め加熱)で2時間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として60~100%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドル-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(37 mg、0.068 mmol、34.2%の収率)を得た。

20

【0230】

ステップ5: 2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドル-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸(32)の合成

2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドル-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(37 mg、0.068 mmol)のTHF(1 ml)溶液にLiOH(水性)(H₂O中1.5N、0.4 mL、0.6 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HCl(水性)(約0.6 mL)を添加し、水層のpHを約6とした。次いで、ヘキサン(5 mL)を添加し、固体を濾過し、H₂O(1 mL×2)、次いでヘキサン(2 mL×2)でトリチュレートし、乾燥し、2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドル-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸32(23 mg、0.045 mmol、65.6%の収率)を得た。MS(M+H)⁺=513。

30

【0231】

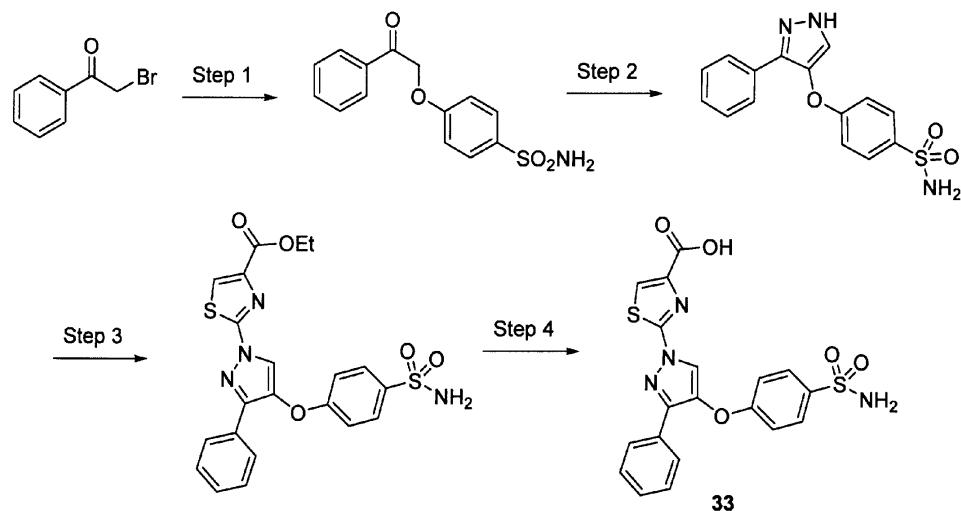
<実施例42>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸33の合成を説明する。

40

スキーム18

【化 8 1】



10

【0232】

ステップ1：4-（2-オキソ-2-フェニルエトキシ）ベンゼンスルホンアミドの合成

4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド（520mg、3.00mmol）及び K_2CO_3 （551mg、3.99mmol）の混合物にアセトン（10mL）を添加し、室温で30分間攪拌した。次いで、2-ブロモ-1-フェニルエタノン（597mg、3mmol）のアセトン（5mL）を添加した。混合物を室温で20時間攪拌した。次いで、 H_2O （15mL）及びヘキサン（20mL）を反応混合物に添加した。固体を濾過し、 H_2O （2mL×2）、次いで5%のEtOAc／ヘキサン（5mL×3）で洗浄した。固体を乾燥し、4-（2-オキソ-2-フェニルエトキシ）ベンゼンスルホンアミド（804mg、2.76mmol、92%の収率）を白色固体として得た。

20

【0233】

ステップ2：4-（（3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）オキシ）ベンゼンスルホンアミドの合成

マイクロ波チューブに、4-（2-オキソ-2-フェニルエトキシ）ベンゼンスルホンアミド（291mg、1mmol）及び1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン（1.5mL、11.29mmol）（正味）を入れた。チューブを密閉し、90℃で一晩加熱した。混合物を、空気を吹き付けることによって濃縮し、残存物を真空中で数時間乾燥して、4-（（1-（ジメチルアミノ）-3-オキソ-3-フェニルプロパー1-エン-2-イル）オキシ）ベンゼンスルホンアミド（何らかの異性体またはアルデヒドであり得る）の粗混合物を得た。粗中間体にEtOH（4mL）及び N_2H_4 一水和物（MW=50、d=1.032、0.145mL、3mmol）を添加した。混合物を密閉し、60℃で4時間加熱した。室温に冷却後、空気を吹き付けることによって溶媒を除去し、残存物を、溶離物として40～80%のEtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、4-（（3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）オキシ）ベンゼンスルホンアミド（85mg、0.270mmol、27.0%の収率）（2ステップ）を得た。この材料は、いくらかの不純物を含有しており、さらに精製することなく次のステップに使用した。

30

40

【0234】

ステップ3：2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルフェノキシ）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル（70.0mg、0.296mmol）、4-（（3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）オキシ）ベンゼンスルホンアミド（85mg、0.270mmol）、及び炭酸カリウム（55.9mg、0.404mmol）を入れた。チューブを密閉し、DMSO（1.5mL）

50

を添加した。混合物を120℃で3時間加熱した。混合物をEtOAc/H₂O（30 mL/30 mL）に注ぎ入れた。水層をEtOAc（30 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として30～50～60%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルフェノキシ）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（35 mg、0.074 mmol、27.6%の収率）を得た。

【0235】

ステップ4：2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルフェノキシ）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸（33）の合成

2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルフェノキシ）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（32 mg、0.068 mmol）のTHF（1 mL）溶液にLiOH（水性）（H₂O中1.5 N、0.4 mL、0.6 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、1 N HCl（水性）（約0.6～0.65 mL）を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、ヘキサン（5 mL）を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O（1 mL×2）、次いでヘキサン（2 mL×2）でトリチュレートし、乾燥し、2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルフェノキシ）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸33（21 mg、0.047 mmol、69.8%の収率）を得た。

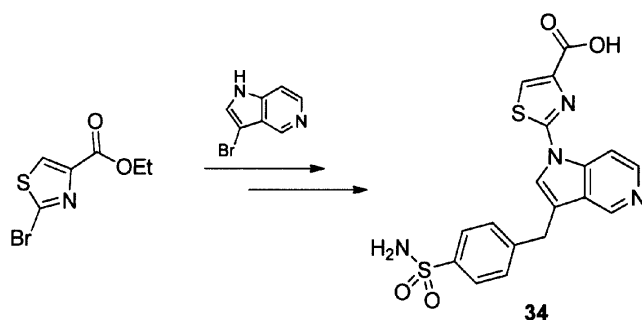
【0236】

<実施例43>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸、NH₃ 34の合成を説明する。

スキーム19

【化82】



【0237】

26についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を3-ブromo-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジンから出発して調製し、最終生成物を塩基性条件下で逆相HPLCクロマトグラフィによって精製して、2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸、NH₃ 34（NH₃ 塩）を得た。MS（M+H）⁺ = 415。

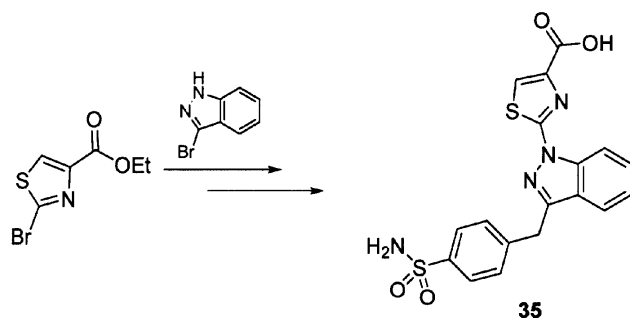
【0238】

<実施例44>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インダゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸（35）の合成を説明する。

スキーム20

【化 8 3】



【0239】

26 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を 3-ブロモインダゾールから出発して調製し、2-(3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インダゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 35 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.15 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.67 (ddd, $J=8.3, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.35 (ddd, $J=8.1, 7.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.49 (s, 2H); MS ($M+H$) $^+$ = 415。

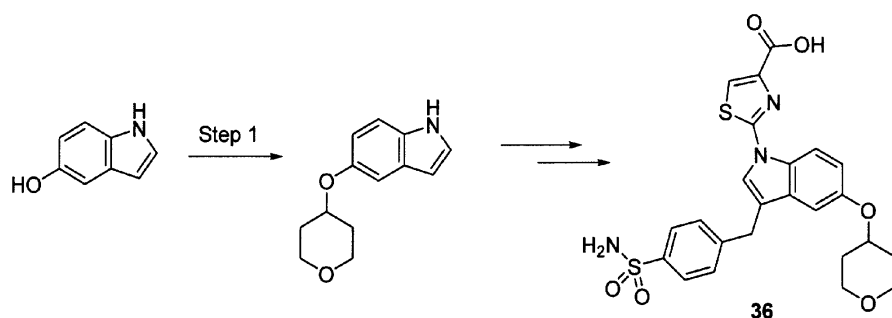
【0240】

<実施例 45>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(3-(4-スルファモイルベンジル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, NH_3 36 の合成を説明する。

スキーム 21

【化 8 4】



【0241】

ステップ 1: 5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-インドールの合成

1H-インドール-5-オール (0.799 g, 6 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (0.919 g, 9.00 mmol)、及び PPh_3 (2.361 g, 9.00 mmol) の混合物を含む THF (10 mL) に、 N_2 下、ジアゼン-1,2-ジカルボン酸 (E)-ジ-tert-ブチル (2.072 g, 9.00 mmol) の THF (6 mL) 溶液を添加した。混合物を、次いで、50℃で3時間攪拌した。テトラヒドロピラン-4-オール (3 mmol) を添加し、次いで、 PPh_3 (3 mmol) 及びジアゼン-1,2-ジカルボン酸 (E)-ジ-tert-ブチル (3 mmol) の THF (5 mL) 溶液を添加した。混合物を50℃でさらに3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残存物を、溶離物として溶離液として20~40%の EtOAc /ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-インドール (1.18 g, 5.43 mmol, 91%の収率) を得た。

【0242】

ステップ2：2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-5-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）オキシ）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，NH₃（36）の合成

31についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を5-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）オキシ）-1H-インドールから出発して調製し、最終生成物を塩基性条件下で逆相HPLCクロマトグラフィによって精製して、2-（3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，NH₃36（NH₃塩）を得た。MS（M+H）⁺=514。

【0243】

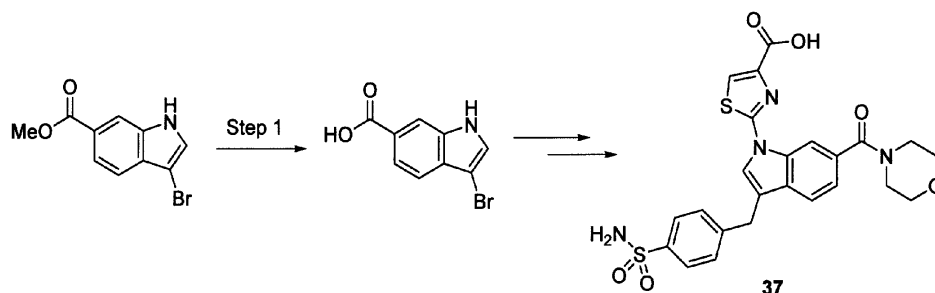
10

<実施例46>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（6-（モルホリン-4-カルボニル）-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，NH₃37の合成を説明する。

スキーム22

【化85】



20

【0244】

ステップ1：3-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸の合成

3-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル（1.270g、5mmol）のTHF（10ml、比：10.00）溶液にLiOH（水性）（H₂O中1.5N、12mL、18mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1N HCl（水性）を添加し、水層のpHを約4とした。次いで、ヘキサン（30mL）を添加し、得られた固体を濾過し、H₂O（3ml×2）、次いでヘキサン（5mL×2）でトリチュレートし、乾燥し、3-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸（1.136g、4.73mmol、95%の収率）を得た。

30

【0245】

ステップ2：2-（6-（モルホリン-4-カルボニル）-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，NH₃37の合成

30についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を3-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸から出発して調製し、最終生成物を塩基性条件下で逆相HPLCクロマトグラフィによって精製して、2-（6-（モルホリン-4-カルボニル）-3-（4-スルファモイルベンジル）-1H-インドール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，NH₃37（NH₃塩）を得た。MS（M+H）⁺=527。

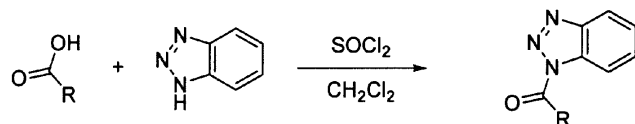
40

【0246】

<実施例47>

この実施例は、本発明の実施形態における1-（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル）-ケトンの合成を説明する。

【化 8 6】



【0 2 4 7】

1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (4000mmol) の CH_2Cl_2 溶液に塩化チオニル (SOCl_2 、1000mmol) を添加し、室温で0.5時間攪拌した。アルキルカルボン酸 (1000mmol) を次いで添加し、反応混合物を2時間攪拌した。LCMSによって検出される完了時に、反応混合物を濾過し、フィルタケーキを CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を重炭酸塩溶液によってゆっくり中和し、30分間攪拌し、次いで、分離漏斗に移した。有機層を重炭酸塩溶液、次いで塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残存物を、有機物勾配 (ヘキサン中0~20%の酢酸エチルによって10CV超) を使用してシリカにおいて直接精製した。最初のピークを収集し、乾燥して油または固体を得た。

10

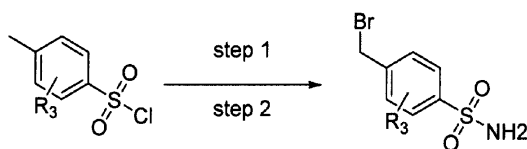
【0 2 4 8】

<実施例 4 8>

この実施例は、本発明の実施形態における4-(プロモメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成を説明する。

20

【化 8 7】



【0 2 4 9】

ステップ1：4-メチルベンゼンスルホンアミド誘導体の合成

塩化4-メチルベンゼン-1-スルホン (95g、455mmol) の CH_2Cl_2 攪拌溶液をアンモニアで45分間バブリングした。次いで、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、減圧下で乾燥した。得られたオフホワイトの粉末を採取し、さらに精製または特性決定することなく次のステップで使用した； $(\text{M}+\text{H})^+ = 190$

30

【0 2 5 0】

ステップ2：4-(プロモメチル)ベンゼンスルホンアミド誘導体の合成

4-メチル-2または3-フルオロベンゼンスルホンアミド (7.3mmol)、N-ブロモスクシンイミド (NBS 9.5mmol) 及びAIBN (0.73mmol) の CCl_4 (体積：20mL) 攪拌溶液を24時間還流した。溶媒を蒸発し、残存物を酢酸エチルに懸濁させて濾過した。濾液を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、 NaHCO_3 及び塩水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濾過した。シリカゲルを添加し、溶媒を減圧下で除去した。乾燥した、投入した生成物を、勾配溶離 (ヘキサン中5~100%の酢酸エチルによって、120gのシリカカラムにおいて16CV超) を使用してシリカで精製した。薄い無色の生成物を、さらに精製または特性決定することなく、次のステップにおいて使用した。

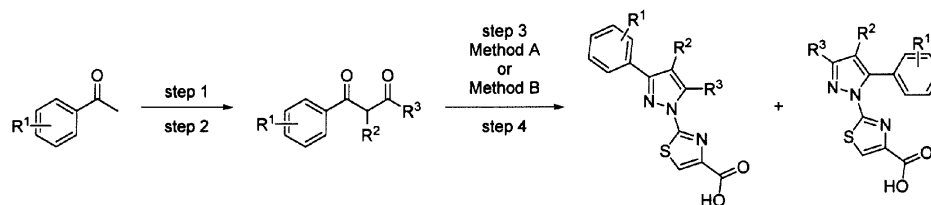
40

【0 2 5 1】

<実施例 4 9>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-(アルキル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸及び2-(3-(アルキル)-5-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

【化 8 8】



【0252】

ステップ1：1-フェニル-3-アルキル-1, 3-ジオンの合成

1-(1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-1-イル)-2-アルキルケトン(200mmol)及び臭化マグネシウムジエチルエーテラート(413mmol)のCH₂Cl₂攪拌溶液に1-フェニルエタノン誘導体(165mmol)を添加した。ジイソプロピルエチルアミン(500mmol)を数分間にわたって滴加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSによって検出される完了時に、反応物を1.0M HClによってゆっくりとクエンチし、1.0M HCl及び塩水で洗浄した。残存物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離(ヘキサン中0~30%の酢酸エチルによって20CV超)を使用してシリカにおいて直接精製した。得られた油をさらに精製または特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【0253】

ステップ2：4-(2-ベンゾイル-3-オキソ)-3-アルキル-ベンゼンスルホンアミドの合成

1-フェニル-3-アルキル-1, 3-ジオン(150mmol)及び炭酸セシウム(Cs₂CO₃, 226mmol)をDMSO(50ml)に溶解した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、この時点で、ヨウ化カリウム(KI, 150mmol)及び4-(ブロモメチル)-ベンゼンスルホンアミド(165mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSによって検出される完了時に、反応混合物を大過剰の酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を1M HCl、飽和NH₄Cl水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離(ヘキサン中20~40%の酢酸エチルによって16CV超)を使用してシリカで精製した。

【0254】

ステップ3：2-(5-(アルキル)-3-フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル

方法A-4-(2-ベンゾイル-3-オキソ)-3-アルキル-ベンゼンスルホンアミド(6.7mmol)、2-ヒドラジニルチアゾール-4-カルボン酸エチル, 2HBr(7.3mmol)及びp-トルエンスルホン酸(pTsOH, 20mmol)のジオキサン溶液をマイクロ波で密閉容器にて160℃で15分間加熱した。LCMSによって検出される完了時に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、勾配溶離(ヘキサン中0~100%の酢酸エチルによって15CV超)を使用してシリカにおいて直接精製した。

【0255】

方法B-4-(2-(ベンゾイル)-3-オキソ-3-アルキル-ベンゼンスルホンアミド(113mmol)、p-トルエンスルホン酸(pTsOH, 57mmol)、及びピロリジン(57mmol)のエタノール溶液を100℃で1時間攪拌し、その後、2-ヒドラジニルチアゾール-4-カルボン酸エチル, 2HBr(136mmol)を添加した。得られた反応混合物を一晩還流した。LCMSによって検出される完了時、溶媒を減圧下で除去し、残存物を、勾配溶離(ヘキサン中20~40%の酢酸エチルによって20CV超)を使用してシリカにおいて直接ワークアップすることなく精製した。位置異性体の混合物を単位のピークとして収集した。溶媒を除去した後、位置異性体を、勾配溶離(

0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した50~100%のアセトニトリル、25CV超)を使用して逆相分取カラムを介して分離した。第2の溶離ピークをプールし、濃縮し、得られた固体をNaHCO₃の透明な溶液で攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、まず空気下で一晩、次いで、P₂O₅下で高真空によって逐次的に乾燥し、結果として無色の粉末を得た。

【0256】

ステップ4: 2-(5-(アルキル)-3-フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成

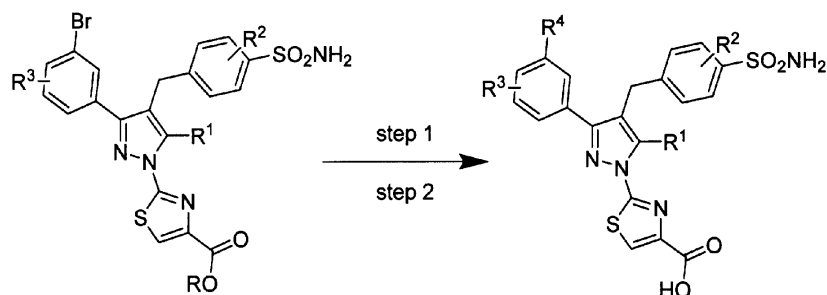
2-(5-(アルキル)-3-フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(0.07mmol)のTHF/MeOH溶液に1.5M LiOH(0.27mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSによって検出される完了時、溶媒を強制空気によって除去した。残存物をDMSO中に採取し、勾配溶離(0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4~100%のアセトニトリル)を使用して分取逆相を介して直接精製した。生成物フラクションを一晩直接冷凍及び凍結乾燥させ、オフホワイトの粉末を得た。

【0257】

<実施例50>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(メタ置換-フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

【化89】



【0258】

ステップ1: 2-(5-(アルキル)-3-(3-(アルカ-1-イン-1-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

2-(3-(3-ブロモフェニル)-5-(アルキル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(0.161mmol、ステップ3における方法Bを使用して、実施例49、ステップ1~3において概説されている手順にしたがって調製)、トリ(tert-ブチルホスホニウム)テトラフルオロボレート(0.016mmol)、アリルパラジウムクロリドダイマー(0.008mmol)及びDABCO(0.323mmol)のジオキサン溶液をアルゴンによって5分間バブリングした。次いで、アルキルエチンを添加し、反応混合物を室温一晩で攪拌した。LCMSによって検出される完了時に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、パラジウム捕捉シリカ(DMT)を添加した。室温で2時間攪拌した後、スラリーをシリカのプラグを介して濾過した。濾液を濃縮し、残存物を、勾配溶離(ヘキサン中20~40%の酢酸エチルによって20CV超)を使用してシリカで精製した。

【0259】

ステップ2: 2-(5-(アルキル)-3-(3-(アルカ-1-イン-1-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成

所望の化合物を実施例49のステップ4に概説されている手順にしたがって合成し、2

10

20

30

40

50

ー（５－（アルキル）－３－（３－（アルカ－１－イン－１－イル）フェニル）－４－（４－スルファモイルベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸をオフホワイトの固体として得た。

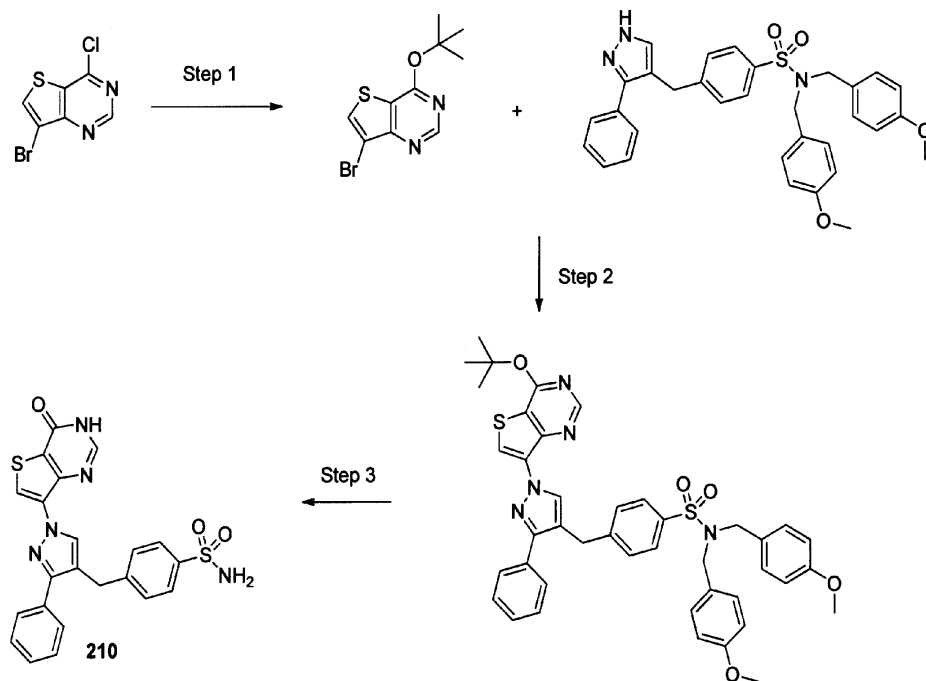
【０２６０】

<実施例５１>

この実施例は、本発明の実施形態における４－（（１－（４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ〔３，２－ｄ〕ピリミジン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド２１０の合成を説明する。

スキーム２３

【化９０】



【０２６１】

ステップ１：７－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）チエノ〔３，２－ｄ〕ピリミジンの合成

０℃で、７－ブロモ－４－クロロチエノ〔３，２－ｄ〕ピリミジン（９９８ｍｇ、４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍｌ）部分懸濁液にＫＯｔＢｕ（４．４０ｍｌ、４．４０ｍｍｏｌ）（ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を添加した。混合物を０℃で１．５時間攪拌した。混合物をＨ_２Ｏ／ＮＨ_４Ｃｌ（水性）（２５ｍｌ／２５ｍｌ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Ｎａ_２ＳＯ_４）、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として５～１０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、７－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）チエノ〔３，２－ｄ〕ピリミジン（３５０ｍｇ、１．２１９ｍｍｏｌ、３０．５％の収率）を得た。

【０２６２】

ステップ２：４－（（１－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）チエノ〔３，２－ｄ〕ピリミジン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミドの合成

マイクロ波チューブに、Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－４－（（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド（１３８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）チエノ〔３，２－ｄ〕ピリミジン（７１．８ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（７．１１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４．７６ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、及びリン酸カリウム塩（１５９ｍｇ、０．７５０ｍｍ

o 1)を入れた。空気を除去し、 N_2 を再充填した(3回)。次いで、トルエン(体積: 2 ml)を添加し、混合物を $110^\circ C$ で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAc(3 mL)で希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAcで溶離した。濾液を濃縮し、混合物を、溶離液として10~25%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、4-(1-(4-(tert-ブトキシ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(64 mg、0.084 mmol、33.7%の収率)を得た。MS(M+H)⁺=760。

【0263】

ステップ3: 4-(1-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(210)の合成

4-(1-(4-(tert-ブトキシ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(64 mg、0.084 mmol)の1, 2-ジクロロエタン(1 ml)溶液にTFA(1 ml、12.98 mmol)を添加した。チューブを密閉し、マイクロ波照射下、30分間 $100^\circ C$ で加熱した。混合物をEtOAc/H₂O(30 mL/30 mL)に注ぎ入れ、Na₂CO₃(水性)を、水層のpHが約7.5~8となるまで添加した。いくつかの懸濁液を有する有機層をH₂O(20 mL×3)で洗浄し、次いで濃縮して、全ての溶媒及び微量のH₂Oを除去した。生成物を真空中10分間乾燥した。次いで、生成物にEtOAc(5 mL)、及び次いでヘキサン(50 mL)を添加した。固体を濾過し、5%のEtOAc/ヘキサン(3 mL×3)で洗浄し、次いで乾燥して4-(1-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド210(36.5 mg、0.079 mmol、93%の収率)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.74-7.68(m, 2H), 7.68-7.62(m, 2H), 7.45-7.39(m, 2H), 7.39-7.34(m, 3H), 7.25(s, 2H), 4.16(s, 2H); MS(M+H)⁺=464。

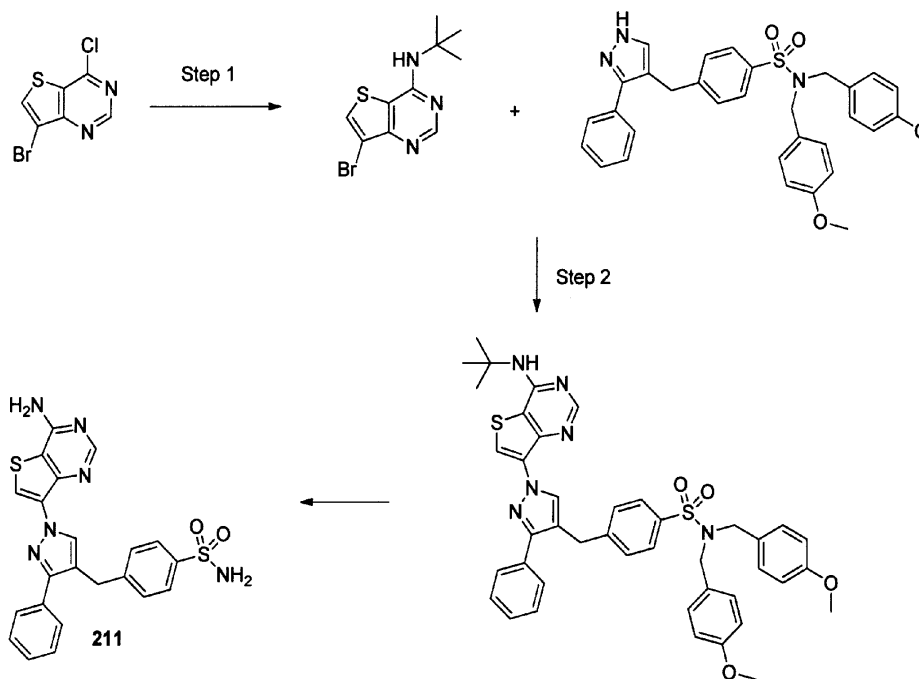
【0264】

<実施例52>

この実施例は、本発明の実施形態における4-(1-(4-アミノチエノ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド、TFA211の合成を説明する。

スキーム24

【化 9 1】



10

20

【0265】

ステップ1：7-ブロモ-N-(tert-ブチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-アミンの合成

80℃で、7-ブロモ-4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン(0.998g、4mmol)のEtOH(6ml)部分懸濁液に、2-メチルプロパン-2-アミン(0.585g、8.0mmol)及び次いでヒューニツヒ塩基(0.699ml、4.0mmol)を添加した。混合物を焼灼し、80℃で一晩攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、濃縮して全ての溶媒を除去した。生成物をEtOAc(50mL)に溶解し、H₂O(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として2～5～10%のEtOAc/CH₂Cl₂を使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、7-ブロモ-N-(tert-ブチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(1.09g、3.81mmol、95%の収率)を得た。

30

【0266】

ステップ2：4-((1-(4-アミノチエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド、TFA(211)の合成

マイクロ波チューブに、N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-((3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(138mg、0.25mmol)、7-ブロモ-N-(tert-ブチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン(71.5mg、0.250mmol)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(7.11mg、0.050mmol)、CuI(4.76mg、0.025mmol)、及びリン酸カリウム塩(159mg、0.750mmol)を入れた。空気を除去し、N₂を再充填した(3回)。次いで、トルエン(2ml)を添加し、混合物を110℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAc(3mL)で希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAcで抽出した。濾液を濃縮し、混合物を溶離液として10～25%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、4-((1-(4-(tert-ブチルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミドを得

40

50

た。生成物は、いくらかの不純物を含含有しており、保護基が直接除去された。生成物を TFA/ジクロロエタン (2 mL/1 mL) に溶解し、マイクロ波照射下、100℃で1時間加熱した。次いで、混合物を、マイクロ波照射下、120℃でさらに1.5時間加熱した。混合物を濃縮し、精製して、4-((1-(4-アミノチエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド, TFA 211 (5.7 mg, 9.89 μmol, 3.95%の収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.49-7.30 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 4.17 (s, 2H); MS (M+H)⁺=463。

10

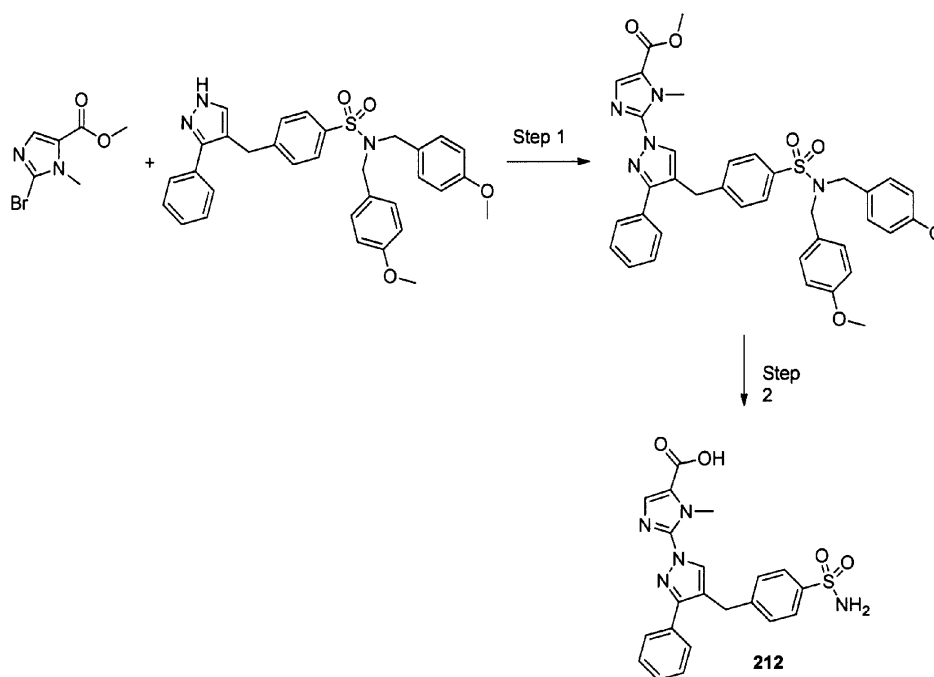
【0267】

<実施例53>

この実施例は、本発明の実施形態における1-メチル-2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸, TFA 212の合成を説明する。

スキーム25

【化92】



20

30

【0268】

ステップ1: 2-(4-(4-(N,N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル)ベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチルの合成

マイクロ波チューブに、N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-((3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド (138 mg, 0.25 mmol)、2-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (54.8 mg, 0.25 mmol)、(1S, 2S)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (14.22 mg, 0.100 mmol)、CuI (9.52 mg, 0.050 mmol)、及びリン酸カリウム塩 (159 mg, 0.750 mmol)を入れた。空気を除去し、N₂を再充填した(3回)。次いで、トルエン (2 mL)を添加し、混合物を110℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAc (3 mL)で希釈し、セライトを介して濾過し、EtOAcで溶離した。濾液を濃縮し、混合物を溶離液として10~25%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(4-(4-(N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ス

40

50

ルファモイル) ベンジル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (57 mg, 0.082 mmol, 33.0%の収率)を得た。MS (M+H)⁺ = 692。

【0269】

ステップ2: 1-メチル-2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸, TFA (212)の合成

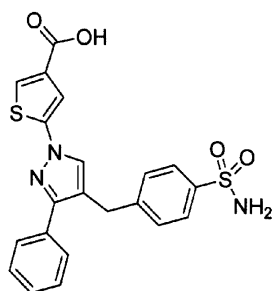
2-(4-(4-(N,N-ビス(4-メトキシベンジル)スルファモイル)ベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (57 mg, 0.082 mmol)のTHF (1 mL)溶液にLiOH (水性) (1.5 N, 0.4 mL, 0.6 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、1 N HCl (水性)を、水層のpHが約4~5となるまでゆっくりと添加した。混合物を、有機層からUVによって生成物が検出されなくなるまでEtOAc (2 mL×10)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を真空中で乾燥して粗製酸中間体を得た。次いで、中間体をマイクロ波チューブにおいて1, 2-ジクロロエタン/TFA (0.6 mL/0.6 mL)に溶解した。チューブを密閉し、マイクロ波照射下、100℃で20分間加熱した。混合物を濃縮し、残存物をDMFに溶解し、濾過し、精製して、1-メチル-2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸, TFA 212 (2 mg, 3.63 μmol, 4.40%の収率)を得た。MS (M+H)⁺ = 438。

【0270】

<実施例54>

この実施例は、本発明の実施形態における5-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チオフェン-3-カルボン酸, TFA 213の合成を説明する。

【化93】



213

【0271】

212についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を、N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-((3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド及び5-ブロモチオフェン-3-カルボン酸エチルから出発して調製し、次いで加水分解した。最終生成物を逆相HPLCクロマトグラフィによって精製して、5-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チオフェン-3-カルボン酸, TFA 213を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 4.08 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 440。

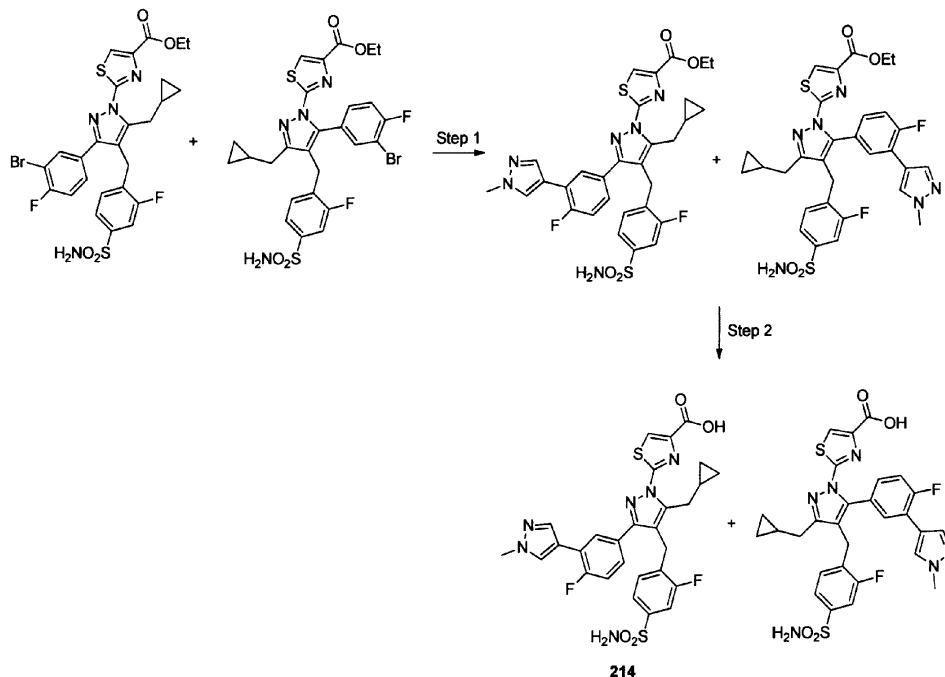
【0272】

<実施例55>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA214 の合成を説明する。

スキーム 26

【化 94】



【0273】

ステップ1: 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル及び2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。

マイクロ波チューブに、2-(3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (63.8 mg、0.1 mmol) (2つの位置異性体)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (41.6 mg、0.20 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (8.17 mg、10.0 μmol)、及びK₂CO₃ (69.1 mg、0.50 mmol)を入れた。空気を除去し、N₂を再充填した(3回繰り返し)。次いで、1,4-ジオキサン(1.5 ml)/水(0.5 ml)の混合物を添加した。混合物を95℃(予め加熱)で1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAc(2 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として40~70%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(27 mg、0.042 mmol、42.3%の収率)及び2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(27 mg、0.042 mmol、42.3%の収率)を合計54 mg

得た。

【0274】

ステップ2：2-（5-（シクロプロピルメチル）-3-（4-フルオロ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）-4-（2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA（214）の合成

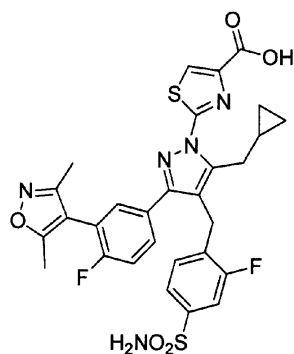
2-（5-（シクロプロピルメチル）-3-（4-フルオロ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）-4-（2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（27mg、0.042mmol）及び2-（3-（シクロプロピルメチル）-5-（4-フルオロ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）-4-（2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（27mg、0.042mmol）のTHF（1ml）/MeOH（0.3ml）溶液にLiOH（水性）（1.5N、0.4mL、0.6mmol）を添加した。混合物を50℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、1N HCl（水性）を水層のpHが約4となるまで添加した。混合物を濃縮し、残存物をDMFに溶解し、フィルタを介して濾過し、精製して、2-（5-（シクロプロピルメチル）-3-（4-フルオロ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）-4-（2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA（0.9mg、1.242μmol、2.94%の収率）214（粉末重量：0.9mg、tR=5.30分、最終QC）及び2-（3-（シクロプロピルメチル）-5-（4-フルオロ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）-4-（2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA（収集せず）（214について）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ13.15（s，1H），8.29（s，1H），8.01（d，J=2.1Hz，1H），7.78-7.72（m，2H），7.52（dd，J=9.6，1.8Hz，1H），7.46（dd，J=8.0，1.8Hz，1H），7.40（s，2H），7.34（ddd，J=8.5，5.0，2.2Hz，1H），7.26（dd，J=11.0，8.5Hz，1H），7.12（t，J=7.8Hz，1H），4.10（s，2H），3.85（s，3H），3.15（d，J=7.0Hz，2H），1.14-1.01（m，1H），0.37-0.14（m，4H）；MS（M+H）⁺=611。

【0275】

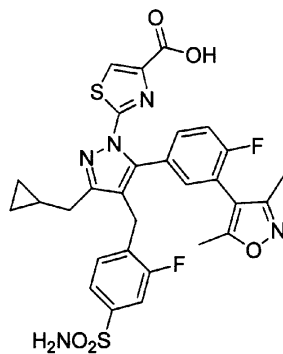
<実施例56>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-（シクロプロピルメチル）-3-（3-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-4-フルオロフェニル）-4-（2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA215及び2-（3-（シクロプロピルメチル）-5-（3-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-4-フルオロフェニル）-4-（2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA216の合成を説明する。

【化 9 5】



215



216

10

【0 2 7 6】

212 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相 HPLC クロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 215 及び 2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 216 を得た。MS (M+H)⁺ = 626。

20

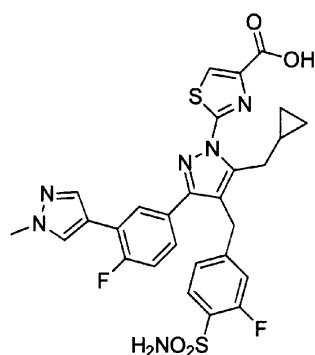
【0 2 7 7】

<実施例 57>

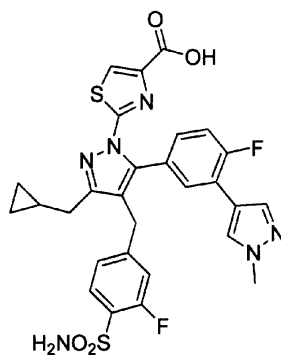
この実施例は、本発明の実施形態における、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 217 及び 2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 218 の合成を説明する。

30

【化 9 6】



217



218

40

【0 2 7 8】

212 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相 HPLC クロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 217 及び 2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-

50

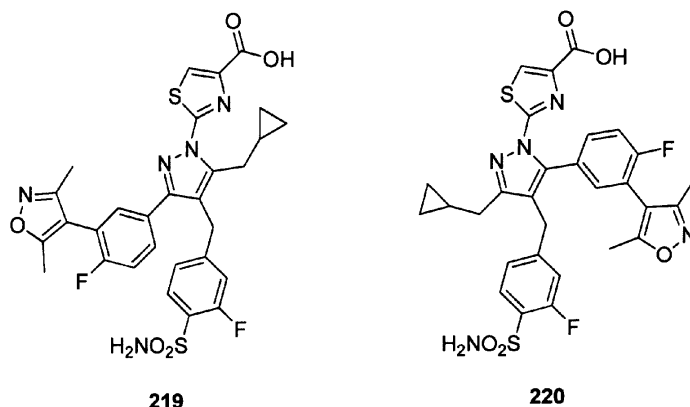
(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 218を得た。MS (M+H)⁺ = 611。

【0279】

<実施例58>

この実施例は、本発明の実施形態における、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 219及び2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 220の合成を説明する。

【化97】



【0280】

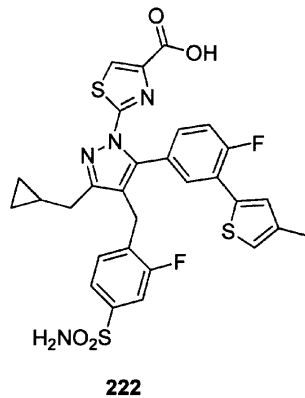
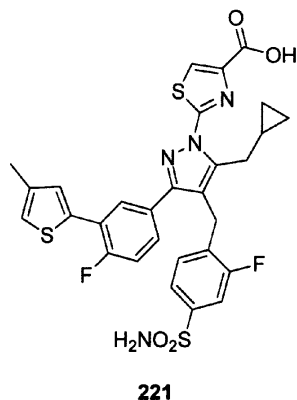
212についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相HPLCクロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 219及び2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 220を得た。MS (M+H)⁺ = 626。

【0281】

<実施例59>

この実施例は、本発明の実施形態における、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 221及び2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 222の合成を説明する。

【化 9 8】



10

【0 2 8 2】

212 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相 HPLC クロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 221 及び 2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 222 を得た。MS (M+H)⁺ = 627。

20

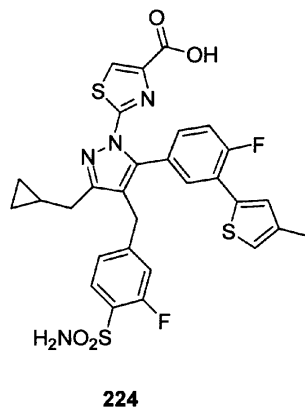
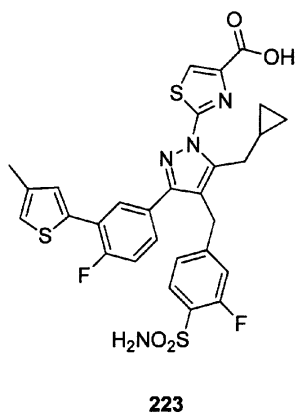
【0 2 8 3】

<実施例 60>

この実施例は、本発明の実施形態における、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 223 及び 2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 224 の合成を説明する。

30

【化 9 9】



40

【0 2 8 4】

212 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相 HPLC クロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 223 及び 2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボ

50

ン酸，TFA 224を得た。MS (M+H)⁺ = 627。

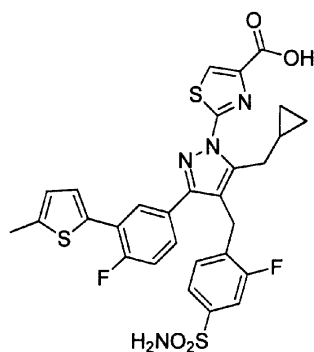
【0285】

<実施例61>

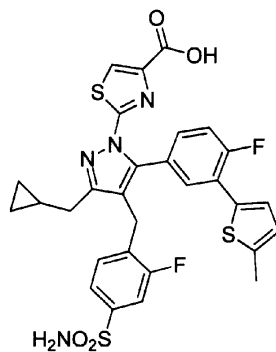
この実施例は、本発明の実施形態における、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸，TFA 225及び2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸，TFA 226の合成を説明する。

10

【化100】



225



226

20

【0286】

212についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相HPLCクロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸，TFA 225及び2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸，TFA 226を得た。MS (M+H)⁺ = 627。

30

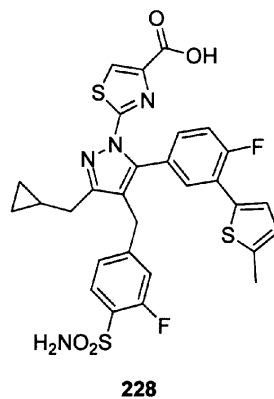
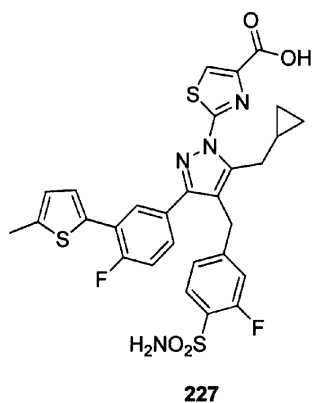
【0287】

<実施例62>

この実施例は、本発明の実施形態における、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸，TFA 227及び2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸，TFA 228の合成を説明する。

40

【化 101】



10

【0288】

212 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相 HPLC クロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 227 及び 2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 228 を得た。MS (M+H)⁺ = 627; (227 について、HCl 塩)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.19–1.03 (m, 1H), 0.39–0.28 (m, 2H), 0.24–0.14 (m, 2H)。

20

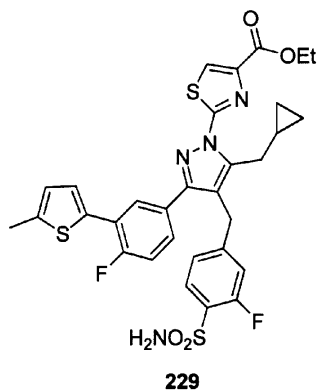
30

【0289】

<実施例 63>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 229 の合成を説明する。

【化 102】



40

【0290】

マイクロ波チューブに、2-(3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-(シ

50

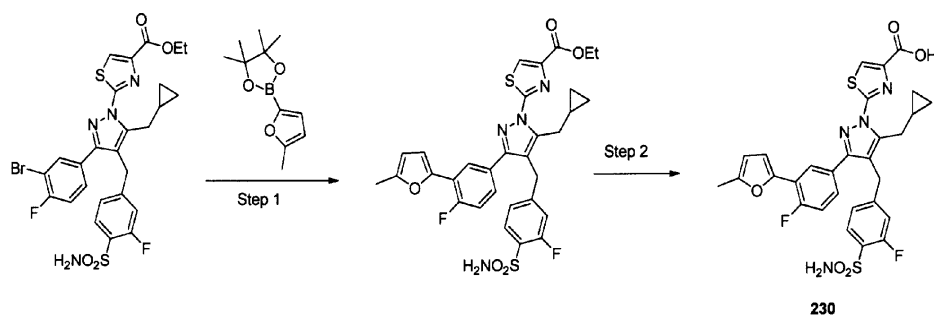
クロプロピルメチル) - 4 - (3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル) - 1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (287 mg、0.45 mmol) (2つの位置異性体)、PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (55.1 mg、0.068 mmol)、及び K₂CO₃ (466 mg、3.38 mmol) を入れた。空気を除去し、N₂ を再充填した (3回繰り返し)。次いで、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (252 mg、1.125 mmol) の1, 4-ジオキサン (4.5 mL) 及び水 (1.5 mL) 溶液を添加した。混合物を90℃ (予め加熱) で1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAc (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として25~35%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、所望の生成物を得た。生成物は淡褐色を有し、CH₂Cl₂/ヘキサン系から再結晶することができる。生成物をCH₂Cl₂ (5 mL) に溶解し、次いで、ヘキサン (約10 mL) を添加した。次いで、溶媒を空気吹きつけにより約1/4の溶媒量までゆっくりと溶媒を除去し、次いで、ヘキサン (15 mL) を添加した。固体を濾過し、ヘキサン (3 mL × 3) でトリチュレートし、次いで乾燥して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル 229 (276 mg、0.422 mmol、94%の収率) をオフホワイトの固体として得た。241 mg + 35 mg、合計276 mg (2つ産生)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dt, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19-1.06 (m, 1H), 0.49-0.38 (m, 2H), 0.28 (dt, J = 6.1, 4.7 Hz, 2H); MS (M+H)⁺ = 655。

【0291】

<実施例64>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸230の合成を説明する。

【化103】



【0292】

ステップ1: 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

マイクロ波チューブに、2-(3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-(シ

クロプロピルメチル) - 4 - (3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル) - 1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (31.9 mg、0.05 mmol) (2つの位置異性体)、PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (8.17 mg、10.0 μmol)、及び K₂CO₃ (51.8 mg、0.375 mmol) を入れた。空気を除去し、N₂ を再充填した (3回繰り返し)。次いで、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (26.0 mg、0.125 mmol) の1, 4-ジオキサン (1 ml) 及び水 (0.5 ml) の溶液を添加した。混合物を90℃ (予め加熱) で1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をEtOAc (3 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物を、溶離液として20~40%のEtOAc/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルフラン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (30 mg、0.047 mmol、94%の収率) を得た。MS (M+H)⁺ = 639。

10

【0293】

ステップ2: 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルフラン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 (230) の合成

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルフラン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (30 mg、0.047 mmol) のTHF (1 ml) / MeOH (0.3 ml) 溶液にLiOH (水性) (1.5 N、0.4 mL、0.6 mmol) を添加した。混合物を50℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、1 N HCl (水性) を、水層のpHが約3~4となるまで添加した。混合物をEtOAc/H₂O (5 mL/5 mL) に注ぎ入れた。水層をEtOAc (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過した。溶媒の除去後、生成物をCH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、次いでヘキサン (40 mL) を添加した。得られた固体を濾過し、ヘキサン (3 mL×3) でトリチュレートし、次いでハウスバキューム下50℃で一晩乾燥して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルフラン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 230 (22 mg、0.036 mmol、77%の収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (dd, J=7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 (ddd, J=8.6, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=11.2, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (t, J=3.5 Hz, 1H), 6.22 (dt, J=3.1, 1.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.17-1.06 (m, 1H), 0.38-0.28 (m, 2H), 0.24-0.14 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 611。

20

30

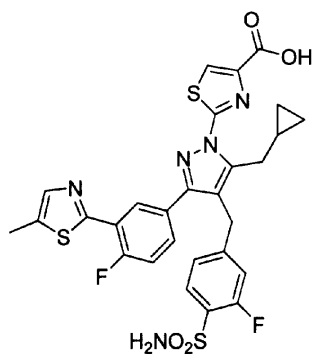
40

【0294】

<実施例65>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸、TFA 231の合成を説明する。

【化 1 0 4】



231

10

【 0 2 9 5 】

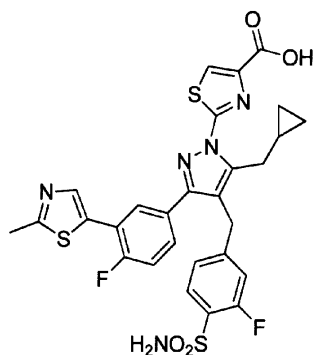
230 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相 HPLC クロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、TFA231を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.30 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.43 (dd, J=11.1, 8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.49 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 2H), 0.24-0.15 (m, 2H); MS (M+H)⁺=628。

【 0 2 9 6 】

< 实施例 6 6 >

この実施例は、本発明の実施形態における 2 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - スルファモイルベンジル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸 232 の合成を説明する。

【化 1 0 5】



232

40

【 0 2 9 7 】

230 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸232を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9

H z, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.39 (dd, $J=10.8$, 8.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=11.3$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.16 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 1.18–1.01 (m, 1 H), 0.37–0.27 (m, 2 H), 0.21 (d, $J=4.9$ Hz, 2 H); MS (M+H)⁺ = 628。

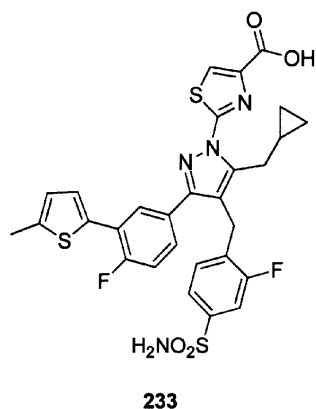
【0298】

<実施例67>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸233の合成を説明する。

10

【化106】



20

【0299】

230についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸233を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.09 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.63 (dd, $J=7.5$, 2.2 Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=9.6$, 1.8 Hz, 1 H), 7.53–7.49 (m, 1 H), 7.49–7.44 (m, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 7.34 (dd, $J=11.3$, 8.6 Hz, 1 H), 7.19–7.11 (m, 2 H), 6.81 (dt, $J=3.6$, 1.1 Hz, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.16 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.44 (d, $J=1.1$ Hz, 3 H), 1.17–1.02 (m, 1 H), 0.35–0.27 (m, 2 H), 0.22–0.14 (m, 2 H); MS (M+H)⁺ = 627。

30

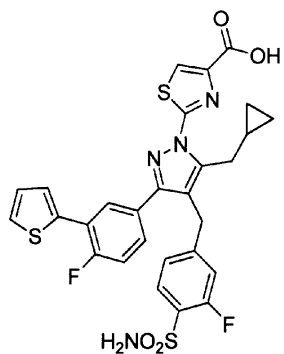
【0300】

<実施例68>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA234の合成を説明する。

40

【化 1 0 7】

**234**

【 0 3 0 1】

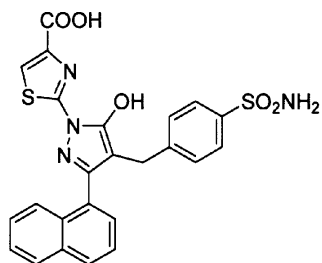
230 についての上記の同様の手順にしたがって、表題化合物を調製し、最終生成物を逆相 HPLC クロマトグラフィによって精製して、2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA 234 を得た。MS (M+H)⁺ = 613。

【 0 3 0 2】

<実施例 69>

2-(5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 451:

【化 1 0 8】



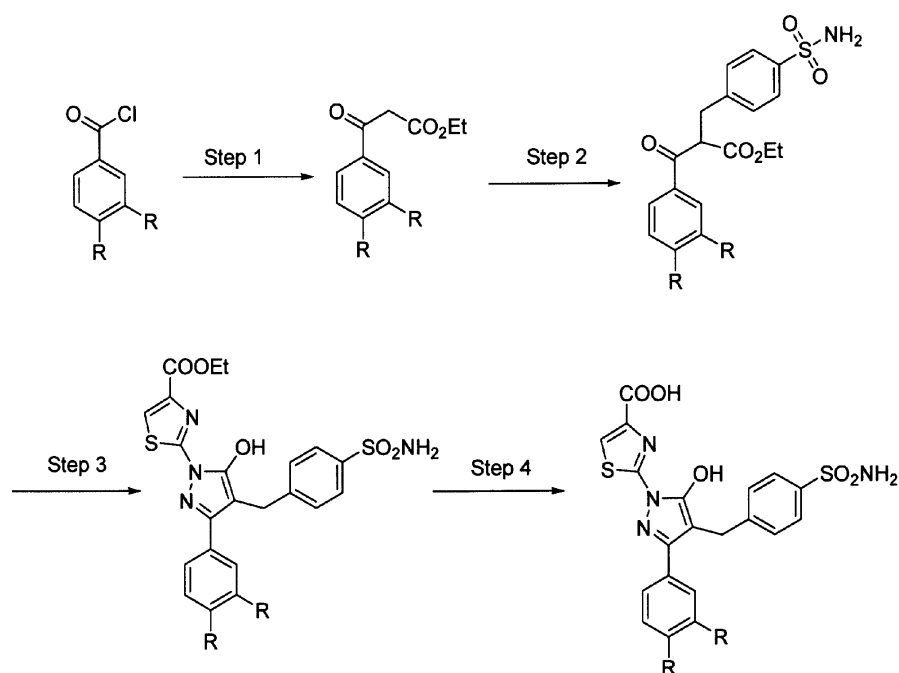
10

20

30

【化 1 0 9】

Route A



10

20

【0 3 0 3】

ステップ 1. 3-(ナフタレン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルの合成。

リチウムヘキサメチルジシロキサン (LHMDS) (ヘキサン中 1 M、7.8 mL、7.8 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解し、 -78°C で冷却した。酢酸エチル (760 μL 、7.8 mmol) を滴加し、反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌した。塩化 1-ナフトイル (1 mL、5.2 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解し、 -78°C で冷却した。この溶液に、酢酸エチル/LHMDS 溶液を滴加し、反応混合物を周囲温度まで 2 時間かけて加温した。反応物を塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残存物を、フラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf、ヘキサン/アセテート = 5% 定組成) によって精製し、3-(ナフタレン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (300 mg、24%) を得た。

30

【0 3 0 4】

ステップ 2. 3-(ナフタレン-1-イル)-3-オキソ-2-(4-スルファモイルベンジル)プロピオン酸エチルの合成。

3-(ナフタレン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (300 mg、1.24 mmol) を乾燥 1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (70 mg、1.74 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、4-(ブロモメチル)ベンゼンスルホンアミド (372 mg、1.48 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。残存物を、フラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf、ヘキサン/メタノール、0~60% 勾配) によって精製し、3-(ナフタレン-1-イル)-3-オキソ-2-(4-スルファモイルベンジル)プロピオン酸エチル (380 mg、75%) を得た。

40

【0 3 0 5】

ステップ 3. 2-(5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。

3-(ナフタレン-1-イル)-3-オキソ-2-(4-スルファモイルベンジル)プロピオン酸エチル (260 mg、0.63 mmol)、2-ヒドラジニルチアゾール-4

50

ーカルボン酸 *tert*-ブチル (137 mg、0.63 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸 (120 mg、0.63 mmol) 及びエタノール (6 mL) をマイクロ波バイアルに入れ、110℃で3時間照射した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (20 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残存物を、フラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, DCM/メタノール、0~10% 勾配) によって精製し、2-(5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1*H*-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (210 mg、60%) を得た。

【0306】

ステップ4. 2-(5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1*H*-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 451

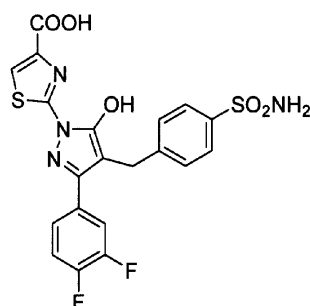
2-(5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1*H*-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (50 mg、0.096 mmol) を THF/MeOH (1 mL:1 mL) に溶解し、LiOH (5 M、500 μ L) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩酸 (1.2 M) の添加によって中和し、酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、ロータリーエバポレータを使用して濃縮し、DMSO 及び MeOH の混合物に溶解し、HPLC (Phenomenex Gemini C18, 20%~85% の CH₃CN から H₂O/CH₃CN 勾配で4分間、0.1% TFA) によって精製して、表題化合物 451 (76%) を得た。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J=1.6 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8 Hz), 7.86 (d, 1H, J=8 Hz), 7.63-7.51 (m, 6H), 7.12 (d, 1H, J=8 Hz), 3.69 (s, 2H); MS (ES) 506.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.88 分。

【0307】

<実施例70>

2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1*H*-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 452

【化110】



【0308】

451 の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLC によって精製した: 2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1*H*-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 452。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 3.99 (s, 2H); MS (ES) 492.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.88 分。

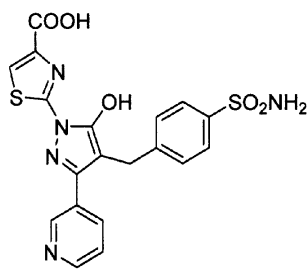
【0309】

<実施例71>

2-(5-ヒドロキシ-3-(ピリジン-3-イル)-4-(4-スルファモイルベン

ジル) - 1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 453

【化111】



10

【0310】

451の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-ヒドロキシ-3-(ピリジン-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 453。MS (ES) 457.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.30分。

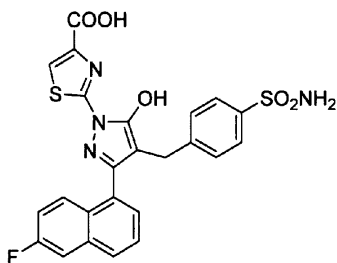
【0311】

<実施例72>

2-(3-(6-フルオロナフタレン-1-イル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 454

20

【化112】



【0312】

451の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(6-フルオロナフタレン-1-イル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 454。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.20 (m, 2H), 7.88 (d, 2H, J=8 Hz), 7.70-7.55 (m, 5H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J=8 Hz), 3.69 (s, 2H); MS (ES) 524.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.94分。

30

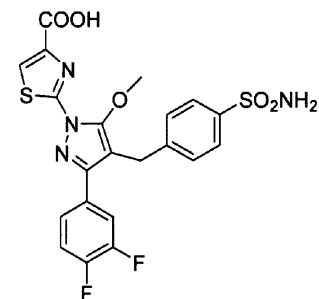
【0313】

<実施例73>

2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 455

40

【化113】



50

【0314】

2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸452 (20 mg、0.038 mmol) を無水DMF (300 μ L) に溶解した。無水炭酸カリウム (16 mg、0.114 mmol) 及びヨウ化メチル (3 μ L、0.05 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、水 (3 $\times$ 1 mL) で洗浄した。有機層をロータリーエバポレータによって濃縮し、THF (500 μ L) 及び水酸化ナトリウム (5 N、200 μ L) を添加した。1時間後、反応混合物を塩酸 (0.1 M) で中和し、残存物をHPLC (Phenomenex Gemini C18, 20%~95%のCH₃CNからのH₂O/CH₃CN勾配で4分間、0.1% TFA) によって精製して、表題化合物455 (85%) を得た。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); MS (ES) 506.9 (M+H)⁺ LCMS RT = 0.89分。

10

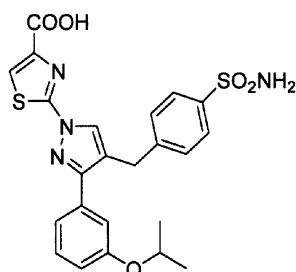
【0315】

<実施例74>

2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸459

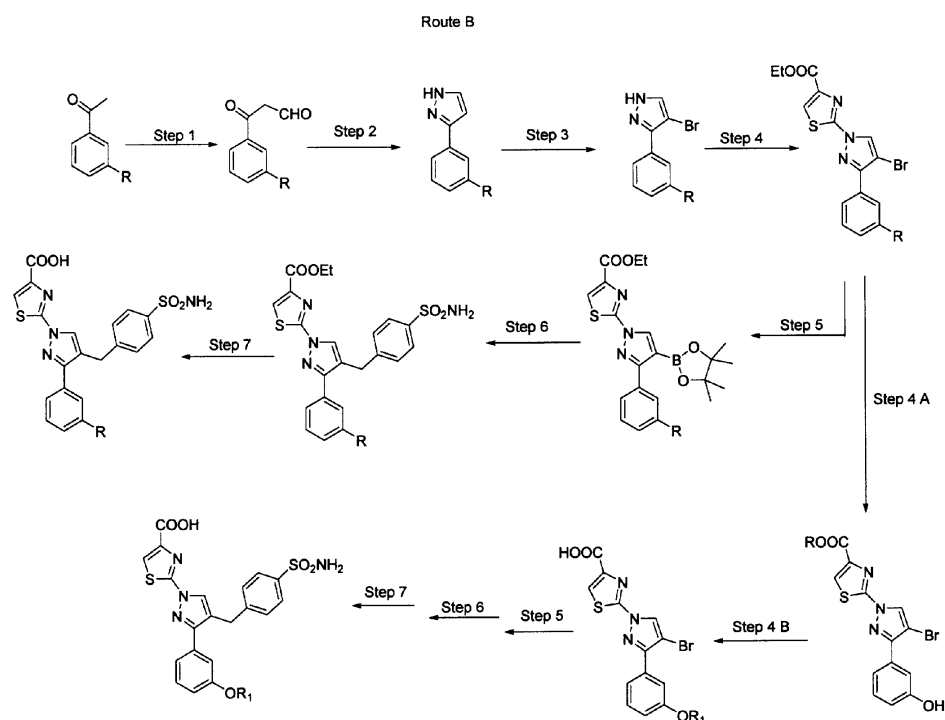
【化114】

20



【化115】

30



40

【0316】

ステップ1. 3-(3-メトキシフェニル)-3-オキソプロパナールの合成。

50

3-メトキシフェニルアセトフェノン (3 g、0.17 mol) を無水THF (25 mL) に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム (930 mg、0.23 mol) 及びギ酸エチル (4.3 mL、0.53 mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水酸化ナトリウム (2 N) でクエンチし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を塩酸 (2 N) で酸性化し、ジエチルエーテル (3×50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ロータリーエバポレータで濃縮して、その後の反応で使用するのに十分に純度が高い3-(3-メトキシフェニル)-3-オキソプロパナール (定量的収率) を得た。

【0317】

ステップ2. 3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾールの合成

10

3-(3-メトキシフェニル)-3-オキソプロパナールのエタノール攪拌溶液に、ヒドラジン (1 mL、0.3 mmol) を添加し、反応混合物を3時間還流した。反応混合物を元の体積の半分まで濃縮し、水 (50 mL) 及び水酸化ナトリウム (1 M、100 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾去し、ロータリーエバポレータによって濃縮して、黄色液体 (3 g、92%) を得た。生成物は、その後の反応に十分に純度が高かった。

【0318】

ステップ3. 4-ブロモ-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾールの合成。

3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール (3 g、0.017 mol) を無水DMF (30 mL) に溶解し、0℃に冷却した。NBS (3.20 g、0.018 mol) を3つに分けて添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウムの混合物 (1:1, 300 mL) に注ぎ入れ、有機層を分離し、塩水 (2×100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、フラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~50% 勾配) によって精製して、4-ブロモ-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール (3 g、70%) を得た。

20

【0319】

ステップ4. 2-(4-ブロモ-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。

4-ブロモ-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール (3 g、0.012 mol) を無水DMSO (15 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (2.46 g、0.018 mol) 及び2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチル (2.8 g、0.012) を添加した。反応混合物を120℃で6時間加熱した。冷却後、反応混合物を水に注ぎ入れ、沈殿物を濾去して、2-(4-ブロモ-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (3.54 g、73%) を得た。

30

【0320】

ステップ4A. エチル2-(4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成。

2-(4-ブロモ-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (3 g、0.008 mol) を無水DCM (20 mL) に溶解した。三臭化ホウ素 (DCM中1 M、9.5 mL、0.0096 mol) を滴加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。沈殿物を濾去し、DCMで洗浄して、エチル2-(4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (2 g、60%) を得た。

40

【0321】

ステップ4B. 2-(4-ブロモ-3-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸イソプロピルの合成。

エチル2-(4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (500 mg、0.1 mmol) を無水DMFに溶解した。炭酸カリウム (2.1 g、15 mmol) 及び臭化イソプロピル (1.4 mL、1

50

0 mmol) を添加し、反応物を 130℃で 40 分間、マイクロ波反応器において照射した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (3×40 mL)。有機層を塩水 (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、フラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~20% 勾配) によって精製して、2-(4-ブロモ-3-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸イソプロピル (520 mg、84%) を得た。

【0322】

ステップ 5. 2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸イソプロピルの合成。

2-(4-ブロモ-3-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸イソプロピル (520 mg、1.15 mmol) を無水 THF (5 mL) に溶解し、酢酸カリウム (340 mg、3.46 mmol)、PdCl₂(dppf) (0.9 mg、0.0011 mmol) 及びビス (ピナコラト) ジボラン (408 mg、1.61 mmol) を添加した。バイアルをアルゴンで 5 分間パージした。反応物を 100℃で 2 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグを介して濾過した。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、フラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~40% 勾配) によって精製して、2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸イソプロピル及び 2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸イソプロピルの混合物を得た。

【0323】

ステップ 6. 2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸イソプロピルの合成。

2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸イソプロピル及び 2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボキシレート (500 mg、1 mmol) の混合物、炭酸カリウム (414 mg、3 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.2 mg、0.001 mmol)、ならびに 4-(ブロモメチル) ベンゼンスルホンアミド (275 mg、1.1 mmol) をマイクロ波バイアルに添加し、続いて THF (8 mL) 及び水 (3 mL) を添加した。バイアルを密閉し、100℃で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (3×20 mL)。有機層を塩水 (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、フラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~70% 勾配) によって精製して、表題化合物 (150 mg、27%) を得た。

【0324】

ステップ 7. 2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 459 の合成

2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸イソプロピル (50 mg、0.09 mmol) を THF/MeOH (1 mL:1 mL) に溶解し、LiOH (5 M、500 µL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩酸 (1.2 M) の添加によって中和し、酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、ロータリーエバポレータを使用して濃縮し

10

20

30

40

50

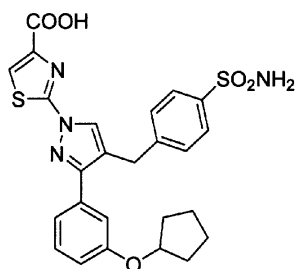
、DMSO及びMeOHの混合物に溶解し、HPLC (Phenomenex Gemini C18, 45%~85%のCH₃CNからH₂O/CH₃CN勾配で7分間、0.1% TFA) によって精製して、表題化合物459 (34mg、76%)を得た。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.24 (m, 2H), 7.78 (d, 2H, J=8 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, J=8 Hz), 7.09 (d, 1H, J=4 Hz), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.27 (d, 6H, J=8 Hz); MS (ES) 499.0 (M+H)⁺ LCMS RT=1.07分。

【0325】

<実施例75>

2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸460

【化116】



【0326】

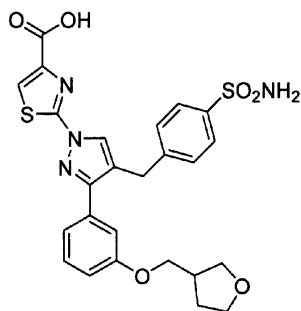
459の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸460。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.55 (m, 2H), 8.25 (d, 2H, J=4 Hz), 7.77 (d, 2H, J=4 Hz), 7.55-7.26 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, J=8 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8 Hz), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 4H), 1.23 (m, 2H); MS (ES) 525.0 (M+H)⁺ LCMS RT=1.15分。

【0327】

<実施例76>

2-(4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸461

【化117】



【0328】

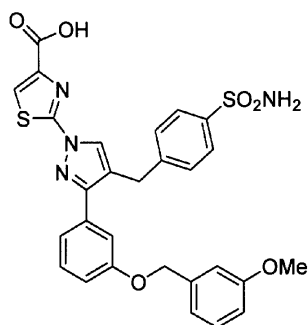
459の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チア

ゾール-4-カルボン酸461。MS (ES) 540.7 (M+H)⁺ LCMS RT = 1.13分。

【0329】

<実施例77>

2-(3-(3-((3-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸462
【化118】



10

【0330】

459の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3-((3-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸462。MS (ES) 576.9 (M+H)⁺ LCMS RT = 1.02分。

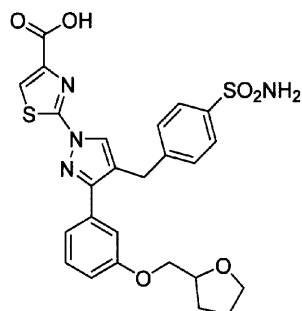
20

【0331】

<実施例78>

2-(4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸463

【化119】



30

【0332】

459の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸463。MS (ES) 540.9 (M+H)⁺ LCMS RT = 0.76分。

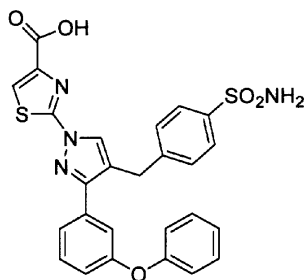
40

【0333】

<実施例79>

2-(3-(3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸464

【化 1 2 0】



【 0 3 3 4】

10

4 5 9 の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-（3-（3-フェノキシフェニル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸 4 6 4。MS（ES）532.9（M+H）⁺ LCMS RT=0.98分。

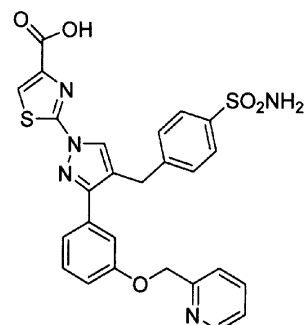
【 0 3 3 5】

<実施例 8 0>

2-（3-（3-（ピリジン-3-イルメトキシ）フェニル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA 4 6 5

【化 1 2 1】

20



【 0 3 3 6】

30

4 5 9 の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-（3-（3-（ピリジン-3-イルメトキシ）フェニル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA 4 6 5 MS（ES）548.0（M+H）⁺ LCMS RT=0.68分。

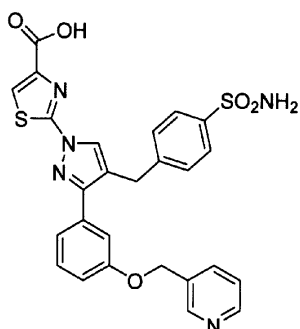
【 0 3 3 7】

<実施例 8 1>

2-（3-（3-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸，TFA 4 6 6

40

【化 1 2 2】



50

【0338】

459の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸，TFA466。MS(ES) 547.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.68分。

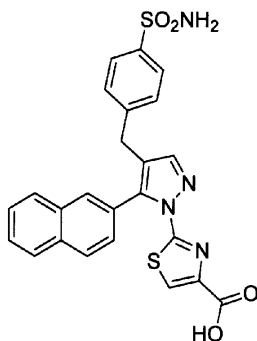
【0339】

<実施例82>

2-(5-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸474

10

【化123】



20

【0340】

459の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸474 ¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91-8.03 (m, 4H), 7.80 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.32 (s, 2H), 4.25 (s, 2H); MS(ES) 491 (M+H)⁺ LCMS RT 1.04分。

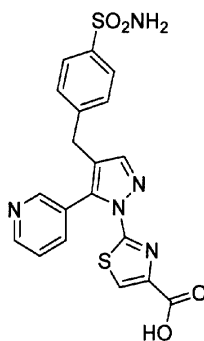
【0341】

30

<実施例83>

2-(5-(ピリジン-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸475

【化124】



40

【0342】

459の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(ピリジン-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸475 MS(ES) 442 (M+H)⁺ LCMS RT 0.64分。

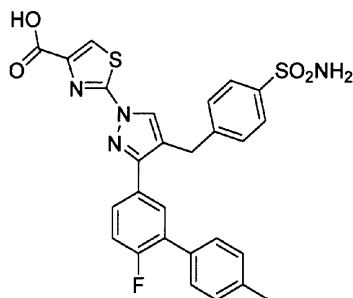
【0343】

<実施例84>

50

2-(3-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 476

【化125】



10

【0344】

459の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 476。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.27 (d, J=9.24 Hz, 2H), 7.76-7.78 (m, 4H), 7.29-7.46 (m, 8H), 4.2 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ES) 549 (M+H)⁺ LCMS RT 1.27分。

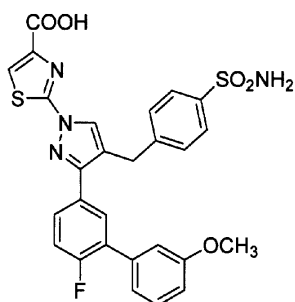
20

【0345】

<実施例85>

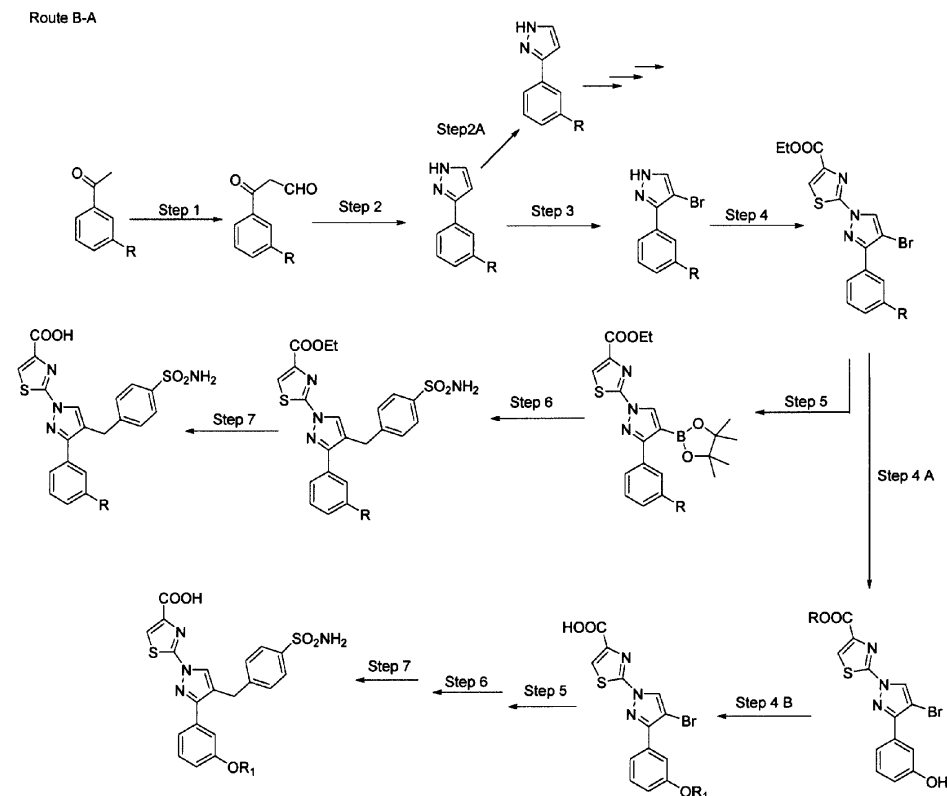
2-(3-(6-フルオロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 456

【化126】



30

【化 1 2 7】



10

20

【0 3 4 6】

4 5 9、ステップ 1～2 の調製で記載したものと類似する手順を使用して、3-（3-ブロモ-4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾールを調製した。

【0 3 4 7】

ステップ 2 A：3-（3-ブロモ-4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール（100 mg、0.415 mmol）、3-メトキシフェニルボロン酸（95 mg、0.622 mmol）、 K_2CO_3 （678 mg、4.977 mmol）、及びジオキサン/ H_2O の2：1混合物（8.0 mL）をマイクロ波バイアルにおいて合わせ、次いで、脱気し、アルゴンでパージした（3×）。 $Pd(dppf)Cl_2$ を添加し、反応混合物を120℃に1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、 $NaOH$ （8 mL、1 M）を添加し、混合物を $EtOAc$ （3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を次いで塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレータによって濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ（Combi-flash Rf、ジクロロメタン/メタノール、0～10%勾配）によって精製して、3-[4-フルオロ-3-（3-メトキシフェニル）フェニル]-1H-ピラゾール（419 mg、94%）を得た。 ^1H-NMR （ $CDCl_3$ ） δ 7.69（1H, d, $J=2.2$ Hz）, 7.71（1H, m）, 7.63（1H, d, $J=2.2$ Hz）, 7.37（1H, t, $J=8.0$ Hz）, 7.21-7.09（3H, m）, 6.78（1H, dd, $J=8.2, 2.3$ Hz）, 6.61（1H, d, $J=2.3$ Hz）, 3.84（3H, s）。 $MS(M+H)^+=270.1$ 。

30

40

【0 3 4 8】

4 5 9、ステップ 3～7 の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-（3-（6-フルオロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸 4 5 6 $MS(ES) 565.0 (M+H)^+ LCMS RT=1.08$ 分。

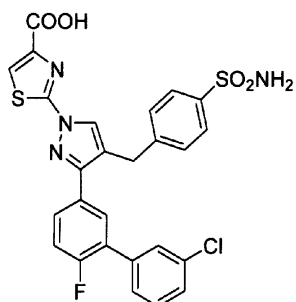
【0 3 4 9】

50

<実施例 8 6>

2-(3-(3'-クロロ-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 4 5 7

【化 1 2 8】



10

【0 3 5 0】

4 5 6 の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLC によって精製した：2-(3-(3'-クロロ-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 4 5 7 MS (ES) 5 6 8. 9 (M+H)⁺ LCMS RT = 1. 1 6 分。

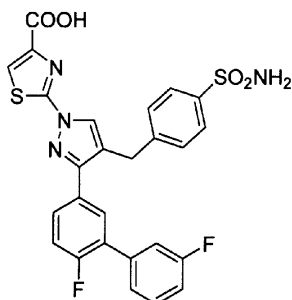
20

【0 3 5 1】

<実施例 8 7>

2-(3-(3', 6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 4 5 8

【化 1 2 9】



30

【0 3 5 2】

4 5 6 の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLC によって精製した：2-(3-(3', 6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 4 5 8 MS (ES) 5 5 2. 9 (M+H)⁺ LCMS RT = 1. 1 2 分。

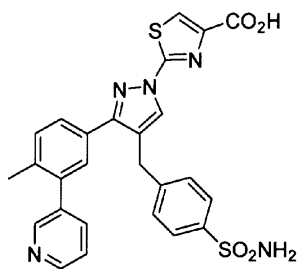
40

【0 3 5 3】

<実施例 8 8>

2-(3-(4-メチル-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 4 8 6

【化 1 3 0】



【0 3 5 4】

10

459、ステップ1～6の調製で記載したものと類似する手順を使用して、2-(3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸を調製した。

【0 3 5 5】

修飾ステップ7：火力乾燥フラスコにビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(5.1mg、10mol%)、炭酸セシウム(1mL、1M溶液)、ピリジン-3-イルボロン酸(25mg、0.2mmol)、2-(3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸(51mg、0.1mmol)、及びTHF(2mL)を装入した。反応混合物を120℃で20分間マイクロ波照射し、溶媒をロータリーエバポレータによって除去した。残存物をMeOHによってセライトパッドを介して濾過し、次いで、溶媒をロータリーエバポレータによって除去した。残存物を、HPLC(Phenomenex Gemini C18, 25%～85%のCH₃CNからのH₂O/CH₃CN勾配で4分間、0.1% TFA)によって精製して、表題化合物486(32mg、60%)を得た。¹H-NMR(MeOD) δ 8.77(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.25(d, J=8.0Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.92(dd, J=7.6, 5.6Hz, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 2H), 7.74(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H), 7.39(d, J=8.0Hz, 2H), 4.21(s, 2H), 2.34(s, 3H); MS(ES) 532.7(M+H)⁺, LCMS RT=0.82分。

20

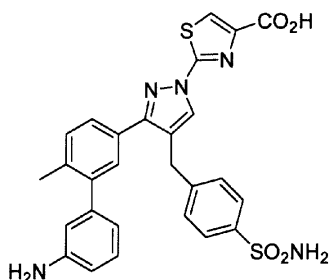
30

【0 3 5 6】

<実施例89>

2-(3-(3'-アミノ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸487

【化 1 3 1】



40

【0 3 5 7】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-アミノ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸487 ¹H-NMR(MeOD) δ 8.37(s, 1H)

50

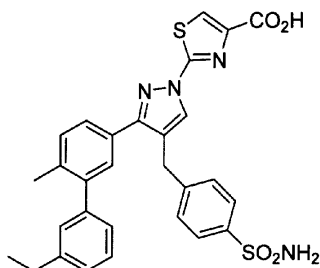
, 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J=7.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27–7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ES) 546.7 (M+H)⁺; LCMS RT=0.87分。

【0358】

<実施例90>

2-(3-(3'-エチル-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸488

【化132】



【0359】

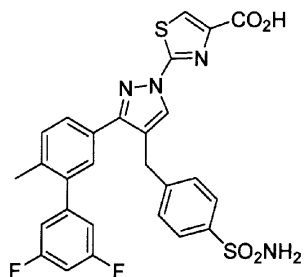
486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-エチル-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸488 ¹H-NMR (MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.73 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); MS (ES) 559.4 (M+H)⁺; LCMS RT=1.28分。

【0360】

<実施例91>

2-(3-(3',5'-ジフルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸489

【化133】



【0361】

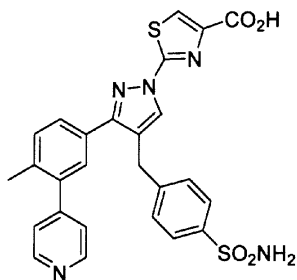
486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3',5'-ジフルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸489; MS (ES) 569.6 (M+H)⁺;

LCMS RT=1.24分。

【0362】

<実施例92>

2-(3-(4-メチル-3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸490
【化134】



10

【0363】

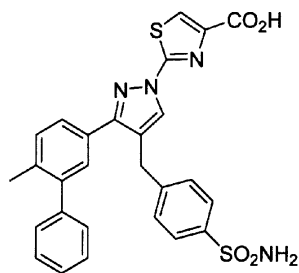
486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(4-メチル-3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸490；¹H-NMR (MeOD) δ 8.80 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 5H), 7.49 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)；MS (ES) 533.6 (M+H)⁺；LCMS RT=0.83分。

20

【0364】

<実施例93>

2-(3-(6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸491
【化135】



30

【0365】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸491；¹H-NMR (MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)；MS (ES) 531.6 (M+H)⁺；LCMS RT=1.18分。

40

【0366】

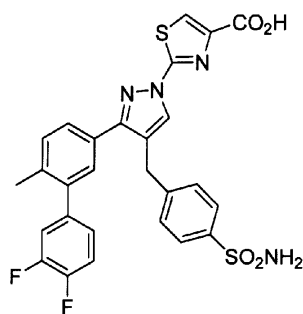
<実施例94>

2-(3-(3',4'-ジフルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸492
【化136】

50

ル-4-カルボン酸 492

【化136】



10

【0367】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3',4'-ジフルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 492 MS (ES) 567.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.20分。

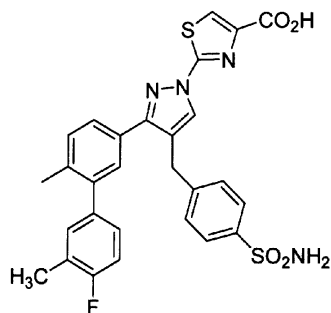
【0368】

<実施例95>

2-(3-(4'-フルオロ-3',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 493

20

【化137】



30

【0369】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(4'-フルオロ-3',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 493 MS (ES) 563.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.25分。

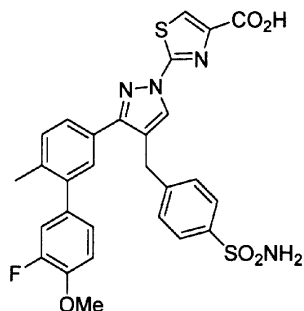
【0370】

<実施例96>

2-(3-(3'-フルオロ-4'-メトキシ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 494

40

【化 1 3 8】



10

【0 3 7 1】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-フルオロ-4'-メトキシ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸494 MS(ES) 579.6 (M+H)⁺; LCMS RT=1.18分。

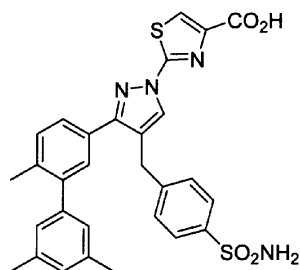
【0 3 7 2】

<実施例97>

2-(4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3',5',6-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸495

20

【化 1 3 9】



30

【0 3 7 3】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3',5',6-トリメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸495 MS(ES) 559.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.29分。

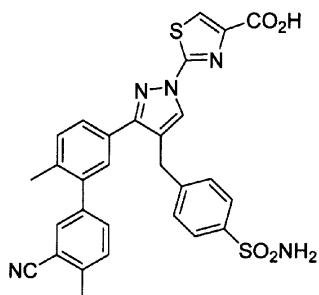
【0 3 7 4】

<実施例98>

2-(3-(3'-シアノ-4',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸496

40

【化 1 4 0】



50

【0375】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-フルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸496 MS(ES) 549.6 (M+H)⁺; LCMS RT=1.18分。

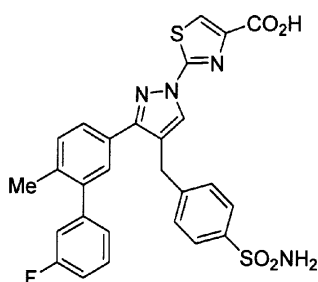
【0376】

<実施例99>

2-(3-(3'-フルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸497

10

【化141】



20

【0377】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-フルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸497 MS(ES) 549.6 (M+H)⁺; LCMS RT=1.18分。

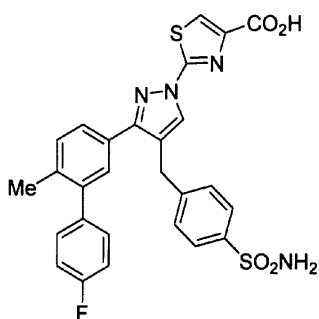
【0378】

<実施例100>

2-(3-(4'-フルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸498 (化合物VV)

30

【化142】



40

【0379】

486の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(4'-フルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸498 MS(ES) 549.6 (M+H)⁺; LCMS RT=1.16分。

【0380】

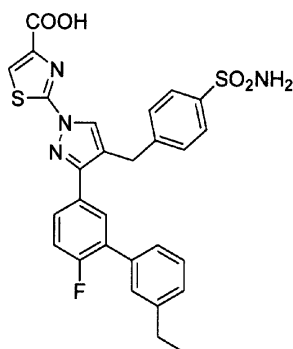
<実施例101>

2-(3-(3'-エチル-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-

50

4-((4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 513

【化143】



10

【0381】

459、ステップ1～6の調製で記載したものと類似する手順を使用して、2-(3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-((4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸を調製した。

【0382】

修飾ステップ7：2-(3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-((4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (50 mg、0.10 mmol) のジオキサン/水 (2.5 mL、4:1) に、3-エチルフェニル) ボロン酸 (23 mg、0.15 mmol)、続いて、 Cs_2CO_3 (68 mg、0.20 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.0 mg、0.01 mmol)、及び $t\text{-Bu}_3\text{P}$ (5 μL 、0.03 mmol) を添加した。この溶液をキャッピングし、アルゴンでバージした。反応混合物を95℃で24時間加熱した。反応混合物を冷却し、 HCl (10 mL、1 M) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3×15 mL)。次いで、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、ロータリーエバポレータによって濃縮した。次いで、粗生成物をHPLC (Phenomenex Gemini C18, 25%～85%の CH_3CN からの H_2O / CH_3CN 勾配で4分間、0.1% TFA) によって精製し、2-(3-(3'-エチル-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-((4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 513 (12 mg、21%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.24\text{ Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J=9.62\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=7.79\text{ Hz}$, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.63 (q, $J=7.1, 14.2\text{ Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H); MS (ES) 562.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; LC MS RT=1.24分。

20

30

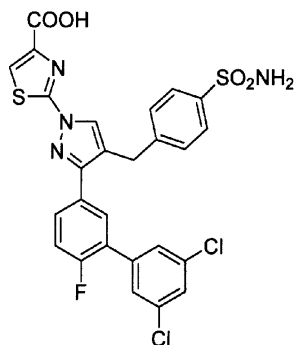
【0383】

<実施例102>

40

2-(3-(3'-エチル-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-((4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 514

【化 1 4 4】



10

【0 3 8 4】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-エチル-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸514 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (M, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.24 (s, 2H); MS (ES) 602.9 (M+H) $^+$; LCMS RT = 1.30分。

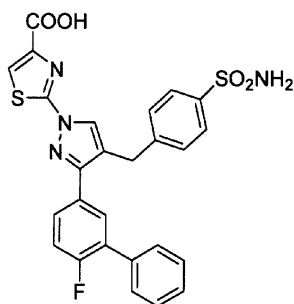
20

【0 3 8 5】

<実施例103>

2-(3-(6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸515

【化 1 4 5】



30

【0 3 8 6】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸515 MS (ES) 544.0 (M+H) $^+$; LCMS RT = 1.18分。

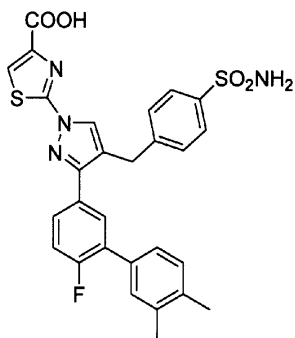
40

【0 3 8 7】

<実施例104>

2-(3-(6-フルオロ-3',4'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸516

【化 1 4 6】



10

【0 3 8 8】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(6-フルオロ-3',4'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸516 MS(ES) 562.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.23分。

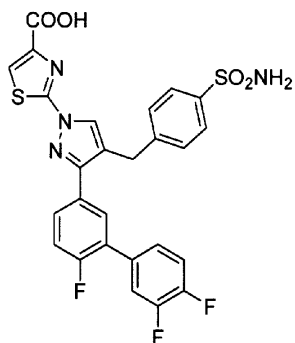
【0 3 8 9】

<実施例105>

2-(4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3',4',6-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸517

20

【化 1 4 7】



30

【0 3 9 0】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3',4',6-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸517 MS(ES) 571.0 (M+H)⁺; LCMS RT=1.18分。

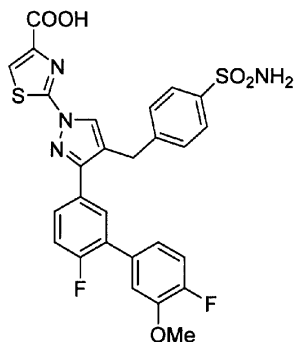
【0 3 9 1】

40

<実施例106>

2-(3-(4',6-ジフルオロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸518

【化 1 4 8】



10

【0 3 9 2】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(4', 6-ジフルオロ-3'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 518 MS (ES) 582.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.14分。

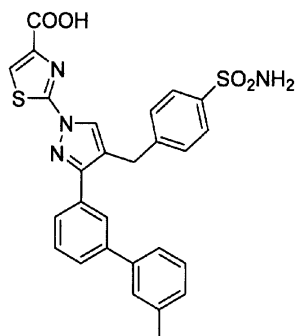
【0 3 9 3】

<実施例 107>

2-(3-(3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 519

20

【化 1 4 9】



30

【0 3 9 4】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 519 MS (ES) 530.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.00分。

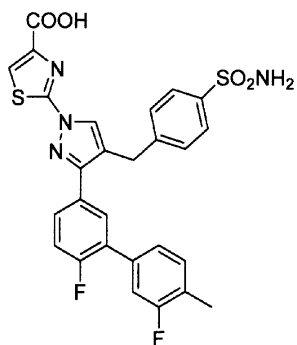
【0 3 9 5】

<実施例 108>

2-(3-(3', 6-ジフルオロ-4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 520

40

【化 1 5 0】



10

【0 3 9 6】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3',6-ジフルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 520 MS (ES) 566.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.22分。

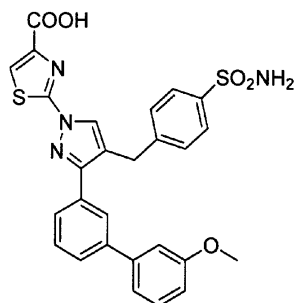
【0 3 9 7】

<実施例 109>

2-(3-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 521

20

【化 1 5 1】



30

【0 3 9 8】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 521 MS (ES) 546.9 (M+H)⁺; LCMS RT=0.89分。

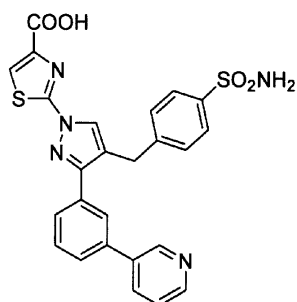
【0 3 9 9】

<実施例 110>

2-(3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 522

40

【化 1 5 2】



【0 4 0 0】

50

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 522 MS (ES) 517.9 (M+H)⁺; LCMS RT=0.82分。

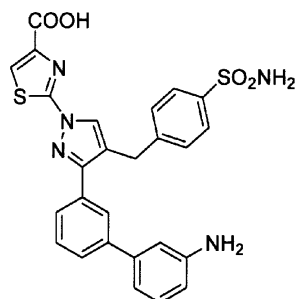
【0401】

<実施例111>

2-(3-(3'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 523

【化153】

10



【0402】

513の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 524 MS (ES) 532.0 (M+H)⁺; LCMS RT=0.70分。

20

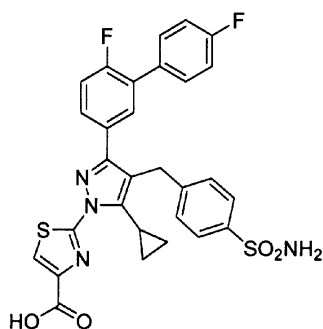
【0403】

<実施例112>

2-(5-シクロプロピル-3-(4',6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 482

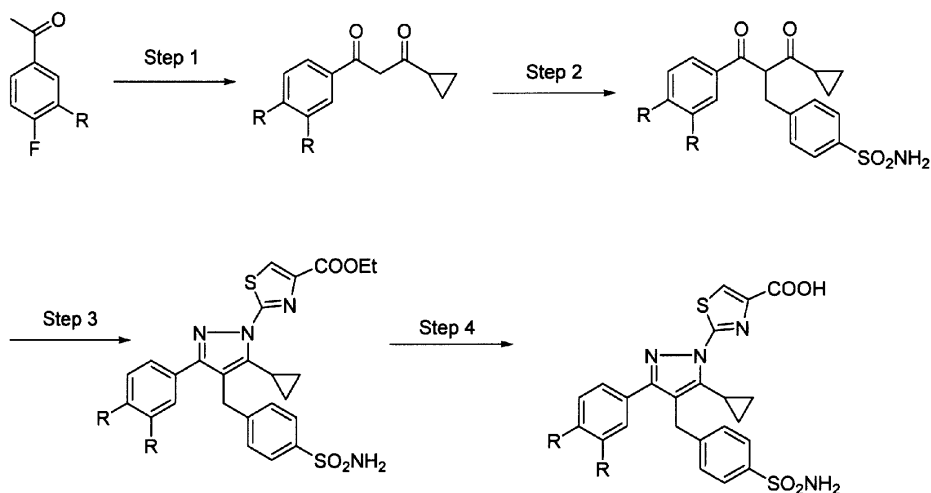
【化154】

30



【化 1 5 5】

Route C



10

【0404】

ステップ1. 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1, 3-ジオンの合成。

20

1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エタン-1-オン(1.5 g、8.72 mmol、1当量)をTHFに溶解し、-78℃に冷却した。攪拌の10分後、LHMDS(ヘキサン中1M、12.2 mL、1.4当量)を20分間かけて滴加した。これをさらに20分間攪拌させ、次いで、塩化シクロプロパンカルボニル(1.1 mL、12.2 mmol、1.4当量)を滴加した。反応物を3時間攪拌させ、この時点で、室温にした。反応物を1M HClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで3回逆抽出した。有機層を塩水によって洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィ(Combi-flash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~20%勾配)によって精製して、1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1, 3-ジオン(1 g、50%)を得た。MS(ES) 241 (M+H)⁺; LCMS RT 1.357分。

30

【0405】

ステップ2. 4-(2-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-3-シクロプロピル-3-オキソプロピル)ベンゼンスルホンアミドの合成

1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1, 3-ジオン(1 g、4.16 mmol、1当量)をDMSO(10 mL)に溶解し、攪拌した。4-(プロモメチル)ベンゼンスルホンアミド(1.34 g、5.4 mmol、1.3当量)、Cs₂CO₃(1.75 g、5.4 mmol、1.3当量)、及びヨウ化ナトリウム(624 mg、4.16 mmol、1当量)を添加した。反応物を50℃で1時間攪拌した。この後、反応物を1M HClに注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで3回逆抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。反応物をフラッシュクロマトグラフィ(Combi-flash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~80%勾配)によって精製して、4-(2-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-3-シクロプロピル-3-オキソプロピル)ベンゼンスルホンアミド(750 mg、45%)を得た。MS: (ES) 410 (M+H)⁺; LCMS RT 1.14分。

40

【0406】

ステップ3. 2-(3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。

50

4-(2-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-3-シクロプロピル-3-オキソプロピル)ベンゼンスルホンアミド(700mg、1.7mmol、1当量)を2-ヒドラジニルチアゾール-4-カルボン酸エチル(300mg、1.7mmol、1当量)及びp-トルエンスルホン酸(650mg、3.4mmol、2当量)と共にマイクロ波バイアルに添加した。反応体をアルゴンガスでパージし、次いでエタノール(4mL)で溶解した。反応をマイクロ波反応器において100℃で15分間行った。反応物をフラッシュクロマトグラフィ(Combi-flash Rf, ヘキサン/酢酸エチル=0~80%勾配)によって精製して、2-(3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(300mg)を得た。

10

【0407】

ステップ4. 2-(5-シクロプロピル-3-(4', 6-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸482

2-(3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(15mg、0.03mmol)を(4-フルオロフェニル)ボロン酸(8mg、0.06mmol、2当量)及びPd(P(t-Bu)₃)₂(5mg)と併せてマイクロ波バイアルに入れた。反応混合物を真空及びアルゴンガスでパージした。これに続いて、Cs₂CO₃(1M、1mL)及びTHF(2mL)を添加した。反応物をマイクロ波で100℃で15分間加熱した。LC/MSがエステルの加水分解を伴う生成物への変換の完了を示した後、溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、反応物をHPLC(Phenomenex Gemini C18, 45%~85%のCH₃CNからのH₂O/CH₃CN勾配で7分間、0.1% TFA)によって精製し、表題化合物482(5mg)を得た。¹H-NMR(MeOD): δ 8.27(s, 1H), 7.85(d, J=12Hz, 2H), ; 7.57-7.63(m, 1H), 7.5(d, J=16Hz, 1H), 7.29-7.42(m, 4H), 7.12-7.25(m, 4H), 4.25(s, 2H), 2.32-2.41(m, 1H), 1.15(d, J=12Hz, 2H), 0.7(d, J=9Hz, 2H); (ES) 593 (M+H)⁺ LCMS RT=1.28分。

20

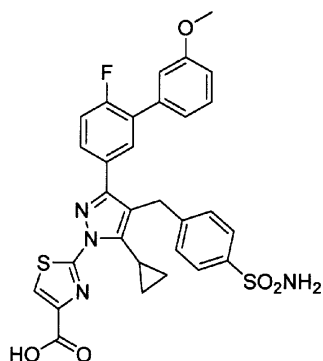
30

【0408】

<実施例113>

2-(5-シクロプロピル-3-(6-フルオロ-3'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸483

【化156】



40

【0409】

482の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した: 2-(5-シクロプロピル-3-(6-フルオロ-3'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H

50

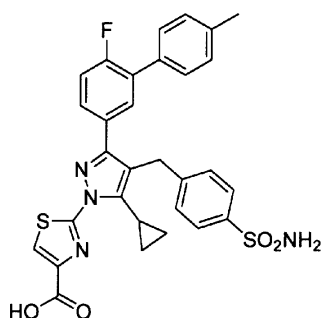
ーピラゾールー１－イル)チアゾールー４－カルボン酸４８３ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.35–7.39 (m, 2H), 7.25–7.31 (m, 4H), 7.17 (t, $J=18.84\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=7.56\text{ Hz}$, 1H), 6.91–6.94 (dd, $J=2$, 2Hz, 1H)、6.73 (s, 1H), 5.04 (s, ブロード, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.23–2.27 (m, 1H), 1.12 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 0.73 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H), MS (ES) 605 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LCMS RT=1.25分。

【0410】

<実施例 114>

2-(5-シクロプロピル-3-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸４８４

【化 157】



【0411】

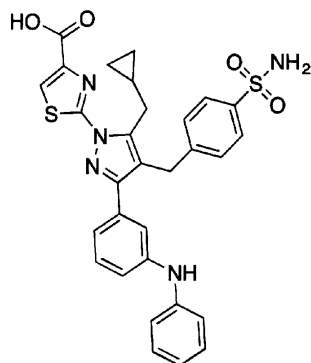
482の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-シクロプロピル-3-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸４８４ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.5 (dd, $J_1=2$; $J_2=2\text{ Hz}$, 1H), 7.41–7.45 (m, 1H)、7.22–7.32 (m, 7H), 7.13 (t, $J=19\text{ Hz}$, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17–2.23 (m, 1H), 1.07 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H)、0.68 (d, $J=5\text{ Hz}$, 2H), MS (ES) 589 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LCMS RT=1.31分。

【0412】

<実施例 115>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(フェニルアミノ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸４８５

【化 158】



10

20

30

40

50

【0413】

482、ステップ1～3の調製で記載したものと類似する手順を使用して、2-〔3-(3-ブロモフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-〔(4-スルファモイルフェニル)メチル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチルを調製した。

【0414】

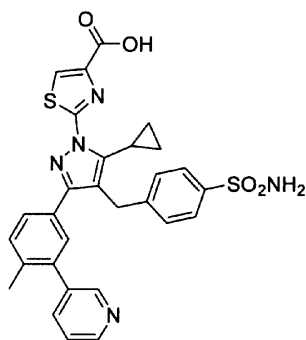
修飾ステップ4：2-〔3-(3-ブロモフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-〔(4-スルファモイルフェニル)メチル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (80 mg、0.139 mmol)、粉末化 K_3PO_4 (56.6 mg、0.267 mmol)、アニリン (18 μ L、0.199 mmol)、及びジメチルアセトアミド (1.3 mL) をバイアルにおいて合わせた。次いで混合物を脱気し、 $Pd(P(tBu)_3)_2$ を添加した後アルゴンでパージした ($\times 3$)。バイアルを次いで密閉し、混合物を100℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (40 mL) で希釈し、 H_2O (2×10 mL)、続いて塩水 (2×10 mL) で洗浄した。次いで、有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレータによって濃縮した。反応物をフラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0～80% 勾配) によって精製して、表題化合物485 (43 mg、53%) を得た。 ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.96 (1H, s), 7.72 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.23–7.18 (6H, m), 7.02–6.99 (4H, m), 6.88 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 4.02 (2H, s), 3.10 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 1.01 (1H, m), 0.33 (2H, dd, $J=13.8, 5.8$ Hz), 0.14 (2H, dd, $J=10.2, 5.0$ Hz); MS (ES) 585.7 ($M+H$)⁺。

【0415】

<実施例116>

2-(5-シクロプロピル-3-(4-メチル-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸499

【化159】



【0416】

482、ステップ1～3の調製で記載したものと類似する手順を使用して、2-(3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボキシレートを調製した。

【0417】

修飾ステップ4：火力乾燥フラスコにビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (5.1 mg、10 mol%)、炭酸セシウム (1 mL、1 M 溶液)、ピリジン-3-イルボロン酸 (22 mg、0.2 mmol)、2-(3-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (50 mg、0.1 mmol)、及

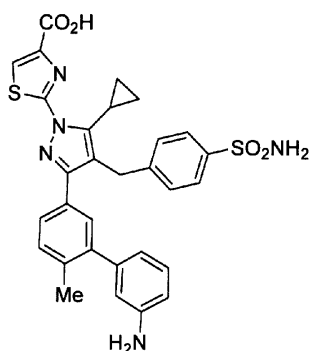
びTHF (2 mL) を装入した。反応混合物を120℃で20分間マイクロ波照射し、溶媒をロータリーエバポレータによって除去した。残存物を、MeOHによってセライトパッドを介して濾過し、次いで、溶媒をロータリーエバポレータによって除去した。残存物を、HPLC (Phenomenex Gemini C18, 35%~85%のCH₃CNからのH₂O/CH₃CN勾配で4分間、0.1% TFA) によって精製し、表題化合物499 (15 mg、30%) を得た。¹H-NMR (MeOD) δ 8.86 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.10 (dt, J=8.4, 4.6 Hz, 2H), 0.69 (dt, J=5.6, 4.6 Hz, 2H); MS (ES) 572.9 (M+H)⁺; LCMS RT=0.87分。

【0418】

<実施例117>

2-(3-(3'-アミノ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸500

【化160】



【0419】

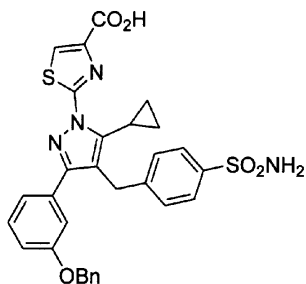
499の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3'-アミノ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸500：¹H-NMR (MeOD) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.08 (dt, J=8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.67 (dt, J=5.6, 4.6 Hz, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H)⁺; LCMS RT=0.92分。

【0420】

<実施例118>

2-(3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸501

【化 1 6 1】



【0 4 2 1】

10

482の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸501：MS(ES)549.6(M+H)⁺；LCMS RT=1.16分。

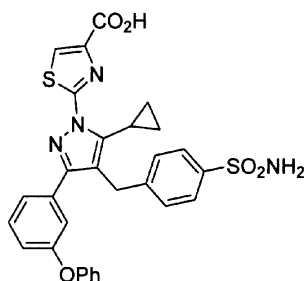
【0 4 2 2】

<実施例119>

2-(5-シクロプロピル-3-(3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸502

【化 1 6 2】

20



【0 4 2 3】

30

482の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-シクロプロピル-3-(3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸502：¹H-NMR(MeOD) δ 8.24(s, 1H), 7.76(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40-7.31(m, 4H), 7.19(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.13(t, J=8.4 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.00(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93(d, J=8.0 Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 2.37-2.29(m, 1H), 1.03(dt, J=8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.62(dt, J=5.6, 4.8 Hz, 2H)；MS(ES)573.6(M+H)⁺；LCMS RT=0.94分。

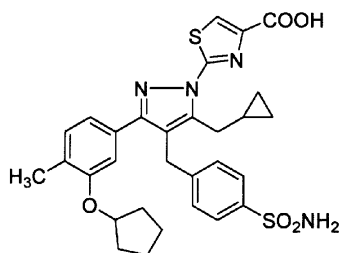
【0 4 2 4】

40

<実施例120>

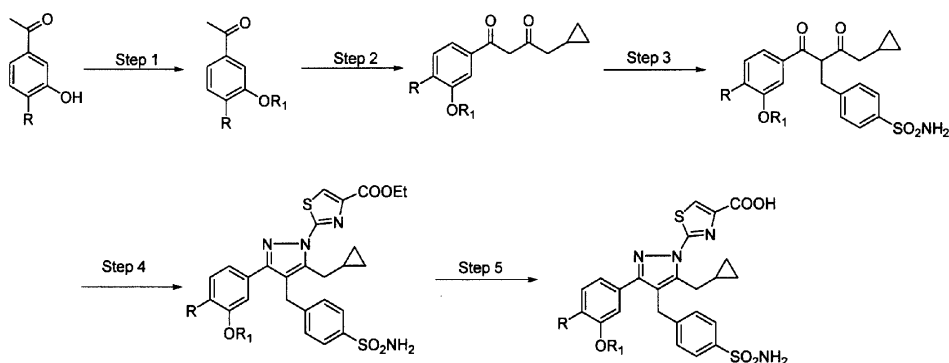
2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸467

【化 1 6 3】



【化 1 6 4】

Route D



【0 4 2 5】

ステップ 1. 1-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)エタン-1-オンの合成

3-ヒドロキシ-4-メチルアセトフェノン (1 g、0.0066 mol) を無水 DMF に溶解し、炭酸カリウム (7.35 g、0.053 mol) 及び臭化シクロペンチル (2.8 mL、0.026 mol) を添加し、反応物を 140℃ で 40 分間照射した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (3×40 mL)。有機層を塩水 (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、フラッシュクロマトグラフィ (Combi-flash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~50% 勾配) によって精製して、1-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)エタン-1-オン (1.20 g、83%) を得た。

【0 4 2 6】

ステップ 2. 1-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-4-シクロプロピルブタン-1, 3-ジオンの合成

(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)誘導体 (1.20 g、0.0055 mol) の DCM (30 mL) 溶液に、臭化マグネシウムジエチルエーテラート (3.55 g、0.013 mol)、続いて、1-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)エタン-1-オン (1.44 g、0.007 mol) 及び DIP EA (2.88 mL、0.016 mol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷浴において冷却し、HCl (1M) でクエンチし、DCM で抽出した。DCM 層を HCl (1M)、水、及び塩水で洗浄した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (Combi-flash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~20% 勾配) によって精製して、1-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-4-シクロプロピルブタン-1, 3-ジオン (0.7 g、42%) を得た。

【0 4 2 7】

ステップ 3. 4-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルベンゾイル)-4-シクロプロピル-3-オキソブチル)-ベンゼンスルホンアミドの合成。

1-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-4-シクロプロピルブ

10

20

30

40

50

タン-1, 3-ジオン (0.7 g、0.0023 mol) 及び炭酸セシウム (0.9 g、0.0028 mol) のDMSO (10 mL) を室温で5分間攪拌し、次いで、KI (0.42 g、0.0025 mol) 及び4-(ブロモメチル) ベンゼンスルホンアミド (0.63 g、0.0025 mol) を添加した。反応混合物を50℃で5分間攪拌した。反応終了後、混合物をHCl (1 M) に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム及び塩水によって洗浄した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル=0~50% 勾配) によって精製して、4-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルベンゾイル)-4-シクロプロピル-3-オキソブチル)-ベンゼンスルホンアミド (0.82 g、76%) を得た。

10

【0428】

ステップ4. 2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル。

4-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルベンゾイル)-4-シクロプロピル-3-オキソブチル) ベンゼンスルホンアミド (0.82 g、0.0017 mol)、p-トルエンスルホン酸 (0.16 g、0.0009 mol)、ピロリジン (71 µL、0.0009 mol)、及びエタノール (7 mL) を含有する混合物を90℃で1時間加熱した。2-ヒドラジニルチアゾール-4-カルボン酸エチル (0.41 g、0.0022 mol) を添加し、反応物を完了まで加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~80% 勾配) によって精製して、2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチルを位置異性体の混合物として得た (0.99 g、93%)。

20

【0429】

ステップ5. 2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 467。

30

2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (110 mg、0.18 mmol) をTHF/MeOH (2 mL: 2 mL) に溶解し、LiOH (5 M、500 µL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩酸 (1.2 M) の添加によって中和し、酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、ロータリーエバポレータを使用して濃縮し、DMSO及びMeOHの混合物に溶解し、HPLC (Phenomenex Gemini C18, 55%~90%のCH₃CNからのH₂O/CH₃CN勾配で4分間、0.1% TFA) によって精製し、表題化合物 467 (35 mg、33%) を得た。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8 Hz), 7.12-7.07 (m, 5H), 6.95 (d, 1H, J=8 Hz), 6.87 (d, 1H, J=8 Hz), 6.63 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.40-1.29 (m, 8H), 0.91 (m, 1H), 0.11 (m, 2H), 0.014 (m, 2H); MS (ES) 593.4 (M+H)⁺ LCMS RT=0.81分。

40

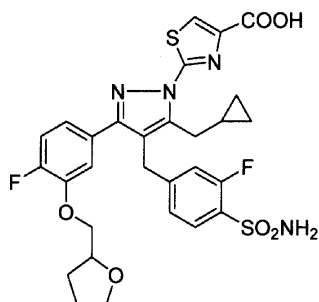
【0430】

<実施例121>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベン

50

ジル) - 1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 469
【化165】



10

【0431】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 469；¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.05-6.82 (m, 5H), 3.93 (s, 2H), 3.87-3.43 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.013 (m, 2H) 0.010 (m, 2H)；MS (ES) 630.9 (M+H)⁺ LCMS RT=1.10分。

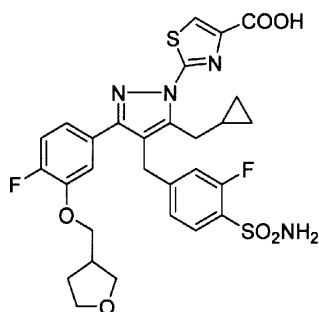
20

【0432】

<実施例122>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 470

【化166】



30

【0433】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 470；¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 3H), 6.84-6.82 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H) 0.010 (m, 2H)；MS (ES) 552.9 (M+H)⁺ LCMS RT=1.12分。

40

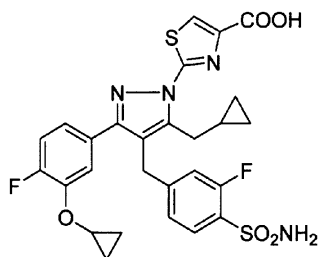
【0434】

<実施例123>

50

2-(3-(3-シクロプロポキシ-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 471

【化167】



10

【0435】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3-シクロプロポキシ-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 471 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 8.07 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.05–6.85 (m, 5H), 3.92 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H), 0.010 (m, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H) $^+$ LCMS RT=1.12分。

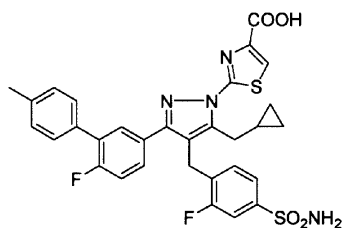
20

【0436】

<実施例124>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 472

【化168】



30

【0437】

ステップ1：1-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタン-1-オン。

20 mLのマイクロ波バイアルに、3-ブロモ-4-フロロ(fluoro)-アセトフェノン (1 g, 0.0046 mol)、4-メチルフェニルboron酸 (0.75 g, 0.0055 mol)、炭酸カリウム (1.27 g, 0.009 mol)、ビス-(ジ-tert-ブチルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム(II) (150 mg, 5% mol)、DMSO (12 mL)、及び水 (4 mL)を添加し、バイアルをアルゴンで5分間パージした。バイアルを150℃で15分間照射した。反応終了後、反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水によって洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(Combi-flash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~20%勾配)によって精製して、1-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エタン-1-オン (1 g, 90%)を得た。

40

【0438】

467、ステップ2~5を調製するのに記載された手順と類似の手順を使用して、表題化合物を1-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)エ

50

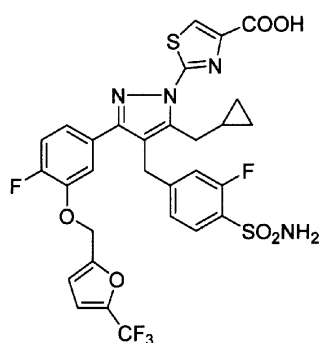
タン-1-オンから調製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸472；¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.59-7.35 (m, 11H), 7.17 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.033 (m, 2H) 0.021 (m, 2H)；MS (ES) 621.4 (M+H)⁺ LCMS RT=0.79分。

【0439】

<実施例125>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メトキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸473

【化169】



【0440】

ステップ1：1-(4-フルオロ-3-((5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メトキシ)フェニル)エタン-1-オン。

ジアゾカルボン酸ジ-*t*-ブチル (480 mg、2 mmol) の THF (11 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、トリフェニルホスフィン (553 mg、2 mmol) を添加した。(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メタノール (350 mg、2 mmol) 及び 3-ヒドロキシ-4-フルオロアセトフェノン (250 mg、1.6 mmol) を順次添加し、冷却を止めた。反応混合物を 30 分間攪拌し、ロータリーエバポレータによって濃縮して、フラッシュクロマトグラフィ (Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~30% 勾配) によって精製して、1-(4-フルオロ-3-((5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メトキシ)フェニル)エタン-1-オン (0.66 g、95%) を得た。

【0441】

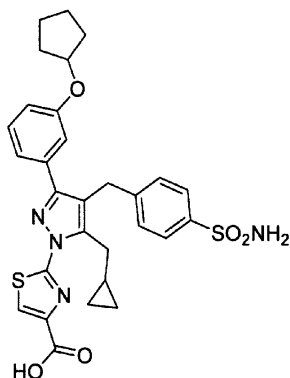
467、ステップ2~5を調製するのに記載された手順と類似の手順を使用して、表題化合物473を1-(4-フルオロ-3-((5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メトキシ)フェニル)エタン-1-オンから調製した；MS (ES) 694.9 (M+H)⁺ LCMS RT=1.20分。

【0442】

<実施例126>

2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸477

【化 1 7 0】



10

【0 4 4 3】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸477 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, $J=1.76, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.15 (d, $J=6.64\text{ Hz}$, 2H), 1.58-1.79 (m, 9H), 1.12-1.16 (m, 1H), 0.43 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 0.21 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), MS (ES) 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LCMS RT 1.15分。

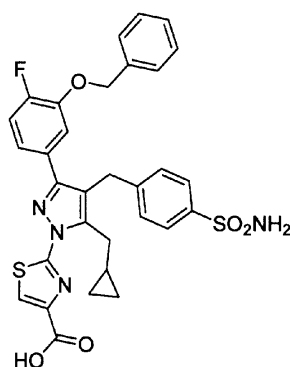
20

【0 4 4 4】

<実施例 1 2 7>

2-(3-(3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸480

【化 1 7 1】



30

【0 4 4 5】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(3-(3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸480 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.24-7.38 (m, 8H), 7.15 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.95 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.16 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 1.11-1.15 (m, 1H), 0.42 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H), 0.21 (d, $J=5.24\text{ Hz}$, 2H); MS (ES) 619 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LCMS RT=1.28分。

40

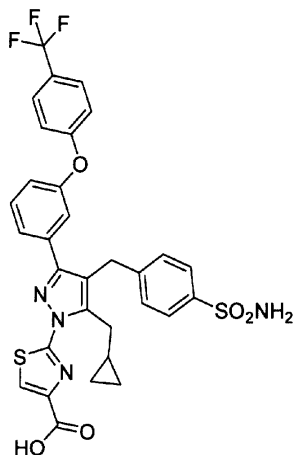
50

【0446】

<実施例128>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸481

【化172】



10

【0447】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸481：¹NMR(CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.8 (d, J=8 Hz, 2H), 7.6 (d, J=8 Hz, 2H), 7.21-7.40 (m, 5H), 7.01-7.06 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.16 (d, J=6 Hz, 2H), 1.09-1.15 (m, 1H) 0.42 (d, J=8 Hz, 2H), 0.21 (d, J=5 Hz, 2H), MS(ES) 655 (M+H)⁺ LCMS RT=1.38分。

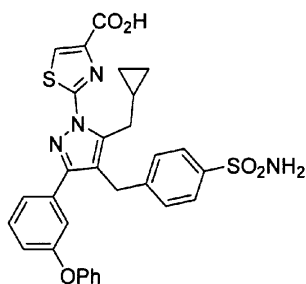
20

【0448】

<実施例129>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸503

【化173】



30

40

【0449】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸503；¹H-NMR(MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1

50

H), 7.00 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.22 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.12–1.06 (m, 1H), 0.39–0.33 (m, 2H), 0.21 (dt, $J=6.0, 5.2$ Hz, 2H); MS (ES) 587.7 ($M+H$)⁺; LCMS RT=1.00 分。

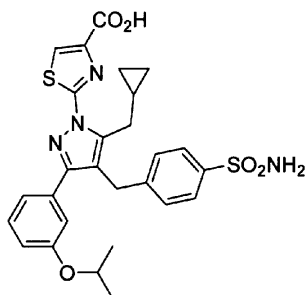
【0450】

<実施例130>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸504

【化174】

10



【0451】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸504；MS (ES) 552.6 ($M+H$)⁺；LCMS RT=0.98 分。

20

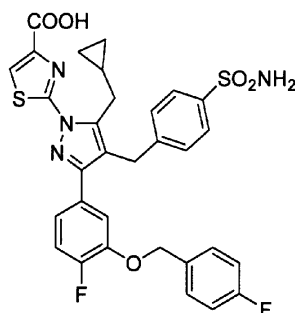
【0452】

<実施例131>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸527

【化175】

30



【0453】

40

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸527；¹H-NMR (MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.107 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, $J=6.83$ Hz, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.38 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 0.23 (d, $J=5.1$ Hz, 2H); MS (ES) 636.9 ($M+H$)⁺; LCMS RT=1.12 分。

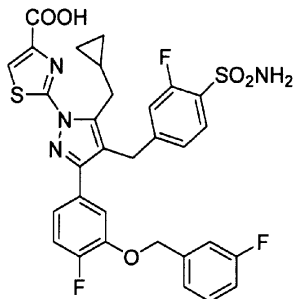
50

【0454】

<実施例132>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸528

【化176】



10

【0455】

467の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸528；¹H-NMR (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.77 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.25 (d, J=6.5 Hz), 1.11 (m, 1H), 0.39 (d, J=7.8 Hz), 0.23 (d, J=4.6 Hz)；MS (ES) 655.0 (M+H)⁺；LCMS RT=1.19分。

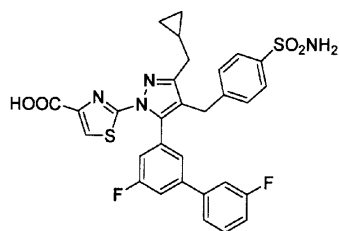
20

【0456】

<実施例133> 4-((3-(シクロプロピルメチル)-5-(3',5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-(4-((オキソ-1,3-メチル)-1,3-オキシダニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド525

30

【化177】



【0457】

482の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：4-((3-(シクロプロピルメチル)-5-(3',5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-(4-((オキソ-1,3-メチル)-1,3-オキシダニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド525；¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 2.53 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.22 (d, J=5.8 Hz, 2H)；MS (ES) 607.0 (M+H)⁺；LCMS RT=0.95分。

40

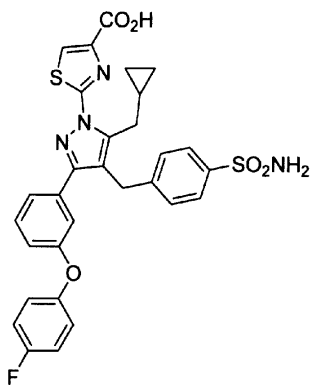
【0458】

<実施例134>

50

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸507

【化178】



10

【0459】

ステップ1: 1-(3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オン:
1-(3-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン(1.0g、7.34mmol)、
(4-フルオロフェニル)ボロン酸(2.06g、14.7mmol)、Cu(OAc)₂(2.67g、14.7mmol)、及びピリジン(1.18mL、14.7mmol)の混合物を含むジクロロメタン(20mL)を室温で48時間攪拌し、次いで、水(25mL)でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、MgSO₄で乾燥させた。残存物を、フラッシュクロマトグラフィ(Combiflash Rf, ヘキサン/酢酸エチル、0~40%勾配)によって精製して、表題化合物(0.56g、30%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) 7.67(dt, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.53(t, J=2.0Hz, 1H), 7.42(t, J=8.0Hz, 1H), 7.67(dq, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 7.08-6.97(m, 4H), 2.58(s, 3H)。

20

【0460】

ステップ2: 467、ステップ2~5の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を1-(3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)エタン-1-オンから調製し、HPLCによって精製した: 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸507 ¹H-NMR(MeOD) δ(ppm) 8.14(s, 1H), 7.78(d, J=8.4Hz, 2H), 7.40(t, J=8.0Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 7.10-7.04(m, 2H), 7.01-6.96(m, 4H), 6.84(t, J=2.0Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 2.46(d, J=7.2Hz, 2H), 1.00-0.90(m, 1H), 0.44(ddd, J=8.4, 6.0, 4.4Hz, 2H), 0.13(dd, J=10.0, 4.4Hz, 2H); MS(ES) 605.2(M+H)⁺; LCMS RT=1.20分。

30

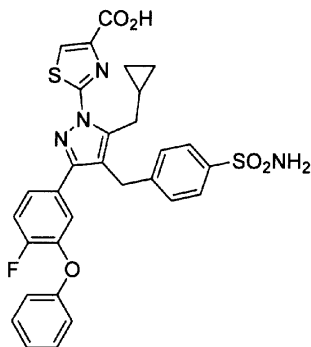
40

【0461】

<実施例135>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸508

【化 1 7 9】



10

【0 4 6 2】

507の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸508； $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 7.63 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.23 (s, 2H), 7.25 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.12 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 0.87-0.80 (m, 1H), 0.30 (ddd, $J=10.0$, 6.0, 4.4 Hz, 2H), 0.13 (dd, $J=10.0$, 5.2 Hz, 2H)；MS (ES) 605.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ；LCMS RT=1.18分。

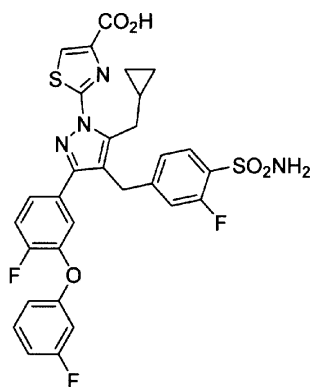
20

【0 4 6 3】

<実施例 1 3 6>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸509

【化 1 8 0】



30

【0 4 6 4】

507の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸509； $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.72 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, $J=16.8\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dt, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dt, $J=10.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.24 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 1.13-1.05 (m, 1H), 0.44 (ddd, $J=8.0$, 5.6, 4

40

50

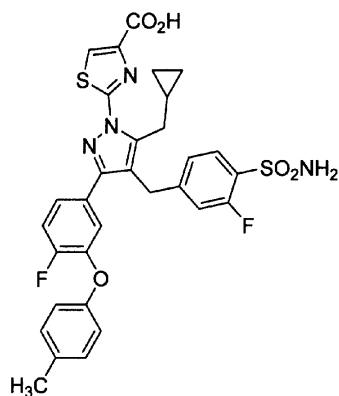
. 0 Hz, 2H), 0.22 (dd, $J=10.4, 5.2$ Hz, 2H); MS (ES) 640.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.19分。

【0465】

<実施例137>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(p-トリルオキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸510

【化181】



10

【0466】

507の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(p-トリルオキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸510；¹H-NMR (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.70 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.25 (dd, $J=10.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.22 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.37 (ddd, $J=8.0, 6.0, 4.8$ Hz, 2H), 0.21 (dd, $J=10.4, 5.2$ Hz, 2H)；MS (ES) 636.9 (M+H)⁺；LCMS RT=1.12分。

20

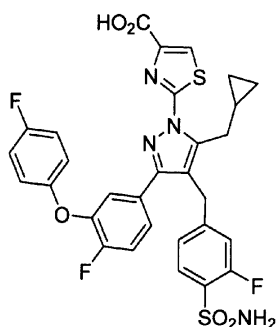
30

【0467】

<実施例138>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸511

【化182】



40

【0468】

507の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベン

50

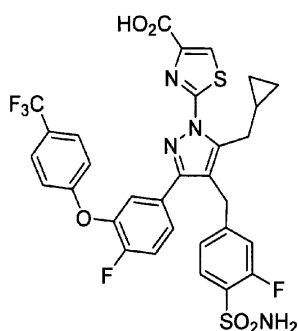
ジル) - 1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン酸 511; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 8.19 (s, 1H), 7.71 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.26 (dd, $J=8.8, 11.0\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=2.2, 7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.5, 9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.98-6.89 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.23 (d, $J=7.05\text{ Hz}$, 2H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.40-0.35 (m, 2H), 0.23-0.19 (m, 2H); MS (ES) 641.0 (M+H) $^+$; LCMS RT=1.18分。

【0469】

<実施例139>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 512

【化183】



【0470】

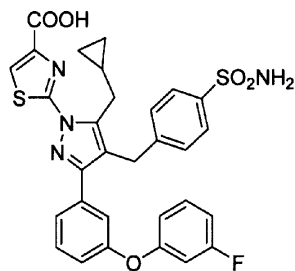
507の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した: 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 512; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=2.1, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.5, 10.5\text{ Hz}$, 1H), 7.03-6.96 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.27 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 1.18-1.08 (m, 1H), 0.42-0.38 (m, 2H), 0.26-0.23 (m, 2H); MS (ES) 691.0 (M+H) $^+$; LCMS RT=1.24分。

【0471】

<実施例140>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 526

【化184】



【0472】

507の調製で記載したものと類似する手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLC

10

20

30

40

50

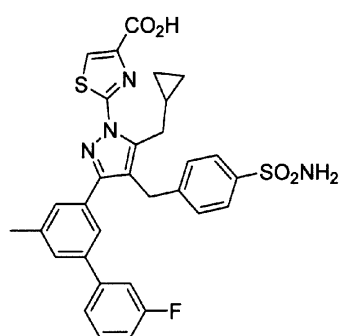
Cによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸526； $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (m, 1H), 8.87 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 0.32 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 0.12 (d, $J=4.39\text{ Hz}$, 2H)；MS (ES) 605.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ；LCMS RT=1.21分。

【0473】

<実施例141>

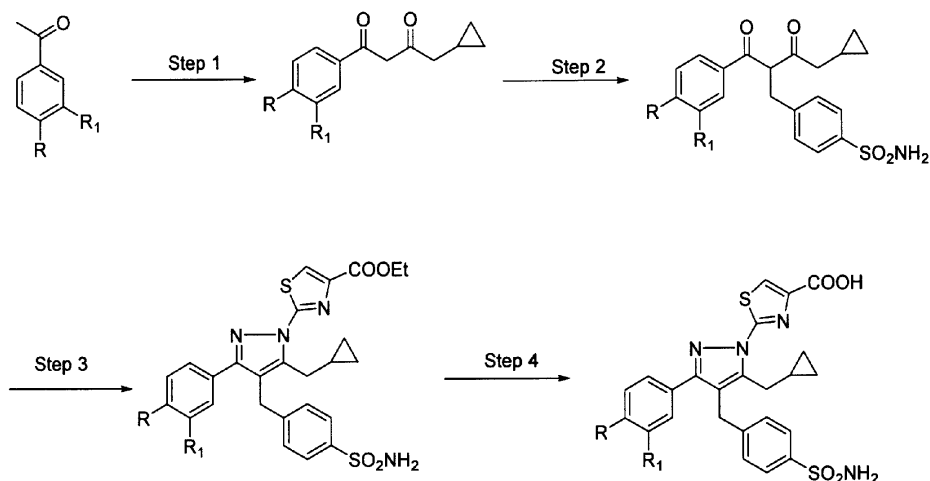
2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3'-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸505

【化185】



【化186】

Route E



【0474】

467、ステップ1～3を調製するために記載されている手順と同様の手順を使用して、2-(3-(3-ブromo-5-メチルフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルを調製した。

【0475】

ステップ4. 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3'-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸

火力乾燥フラスコに、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(4.0

10

20

30

40

50

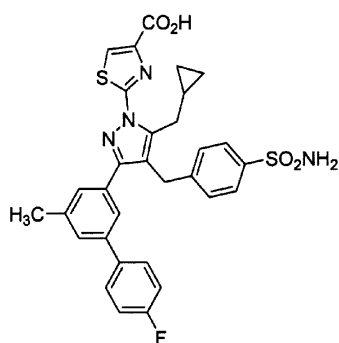
mg、10mol%）、炭酸セシウム（0.5mL、1M溶液）、（3-フルオロフェニル）ボロン酸（23mg、0.162mmol）、ピラゾール位置異性体（50mg、0.081mmol）、及びTHF（2mL）を装入した。反応混合物を120℃で20分間マイクロ波照射し、溶媒をロータリーエバポレータによって除去した。鹼化及び中和後、残存物をHPLC（Phenomenex Gemini C18, 40%~90%のCH₃CNからのH₂O/CH₃CN勾配で4分間、0.1% TFA）によって精製し、表題化合物505（10mg、21%）を得た。MS（ES）603.7（M+H）⁺；LCMS RT=1.26分。

【0476】

<実施例142>

2-（5-（シクロプロピルメチル）-3-（4'-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸506

【化187】



【0477】

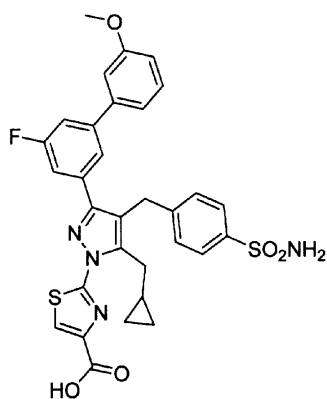
505を調製するために記載されている手順と同様の手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-（5-（シクロプロピルメチル）-3-（4'-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸506；MS（ES）603.4（M+H）⁺；LCMS RT=1.26分。

【0478】

<実施例143>

2-（5-（シクロプロピルメチル）-3-（5-フルオロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸478

【化188】



【0479】

505を調製するために記載されている手順と同様の手順を使用して、表題化合物478を調製し、HPLCによって精製した；¹NMR（CDCl₃）δ 8.10（s, 1H

10

20

30

40

50

) 7.86 (d, $J=8.32$ Hz, 2H), 7.23–7.29 (m, 7H), 7.00 (d, $J=7.12$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=1.88$ 1.88 Hz, 1H), 6.60 (t, $J=3.92$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.11 (s, 2H),), 3.87 (s, 3H), 3.21 (d, $J=6.64$ Hz, 2H) 1.17–1.25 (m, 1H) 0.47 (d, $J=7.28$ Hz, 2H)、0.24 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), MS: (ES) 619 (M+H)⁺ LCMS RT 1.32分。

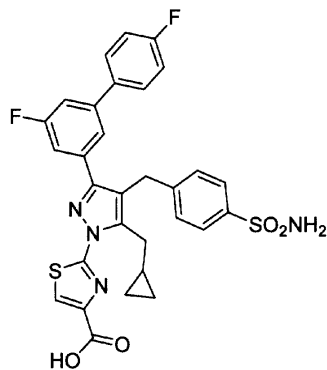
【0480】

<実施例144>

2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4',5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸479

10

【化189】



20

【0481】

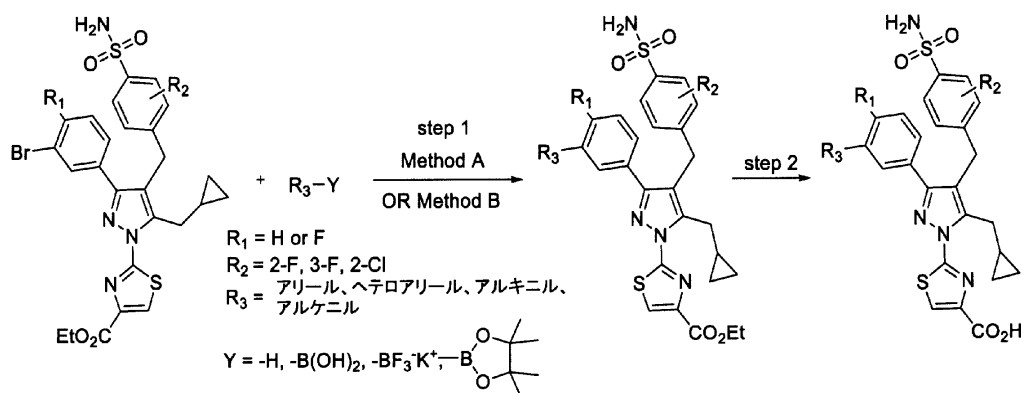
505を調製するために記載されている手順と同様の手順を使用して、表題化合物を調製し、HPLCによって精製した：2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(5-フルオロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸479；MS (ES) 607 (M+H)⁺ LCMS RT 1.35分。

【0482】

<実施例145>

30

【化190】



40

【0483】

ステップ1：2-(3-(3-置換-4-置換フェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-置換-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの一般的合成

方法A—ジオキサン(2 mL)及び水(0.5 mL)を、密閉されたマイクロ波バイアル中の、2-(3-(3-ブromo-4-置換フェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-置換-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(0.2 mmol、1当量)、リン酸カリウム(0.4 m

50

mol、2当量)、S-PHOS (5mol%)、SPhosパラダサイクルG3 (2.5mol%) 及び適切なボロン酸/エステルまたはトリフルオロホウ酸カリウムの混合物に添加した。反応混合物をアルゴンによって数分間バブリングし、次いで、予め加熱された加熱ブロックにおいて100℃で1~6時間撹拌した。LCMSによって検出される反応の完了後、反応混合物を冷却し、金属捕捉剤と共に1時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、勾配溶離(ヘキサン中20~40%の酢酸エチル)を使用してシリカにおいて直接精製した。

【0484】

方法B-2-(3-(3-ブromo-4-置換フェニル)-5-(置換)-4-(3/4-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(1mmol)、トリ(tert-ブチルホスホニウム)テトラフルオロボレート(10mol%)、アリルパラジウムクロリドダイマー(5mol%) 及びDABCO(2mmol、2当量)の混合物を含むジオキサン(0.5モルの濃度)をアルゴンによって5分間バブリングした。適切なアルキン(1.5mmol、1.5当量)を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応終了後、シリカ結合パラジウム捕捉剤を添加し、スラリーを室温で1時間撹拌し、その後、酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、残存物を(ヘキサン中20~40%の酢酸エチル)勾配溶離を使用してシリカで精製して所望の化合物を得て、次のステップに使用した。

【0485】

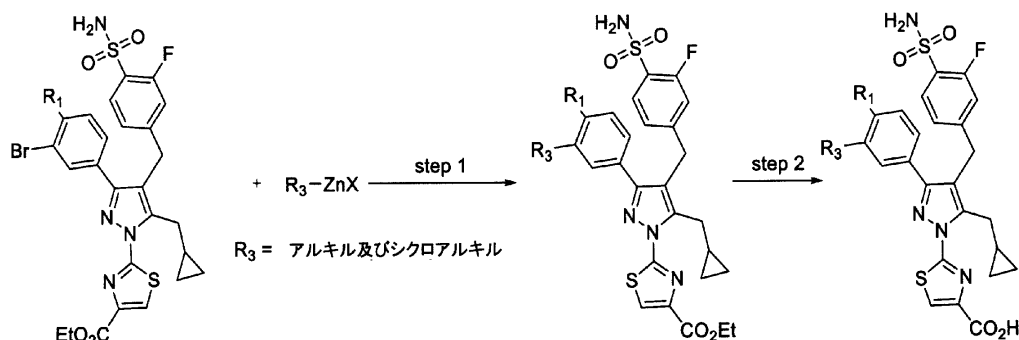
ステップ2: 2-(3-(3-置換-4-置換フェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-置換-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸

表題化合物を合成し、実施例18に記載されているのと同様にして精製した。

【0486】

<実施例146>

【化191】



【0487】

ステップ1: ネギシカップリングを使用したエチル2-(3-(3-置換-4-置換フェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-置換-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボキシーレートの一般的合成

Biotaigeマイクロ波バイアル中の2-(3-(3-ブromo-4-置換フェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-置換-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(1当量)(0.1g、0.157mmol)、CPhos(5mol%)、CPhos PdサイクルG3(Sigmaカタログ番号763004、2.5mol%)の混合物をアルゴンで逆充填し、次いで、アルゴン下、適切なアルキル/シクロアルキル亜鉛ハライド(3~5当量)のTHF溶液を添加した。反応混合物を室温または60℃で0.5~3時間撹拌した。完了後、反応混合物を1モルのHClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を重炭酸塩及び塩水によって洗浄し、その後、硫酸マグネシウム下で乾燥した。粗製材料を、勾配溶

離（ヘキサン中10～40% EA、20カラム体積超）を使用してシリカにおいて直接精製した。

【0488】

ステップ2：エチル2-（3-（3-置換-4-置換フェニル）-5-（シクロプロピルメチル）-4-（3-置換-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸の一般的合成

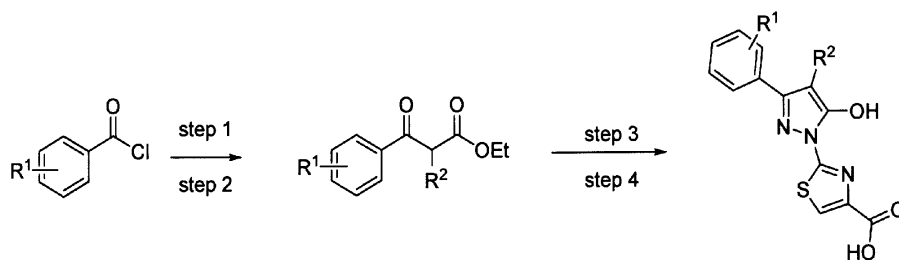
表題化合物を合成し、実施例18に記載されているのと同様にして精製した。

【0489】

<実施例147>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-（ヒドロキシ）-3-フェニル-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

【化192】



【0490】

ステップ1：3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルの合成

酢酸エチル（102mmol）をリチウムの冷却溶液に滴加して30分間攪拌し、この時点で、適切な塩化ベンゾイル（56.6mmol）を添加し、その後、反応を室温で達成させた。LCMSによって検出される完了時に、反応を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離（ヘキサン中5～50%の酢酸エチルによって12CV超）を使用してシリカにおいて直接精製した。得られた黄色油を、さらに精製または特性決定することなく次のステップにおいて使用した。

【0491】

ステップ2：3-オキソ-3-フェニル-2-（4-スルファモイルベンジル）プロピオン酸エチルの合成

3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル（150mmol）及び炭酸セシウム（Cs₂CO₃、226mmol）をDMSO（50ml）に溶解した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、この時点で、ヨウ化カリウム（KI、150mmol）及び4-（ブロモメチル）-ベンゼンスルホンアミド（165mmol）を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSによって検出される完了時に、反応混合物を大過剰の酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を1M HCl、飽和NH₄Cl水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離（ヘキサン中20～40%の酢酸エチルによって16CV超）を使用してシリカにおいて直接精製した。

【0492】

ステップ3：2-（5-ヒドロキシ-3-フェニル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル

3-オキソ-3-フェニル-2-（4-スルファモイルベンジル）プロピオン酸エチル（6.7mmol）、2-ヒドラジニルチアゾール-4-カルボン酸エチル、2HBr（7.3mmol）及びp-トルエンスルホン酸（pTsoH、20mmol）のジオキサン溶液をマイクロ波で密閉容器にて160℃で15分間加熱した。LCMSによって検出される完了時に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。溶媒を

減圧下で除去し、粗生成物を、勾配溶離（ヘキサン中0～100%の酢酸エチルによって15CV超）を使用してシリカにおいて直接精製した。

【0493】

ステップ4：2-（5-ヒドロキシ-3-フェニル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸の合成

2-（5-ヒドロキシ-3-フェニル）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（0.07mmol）のTHF/MeOH溶液に1.5M LiOH（0.27mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSによって検出される完了時に、溶媒を強制空気によって除去した。残存物をDMSO中に採取し、勾配溶離（0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4～100%のアセトニトリル）を使用して分取逆相を介して直接精製した。生成物フラクションを一晩直接冷凍及び凍結乾燥させ、オフホワイトの粉末を得た。

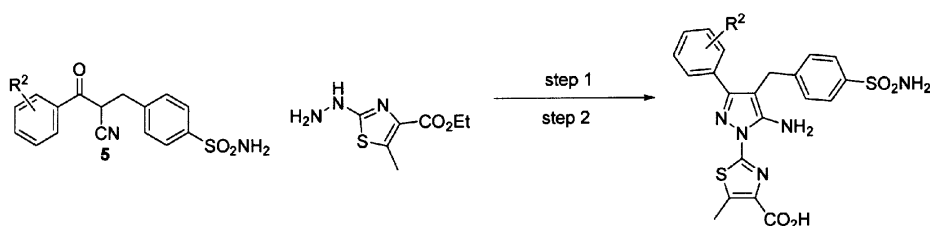
10

【0494】

<実施例148>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-（ヒドロキシ）-3-フェニル-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

【化193】



20

【0495】

ステップ1：4-（（5-アミノ-1-置換-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

2-ヒドラジニル-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル（0.267mmol）、4-（2-シアノ-3-オキソ-3-フェニルプロピル）ベンゼンスルホンアミド（0.267mmol）及びトシル酸（0.534mmol）のMeOH溶液をマイクロ波で15分間加熱した。結晶を冷却時に濾過によって収集し、エタノールで洗浄し、乾燥し、次のステップにおいてそのまま使用した。

30

【0496】

ステップ2：2-（5-アミノ-3-フェニル-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸

表題化合物を合成し、実施例18に記載されているのと同様にして精製した。

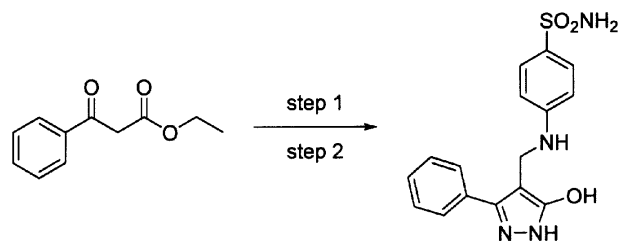
【0497】

<実施例149>

この実施例は、本発明の実施形態における4-（（（5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）アミノ）ベンゼンスルホンアミドの合成を説明する。

40

【化 1 9 4】



【0 4 9 8】

ステップ 1：3-フェニル-1H-ピラゾール-5-オール合成

10

3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル (24.7 mmol) のエタノール (15 ml) 溶液にヒドラジン水和物 (49 mmol) を 0℃ で添加し、次いで、1 時間室温で攪拌した。完了時、生成物を酢酸エチルで抽出し、水、重炭酸塩及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。溶媒を蒸発した後に得られた粗生成物を次のステップにおいてそのまま使用した。

【0 4 9 9】

ステップ 2：4-((5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-ベンゼンスルホンアミド

3-フェニル-1H-ピラゾール-5-オール (0.5 g, 3.12 mmol) 及び 4-アミノベンゼンスルホンアミド (0.538 g, 3.12 mmol) の EtOH (体積：6.24 ml) を密閉チューブにおいて 100℃ で 1 時間攪拌した。生成物が冷却下で沈殿し、スラリーを 5 分間超音波分解し、濾過した。沈殿物をエタノールで洗浄し、DMSO 中に再懸濁し、勾配溶離 (0.1% TFA で修飾した水中 0.1% TFA で修飾した 4~100% のアセトニトリル) を使用して逆相において直接精製した。

20

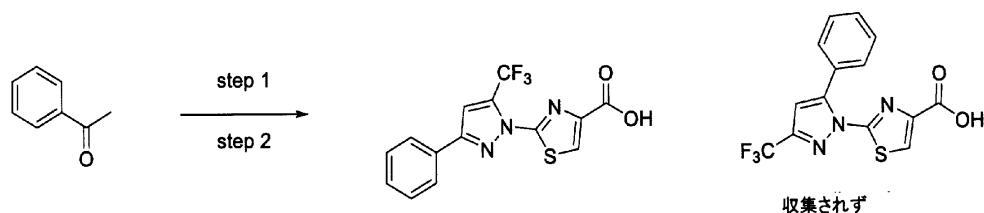
【0 5 0 0】

<実施例 150>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(3-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

【化 1 9 5】

30



【0 5 0 1】

ステップ 1：1-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオンの合成

1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノン (3.20 mmol) の DMF (6 ml) 攪拌溶液を 0℃ に冷却し、その後、NaH (3.8 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、この時点で、エチル 2,2,2-トリフルオロ酢酸エチル (3.84 mmol) を添加し、反応混合物を室温に到達させた。完了時、反応を水でクエンチし、pH を 1 N HCl で調整し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離 (ヘキサン中 5~50% の酢酸エチルによって、12 CV 超) を使用してシリカにおいて直接精製し、黄色油を得た。

40

【0 5 0 2】

ステップ 2：2-(3-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成

50

1-(4-クロロフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン(3.99mmol)及びヒドラジンカルボチオアミド(3.99mmol)のEtOH溶液を12時間環流した。溶媒を減圧下で除去し、残存物をクロロホルムにおいて沸騰させ、濾過した。濾液を濃縮してEtOHを採取し、次いで、エチル3-ブromo-2-オキソプロパノエート(3.99mmol)を添加して1時間還流した。濃硫酸を添加して一晚還流した。溶媒を濃縮し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を、重炭酸塩及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物の混合物を含有する粗生成物を逆相分取カラムで精製した。第2ピークを収集し、密閉チューブにおいて HCl/AcOH によって120℃で1時間加水分解した。溶媒を強制空気によって除去した後、粗生成物を逆相分取カラム(0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4~100%のアセトニトリル)において直接精製した。

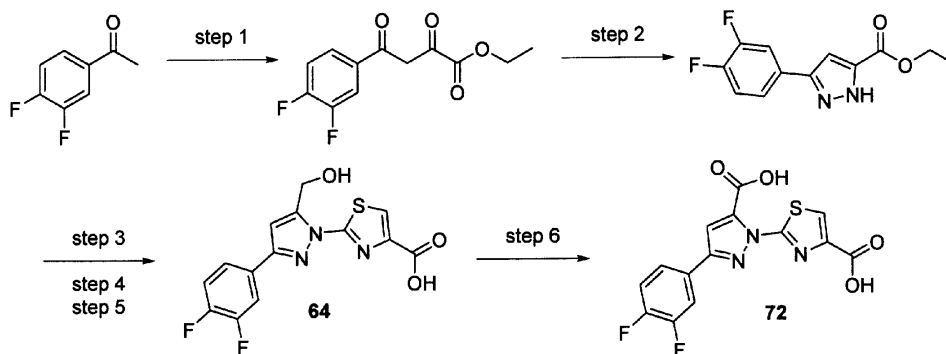
10

【0503】

<実施例151>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸及び3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(4-(メトキシカルボニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成を説明する。

【化196】



20

【0504】

ステップ1: 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジオキソブタノン酸エチルの合成

30

NaOEt (144mmol)のエタノール溶液に1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノン(96mmol)に添加し、5分間攪拌し、この時点で、シュウ酸ジエチル(106mmol)を添加した。反応混合物を10分間攪拌し、厚いpptが形成された。反応混合物を、7mLの濃 HCl を含有する水に注ぎ入れた。沈殿物が形成され、濾過によって収集し、水で洗浄し、空気下で乾燥した。粗生成物を次のステップにおいてそのまま使用した。

【0505】

ステップ2: 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルの合成

40

4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジオキソブタノン酸エチル(90mmol)のエタノール溶液にヒドラジン-水和物(99mmol)を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応物が透明溶液になり、最終的に生成物が沈殿する。溶媒を除去し、所望の化合物をエタノール中の再結晶によって精製した。

【0506】

ステップ3: (3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノールの合成

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(5.67mmol)のTHF(20mL)溶液に水素化アルミニウムリチウム(11.34mmol、THF中1.0M)を0℃でゆっくりと滴加した。反応混合物を1時間攪拌し

50

、次いで、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離（ヘキサン中50～100%のEA）を使用してシリカにおいて直接精製した。

【0507】

ステップ4：2-（3-（3，4-ジフルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成
（3-（3，4-ジフルオロフェニル）-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（0.952mmol）、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル（1.047mmol）、（1S，2S）-N1，N2-ジメチルシクロヘキサン-1，2-ジアミン（0.190mmol）、 CuI （0.095mmol）及び K_3PO_4 （2.093mmol）のジオキサン溶液を密閉チューブにおいて110℃で12時間攪拌した。完了時、反応混合物をチオール樹脂と共に攪拌し、セライトを介して濾過し、セライトパッドを酢酸エチルで洗浄した。濃縮後、粗生成物を、勾配溶離（ヘキサン中10～50%の酢酸エチル）を使用してシリカにおいて直接精製して、白色固体を得た。

【0508】

ステップ5：2-（3-（3，4-ジフルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸の合成
2-（3-（3，4-ジフルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルをTFA/DCMによって脱保護した。生成物を逆相分取カラム（0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4～100%のアセトニトリル）において直接精製した。

【0509】

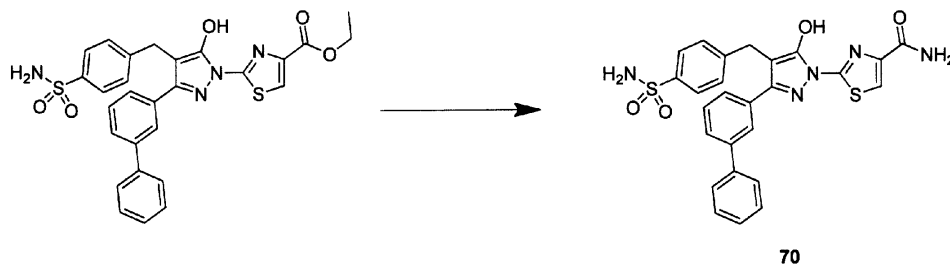
ステップ6：3-（3，4-ジフルオロフェニル）-1-（4-（メトキシカルボニル）チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成
5ドラムバイアルに、2-（3-（3，4-ジフルオロフェニル）-5-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸メチル（.014g、0.04mmol）及びオキソン（0.025g、0.04mmol）を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応はLCMSによって完了した。反応混合物を水で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した。有機層を塩水及び Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を逆相分取カラム（0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4～100%のアセトニトリル）において直接精製した。

【0510】

<実施例152>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（3-（[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-5-ヒドロキシ-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボキサミド70の合成を説明する。

【化197】



【0511】

0℃で、2-（3-（[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-5-ヒドロキシ-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（0.019mmol）及びMeOH（0.5ml）の攪拌溶液をアンモニアガスで1分間バブリングした。反応混合物を60℃で30分間攪拌した。完了時、反

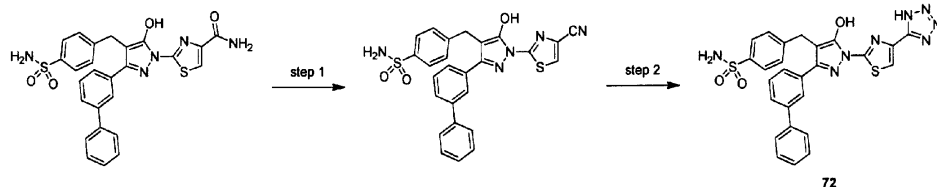
応混合物を逆相分取カラム（0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4～100%のアセトニトリル）において直接精製した。

【0512】

<実施例153>

この実施例は、本発明の実施形態における4-（（1-（4-（1H-テトラゾール-5-イル）チアゾール-2-イル）-3-（[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド72の合成を説明する。

【化198】



10

【0513】

ステップ1：4-（（3-（[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-1-（4-シアノチアゾール-2-イル）-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

2-（3-（[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-5-ヒドロキシ-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボキサミド（0.344 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（1.030 mmol）のCH₂Cl₂（3.4 mL）攪拌溶液にTFAA（0.687 mmol）を0℃で滴加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。さらなる2当量のTFAA（0.687 mmol）及び3当量のジイソプロピルエチルアミン（1.030 mmol）を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。完了時、反応物をCH₂Cl₂で希釈し、水、NaHCO₃及び塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、残存物を逆相分取カラム（0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4～100%のアセトニトリル）において直接精製した。

20

【0514】

ステップ2：4-（（1-（4-（1H-テトラゾール-5-イル）チアゾール-2-イル）-3-（[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

N-（（4-（（3-（[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-1-（4-シアノチアゾール-2-イル）-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）フェニル）スルホニル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（0.036 mmol）、ナトリウムアジド（0.108 mmol）及びNH₄Cl（0.072 mmol）の溶液をDMF（0.4 mL）中125℃で2時間加熱した。完了時、反応混合物を逆相分取カラム（0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4～100%のアセトニトリル）において直接精製した。

30

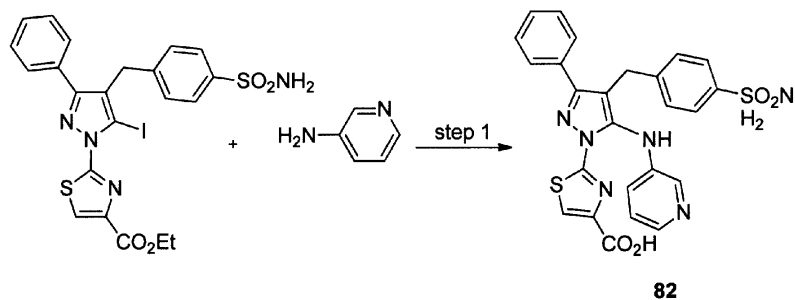
40

【0515】

<実施例154>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（3-フェニル-5-（ピリジン-3-イルアミノ）-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸80の合成を説明する。

【化 1 9 9】



【0 5 1 6】

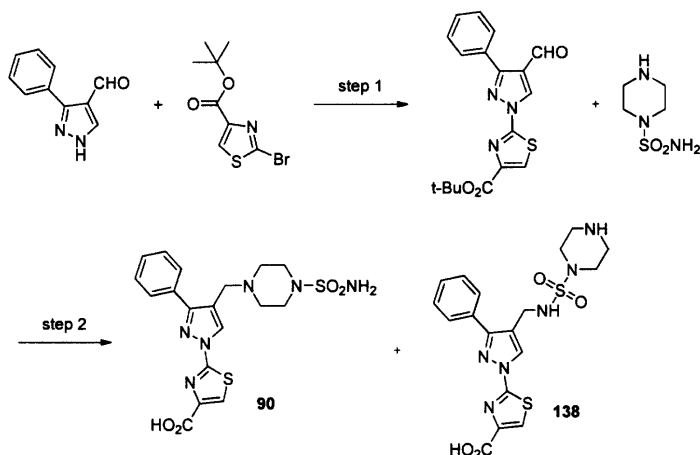
マイクロ波バイアル中の 2-（5-ヨード-3-フェニル-4-（4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（0.168mmol）、ピリジン-3-アミン（0.252mmol）、XantPhos（0.168mmol）、Pd₂（dba）₃（0.168mmol）及びナトリウムtert-ブトキシド（0.370mmol）の混合物をアルゴンによって脱気した。2mLのジオキサンを添加し、100℃で一晩攪拌した。溶媒を強制空気によって除去した。内容物をDMSOに懸濁し、シリカパラジウム捕捉剤と共に70℃で1時間攪拌し、次いで、シリンジフィルタを介して濾過した。粗生成物を実施例18にしたがって加水分解し、逆相分取カラム（0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4~100%のアセトニトリル）において直接精製した。

【0 5 1 7】

<実施例 1 5 5>

この実施例は、本発明の実施形態における 2-（3-フェニル-4-（（4-スルファモイルピペラジン-1-イル）メチル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸 90 及び 2-（3-フェニル-4-（（ピペラジン-1-スルホンアミド）メチル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸 138 の合成を説明する。

【化 2 0 0】



【0 5 1 8】

ステップ 1：2-（4-ホルミル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成

3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（2.323mmol）、K₂CO₃（3.48mmol）、及び 2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル（2.439mmol）の DMSO 溶液を 3 時間攪拌した。完了時、生成物を、酢酸エチルで抽出し、飽和 NH₄Cl 水溶液、水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離（ヘキサン中 50~100% の EA）を使用してシリカにおいて直接精製し、黄色固体を得た。

【0519】

ステップ2：2-（3-フェニル-4-（（4-スルファモイルピペラジン-1-イル）メチル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸90及び2-（3-フェニル-4-（（ピペラジン-1-スルホンアミド）メチル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸138の合成

2-（4-ホルミル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル（0.422mmol）及びピペラジン-1-スルホンアミド（0.633mmol）の混合物を含むメタノール（2mL）を密閉チューブにおいて90℃で15分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.844mmol）で処理し、室温でさらに1時間攪拌した。生成物の混合物を酢酸エチルで抽出した。その後、有機層を水及び塩水で洗浄した。溶媒の除去時、生成物をジクロロメタン（1mL）中で採取し、TFA（0.5mL）で処理し、次いで室温で1時間攪拌した。溶媒を強制空気によって除去し、その後、粗生成物を分取HPLCで精製した。

10

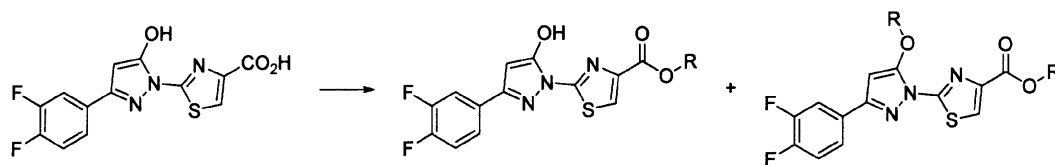
【0520】

<実施例156>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（3-（3,4-ジフルオロフェニル）-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸アルキル及び2-（3-（3,4-ジフルオロフェニル）-5-アルキルオキシ-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸アルキルの合成を説明する。

20

【化201】



【0521】

2-（3-（3,4-ジフルオロフェニル）-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸（0.155mmol）のDMA（0.8mL）攪拌溶液に炭酸1-クロロエチルエチル（0.155mmol）及びK₂CO₃（0.309mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。完了時、反応混合物を濾過し、その後、濾液を分取HPLCで精製した。

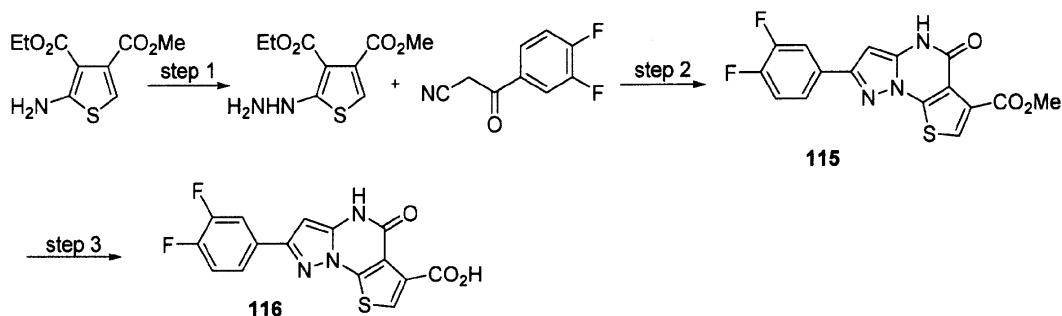
30

【0522】

<実施例157>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（3,4-ジフルオロフェニル）-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]チエノ[3,2-e]ピリミジン-6-カルボン酸116の合成を説明する。

【化202】



40

【0523】

ステップ1：2-ヒドラジニルチオフェン-3,4-ジカルボン酸3-エチル4-メチルの合成

50

2-アミノチオフェン-3, 4-ジカルボン酸 3-エチル 4-メチル (4.86 g、21.20 mmol、1 当量) の濃 HCl (30 mL) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (1.609 g、23.32 mmol、1.1 当量) を含む水 15 mL を 0℃ で滴加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで、塩化スズ (II) (16.08 g、85 mmol、4 当量) の 15 mL の濃 HCl 溶液を添加し、15 分間攪拌した。反応混合物を氷浴において 40% NaOH 溶液によって冷却時に注意深く中和した。固体のスズ塩を濾過によって除去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水によって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物を、ヘキサン中 20~100% の酢酸エチルによって溶離する 220 G 金シリカカラムを使用したフラッシュシステムで精製した。質量 M+H=245 である第 1 ピークをプールし、濃縮して、淡黄色固体を得た (26% の収率において 1.36 g)。

10

【0524】

ステップ 2: 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] チエノ [3, 2-e] ピリミジン-6-カルボン酸メチル 115 の合成

オープンバイアルにおいて完全に混合した、2-ヒドラジニルチオフェン-3, 4-ジカルボン酸 3-エチル 4-メチル (0.3 g、1.228 mmol、1 当量) 及び 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル (0.222 g、1.228 mmol、1 当量) の混合物を正味 130℃ で 1.5 時間攪拌した。溶融液体は厚い固体になり、これを DCM/MeOH においてトリチュレートする。粗生成物を、12 カラム体積超で DCM 中 1~10% のメタノールによって溶離する 24 g シリカカラムを使用してフラッシュシステムで精製した。純度の高いフラクションをプールし、濃縮して、0.49 g (収率=84%) の白色固体を得た。

20

【0525】

ステップ 3: 2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] チエノ [3, 2-e] ピリミジン-6-カルボン酸 116 の合成

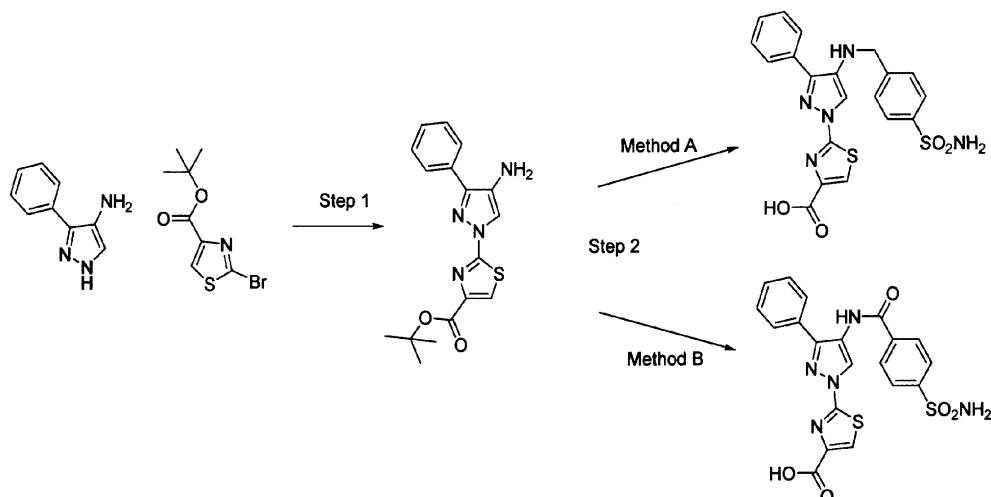
2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] チエノ [3, 2-e] ピリミジン-6-カルボン酸メチル (0.1 g、0.277 mmol、1 当量) の THF/MeOH (3/1) の混合物の溶液を 1.5 モルの LiOH の水 (4~5 当量) 溶液によって処理し、次いで、室温で 1 時間攪拌した。過剰の溶媒を強制空気によって除去し、次いで、残存物を 1 モルの HCl によって酸性化した。粗生成物を DMSO において採取し、分取 HPLC で精製した。

30

【0526】**<実施例 158>**

この実施例は、本発明の実施形態における 2-(3-フェニル-4-((4-スルファモイルベンジル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸及び 2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンズアミド)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

【化 203】



10

【0527】

ステップ1：2-（4-アミノ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成

3-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン（0.25 g、1.57 mmol）、 K_2CO_3 （0.33 g、2.36 mmol）及び2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル（0.47 g、1.73 mmol）のDMSO溶液を120℃で24時間攪拌した。完了時、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。有機層を塩化アンモニウム及び塩水によって洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離（15 CV超で、ヘキサン中1% TEAを含有する5～80%の酢酸エチル）を使用してシリカゲルにおいて直接精製し、所望の化合物を黄色固体として得た。

20

【0528】

ステップ2-方法A-2-（3-フェニル-4-（（4-スルファモイルベンジル）アミノ）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸の合成

2-（4-アミノ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル（0.13 g、0.38 mmol）及び4-ホルミルベンゼンスルホンアミド（0.09 g、0.49 mmol）のMeOH（3 ml）攪拌溶液に数滴の酢酸を添加した。反応混合物を密閉チューブにおいて80℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.048 g、0.759 mmol）を添加し、室温でさらに15分間攪拌した。粗製反応混合物を、勾配溶離（0.1% TFAで修飾した水中0.1% TFAで修飾した4～100%のアセトニトリル）を使用してワークアップすることなく逆相分取クロマトグラフィにおいて直接精製した。純生成物をTFA/DCMによって脱保護し、HPLCにおいて最終的に精製した。

30

【0529】

ステップ2-方法B-2-（3-フェニル-4-（4-スルファモイルベンズアミド）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸の合成

4-スルファモイル安息香酸（0.09 g、0.44 mmol）及びHATU（0.22 g、0.58 mmol）のDMF溶液を室温で15分間攪拌し、この時点で、2-（4-アミノ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル（0.1 g、0.29 mmol）及びヒューニッヒ塩基（0.10 ml、0.58 mmol）を添加した。反応混合物を60℃で4時間攪拌した。完了時、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、重炭酸塩及び塩水によって洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、勾配溶離（ヘキサン中20～100%の酢酸エチルによって15 CV超）を使用してシリカゲルにおいて直接精

40

50

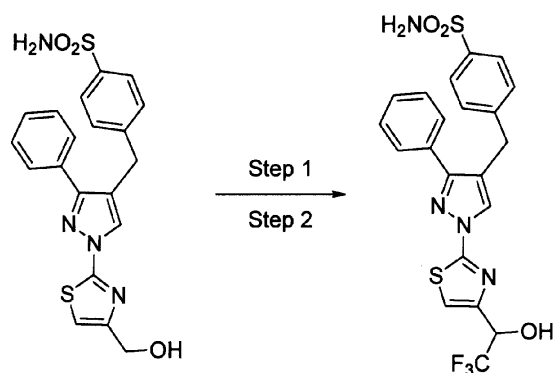
製した。第1フラクションを収集し、乾燥した。純生成物をTFA/DCMによって脱保護し、強制空気を使用して乾燥し、次いでDMSOにおいて採取し、HPLCにおいて最終的に精製した。

【0530】

<実施例159>

この実施例は、本発明の実施形態における4-((3-フェニル-1-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドの合成を説明する。

【化204】



10

【0531】

ステップ1：4-((1-(4-ホルミルチアゾール-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

4-((1-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド (0.36 g, 0.84 mmol) のCHCl₃ (10 mL) 攪拌溶液に二酸化マンガン (0.37 g, 4.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。完了時、溶液を、セライトを介して濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。粗生成物を精製することなく次のステップで使用した。

【0532】

ステップ2：4-((3-フェニル-1-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

4-((1-(4-ホルミルチアゾール-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド (0.15 g, 0.35 mmol) のTHF (2 mL) 攪拌溶液に(トリフルオロメチル)トリメチルシラン (0.16 mL, 1.06 mmol)、続いて、TBAPF (0.18 mL, 0.18 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。完了時、生成物を酢酸エチルで抽出し、1モルのHCl及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物を、逆相HPLCにおいて直接精製した。

【0533】

<実施例160>

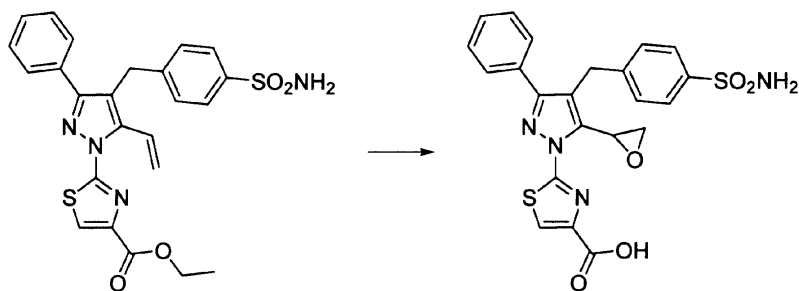
この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-(oxiran-2-イル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

20

30

40

【化 2 0 5】



【0 5 3 4】

10

2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-5-ビニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル(0.1g、0.2mmol)の酢酸エチル/アセトン混合物攪拌溶液に重炭酸ナトリウム(0.09g、1.0mmol)の2mLの水溶液を添加し、続いて、オキシソ(0.373g、0.607mmol)の1mLの水溶液を添加した。反応混合物を室温で3日間激しく攪拌した。完了時、生成物を酢酸エチルで抽出し、水及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をTHF/MeOH/水中のLiOHによって加水分解し、次いで、いずれの酸調整剤も使用することなくHPLCで精製した。

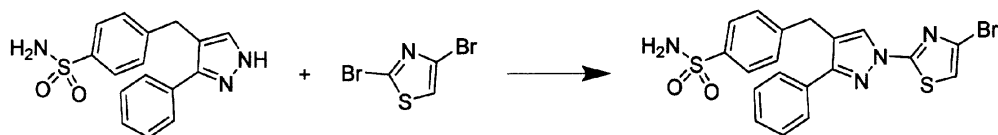
【0 5 3 5】

<実施例 1 6 1>

20

この実施例は、本発明の実施形態における2-(5-(オキシラン-2-イル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

【化 2 0 6】



【0 5 3 6】

30

丸底フラスコに、4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(.03g、0.09mmol)及びDMF(0.5ml)、続いてNaH(3.6mg、0.09mmol)を添加した。反応混合物を室温で20分間攪拌し、この時点で、2,4-ジブロモチアゾール(0.02g、0.09mmol)を添加した。反応混合物を100℃で1時間加熱した。この時点で出発物質を目で確認できなかったため、反応を優先的に終了させた。反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、水及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残存物を、勾配溶離(ヘキサン中20~80%の酢酸エチルによって12CV超)を使用してシリカで直接精製し、表題化合物を得た。

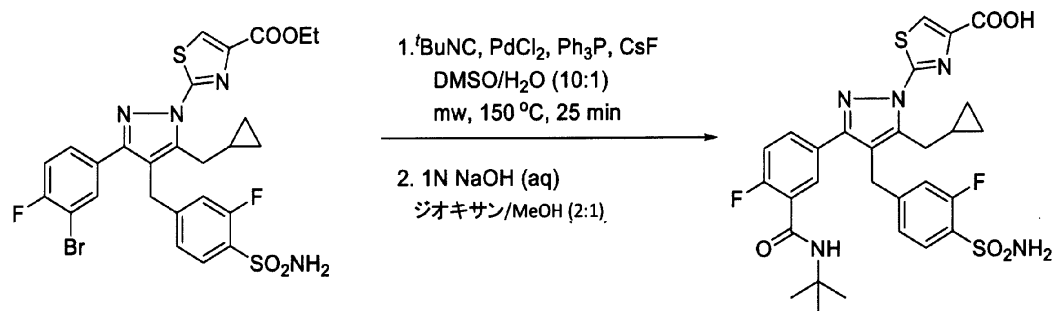
【0 5 3 7】

40

<実施例 1 6 2>

この実施例は、本発明の実施形態における2-(3-(3-(tert-ブチルカルバモイル)-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成を説明する。

【化 207】



10

【0538】

ステップ1：2-（3-（3-（tert-ブチルカルバモイル）-4-フルオロフェニル）-5-（シクロプロピルメチル）-4-（3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

2-（3-（3-（3-ブromo-4-フルオロフェニル）-5-（シクロプロピルメチル）-4-（3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（100.0 mg、0.156 mmol）、PdCl₂（1.38 mg、0.0078 mmol）及びPPh₃（4.0 mg、0.0156 mmol）の混合物を含むDMSO（1.8 mL）にCsF（26.0 mg、0.171 mmol）及び水（0.2 mL）を連続して添加した。反応混合物を室温で5分間攪拌させ、tert-ブチルイソシアニド（26.4 μL、0.234 mmol）を添加した。反応混合物をマイクロ波反応器において150 °Cで25分間照射した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチル（3×15 mL）で抽出した。有機層を塩水（1×20 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。合わせた有機層をロータリーエバポレータにおいて濃縮し、粗生成物（43.0 mg）を次のステップにおいて使用した。

20

【0539】

ステップ2．2-（3-（3-（tert-ブチルカルバモイル）-4-フルオロフェニル）-5-（シクロプロピルメチル）-4-（3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸の合成。

ステップ1からの2-（3-（3-（tert-ブチルカルバモイル）-4-フルオロフェニル）-5-（シクロプロピルメチル）-4-（3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カルボン酸エチル（43.0 mg、0.065 mmol）をジオキサン及びMeOH（1.0 mL／0.5 mL）の混合物に溶解し、1.0 mLの1N NaOH水溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1.0 M塩酸水の添加によって中和し、酢酸エチル（15 mL）で希釈し、水（10 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、ロータリーエバポレータを使用して濃縮し、残存物をDMSOに溶解し、HPLC（Phenomenex Gemini C18, 40%～100%のCH₃CNからのH₂O／CH₃CN勾配で4分間、0.1% TFA）によって精製して、表題化合物（11.0 mg、26%）を得た。¹H-NMR（MeOD）δ：8.21（s, 1H），7.79-7.69（m, 3H），7.19（dd, J=8.6, 10.0 Hz, 1H），7.11-7.05（m, 2H），4.21（s, 2H），3.28（d, J=6.8 Hz, 2H），1.44（s, 9H），1.18-1.10（m, 1H），0.43-0.39（m, 2H），0.28-0.24（m, 2H）；MS（ES）630.1 [M+H]⁺, LCMS RT=1.048分。

30

40

【0540】

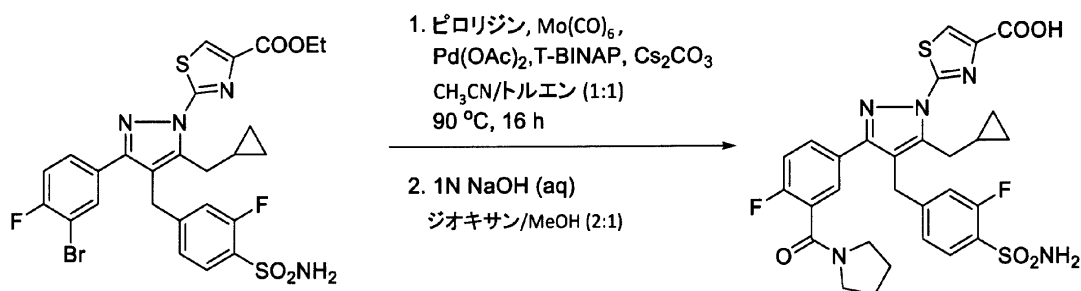
<実施例163>

この実施例は、本発明の実施形態における2-（5-（シクロプロピルメチル）-3-（4-フルオロ-3-（ピロリジン-1-カルボニル）フェニル）-4-（3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル）-1H-ピラゾール-1-イル）チアゾール-4-カル

50

ボン酸 (Cpd. C) の合成を説明する。

【化208】



10

【0541】

ステップ1: 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。

2-(3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (100.0 mg, 0.156 mmol) の CH₃CN (1.0 mL) 及びトルエン (1.0 mL) の溶液に Mo(CO)₆ (61.7 mg, 0.234 mmol)、Pd(OAc)₂ (3.5 mg, 0.0156 mmol)、T-BINAP (10.5 mg, 0.0156 mmol)、Cs₂CO₃ (76.2 mg, 0.234 mmol) 及びピロリジン (20.0 µL, 0.234 mmol) を添加した。反応混合物を 90 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を塩水 (1 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。合わせた有機層をロータリーエバポレータにおいて濃縮し、粗生成物 (31.0 mg) を次のステップにおいて使用した。

20

【0542】

ステップ2: 2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成。

ステップ1からの2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (31.0 mg, 0.047 mmol) をジオキサン及び MeOH の混合物 (1.0 mL / 0.5 mL) に溶解し、1.0 mL の 1N 水性 NaOH を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1.0 M 塩酸水の添加によって中和し、酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、ロータリーエバポレータを使用して濃縮し、残存物を DMSO に溶解し、HPLC (Phenomenex Gemini C18, 40% ~ 100% の CH₃CN からの H₂O / CH₃CN 勾配で 4 分間、0.1% TFA) によって精製して、表題化合物 (10.0 mg, 24%) を得た。¹H-NMR (MeOD) δ: 8.22 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 2.2, 6.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 2H), 2.03-1.91 (m, 4H), 0.95-0.86 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.29-0.25 (m, 2H); MS (ES) 628.0 [M+H]⁺, LCMS RT = 0.968 分。

30

【0543】

<実施例164>

この実施例は、実施形態としての式 (I) の例示化合物の、実施例1に記載されている

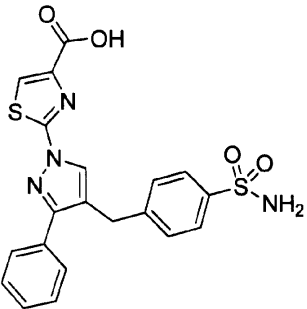
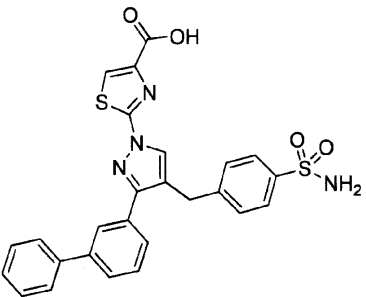
50

アッセイによって測定されたLDHA阻害活性を記載する。表7を参照されたい。化合物を割り当て、 IC_{50} に基づく活性レベルは以下の通りである：+++ < 100 nM；++ 100 nM ~ 1000 nM；+ > 1000 nM ~ 57000 nM；及び- > 57000 nM。

【0544】

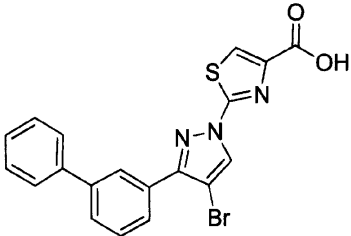
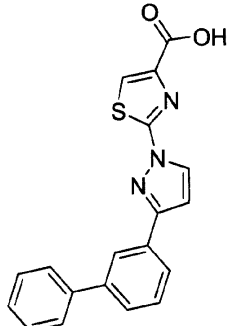
【表7】

表7

化合物番号	構造	化合物名及び物理データ	阻害活性 $IC_{50}(\mu M)$	実施例方法
19		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 5H), 7.28 (s, 2H), 4.15 (s, 2H); MS(M+H) $^+$ = 441	+++	28
20		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.37 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 4.21 (s, 2H); MS (M+H) $^+$ = 517	+++	29

【0545】

【表 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
21		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H); MS (M+H)⁺ = 427	+	30
22		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA MS(M+H)⁺ = 348	+	31

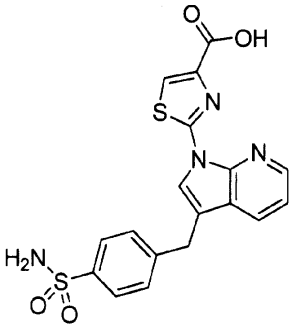
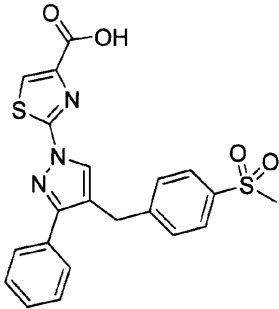
【 0 5 4 6 】

【表 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
23		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 358	-	32
24		2-(5-ヒドロキシ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 459	++	33
25		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.88-8.78 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (ddd, J = 11.7, 7.7, 2.2 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.68 (dt, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H); MS (M+H) ⁺ = 359	-	34

【 0 5 4 7 】

【表 10】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
26		2-(3-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-1-イル) チアゾール-4-カルボン 酸 ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.23 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 415	++	35
27		2-(4-(4-(メチルスルホニ ル)ベンジル)-3-フェニル -1H-ピラゾール-1-イル) チアゾール-4-カルボン 酸 ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 5H), 4.19 (s, 2H), 3.17 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 440	-	36

【 0 5 4 8 】

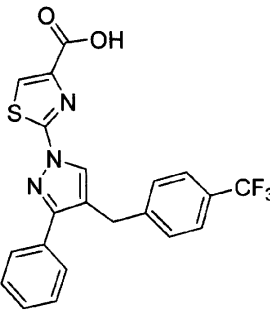
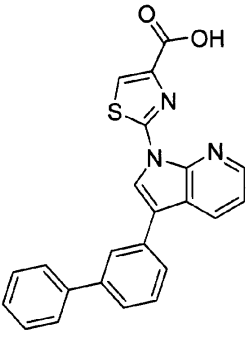
10

20

30

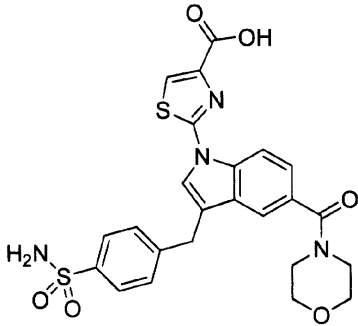
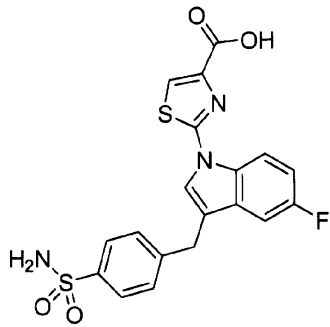
40

【表 1 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
28		2-(3-フェニル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 5H), 4.18 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 430	-	37
29		2-(3-([1,1' - ビ フェ ニ ル]-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 1H); MS (M+H)⁺ = 398	-	38

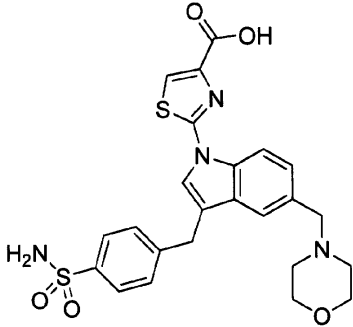
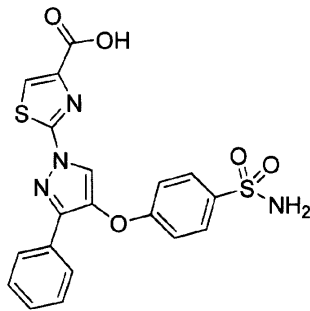
【 0 5 4 9 】

【表 1 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
30		2-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.76 – 3.34 (m, 8H); MS (M+H)⁺ = 527	+	39
31		2-(5-フルオロ-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 4.16	++	40

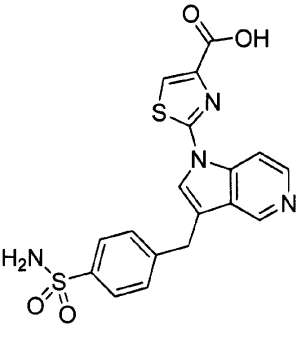
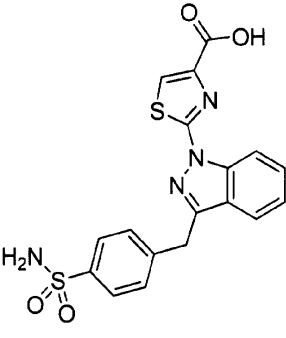
【 0 5 5 0 】

【表 1 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 432		
32		2-(5-(モルホリノメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 6H), 2.35 – 2.23 (m, 4H); MS(M+H)⁺ = 513	+	41
33		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 443	+++	42

【0551】

【表 1 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
34		2-(3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, NH₃ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 4.25 (s, 2H) (酸OHは示されず); MS(M+H)⁺ = 415	++	43
35		2-(3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インダゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (ddd, J = 8.1, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.49 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 415	+	44

【0 5 5 2】

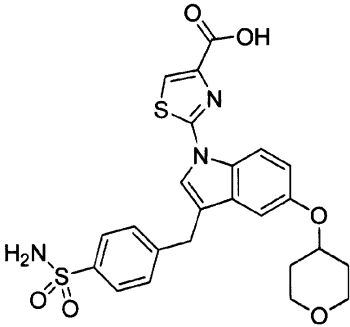
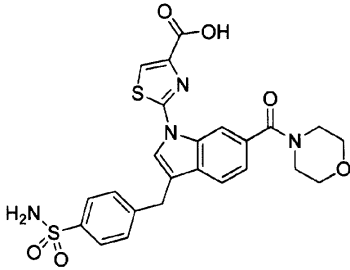
10

20

30

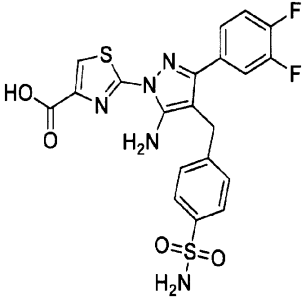
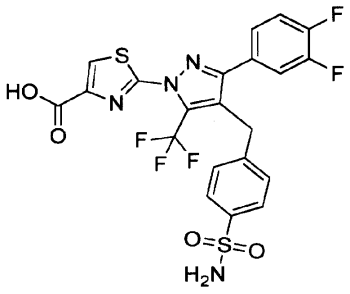
40

【表 1 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
36		2-(3-(4-スルファモイルベンジル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, NH₃ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.83 (dt, J = 11.7, 4.4 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J = 11.8, 9.5, 2.8 Hz, 2H), 1.90 (dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 2H), 1.54 (ddd, J = 13.0, 8.8, 4.0 Hz, 2H)(酸OHは示されず); MS(M+H)⁺ = 514	++	
37		2-(6-(モルホリン-4-カルボニル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, NH₃ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.98 (s,	+	46

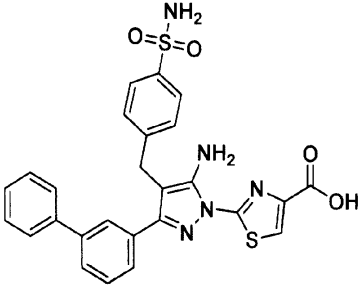
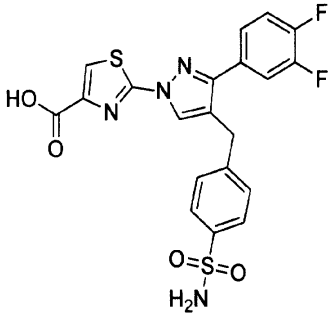
【0 5 5 3】

【表 1 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.54 (d, J = 41.1 Hz, 8H)(酸 OHは示されず); MS(M+H) ⁺ = 527		
38		2-(5-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 MS(M+H) ⁺ = 492	+++	12, 18
39		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.29 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.66 (m, 2H), 7.69 – 7.46 (m, 2H), 7.48 – 7.19 (m, 5H), 4.24 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 545	+++	14, 18

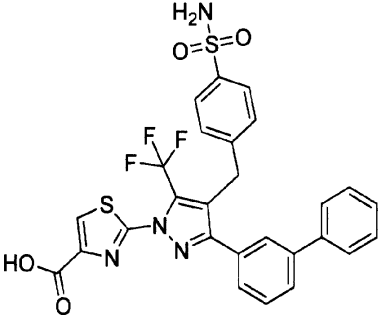
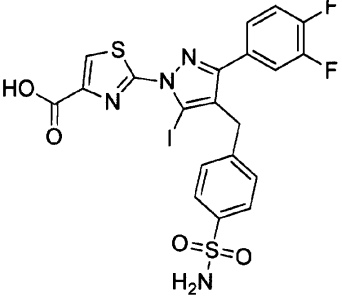
【 0 5 5 4 】

【表 17】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
40		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-アミノ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 7H), 7.29 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.05 (s, 2H); (M+H)⁺ = 532	+++	12, 18
41		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.86 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (q, J = 5.7, 4.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.18 (s, 2H); (M+H)⁺ = 477	+++	28

【0555】

【表 18】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
42		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (tt, J = 6.6, 1.5 Hz, 3H), 7.67 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.28 (m, 13H), 4.27 (s, 2H); (M+H)⁺ = 589	+++	14, 18
43		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヨード-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.23 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 4H), 4.15 (s, 2H); (M+H)⁺ = 603	+++	13, 18

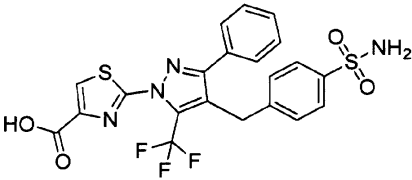
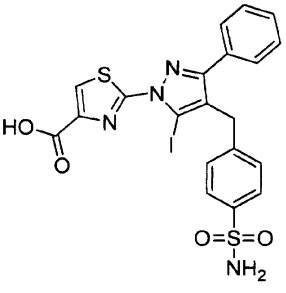
10

20

30

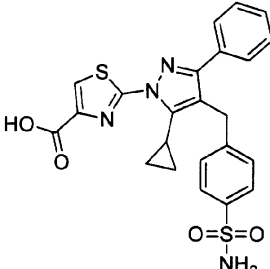
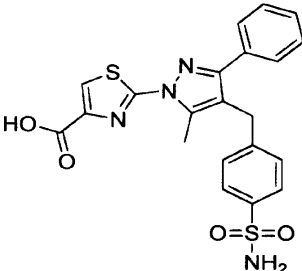
【0556】

【表 19】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
44		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 5H), 7.30 (s, 3H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 4.23 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 509	+++	14, 18
45		2-(5-ヨード-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 4H), 4.12 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 567	+++	13, 18

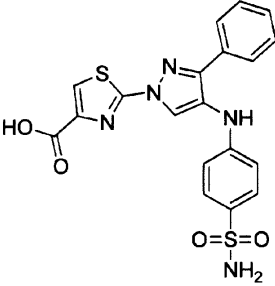
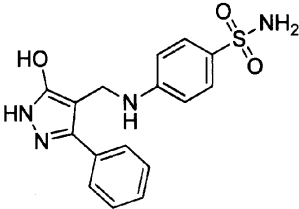
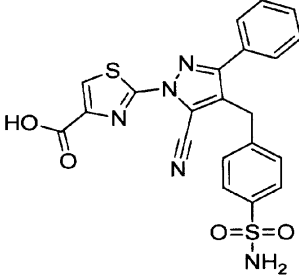
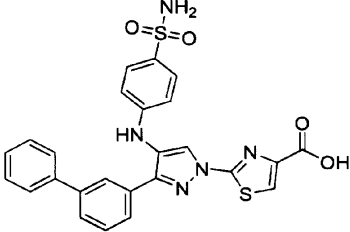
【0557】

【表 20】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
46		2-(5-シクロプロピル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.31 - 7.26 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 2.25 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 2H); (M+H)⁺ = 481	+++	112
47		2-(5-メチル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29-8.19 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.53 (dq, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 2.67 (d, J = 1.1 Hz, 3H); (M+H)⁺ = 455	+++	49

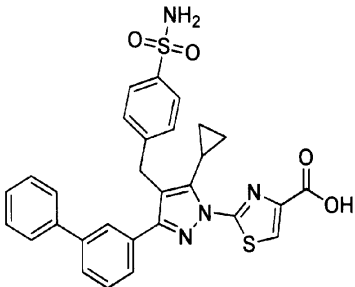
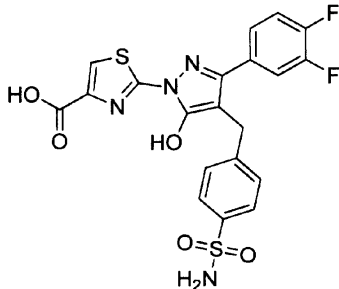
【0558】

【表 2 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
48		2-(3-フェニル-4-((4-スルファモイルフェニル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.82 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 3H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 3H), 7.48 – 7.33 (m, 4H), 6.98 (s, 2H), 6.85 – 6.76 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 442	+++	27
49		4-(((5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (M+H) ⁺ = 345	-	149
50		2-(5-カルバモイル-3-フェニル-4-((4-スルファモイルベンジル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 466	+++	17, 18
51		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-((4-スルファモイルフェニル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸。	+++	27

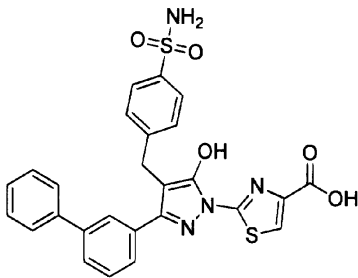
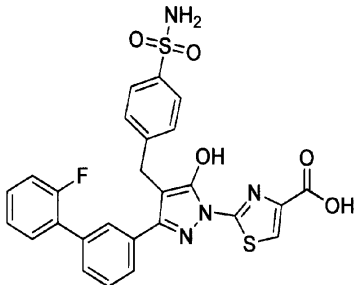
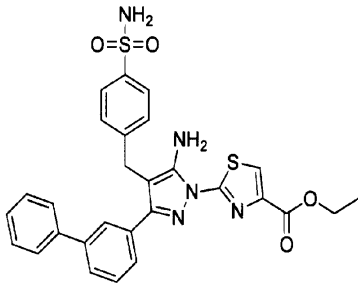
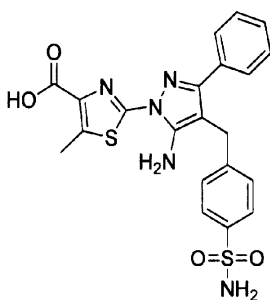
【0559】

【表 2 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(M+H) ⁺ = 518		
52		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.04 – 0.95 (m, 2H), 0.73 – 0.64 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 557	+++	112
53		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 493	++	147

【0560】

【表 2 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
54		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 533	++	147
55		2-(3-(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 551	++	147
56		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-アミノ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 560	+	12, 18
57		2-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.26 (m, 5H), 7.24 (s, 2H), 6.82 (s, 2H),	++	148

【0 5 6 1】

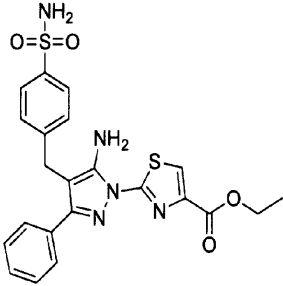
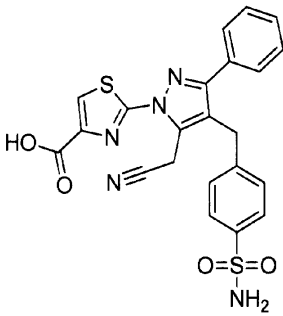
10

20

30

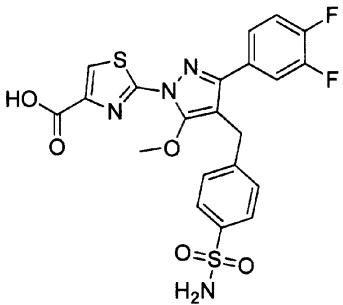
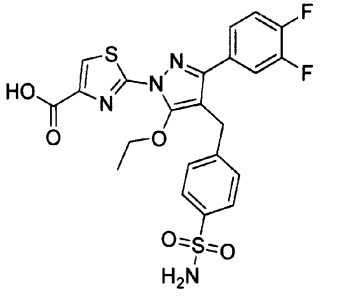
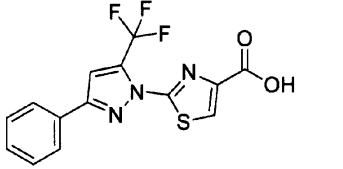
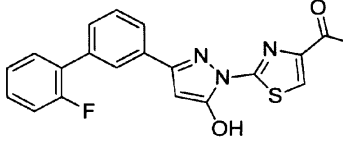
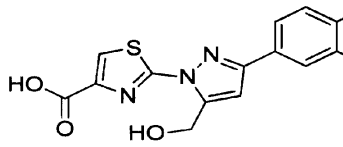
40

【表 2 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		3.97 (s, 2H), 2.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H); (M+H) ⁺ = 470		
58		2-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 484	+	12
59		2-(5-(シアノメチル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.22 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 480	++	19, 20

【0 5 6 2】

【表 25】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
60		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 507	++	73
61		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	++	73
62		2-(3-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 340	+	150
63		2-(3-(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 382	-	147
64		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸。 (M+H) ⁺ = 338	-	151

【表 2 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
65		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
66		2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
67		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-カルバモイルベンジル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
68		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-カルボキシベンジル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
69		2-(3-(3-ブロモフェニル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	+	147

【0564】

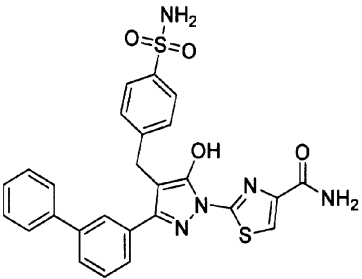
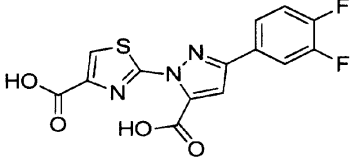
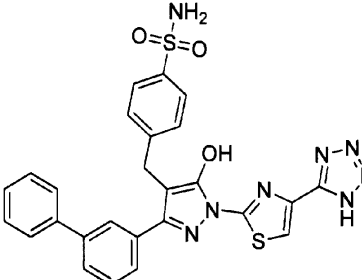
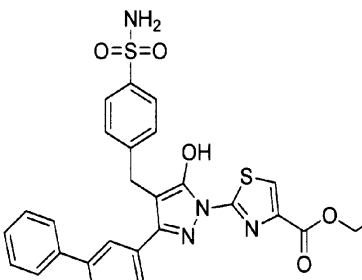
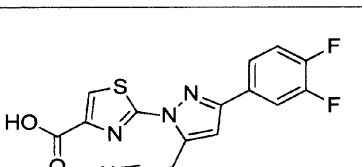
10

20

30

40

【表 27】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
70		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド	-	152
71		2-(5-カルボキシ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	151
72		4-((1-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)-3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド	+	153
73		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル	+	147
74		2-(5-(シアノメチル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	+	19, 20

【0565】

10

20

30

40

【表 28】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実 施 例 方法
75		2-(5-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	+	21, 20
76		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 427	+	69
77		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 537	+	14
78		2-(5-ヨード-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド	+	152

【0566】

【表 29】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
79		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド	+	152
80		2-(3-フェニル-5-(ピリジン-3-イルアミノ)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 533	+	154
81		2-(5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-1-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	+	69
82		2-(5-ヒドロキシ-3-(ピリジン-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	+	147

【0567】

【表 30】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
83		4-((5-アミノ-1-(6-クロロ ピリダジン-3-イル)-3-フ ェニル-1H-ピラゾール -4-イル)メチル)ベンゼン スルホンアミド	+	148
84		4-((5-アミノ-1-(3-メチル ベンゾイル)-3-フェニル -1H-ピラゾール-4-イル) メチル)ベンゼンスルホン アミド	+	148
85		4-((5-アミノ-1-(3-フル オロベンゾイル)-3-フェ ニル-1H-ピラゾール-4- イル)メチル)ベンゼンス ルホンアミド	+	148
86		4-((5-アミノ-1-(4-メチル チアゾール-2-イル)-3- フェニル-1H-ピラゾール -4-イル)メチル)ベンゼン スルホンアミド	+	148

【0568】

【表 3 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
87		2-(5-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 523	+	21, 18
88		4-((1-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-3-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド	+	22
89		2-(3-(6-フルオロナフタレン-1-イル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	69
90		2-(3-フェニル-4-((4-スルファモイルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 449	+	155
91		2-(5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147

【0 5 6 9】

10

20

30

40

【表 3 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
92		2-(5-ヒドロキシ-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
93		2-(5-ヒドロキシ-3-(3-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
94		2-(3-(4-フルオロ-3-(メチルスルホニル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
95		2-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
96		2-(3-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
97		2-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147

【 0 5 7 0 】

【表 3 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
98		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((エトキシカルボニル)オキシ)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸1-((エトキシカルボニル)オキシ)エチル	-	156
99		2-(3-(4-フルオロフェニル)-5-((ピバロイルオキシ)メトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸(ピバロイルオキシ)メチル	-	156
100		2-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
101		3-(3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-1-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-オール	-	147
102		2-(3-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147

【 0 5 7 1 】

【表 3 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
103		2-(3-(4-フルオロ-3-(メチルスルホンアミド)フェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
104		2-(3-(3-ベンジル-4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
105		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸1-((エトキシカルボニル)オキシ)エチル	-	156
106		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸2-モルホリノエチル	-	156
107		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-((ジメチルカルバモイル)オキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル	-	156

【0 5 7 2】

【表 3 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
108		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル	-	156
109		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸(イソブチリルオキシ)メチル	-	156
110		2-(3-(3-(N-ベンジルスルファモイル)-4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
111		2-(3-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
112		2-(3-(4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)エチル)-3-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147

10

20

30

【 0 5 7 3 】

【表 3 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
113		2-(4-ベンジル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
114		2-(3-(4-フルオロ-3-(N-メチルスルファモイル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	147
115		2-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]チエノ[3,2-e]ピリミジン-6-カルボン酸メチル (M+H) ⁺ = 362	-	157
116		2-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]チエノ[3,2-e]ピリミジン-6-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 348	-	157

10

20

30

【 0 5 7 4 】

【表 3 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
117		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-(3-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル	-	69
118		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル	-	69
119		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 374	-	69
120		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 352	-	34
121		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 352	-	147

【 0 5 7 5 】

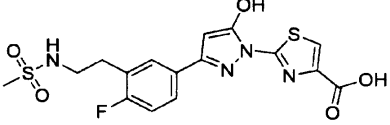
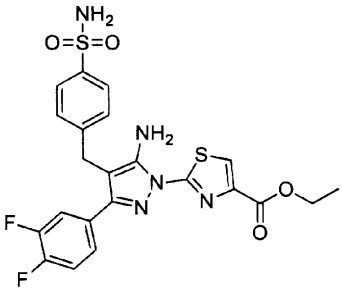
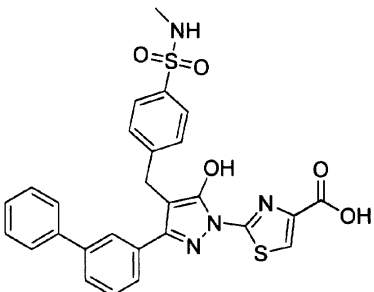
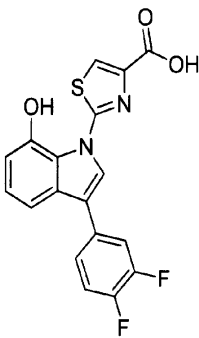
10

20

30

40

【表 3 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
122		2-(3-(4- フ ル オ ロ -3-(2-(メチルスルホンア ミド)エチル)フェニル)-5- ヒドロキシ-1H-ピラゾー ル-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 427	-	147
123		2-(5-アミノ-3-(3,4-ジフ ルオロフェニル)-4-(4-ス ルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸エチル (M+H) ⁺ = 520	+	12
124		2-(3-([1,1' -ビフェニ ル]-3-イル)-5-ヒドロキ シ-4-(4-(N-メチルスル ファモイル)ベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸 (M+H) ⁺ = 547	-	69
125		2-(3-(3,4-ジフルオロフ ェニル)-7-ヒドロキシ -1H-インドール-1-イル) チアゾール-4-カルボン 酸 (M+H) ⁺ = 373	-	32

【表 3 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
126		2-(4-アセトアミド-5-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 345	-	33
127		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボキサミド	-	152
128		4-((5-アミノ-1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド	-	148
129		3-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸エチル	-	148
130		3-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸	-	148

【 0 5 7 7 】

10

20

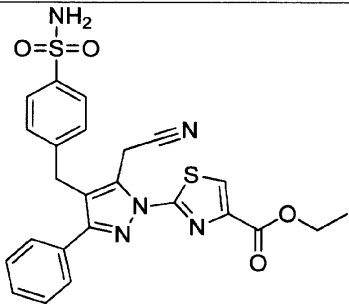
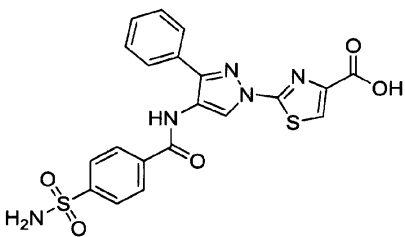
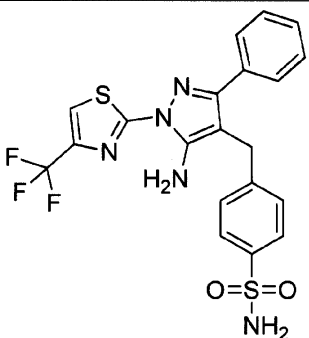
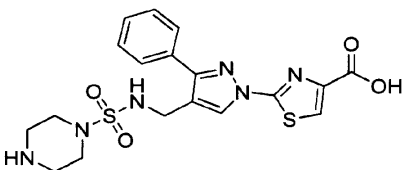
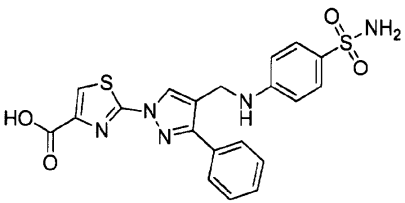
30

40

【表 40】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
131		4-((5-アミノ-1-(4-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド	-	148
132		4-((5-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-(4-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド (M+H) ⁺ = 509	-	22
133		3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸メチル (M+H) ⁺ = 537	-	21
134		2-(5-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 551	-	21

【表 4 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
135		2-(5-(シアノメチル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 508	-	19
136		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンズアミド)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 449	-	158
137		4-((5-アミノ-3-フェニル-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド	-	148
138		2-(3-フェニル-4-((ピペラジン-1-スルホンアミド)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 449	-	155
139		2-(3-フェニル-4-(((4-スルファモイルフェニル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸	-	155

【 0 5 7 9 】

【表 4 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(M+H) ⁺ = 456		
140		6-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸エチル	-	148
141		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 585	-	14
142		2-(3-フェニル-4-((4-スルファモイルベンジル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 456	-	158

【 0 5 8 0 】

【表 4 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
143		4-((5-アミノ-1-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼン スルホンアミド	-	148
144		6-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピコリン酸	+	148
145		2-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	-	148
146		2-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 498	-	148

【 0 5 8 1 】

【表 4 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
147		2-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-メチルチアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 470	+	148
148		2-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 456	+	148
149		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル	++	156

【 0 5 8 2 】

10

20

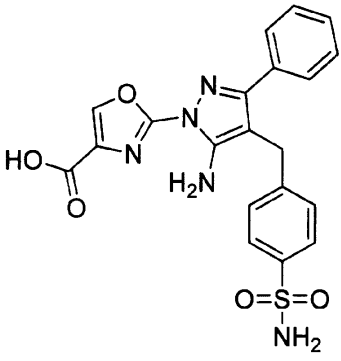
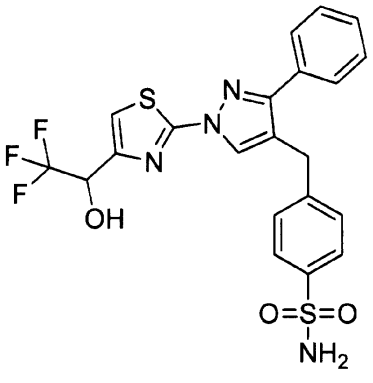
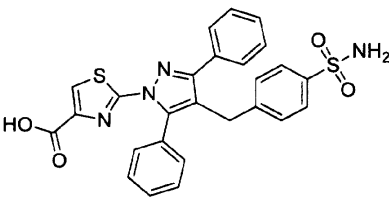
30

【表 4 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
150		4-((5-アミノ-1-(1H-イン ドール-7-カルボニ ル)-3-フェニル-1H-ピラ ゾール-4-イル)メチル)ペ ンゼンスルホンアミド	-	148
151		2-(5-アミノ-3-フェニル -4-(4-スルファモイルペ ンジル)-1H-ピラゾール -1-イル)オキサゾール -4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 468	+	148
152		4-((5-アミノ-1-(4-ヒドロ キシピリミジン-2-イ ル)-3-フェニル-1H-ピラ ゾール-4-イル)メチル)ペ ンゼンスルホンアミド	-	148

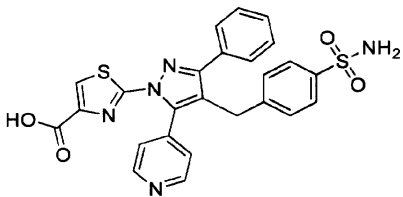
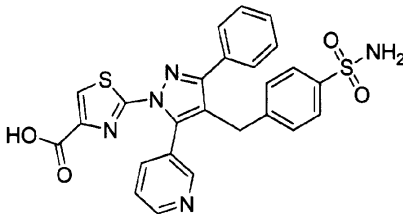
【0583】

【表 4 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
153		2-(5-アミノ-3-フェニル -4-(4-スルファモイルベ ンジル)-1H-ピラゾール -1-イル)オキサゾール -4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 440	++	148
154		4-((3-フェニル -1-(4-(2,2,2-トリフルオ ロ-1-ヒドロキシエチル) チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) メチル)ベンゼンスル ホンアミド 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 4H), 7.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 6.99 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.27-5.15 (m, 1H), 4.14 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 495	++	159
155		2-(3,5-ジフェニル-4-(4- スルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 -	+++	15

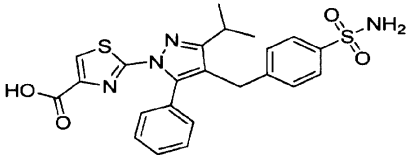
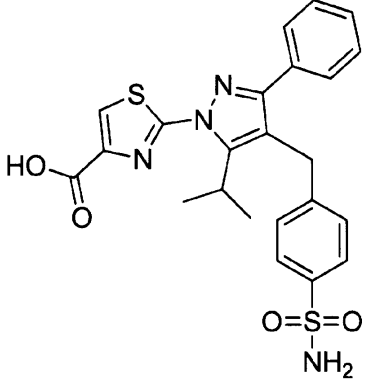
【0584】

【表 4 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		7.67 (m, 0H), 7.66 – 7.55 (m, 4H), 7.40 (s, 4H), 7.47 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.15 (m, 5H), 3.98 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 517		
156		2-(3-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.64–8.57 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 4H), 7.47 – 7.34 (m, 5H), 7.25 – 7.16 (m, 4H), 4.05 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 518	+	15
157		2-(3-フェニル-5-(ピリジン-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71–8.61 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 4H), 7.52 (ddd, J = 7.9, 5.0, 0.9	++	15

【 0 5 8 5 】

【表 4 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 4.01 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 518		
158		2-(3-イソプロピル-5-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 483	+	49
159		2-(5-イソプロピル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.28 - 1.24 (m, 6H); (M+H) ⁺ = 483	++	49

【 0 5 8 6 】

【表 4 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
160		2-(5-(シクロプロピルエチニル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.21 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 1.60 (tt, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 1.00 – 0.86 (m, 4H); (M+H)⁺ = 505	+++	16
161		4-((3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (M+H)⁺ = 391	-	25
162		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-((4-スルファモイルフェニル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H)⁺ = 546	+	26

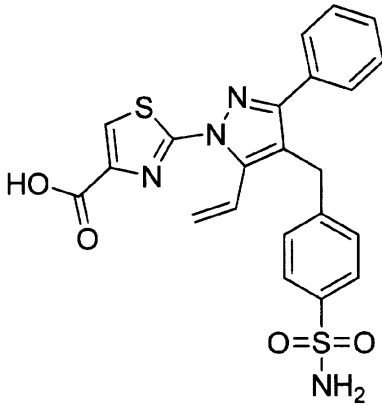
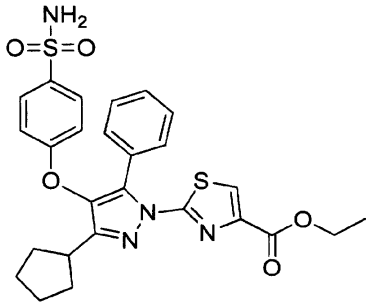
【 0 5 8 7 】

【表 50】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
163		2-(3-シクロプロピル-5-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 511	-	33
164		2-(5-シクロプロピル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 511	+	33
165		シクロプロピル-5-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 483	+	33
166		2-(5-シクロプロピル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 4H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.15 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.63 (tt,	+++	33

【0588】

【表 5 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 0.99 – 0.80 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 483		
167		2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-5-ビニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 18.1, 11.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.55 – 7.26 (m, 8H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 18.1, 1.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H); (M+H)⁺ = 467	+++	15
168		2-(3-シクロペンチル-5-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H)⁺ = 539	-	33

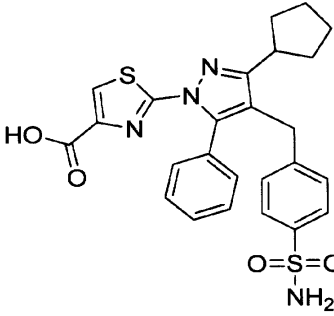
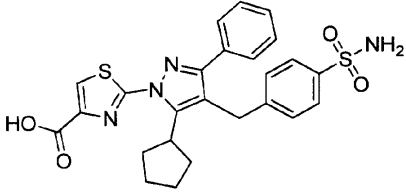
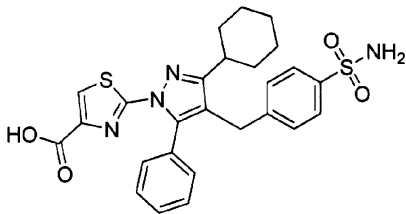
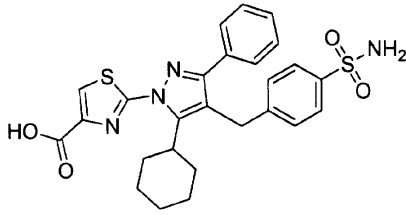
【0 5 8 9】

【表 5 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
169		2-(5-シクロペンチル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 539	-	33
170		2-(3-シクロペンチル-5-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 511	+	33
171		2-(5-シクロペンチル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 511	++	33
172		2-(3-シクロヘキシル-5-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 525	+	33
173		2-(5-シクロヘキシル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルフェノキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 525	+	33

【0590】

【表 5 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
174		2-(3-シクロペンチル-5-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 508	+	49
175		2-(5-シクロペンチル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 508	++	49
176		2-(3-シクロヘキシル-5-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 523	+	49
177		2-(5-シクロヘキシル-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 523	+	49

【0 5 9 1】

【表 5 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
178		2-(5-(オキシラン-2-イル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 483	+	160
179		2-(3-フェニル-5-(フェニルエチニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 541	+	16
180		2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル (M+H) ⁺ = 585	-	49

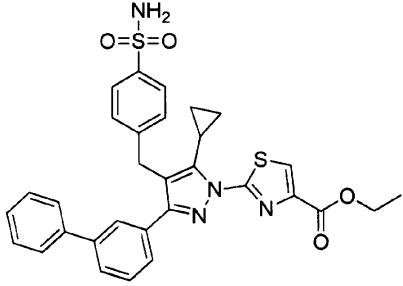
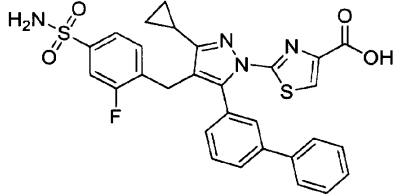
10

20

30

【 0 5 9 2 】

【表 5 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
181		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.47 (m, 4H), 7.47 – 7.28 (m, 9H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 2.25 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 – 0.96 (m, 2H), 0.75 – 0.65 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 585	-	49
182		シクロプロピル-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 575	+	49

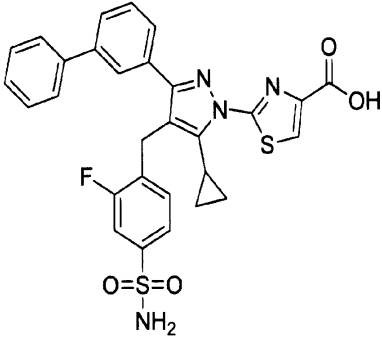
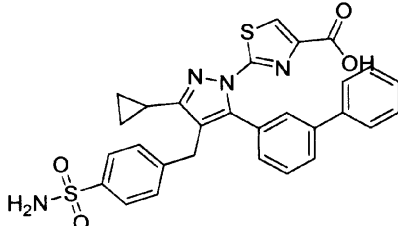
10

20

30

【0 5 9 3】

【表 5 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
183		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-シクロプロピル-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.70 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 2.7, 1.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 4H), 7.49 – 7.40 (m, 6H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.24 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.13 – 0.90 (m, 2H), 0.78 – 0.60 (m, 2H); (M+H)⁺ = 575	+++	49
184		2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H)⁺ = 557	+	49

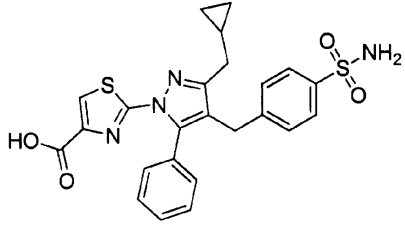
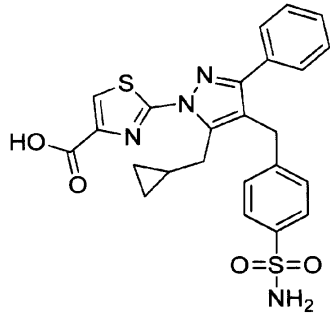
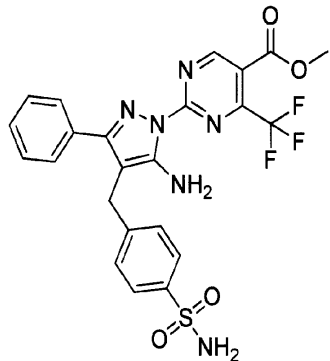
【0594】

【表 5 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
185		2-(5-ベンジル-3-フェニ ル-4-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾ ール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 4H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.28 – 7.06 (m, 10H), 4.69 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.17 (d, J = 4.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 531	++	49
186		2-(5-([1,1' -ビフェ ニル]-3-イル)-3-シクロ プロピル-4-(4-スルファ モイルフェノキシ)-1H-ピ ラゾール-1-イル)チアゾ ール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 559	+	33
187		2-(3-([1,1' -ビフェ ニル]-3-イル)-5-シクロ プロピル-4-(4-スルファ モイルフェノキシ)-1H-ピ ラゾール-1-イル)チアゾ ール-4-カルボン酸 1H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (td, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 3H), 7.66 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H),	+++	33

【0595】

【表 5 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		7.56 – 7.32 (m, 6H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.02 – 0.90 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 559		
188		2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 495	++	141
189		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 495	+++	141
190		2-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸メチル	-	148

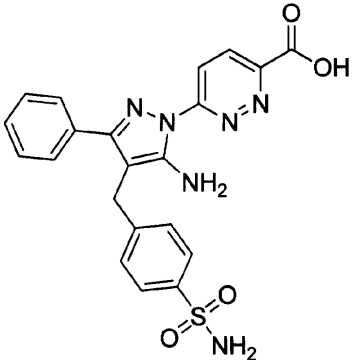
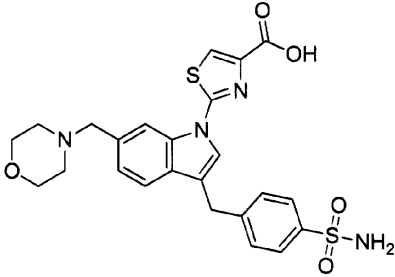
10

20

30

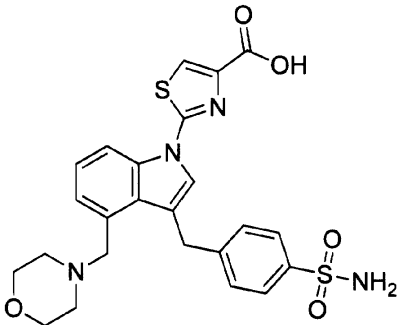
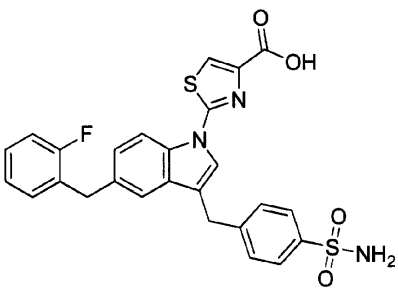
【 0 5 9 6 】

【表 5 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
191		6-(5-アミノ-3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸	-	148
192		2-(6-(モルホリノメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸.NH3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 6H), 2.34 (t, J = 4.6 Hz, 4H)(酸OHは示されず); MS (M+H) ⁺ = 513	++	41

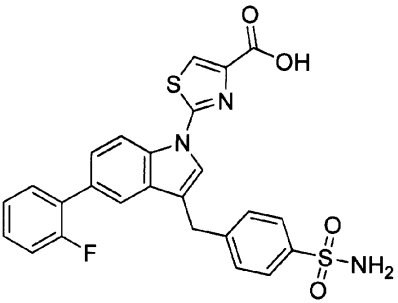
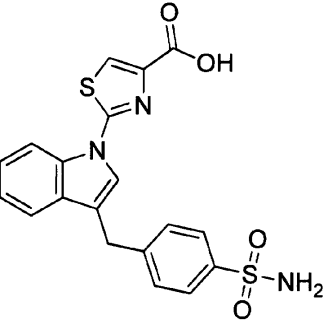
【0597】

【表 6 0】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
193		2-(4-(モルホリノメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸.NH₃ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.51 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 6H), 2.35 – 2.21 (m, 4H)(酸OHは示されず); MS (M+H)⁺ = 513	++	41
194		2-(5-(2-フルオロベンジル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸.NH₃ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23–8.17 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (s, 2H)(酸OHは示されず); MS (M+H)⁺ = 522	++	40

【0598】

【表 6 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
195		2-(5-(2-フルオロフェニ ル)-3-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-インド ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.52 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (tdd, J = 7.8, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 4.22 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 508	+++	40
196		2-(3-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-インド ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.34 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.37 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 4.18 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 414	++	40

【 0 5 9 9 】

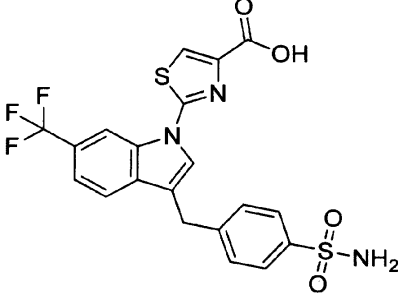
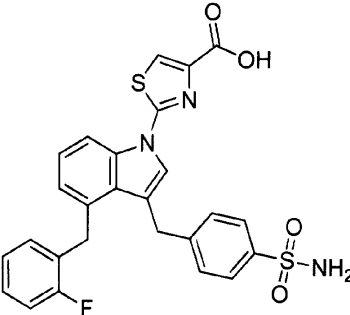
10

20

30

40

【表 6 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
197		2-(3-(4-スルファモイル ベンジル)-6-(トリフルオ ロメチル)-1H-インドール -1-イル)チアゾール-4- カルボン酸 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 3H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 4.23 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 482	++	40
198		2-(4-(2-フルオロベンジ ル)-3-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-インドー ル-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 6H), 7.17 (ddd, J = 9.6, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.14 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 522	++	40

【 0 6 0 0 】

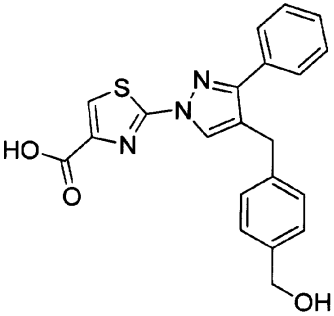
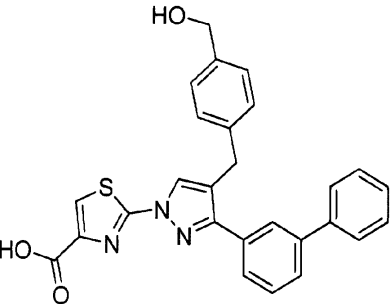
10

20

30

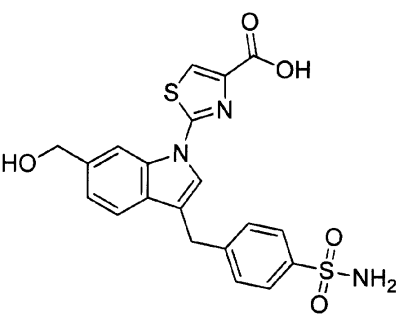
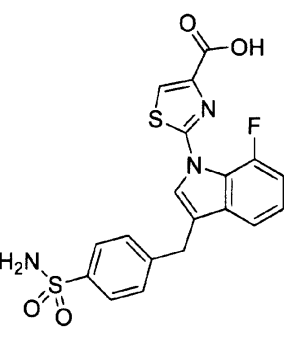
40

【表 6 3】

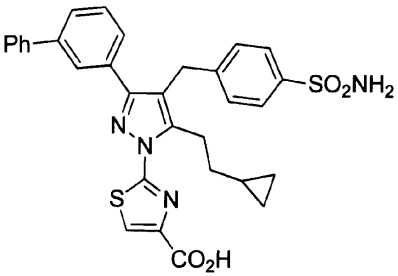
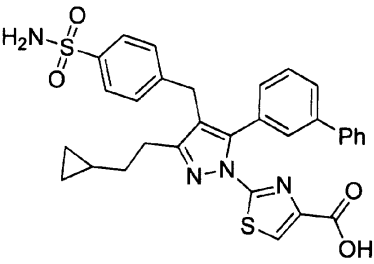
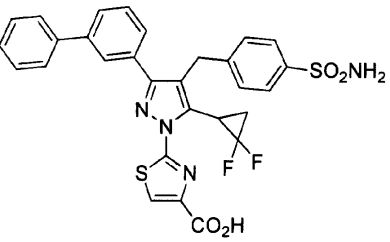
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
199		2-(4-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 4H), 5.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 392	-	28
200		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (ddt, J = 7.7, 6.0, 1.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 4H), 5.09 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 468	+	29

【0601】

【表 6 4】

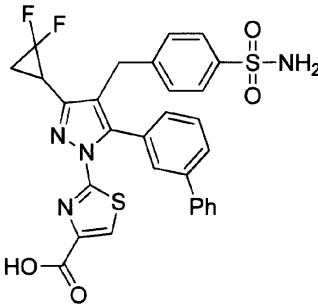
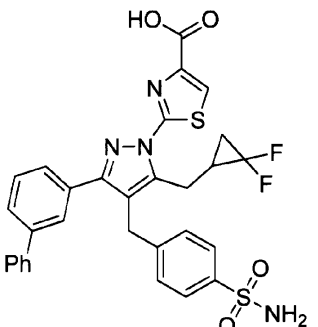
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
201		2-(6-(ヒドロキシメチル)-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 444	++	40
202		2-(7-フルオロ-3-(4-スルファモイルベンジル)-1H-インドール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 4.17 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 432	++	40

【表 6 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
203		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(2-シクロプロピルエチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 585	+++	49
204		2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(2-シクロプロピルエチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 585	+	49
205		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(2,2-ジフルオロオロシクロプロピル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.29 - 12.98 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.30 - 3.24 (m,	+++	49

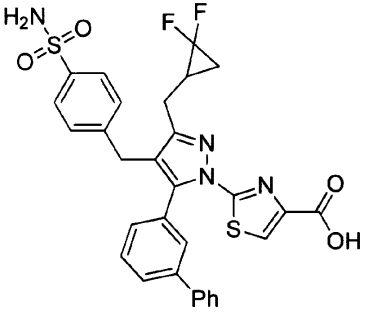
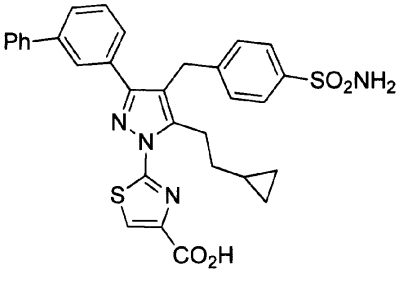
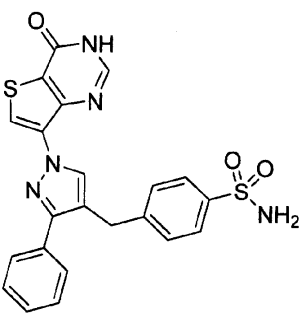
【0603】

【表 6 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		1H), 2.24 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 1H); (M+H) ⁺ = 593		
206		2-(5-([1,1' - ビフェニル]-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 593	+	49
207		2-(3-([1,1' - ビフェニル]-3-イル)-5-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 4H), 7.61 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.40 (td, J = 19.2, 17.2, 7.3 Hz, 2H),	+++	49

【0604】

【表 67】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2.28 - 2.11 (m, 1H), 1.55 - 1.32 (m, 1H); (M+H) ⁺ = 607		
208		2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 607	+	49
209		2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(2-シクロプロピルエチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 585	+++	49
210		4-((1-(4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s,	-	51

【0605】

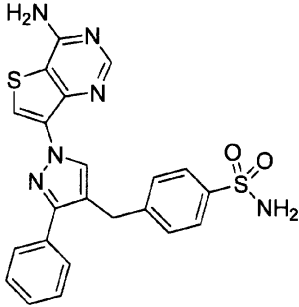
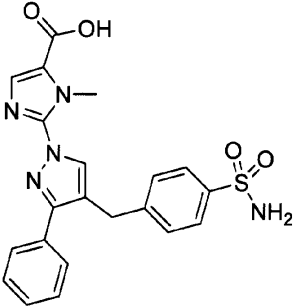
10

20

30

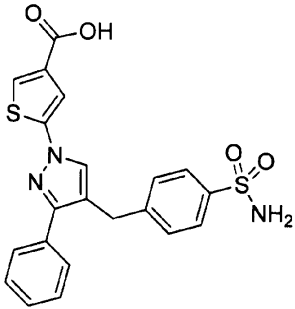
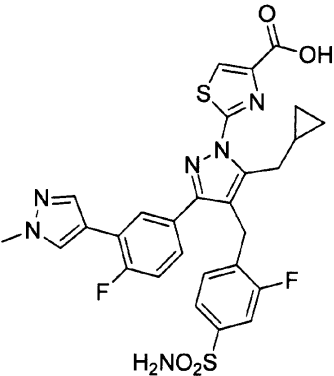
40

【表 6 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 4.16 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 464		
211		4-((1-(4- アミノチエノ [3,2-d]ピリミジン-7-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド,TFA ¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 4.17 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 463	+	52
212		1-メチル-2-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1H-イミダゾール -5- カル ボ ン 酸,TFA;MS(M+H) ⁺ = 438	-	53

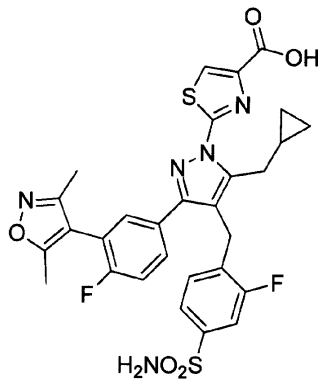
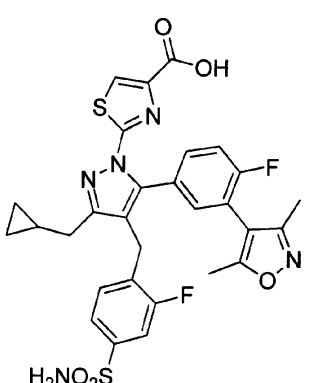
【 0 6 0 6 】

【表 6 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
213		5-(3-フェニル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チオフェン-3-カルボン酸.TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 3H), 7.44 – 7.32 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 4.08 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 440	+	54
214		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸.TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.34 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 7.12	+++	55

【0607】

【表 70】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.14 – 1.01 (m, 1H), 0.37 – 0.14 (m, 4H); MS (M+H) ⁺ = 611		
215		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸.TFA MS(M+H) ⁺ = 626	+++	56
216		2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸.TFA MS(M+H) ⁺ = 626	-	56

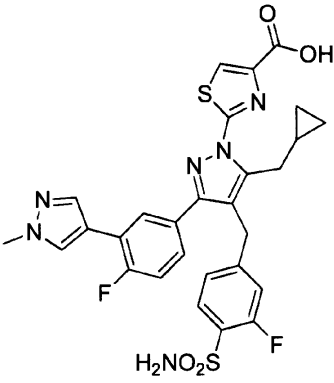
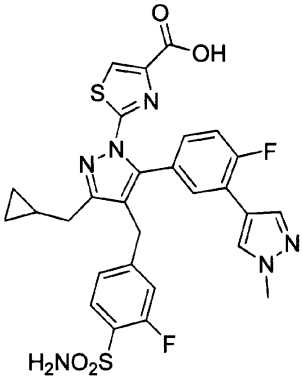
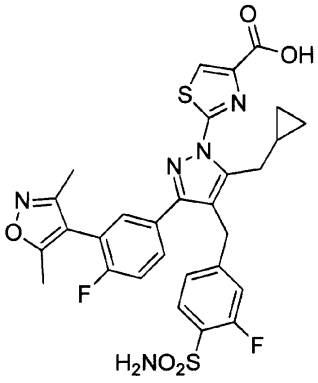
10

20

30

【0608】

【表 7 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
217		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(4-フルオロ -3-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)フェニ ル)-4-(3-フルオロ-4-ス ルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 611	+++	57
218		2-(3-(シクロプロピルメ チル)-5-(4-フルオロ -3-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-4-イル)フェニ ル)-4-(3-フルオロ-4-ス ルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 611	-	57
219		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(3-(3,5-ジメチ ルイソオキサゾール-4- イル)-4-フルオロフェニ ル)-4-(3-フルオロ-4-ス ルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 626	+++	58

【表 7 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
220		2-(3-(シクロプロピルメ チル)-5-(3-(3,5-ジメチ ルイソオキサゾール-4- イル)-4-フルオロフェニ ル)-4-(3-フルオロ-4-ス ルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 626	-	58
221		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(4-フルオロ -3-(4-メチルチオフェン -2-イル)フェニル)-4-(2- フルオロ-4-スルファモイ ルベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 627	+++	59
222		2-(3-(シクロプロピルメ チル)-5-(4-フルオロ -3-(4-メチルチオフェン -2-イル)フェニル)-4-(2- フルオロ-4-スルファモイ ルベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 627	-	59

【0610】

【表 7 3】

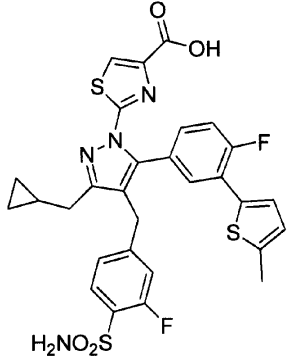
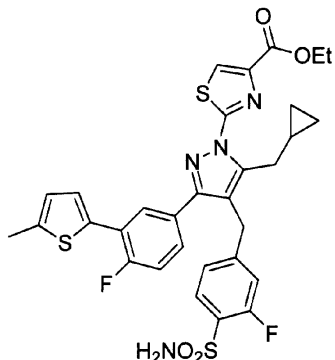
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
223		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 627	+++	60
224		2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 627	-	60
225		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 627	NA	61

【 0 6 1 1 】

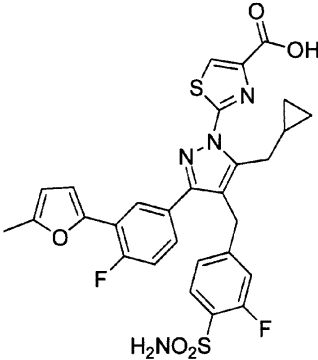
【表 7 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
226		2-(3-(シクロプロピルメ チル)-5-(4-フルオロ -3-(5-メチルチオフェン -2-イル)フェニル)-4-(2- フルオロ-4-スルファモイ ルベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 627	-	61
227		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(4-フルオロ -3-(5-メチルチオフェン -2-イル)フェニル)-4-(3- フルオロ-4-スルファモイ ルベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸,TFA MS(M+H) ⁺ = 627 YSM14-67 からの NMR (HCl塩) ¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6	+++	62

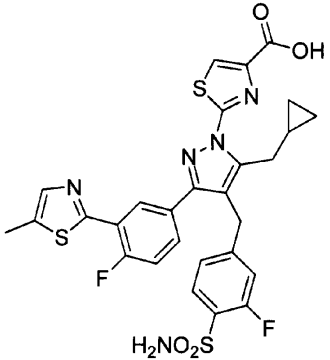
【表 7 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.19 – 1.03 (m, 1H), 0.39 – 0.28 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H)		
228		2-(3-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸.TFA MS(M+H) ⁺ = 627	-	62
229		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸エチル ¹ H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 6.73	-	63

【表 7 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(dt, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 – 1.06 (m, 1H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.28 (dt, J = 6.1, 4.7 Hz, 2H); MS (M+H) ⁺ = 655		
230		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(4-フルオロ -3-(5-メチルフラン-2-イ ル)フェニル)-4-(3-フル オロ-4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピラゾ ール-4-カルボン酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.6, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz,	+++	64

【表 77】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 2.27 (s, 3H), 1.17 – 1.06 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 611		
231		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸.TFA ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 2.49 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.18 – 1.05 (m, 1H), 0.39 – 0.29 (m, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 628	+++	65

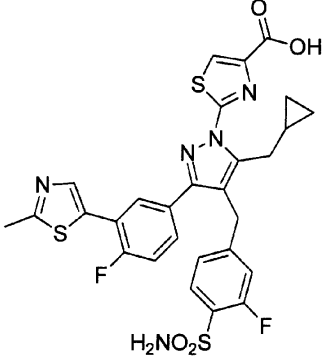
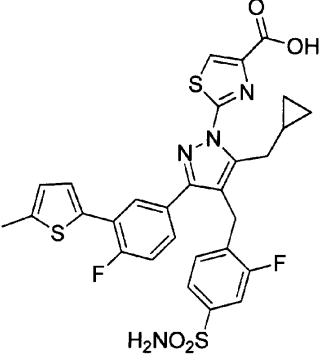
10

20

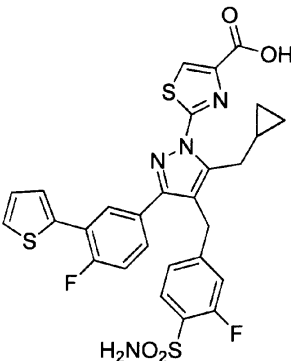
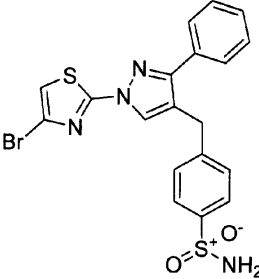
30

【0615】

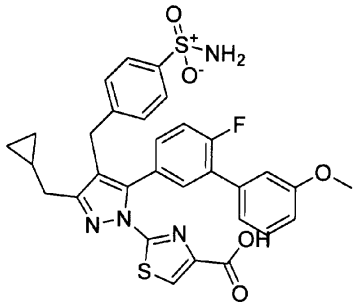
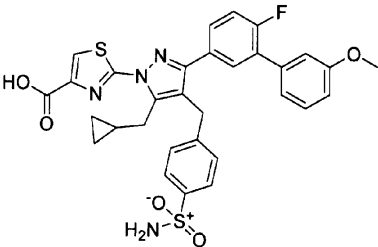
【表 7 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
232		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 10.8, 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.18 - 1.01 (m, 1H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), 0.21 (d, J = 4.9 Hz, 2H); MS (M+H)⁺ = 628	+++	66
233		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ¹H NMR (400 MHz,	+++	67

【表 7 9】

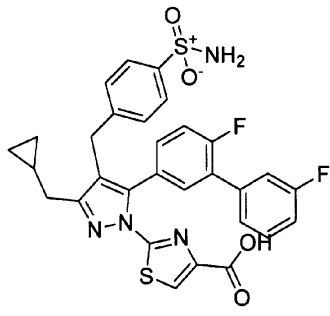
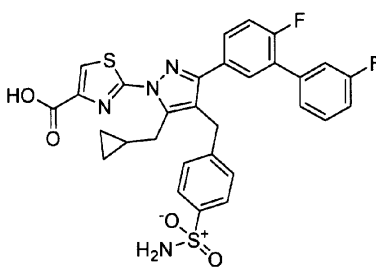
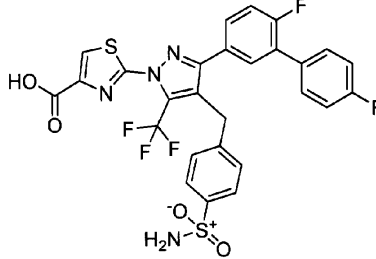
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		DMSO-d ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.81 (dt, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.17 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.27 (m, 2H), 0.22 – 0.14 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 627		
234		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(チオフェン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA ;MS(M+H) ⁺ = 613	+++	68
235		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 4.13	+	161

【表 80】

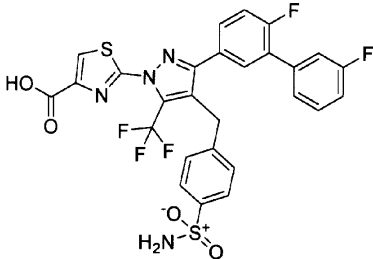
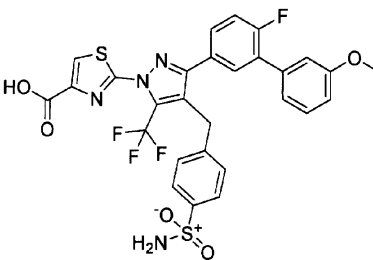
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(s, 2H); (M+H) ⁺ = 476.4		
236		(M+H) ⁺ = 619.7	-	141
237		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 6H), 6.99 (dt, J = 2.9, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (dtd, J = 7.6, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 1H), 0.36 - 0.27 (m, 2H), 0.22 - 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 619.7	+++	141

【0618】

【表 8 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
238		(M+H) ⁺ = 607.7	+	141
239		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 10.8, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 0H), 7.34 – 7.27 (m, 5H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.18 (dq, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 (ddd, J = 12.8, 7.7, 4.9 Hz, 0H), 0.45 – 0.27 (m, 2H), 0.28 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607.7	+++	141
240		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.29 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.59 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H),	+++	14

【表 8 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		7.36 – 7.25 (m, 6H), 4.27 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 621.6		
241		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 4.25 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 621.6	+++	14
242		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.30 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 6H), 7.04 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); (M+H) ⁺ = 633.6	+++	14

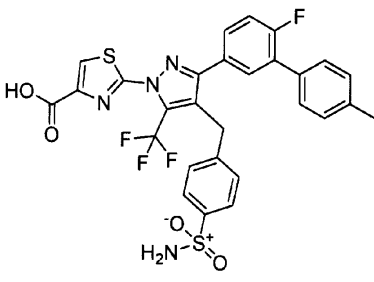
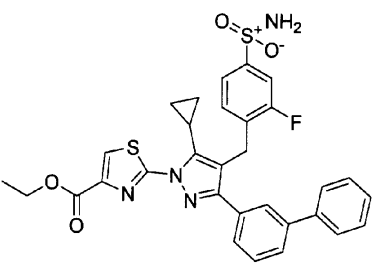
【 0 6 2 0 】

10

20

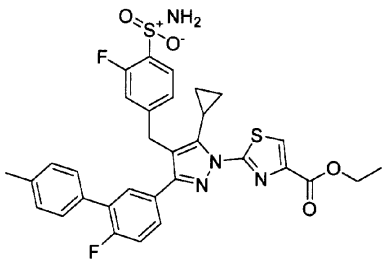
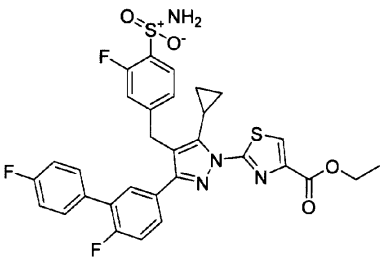
30

【表 8 3】

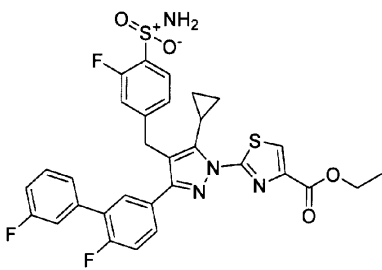
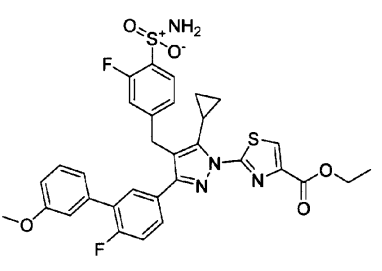
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
243		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 10.7, 9.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 6H), 7.23 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); (M+H) ⁺ = 617.6	+++	14
244		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 1.6 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 7.33 (ddd, J = 6.7, 4.9, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.17 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (dt, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 0.73 – 0.58 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603.7	–	112

【 0 6 2 1 】

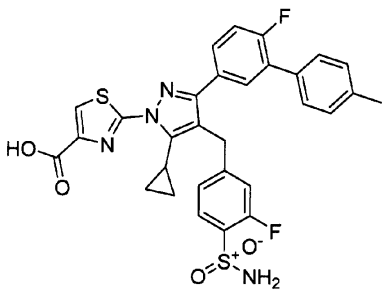
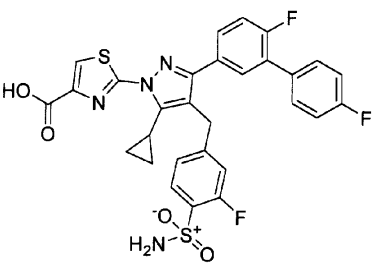
【表 8 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
245		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 0.7 Hz, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.70 – 0.60 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 635.7	+	112
246		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 5H), 7.38 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 1H), 1.35 – 1.22 (m, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.65 (td, J = 6.1, 4.4 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 639.7	+	112

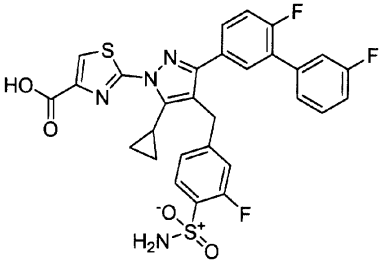
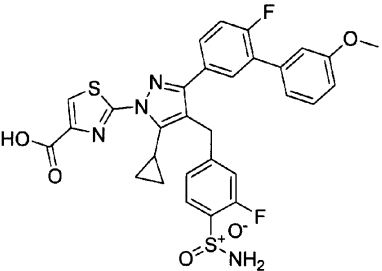
【表 8 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
247		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.28 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.22 (tt, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 – 0.92 (m, 2H), 0.73 – 0.64 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 639.7	+	112
248		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.39 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.92 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 5.2, 0.5 Hz, 1H), 2.21 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 3H), 1.06 – 0.95 (m, 2H), 0.67 (td, J = 6.2, 4.4 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 651.7	–	112

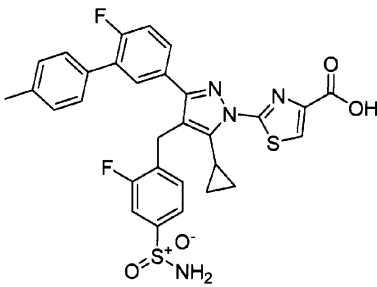
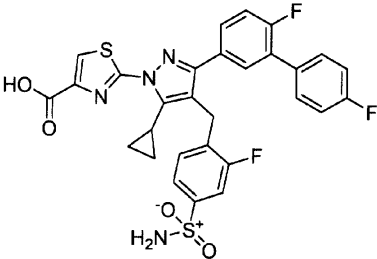
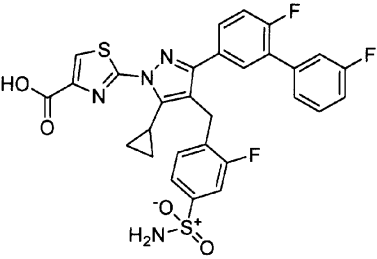
【表 8 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
249		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.53 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.20 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.01 – 0.89 (m, 2H), 0.68 – 0.59 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607.7	+++	112
250		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 (s, 0H), 7.05 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.23 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.68 – 0.52 (m, 2H);	+++	112

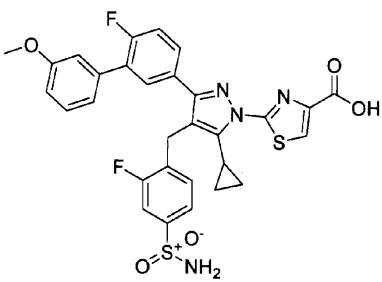
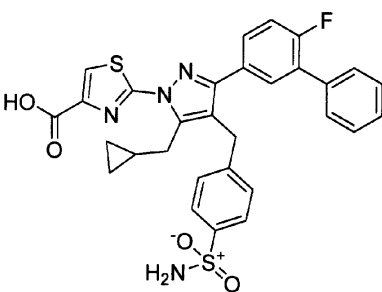
【表 8 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(M+H) ⁺ = 611.6		
251		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.23 (s, 0H), 7.08 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.38 - 2.17 (m, 1H), 1.08 - 0.86 (m, 2H), 0.76 - 0.52 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 611.6	+++	112
252		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.2, 2.6, 0.9	+++	112

【表 8 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		H _z , 1H), 6.92 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.34 - 2.13 (m, 1H), 1.10 - 0.93 (m, 2H), 0.71 - 0.61 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 623.7		
253		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.59 - 7.44 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 3H), 2.19 (s, 0H), 0.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 0.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 607.7	+++	112
254		(M+H) ⁺ = 611.6	+++	112
255		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 - 7.44 (m, 4H), 7.44 - 7.27 (m, 3H), 7.28 - 7.11 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.18 (s, 0H), 0.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 611.6	+++	112

【表 8 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
256		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 – 6.83 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.03 – 0.89 (m, 2H), 0.68 – 0.55 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 623.7	+++	112
257		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14(h, J = 5.9, 5.3 Hz, 1H), 0.33 (dt, J = 8.3, 2.8 Hz, 2H), 0.28 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589.7	+++	112

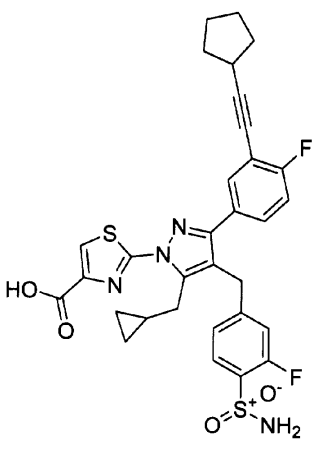
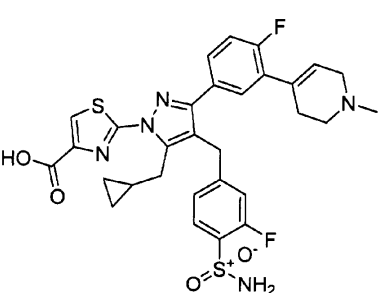
10

20

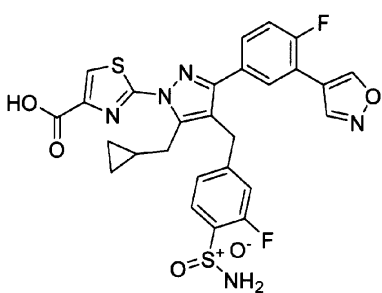
30

【 0 6 2 7 】

【表 90】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
258		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 4H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.86 (m, 2H), 1.69 (tdd, J = 9.3, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 1.58 (dddd, J = 11.9, 10.4, 6.0, 2.9 Hz, 3H), 1.11 (pd, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 0.39 – 0.29 (m, 2H), 0.21 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 623.7	+++	145
259		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.73 – 7.53 (m, 3H), 7.49 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.09 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.93 – 5.74 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 4H), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 13.8 Hz, 5H), 1.11 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 0.31 (dt, J = 8.2, 2.8 Hz, 2H),	+++	145

【表 9 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		0.27 - 0.12 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 626.7		
260		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (td, J = 7.1, 0.8 Hz, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 1H), 0.33 (dt, J = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 0.27 - 0.19 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 599	+	145

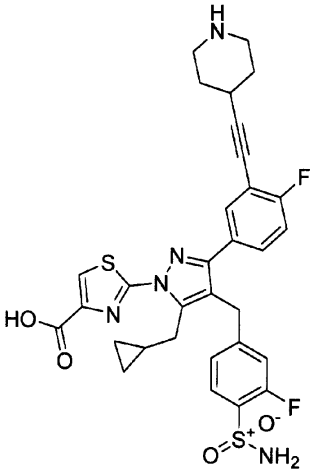
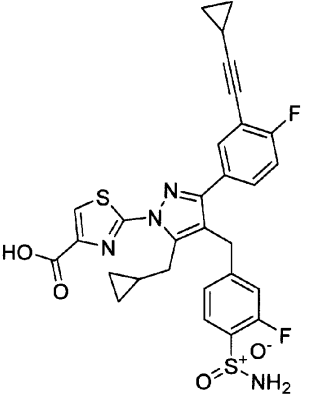
【 0 6 2 9 】

10

20

30

【表 9 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 $IC_{50}(\mu M)$	実施例 方法
261		^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (td, J = 7.9, 3.0 Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 5H), 7.50 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.6, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 9.0, 3.6 Hz, 2H), 7.16 – 6.98 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 6H), 3.02 (qd, J = 8.8, 3.4 Hz, 6H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 4H), 1.75 (ddq, J = 13.6, 9.1, 4.3 Hz, 4H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 1.00 – 0.85 (m, 1H), 0.43 – 0.37 (m, 2H), 0.36 – 0.30 (m, 2H), 0.24 – 0.18 (m, 2H), 0.14 – 0.08 (m, 2H); (M+H) $^+$ = 639	+++	145
262		^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) δ 13.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.27 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.2, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.57	+++	145

【 0 6 3 0 】

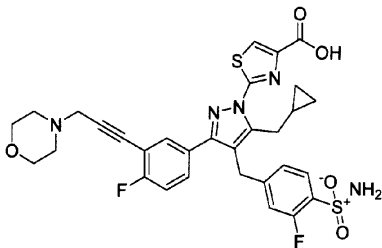
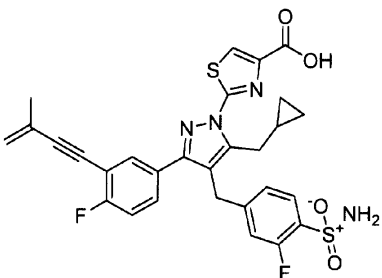
10

20

30

40

【表 9 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.11 (ddd, J = 13.1, 9.1, 5.9 Hz, 1H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), 0.78 – 0.70 (m, 2H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597		
263		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.63 (s, 8H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.45 – 0.35 (m, 2H), 0.16 – 0.05 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 654.7	+++	145
264		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.27 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.57 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.11 (ddd, J =	+++	145

【表 9 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		12.8, 7.9, 5.4 Hz, 1H), 0.98 – 0.84 (m, 2H), 0.79 – 0.67 (m, 2H), 0.32 (dt, J = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 0.23 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 595.6		
265		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 4H), 7.30 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.26 – 0.12 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 613.7	+++	145
266		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.52 (m, 6H), 7.47 (td, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (qd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.30 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.30 (td, J = 7.1, 2.3 Hz,	+	145

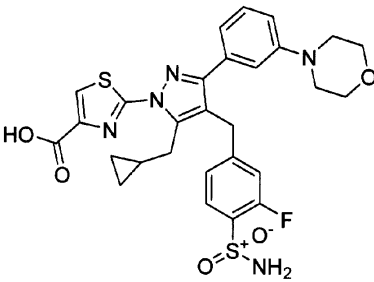
10

20

30

40

【表 9 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		3H), 1.15 (ddd, J = 9.8, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 0.32 (td, J = 5.8, 5.4, 2.7 Hz, 2H), 0.24 (d, J = 4.9 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 631.8		
267		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 14.9, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 4H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 4H), 1.12 (dt, J = 14.8, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 598.7	+++	145

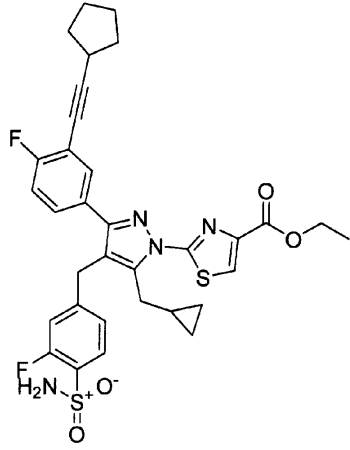
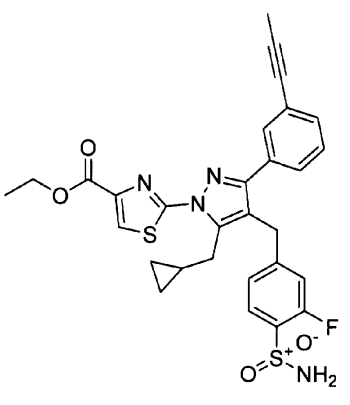
10

20

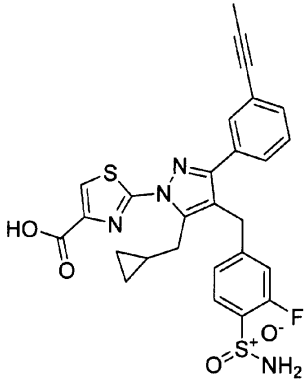
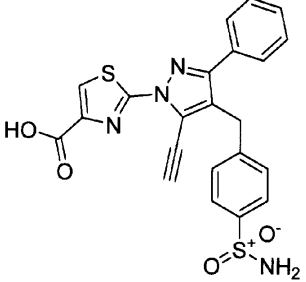
30

【 0 6 3 3 】

【表 9 6】

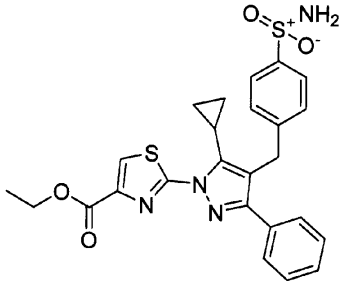
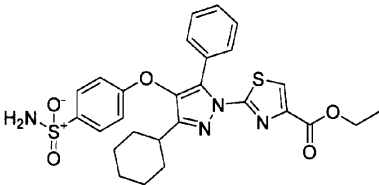
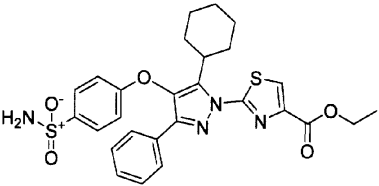
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
268		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 4H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (qd, J = 7.1, 0.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 4H), 1.31 (td, J = 7.1, 0.7 Hz, 3H), 1.18 – 1.02 (m, 2H), 0.33 (dt, J = 8.1, 2.8 Hz, 2H), 0.28 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 651.8	-	145
269		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 7.51 – 7.44 (m, 0H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.41 – 1.22 (m, 3H), 1.12 (s, 2H), 0.43 – 0.29	+	145

【表 9 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(m, 2H), 0.23 (q, J = 4.9 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 579.7		
270		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.19 – 0.97 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.10 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 551.6	+++	145
271		(M+H) ⁺ = 465	+	16

【 0 6 3 5 】

【表 9 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
272		(M+H) ⁺ = 509	—	112
273		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 1.94 – 1.39 (m, 7H), 1.26 – 1.11 (m, 6H); (M+H) ⁺ = 553	—	33
274		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 4H), 7.42 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (tt, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 1.96 – 1.44 (m, 7H), 1.39 – 0.98 (m, 6H); (M+H) ⁺ = 553	—	33

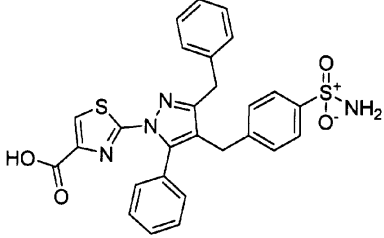
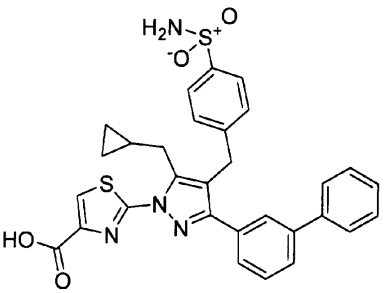
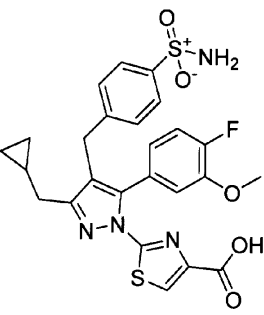
【0636】

10

20

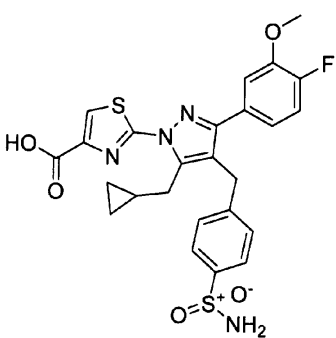
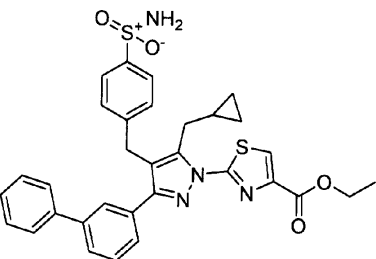
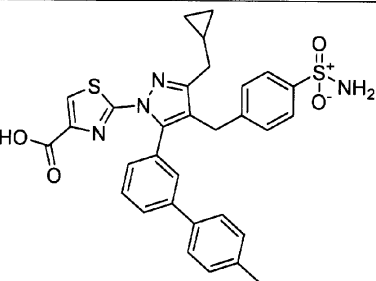
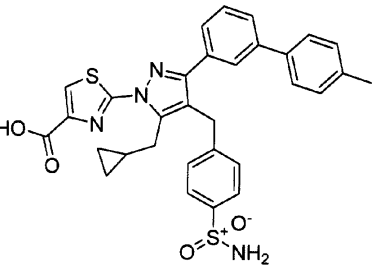
30

【表 9 9】

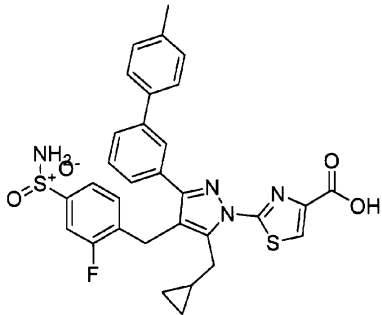
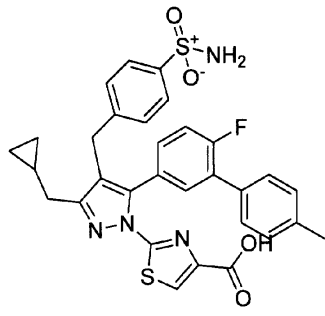
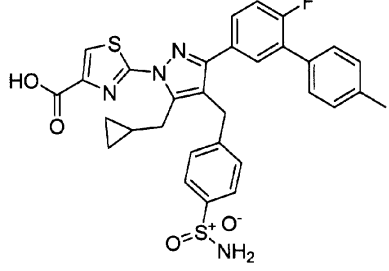
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
275		(M+H) ⁺ = 531	+	112
276		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.59 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.28 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.13 (ddtd, J = 13.0, 8.0, 6.9, 4.9 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 571	+++	141
277		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.37 – 7.09 (m, 6H), 6.89 (ddd, J = 8.3, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 – 0.82 (m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.13 – 0.05 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 543	+	141

【 0 6 3 7 】

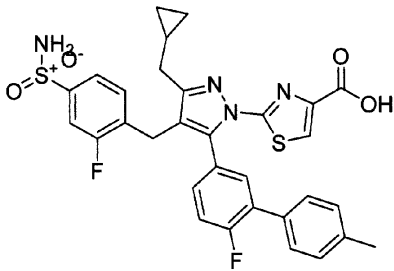
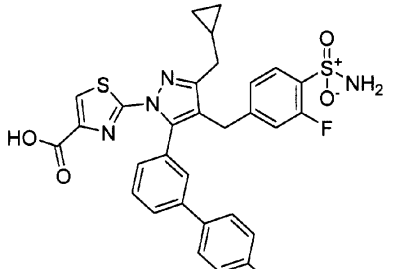
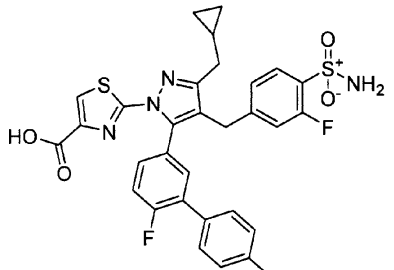
【表 100】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
278		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.37 – 7.09 (m, 6H), 6.89 (ddd, J = 8.3, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 – 0.82 (m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.13 – 0.05 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 543	+++	141
279		(M+H) ⁺ = 599	+	141
280		(M+H) ⁺ = 585	+	141
281		(M+H) ⁺ = 585	+++	141

【表 101】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
282		(M+H) ⁺ = 603	+++	141
283		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.15 (m, 11H), 3.85 (s, 2H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.91 (dddd, J = 11.6, 8.1, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 0.42 – 0.33 (m, 2H), 0.13 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+	141
284		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 10H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.17 – 1.05 (m, 1H), 0.33 – 0.26 (m, 2H), 0.22 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+++	141

【表 102】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
285		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.39 – 7.13 (m, 8H), 3.83 (s, 2H), 2.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.98 – 0.86 (m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 621	+	145
286		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.30 (ddd, J = 7.6, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.00 – 0.87 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+	145
287		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.22 –	+	145

【0640】

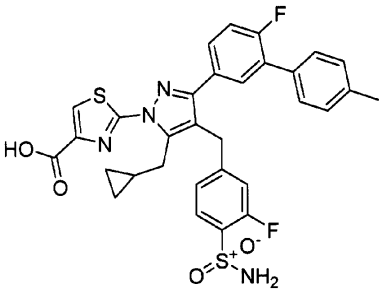
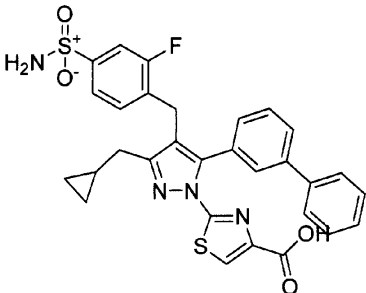
10

20

30

40

【表 103】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		7.06 (m, 2H), 7.09 – 6.97 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.92 (dddd, J = 11.6, 8.1, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.14 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 621		
288		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 – 7.53 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.18 – 1.00 (m, 1H), 0.36 – 0.25 (m, 2H), 0.23 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 621	+++	145
289		(M+H) ⁺ = 589	+	145

【0641】

10

20

30

40

【表 104】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
290		(M+H) ⁺ = 589	+++	145
291		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 7.46 (td, J = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.02 - 0.86 (m, 1H), 0.44 - 0.34 (m, 2H), 0.15 - 0.07 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+	145
292		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.68 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.92 (dddd, J = 13.3, 8.1, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 0.42 - 0.33 (m, 2H), 0.13 - 0.04 (m, 2H);	+	145

【0642】

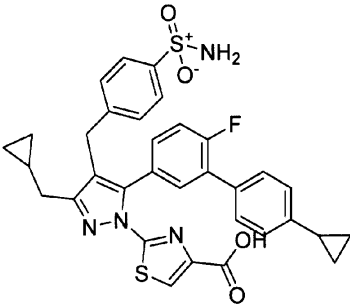
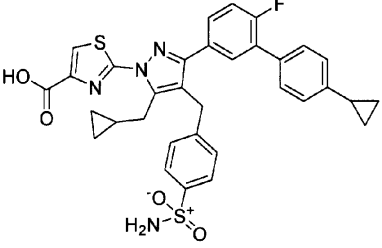
10

20

30

40

【表 105】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(M+H) ⁺ = 607		
293		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 4H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 (tt, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 0.98 – 0.88 (m, 3H), 0.73 – 0.62 (m, 2H), 0.42 – 0.31 (m, 2H), 0.15 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 629	+	145
294		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 1.94 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.21 – 1.07 (m, 1H),	+++	145

【0643】

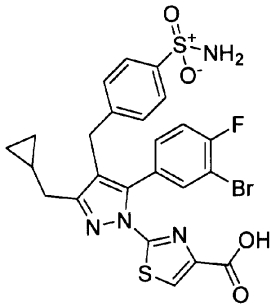
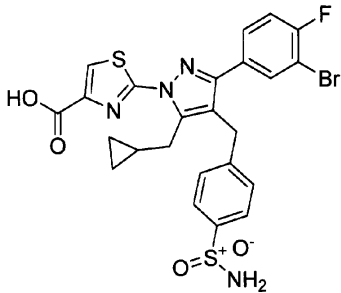
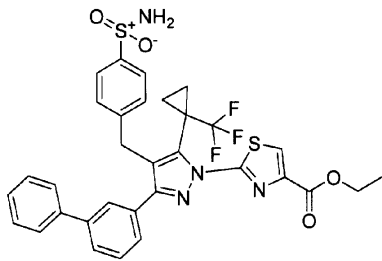
10

20

30

40

【表 106】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		1.05 – 0.92 (m, 2H), 0.79 – 0.65 (m, 2H), 0.38 – 0.30 (m, 2H), 0.25 – 0.18 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 629		
295		(M+H) ⁺ = 592	+	141
296		(M+H) ⁺ = 592	+++	141
297		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.48 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 8H), 7.30 (s, 2H), 4.40 – 4.35 (m, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 7H); (M+H) ⁺ = 653	–	49

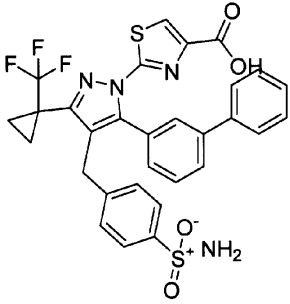
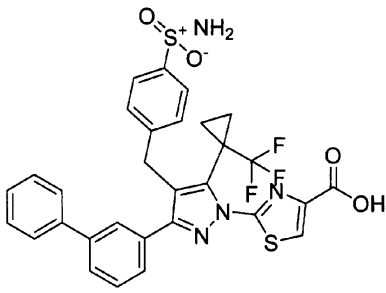
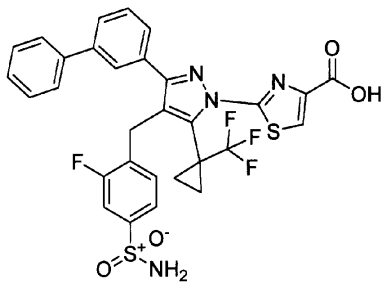
10

20

30

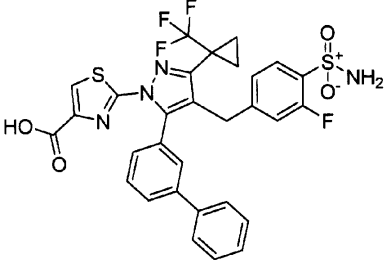
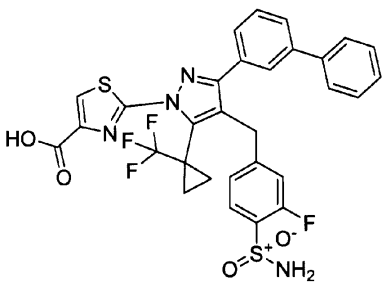
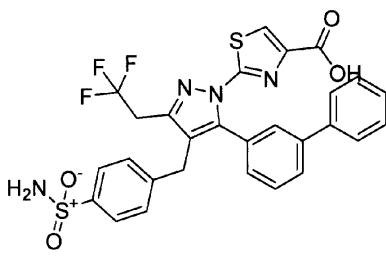
【0644】

【表 107】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
298		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.95 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 1.37 – 1.24 (m, 2H), 1.04 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 653	+	49
299		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.70 – 7.57 (m, 3H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 10H), 4.33 (s, 2H), 1.81 – 0.93 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 625	+	49
300		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 – 7.48 (m, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 8H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.73 – 1.10 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 643	++	49

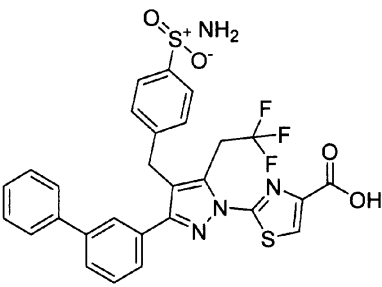
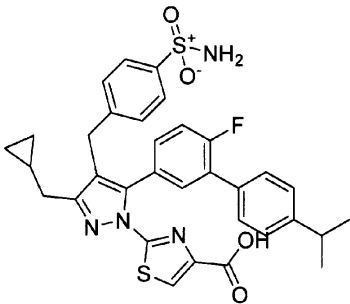
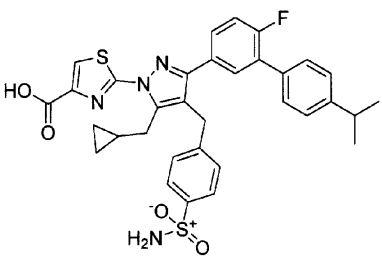
【0645】

【表 108】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
301		(M+H) ⁺ = 643	+	49
302		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 6H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 1.81 – 0.93 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 643	+	49
303		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.93 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 4H), 7.54 – 7.28 (m, 7H), 7.32 – 7.16 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.70 (q, J = 11.2 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 599	+	49

【0646】

【表 109】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
304		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 5H), 7.47 (td, J = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.23 (m, 9H), 4.66 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 599	++	49
305		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.88 (s, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 2.88 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.19 (s, sH), 1.18 (s, 3H), 0.92 (dddd, J = 11.8, 6.8, 5.6, 2.9 Hz, 1H), 0.44 – 0.31 (m, 2H), 0.15 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 631	+	145
306		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 10H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 – 1.04 (m, 1H), 0.35	+++	145

【0647】

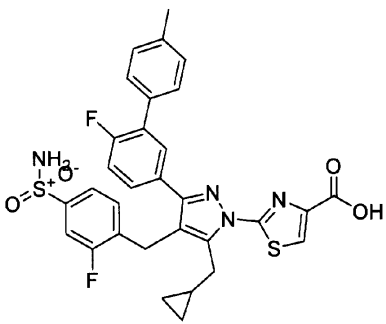
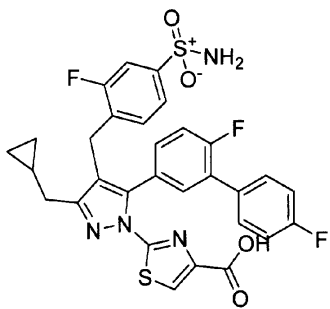
10

20

30

40

【表 1 1 0】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		- 0.26 (m, 2H), 0.23 - 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 631		
307		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 4H), 7.42 (s, 2H), 7.32 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.15 - 1.02 (m, 1H), 0.35 - 0.14 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 621	+++	145
308		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 5H), 7.44 - 7.14 (m, 7H), 3.84 (s, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 2H), 0.99 - 0.84 (m, 1H), 0.43 - 0.34 (m, 2H), 0.15 - 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+	145

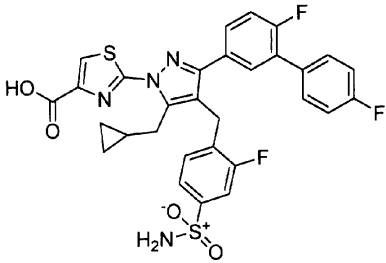
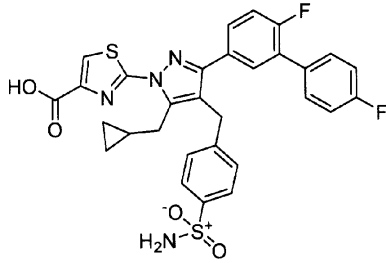
【 0 6 4 8 】

10

20

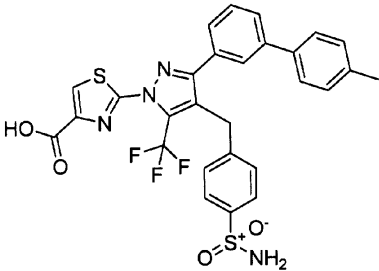
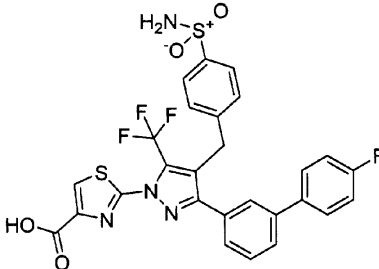
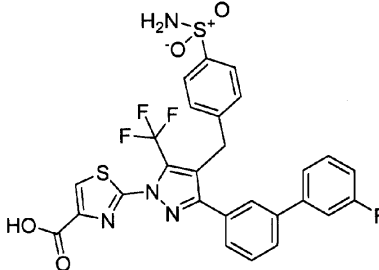
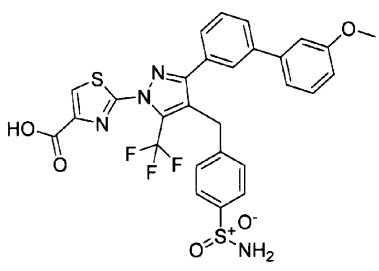
30

【表 1 1 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
309		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.4, 6.3, 2.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.39 (ddd, J = 8.9, 5.4, 1.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.26 (m, 2H), 0.29 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+++	145
310		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 7.32 – 7.19 (m, 6H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.19 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.24 (m, 2H), 0.27 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607	+++	145

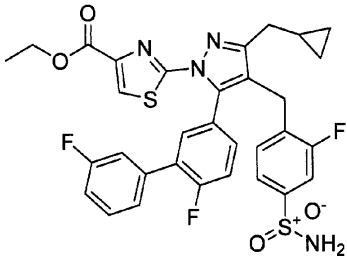
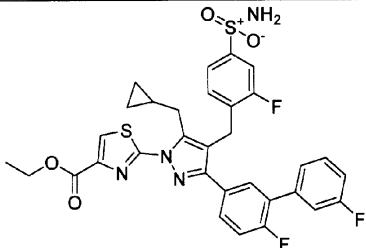
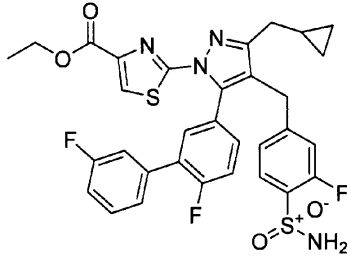
【 0 6 4 9 】

【表 1 1 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
311		(M+H) ⁺ = 599	+++	14, 18
312		(M+H) ⁺ = 603	+++	14, 18
313		(M+H) ⁺ = 603	+++	14, 18
314		(M+H) ⁺ = 615	+++	14, 18

【 0 6 5 0 】

【表 1 1 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
315		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 5H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.86 (m, 1H), 0.44 - 0.34 (m, 2H), 0.16 - 0.07 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 653	-	141
316		(M+H) ⁺ = 653	+	141
317		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (dddd, J = 9.0, 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.41	-	141

【 0 6 5 1】

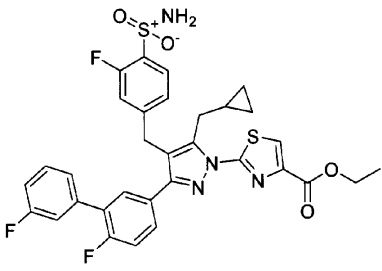
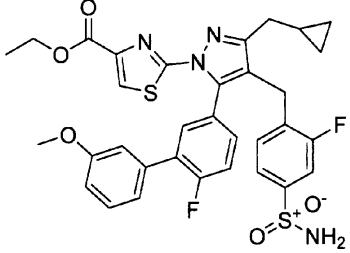
10

20

30

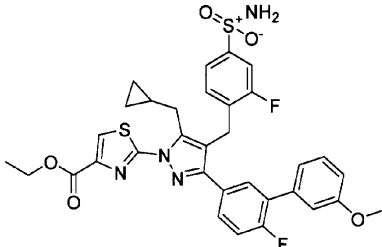
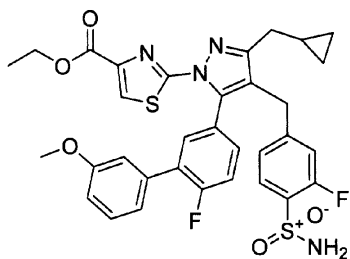
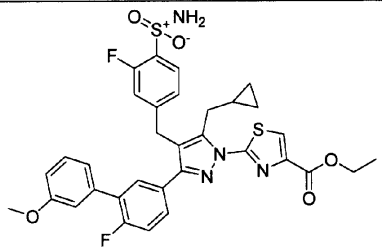
40

【表 1 1 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 – 0.87 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 653		
318		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (ddd, J = 8.4, 7.7, 6.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 – 0.96 (m, 1H), 0.37 – 0.19 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 653	–	141
319		(M+H) ⁺ = 665	–	141

【 0 6 5 2 】

【表 1 1 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
320		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 – 0.95 (m, 0H), 0.36 – 0.17 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 665	–	141
321		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 3H), 7.15 – 6.89 (m, 6H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 – 0.78 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 665	–	141
322		(M+H) ⁺ = 665	+	141

【0 6 5 3】

10

20

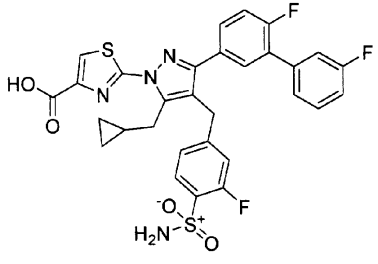
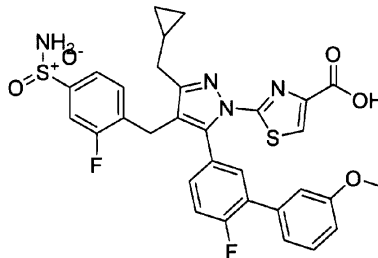
30

40

【表 1 1 6】

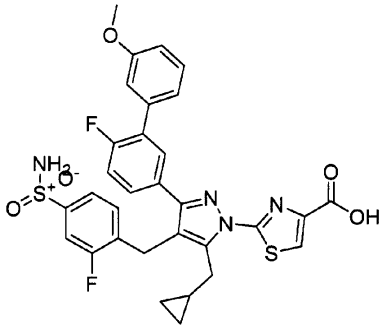
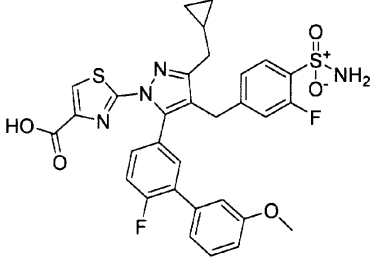
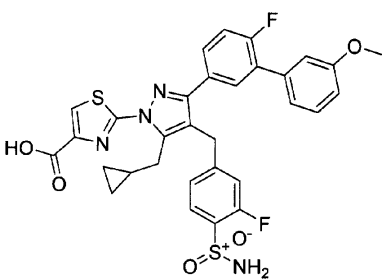
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
323		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.25 (m, 7H), 7.39 (s, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.00 – 0.85 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.07 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+	141
324		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.09 (m, 7H), 4.11 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.21 – 0.95 (m, 1H), 0.36 – 0.25 (m, 2H), 0.28 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+++	141
325		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.21 (dddd, J = 9.1, 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.00 – 0.85	+	141

【表 1 1 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625		
326		(M+H) ⁺ = 625	+++	141
327		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.23 (m, 5H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.92 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.06 – 0.78 (m, 1H), 0.43 – 0.32 (m, 2H), 0.17 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637	+	141

【 0 6 5 5 】

【表 1 1 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
328		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.20 – 0.98 (m, 1H), 0.35 – 0.26 (m, 2H), 0.29 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637	+++	141
329		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.43 – 7.26 (m, 3H), 7.15 – 6.97 (m, 4H), 6.92 (ddd, J = 8.3, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.92 (dddd, J = 14.8, 8.0, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.14 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637	+	141
330		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.86 (m, 4H), 4.16	+++	141

【 0 6 5 6 】

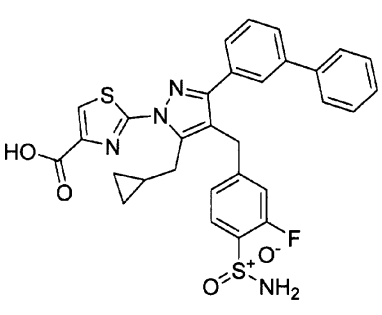
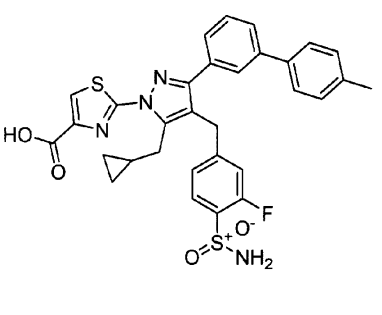
10

20

30

40

【表 1 1 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637		
331		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.56 – 7.29 (m, 6H), 7.19 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.23 – 1.07 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.31 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+++	141
332		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 4H), 7.58 (s, 2H), 7.57 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.23 – 1.01 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+++	141

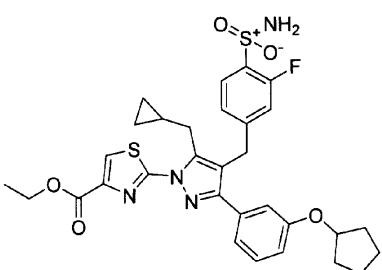
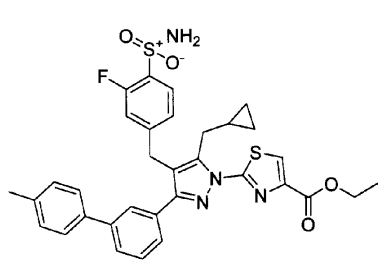
10

20

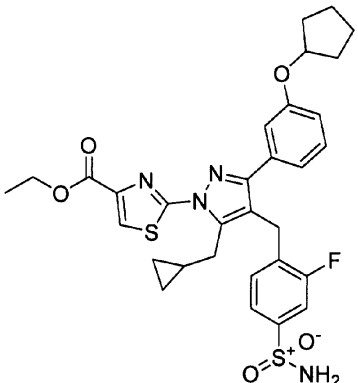
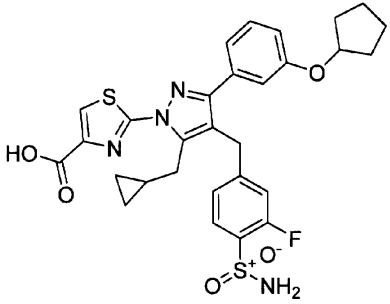
30

【 0 6 5 7 】

【表 1 2 0】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
333		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 4.58 (dq, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 – 1.04 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+	120
334		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 5H), 7.09 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 2H), 4.54 (dq, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.78 – 1.41 (m, 8H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 – 1.10 m, 1H), 0.35 – 0.25 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H);	–	141

【表 1 2 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(M+H) ⁺ = 607		
335		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.49-8.24 (m, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (ddd, J = 8.2, 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 4.57 (dq, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.92 - 1.40 (m, 8H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 - 0.93 (m, 1H), 0.39 - 0.26 (m, 2H), 0.24 - 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+	120
336		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 0H), 8.27 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 4.58 (tt, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.12 (d,	+++	120

【 0 6 5 9】

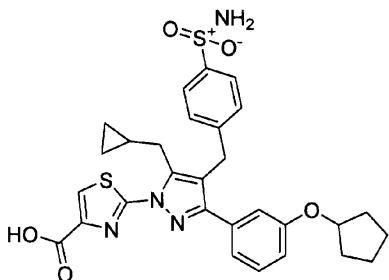
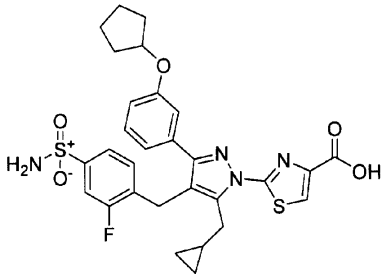
10

20

30

40

【表 1 2 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		J = 6.9 Hz, 2H), 1.78 – 1.46 (m, 8H), 1.23 – 0.93 (m, 1H), 0.35 – 0.14 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 597		
337		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 6H), 7.09 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 3H), 4.54 (dq, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.46 (m, 4H), 1.21 – 0.93 (m, 1H), 0.34 – 0.25 (m, 2H), 0.22 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 579	+++	120
338		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 4.56 (tt, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80 – 1.46 (m, 8H), 1.20 – 0.82 (m, 1H), 0.34 – 0.26 (m,	+++	120

【 0 6 6 0 】

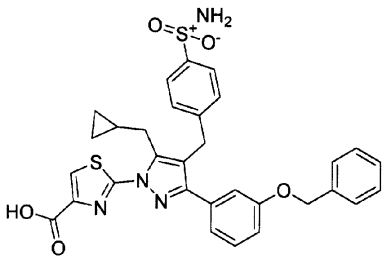
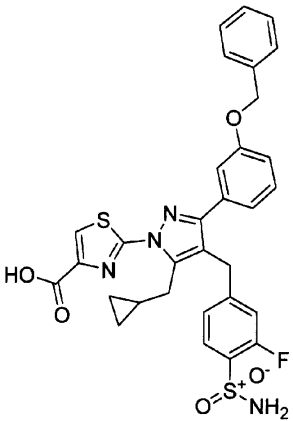
10

20

30

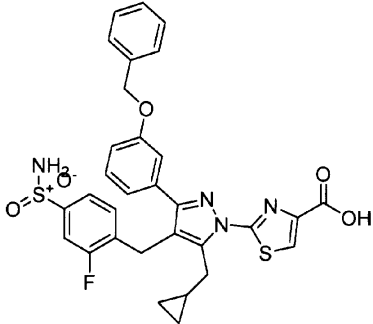
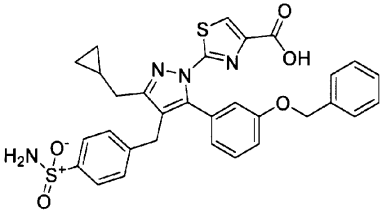
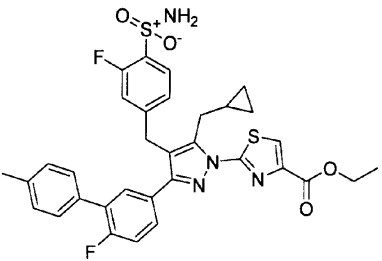
40

【表 1 2 3】

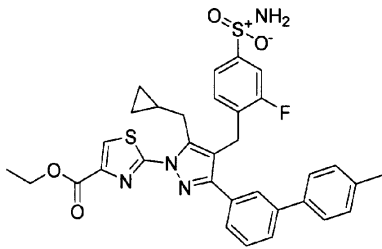
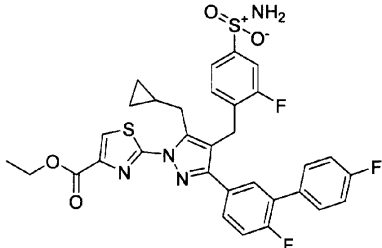
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 0.26 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597		
339		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.42 – 7.20 (m, 10H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.09 (ddtd, J = 13.0, 7.9, 6.9, 5.0 Hz, 1H), 0.35 – 0.25 (m, 2H), 0.22 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601	+++	120
340		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.42 – 7.24 (m, 6H), 7.16 – 7.05 (m, 3H), 7.00 (ddt, J = 8.3, 2.6, 1.2 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 – 0.98 (m, 1H), 0.35 – 0.24 (m, 2H), 0.25 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 619	+++	120

【 0 6 6 1 】

【表 1 2 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
341		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.24 (m, 8H), 7.16 – 6.96 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.18 – 0.96 (m, 1H), 0.34 – 0.25 (m, 2H), 0.22 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 619	+++	120
342		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.05 (m, 12H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.98 – 0.83 (m, 1H), 0.43 – 0.31 (m, 2H), 0.12 – 0.03 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601	+	120
343		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6	+	141

【表 1 2 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 - 1.00 (m, 1H), 0.37 - 0.26 (m, 2H), 0.23 (dt, J = 5.1, 2.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 649		
344		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.67 - 7.41 (m, 9H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 - 0.96 (m, 0H), 0.37 - 0.19 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 631	-	145
345		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 - 0.91 (m, 0H), 0.37 - 0.18 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 653	+	145

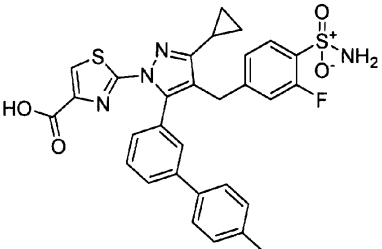
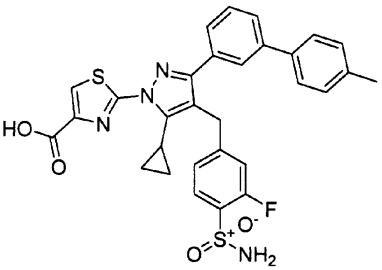
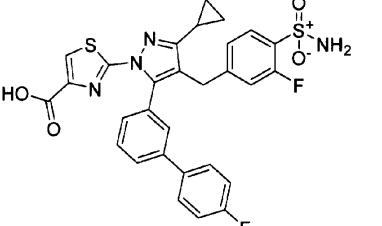
10

20

30

【0 6 6 3】

【表 1 2 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
346		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 5H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.30 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 3H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (tt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 0.85 (ddd, J = 6.9, 3.5, 1.6 Hz, 4H); (M+H) ⁺ = 589	+	112
347		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 – 7.41 (m, 7H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.70 – 0.61 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+++	112
348		(M+H) ⁺ = 593	+	112

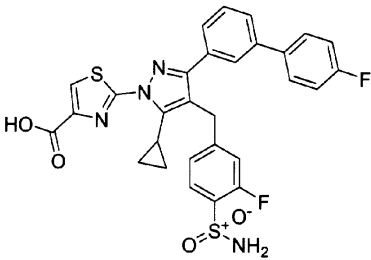
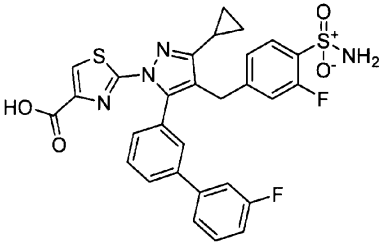
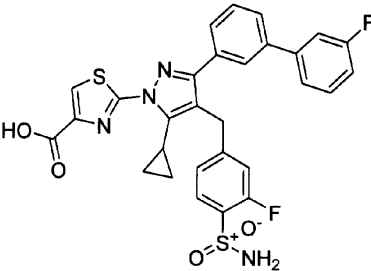
【 0 6 6 4】

10

20

30

【表 1 2 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
349		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.59 – 7.39 (m, 5H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.25 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 1.04 – 0.93 (m, 2H), 0.73 – 0.62 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 593	+++	112
350		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.20 – 7.02 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 1.76 (tt, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 593	+	112
351		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 3H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 7.26 – 7.04 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 2.24 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.04 – 0.91 (m, 2H), 0.72 – 0.61 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 593	+++	112

【0 6 6 5】

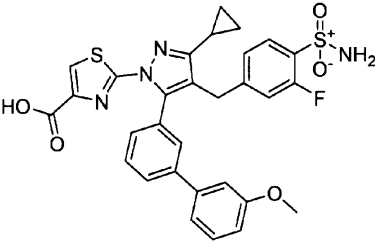
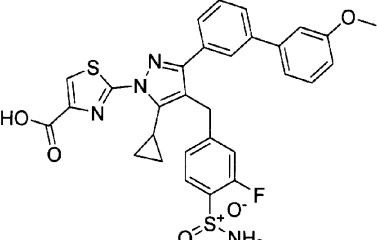
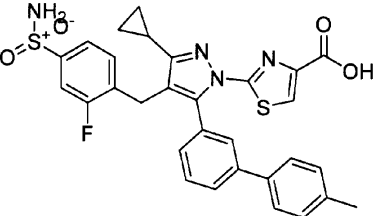
10

20

30

40

【表 1 2 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
352		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.48 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.03 (m, 4H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.29 (s, 9H), 1.75 (tt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 605	+	112
353		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 7.59 – 7.40 (m, 4H), 7.36 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.93 (dddd, J = 21.2, 8.3, 2.2, 0.9 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.24 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 2H), 0.71 – 0.58 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 605	+++	112
354		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 3H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 5H), 7.33 – 7.15 (m, 4H),	+	112

【 0 6 6 6 】

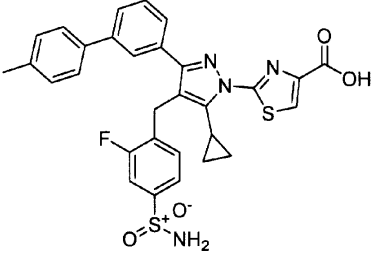
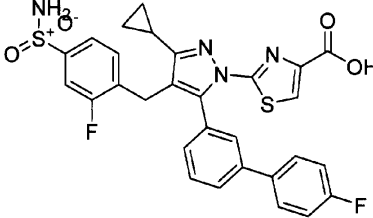
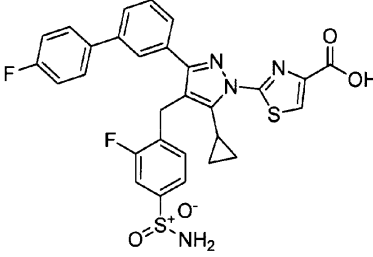
10

20

30

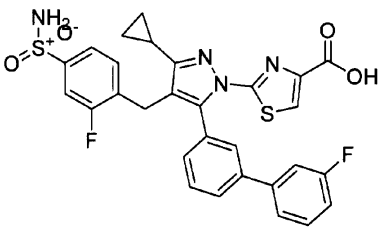
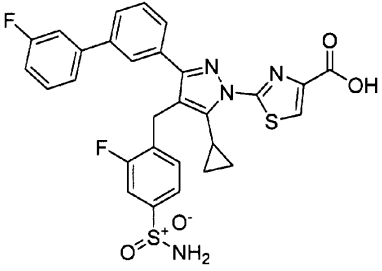
40

【表 1 2 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		3.90 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.76 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 589		
355		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 4H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.69 - 0.60 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+++	112
356		(M+H) ⁺ = 593	+	112
357		1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.21 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.02	+++	112

【0 6 6 7】

【表 1 3 0】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		- 0.91 (m, 2H), 0.71 - 0.60 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 593		
358		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 9.7, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.36 - 7.10 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 0.89 - 0.78 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 593	+	112
359		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.21 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 0.71 - 0.60 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 593	+++	112

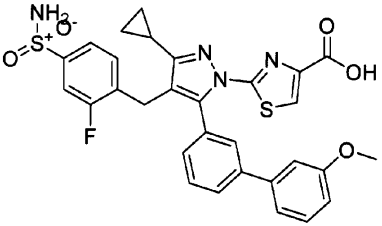
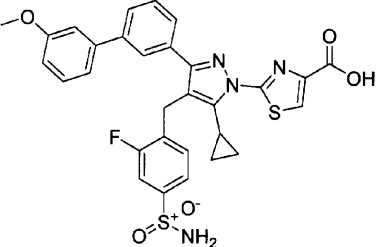
【 0 6 6 8】

10

20

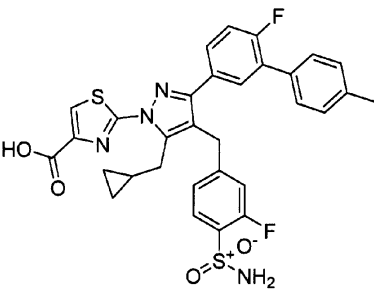
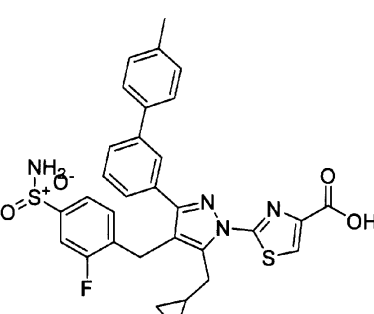
30

【表 1 3 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
360		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 0.89 – 0.79 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 605	+	112
361		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (dddd, J = 24.5, 8.3, 2.1, 0.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 2H), 0.70 – 0.57 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 605	+++	112

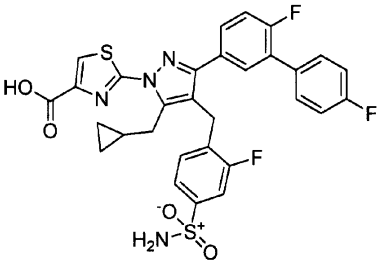
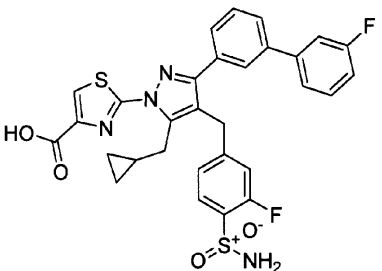
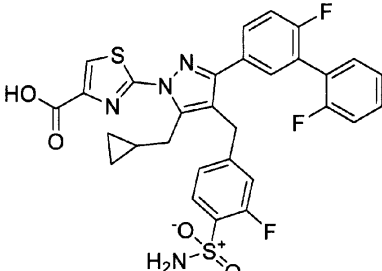
【 0 6 6 9 】

【表 1 3 2】

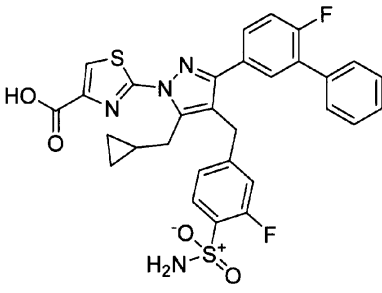
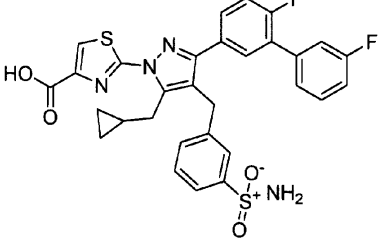
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
362		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.20 – 0.96 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.28 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 621	+++	145
363		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.61 – 7.42 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.12 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.18 – 1.01 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+++	145

【 0 6 7 0 】

【表 1 3 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
364		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.44 – 7.21 (m, 5H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 0H), 0.36 – 0.15 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 625	+++	145
365		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 2H), 1.23 – 1.06 (m, 1H), 0.37 – 0.17 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 607	+++	145
366		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.23 (m, 4H), 7.17 – 6.99 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz,	+++	145

【表 1 3 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 1.21 – 1.00 (m, 1H), 0.37 – 0.25 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625		
367		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 – 7.30 (m, 11H), 7.17 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 1.19 – 1.05 (m, 1H), 0.37 – 0.26 (m, 2H), 0.26 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607	+++	145
368		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 – 7.17 (m, 11H), 7.27 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 3H), 1.18 – 0.96 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.23 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607	+	145

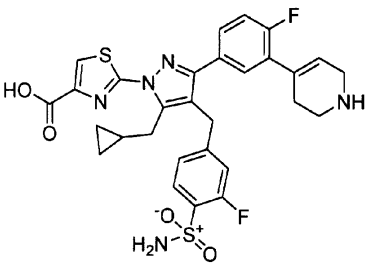
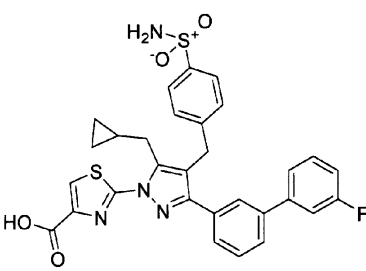
【 0 6 7 2 】

10

20

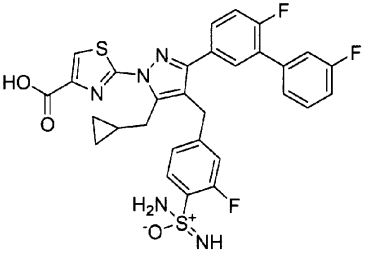
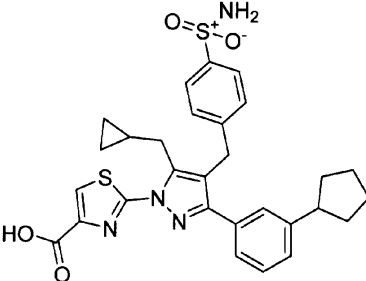
30

【表 1 3 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
369		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.93 – 5.87 (m, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 3H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 7.2, 5.8 Hz, 4H), 1.12 (dddd, J = 15.0, 10.0, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 612	+++	145
370		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 4H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 3H), 7.36 – 7.13 (m, 6H), 4.18 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.23 – 0.98 (m, 1H), 0.38 – 0.17 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 589	+++	141

【 0 6 7 3 】

【表 1 3 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
371		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (ddq, J = 7.3, 3.5, 2.3, 1.8 Hz, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.12 (m, 3H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 1.23 – 0.93 (m, 0H), 0.38 – 0.25 (m, 2H), 0.29 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 624	+++	141
372		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.36 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 7H), 4.09 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (tt, J = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.48 (m, 3H), 1.42 – 1.25 (m, 1H), 1.16 – 1.03 (m, 1H), 0.36 – 0.15 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 563	+++	146

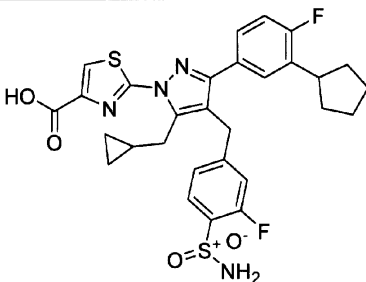
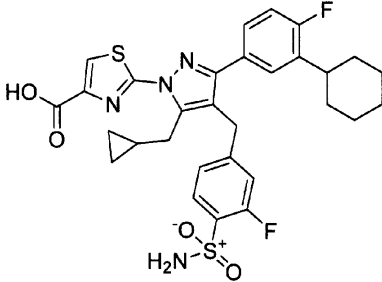
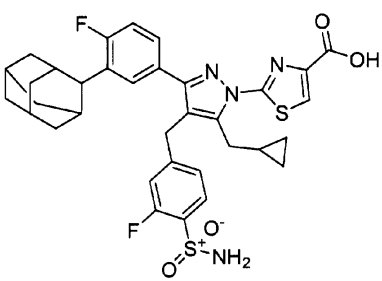
10

20

30

【 0 6 7 4 】

【表 1 3 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
373		(M+H) ⁺ = 599	+++	146
374		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.15 (s, 2H), 1.20 - 1.03 (m, 2H), 0.38 - 0.29 (m, 2H), 0.26 - 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 613	+++	146
375		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H),	++	146

【 0 6 7 5】

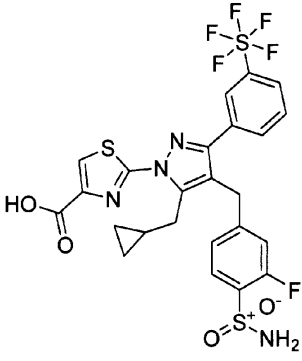
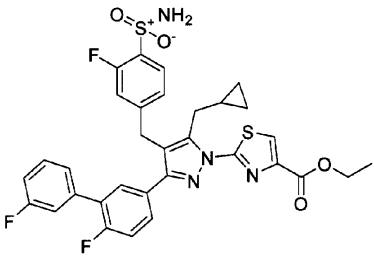
10

20

30

40

【表 1 3 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		3.16 – 3.09 (m, 3H), 2.07 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.69 – 1.64 (m, 3H), 1.52 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.18 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.24 (m, 2H), 0.25 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 665		
376		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 3H), 7.64 (td, J = 7.9, 5.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.18 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 – 1.00 (m, 1H), 0.39 – 0.25 (m, 2H), 0.29 – 0.18 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 639	+++	141
377		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.4, 7.7, 6.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.13 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz,	-	141

【 0 6 7 6 】

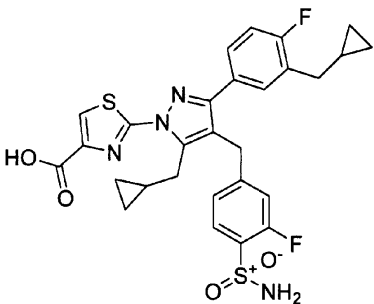
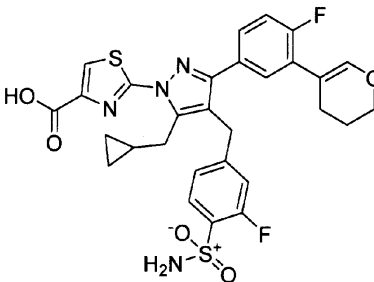
10

20

30

40

【表 1 3 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (td, J = 7.4, 5.6 Hz, 1H), 0.38 - 0.20 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 653		
378		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.81-5.66 (m, 1H), 5.00 - 4.87 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.24 - 1.05 (m, 1H), 0.38 - 0.26 (m, 2H), 0.29 - 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 585	+++	146
379		(M+H) ⁺ = 613	+++	145

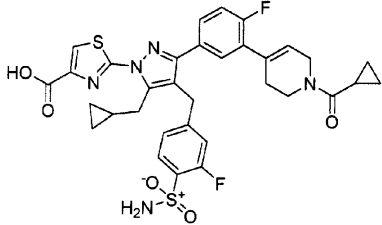
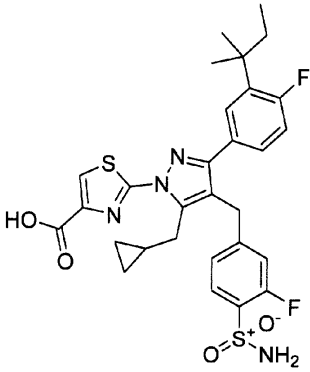
【 0 6 7 7 】

10

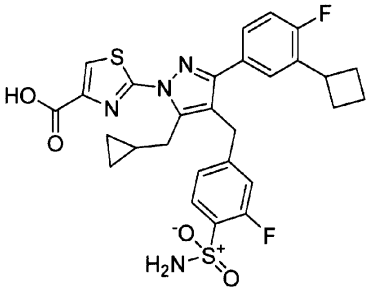
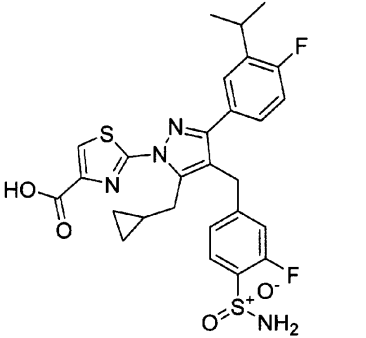
20

30

【表 1 4 0】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
380		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 2.11 – 1.75 (m, 1H), 1.22 – 1.05 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.72 (s, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.26 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 680	+++	145
381		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 1.48 (dp, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.37 – 1.18 (m, 1H), 1.17 – 1.00 (m, 1H), 0.89 –	+++	146

【表 1 4 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		0.77 (m, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.37 - 0.28 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601		
382		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 1.48 (dp, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.37 - 1.18 (m, 1H), 1.17 - 1.00 (m, 1H), 0.89 - 0.77 (m, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.37 - 0.28 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 585	+++	146
383		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H),	+++	146

【 0 6 7 9】

10

20

30

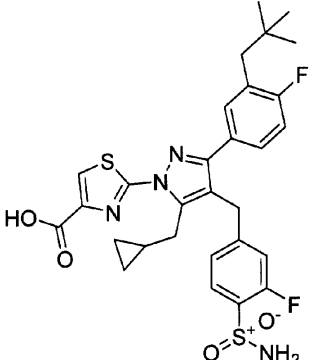
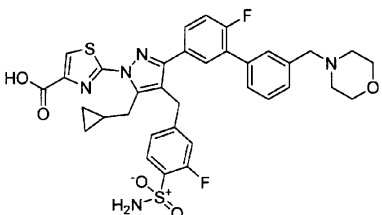
40

10

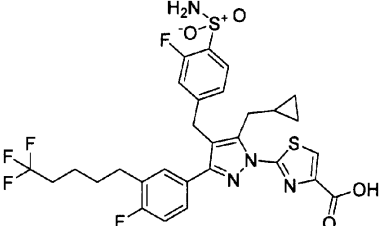
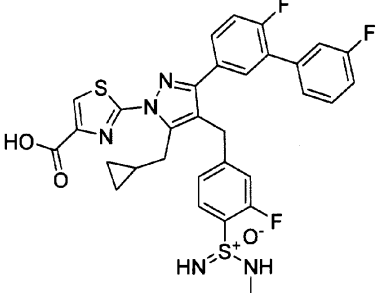
20

30

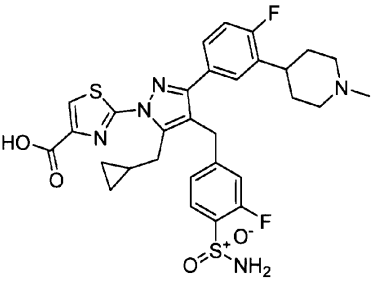
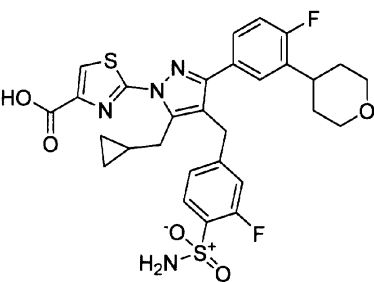
【表 1 4 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		Hz, 2H), 1.97 (tt, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 0.94 - 0.83 (m, 2H), 0.54 - 0.40 (m, 2H), 0.36 - 0.25 (m, 2H), 0.26 - 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 571		
386		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.11 (ddt, J = 10.3, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 0.80 - 0.75 (m, 9H), 0.36 - 0.25 (m, 2H), 0.27 - 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601	+++	146
387		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.16 (s,	+++	146

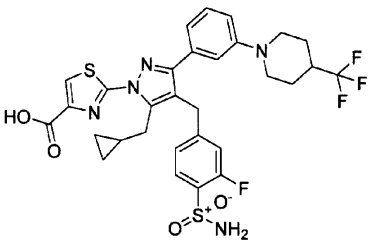
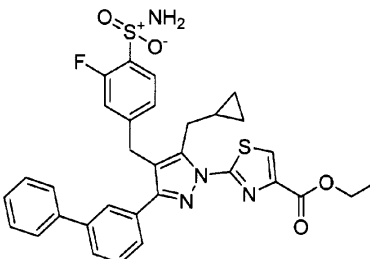
【表 1 4 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 3.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 1.22 – 1.04 (m, 1H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.26 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 706		
388		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.43 (ddd, J = 10.1, 5.8, 2.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 1.65 – 1.39 (m, 5H), 1.25 – 1.05 (m, 1H), 0.40 – 0.30 (m, 2H), 0.26 – 0.18 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 655	+++	146
389		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (ddt, J = 10.3, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.17 (d,	++	141

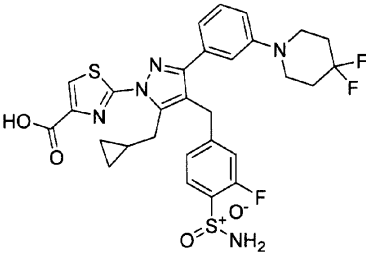
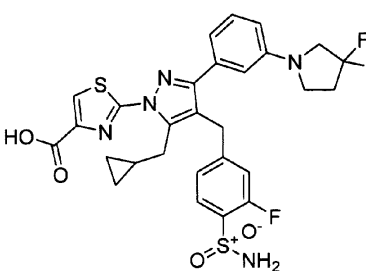
【表 1 4 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.21 – 1.06 (m, 1H), 0.38 – 0.26 (m, 2H), 0.28 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 638		
390		(M+H) ⁺ = 628	+++	146
391		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.45 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (dt, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 3.39 (td, J = 11.2, 3.5 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.98 (tt, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 1.50 (td, J = 11.4, 10.3, 4.0 Hz, 4H), 1.25 – 1.00 (m, 1H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.30 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 615	+++	146

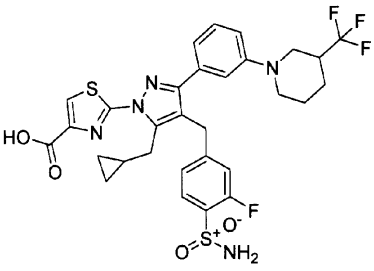
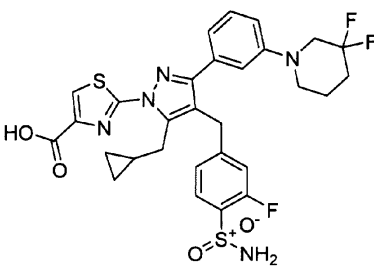
【表 1 4 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
392		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.24 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 6.85 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.48 – 3.3 (m, 1H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.27 (m, 2H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.45 (qd, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.36 – 0.28 (m, 2H), 0.23 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 664	+++	145
393		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.68 – 7.54 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.55 – 7.30 (m, 6H), 7.21 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.18 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 – 1.08 (m, 1H), 0.39 – 0.28 (m, 2H)	–	141

【表 1 4 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 0.32 - 0.21 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 617		
394		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 6H), 1.95 (tt, J = 14.1, 5.7 Hz, 4H), 1.23 - 1.00 (m, 1H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 632	+++	141
395		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.50 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.59 (t, J = 13.3 Hz,	+	141

【表 1 4 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 3.4 – 3.29 (m, 2H), 2.31 – 2.29 (m, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.21 – 1.02 (m, 1H), 0.38 – 0.26 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 618		
396		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.90 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 12.1, 11.0 Hz, 1H), 2.62 – 2.49 (m, 3H), 2.01 – 1.75 (m, 0H), 1.69 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.57 – 1.32 (m, 3H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 664	+++	141
397		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.24 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.18 – 6.94 (m, 4H), 6.89 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.37 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.19	+++	141

【 0 6 8 6 】

10

20

30

40

【表 1 4 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		- 3.08 (m, 2H), 3.00 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.98 (tt, J = 13.8, 6.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 0.37 - 0.25 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 632		
398		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (tt, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 0.70 (dq, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 0.54 - 0.42 (m, 1H), 0.37 - 0.09 (m, 5H); (M+H) ⁺ = 651	+++	141
399		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.48 (tt, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 1.01 -	+	141

10

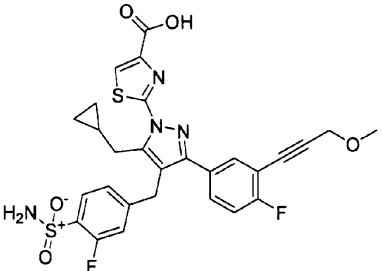
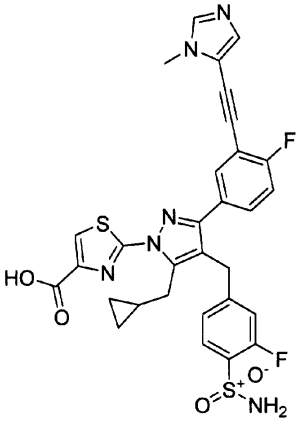
20

30

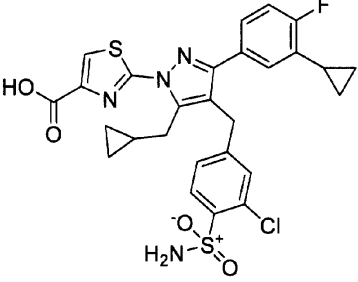
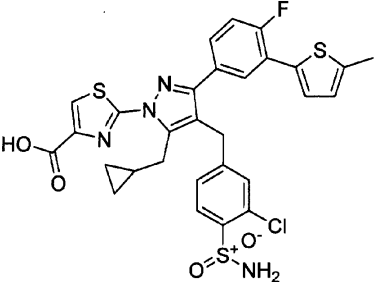
【表 1 5 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		4.9, 1.9 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 569		
402		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 – 7.44 (m, 6H), 7.27 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.18 – 0.96 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 611	+++	145
403		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.17 (m,	+++	145

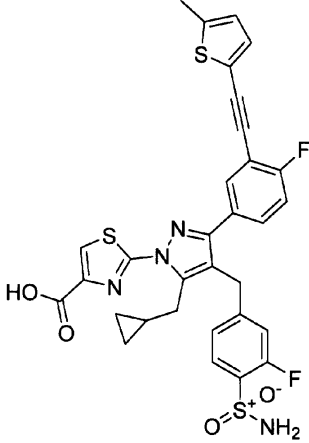
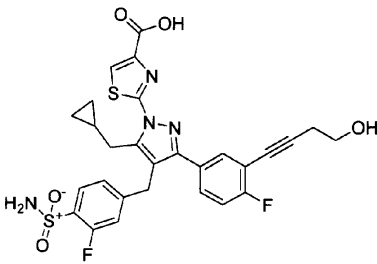
【表 1 5 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H); (M+H) ⁺ = 637		
404		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.33 – 0.83 (m, 0H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 599	+++	145
405		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.67 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.26 – 0.96 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H);	+++	145

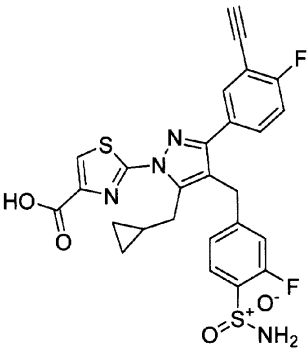
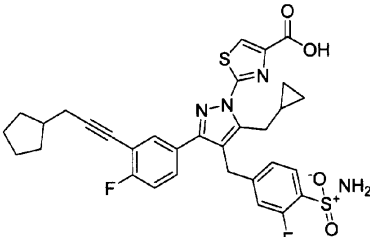
【表 1 5 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(M+H) ⁺ = 635		
406		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.97 (tt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 2H), 0.96 – 0.83 (m, 2H), 0.54 – 0.40 (m, 2H), 0.37 – 0.26 (m, 2H), 0.26 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 588	+++	146
407		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 6H), 7.35 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.82 (dt, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.20 – 0.98 (m, 1H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.28	+++	145

【表 1 5 4】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		- 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 644		
408		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 651	+++	145
409		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.52 (ddd, J = 8.7, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.13 (s,	+++	145

【表 1 5 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 3.57 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.11 (dddd, J = 15.0, 10.0, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 599		
410		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.18 – 1.04 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 556	+++	145
411		(M+H) ⁺ = 637	+++	145

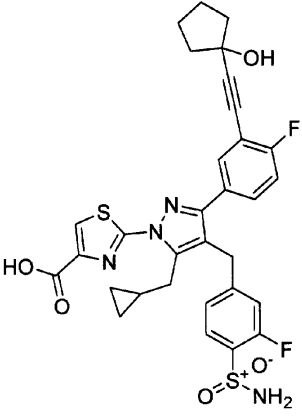
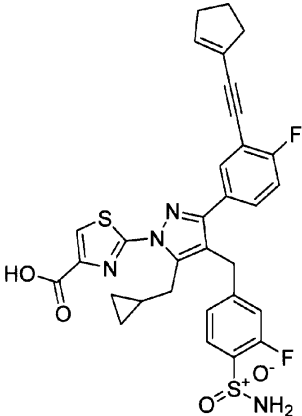
10

20

30

【 0 6 9 3】

【表 1 5 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
412		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.68 – 7.51 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 9.4, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 2H), 1.96 – 1.79 (m, 4H), 1.79 – 1.59 (m, 4H), 1.10 (s, 1H), 0.36 – 0.15 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 639	+++	145
413		(M+H) ⁺ = 641	+++	145

【 0 6 9 4 】

10

20

30

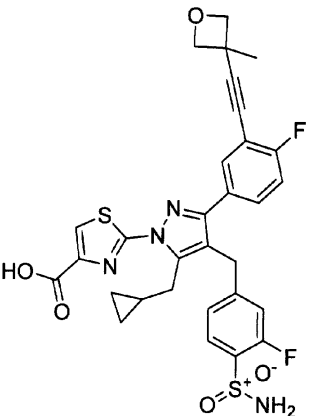
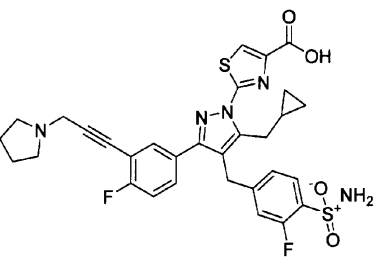
【 0 6 9 5 】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
414		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.39 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.81 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 629	+++	145
415		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.74 – 7.53 (m, 4H), 7.39 – 7.26 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 2H), 4.62 – 4.55 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 1H), 0.37 – 0.25 (m, 2H), 0.25 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 627	+++	145

20

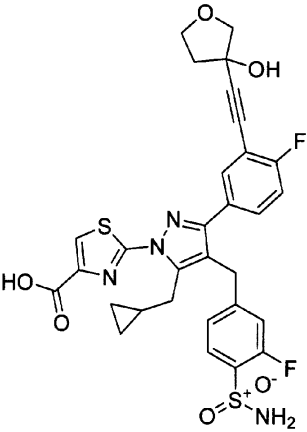
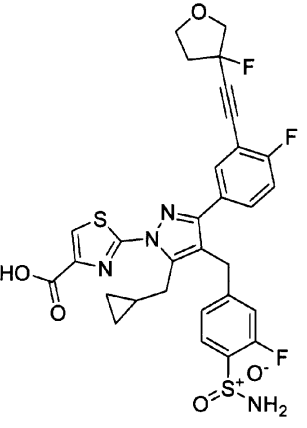
30

【表 1 5 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
416		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 3H), 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+++	145
417		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.20 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 – 7.55 (m, 5H), 7.40 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.96 (s, 4H), 1.23 – 1.00 (m, 0H), 0.39 – 0.29 (m, 2H), 0.26 – 0.18 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 638	+++	145

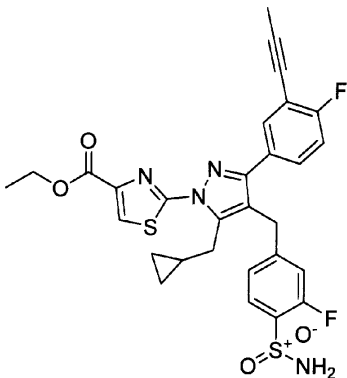
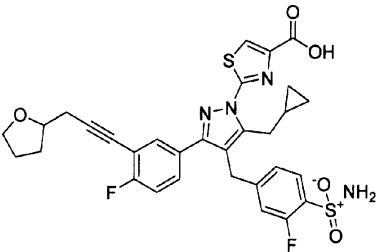
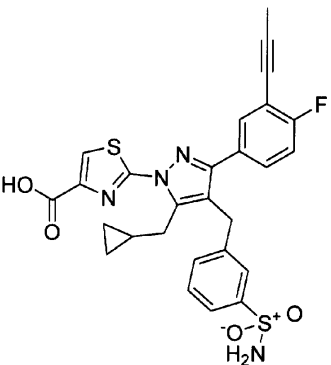
【 0 6 9 6 】

【表 1 5 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
418		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.57 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 2H), 0.98 (s, 1H), 0.57 (s, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 641	+++	145
419		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.37 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 3H), 4.00 – 3.85 (m, 3H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.61 – 2.33 (m, 13H), 1.12 (dddd, J = 13.0, 8.0, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 0.38 – 0.17 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 643	+++	145

【 0 6 9 7 】

【表 160】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
420		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 3H), 7.51 (ddd, J = 8.6, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597	+	145
421		(M+H) ⁺ = 639	+++	145
422		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 – 7.38 (m, 5H), 7.34 – 7.21 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.17 – 1.03 (m, 1H), 0.36 – 0.25 (m, 2H), 0.25 – 0.14 (m, 2H);	+++	145

【0698】

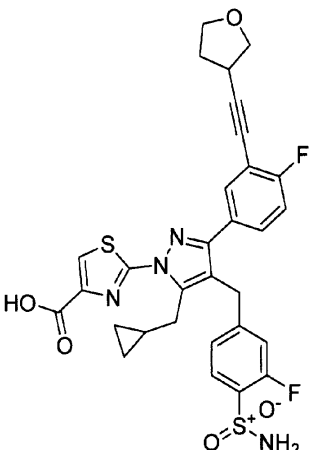
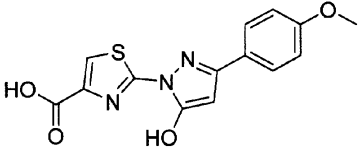
10

20

30

40

【表 1 6 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(M+H) ⁺ = 551		
423		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 4H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 6H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (dddd, J = 12.1, 8.5, 7.4, 6.0 Hz, 1H), 1.92 (ddt, J = 12.1, 7.8, 6.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); M+H) ⁺ = 625	+++	145
424		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 12.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 3.81 (s, 3H); (M+H) ⁺ = 318	–	147

【 0 6 9 9 】

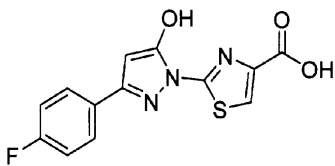
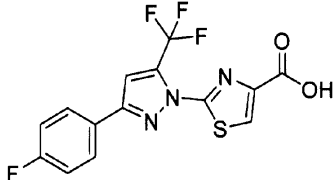
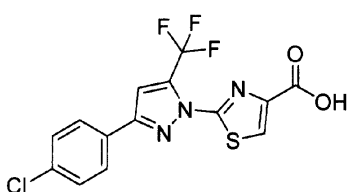
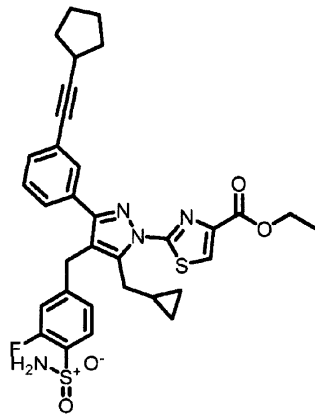
10

20

30

40

【表 162】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
425		(M+H) ⁺ = 306	-	147
426		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 6.09 – 7.99 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 358	+	150
427		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 4H), 7.63 – 7.52 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 374	+	150
428		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 4H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.82 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.75 – 1.47 (m, 6H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.26 (d, J	-	145

【0700】

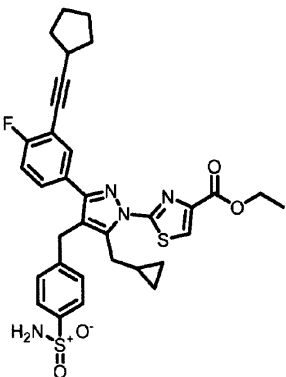
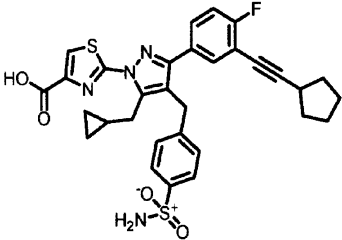
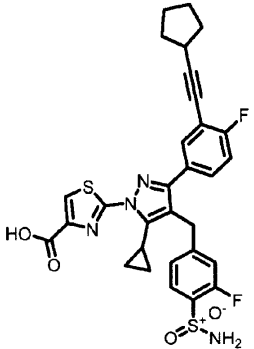
10

20

30

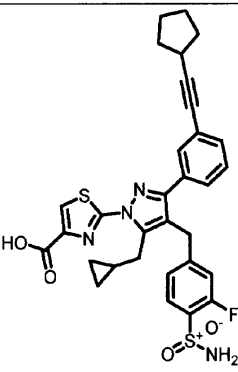
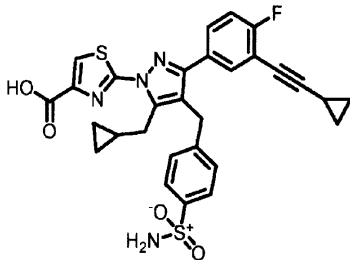
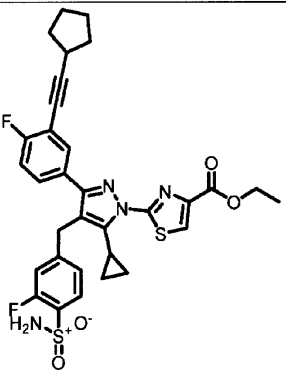
40

【表 1 6 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		= 19.9 Hz, 1H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.28 – 0.19 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 633		
429		(M+H) ⁺ = 633	+	145
430		(M+H) ⁺ = 605	+++	145
431		(M+H) ⁺ = 609	+++	145

【 0 7 0 1】

【表 164】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
432		(M+H) ⁺ = 605	+++	145
433		(M+H) ⁺ = 577	+++	145
434		(M+H) ⁺ = 637	+	145

【0702】

10

20

30

【表 1 6 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
435		(M+H) ⁺ = 605	+	145
436		(M+H) ⁺ = 641	+++	145
437		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 9.4, 8.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.11 (dddd, J = 15.0, 10.0, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 2H), 0.37	+++	145

【 0 7 0 3 】

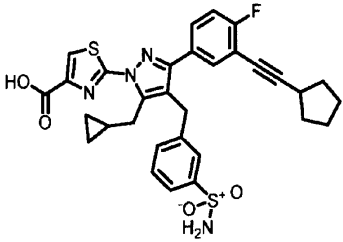
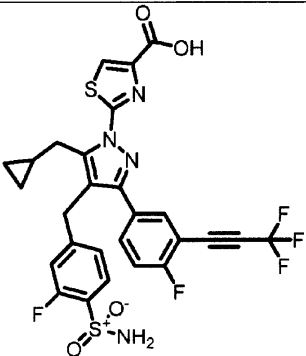
10

20

30

40

【表 1 6 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		- 0.28 (m, 2H), 0.27 - 0.16 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 609		
438		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.32 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.49 (m, 8H), 1.10 (tdd, J = 12.0, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), 0.23 - 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 605	++	145
439		(M+H) ⁺ = 641	++	145

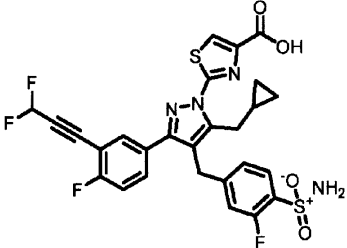
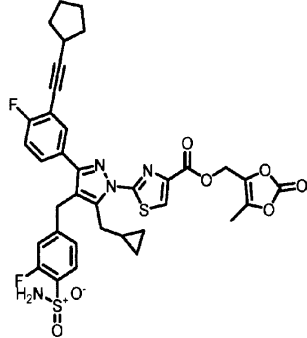
【 0 7 0 4】

10

20

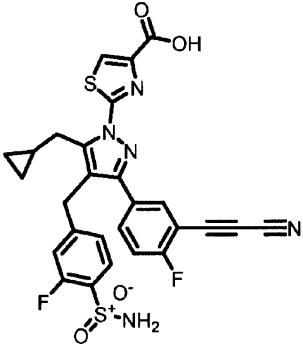
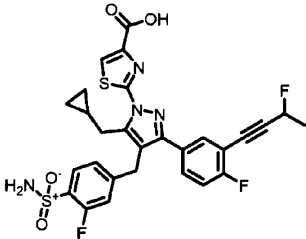
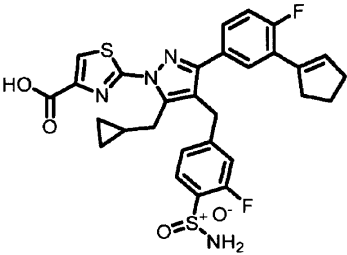
30

【表 1 6 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
440		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.7, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.18 – 1.02 (m, 1H), 0.36 – 0.28 (m, 2H), 0.24 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 606	+++	145
441		¹ H NMR (400 MHz、クロ ロホルム-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.6, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 7.08 – 6.90 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.54 (m, 7H), 1.17 – 1.02 (m, 1H), 0.47 – 0.39 (m, 2H), 0.28 – 0.22 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 735	-	145

【 0 7 0 5】

【表 1 6 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
442		(M+H) ⁺ = 580	+++	145
443		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.34 - 12.89 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.36 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 - 6.96 (m, 2H), 5.77-5.53 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.60 (dd, J = 23.0, 6.5 Hz, 3H), 1.12 (tq, J = 9.8, 3.4, 2.4 Hz, 1H), 0.38 - 0.28 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601	+++	145
444		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 3H), 6.25 (p, J = 2.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 4H), 1.85 (p, J = 7.6	+++	145

【 0 7 0 6 】

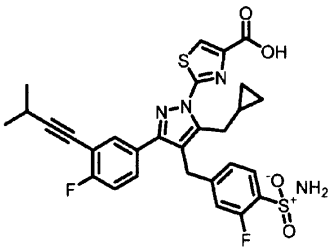
10

20

30

40

【表 1 6 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		Hz, 2H), 1.12 (tdd, J = 11.3, 6.4, 2.0 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597		
445		¹ H NMR (400 MHz , DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.82 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.12 (tq, J = 9.9, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597	+++	145

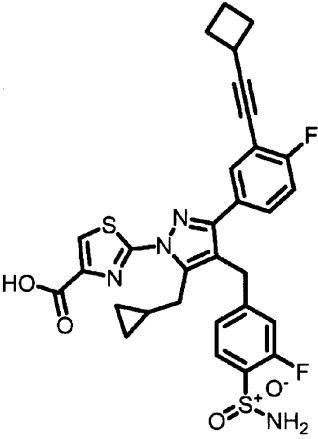
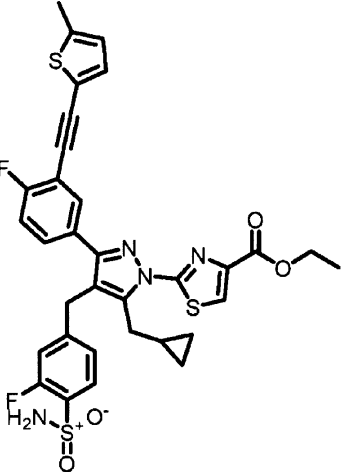
10

20

【 0 7 0 7 】

30

【表 170】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
446		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.36 – 3.23 (m, 1H), 3.15 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 2H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 609	+++	145
447		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.51 (m, 4H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.40 – 0.29 (m, 2H), 0.27 – 0.19 (m, 2H);	-	145

【0708】

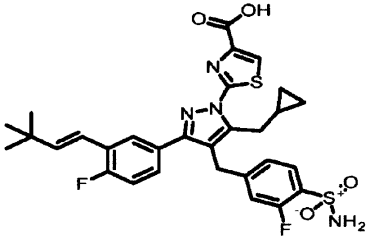
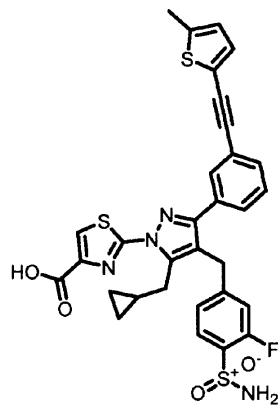
10

20

30

40

【表 171】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(M+H) ⁺ = 679		
448		(M+H) ⁺ = 613	+++	145
449		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 4H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3.6, 1.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 – 2.44 (m, 3H), 1.13 (dq, J = 14.8, 7.2, 5.0 Hz, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.26 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 633	+++	145

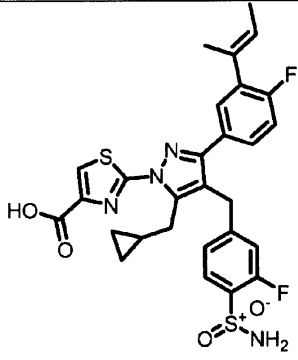
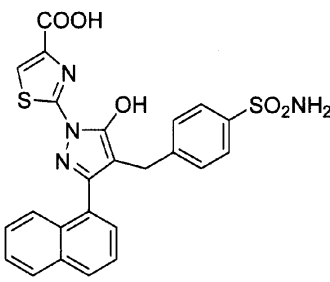
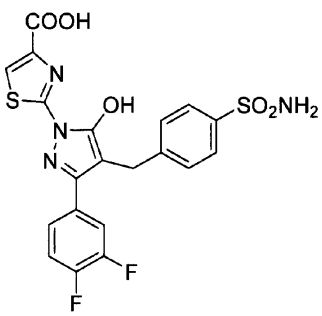
【0709】

10

20

30

【表 172】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
450		(M+H) ⁺ = 585	+++	145
451		2-(5-ヒドロキシ-3-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J = 1.6 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 8Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8Hz) 7.63 - 7.51 (m, 6H), 7.12 (d, 1H, J = 8Hz), 3.69 (s, 2H); MS (ES)506.9(M+H) ⁺ LCMS RT=0.88分。	+	実施例 69
452		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 4H), 3.99 (s, 2H);	++	実施例 70

【0710】

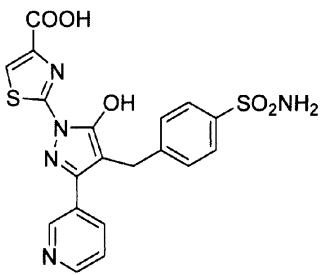
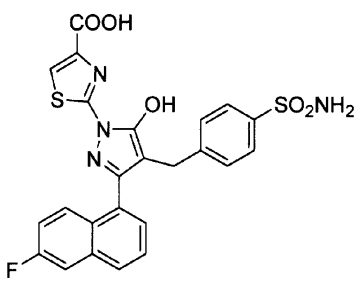
10

20

30

40

【表 173】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		MS (ES)492.9(M+H) ⁺ LCMS RT=0.88分。		
453		2-(5-ヒドロキシ-3-(ピリジン-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸, TFA:VU0657478(PC-6-098); MS (ES)457.9(M+H) ⁺ LCMS RT=0.30分。	+	実施例 71
454		2-(3-(6-フルオロナフタレン-1-(57%)イル)-5-ヒドロキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ 8.20 (m, 2H), 7.88 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.70 - 7.55 (m, 5H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 8Hz), 3.69 (s, 2H); MS (ES)524.9(M+H) ⁺ LCMS RT=0.94分。	+	実施例 72

【0711】

10

20

30

【表 174】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
455		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-メトキシ-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); MS (ES) 506.9 (M+H) ⁺ LCMS RT=0.89分。	++	実施例 73
456		2-(3-(6-フルオロ-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 565.0 (M+H) ⁺ LCMS RT=1.08分。	+++	実施例 85
457		2-(3-(3'-クロロ-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 568.9 (M+H) ⁺ LCMS RT=1.16分。	+++	実施例 86

10

20

30

【0712】

【表 175】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
458		2-(3-(3',6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 552.9 (M+H) ⁺ LCMS RT=1.12分。	+++	実施例 87
459		2-(3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ 8.24 (m, 2H), 7.78 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.27 (d, 6H, J = 8 Hz); MS (ES) 499.0 (M+H) ⁺ LCMS RT=1.07分。	+++	実施例 74
460		2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ 8.55 (m, 2H), 8.25 (d, 2H, J = 4	+++	実施例 75

10

20

30

【 0 7 1 4 】

【表 177】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
463		2-(4-(4-スルファモイル ベンジル)-3-(3-((テトラ ヒドロフラン-2-イル)メト キシ)フェニル)-1H-ピラ ゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 540.9 (M+H) ⁺ LCMS RT=0.76分。	+++	実施例 78
464		2-(3-(3-フェノキシフェニ ル)-4-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 532.9 (M+H) ⁺ LCMS RT=0.98分。	+++	実施例 79
465		2-(3-(3-(ピリジン-3-イル メトキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸,TFA MS (ES) 548.0 (M+H) ⁺ LCMS RT=0.68分。	+++	実施例 80

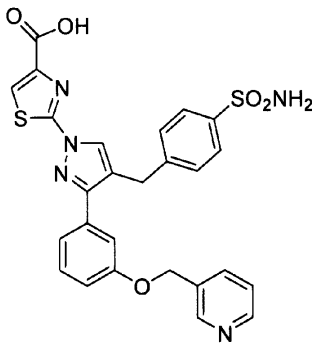
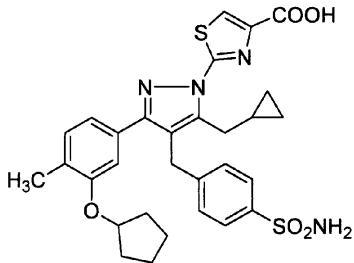
【0715】

10

20

30

【表 178】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
466		2-(3-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸TFA; MS (ES) 547.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT=0.68分。	+++	実施例 81
467		2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸の合成; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.12 – 7.07 (m, 5H), 6.95 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.63 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.40 – 1.29 (m, 8H), 0.91 (m, 1H), 0.11 (m, 2H), 0.014 (m, 2H); MS (ES) 593.4 (M+H) ⁺ , LCMS RT=0.81分。	+++	実施例 120

【0716】

10

20

30

【表 179】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
468		2-(3-(5-(シクロペンチル オキシ)-2-フルオロフェ ニル)-5-(シクロプロピル メチル)-4-(4-スルファモ イルベンジル)-1H-ピラ ゾール-1-イル)チアゾー ル-4-カルボ ン酸; ¹H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.02 – 6.93 (m, 5H), 6.73 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.59 – 1.54 (m, 2H), 1.52 – 1.32 (m, 6H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H), 0.010 (m, 2H); MS (ES) 597.4 (M+H)⁺, LCMS RT=067 分。	++	実施例 120と同 様
469		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(4-フルオロ -3-((テトラヒドロフラン -2-イル)メトキシ)フェニ ル)-4-(3-フルオロ-4-ス ルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸; ¹H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.05 – 6.82 (m, 5H), 3.93 (s, 2H), 3.87 – 3.43	+++	実施例 121

【表 180】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(m, 6H), 2.93 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.013 (m, 2H)0.010 (m, 2H); MS (ES) 630.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT=1.10 分。		
470		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 3H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.52 - 3.50 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H)0.010 (m, 2H); MS (ES) 552.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT=1.12 分。	+++	実施例 122

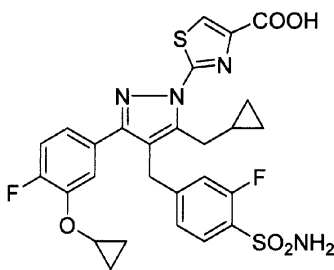
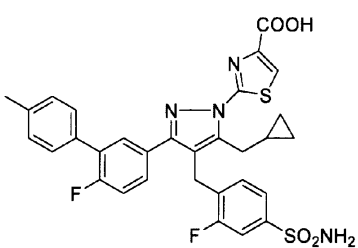
10

20

30

【0718】

【表 181】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
471		2-(3-(3-シクロプロポキシ-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.05 – 6.85 (m, 5H), 3.92 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H) 0.010 (m, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT=1.12分。	+++	実施例 123
472		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(2-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.59 – 7.35 (m, 11H), 7.17 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.033 (m, 2H) 0.021 (m, 2H); MS (ES) 621.4 (M+H) ⁺ , LCMS		実施例 124

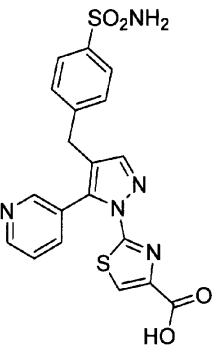
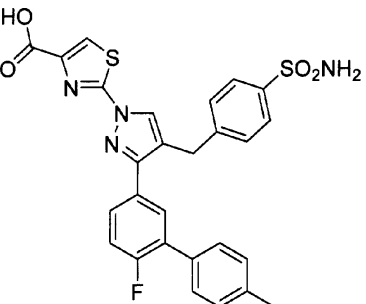
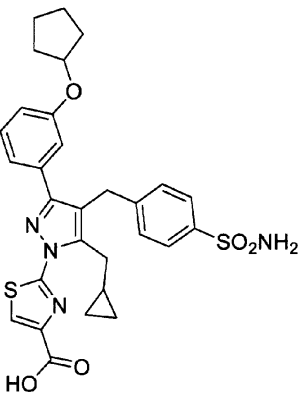
【 0 7 2 0 】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		RT=0.79分。		
473		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 694.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT=1.20分。	+++	実施例 125
474		2-(5-(ナフタレン-2-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91-8.03 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.32 (s, 2H), 4.25 (s, 2H); MS (ES) 491 (M+H) ⁺ LCMS RT 1.04分。	+++	実施例 82

20

30

【表 183】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
475		2-(5-(ピリジン-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 442 (M+H) ⁺ LCMS RT 0.64分。	++	実施例 83
476		2-(3-(6-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.27 (d, J = 9.24 Hz, 2H), 7.76 - 7.78 (m, 4H), 7.29 - 7.46 (m, 8H), 4.2 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ES) 549 (M+H) ⁺ LCMS RT 1.27分。	+++	実施例 84
477		2-(3-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.02		実施例 126

【0721】

10

20

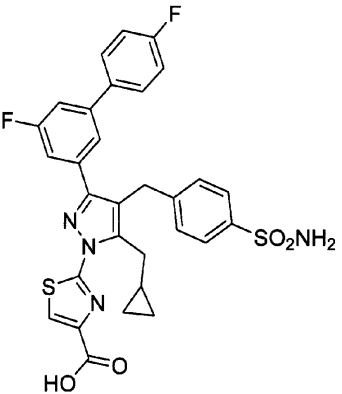
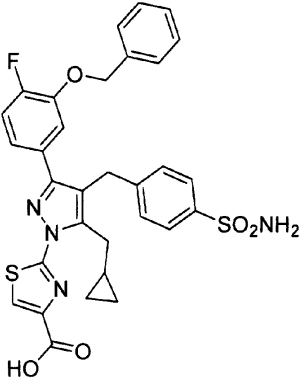
30

40

【 0 7 2 2 】

30

【表 185】

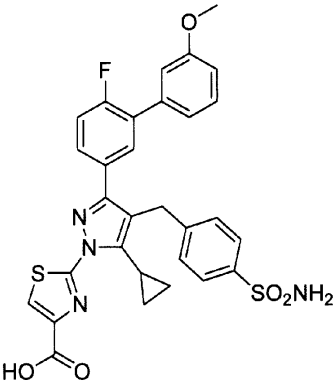
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
479		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4',5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 607 (M+H) ⁺ LCMS RT 1.35分。	+++	実施例 144
480		2-(3-(3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 8H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 7.08 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.95 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.11 - 1.15 (m, 1H), 0.42 (d, J = 7 Hz, 2H), 0.21 (d, J = 5.24 Hz, 2H); MS (ES) 619 (M+H) ⁺ LCMS RT=1.28分。	+++	実施例 127

【0723】

【表 186】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
481		2-(5-(シクロプロピルメチル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.8 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.21 – 7.40 (m, 5H), 7.01 – 7.06 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.09 – 1.15 (m, 1H), 0.42 (d, J = 8 Hz, 2H), 0.21 (d, J = 5 Hz, 2H), MS (ES) 655 (M+H) ⁺ LCMS RT=1.38分 (2分方法で)	+++	実施例 128
482		2-(5-シクロプロピル-3-(4',6'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD): δ 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.57 – 7.63 (m, 1H), 7.5 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.29 – 7.42 (m, 4H), 7.12 – 7.25 (m, 4H), 4.25 (s,	+++	実施例 112

【表 187】

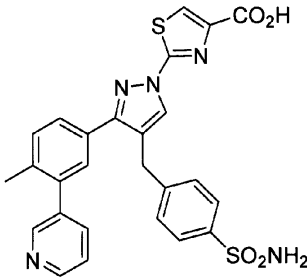
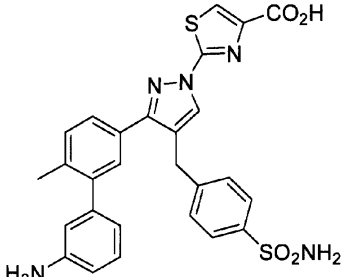
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		2H), 2.32 - 2.41 (m, 1H), 1.15 (d, J = 12 Hz, 2H), 0.7 (d, J = 9 Hz, 2H); (ES) 593 (M+H) ⁺ LCMS RT=1.28 分 (2 分 方法 で)。		
483		2-(5-シクロプロピル -3-(6-フルオロ-3'-メト キシ-[1,1'-ビフェニ ル]-3-イル)-4-(4-スル ファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.55 - 7.59 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 4H), 7.17 (t, J = 18.84 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 6.91 - 6.94 (dd, J = 2, 2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.04 (s, Broad, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.23 - 2.27 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7 Hz, 2H), 0.73 (d, J = 5 Hz, 2H), MS (ES) 605 (M+H)⁺ LCMS RT=1.25分(2分方 法で)。	+++	実施例 113

【0725】

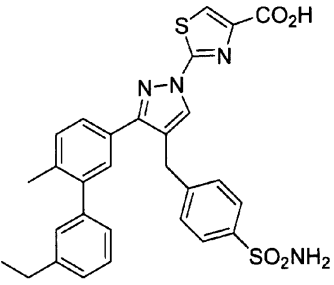
【表 188】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
484		2-(5-シクロプロピル -3-(6-フルオロ-4'-メチ ル-[1,1'-ビフェニル]-3- イル)-4-(4-スルファモイ ルベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8. Hz, 2H), 7.5 (dd, J ₁ =2;J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 1H)、7.22 - 7.32 (m, 7H), 7.13 (t, J = 19 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17 - 2.23 (m, 1H), 1.07 (d, J = 8 Hz, 2H)、0.68 (d, J = 5. Hz, 2H), MS (ES) 589 (M+H) ⁺ LCMS RT=1.31 分 (2 分 方法 で)。	+++	実施例 114
485		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(3-(フェニルアミ ノ)フェニル)-4-(4-スル ファモイルベンジル)-1H- ピラゾール-1-イル)チア ゾール-4-カルボン 酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 7.96(1H, s), 7.72(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 - 7.18(6H, m), 7.02 - 6.99(4H, m), 6.88(1H, t, J = 7.4 Hz), 4.02(2H, s), 3.10(2H, d, J	+++	実施例 115

【表 189】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		= 6.8 Hz), 1.01(1H, m), 0.33(2H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 0.14(2H, dd, J = 10.2, 5.0 Hz); MS (ES) 587.7 (M+H) ⁺ ; LCMS RT =1.06 分。		
486		2-(3-(4-メチル-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ES) 532.7 (M+H) ⁺ , LCMS RT=0.82分。	+++	実施例 88
487		2-(3-(3'-アミノ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, J =	+++	実施例 89

【表 190】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		8.4 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ES) 546.7 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.87分。		
488		2-(3-(3'-エチル-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.73 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ES) 559.4 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.28分。	++	実施例 90

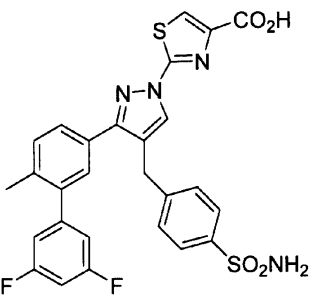
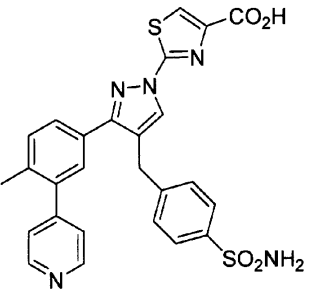
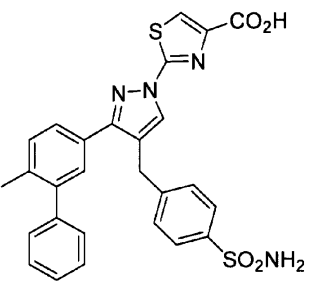
10

20

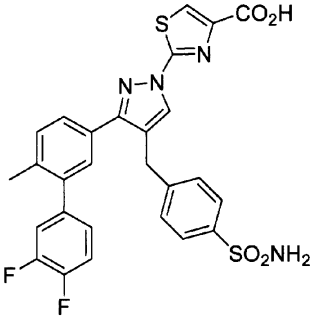
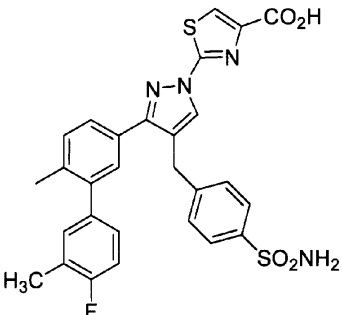
30

【0728】

【表 191】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
489		2-(3-(3',5'-ジフルオロ -6-メチル-[1,1'-ビフェ ニル]-3-イル)-4-(4-ス ルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸; MS (ES) 569.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.24 分。	++	実施例 91
490		2-(3-(4-メチル-3-(ピリ ジン-4-イル)フェニ ル)-4-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピラゾー ル-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸;; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.80 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 5H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); MS (ES) 533.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.83分。	++	実施例 92
491		2-(3-(6-メチル-[1,1'-ビ フェニル]-3-イル)-4-(4- スルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸;; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.83	++	実施例 93

【表 192】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.35 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.30 (s, H); MS (ES) 531.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.18分。		
492		2-(3-(3',4'-ジフルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 567.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.20分。	++	実施例 94
493		2-(3-(4'-フルオロ-3',6-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 563.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.25分。	++	実施例 95

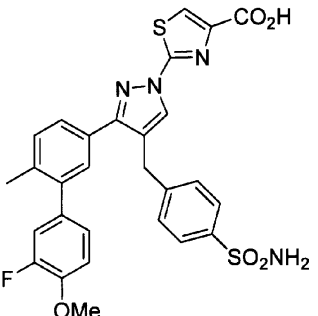
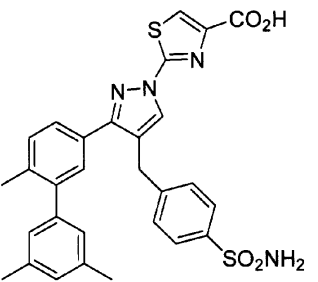
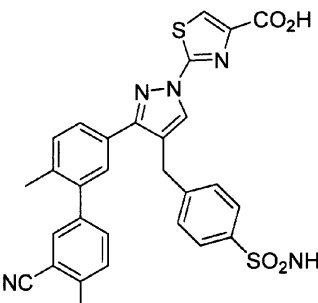
【0730】

10

20

30

【表 193】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
494		2-(3-(3'-フルオロ-4'- メトキシ-6-メチル-[1,1'- -ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸; MS (ES) 579.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.18分。	++	実施例 96
495		2-(4-(4-スルファモイル ベンジル)-3-(3',5',6-トリ メチル-[1,1'-ビフェニ ル]-3-イル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸; MS (ES) 559.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.29分。	++	実施例 97
496		2-(3-(3'-シアノ-4',6-ジ メチル-[1,1'-ビフェニ ル]-3-イル)-4-(4-スル ファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸; MS (ES) 570.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.16 分。	++	実施例 98

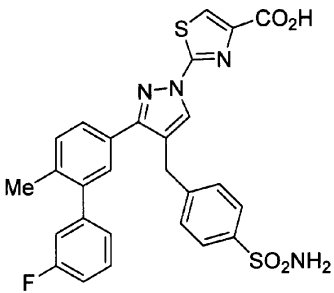
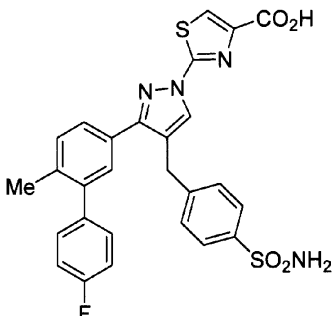
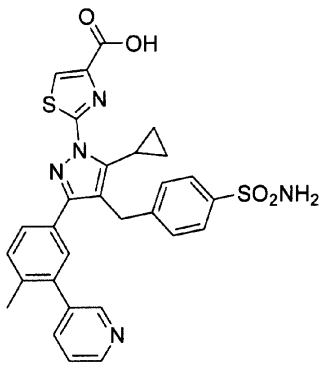
【0731】

10

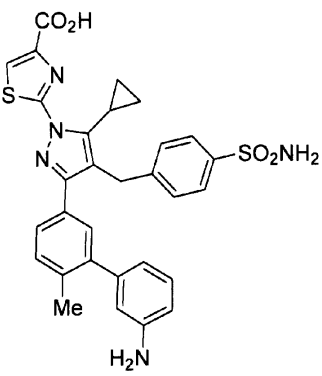
20

30

【表 194】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
497		2-(3-(3'-フルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 549.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.18 分。	++	実施例 99
498		2-(3-(4'-フルオロ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 549.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.16 分。	++	実施例 100
499		2-(5-シクロプロピル-3-(4-メチル-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d,	+++	実施例 116

【表 195】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.10 (dt, J = 8.4, 4.6 Hz, 2H), 0.69 (dt, J = 5.6, 4.6 Hz, 2H); MS (ES) 572.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.87分。		
500		2-(3-(3'-アミノ-6-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 ; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.08 (dt, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.67 (dt, J = 5.6, 4.6 Hz, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.92分。	+++	実施例 117

10

20

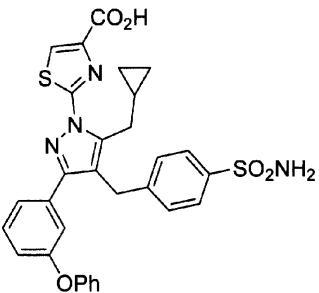
30

【0733】

【表 196】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
501		2-(3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-シクロプロピル-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 1.04 (dt, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.63 (dt, J = 5.6, 4.8 Hz, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.92 分。	+++	実施例 118
502		2-(5-シクロプロピル-3-(3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J =	+++	実施例 119

【表 197】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		8.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 1.03 (dt, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.62 (dt, J = 5.6, 4.8 Hz, 2H); MS (ES) 573.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.94 分。		
503		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 1H), 0.39 – 0.33 (m, 2H), 0.21 (dt, J = 6.0, 5.2 Hz, 2H); MS (ES) 587.7 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.00分。	+++	実施例 129

10

20

30

【0735】

【表 198】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
504		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-イソプロポキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 552.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.98分。	+++	実施例 130
505		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3'-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 603.7 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.26分。	+++	実施例 141
506		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4'-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 603.4 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.26分。	+++	実施例 142

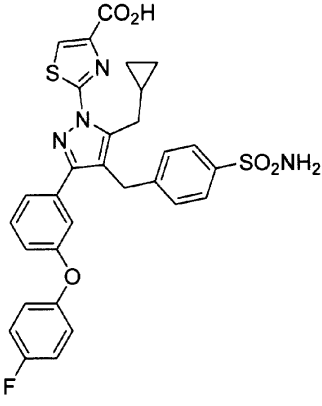
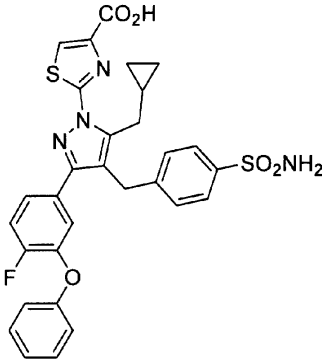
【0736】

10

20

30

【表 199】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
507		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹H-NMR (MeOD) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 4H), 6.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 1H), 0.44 (ddd, J = 8.4, 6.0, 4.4 Hz, 2H), 0.13 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 2H); MS (ES) 605.2 (M+H)⁺; LCMS RT=1.20分。	+++	実施例 134
508		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(4-フルオロ-3-フェノキシフェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.23 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14	+++	実施例 135

【 0 7 3 8 】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	実施例 方法
		(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.87 – 0.80 (m, 1H), 0.30 (ddd, J = 10.0, 6.0, 4.4 Hz, 2H), 0.13 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 2H); MS (ES) 605.2 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.18分。		
509		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dt, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13 – 1.05 (m, 1H), 0.44 (ddd, J = 8.0, 5.6, 4.0 Hz, 2H), 0.22 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H); MS (ES) 640.9 (M+H) ⁺ ;	+++	実施例 136

【 0 7 3 9 】

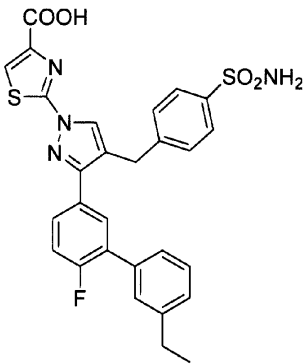
30

137

【表 202】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
511		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD): δ 8.19 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 11.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 9.0 Hz, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.23 (d, J = 7.05 Hz, 2H), 1.13 – 1.04 (m, 1H), 0.40 – 0.35 (m, 2H), 0.23 – 0.19 (m, 2H); MS (ES) 641.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.18 分。	+++	実施例 138
512		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 7.73 – 7.67	+++	実施例 139

【表 203】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(m, 3H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 10.5 Hz, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 1H), 0.42 – 0.38 (m, 2H), 0.26 – 0.23 (m, 2H); MS (ES) 691.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.24 分。		
513		2-(3-(3'-エチル-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 9.62 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.79 Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.63 (q, J = 7.1, 14.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) 562.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.24 分。	++	実施例 101

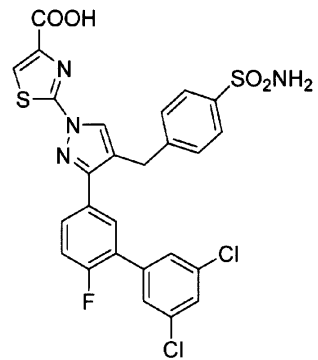
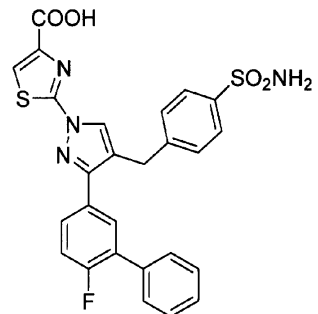
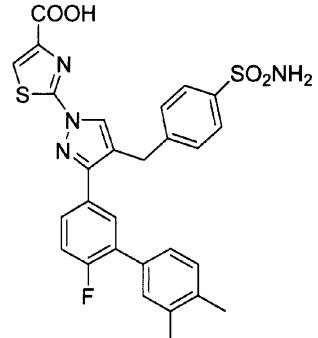
10

20

30

【0741】

【表 204】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
514		2-(3-(3',5'-ジクロロ-6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.24 (s, 2H); MS (ES) 602.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.30分。	+	実施例 102
515		2-(3-(6-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 544.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.18分。	+++	実施例 103
516		2-(3-(6-フルオロ-3',4'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 562.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.23分。	++	実施例 104

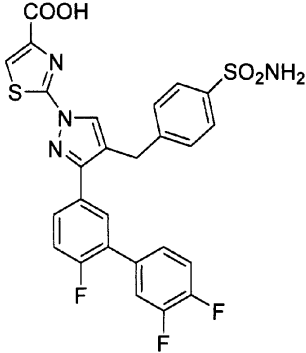
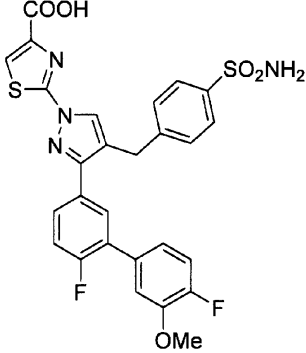
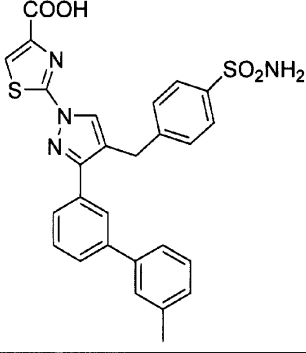
10

20

30

【0742】

【表 205】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
517		2-(4-(4-スルファモイル ベンジル)-3-(3',4',6-ト リフルオロ-[1,1'-ビフェ ニル]-3-イル)-1H-ピラ ゾール-1-イル)チアゾー ル-4-カルボン酸; MS (ES) 571.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.18分。	++	実施例 105
518		2-(3-(4',6-ジフルオロ -3'-メトキシ-[1,1'-ビフ ェニル]-3-イル)-4-(4-ス ルファモイルベンジ ル)-1H-ピラゾール-1-イ ル)チアゾール-4-カルボ ン酸; MS (ES) 582.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.14 分。	+++	実施例 106
519		2-(3-(3'-メチル-[1,1'- ビフェニル]-3-イ ル)-4-(4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピラゾー ル-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸; MS (ES) 530.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.00分。	+++	実施例 107

【0743】

10

20

30

【表 206】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
520		2-(3-(3',6-ジフルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 566.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.22分。	++	実施例 108
521		2-(3-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 546.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.89分。	+++	実施例 109
522		2-(3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 517.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.82分。	++	実施例 110

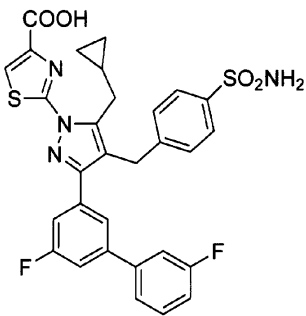
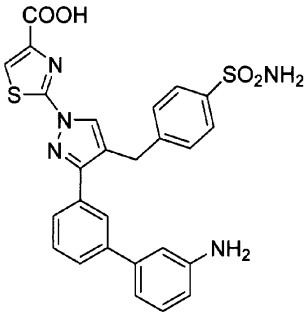
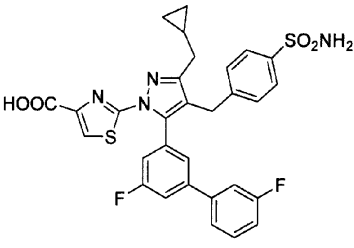
【0744】

10

20

30

【表 207】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
523		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3',5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 607.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.10分。	++	
524		2-(3-(3'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; MS (ES) 532.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.70分。	++	実施例 111
525		4-((3-(シクロプロピルメチル)-5-(3',5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-(4-((オキソ-13-メチル)-13-オキシダニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 2.53 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.55	+	実施例 133

【0745】

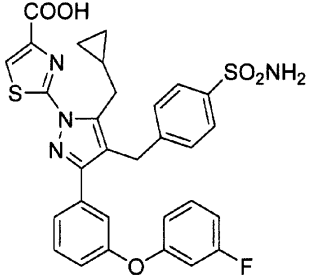
10

20

30

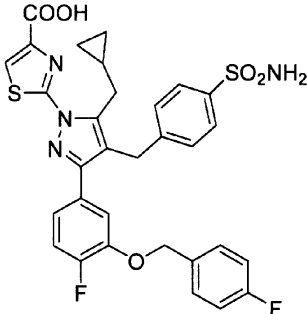
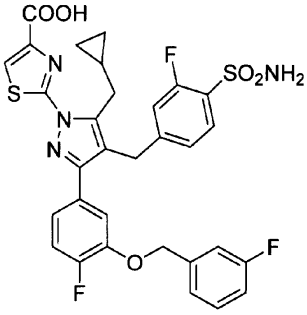
40

【表 208】

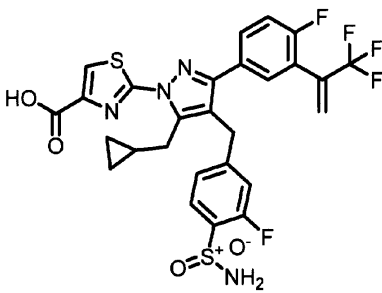
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(m, 2H), 0.22 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS (ES) 607.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=0.95 分。		
526		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(3-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H) 8.87 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.12 (d, J = 4.39 Hz, 2H); MS (ES) 605.2 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.21 分。	++	実施例 140

【0746】

【表 209】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
527		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-4-(4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.107 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.83 Hz, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.23 (d, J = 5.1 Hz, 2H); MS (ES) 636.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.12分。	+++	実施例 131
528		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (m,	+++	実施例 132

【表 2 1 0】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実 施 例 方法
		2H), 7.04 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.5 Hz), 1.11 (m, 1H), 0.39 (d, J = 7.8 Hz), 0.23 (d, J = 4.6 Hz); MS (ES) 655.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT=1.19分。		
529		2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.0, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.18 - 0.99 (m, 0H), 0.38 - 0.27 (m, 2H), 0.25 - 0.15 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 625	+++	145

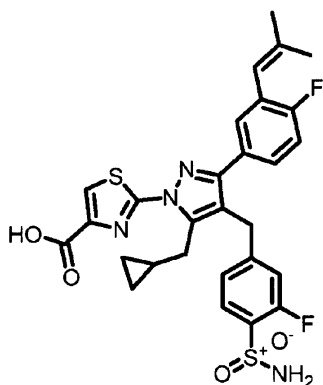
10

20

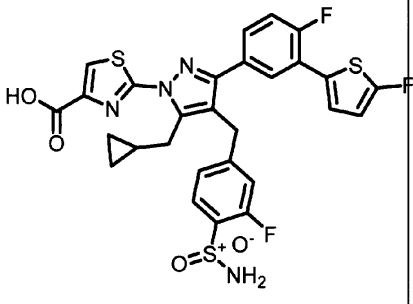
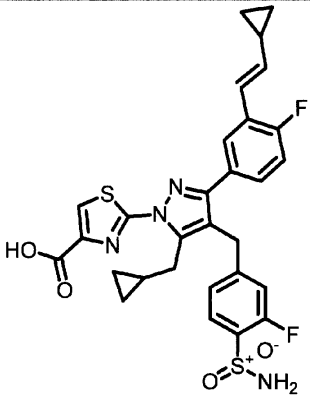
30

【 0 7 4 8 】

【 0 7 4 9 】

30

【表 2 1 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
531		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(4-フルオロ -3-(プロパ-1-エン-2-イル) フェニル)-4-(3-フル オロ-4-スルファモイル ベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸、 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.79 (ddd, J = 4.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.24 – 1.06 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.32 – 0.17 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 632	+++	145
532		(E)-2-(5-(シクロプロピ ルメチル)-3-(3-(2-シク ロプロピルビニル)-4-フ ルオロフェニル)-4-(3-フ ルオロ-4-スルファモイ ルベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸、 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s,	+++	145

【0 7 5 0】

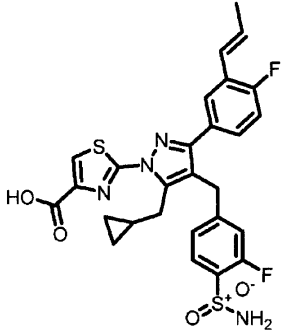
10

20

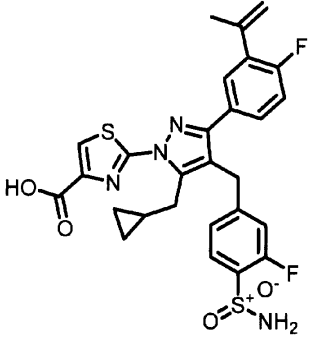
30

40

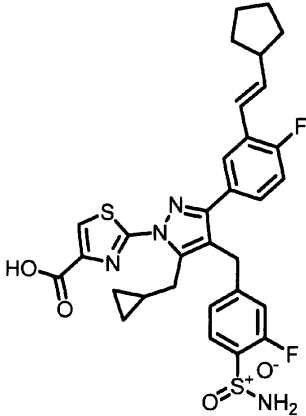
【表 2 1 3】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.51 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.6, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 15.9, 9.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.59 (dddd, J = 12.8, 9.4, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.24 - 0.96 (m, 1H), 0.84 - 0.74 (m, 2H), 0.55 - 0.46 (m, 2H), 0.37 - 0.16 (m, 4H); MS (M+H) ⁺ = 597		
533		(E)-2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(プロパ-1-エン-1-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.43 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (dq, J =	+++	145

【表 2 1 4】

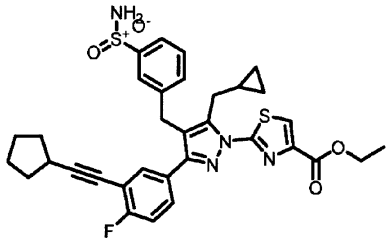
化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		15.8, 1.6 Hz, 1H), 6.11 (dq, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 3H), 1.20 - 1.06 (m, 1H), 0.38 - 0.28 (m, 2H), 0.25 - 0.17 (m, 2H); MS(M+H) ⁺ = 571		
534		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.6, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (dp, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (dq, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.96 (q, J = 1.0 Hz, 3H), 1.24 - 0.93 (m, 1H), 0.37	+++	145

【表 2 1 5】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		- 0.28 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 571		
535		(E)-2-(3-(3-(2-シクロペンチルビニル)-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 16.0, 1.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 1H), 0.37 - 0.28 (m, 2H), 0.29 - 0.16 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 625	+++	145

【0 7 5 3】

【表 2 1 6】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
536		2-(3-(3-(シクロペンチル エチニル)-4-フルオロフ ェニル)-5-(シクロプロピ ルメチル)-4-(3-スルファ モイルベンジル)-1H-ピ ラゾール-1-イル)チアゾ ール-4-カルボン酸エチ ル、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.72 – 1.50 (m, 7H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.37 – 0.17 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 633	–	145

10

20

30

【 0 7 5 4】

【表 2 1 7】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
537		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、MS (M+H) ⁺ = 635		145
538		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルペンタ-1-イン-1-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 4H), 7.29 (ddd, J = 9.2, 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.34 (d, J =	+++	145

【0 7 5 5】

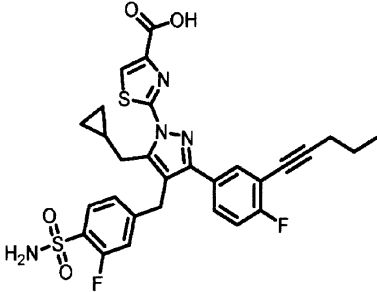
10

20

30

40

【表 2 1 8】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		6.4 Hz, 2H), 1.83 (dp, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.11 (dddd, J = 14.9, 8.0, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.37 - 0.25 (m, 2H), 0.26 - 0.15 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 611		
539		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(ペンタ-1-イン-1-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 3H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.54 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 - 1.03 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), 0.24 - 0.15 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 597	+++	145

10

20

30

【0 7 5 6】

【表 2 1 9】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	実施例 方法
540		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(ヘキサ-1-イン-1-イル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.69 – 7.48 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 9.4, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 3H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.57 – 1.34 (m, 4H), 1.18 – 1.03 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.16 (m, 2H); MS ($M+H$)= 611	+++	145

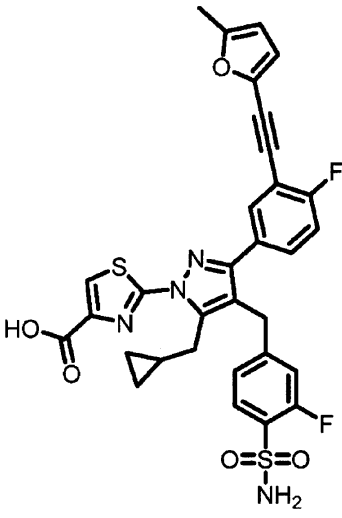
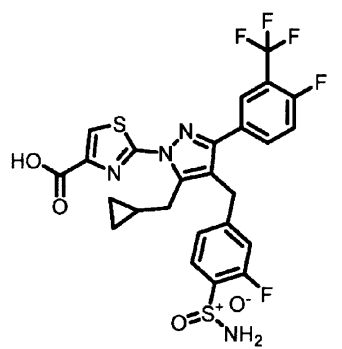
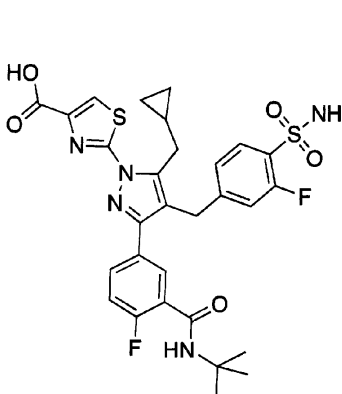
10

20

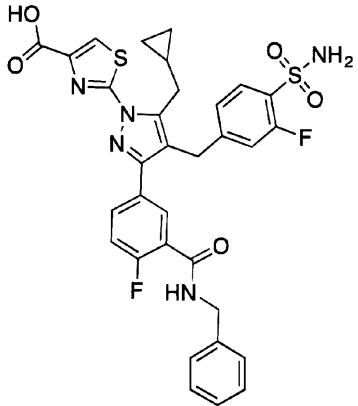
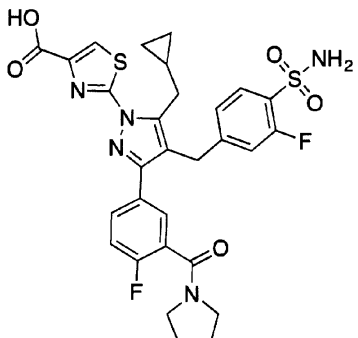
【 0 7 5 7 】

30

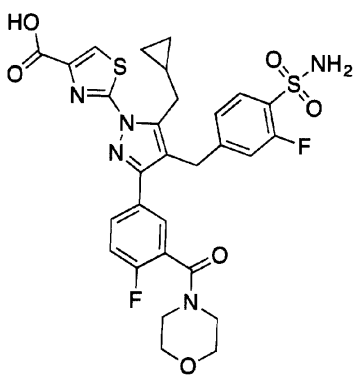
【表 2 2 0】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
541		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-((5-メチルフラン-2-イル)エチニル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸、MS (M+H) ⁺ = 635		145
542		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 (M+H) ⁺ = 599	+++	49
543		2-(3-(3-(tert-ブチルカルバモイル)-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルメチル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸 : ¹ H-NMR (MeOD) δ :8.21 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.19	+++	162

【表 2 2 1】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		(dd, J = 8.6, 10.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18 – 1.10 (m, 1H), 0.43 – 0.39 (m, 2H), 0.28 – 0.24 (m, 2H); MS (ES)630.1(M + H) ⁺ , LCMS RT=1.048 分。		
544		2-(3-(3-(ベンジルカル バモイル)-4-フルオロフ ェニル)-5-(シクロプロピ ルメチル)-4-(3-フルオロ -4-スルファモイルベン ジル)-1H-ピラゾール -1-イル)チアゾール-4- カルボン酸: MS (ES) 664.0(M + H) ⁺ , LCMS RT=1.052分。	+++	162
545		2-(5-(シクロプロピルメ チル)-3-(4-フルオロ -3-(ピロリジン-1-カルボ ニル)フェニル)-4-(3-フ ルオロ-4-スルファモイ ルベンジル)-1H-ピラゾ ール-1-イル)チアゾール -4-カルボン酸: ¹ H-NMR (MeOD) δ : 8.22 (s, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 2.2, 6.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H),	+++	163

【表 2 2 2】

化合物 番号	構造	化合物名 及び物理データ	阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例 方法
		4.20 (s, 2H), 3.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 2H), 2.03 – 1.91 (m, 4H), 0.95 – 0.86 (m, 1H), 0.45 – 0.40 (m, 2H), 0.29 – 0.25 (m, 2H); MS (ES) 628.0 (M + H) ⁺ , LCMS RT=0.968分。		
546		2-(5-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-4-(3-フルオロ-4-スルファモイルベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)チアゾール-4-カルボン酸: MS (ES) 644.0 [M+H] ⁺ , LCMS RT=0.977分。		163

【0760】

<実施例 165>

この実施例は、本発明の実施形態における式 (I) の例示化合物の、実施例 1 に記載されているアッセイによって測定された乳酸産生の阻害を説明する。表 8 を参照されたい。表 8 における乳酸活性は、0 ~ 3+ で以下のように表される: +++ < 1 μ M; ++ 1 ~ 10 μ M; + 10 ~ 57 μ M; 及び - > 57 μ M。

【0761】

【表 2 2 3】

表8

化合物 番号	乳酸 活性
42	++
43	+
47	-
52	++
53	-
54	-
160	++
183	+++
189	++
203	+++

化合物 番号	乳酸 活性
206	++
207	++
212	-
213	-
214	++
215	+
217	++
219	++
221	+++
223	+++

化合物 番号	乳酸 活性
227	+++
229	-
230	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
237	++
239	+++
251	++

【0762】

【表 2 2 4】

化合物 番号	乳酸 活性	化合物 番号	乳酸 活性	化合物 番号	乳酸 活性
252	++	371	+++	414	++
257	+++	372	++	415	++
258	+++	373	+++	416	++
259	+	374	+++	417	++
260	++	375	++	418	++
261	++	376	+++	419	+++
262	+++	377	-	420	-
263	+	378	+++	421	++
264	+++	379	+++	422	+
265	++	380	++	423	+++
266	-	381	+++	428	-
267	+	382	+++	429	-
268	-	383	+++	430	+++
269	+++	384	+++	431	+++
276	+++	385	+++	432	+++
281	+++	386	+++	433	+++
284	+++	387	++	434	-
288	+++	388	++	435	-
290	+++	389	++	436	+++
294	+++	390	-	437	+++
296	++	391	+++	438	++
304	+	393	-	439	-
306	+++	394	+	440	++
307	+++	395	+	442	++
309	+++	396	++	443	+++
310	+++	397	++	444	+++
324	+++	398	+	445	+++
326	+++	399	-	446	+++
327	+	400	+++	458	++
330	+++	401	+++	467	+++
331	+++	402	+++	468	++
332	+++	403	+++	469	++
336	+++	404	+++	470	++
337	+++	405	+++	471	++
338	+++	406	++	472	+++
364	+++	407	+++	473	+++
365	+++	408	+++	477	+++
366	+++	409	++	478	++
367	+++	410	+++	479	+++
368	+	411	+++	480	+++
369	+	412	++	481	++
370	++	413	+++	485	++

【0 7 6 3】

10

20

30

40

【表 2 2 5】

化合物 番号	乳酸 活性
501	++
502	++
503	++
504	++
505	++
506	++
507	++
508	++
509	+++
510	+++
511	++
512	+++
523	++
526	+
527	++
528	+++
542	++
543	++
544	++
545	+

10

20

【0764】

<実施例 167>

この実施例は、本発明の実施形態にエチルエステルプロドラッグ（化合物 141）として経口投与されたときの化合物 42 の薬物動態（PK）を評価する。

【0765】

化合物 141 は、化合物 42 のエチルエステルプロドラッグである。1 mg/mL の濃度の化合物 42 または 141 をもたらすように、化合物 42 または化合物 141 のいずれかを 10% N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、40% PEG 400 及び 50% の SOLUTOL（商標）（30%）の水溶液中に含む投与製剤を新たに調製した。投与製剤を室温で攪拌し、調製後 30 分以内に使用した。

30

【0766】

Si Bei Fu Laboratory Animal Technology Co. Ltd から得られた雌性 CD1 マウスに給餌した後に投与した。投与の第 1 日目において、マウスは約 7～9 週齢の範囲であり、体重がおおよそ 20～30 g であった。化合物 42 または 141 のいずれかを含む 10 mL/kg（10 mg/kg）の製剤をマウスに経口投与した。

40

【0767】

投与の 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、及び 24 時間後に PK 測定値を採取した。サンプル収集のために、各時点において背側中足静脈からおおよそ 0.03 mL の血液を採取した。全ての血液サンプルを、2 マイクロリットル（μL）の 1,000 IU ヘパリンを抗凝固剤として含有するプラスチック微小遠心管内に移した。血液サンプル及び抗凝固剤を含む収集管を数回反転させて管の内容物を適切に混合し、次いで、血漿を得る遠心分離の前に、湿潤水に置いた。血液サンプルを、4,000 g で 5 分間、4℃で遠心分離して、血漿を得た。血漿サンプルをポリプロピレンチューブに保存し、アイスボックスにおいて迅速に凍結させ、-75±15℃で維持した。血漿

50

サンプルを、LC/MS/MS法を使用して分析した。ピーク濃度（ C_{max} ）、曲線（ $AUC_{最後}$ ）下面積、ならびに化合物42及び142の体循環に入る用量のフラクション（F）を以下の表9に記載する。

【0768】

【表226】

表9

化合物	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h・ng/mL)	F(%)
42	159	1214	34
141	851	2409	69

10

【0769】

本明細書において列挙した、公開公報、特許出願、及び特許を含めた全ての参考文献は、あたかも、各参考文献が参照によって組み込まれると個々に具体的に示されていてかつ全体が本明細書に記載されているのと同程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

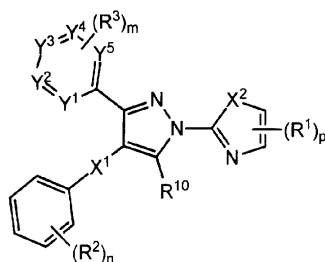
【0770】

本発明の好ましい実施形態は、発明を実施するために発明者らに公知である最良の形態を含めて、本明細書に記載されている。これらの好ましい実施形態の変形例は、上記の詳細な説明を読むと当業者に明らかになり得る。発明者らは、当業者が、かかる変形例を必要に応じて用いることを予期しており、また、発明者らは、本明細書に具体的に記載されているもの以外に本発明が実施されることを意図している。したがって、本発明は、適用可能な法律によって許容されているように本願に係属する特許請求の範囲に列挙されている主題の全ての変更及び等価物を含む。さらに、これらの全ての想定される変更における上記の要素の任意の組み合わせも、別途、本明細書において指示されていない限り、または別途文脈によって明確に矛盾しない限り、本発明によって包含される。

20

(1) 式(Ia)：

【化209】



30

(Ia)

(式中、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 は、各々独立して、CHまたはNであり；

R^1 は、ハロ、 $-C(O)R^4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)NHCHN$ 、 $-C(O)NH SO_2H$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)OCR^5R^6OC(O)OR^4$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-C(O)NHS(O)_2Me$ 、 $-SO_2NR^5R^6-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ （N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環）、及び $-C(O)O-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})$ （N、O及びSから独立して選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環）から独立して選ばれ、ハロ、 $-P(O)(OH)_2$ 、及び $-SO_2(OH)$ を除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

40

50

R^2 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O$ ($C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O$ ($C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；

R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O$ ($C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O$ ($C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O$ ($C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；あるいは

2つの R^3 部位、及びこれらが結合しているフェニル基は、ナフチル基、または、場合により置換されているその複素環式アナログを形成し；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、または $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアリール、または $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

ル) ヘテロシクロアルケニル、 $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-O(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ ヘテロシクロアルキル、及び $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及び SF_5 を除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；

R^{10} が、水素、 $-CN$ 、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル}) NR^5 R^6$ 、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C \equiv C(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル}) C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル})$ ヘテロシクロアルキル、または $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル})$ ヘテロアリールであり、水素、ヒドロキシル、及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換である；

10

またはその薬学的に許容可能な塩であり；

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成している、(1) の化合物または塩。

(3) R^1 が、ハロ、ヒドロキシル、 $-CONH_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-CO_2 R^4$ 、 $-CH_2 OH$ 、 $-CHCF_3 OH$ 、 $-C(CF_3)_2 OH$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-SO_2 NR^5 R^6$ 、 $-C(O)O-2, 3$ -ジヒドロ-1H-インデニル、 $-C(O)O-(5\text{-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサゾール-4-イル})$ メチル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、イソオキサゾール-3(2H)-オン、及びテトラゾリルから独立して選ばれ、水素、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

20

R^2 が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、及び $-(CH_2)_q SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選ばれ、 R^2 の1つが、 $-(CH_2)_q SO_2 NR^5 R^6$ であり；

R^3 が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SF_5 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、

$-(CH_2)_q C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(CH_2)_q C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_q C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルケニル})$ 、

30

$-(CH_2)_q C_6 \sim C_{12}$ フェニル、 $-O(CH_2)_q C_6 \sim C_{12}$ フェニル、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_q$ ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ ヘテロアリール、及び $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ ヘテロアリール(ここで、前記ヘテロアリール基は、オキサゾリル、チエニル、チアゾリル、フラニル、ピラゾリル、及びイミダゾリル基である)；

$-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルケニル、 $-O(CH_2)_q$ (ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ ヘテロシクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ ヘテロシクロアルケニル(ここで、前記ヘテロシクロアルケニルは、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチオピラニル、及びジヒドロピリジニルである)；

40

$-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-O(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ ヘテロシクロアルキル(ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、及びピロリジニルである)；

から独立して選ばれ、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及び SF_5 を除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキルが、置換または非置換であり；

R^{10} が、水素、 $-OH$ 、ハロ、 $-CH_2 OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2 CN$ 、 $-NH_2$ 、C

50

$C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})$ シクロプロピル、 $-(C_0 \sim C_3 \text{ アルキル})$ シクロブチル、 $-C \equiv C$ シクロプロピル、 $-C \equiv C$ シクロブチルフェニル、ベンジル、または $-CH_2$ テトラゾリルであり、シクロプロピル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ シクロプロピル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C \equiv C$ シクロプロピル、フェニル、またはベンジルの各々が、置換または非置換であり；

各 $R^{1,3}$ 及び $R^{1,4}$ は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、 $R^{1,3}$ 及び $R^{1,4}$ が、場合により互いに結合して環を形成している、(1) ~ (2) のいずれかに記載の化合物。

10

(4) R^1 が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、場合によりハロで置換されている $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、及び $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ から独立して選ばれ、 R^2 が、F 及び $-SO_2NH_2$ から選ばれ、ここで、 R^2 の1つが $-SO_2NH_2$ であり；

R^3 が

(a) ハロゲン、ヒドロキシル、 SF_5 ；

(b) $C_1 \sim C_6$ ヒドロカルビル（ここで、前記ヒドロカルビル鎖におけるいずれのアルキレン(CH_2) 基も、NH、O、またはSによって場合により置き換えられてよい）；

20

(c) $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（フェニル）、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（フェニル）、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（チオフエニル）、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（オキサゾリル）、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（チアゾリル）、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（テトラヒドロフラン）、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル($C_3 \sim C_6$ シクロアルカニル)、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル($C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル)、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（テトラヒドロピレニル）、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（イミダゾリル）、 $-C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル（チオフエニル）（ここで、前記 $C_0 \sim C_2$ ヒドロカルビル鎖におけるいずれのアルキレン(CH_2) 基も、NH、O、またはSによって場合により置き換えられてよい）から独立して選ばれ、

30

(b) の各々が、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されており；

(c) の各々が、非置換であるか、またはハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、モノーまたはジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されている、(1) ~ (3) のいずれかに記載の化合物または塩。

(5) R^2 の1つが、 $-SO_2NR^5R^6$ であり、 R^5 及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルである、(1) ~ (3) のいずれかに記載の化合物または塩。

40

(6) nが1である、(1) ~ (5) のいずれかに記載の化合物または塩。

(7) 各 R^3 が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または置換もしくは非置換のフェニルである、(1) ~ (6) のいずれかに記載の化合物または塩。

(8) mが1または2である、(1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物または塩。

(9) X^1 が、 $-CR^8R^9-$ 、 $-O-$ 、または $-NH-$ である、(1) ~ (8) のいずれかに記載の化合物または塩。

(10) X^1 が $-CH_2-$ である、(9) に記載の化合物または塩。

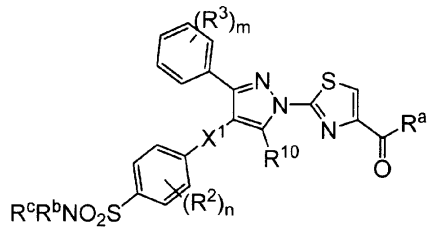
50

(11) X^2 が $-S-$ である、(1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物または塩。

(12) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、及び Y^5 の唯1つが N である、(1) ~ (11) のいずれかに記載の化合物または塩。

(13) 式 (Ia-1)

【化210】



10

(Ia-1)

(式中、

R^a が、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、これらの各々が、置換または非置換であり；

R^b 及び R^c は、同じまたは異なっており、各々が、H、または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^2 が、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、及び $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

20

R^3 が、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) アリール、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) アリール、 $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) ヘテロシクロアルキル、及び $-(C_0 \sim C_4$ ヒドロカルビル) ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、ヒドロキシル及びハロを除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；あるいは

30

2つの R^3 部位、及びこれらが結合しているフェニル基が、場合により置換されているナフチル基を形成しており；

40

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または

50

非置換であり；

X^1 は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ 、または $-S-$ であり、 R^8 及び R^9 の各々が、置換または非置換であり；

N が、0～4 の整数であり；

m 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または 1～5 の整数である）

の化合物、またはそのプロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である、(1) に記載の化合物または塩。

(14) R^a が R^4 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり；

R^2 が、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アミノ、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる 1 つ以上の置換基であり；

各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{10} が、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ である、(13) に記載の化合物または塩。

(15) R^3 の 1 つが、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルコキシ) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) フェニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル) フェニル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル) フェニル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル) フェニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ) ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル) ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル) ヘテロアリール、及び $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル) ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールが、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルから選ばれ；1 つ以上の置換基の各々が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択され；

0 または 1 つ以上の R^3 が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択される、(14) に記載の化合物または塩。

(16) R^2 がハロゲンであり、 n が 1 である、(13) ～ (15) のいずれかに記載の化合物または塩。

(17) R^a が、ヒドロキシルまたは置換もしくは非置換の $-O(C_1 \sim C_8$ アルキル) であり；

R^b 及び R^c が、H であり；

n が、0 であり；

R^3 が、ハロ、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキル) ヘテロアリール、フェニル、または 3, 4-ジハロフェニルであり、ハロを除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；あるいは

2 つの R^3 部位、及びこれらが結合しているフェニル基が、場合により置換されているナフチル基を形成しており；

R^{10} が、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換のシクロプロピル、置換もしくは非置換の $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH_2CH_2-$ シクロプロピル、置換もしくは非置換の $-CH=CH_2$ 、置換もしくは非置換の $-C \equiv C-$ シクロプロピル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のベンジル、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ であり；

10

20

30

40

50

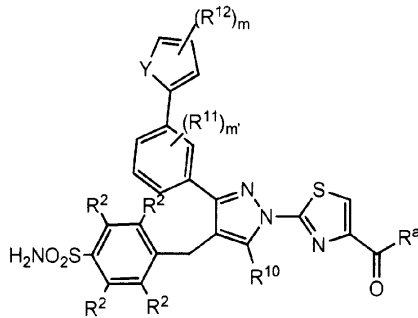
X^1 が $-CH_2-$ または $-NH-$ であり；

m が、0、1 または 2 である；

(13) ~ (15) のいずれかに記載の化合物または塩。

(18) 式 (Ia-2)：

【化 211】



(Ia-2)

(式中、

$Y = -CH=CH-$ 、 O 、 S 、 NH であり；

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^2 が、同じまたは異なっており、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^{11} 及び R^{12} が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C(O)R^4$ 、 CO_2R^4 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、及び $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選択され、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、及び NO_2 以外の R^{11} 及び R^{12} の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

m 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または 1、2、3、4 もしくは 5 であり；

m' が、0 または 1 ~ 4 の整数である）

の化合物である、(13) に記載の化合物または塩。

(19) 式 (Ia-3)：

10

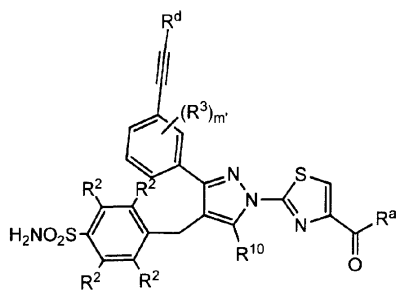
20

30

40

50

【化 2 1 2】



(Ia-3)

(式中、

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル、及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

R^3 が、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、ヒドロキシル及びハロを除く R^3 の各々が、置換または非置換であり；

R^d は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、ハロ及び $-CN$ を除く R^d の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

q が、0または1～5の整数であり；

m' が、0または1～4の整数であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素、ヒドロキシ、及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換である)

の化合物である、(13)に記載の化合物または塩。

(20) R^d は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、フェニル、チエニル、チアゾリル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、またはイミダゾリルであり、これらの各々が、非置換であるか、または、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、モノーまたはジー $C_1 \sim C_2$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ以上の置換基で置換されている、(18)に記載の化合物または塩。

(21) R^a が、水素、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、及びモノーまたはジー $C_1 \sim C_2$ アルキルアミノであり；

各 R^2 が、同じまたは異なっており、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アミノ、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

各 R^3 が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルから独立して選ばれる；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

m' が、0 または 1～4 の整数であり；

R^{10} が、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ である、(18) または (19) に記載の化合物または塩。

(22) R^d がメチルで置換されているチエニルである、(18)～(20)のいずれかに記載の化合物または塩。

(23) R^a が、ヒドロキシルまたは置換もしくは非置換の $-O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ であり；

R^2 が、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、またはハロであり；

R^{11} 及び R^{12} が、各々、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、またはハロから独立して選択され；

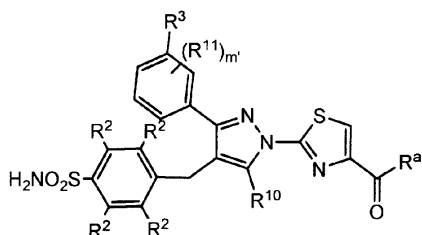
R^{10} が、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換のシクロプロピル、置換もしくは非置換の $-CH_2-$ シクロプロピル、置換もしくは非置換の $-CH=CH_2$ 、置換もしくは非置換の $-C \equiv C-$ シクロプロピル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のベンジル、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、または $-CN$ であり；

m が、0、1 または 2 であり；

m' が、0 である、(17)に記載の化合物または塩。

(24) 式 (Ia-4)：

【化213】



(Ia-4)

(式中、

R^a は、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、または $-NR^5R^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^2 が、同じまたは異なっており、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル及びハロを除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

R^3 が、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルキル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_2$ アルコキシ) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ)フェニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル)フェニル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル)フェニル、 $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル)フェニル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルコキシ)ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル)ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_4$ アルケニル)ヘテロアリール、及び $-(C_2 \sim C_4$ アルキニル)ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールは、N、O及びSから独立して選ばれる1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロアリールであり、ここで、各 R^3 は、非置換であるか、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換されており；

各 R^{11} が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、及び $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選択され、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 以外の R^{11} 及び R^{12} の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素及びハロを除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

m が、0または1、2、3、4、もしくは5であり；

m' が、0または1～4の整数である）

の化合物である、(13)に記載の化合物または塩。

(25) R^a が、水素、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、及びモノーまたはジ- $C_1 \sim C_2$ アルキルアミノーであり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アミノ、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

10

20

30

40

50

R^3 が、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルコキシ}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ フェニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ フェニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ フェニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ フェニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ ヘテロアリール、及び $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールが、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルから選ばれ；1つ以上の置換基の各々が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}) C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択され；

10

各 R^{11} が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、水素または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

m' が、0 または 1～4 の整数であり；

R^{10} が、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}) C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $-CO_2 R^4$ 、 $-NR^5 R^6$ 、または $-SO_2 R^4$ である、(23)に記載の化合物または塩。

20

(26) R^a が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、または $C_1 \sim C_2$ アルコキシであり；

各 R^2 が、同じまたは異なっており、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

R^3 が、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルキル}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_2 \text{ アルコキシ}) C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ジヒドロピラニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ フェニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ フェニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ フェニル、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ フェニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルコキシ})$ ヘテロアリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルケニル})$ ヘテロアリール、及び $-(C_2 \sim C_4 \text{ アルキニル})$ ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールが、チエニル、フラニル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルから選ばれ；1つ以上の置換基の各々が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}) C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選択され；

30

各 R^{11} が、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択され；

40

m' が、0 または 1～4 の整数であり；

R^{10} が、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシル $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}) C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシである、(23)または(24)に記載の化合物または塩。

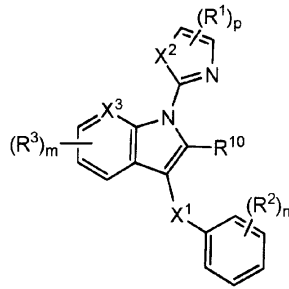
(27) R^a が、ヒドロキシルであり；

各 R^2 が、水素及びハロゲンから独立して選ばれる、(23)～(25)のいずれかに記載の化合物または塩。

(28) 式(Ib)：

50

【化 2 1 4】



(I b)

(式中、

R^1 は、ハロ、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1\sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)OCR^5R^6OC(O)OR^4$ 、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、 $-C(O)O-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一または二環式複素環)、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-C(O)NHS(O)_2Me$ 及び $SO_2NR^5R^6$ から独立して選ばれ、ハロを除く R^1 の各々が、置換または非置換であり；

R^2 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1\sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6\sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6\sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれ、 $C_1\sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1\sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6\sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6\sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環) の各々が、置換または非置換であり；

R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_1\sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1\sim C_8$ ヒドロカルビル)、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_3\sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6\sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) $C_6\sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-(C_0\sim C_4$ ヒドロカルビル) (N、O 及び S から独立して選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、

10

20

30

40

50

$-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ から独立して選ばれ、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})(N、O \text{ 及び } S \text{ から独立して選ばれる } 1 \sim 4 \text{ 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})(N、O \text{ 及び } S \text{ から独立して選ばれる } 1 \sim 4 \text{ 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環})$ の各々が、置換または非置換であり；あるいは

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5(SO_2)R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-NR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロカルビル、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ ヒドロカルビル})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $-O(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})(N、O \text{ 及び } S \text{ から独立して選ばれる } 1 \sim 4 \text{ 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環})$ 、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ ヒドロカルビル})(N、O \text{ 及び } S \text{ から独立して選ばれる } 1 \sim 4 \text{ 個のヘテロ原子を有する単一及び二環式複素環})$ であり、水素、ハロ、 $-CN$ 、及び $-NO_2$ を除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

各 R^{13} 及び R^{14} は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、 R^{13} 及び R^{14} が、場合により互いに結合して環を形成しており；

X^1 は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CR^8NR^5-$ 、 $-NR^5CR^8-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；

X^2 は、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり；

X^3 は、 CH または N であり；

m 、 n 及び o は、同じまたは異なっており、各々が、0、または 1～5 の整数であり；

p は、1 または 2 である）

の化合物または塩。

(29) R^{10} が、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $-CN$ 、シアノアルキル、 $-NR^5R^6$ 、または置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルである、(27) に記載の化合物または塩。

(30) R^{10} が、置換または非置換の $C_1 \sim C_3$ アルキル、置換もしくは非置換のシクロプロピル、置換もしくは非置換の $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ -シクロプロピル、置換もしくは非置換の $-CH=CH_2$ 、置換もしくは非置換の $-C \equiv C$ -シクロプロピル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のベンジル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、-

CF_3 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{CH}_2$ -テトラゾリルである、(28)に記載の化合物または塩。

(31) R^1 が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CO}_2$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)であり、前記 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルが、置換または非置換である、(27)～(29)のいずれかに記載の化合物または塩。

(32) R^2 が $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ であり、 R^5 及び R^6 は、同じまたは異なっており、各々が、 H または $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルである、(27)～(30)のいずれかに記載の化合物または塩。

(33) n が1である、(27)～(31)のいずれかに記載の化合物または塩。

(34) 各 R^3 が、独立して、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルコキシ、置換もしくは非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、置換もしくは非置換の $-(\text{CH}_2)_q$ アリール、置換もしくは非置換の $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロアリール、または置換もしくは非置換の $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロシクロアルキルである、(27)～(32)のいずれかに記載の化合物または塩。

(35) m が、0、1または2である、(27)～(33)のいずれかに記載の化合物または塩。

(36) X^1 が、 $-\text{CR}^8\text{R}^9-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{NH}-$ である、(27)～(34)のいずれかに記載の化合物または塩。

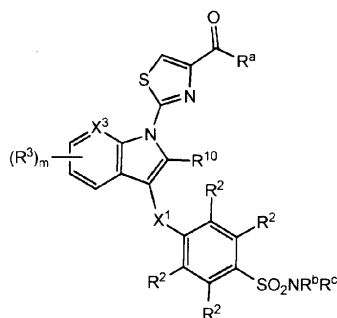
(37) X^1 が、 $-\text{CH}_2-$ である、(35)に記載の化合物または塩。

(38) X^2 が、 $-\text{S}-$ である、(27)～(36)のいずれかに記載の化合物または塩。

(39) X^3 が、 CH である、(27)～(37)のいずれかに記載の化合物または塩。

(40) 式(Ib-1)

【化215】



(Ib-1)

(式中、

R^a は、 $-\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 、または $-\text{NR}^5\text{R}^6$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の各々が、置換または非置換であり；

R^b 及び R^c は、同じまたは異なっており、各々が、 H 、または置換もしくは非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり；

各 R^2 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ハロ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルキル、ハロアリール、ハロアリールオキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(\text{CH}_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、及び $-\text{NO}_2$ を除く R^2 の各々が、置換または非置換であり；

R^3 は、ハロ、 $-C(O)R^4$ 、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ハロアリール、 $-(CH_2)_q$ アリール、 $-(CH_2)_q$ ヘテロアリール、または $-(CH_2)_q$ ヘテロシクロアルキルであり、 R^3 の各々が、置換または非置換であり；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、同じまたは異なっており、各々が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルの各々が、置換または非置換であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、ハロ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、または $-SO_2R^4$ であり、水素、ヒドロキシル、ハロ、及び $-CN$ を除く R^{10} の各々が、置換または非置換であり；

X^1 は、結合、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ 、または $-S-$ であり、 R^5 、 R^8 、及び R^9 の各々が、置換または非置換であり；

X^3 が、 CH または N であり；

m 及び q は、同じまたは異なっており、各々が、0、または 1～5 の整数である）

の化合物である、(27) に記載の化合物または塩。

(41) R^a が、ヒドロキシルまたは置換もしくは非置換の $-O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ であり；

R^b 及び R^c は、各々が、水素であり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、ハロ、置換もしくは非置換の $-C(O)$ モルホリニル、または置換もしくは非置換の 2-フルオロフェニルであり；

R^{10} が、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $-CH=CH_2$ 、置換もしくは非置換のシクロプロピル、置換もしくは非置換の $-C \equiv C-$ シクロプロピル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NH_2$ 、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のベンジル、または $-CH_2$ -テトラゾリルであり；

X^1 が、 $-CH_2-$ または $-NH-$ であり；

m が、0、1 または 2 である、

(39) に記載の化合物または塩。

(42) 表 6 から選択される化合物またはその塩。

(43) (1)～(41) のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

(44) 細胞において乳酸脱水素酵素 A (LDHA) 活性を阻害する方法であって、(1)～(41) のいずれかに記載の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容可能な塩を細胞に投与することを含み、これにより LDHA の活性が阻害される、前記方法。

(45) 患者における線維症またはがんを処置する方法であって、前記患者に、有効量の、(1)～(41) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグまたはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、前記方法。

(46) 抗がん剤に耐性のあるがん細胞を有する患者を処置する方法であって、前記患者に、有効量の、(1)～(39) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグまたはその薬学的に許容可能な塩、及び抗がん剤を投与することを含み、これにより、前記化合物、前記そのプロドラッグまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、前記抗がん剤にがん細胞を再感作させる、前記方法。

10

20

30

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/5375 (2006.01) A 6 1 K 31/5375
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
- (73)特許権者 591219773
 ヴァンダービルト ユニバーシティ
 VANDERBILT UNIVERSITY
 アメリカ合衆国、テネシー州・37235、ナッシュヴィル、ウェスト・エンド・アベニュー 2201
- (73)特許権者 508049592
 ザ トラストィーズ オブ ザ ユニバーシティー オブ ペンシルベニア
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19104、フィラデルフィア、スウィート 200、チェストナッツ ストリート 3160
- (73)特許権者 317018549
 ザ ユーエービー リサーチ ファウンデーション
 アメリカ合衆国 アラバマ バーミンガム トゥエンティース ストリート サウス 701 アドミン ビルディング 770
- (74)代理人 110001210
 特許業務法人YK I 国際特許事務所
- (72)発明者 マロニー デイビッド ジェイ
 アメリカ合衆国 メリーランド ポイント オブ ロックス キャナル クリッパー コート 1721
- (72)発明者 ジャドハブ アジット
 アメリカ合衆国 ヴァージニア シャンティリー ブライドル プレイス 27358
- (72)発明者 バントゥカルー ガネシャ ライ
 アメリカ合衆国 ヴァージニア アーリントン アーリントン ブールバード 1021 #1009
- (72)発明者 ブリマコンブ カイル ライアン
 アメリカ合衆国 メリーランド ベセスダ バッテリー レーン 4890 アpartment 411
- (72)発明者 モット ブライアン ティー
 アメリカ合衆国 メリーランド カレッジ パーク エッジウッド ロード 4906
- (72)発明者 ヤン シー ミン
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア ドイルスタウン レッドフィールド ロード 4895
- (72)発明者 アーバン ダニエル ジェイソン
 アメリカ合衆国 メリーランド ロックビル メディカル センター ドライブ 9800 ビルディング ビー ルーム 1034エイ
- (72)発明者 フー シン
 アメリカ合衆国 メリーランド フレデリック ブラッシュフィールド ドライブ 4112
- (72)発明者 シメオノフ アントン
 アメリカ合衆国 メリーランド ベセスダ グリーン ツイッグ ロード 7805
- (72)発明者 クズネツォワ ジェニファー エル
 アメリカ合衆国 メリーランド シルバー スプリング クレストハイブン ドライブ 1309
- (72)発明者 ウォーターソン アレックス グレゴリー
 アメリカ合衆国 テネシー ナッシュビル ウェスト エンド アベニュー 2201
- (72)発明者 スリコウスキー ゲイリー アレン
 アメリカ合衆国 テネシー ナッシュビル ウェスト エンド アベニュー 2201
- (72)発明者 キム クァンホ

- アメリカ合衆国 テネシー ナッシュビル ウェスト エンド アベニュー 2201
(72)発明者 クリストフ プラメン
アメリカ合衆国 テネシー ナッシュビル ウェスト エンド アベニュー 2201
(72)発明者 ジャナ サムナス
アメリカ合衆国 テネシー ナッシュビル ウェスト エンド アベニュー 2201
(72)発明者 ダーレーウスマル ヴィクター エム
アメリカ合衆国 アラバマ バーミングラム リバー トレース サークル 2514
(72)発明者 ムーア ウィリアム ジェイ
アメリカ合衆国 メリーランド ヘイガーズタウン サッサン レーン 10927
(72)発明者 ネッカーズ レオナルド エム
アメリカ合衆国 メリーランド ベセスダ ウィッシュョミング ロード 5121

審査官 小堀 麻子

- (56)参考文献 国際公開第2010/007943 (WO, A1)
国際公開第2010/059241 (WO, A1)
国際公開第2013/092753 (WO, A1)
国際公開第2010/007944 (WO, A1)
WU PENG, SEPARATION AND ANALYSIS OF NITROGEN COMPOUNDS IN CS₂-NMP EXTRACTS FROM OIL SHALE, HEILONGJIANG KEJI XUEYUAN XUEBAO / JOURNAL OF HEILONGJIANG INSTITUTE OF SCIENCE & TECHNOLOGY, 2011年11月, VOL:21, NR:6, PAGE(S):429 - 432
Atobe, Masakazu 他, Hit-to-lead optimization of 2-(1H-pyrazol-1-yl)-thiazole derivatives as a novel class of EP1 receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013年, 23(22), 6064-6067
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)