

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4723677号
(P4723677)

(45) 発行日 平成23年7月13日 (2011. 7. 13)

(24) 登録日 平成23年4月15日 (2011. 4. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 409/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4155 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 19/02 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 409/04 C S P

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 16 (全 417 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-549232 (P2009-549232)
 (86) (22) 出願日 平成20年2月7日 (2008. 2. 7)
 (65) 公表番号 特表2010-518110 (P2010-518110A)
 (43) 公表日 平成22年5月27日 (2010. 5. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/053269
 (87) 国際公開番号 W02008/098104
 (87) 国際公開日 平成20年8月14日 (2008. 8. 14)
 審査請求日 平成23年2月7日 (2011. 2. 7)
 (31) 優先権主張番号 60/888, 586
 (32) 優先日 平成19年2月7日 (2007. 2. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 591002957
 グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
 イアビリティ・カンパニー
 GlaxoSmithKline LLC
 アメリカ合衆国19102ペンシルベニア
 州フィラデルフィア、ノース・シックス
 イーンズ・ストリート200番、ワン・フ
 ランクリン・プラザ
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A k t 活性阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5
クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフ
エンカルボキサミドまたはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

N - { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5
クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフ
エンカルボキサミドである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 2 記載の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 5】

医薬上許容される担体および請求項 1 記載の化合物を含む医薬組成物の製造方法であつて、請求項 1 記載の化合物を、医薬上許容される担体と混合することを含む方法。

【請求項 6】

哺乳動物における癌および関節炎から選択される疾患または症状の治療用の医薬組成物であつて、治療上有効な量の請求項 1 記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 7】

10

20

哺乳動物がヒトである請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

癌が、脳の癌（グリオーマ）、グリオブラストーマ、バナヤン－ゾナナ症候群、コーデン病、レルミット－デュクロ病、乳癌、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、メラノーマ、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫および甲状腺癌から選択される、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

哺乳動物における A k t の阻害用の医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 10】

哺乳動物がヒトである請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

哺乳動物における癌の治療用の医薬組成物であって、治療有効量の

a) 請求項 1 記載の化合物；および

b) 少なくとも 1 つの抗腫瘍剤

を含む医薬組成物。

【請求項 12】

少なくとも 1 つの抗腫瘍剤が、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質、トポイソメラーゼ II 阻害剤、抗代謝剤、トポイソメラーゼ I 阻害剤、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路阻害剤；非受容体型チロシンキナーゼ血管形成阻害剤；免疫療法剤；プロアポトーシス剤；および細胞周期シグナリング阻害剤からなる群から選択される請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

癌が、脳の癌（グリオーマ）、グリオブラストーマ、バナヤン－ゾナナ症候群、コーデン病、レルミット－デュクロ病、乳癌、炎症性乳癌、腎芽細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、メラノーマ、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫、甲状腺癌、

リンパ芽球性 T 細胞白血病、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、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性 T 細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、外套細胞白血病、多発性骨髄腫巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、

悪性リンパ腫、ホジキンズリンパ腫、非ホジキンズリンパ腫、リンパ芽球性 T 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、

神経芽細胞腫、膀胱癌、尿路癌、外陰癌、頸部癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、口腔癌、口の癌、G I S T（消化管間質腫瘍）および精巣癌から選択される、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

癌の重篤度の減少用の医薬組成物であって、治療上有効な量の請求項 1 記載の化合物を含み、

癌が、脳の癌（グリオーマ）、グリオブラストーマ、バナヤン－ゾナナ症候群、コーデン病、レルミット－デュクロ病、乳癌、炎症性乳癌、腎芽細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、メラノーマ、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫、甲状腺癌、

リンパ芽球性 T 細胞白血病、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、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性 T 細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、外套細胞白血病、多発性骨髄腫巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、

悪性リンパ腫、ホジキンズリンパ腫、非ホジキンズリンパ腫、リンパ芽球性 T 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、

神経芽細胞腫、膀胱癌、尿路癌、外陰癌、頸部癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道

10

20

30

40

50

癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、口腔癌、口の癌、G I S T（消化管間質腫瘍）および精巣癌から選択される、医薬組成物。

【請求項 1 5】

錠剤の形態である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

錠剤の形態である、請求項 4 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規なヘテロサイクリックカルボキサミド化合物、プロテインキナーゼ B（以下、PKB/Akt、PKBまたはAkt）活性の阻害物質としての、および癌や関節炎の治療における、該化合物の使用に関する。

10

【0 0 0 2】

本発明は、1つまたはそれ以上のセリン／トレオニンキナーゼ、Akt（プロテインキナーゼBとしても知られている）のイソ型活性の阻害物質である化合物を構成するヘテロサイクリックカルボキサミドに関する。適当には、本発明の化合物は、セリン／スレオニンキナーゼAktの3つ全てのイソ型の活性の阻害剤である。本発明はまた、該化合物を含む医薬組成物、ならびに癌および関節炎の治療におけるこの化合物の使用方法に関する（Liuら、Current Opin. Pharmacology 3:317-22(2003)）。

【背景技術】

20

【0 0 0 3】

アポトーシス（プログラム細胞死）は、胚発生、および様々な疾患、例えば変性性の神経疾患、循環器疾患および癌の病因に重要な役割を果たす。最近の研究により、プログラム細胞死の調節または実行に関与する様々なプロアポトーシスおよび抗アポトーシス遺伝子産物が同定された。抗アポトーシス遺伝子、例えばBcl2またはBcl-x_Lの発現は、種々の刺激により誘発されるアポトーシス細胞死を阻害する。一方、プロアポトーシス遺伝子、例えばBaxまたはBadの発現は、プログラム細胞死を誘発する（Adamsら、Science, 281:1322-1326(1998)）。プログラム細胞死の実行は、カスパーゼー3、カスパーゼー7、カスパーゼー8およびカスパーゼー9などを含むカスパーゼー1関連プロテインナーゼにより媒介される（Thornberryら、Science, 281:1312-1316(1998)）。

30

【0 0 0 4】

ホスファチジルイノシトール3'-OHキナーゼ（PI3K）/Akt/PKB経路は、細胞生存／細胞死の調節に重要であると考えられている（Kulikら、Mol.Cell.Biol. 17:1595-1606(1997)；Frankeら、Cell, 88:435-437(1997)；Kauffmann-Zehら、Nature 385:544-548(1997)；Hemmings Science, 275:628-630(1997)；Dudekら、Science, 275:661-665(1997)）。生存因子、例えば血小板由来増殖因子、神経成長因子（NGF）およびインスリン様成長因子-1（IGF-1）は、PI3Kの活性を誘発することにより、様々な状況下で細胞生存を促進する（Kulikら、1997, Hemmings 1997）。活性化されたPI3Kは、ホスファチジルイノシトール（3, 4, 5）-三リン酸塩（PtdIns（3, 4, 5）-P3）の生産をもたらし、次にこれがプレクストリン相同（PH）ドメインを含むセリン／トレオニンキナーゼAktと結合し、その活性化を促進する（Frankeら、Cell, 81:727-736(1995)；Hemmings Science, 277:534(1997)；Downward, Curr. Opin. Cell Biol. 10:262-267(1998), Alessiら、EMBO J. 15: 6541-6551(1996)）。PI3Kの特異的阻害物質またはドミナントネガティブAkt/PKB変異は、これらの成長因子またはサイトカインの生存促進活性を破壊する。PI3Kの阻害物質（LY294002またはウォルトマンニン）は、上流のキナーゼによりAkt/PKBの活性化を阻害することが、これまでに明らかにされている。加えて、構成的に活性なPI3KまたはAkt/PKB変異を導入することは、細胞が通常アポトーシス細胞死を受ける条件下での細胞生存を促進する（Kulikら、1997, Dudekら、1997）。

40

【0 0 0 5】

50

ヒト腫瘍におけるA k tレベルの分析は、A k t 2が、卵巣癌 (J. Q. Cheungら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:9267-9271(1992)) および膵臓癌 (J. Q. Cheungら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:3636-3641(1996)) の大多数で過剰発現されていることを示した。同様に、A k t 3は、乳房および前立腺癌細胞系で過剰発現されていることが見いだされた (Nakataniら、J. Biol. Chem. 274:21528-21532(1999))。これにより、A k t - 2が卵巣癌腫の12%で過剰発現され、A k tの増幅は特に未分化腫瘍の50%の頻度であることが実証され、また、A k tは腫瘍の攻撃性にも関係することが示された (Bellacosaら、Int. J. Cancer, 64, pp. 280-285, 1995)。増大されたA k t 1キナーゼ活性は、乳癌、卵巣癌および前立腺癌において報告された (Sunら、Am. J. Pathol. 159: 431-7(2001))。

10

【0006】

癌抑制因子P T E N、P t d I n s (3, 4, 5) - P 3の3'リン酸を特異的に取り除く蛋白質および脂質ホスファターゼは、P I 3 K / A k t 経路の負の調節因子である (Liら、Science 275:1943-1947(1997), Stambolicら、Cell 95:29-39(1998), Sunら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96:6199-6204(1999))。P T E Nの生殖細胞突然変異は、コーデン病 (Cowden disease) などのヒト癌症候群と関係する (Liawら、Nature Genetics 16:64-67(1997))。P T E Nは高い割合でヒト腫瘍において欠損されており、機能的P T E Nを含まない腫瘍細胞系は、向上されたレベルの活性型A k tを示す (Liら、supra, Guldbergら、Cancer Research 57:3660-3663(1997), Risingerら、Cancer Research 57:4736-4738(1997))。

20

【0007】

これらの観察結果は、P I 3 K / A k t 経路が腫瘍形成における細胞生存またはアポトーシスを調節するのに重要な役割を果たしていることを示している。

二次伝達物質を調節するセリン / トレオニンプロテインキナーゼのA k t / P K B サブファミリーの3つのメンバーが同定され、それぞれA k t 1 / P K B α 、A k t 2 / P K B β およびA k t 3 / P K B γ と名付けられた。そのイソ型は、特に触媒ドメインをコードする領域で相同である。A k t / P K B は、P I 3 K シグナル伝達に応じて生じるリン酸化事象により活性化される。P I 3 K は、膜のイノシトールリン脂質をリン酸化し、A k t / P K B のP Hドメインへの結合が示された二次伝達物質であるホスファチジルイノシトール3, 4, 5-トリスホスフェートおよびホスファチジルイノシトール3, 4-ビスホスフェートを生成させる。最新のA k t / P K B 活性化モデルは、この酵素が3'-リン酸化ホスホイノシチドにより膜に補充され、そこで、上流のキナーゼによりA k t / P K B の調節部位のリン酸化が生じることが提唱されている (B.A. Hemmings, Science 275:628-630(1997) ; B.A. Hemmings, Science 276:534(1997) ; J. Downward, Science 279:673-674(1998))。

30

【0008】

A k t 1 / P K B α のリン酸化は、2箇所の調節部位、触媒ドメイン活性化ループ中のT h r ³⁰⁸ とカルボキシ末端に近いS e r ⁴⁷³ に生じる (D. R. Alessi ら、EMBO J. 15:6541-6551(1996) およびR. Meier ら、J. Biol. Chem. 272:30491-30497(1997))。同様の調節リン酸化部位が、A k t 2 / P K B β およびA k t 3 / P K B γ に生じる。活性化ループ部位でA k t / P K B をリン酸化する上流のキナーゼがクローン化され、3'-ホスホイノシチド依存プロテインキナーゼ1 (P D K 1) と名付けられた。P D K 1 は、A k t / P K B だけでなく、p 70 リボソームのS 6 キナーゼ、p 90 R S K、血清ならびにグルココルチコイド調節キナーゼ (S G K) およびプロテインキナーゼCもまたリン酸化する。カルボキシ末端近くのA k t / P K B の調節部位をリン酸化する上流のキナーゼは未だ同定されていないが、最近の報告で、インテグリン関連キナーゼ (I L K - 1)、セリン / トレオニンプロテインキナーゼまたは自己リン酸化についての役割が示されている。

40

【0009】

A k t 活性化および活性の障害は、L Y 2 9 4 0 0 2 およびウォルトマンニンなどの阻

50

害物質を用いて P I 3 K を阻害することにより達成することができる。しかしながら、P I 3 K の阻害は、3 つの A k t アイソザイム全てだけでなく、チロシンキナーゼの T e c ファミリーなどの P d t I n s (3 , 4 , 5) - P 3 に依存する、P H ドメインを含有する他のシグナル伝達分子にも区別なく影響を及ぼす可能性を有する。さらに、A k t は、P I 3 K から独立した増殖シグナルにより活性化され得ることが明らかにされた。

【 0 0 1 0 】

別には、Akt 活性は、上流のキナーゼ PDK1 の活性を阻止することにより阻害し得る。化合物 UCN-01 は、報告されている PDK1 の阻害物質である。Biochem. J. 375(2):255(2003)。さらに、PDK1 の阻害は、その活性が PDK1 に依存する複数のプロテインキナーゼ、例えば不定型の PKC イソ型、SGK および S6 キナーゼを阻害するであろう (Williams ら、Curr. Biol. 10:439-448(2000))。

【 0 0 1 1 】

A k t の低分子阻害物質は、腫瘍、特に活性化された A k t についての腫瘍（例えば、P T E N ヌル腫瘍および r a s 突然変異を有する腫瘍）の治療に有用である。P T E N は、A k t の重要な負の調節因子であり、その機能は、乳癌および前立腺癌腫、グリオブラストーマ、ならびにバンナヤン-ゾナナ症 (Bannayan-Zonana) (Maehama, T.ら、Annual Review of Biochemistry, 70: 247(2001))、コーデン病 (Parsons, R.; Simpson, L. Methods in Molecular Biology(Totowa, NJ, United States), 222(Tumor Suppressor Genes, Volume 1): 147 (2003)) およびレルミット-デュクロ病 (Lhermitte-Duclos) (Bac kman, S.ら、Current Opinion in Neurobiology, 12(5): 516(2002))を含む種々の癌症候群を含む多くの癌において失われている。A k t 3 は、エストロゲン受容体一欠乏乳癌およびアンドロゲン-依存前立腺癌細胞系にて上方制御され、A k t 2 は、膵臓癌腫および卵巣癌腫において過剰発現される。A k t 1 は、胃癌において増幅され (Staal, Proc. N atl. Acad. Sci. USA 84: 5034-7(1987)、乳癌において上方制御される (Stalら、Breast Cancer Res. 5: R37-R44(2003))。したがって、低分子 A k t 阻害物質は、このような型の癌、並びにその他の型の癌の治療に有用であることが期待される。A k t 阻害物質はまた、さらに化学療法剤および抗癌剤との組み合わせにおいても有用である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 2 】

本発明の目的の1つは、Akt/PKBの阻害物質である新規な化合物を提供することである。

また、本発明の目的の 1 つは、本発明の方法にて有用な医薬担体および化合物を含む医薬組成物を提供することである。

本発明の目的の1つは、そのようなAkt/PKB活性の阻害物質を投与することを含む、癌を治療するための方法を提供することである。

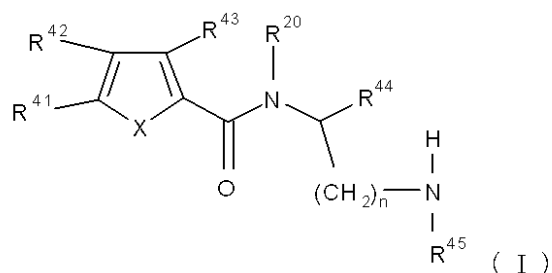
本発明の目的の1つは、そのようなAkt/PKB活性の阻害物質を投与することを含む、関節炎を治療するための方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 3 】

本発明は、式（Ⅰ）：

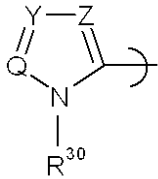
【化 1】



[式中：

$R^{4\ 1}$ および $R^{4\ 2}$ は、独立して、水素、

【化 2】



(式中、Q および Y は、独立して、窒素および $-C(R^{7\ 0})-$ から選択され、Z は、：窒素および $-C(R^{4\ 8})-$ から選択される：ただし、Q、Y および Z の少なくとも 1 つかつ最大で 2 つは、窒素であり、 $R^{3\ 0}$ は、 C_{1-4} アルキルおよび 1 ～ 3 個のフッ素原子により置換されている C_{1-4} アルキルから選択され

ここに、 $R^{7\ 0}$ は、水素、およびハロゲンから選択され；

$R^{4\ 8}$ は、水素、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキルおよびハロゲンから選択される)、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、置換 C_{1-4} アルキルオキシ、フラン、置換フラン、チオフエンおよび置換チオフエンから選択され、

$R^{4\ 3}$ は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、置換 C_{1-4} アルキルオキシ、フランおよびチオフエンから選択され；

$R^{4\ 4}$ は存在しないか、または $-(CR^{6\ 0}R^{6\ 1})_m AR$ (ここに、AR は非置換である)、 $-(CR^{6\ 0}R^{6\ 1})_m AR$ (ここに、AR は置換されている) および C_{1-6} アルキルから選択され、

ここに、m は 0 ～ 3 であり、AR は、3 ～ 16 個の炭素原子を含有し、1 ～ 3 個のヘテロ原子を含んでもよい、環状または多環式芳香族あるいは飽和または不飽和の非芳香環である：ただし、環が芳香族であり、炭素原子の数が 3 個である場合、環は少なくとも 2 個のヘテロ原子を含有し、環が芳香族であり、炭素原子の数が 4 個である場合、環は少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有し、

$R^{6\ 0}$ および $R^{6\ 1}$ は、独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択される：ただし、m が 3 である場合、4 個未満の $R^{6\ 0}$ および $R^{6\ 1}$ は、一緒に加えられる場合、 C_{1-4} アルキルであり；

$R^{4\ 5}$ は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

$R^{2\ 0}$ は、水素、 C_{1-4} アルキルおよびヒドロキシから選択され；

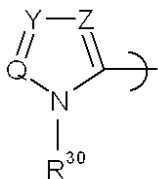
X は、O、S および $NR^{4\ 9}$ から選択され、

ここに、 $R^{4\ 9}$ は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

n は 0 ～ 2 であり、この部分は、適当な場合、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよい；

ただし、 $R^{4\ 1}$ および $R^{4\ 2}$ の 1 つは

【化 3】



である]

で示される新規化合物および／または その医薬上許容される塩に関する。

【0014】

本発明は、式 (I) で示される Akt / PKB 阻害化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、癌を治療する方法に関する。

本発明は、式（I）で示されるAkt/PKB阻害化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、関節炎を治療する方法に関する。

また、本発明は、式（I）で示される化合物がAkt/PKBの阻害物質として活性があるという知見による。

【0015】

本発明のさらなる態様において、本発明のAkt/PKB阻害化合物を調製するのに有用な新規な工程および新規な中間体を提供する。

本発明には、本発明の方法に有用な医薬担体および化合物を含有する医薬組成物が含まれる。

また、本発明には、本発明のAkt/PKB阻害化合物をさらなる活性成分と同時投与する方法が含まれる。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、上記式（I）で示される化合物に関する。

本発明の式（I）で示される化合物は、Akt/PKB活性を阻害する。特に、本明細書に記載された化合物は、3つのAkt/PKBイソ型をそれぞれ阻害する。

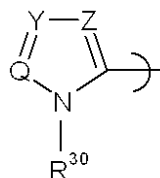
【0017】

本発明の式（I）で示される化合物には：

$R^{4.1}$ および $R^{4.2}$ が、独立して、水素、

【化4】

20



（式中、Qは窒素であり、Yは、独立して、窒素および $-C(R^{7.0})-$ から選択され、Zは、：窒素および $-C(R^{4.8})-$ から選択される；ただし、YおよびZの最大で1つは、窒素であり、 $R^{3.0}$ は、 C_{1-4} アルキルおよび1～3個のフッ素原子により置換されている C_{1-4} アルキルから選択され

ここに、 $R^{7.0}$ は、水素、およびハロゲンから選択され；

30

$R^{4.8}$ が、水素、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキルおよびハロゲンから選択される）、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、置換 C_{1-4} アルキルオキシ、フラン、置換フラン、チオフェンおよび置換チオフェンから選択され、

$R^{4.3}$ が、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、置換 C_{1-4} アルキルオキシ、フランおよびチオフェンから選択され；

$R^{4.4}$ が存在しないか、または $-(CR^{6.0}R^{6.1})_mAR$ （ここに、ARは非置換である）、 $-(CR^{6.0}R^{6.1})_mAR$ （ここに、ARは置換されている）および C_{1-6} アルキルから選択され、

40

ここに、mは0～3であり、ARは、3～16個の炭素原子を含有し、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい、環状または多環式芳香族あるいは飽和または不飽和の非芳香環である；ただし、環が芳香族であり、炭素原子の数が3個である場合、環は少なくとも2個のヘテロ原子を含有し、環が芳香族であり、炭素原子の数が4個である場合、環は少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、

$R^{6.0}$ および $R^{6.1}$ が、独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択される；ただし、mが3である場合、4個未満の $R^{6.0}$ および $R^{6.1}$ は、一緒に加えられる場合、 C_{1-4} アルキルであり；

$R^{4.5}$ が、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

50

R^{20} が、水素、 C_{1-4} アルキルおよびヒドロキシから選択され；

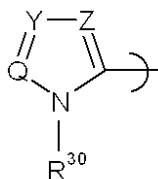
X が、O、S および NR^{49} から選択され、

ここに、 R^{49} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

n が 0～2 であり、この部分は、適当な場合、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよい；

ただし、 R^{41} および R^{42} の 1 つは

【化 5】



10

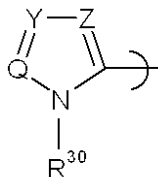
である化合物および／またはその医薬上許容される塩が含まれる。

【0018】

本発明の式 (I) で示される化合物には：

R^{41} および R^{42} が、独立して、水素、

【化 6】



20

(式中、Q は窒素であり、Y は、窒素および $-C(R^{70})-$ から選択され、Z は、窒素および $-C(R^{48})-$ から選択される：ただし、Y および Z の 1 つは窒素であり、 R^{30} は C_{1-4} アルキルであり、

ここに、 R^{70} は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{48} は、水素、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびハロゲンから選択される)、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、フランおよびチオフェンから選択され；

30

R^{43} が、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよびメトキシから選択され；

R^{44} が存在しないか、または $-(CR^{60}R^{61})_m AAR$ (ここに、AAR は非置換である)、 $-(CR^{60}R^{61})_m AAR$ (ここに、AAR は置換されている) および C_{1-6} アルキルから選択され、

ここに、m が 0～3 であり、AAR が、フェニル、インドール、ナフタレン、ピリジンおよびシクロヘキシルから選択され、

R^{60} および R^{61} が、独立して、水素およびメチルから選択される：ただし、m が 3 である場合、4 個までの R^{60} および R^{61} は、一緒に加えられる場合、メチルであり；

R^{45} が、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{20} が、水素、メチルおよびヒドロキシから選択され；

40

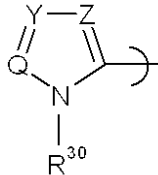
X が、O、S および NR^{49} から選択され、

ここに、 R^{49} は、水素およびメチルから選択され；

n が 1～2 であり、この部分はヒドロキシメチルにより置換されていてもよい；

ただし、 R^{41} および R^{42} の 1 個が

【化 7】



50

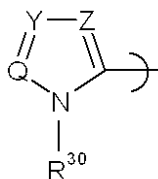
である化合物および／またはその医薬上許容される塩が含まれる。

【0019】

本発明の式（I）で示される化合物には：

R^{41} および R^{42} が、独立して、水素、

【化8】



10

（式中、Qは窒素であり、Yは、窒素および $-C(R^{70})-$ から選択され、Zは、窒素および $-C(R^{48})-$ から選択される：ただし、YおよびZの1つは窒素であり、 R^{30} は C_{1-4} アルキルであり、

ここに、 R^{70} は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{48} は、水素、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、フェニル、シクロプロピル、およびハロゲンから選択される）、

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、メトキシおよびフランから選択され；

R^{43} が、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルおよびメトキシから選択され；

R^{44} が存在しないか、または $-(CR^{60}R^{61})_m AAR$ （ここに、AARは非置換である）、 $-(CR^{60}R^{61})_m AAR$ （ここに、AARは置換されている）および C_{1-6} アルキルから選択され、

20

ここに、mが0～3であり、AARが、フェニル、インドール、ナフタレン、ピリジンおよびシクロヘキシルから選択され、

R^{60} および R^{61} が、独立して、水素およびメチルから選択される：ただし、mが3である場合、4個までの R^{60} および R^{61} は、一緒に加えられる場合、メチルであり；

R^{45} が、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{20} が、水素、メチルおよびヒドロキシから選択され；

Xが、O、Sおよび NR^{49} から選択され、

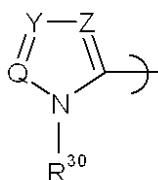
ここに、 R^{49} は、水素およびメチルから選択され；

30

nが1～2であり、この部分はヒドロキシメチルにより置換されていてもよい：

ただし、 R^{41} および R^{42} の1個が

【化9】



である化合物および／またはその医薬上許容される塩が含まれる。

【0020】

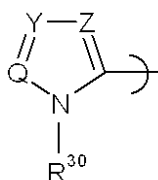
40

本発明の式（I）で示される化合物には：

R^{41} が、塩素、エチル、メチルおよびメトキシから選択され；

R^{42} が、

【化10】



（式中、Qは窒素であり、Yは $-CH-$ であり、Zは $-C(R^{48})-$ であり、

50

R^{30} は、メチルおよびエチルから選択され、
ここに、 R^{48} は、水素、メチル、塩素および臭素から選択される）
であり；

R^{43} が水素であり；

R^{44} が $-CH_2-$ フェニルであり、ここに、フェニルは、フッ素およびトリフルオロメチルから選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{45} が水素であり；

R^{20} が水素であり；

X が、O および S から選択され；

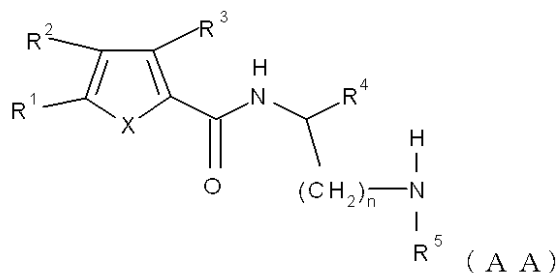
n が 1 である化合物および／またはその医薬上許容される塩が含まれる。

10

【0021】

本発明の式 (I) で示される化合物には、式 (AA)：

【化11】

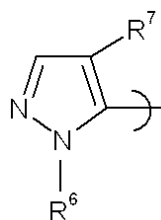


20

[式中：

R^1 および R^2 は、独立して、水素、

【化12】



30

(式中、 R^6 は C_{1-4} アルキルであり、 R^7 は、水素、 C_{1-4} アルキルおよびハロゲンから選択される)、

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、フランおよびチオフェンから選択され；

R^3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、フランおよびチオフェンから選択され；

R^4 は、 $-(CH_2)_m$ アリールおよび $-(CH_2)_m$ アリール (ここに、アリールは置換されており、m は 0 ~ 2 である) から選択され；

R^5 は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

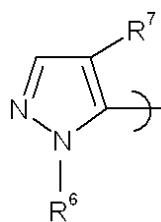
X は、O および S から選択され；

n は 0 ~ 2 である；

ただし、 R^1 および R^2 の 1 つは

40

【化13】



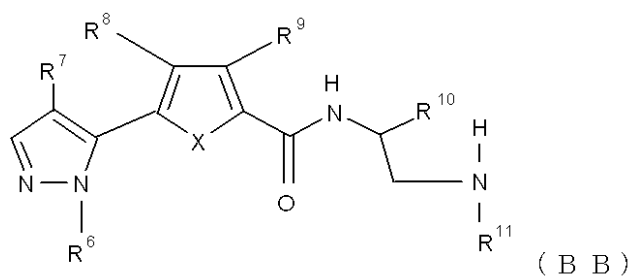
であり、さらに、 R^1 、 R^2 および R^3 の少なくとも 1 つが水素である]
で示される化合物および／またはその医薬上許容される塩が含まれる。

【0022】

50

本発明の式（I）で示される化合物には、式（BB）：

【化14】



10

[式中：

R^8 および R^9 は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、フランおよびチオフェンから選択され；

R^6 は C_{1-4} アルキルであり；

R^7 は、水素、 C_{1-4} アルキルおよびハロゲンから選択され；

R^{10} は、 $-(CH_2)_m C_5-C_{12}$ アリールおよび $-(CH_2)_m C_5-C_{12}$ アリール（ここに、アリールは置換されており、 m は 0～2 である）から選択され；

R^{11} は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

X は、O および S から選択される；

ただし、 R^8 および R^9 の少なくとも 1 つは水素である]

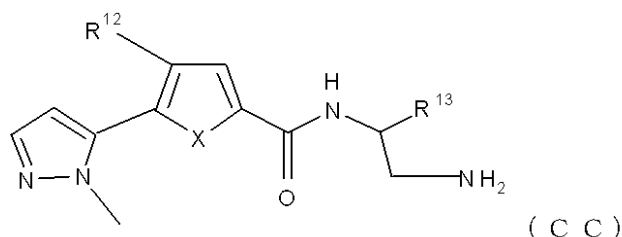
20

で示される化合物および／またはその医薬上許容される塩が含まれる。

【0023】

本発明の式（I）で示される化合物には、式（CC）：

【化15】



30

[式中：

R^{12} は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、フランおよびチオフェンから選択され；

R^{13} は、 $-(CH_2)_m$ フェニルおよび $-(CH_2)_m$ フェニル（ここに、フェニルは置換されており、 m は 0～2 である）から選択され；

X は、O および S から選択される]

で示される化合物および／またはその医薬上許容される塩が含まれる。

【0024】

40

本発明において有用な化合物は：

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5

50

－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－(2－アミノ－1－{[2－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－[2－アミノ－1－(フェニルメチル)エチル]－4－ブromo－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－(2－アミノ－1－フェニルエチル)－4－ブromo－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－((1S)－2－アミノ－1－{[2－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－フランカルボキサミド；

10

N－((1S)－2－アミノ－1－{[3－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－((1S)－2－アミノ－1－{[2－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－4－ブromo－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－((1S)－2－アミノ－1－{[3－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－4－ブromo－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－((1S)－2－アミノ－1－{[3－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－フランカルボキサミド；

20

N－((1S)－2－アミノ－1－{[3－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－4－ブromo－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－フランカルボキサミド；

N－((1S)－2－アミノ－1－{[2－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－4－ブromo－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－フランカルボキサミド；

N－[2－アミノ－1－(フェニルメチル)エチル]－4－メチル－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

30

N－[2－アミノ－1－(フェニルメチル)エチル]－4－(3－フラニル)－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－((1S)－2－アミノ－1－(フェニルメチル)エチル)－5－クロロ－4－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－[2－アミノ－1－(フェニルメチル)エチル]－4－ブromo－3－(メチルオキシ)－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－[3－アミノ－1－(フェニルメチル)プロピル]－4－ブromo－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

4－ブromo－N－[2－(メチルアミノ)－1－フェニルエチル]－5－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

40

N－[2－アミノ－1－(フェニルメチル)エチル]－5－メチル－4－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－[2－アミノ－1－(フェニルメチル)エチル]－5－クロロ－4－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－[2－アミノ－1－(フェニルメチル)エチル]－4－(4－クロロ－1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

N－((1S)－2－アミノ－1－{[2－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)－5－クロロ－4－(1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－2－チオフェンカルボキサミド；

50

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

10

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミド;

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

20

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

30

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-[1-(アミノメチル)-3-フェニルプロピル]-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-[1-(アミノメチル)-3-フェニルプロピル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

40

4-ブロモ-N-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロピル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロピル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

4-ブロモ-N-[2-(メチルアミノ)-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-[1-(アミノメチル)-2-メチル-2-フェニルプロピル]-4-ブロモ-5

50

－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；
 N－{（１Ｓ）－２－アミノ－１－〔（２，４－ジクロロフェニル）メチル〕エチル}
 －４－ブロモ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカル
 ボキサミド；

N－〔２－アミノ－１－（フェニルメチル）エチル〕－４－ブロモ－５－（４－クロロ
 －１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－〔２－アミノ－１－（フェニルメチル）エチル〕－４－ブロモ－１－メチル－５－
 （１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド；

N－〔２－アミノ－１－（フェニルメチル）エチル〕－１－メチル－５－（１－メチル
 －１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド；

N－〔２－アミノ－１－（フェニルメチル）エチル〕－１－メチル－４－（１－メチル
 －１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド；

N－（（１Ｓ）－２－アミノ－１－{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル
 }エチル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボ
 キキサミド；

N－〔２－（メチルアミノ）－１－（フェニルメチル）エチル〕－４－（１－メチル－
 １Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－〔２－アミノ－１－（フェニルメチル）エチル〕－N－メチル－４－（１－メチル
 －１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－〔１－（アミノメチル）－２－メチル－２－フェニルプロピル〕－４－（１－メチ
 ル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－{（１Ｓ）－２－アミノ－１－〔（２，４－ジクロロフェニル）メチル〕エチル}
 －４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－（（１Ｓ）－２－アミノ－１－{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル
 }エチル）－５－メチル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオ
 フェンカルボキサミド；

N－{（１Ｓ）－２－アミノ－１－〔（３－フルオロフェニル）メチル〕エチル}－４
 －（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－{（１Ｓ）－２－アミノ－１－〔（４－フルオロフェニル）メチル〕エチル}－４
 －（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－（（１Ｓ）－２－アミノ－１－{〔３－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル
 }エチル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボ
 キキサミド；

N－（（１Ｓ）－２－アミノ－１－{〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル
 }エチル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボ
 キキサミド；

N－〔２－アミノ－１－（フェニルメチル）エチル〕－５－（１－メチル－１Ｈ－１，
 ２，４－トリアゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－〔２－アミノ－１－（フェニルメチル）エチル〕－５－（１－メチル－１Ｈ－イミ
 ダゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミド；

N－（（１Ｓ）－２－アミノ－１－{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル
 }エチル）－３，４－ジブロモ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２
 －チオフェンカルボキサミド；

N－（（１Ｓ）－２－アミノ－１－{〔２－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル
 }エチル）－４－ブロモ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオ
 フェンカルボキサミド；

N－{（１Ｓ）－２－アミノ－１－〔（２－クロロフェニル）メチル〕エチル}－４－
 ブロモ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサ
 ミド；

N－{（１Ｓ）－２－アミノ－１－〔（２－フルオロフェニル）メチル〕エチル}－４

10

20

30

40

50

ーブロモー5ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[(1S)ー2ーアミノー1ー(1Hーインドールー3ーイルメチル)エチル]ー4ーブロモー5ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー{(1S)ー2ーアミノー1ー[(2ークロロフェニル)メチル]エチル}ー4ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー{(1S)ー2ーアミノー1ー[(2ーフルオロフェニル)メチル]エチル}ー4ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(1ーナフタレニル)エチル]ー4ーブロモー5ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(1ーナフタレニル)エチル]ー4ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー{2ーアミノー1ー[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ー4ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー{2ーアミノー1ー[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ー4ーブロモー5ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(フェニルメチル)エチル]ー4ー(4ーブロモー1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー((1S)ー2ーアミノー1ー{[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)ー4ー(4ーブロモー1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー{(1S)ー2ーアミノー1ー[(3, 5ージフルオロフェニル)メチル]エチル}ー4ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー{(1S)ー2ーアミノー1ー[(3ークロロフェニル)メチル]エチル}ー4ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー{(1S)ー2ーアミノー1ー[(4ークロロフェニル)メチル]エチル}ー4ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー((1S)ー2ーアミノー1ー{[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)ー4ーブロモー5ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーフランカルボキサミド；

Nー(3ーアミノー1ーフェニルプロピル)ー4ーブロモー5ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(フェニルメチル)エチル]ー5ー(1ーエチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(フェニルメチル)エチル]ー3, 4ージブロモー5ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(フェニルメチル)エチル]ー5ー(1, 4ージメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(フェニルメチル)エチル]ー4ーブロモー5ー(1, 4ージメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(フェニルメチル)エチル]ー4ー(1, 4ージメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー[2ーアミノー1ー(フェニルメチル)エチル]ーNーヒドロキシー4ー(1ーメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

Nー((1S)ー2ーアミノー1ー{[2ー(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)ー4ー(1, 4ージメチルー1Hーピラゾールー5ーイル)ー2ーチオフェンカルボキサミド；

10

20

30

40

50

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

10

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-3-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

20

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

30

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフエンカルボキサミド;

40

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

50

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

10

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド;

20

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

30

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド;

40

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2

50

ーチオフェンカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

10

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(3-クロロ-1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

20

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-フランカルボキサミド；

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-フランカルボキサミド；

30

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-フランカルボキサミド；

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

40

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5

50

10

20

30

40

50

} エチル) - 4 - (4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

10

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

20

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

30

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフエンカルボキサミド;

40

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフエンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド;

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド;

50

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (3 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (3 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- [(1 S) - 2 - アミノ - 1 - (シクロヘキシルメチル) エチル] - 4 - (3 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (3 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (4 - エチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (4 - エチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (4 - エチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - フランカルボキサミド ;

N- ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5 - (メチルオキシ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - フランカルボキサミド ;

N- ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - フランカルボキサミド ;

N- ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (メチルオキシ) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフ

10

20

30

40

50

N-(2-アミノエチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

50

N- [2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)エチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N- [(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N- [(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N- [(1S)-2-アミノ-1-メチルエチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド;

10

N- [(1S)-1-(アミノメチル)-3-メチルブチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

20

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド;

30

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド;

40

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド;

N- {(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フラン

50

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5

50

ークロロ-4- (1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフ
エンカルボキサミド;

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(3, 4-ジフルオロフェニル) メチル] エチル
} -5-クロロ-4- (1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-
チオフエンカルボキサミド;

N- ((1S) -2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル
} エチル) -4- (1, 4-ジエチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエン
カルボキサミド;

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル } -5
ークロロ-4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカ
ルボキサミド;

10

N- ((1S) -2-アミノ-1- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル
} エチル) -5-クロロ-4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-
ーチオフエンカルボキサミド;

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル } -5
ークロロ-4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカ
ルボキサミド;

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル } -4
ー (1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-フランカルボキサミ
ド;

20

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル } -4
ー (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-フランカルボキサミ
ド;

N- [2-アミノ-1- (フェニルメチル) エチル] -3-メチル-4- (1-メチル
ー1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカルボキサミド;

N- ((1S) -2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル
} エチル) -4- [1-メチル-4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-
イル] -2-チオフエンカルボキサミド;

N- ((1S) -2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル
} エチル) -4- (1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカル
ボキサミド;

30

N- ((1S) -2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル
} エチル) -4- (4-クロロ-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チ
オフエンカルボキサミド;

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(3, 4-ジフルオロフェニル) メチル] エチル
} -5-クロロ-4- (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-
チオフエンカルボキサミド;

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(3, 4-ジフルオロフェニル) メチル] エチル
} -5-クロロ-4- (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-
フランカルボキサミド;

40

N- [(1S) -2-アミノ-1- (フェニルメチル) エチル] -4- (1-メチル-
1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) -2-チオフエンカルボキサミド;

N- [(1S) -2-アミノ-1- (フェニルメチル) エチル] -5-クロロ-4- (4-
クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) -2-チオフエン
カルボキサミド;

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル } -4
ー (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) -2-チオフエンカルボ
キサミド;

N- { (1S) -2-アミノ-1- [(3, 4-ジフルオロフェニル) メチル] エチル
} -4- (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) -2-チオフエン

50

カルボキサミド；

N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5-クロロ-4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4- (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(3, 5-ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4- (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

10

N- ((1S) - 2-アミノ-1- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4- (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5-クロロ-4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- ((1S) - 2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5-クロロ-4- (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- [(1S) - 2-アミノ-1- (フェニルメチル) エチル] - 5-メチル-4- (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

20

N- ((1S) - 2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5-クロロ-4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- [(1S) - 2-アミノ-1- (フェニルメチル) エチル] - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド；

N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(3, 5-ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

30

N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(3, 4-ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- ((1S) - 2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(4-クロロフェニル) メチル] エチル } - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

40

N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(2, 4-ジクロロフェニル) メチル] エチル } - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- [(1S) - 2-アミノ-1- (シクロヘキシルメチル) エチル] - 4- (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- [(1S) - 2-アミノ-1- (シクロヘキシルメチル) エチル] - 5-クロロ-4- (4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド；

N- [(1S) - 2-アミノ-1- (シクロヘキシルメチル) エチル] - 5-クロロ-4- (1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) - 2-チオフエンカル

50

ボキサミド；

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミド；

N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

10

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

20

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド；

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

30

N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

40

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}

50

} エチル) - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - ((1S) - 2 - アミノ - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

10

N - ((1S) - 2 - アミノ - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

20

N - ((1S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - ((1S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - ((1S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - チオフェンカルボキサミド;

30

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - ((1S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - フランカルボキサミド;

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

40

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド;

50

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- [(1 S, 2 S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル] - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ;

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - フランカルボキサミド ; および

N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - フランカルボキサミド ;

および／またはその医薬上許容される塩を含む。

【0025】

式 (I) で示される化合物は、本発明の医薬組成物中に含まれ、本発明の方法において使用される。

【0026】

本明細書中に記載される特定の化合物は、1つまたはそれ以上のキラル原子を含んでいてもよく、または、別には2つのエナンチオマーとして存在してもよい。したがって、本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物、ならびに純粋なエナンチオマーまたは鏡像異

10

20

30

40

50

性的に富む混合物を含む。また、全ての互変異性体および互変異性体の混合物は、式 (I) で示される化合物の範囲内に含まれると解される。

【0027】

本明細書の記載のある種の化合物は、溶質（本発明において、式 I で示される化合物またはその塩）および溶媒により形成される種々の化学量論の複合体であると理解される溶媒和物を形成してもよい。本発明の目的のためのかかる溶媒は、溶質の生物学的活性を妨害しない。適当な溶媒の例としては、限定するものではないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。好ましくは、用いられる溶媒は、医薬上許容される溶媒である。適当な医薬上許容される溶媒の例としては、限定するものではないが、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。もっとも好ましくは、用いられる溶媒は水である。

10

【0028】

単独でまたは「 $-(CH_2)_m$ アリール」のような大きな基の一部として用いられる「アリール」なる用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、特記しない限り、合計 5～14 個の環原子を有し、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、該系の個々の環が 3～7 員である、単環、二環および三環系、例えばフェニル、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンおよびビフェニルを意味する。

適当には、「アリール」なる用語は、5～7 員の単環式芳香環系を意味する。

【0029】

単独でまたは「 $-(CH_2)_m$ ヘテロアリール」のような大きな基の一部として用いられる、「ヘテロアリール」なる用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、特記しない限り、3～7 個の炭素原子を含有し、1～3 個のヘテロ原子を含有する環状芳香環（ただし、炭素原子数が 3 個の場合、少なくとも 2 個のヘテロ原子を含有する）を意味する。代表的な「ヘテロアリール」基としてはピリジンおよびインドールが挙げられる。

20

【0030】

単独でまたは「 $-(CH_2)_m$ シクロアルキル」のような大きな基の一部として用いられる、「シクロアルキル」なる用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、特記しない限り、3～7 個の炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素環を意味する。代表的な「シクロアルキル」基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0031】

単独でまたは「 $-(CH_2)_m$ ヘテロシクロアルキル」のような大きな基の一部として用いられる、「ヘテロシクロアルキル」なる用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、特記しない限り、3～6 個の炭素原子を有し、1 または 2 個のヘテロ原子を含む非芳香族環状炭化水素環を意味する。代表的な「シクロアルキル」基としては、ピペラジンおよびピロリジンが挙げられる。

30

【0032】

単独でまたは「 $-(CH_2)_m C_5-C_{12}$ アリール」のような大きな基の一部として用いられる、「 C_5-C_{12} アリール」なる用語は、本明細書で用いられる場合、フェニル、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンおよびビフェニルから選択される芳香族基を意味する。

40

【0033】

「置換されている」なる用語は、本明細書で用いられる場合、特記しない限り、対象の基が、 $-CO_2R^{20}$ 、 C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルオキシ、アミノ、 C_1-C_4 アルキルアミノ、アミノ C_1-C_4 アルキル、ジ C_1-C_4 アルキルアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、テトラゾール、シアノ、オキソ、ハロゲンおよびトリフルオロメチル（ここに、 R^{20} は水素、 C_1-C_4 アルキル、およびトリフルオロメチルから選択される）からなる群から選択される 1～5 個の置換基、適当には 1～3 個の置換基を有することを意味する。

【0034】

適当には、「置換されている」なる用語は、本明細書で用いられる場合、対象の基が、

50

C₁－C₄ アルキル、ヒドロキシC₁－C₄ アルキル、C₁－C₄ アルキルオキシ、アミノ、C₁－C₄ アルキルアミノ、アミノC₁－C₄ アルキル、ヒドロキシ、テトラゾール、ハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有することを意味する。

【0035】

適当には、「置換されている」なる用語は、本明細書で用いられる場合、対象の基が、ハロゲンおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される1～3個の置換基を有することを意味する。

【0036】

「ヘテロ原子」なる用語は、本明細書で用いられる場合、酸素、窒素または硫黄を意味する。

【0037】

「ハロゲン」なる用語は、本明細書で用いられる場合、臭素、ヨウ素、塩素およびフッ素から選択される置換基を意味する。

【0038】

「アルキル」なる用語およびその派生語、「－(CH₂)_n」、「－(CH₂)_m」等により定義されるアルキル鎖を含むすべての炭素鎖において、本明細書において用いられる場合、直鎖または分枝鎖、飽和または不飽和の炭化水素鎖を意味し、特記しない限り、炭素鎖は、1～12個の炭素原子を含有するだろう。本明細書で用いられる場合、アルキルの例としては、－CH₃、－CH₂－CH₃、－CH₂－CH₂－CH₃、－CH(CH₃)₂、－CH₂－CH₂－C(CH₃)₃、－C≡C－C(CH₃)₃、－C(CH₃)₃、－(CH₂)₃－CH₃、－CH₂－CH(CH₃)₂、－CH(CH₃)－CH₂－CH₃、－CH＝CH₂ および－C≡C－CH₃ が挙げられる。

【0039】

本明細書で用いられる場合、「治療する」なる用語およびその派生語は、予防的および治療的療法を意味する。例えば、対象に癌の進行の高いリスクが考えられる場合、または対象が発癌物質に曝された場合に、予防的治療が適している。

【0040】

本明細書で用いられる、「有効量」なる用語およびその派生語は、例えば、研究者または臨床医により求められている、組織、全身、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を引き出すであろう薬物または医薬物質の量を意味する。さらに、本明細書で用いられる用語「治療上の有効量」およびその派生語は、そのような量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害または副作用の改善された治療、治癒、予防または改善をもたらすか、あるいは疾患または障害の進行度を遅らせる、いずれかの量を意味する。この用語はまた、通常の生理学的機能を向上させるのに有効な量をその範囲内に含む。

【0041】

式(I)で示される化合物は、本発明の医薬組成物に含まれ、そして本発明の方法に使用される。－COOHまたは－OH基が存在する場合、医薬上許容されるエステルは、－COOHについては、例えばメチル、エチル、ピバロイルオキシメチルおよび同類物を用いることができ、－OHについては、酢酸塩、マレイン酸塩および同類物を用いることができ、これらのエステルは、持続放出またはプロドラッグ製剤として使用するため、溶解度または加水分解特性を改変するためのものとして当分野で知られている。

【0042】

本発明の化合物の医薬上許容される塩は、当業者により容易に調製することができる。

【0043】

式(I)、(AA)、(BB)および(CC)で示される新規化合物は、一般的に下記スキーム1～3に記載のように、または類似の方法により調製することができる。ただし、式(I)、(AA)、(BB)および(CC)のXおよび「R」置換基は、それぞれ、スキーム1～3のいずれの工程を実施不能にするいずれの置換基も含まない。すべての出発物質は市販されているか、市販されている出発物質から当業者により容易に調製するこ

10

20

30

40

50

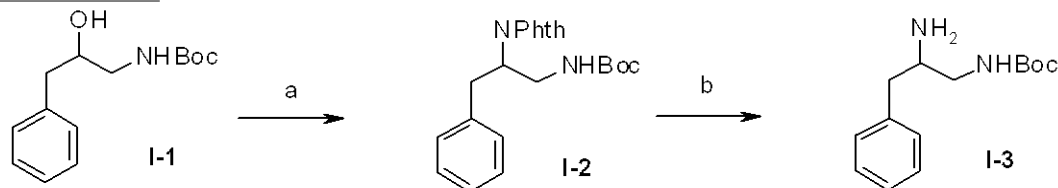
とができる。

【0044】

一般スキーム

【化16】

スキーム 1



10

試薬：(a) フタルイミド、 PPh_3 、DEAD、THF、RT；(b) NH_2
 NH_2 、MeOH、50℃

【0045】

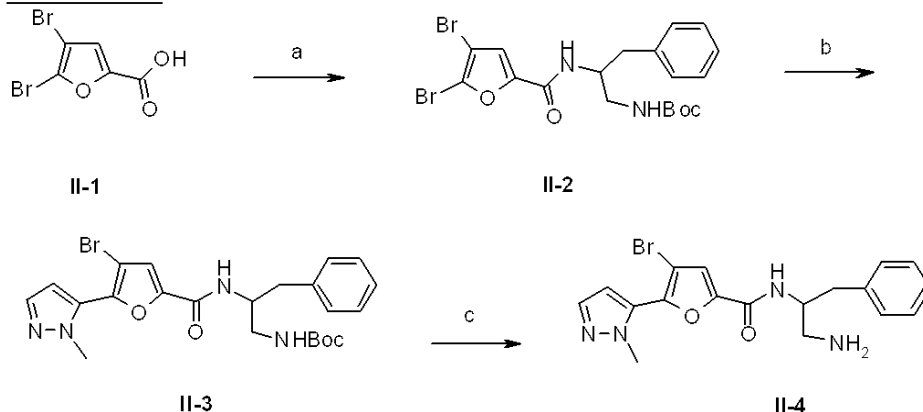
アミノアルコール (I-1) を、ミツノブ条件下で反応させて、特異的に保護したジアミン (I-2) を得る。ミツノブ反応は、当該有機合成分野でよく知られている。かかる変換の方法および反応条件は、Synthesis 1981, 1-28に記載されている。極性溶媒、例えばメタノール中で求核アミン、例えばヒドラジンまたはメチルアミンを用いる (I-2) のフタルイミド基の選択的保護により、アミン (I-3) を得る。多くの別の保護基が当業者に利用可能であり、本明細書に記載の工程を妨害しない限り用いることができる。アミンの保護方法は、標準的な参考資料、例えば、Greene 「Protective Groups in Organic Synthesis」 (Wiley-Interscienceにより発行) に記載されている。

20

【0046】

【化17】

スキーム 2



30

試薬：(a) PyBrop、(i-Pr)₂NEt、1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート、DCM、RT；(b) 5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール、K₂CO₃、Pd(PPh₃)₄、ジオキサン/H₂O；(c) TFA/DCM、RT

40

【0047】

カルボン酸 (II-1) を、1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメートと反応させて、アミド (II-2) を形成する。種々のアミドカップリング剤、例えばEDC、PyBrop等が市販されている。アミドカップリング反応は、一般的に、DCMまたはDMFのような溶媒中、有機塩基、例えばEt₃Nまたは(i-Pr)₂NEtを用いて行われる。ジブロマイド (II-2) を、位置選択的に、1, 1-ジメチルエチル (2-{[(4, 5-ジブromo-2-フラニル) カルボニル] ア

50

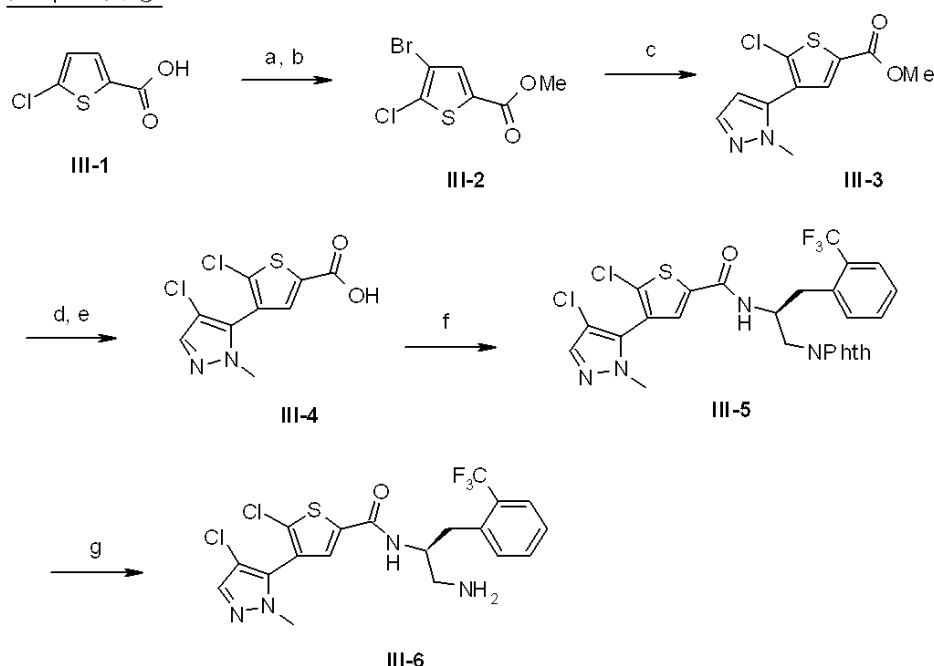
ミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートと、スズキカップリング法を用いてカップリングさせる。スズキ様カップリングは、典型的には、パラジウム(0)触媒、例えばPd(PPh₃)₄を無機塩基、例えばK₂CO₃、Na₂CO₃またはK₃PO₄と一緒に、エタノール性溶媒、例えばDME、ジオキサン、またはTHFを含有する水性混合物中で用いて行われる。パラジウム-介在カップリング法は、標準的な参考書、例えば、Schlosser「Organometallics in Synthesis」(Wiley and sonsにより発行)に記載されている。III-3をHClまたはTFAで酸性処理して、Boc保護基を除去して、アミン(III-4)を得る。多くの異なる保護基が当業者には入手可能であり、本明細書に記載の工程を妨害しない限り用いることができる。アミンの保護方法は標準的な参考書、例えば、Greene「Protective Groups in Organic Synthesis」(Wiley-Interscienceにより発行)に記載されている。

10

【0048】

【化18】

スキーム3



20

30

試薬：(a) MeOH、H₂SO₄、60℃；(b) AlCl₃、Br₂、CHCl₃；(c) 5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール、K₂CO₃、Pd₂(t-Bu)₃、ジオキサン/H₂O、70℃；(d) NCS、THF、70℃；(e) 6M NaOH、THF/MeOH、50℃；(f) PyBrop、(i-Pr)₂NEt、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、DCM、RT；(g) NH₂NH₂、THF/MeOH、RT

40

【0049】

カルボン酸(III-1)を、標準フィッシャーエステル化条件下でエステル化し、ついで、ルイス酸を加えて選択的にハロゲン化して、(III-2)を得る。二ハロゲン化エステルを、選択的に、5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾールと、スズキカップリング法を用いてカップリングさせて、(III-3)を得る。スズキ様カップリングは、典型的には、パラジウム(0)触媒、例えばPd(PPh₃)₄を無機塩基、例えばK₂CO₃、Na₂CO₃またはK₃PO₄と一緒に、エタノール性溶媒、例えばDME、ジオキサン、またはTHFを含有する水性混合物中で用いて行われる。パラジウム-介在カップリング法は、標準的な参考書、例えば、Schlosser「Organometallics in Synthesis」(Wiley and sonsにより発

50

行)に記載されている。エステル(III-3)をNCSを用いて塩素化し、系内で、水性NaOHを用いて鹼化する。得られたカルボン酸(III-4)を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンとカップリングして、アミド(III-5)を得る。種々のアミドカップリング剤、例えばEDC、PyBrop等が市販されている。アミドカップリング反応は、一般的には、DCMまたはDMFのような溶媒中、Et₃Nまたは(i-Pr)₂NEtのような有機塩基を用いて行われる。アミド(III-5)をヒドラジンを用いて脱保護して、アミン(III-6)を得る。多くの異なる保護基が当業者には入手可能であり、本明細書に記載の工程を妨害しない限り用いることができる。アミンの保護方法は標準的な参考書、例えば、Greene「Protective Groups in Organic Synthesis」(Wiley-Interscienceにより発行)に記載されている。

10

【0050】

本明細書で用いられる用語「同時投与」およびその派生語は、本明細書に記載されるAKT阻害化合物と、化学療法および放射線治療を含む、癌の治療に有用であるかあるいは関節炎の治療に有用であることが知られている、さらなる活性成分または成分群を同時に投与するか、または別々に連続して投与する様式のいずれかを意味する。本明細書で用いられる用語「さらなる活性成分または成分群」には、癌または関節炎の治療の必要がある患者に投与された場合に有利な特性があることが知られているか、あるいは実証される全ての化合物または治療物質が含まれる。投与が同時に行われない場合、化合物は、互いにきわめて近い時間間隔で投与されることが好ましい。さらに、化合物が同じ投与剤型で投与されなくても問題はなく、例えば、一方の化合物が局所投与されてもよく、また他方の化合物は経口投与されてもよい。

20

【0051】

一般的に、治療される影響を受けやすい腫瘍に対して活性のある抗腫瘍剤はいずれも、本発明の癌の治療において同時投与し得る。そのような物質の例は、V.T. DevitaおよびS. Hellman(編集)によるCancer Principles and Practice of Oncology, 第6版(2001年2月15日)、Lippincott Williams & Wilkins Publishersに記載されている。当業者であれば、物質の組み合わせが、薬物の特定の特徴と関係する癌とに基づいて有用であろうことは認識することができよう。本発明に有用な典型的な抗腫瘍物質は、限定されるものではないが、抗微小管剤、例えばジテルペノイドおよびビンカアルカロイド；白金配位錯体；アルキル化剤、例えばナイトロジェン・マスタード、オキサザホスホリン、アルキルスルホン酸、ニトロソウレアおよびトリアジン；抗生物質製剤、例えばアンソラサイクリン、アクチノマイシンおよびブレオマイシン；トポイソメラーゼII阻害物質、例えばエピポドフィロトキシン；代謝拮抗物質、例えばプリンおよびピリミジン類似物ならびに抗葉酸化合物；トポイソメラーゼI阻害物質、例えばカンプトセシン；ホルモンおよびホルモン類似物；シグナル伝達経路阻害物質；非受容体型チロシンキナーゼ血管形成阻害物質；免疫療法剤；プロアポトーシス剤；ならびに細胞周期シグナル伝達阻害物質を含む。

30

【0052】

本発明のAKT阻害化合物の組み合わせまたは同時投与で用いられる、さらなる活性成分または成分群(抗腫瘍剤)の例として、化学療法物質がある。

40

【0053】

抗微小管または抗有糸分裂物質は、細胞周期のM期または有糸分裂期中の腫瘍細胞の微小管に対して活性のある周期特異的な物質である。抗微小管物質の例としては、限定されるものではないが、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイドが含まれる。

【0054】

天然源から誘導されるジテルペノイドは、細胞周期のG₂/M期に作用する周期特異的な抗癌物質である。ジテルペノイドは、β-チューブリン蛋白質と結合することにより、微小管のβ-チューブリンサブユニットを安定化させると考えられている。次いで、この蛋白質の脱会合が、抑制されるため有糸分裂が阻止され、その後細胞死につながるようである。ジテルペノイドの例として、限定されるものではないが、パクリタキセルおよびそ

50

の類似物であるドセタキセルが含まれる。

【0055】

パクリタキセル、(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンを含む5β, 20-エポキシ-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-ヘキサ-ヒドロキシタクス-11-エン-9-オン4, 10-ジアセテート2-ベンゾエート13-エステルは、タイヘイヨウイチイ (*Taxus brevifolia*) から単離される天然のジテルペン産物であり、注入可能な溶液のタクソール (登録商標) として商業的に入手可能である。これは、テルペンのタキサンファミリーの一員である。これは、1971年にWaniら、(J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971) により初めて単離され、化学的およびX線結晶学的方法によりその構造が特徴付けられた。その活性の1つの機序は、チューブリンに結合し、それにより癌細胞の増殖を阻害するパクリタキセルの能力に関係している。Schiffら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565(1980); Schiffら、Nature, 277:665-667(1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441(1981)。幾つかのパクリタキセル誘導体の合成および抗癌活性についての報文は、D. G. I. Kingstonら、Studies in Organic Chemistry vol. 26, タイトル「New trends in Natural Products Chemistry 1986」, Attaur-Rahman, P. W. Le Quesne, Eds.(Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235を参照のこと。

10

【0056】

パクリタキセルは、米国にて難治性卵巣癌の治療に (Markmanら、Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuireら、Ann. Intern. Med, 111:273, 1989)、さらに乳癌の治療 (Holmesら、J. Nat. Cancer Inst, 83:1797, 1991.) における臨床使用が承認されている。それは、皮膚の腫瘍 (Einzigら、Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, 20:46)、また頭部癌腫や頸部癌腫 (Forastiereら、Sem. Oncol, 20:56, 1990) の治療についても潜在的な候補物質である。化合物は、多発性嚢胞腎病 (Wooら、Nature, 368:750, 1994)、肺癌およびマラリアの治療にも潜在性を示す。閾値の濃度 (50 nM) (Kearns, C.M. ら、Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995) を超えて投薬する期間に関係して、パクリタキセルを用いて患者を治療することにより、骨髄抑制 (multiple cell lineages, Ignoff, R.J.ら、Cancr Chemotherapy Pocket Guide 1998) となる。

20

【0057】

ドセタキセル、5β-20-エポキシ-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-ヘキサヒドロキシタクス-11-エン-9-オン4-アセテート2-ベンゾエート, 三水和物を含む(2R, 3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン, N-tert-ブチルエステル、13-エステルは、注入可能な溶液のTAXOTERE (登録商標) として商業的に入手可能である。ドセタキセルは、乳癌の治療に適用される。ドセタキセルは、パクリタキセルq. v. の半合成誘導体であり、天然の先駆物質、10-デアセチル-バッカチンIIIを用いて調製され、西洋イチイ (European Yew tree) の針葉から抽出される。ドセタキセルの用量規定毒性は、好中球減少症である。

30

【0058】

ビンカアルカロイドは、ツルニチニチ草 (periwinkle plant) より誘導された周期特異的な抗腫瘍物質である。ビンカアルカロイドは、細胞周期のM期 (有糸分裂) にチューブリンと特異的に結合することにより作用する。結果として、結合されたチューブリン分子は、重合して微小管となることができない。有糸分裂が、分裂期に阻止されると、その後の細胞死になると考えられる。ビンカアルカロイドの例として、限定されるものではないが、ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビノレルビンが含まれる。

40

【0059】

ビンブラスチン、ビンカレウコブラスチン硫酸塩は、注入可能な溶液としてVELBAN (登録商標) で商業的に入手可能である。種々の固体腫瘍の二次治療として適応可能であるが、精巣癌およびホジキン病、リンパ球性リンパ腫や組織球性リンパ腫を含む種々のリンパ腫の治療において第一に適用される。骨髄抑制が、ビンブラスチンの用量を制限する副作用である。

【0060】

50

ビンクリスチン、ビンカレウコブラスチン、2, 2-オキソ-硫酸塩は、注入可能な溶液であるONCOVIN（登録商標）と入手可能である。ビンクリスチンは、急性白血病の治療に適用され、ホジキンおよび非ホジキン悪性リンパ腫の治療計画での使用も見られる。脱毛症および神経作用は、ビンクリスチンの最も一般的な副作用であり、低頻度に骨髄抑制や胃腸粘膜炎症作用が生じる。

【0061】

ビノレルビン、3', 4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-C'-ノルビンカレウコブラスチン [R - (R*, R*) - 2, 3-ジヒドロキシブタンジオエート (1:2) (塩)] は、注入可能な溶液、酒石酸ビノレルビン (NAVELBINE (登録商標)) として商業的に入手可能である、半合成ビンカアルカロイドである。ビノレルビンは、単独物質または他の化学療法物質、例えばシスプラチンとの組み合わせで、種々の固体腫瘍、特に非小細胞肺癌、進行性の乳癌およびホルモン抵抗性前立腺癌の治療に適用される。骨髄抑制は、ビノレルビンの最も一般的な用量を制限する副作用である。

10

【0062】

白金配位錯体 (Platinum coordination complex) は、DNAと相互作用する周期非特異的な抗癌物質である。白金錯体は、腫瘍細胞内に進入し、アクア化されてDNAと鎖内および鎖間架橋を形成し、腫瘍に有害な生体影響を引き起こす。白金配位錯体の例として、限定されるものではないが、シスプラチンおよびカルボプラチンが含まれる。

【0063】

シスプラチン、シス-ジアミンジクロロ白金は、注入可能な溶液としてPLATINOL (登録商標) で商業的に入手可能である。シスプラチンは、転移精巣および卵巣癌ならびに進行性の膀胱癌の治療において第一に適用される。シスプラチンの主な用量を制限する副作用は、水和作用や利尿作用により調整され得る腎臓毒性、および聴器毒性である。

20

【0064】

カルボプラチン、白金、ジアミン [1, 1-シクロブタン-ジカルボキシレート (2-)-O, O'] は、注入可能な溶液としてPARAPLATIN (登録商標) で商業的に入手可能である。カルボプラチンは、進行性の卵巣癌腫の一次および二次治療にて主に適用される。骨髄抑制が、カルボプラチンの用量規定毒性である。

【0065】

アルキル化剤は、周期非特異的な抗癌物質であり、強力な求電子試薬である。一般的に、アルキル化剤は、アルキル化により、DNA分子の求核部分、例えばホスフェート、アミノ、スルフヒドリル、ヒドロキシル、カルボキシルおよびイミダゾール基を通じてDNAと共有結合を形成する。このようなアルキル化は、核酸の機能を妨害し、細胞死を導く。アルキル化剤の例として、限定されるものではないが、ナイトロジェン・マスタード、例えばシクロホスファミド、メルファランおよびクロラムブチル；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン；ニトロソウレア、例えばカルムスチン；ならびにトリアジン、例えばダカルバジンが含まれる。

30

【0066】

シクロホスファミド、2- [ビス (2-クロロエチル) アミノ] テトラヒドロ-2H-1, 3, 2-オキサザホスホリン2-オキシド-水和物は、注入可能な溶液または錠剤としてCYTOXAN (登録商標) で商業的に入手可能である。シクロホスファミドは、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫および白血病の治療に適用される。脱毛症、悪心、嘔吐および白血球減少は、シクロホスファミドの最も一般的な用量を制限する副作用である。

40

【0067】

メルファラン、4- [ビス (2-クロロエチル) アミノ] -L-フェニルアラニンは、注入可能な溶液または錠剤としてALKERAN (登録商標) で商業的に入手可能である。メルファランは、多発性骨髄腫および摘出不可能な卵巣の上皮性癌の苦痛緩和治療に適用される。骨髄抑制は、メルファランの最も一般的な用量を制限する副作用である。

【0068】

50

クロラムブチル、4-〔ビス(2-クロロエチル)アミノ〕ベンゼンブタン酸は、L E U K E R A N (登録商標)錠剤として商業的に入手可能である。クロラムブチルは、慢性的リンパ性白血病および悪性リンパ腫、例えばリンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫およびホジキン病の苦痛緩和治療に適用される。骨髄抑制は、クロラムブチルの最も一般的な用量を制限する副作用である。

【0069】

ブスルファン、1, 4-ブタンジオールジメタンスルホネートは、M Y L E R A N (商標登録) T A B L E T S として商業的に入手可能である。ブスルファンは、慢性的骨髄性白血病の苦痛緩和治療に適用される。骨髄抑制は、ブスルファンの最も一般的な用量を制限する副作用である。

10

【0070】

カルムスチン、1, 3-〔ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレアは、一回量バイアルの凍結乾燥物質のとして B i C N U (登録商標)で商業的に入手可能である。カルムスチンは、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて、脳腫瘍、多発性骨髄腫、ホジキン病および非ホジキンリンパ腫の苦痛緩和治療に適用される。遅発性骨髄抑制は、カルムスチンの最も一般的な用量を制限する副作用である。

【0071】

ダカルバジン、5-(3, 3-ジメチル-1-トリアゼノ)-イミダゾール-4-カルボキサミドは、一回量バイアル物質として D T I C - D o m e (登録商標)で商業的に入手可能である。ダカルバジンは、転移性悪性メラノーマの治療およびホジキン病の二次治療に用いる他の物質と組み合わせて適用される。悪心、嘔吐および拒食症は、ダカルバジンの最も一般的な用量を制限する副作用である。

20

【0072】

抗腫瘍性抗生物質は、周期非特異的な物質であり、DNAを結合するか、またはインターカレートする。一般的に、このような作用は、安定したDNA複合体または鎖の破壊をもたらし、それにより、核酸の通常の機能は妨害され、細胞死を導くこととなる。抗腫瘍性抗生物質の例として、限定されるものではないが、アクチノマイシン、例えばダクチノマイシン、アントラサイクリン、例えばダウノルビシンおよびドキソルビシン；ならびにブレオマイシンが含まれる。

【0073】

アクチノマイシンDとしても知られているダクチノマイシンは、C O S M E G E N (登録商標)として、注入可能剤型で商業的に入手可能である。ダクチノマイシンは、ウィルムス腫瘍および横紋筋肉腫の治療に適用される。悪心、嘔吐および拒食症は、ダクチノマイシンの最も一般的な用量を制限する副作用である。

30

【0074】

ダウノルビシン、(8S-シス)-8-アセチル-10-〔(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ- α -L-リキソヘキソピラノシル)オキシ]-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5, 12ナフタセンジオンハイドロクロライドは、リポソーム注入可能剤型で D A U N O X O M E (登録商標)として、または注入用として C E R U B I D I N E (登録商標)で商業的に入手可能である。ダウノルビシンは、急性非リンパ性白血病およびカポジ肉腫に関連する進行性HIVの治療における寛解誘導に適用される。骨髄抑制は、ダウノルビシンの最も一般的な用量を制限する副作用である。

40

【0075】

ドキソルビシン、(8S, 10S)-10-〔(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ- α -L-リキソヘキソピラノシル)オキシ]-8-グリコロイル, 7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5, 12ナフタセンジオンハイドロクロライドは、注入可能な剤型で R U B E X (登録商標)または A D R I A M Y C I N R D F (登録商標)として商業的に入手可能である。ドキソルビシンは、急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄芽球性白血病の治療に第一に適用されるだけでな

50

く、いくつかの固体腫瘍およびリンパ腫の治療においても有効な成分である。骨髄抑制は、ドキソルビシンの最も一般的な用量を制限する副作用である。

【0076】

ブレオマイシン、ストレプトマイセス・バーチシラス (*Streptomyces verticillus*) の菌株から単離された細胞傷害性糖ペプチド抗生物質の混合物は、B L E N O X A N E (登録商標) として商業的に入手可能である。ブレオマイシンは、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて、扁平上皮癌、リンパ腫および精巣癌腫の苦痛緩和治療に適用される。肺毒性および皮膚毒性は、ブレオマイシンの最も一般的な用量を制限する副作用である。

【0077】

トポイソメラーゼ II 阻害物質には、限定されるものではないが、エピポドフィロトキシンが含まれる。

【0078】

エピポドフィロトキシンは、マンドレーク植物 (mandrake plant) 由来の周期特異的抗腫瘍性物質である。エピポドフィロトキシンは、一般的に、トポイソメラーゼ II と DNA とで三者複合体を形成し、DNA 鎖の破壊を引き起こすことで、細胞周期の S および G₂ 期の細胞に影響を及ぼす。鎖の破壊は蓄積すると、細胞死となる。エピポドフィロトキシンの例として、限定されるものではないが、エトポシドおよびテニポシドが含まれる。

【0079】

エトポシド、4'-デメチルーエピポドフィロトキシン 9 [4, 6-O-(R)-エチルイデン-β-D-グルコピラノシド] は、注入可能な溶液またはカプセル剤として V e P E S I D (登録商標) で商業的に入手可能であり、一般には V P-16 として知られている。エトポシドは、精巣癌および非小細胞肺癌の治療において、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて適用される。骨髄抑制は、エトポシドの最も一般的な副作用である。白血球減少症の発生は、血小板減少症よりもさらに重症の傾向がある。

【0080】

テニポシド、4'-デメチルーエピポドフィロトキシン 9 [4, 6-O-(R)-テニリデン-β-D-グルコピラノシド] は、注入可能な溶液として V U M O N (登録商標) で商業的に入手可能であり、一般には V M-26 として知られている。テニポシドは、子供の急性白血病の治療において、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて適用される。骨髄抑制は、テニポシドの最も一般的な用量を制限する副作用である。テニポシドは、白血球減少症および血小板減少症の両方を引き起こす可能性がある。

【0081】

代謝拮抗腫瘍性物質 (Antimetabolite neoplastic agent) は、周期特異的抗腫瘍性物質であり、DNA 合成を阻害するか、またはプリンまたはピリミジン塩基の合成を阻害し、それにより DNA 合成を制限することにより細胞周期の S 期 (DNA 合成) に作用する。その結果、S 期は進行せず細胞死につながる。代謝拮抗抗腫瘍性物質の例には、限定されるものではないが、フルオロウラシル、メトトレキサート、シタラビン、メカプトプリン、チオグアニンおよびジェムシタビンが含まれる。

【0082】

5-フルオロウラシル、5-フルオロ-2, 4-(1H, 3H) ピリミジンジオンは、フルオロウラシルとして商業的に入手可能である。5-フルオロウラシルの投与により、チミジレート合成が阻害され、さらに RNA および DNA の両方に組み込まれる。その結果は、典型的には細胞死である。5-フルオロウラシルは、乳癌、結腸癌、直腸癌、胃癌および膵臓癌の癌腫の治療に、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて適用される。骨髄抑制および粘膜炎症は、5-フルオロウラシルの用量を制限する副作用である。他のフルオロピリミジン類似物には、5-フルオロデオキシウリジン (フロキシウリジン) および 5-フルオロデオキシウリジンモノホスフェートが含まれる。

【0083】

シタラビン、4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシル-2 (1H)-ピリミジノ

10

20

30

40

50

ンは、CYTOSAR-U（登録商標）として商業的に入手可能であり、一般にはAra-Cとして知られている。シタラビンは、シタラビンが成長中のDNA鎖の末端に組み込まれることでDNA鎖伸張を阻害することにより、S期の細胞周期特異性を示すと考えられている。シタラビンは、急性白血病の治療において、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて適用される。他のシチジン類似物には、5-アザシチジンおよび2', 2'-ジフルオロデオキシシチジン（ジェムシタビン）が含まれる。シタラビンは、白血球減少症、血小板減少症および粘膜炎を誘発する。

【0084】

メルカプトプリン、1, 7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオン-水和物は、PURINETHOL（登録商標）として商業的に入手可能である。メルカプトプリンは、未だに特定されていない機序によりDNA合成を阻害することにより、S期の細胞周期特性を示す。メルカプトプリンは、急性白血病の治療において、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて適用される。骨髄抑制および胃腸粘膜炎は、高用量でのメルカプトプリンに予期される副作用である。有用なメルカプトプリン類似物は、アザチオプリンである。

10

【0085】

チオグアニン、2-アミノ-1, 7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオンは、TABLOID（商標登録）として商業的に入手可能である。チオグアニンは、未だに特定されていない機序によりDNA合成を阻害することにより、S期の細胞周期特異性を示す。チオグアニンは、急性白血病の治療において、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて適用される。白血球減少症、血小板減少症および貧血症を含む骨髄抑制は、チオグアニン投与による最も一般的な用量を制限する副作用である。しかしながら、胃腸の副作用も引き起こすため、用量制限され得る。他のプリン類似物には、ペントスタチン、エリスロヒドロキシニルアデニン、フルダラビンホスフェートおよびクラドリビンが含まれる。

20

【0086】

ジェムシタビン、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン-モノハイドロクロライド（β-異性体）は、GEMZAR（商標登録）として商業的に入手可能である。ジェムシタビンは、G1/S期の境にある細胞の進行を阻止することにより、S期の細胞周期特異性を示す。ジェムシタビンは、局所進行性の非小細胞肺癌の治療において、シスプラチンと組み合わせて適用され、局所進行性の膵臓癌の治療において単独で適用される。白血球減少症、血小板減少症および貧血症を含む骨髄抑制は、ジェムシタビン投与の最も一般的な用量を制限する副作用である。

30

【0087】

メトトレキサート、N-[4-[(2, 4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸は、メトトレキサートナトリウムとして商業的に入手可能である。メトトレキサートは、プリンヌクレオチドおよびチミジレートの合成に必要とされるジヒドロ葉酸還元酵素の阻害を通じてDNA合成、修復および/または複製を阻害することにより、S期に特異的な細胞周期効果を示す。メトトレキサートは、絨毛膜癌、髄膜白血病、非ホジキンリンパ腫ならびに乳癌、頭部癌、頸部癌、卵巣癌および膀胱癌の癌腫の治療において、単独物質として、または他の化学療法物質と組み合わせて適用される。骨髄抑制（白血球減少症、血小板減少症および貧血症）および粘膜炎は、メトトレキサート投与の予想される副作用である。

40

【0088】

カンプトセシンおよびカンプトセシン誘導体を含むカンプトセシンは、入手可能であるか、またはトポイソメラーゼI阻害物質として研究開発中である。カンプトセシン細胞傷害性活性は、そのトポイソメラーゼI阻害活性に関係していると考えられる。カンプトセシンの例として、限定されるものではないが、以下に記載する、イリノテカン、トポテカンおよび種々の光学型の7-（4-メチルピペラジノ-メチレン）-10, 11-エチレンジオキシ-20-カンプトセシンが含まれる。

50

【0089】

イリノテカンHCl、(4S)-4, 11-ジエチル-4-ヒドロキシ-9-[(4-ピペリジノピペリジノ)カルボニルオキシ]-1H-ピラノ[3', 4', 6, 7]インドリジノ[1, 2-b]キノリン-3, 14(4H, 12H)ジオンハイドロクロライドは、注入可能な溶液としてCAMPTOSAR(商標登録)で商業的に入手可能である。

【0090】

イリノテカン、その活性代謝物であるSN-38と共にトポイソメラーゼI-DNA複合体に結合するカンプトセシンの誘導体である。細胞傷害性は、トポイソメラーゼI：DNA：イリノテカンまたはSN-38三者複合体の複製酵素との相互作用により生じる修復不可能な二本鎖の破壊の結果として起こると考えられる。イリノテカンは、大腸または直腸の転移性癌の治療に適用される。イリノテカンHClの用量を制限する副作用は、好中球減少症および下痢を含む胃腸影響を含む骨髄抑制である。

10

【0091】

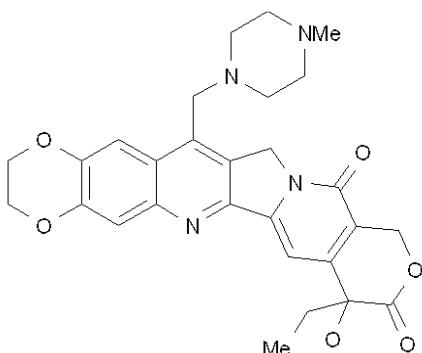
トポテカンHCl、(S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4, 9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3', 4', 6, 7]インドリジノ[1, 2-b]キノリン-3, 14-(4H, 12H)ジオンモノハイドロクロライドは、注入可能な溶液としてHYCAMTIN(商標登録)で商業的に入手可能である。トポテカンは、トポイソメラーゼI-DNA複合体に結合して、DNA分子のねじれに応答してトポイソメラーゼIが生じさせる一本鎖切断の再連結を妨害する、カンプトセシンの誘導体である。トポテカンは、卵巣がんおよび小細胞肺癌の転移性癌腫の一次治療に適用される。トポテカンHClの用量を制限する副作用は、骨髄抑制、主に好中球減少症である。

20

【0092】

現在開発中のラセミ混合物(R, S)型、ならびにRおよびSエナンチオマーを含む、以下の式A：

【化19】



A

30

で示されるカンプトセシン誘導体も興味深く、これは、化学名「7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10, 11-エチレンジオキシ-20(R, S)-カンプトセシン(ラセミ混合物)」または「7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10, 11-エチレンジオキシ-20(R)-カンプトセシン(Rエナンチオマー)」または「7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10, 11-エチレンジオキシ-20(S)-カンプトセシン(Sエナンチオマー)」としても知られている。このような化合物ならびに関連する化合物は、製法も含め米国特許第6, 063, 923号；第5, 342, 947号；第5, 559, 235号；第5, 491, 237号および1997年11月24日の出願係属中の米国特許出願番号08/977, 217記載されている。

40

【0093】

ホルモンおよびホルモン類似物は、ホルモン(群)と癌の増殖および／または癌の増殖の低下と間に関係がある癌を治療するのに有用な化合物である。癌の治療に有用なホルモンおよびホルモン類似物の例として、限定されるものではないが、子供の悪性リンパ腫および急性白血病の治療に有用な、副腎皮質ステロイド、例えばプレドニゾンおよびプレドニゾン；アミノグルテチミド、および副腎皮質癌腫およびホルモン依存乳癌腫の治療に

50

有用な、エストロゲン受容体を含む他のアロマトーゼ阻害物質、例えばアナストロゾール、レトラゾール、ボラゾールおよびエクセメスタン；ホルモン依存乳癌および子宮内膜癌腫の治療に有用な黄体ホルモン、例えば酢酸メゲストール；前立腺癌腫および良性前立腺肥大の治療に有用なエストロゲン、アンドロゲンおよび抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロンおよび5 α -還元酵素、例えばフィナステリドおよびデュタステライド；抗エストロゲン、例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェンならびに選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERMS）であり、これらは米国特許第5,681,835号、第5,877,219号および第6,207,716号に記載されており、ホルモン依存乳癌腫および他の感受性癌の治療に有用であり；さらに前立腺癌腫の治療については、

黄体刺激ホルモン（LH）および／または卵胞刺激ホルモン（FSH）、例えばLHRHアゴニストおよびアンゴニスト、例えば酢酸ゴセリリンおよびルプロリドの放出を刺激するゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）およびその類似物が含まれる。

10

【0094】

シグナル伝達経路阻害物質は、細胞内変化を引き起こす化学的手順を阻止または阻害する阻害物質である。本明細書で用いられるこの変化は、細胞増殖または細胞分化である。本発明で有用なシグナル伝達阻害物質には、受容体チロシンキナーゼ、非受容体型チロシンキナーゼ、SH2／SH3ドメイン遮断薬、セリン／トレオニンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ、ミオーイノシトールシグナル伝達およびRas癌遺伝子の阻害物質が含まれる。

20

【0095】

いくつかのプロテインチロシンキナーゼは、細胞増殖の調節に関係する種々の蛋白質中の特定のチロシル残渣のリン酸化を触媒する。このようなプロテインチロシンキナーゼは、受容体型または非受容体型キナーゼのように大きく分類できる。

【0096】

受容体型チロシンキナーゼは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメインおよびチロシンキナーゼドメインを有する膜貫通型蛋白質である。受容体チロシンキナーゼは、細胞増殖の調節に関係しており、一般に増殖因子受容体と呼ばれている。これらのキナーゼの多くの適当でない、または無制御な活性化、すなわち、例えば過剰発現または突然変異による異常なキナーゼ増殖因子受容体活性は、無制御な細胞増殖をもたらすことが示された。したがって、このようなキナーゼの異常活性は、悪性組織増殖と関係している。結果として、このようなキナーゼの阻害物質は、癌の治療方法を提供できる。増殖因子受容体には、例えば、皮細胞増殖因子受容体（EGFR）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）、erbB2、erbB4、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、免疫グロブリン様および上皮細胞増殖因子相同ドメイン（TIE-2）を有するチロシンキナーゼ、インスリン増殖因子I（IGFI）受容体、マクロファージ刺激因子（cfs）、BTK、ckit、cmet、繊維芽細胞増殖因子（FGF）受容体、Trk受容体（TrkA、TrkBおよびTrkC）、エフリン（eph）受容体およびRET癌原遺伝子が含まれる。増殖受容体の種々の阻害物質は、開発中であり、リガンドアンタゴニスト、抗体、チロシンキナーゼ阻害物質およびアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれる。増殖因子受容体機能を阻害する増殖因子受容体および物質は、例えば、Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawverら、DDT Vol 2, No. 2 February 1997;およびLofts, F. J.ら、「Growth factor receptors as targets」, New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, Londonに記載されている。

30

40

【0097】

増殖因子受容体キナーゼでないチロシンキナーゼは、非受容体型チロシンキナーゼと呼ばれている。抗がん剤の標的または標的となる、本発明に用いられる非受容体型チロシンキナーゼは、cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK（焦点接着キナーゼ）、ブルトンチロシンキナーゼおよびBcr-Ablを含む。非受容体型チロシ

50

ンキナーゼ機能を阻害するこのような非受容体型キナーゼおよび物質はSinh, S. and Corey, S.J.,(1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8(5): 465-80; およびBolen, J.B, Brugge, J.S.,(1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404に記載されている。

【0098】

SH2/SH3ドメイン遮断薬は、PI3-K p85サブユニット、Srcファミリーキナーゼ、アダプター分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)およびRas-GAPを含む、種々の酵素またはアダプター蛋白質におけるSH2またはSH3ドメイン結合を阻害する物質である。抗癌剤の標的としてのSH2/SH3ドメインは、Smithgall, T.E.(1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32に

10

【0099】

MAPキナーゼカスケード遮断薬を含むセリン/トレオニンキナーゼ阻害物質には、Rafキナーゼ(rfk)、分裂促進因子または細胞外調節キナーゼ(MEK)および細胞外調節キナーゼ(ERK)の遮断薬;ならびにPKC(アルファ、ベータ、ガンマ、エプシロン、ミュ、ラムダ、イオータ、ゼタ)の遮断薬を含むプロテインキナーゼCファミリーメンバー、IkBキナーゼファミリー(IKKa、IKKb)、PKBファミリーキナーゼ、AktキナーゼファミリーメンバーおよびTGFβ受容体キナーゼの遮断薬が含まれる。このようなセリン/トレオニンキナーゼおよびそれらの阻害物質は、Yamamoto, T, Taya, S, Kaibuchi, K.,(1999), Journal of Biochemistry. 126(5) 799-803; Brodt, P, Samani, AおよびNavab, R.(2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J, Weis-Garcia, F.(1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.AおよびHarris, A.L.(1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K.ら、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,(10), 2000, 223-226; 米国特許第 6,268,391号; およびMartinez-Iacaci, Lら、Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52に記載されている。

20

【0100】

PI3-キナーゼ、ATM、DNA-PKおよびKuの遮断薬を含むホスホチジリノシトール3キナーゼファミリーメンバーの阻害物質もまた、本発明に有用である。このようなキナーゼは、Abraham, R.T.(1996), Current Opinion in Immunology. 8(3) 412-8; Canman, C.E, Lim, D.S.(1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P.(1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29(7):935-8; およびZhong, H.ら、Cancer res,(2000) 60(6), 1541-1545に記載されている。

30

【0101】

ミオイノシトールシグナル伝達阻害物質、例えばホスホリパーゼC遮断薬およびミオイノシトール類似物もまた、本発明において興味がある。そのようなシグナル阻害物質は、Powis, G.,およびKozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, Londonに記載されている。

【0102】

シグナル伝達経路阻害物質の他の群は、Ras癌遺伝子の阻害物質である。そのような阻害物質には、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル-ゲラニルトランスフェラーゼおよびCAA-Xプロテアーゼ、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイムおよび免疫療法の阻害物質が含まれる。そのような阻害物質は、野生型の突然変異rasを含む細胞中のras活性化を阻止することが示され、これにより抗細胞増殖物質として作用することが示された。Ras癌遺伝子阻害は、Scharovsky, O.G, Rozados, V.R, Gervasoni, S.L. Matar, P.(2000), Journal of Biomedical Science. 7(3) 292-8; Ashby, M.N.(1998), Current Opinion in Lipidology. 9(2) 99-102; およびBiochim. Biophys. Acta,(1989) 1423(3):19-30に記載されている。

40

【0103】

前記したように、受容体キナーゼリガンド結合に対する抗体アンタゴニストもまた、シ

50

グナル伝達阻害物質として提供され得る。このシグナル伝達経路阻害物質の群には、受容体チロシンキナーゼの細胞外リガンド結合ドメインに対するヒト化抗体の使用が含まれる。例えば Imclone C225 EGFR 特異的抗体 (Green, M.C.ら、Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286を参照のこと) ; Herceptin (登録商標) erbB2 抗体 (Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183を参照のこと) ; および 2C8 VEGFR2 特異的抗体 (Brecken, R.A.ら、Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124を参照のこと)がある。

10

【0104】

非受容体型キナーゼ血管形成阻害物質もまた、本発明での使用が可能であろう。血管形成関連 VEGFR および Tie2 の阻害物質は、シグナル伝達阻害物質に関して上述のように論じられた (いずれの受容体も受容体チロシンキナーゼである)。erbB2 および EGFR の阻害物質により、血管形成、主に VEGF 発現が阻害されることが示されたため、通常の血管形成には、erbB2 / EGFR シグナル伝達に関係している。したがって、非受容体型チロシンキナーゼ阻害物質は、本発明の化合物と組み合わせて使用し得る。例えば、VEGFR (受容体型チロシンキナーゼ) を認識しないが、リガンド ; すなわち血管形成を阻害し得るインテグリン (アルファ_v ベータ₃) の低分子阻害物質 ; エンドスタチンおよびアンギオスタチン (非 RTK) に結合する抗 VEGF 抗体はまた、開示された化合物と組み合わせて有用性を示し得る。(Bruns CJら (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, および Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen Lら、(2000), Oncogene 19: 3460-3469を参照のこと)。

20

【0105】

免疫治療計画に用いられる試薬もまた、式 (I) で示される化合物の組み合わせに有用であり得る。免疫応答を生じさせる免疫学的方策は多数存在する。これらの方策は、一般に腫瘍ワクチンの範囲にある。免疫学的アプローチの効果は、一般的に、低分子阻害物質を用い、シグナル伝達経路の組み合わされた阻害を通じて増強され得る。erbB2 / EGFR に対する免疫学的 / 腫瘍ワクチンアプローチについての議論は、Reilly RTら、(2000), Cancer Res. 60: 3569-3576 ; および Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, およ

30

【0106】

プロアポトーシス治療計画に用いられる試薬 (例えば、bcl-2 アンチセンスオリゴヌクレオチド) もまた、本発明と組み合わせて用い得る。Bcl-2 ファミリーメンバーの蛋白質は、アポトーシスを阻害する。したがって、bcl-2 の下方制御は、化学療法抵抗性に関係している。研究により、上皮細胞増殖因子 (EGF) が bcl-2 ファミリーの抗アポトーシスメンバー (すなわち、mcl-1) を刺激することが示された。したがって、腫瘍において bcl-2 の発現を下方制御するよう設計された方策、すなわち、ゲンタの G3139 bcl-2 アンチセンスオリゴヌクレオチドは、臨床学的利益を示し、現在、第二相 / 三相試験にある。このような bcl-2 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド方策を用いたプロアポトーシス方策は、Water JSら、J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823 ; および Kitada Sら、(1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79に示されている。

40

【0107】

細胞周期シグナル伝達阻害物質は、細胞周期の制御に関係する分子を阻害する。サイクリン依存性キナーゼ (CDK) およびサイクリンと称されるプロテインキナーゼファミリーおよびサイクリンと称される蛋白質ファミリーと相互作用するものは、真核生物の細胞分裂に関する経過を制御する。種々のサイクリン / CDK 複合体の協調した活性化および不活性化は、細胞周期に関する正常な経過に必要である。幾つかの細胞周期シグナル伝達阻害物質が開発されている。例えば、CDK2、CDK4 および CDK6 を含むサイクリ

50

ン依存性キナーゼ、ならびにそれらの阻害物質の例は、例えばRosaniaら、Exp. Opin. Ther. Patents(2000) 10(2):215-230に記載されている。

【0108】

1つの実施形態において、本発明の癌治療方法は、式(I)で示される化合物および／または医薬上許容される塩と、例えば1つの抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼII阻害物質、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼI阻害物質、ホルモンおよびホルモン類似物、シグナル伝達経路阻害物質、非受容体型チロシンキナーゼ血管形成阻害物質、免疫療法剤、プロアポトーシス剤および細胞周期シグナル伝達阻害物質よりなる群から選択される、少なくとも1つの抗腫瘍物質とを同時投与することを含む。

10

【0109】

本発明の医薬上活性な化合物は、AKT阻害物質活性があるので、癌および関節炎を治療するのに有益な治療効果を示す。

【0110】

適切には、本発明は、脳(グリオーマ)、グリオブラストーマ、バニヤンゾナナ症候群、コーデン病、レルミットーデュークロ病、乳、炎症性乳癌、腎芽細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸、頭頸部、腎臓、肺、肝臓、メラノーマ、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫、甲状腺、リンパ芽球性T細胞白血病、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、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、外套細胞白血病、多発性骨髄腫巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンズリンパ腫、非ホジキンズリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱癌、尿路癌、肺癌、外陰癌、頸部癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、口腔癌、口の癌、GIST(消化管間質腫瘍)および精巣癌から選択される癌の重篤度を治療または軽減させるための方法に関する。

20

【0111】

適切には、本発明は、脳(グリオーマ)、グリオブラストーマ、バニヤンゾナナ症候群、コーデン病、レルミットーデュークロ病、乳癌、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、メラノーマ、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肉腫および甲状腺癌から選択される癌の重篤度を治療または軽減させるための方法に関する。

30

【0112】

適切には、本発明は、卵巣癌、乳癌、膵臓癌および前立腺癌から選択される癌の重篤度を治療または軽減させるための方法に関する。

【0113】

H i s タグ付きAKT1(a a 1 3 6 - 4 8 0)の単離および精製

H i s タグ付きAKT1(a a 1 3 6 - 4 8 0)を発現する昆虫細胞を、25mM HEPES、100mM NaCl、20mM イミダゾール; pH7.5中で、ポリトロン(5mL溶解緩衝液/g細胞)を用いて溶解した。細胞の残骸を、28,000×gで30分間遠心分離して取り除いた。その上清を、4.5ミクロン濾過膜に通じて濾過し、次いで溶解緩衝液で予め平衡化されたニッケル-キレート化カラムに通じた。このカラムを、5カラム容量(CV)の溶解緩衝液で洗浄し、次いで、5CVの20%緩衝液Bで洗浄した(ここで、緩衝液Bは、25mM HEPES、100mM NaCl、300mM イミダゾール; pH7.5である)。H i s タグ付きAKT1(a a 1 3 6 - 4 8 0)を、10CVに渡る20%-100%緩衝液B直線勾配を用いて溶出した。H i s タグ付きAKT1(136-480)溶出画分を集め、緩衝液Cで3倍に希釈した(ここで、緩衝液Cは、25mM HEPES、pH7.5である)。次いで、試料を、緩衝液Cで予め平衡化されたQ-セファロースHPカラムで色層分析した。カラムを、5CVの緩衝液Cで洗浄した後、5CVの10%D、5CVの20%D、5CVの30%D、5CVの

40

50

50% D次に5CVの100% Dを用いて段階的に溶出した（ここで、緩衝液Dは、25 mM HEPES、1000 mM NaCl；pH 7.5である）。Hisタグ付きAKT1（aa136-480）を含む画分を集め、10-kDa分子量閾値の濃縮器で濃縮した。Hisタグ付きAKT1（aa136-480）を、25 mM HEPES、200 mM NaCl、1 mM DTT；pH 7.5で予め平衡化されたスーパーデックス75ゲル濾過カラムに通じて色層分析した。Hisタグ付きAKT1（aa136-480）画分は、SDS-PAGEおよび質量分析を用いて試験した。この蛋白質を集め、濃縮して、-80℃で凍結した。

Hisタグ付き AKT2（aa138-481）およびHisタグ付き AKT3（aa135-479）も、類似の様式で単離し、精製した。

10

【0114】

Hisタグ付きAKT酵素アッセイ

本発明の化合物を基質リン酸化アッセイにおいて、AKT1、2および3プロテインセリンキナーゼ阻害活性について試験した。該アッセイは、ペプチド基質のセリンリン酸化を阻害する小型分子有機化合物の能力について試験する。基質リン酸化アッセイは、AKT1、2または3の触媒ドメインを利用する。AKT1、2および3は、また、Upstate USA, Inc. から入手可能である。該方法は、ビオチン化合成ペプチド配列番号1（ビオチン-ahx-ARKRERAYSGHHAA-アミド）のセリン残基上へのATP由来のガンマーホスフェートの移動を触媒する単離酵素の能力を測定する。基質リン酸化は、下記の手法によって検出された。

20

【0115】

アッセイは、384ウェルU底白色プレートで行った。10 nM活性化AKT酵素を、50 mM MOPS、pH 7.5、20 mM MgCl₂、4 μM ATP、8 μMペプチド、0.04 μCi [³³P] ATP／ウェル、1 mM CHAPS、2 mM DTT、および100% DMSO中における1 μlの試験化合物を含有するアッセイ容量20 μl中、室温で40分間インキュベートした。50 μlのSPAビーズミックス（Mg²⁺およびCa²⁺を含有しないDulbecco PBS、0.1% Triton X-100、5 mM EDTA、50 μM ATP、2.5 mg/mlストレプトアビジンで被覆したSPAビーズ）の添加によって、反応を停止した。プレートを密閉し、ビーズを一晩沈澱させ、次いで、プレートをPackard Topcountマイクロプレートシンチレーションカウンター（Packard Instrument Co., Meriden, CT）においてカウントした。

30

【0116】

用量応答データをデータ換算式 $100 * (U1 - C2) / (C1 - C2)$

[式中、Uは未知の値であり、C1は、DMSOについて得られた平均対照値であり、C2は、0.1 M EDTAについて得られた平均対照値である]

で算出した%対照として、化合物濃度に対してプロットした。データを、

$y = (V_{max} * x) / (K + x)$

[式中、V_{max}は、上位の漸近線であり、KはIC₅₀である]

によって表される曲線にフィットさせる。

40

【0117】

全長ヒト（FL）AKT1のクローニング：

全長ヒトAKT1遺伝子は、ミリスチル化-AKT1-ER（MTAのもとでRobert T. Abraham, Duke Universityから贈与されたKlippelら、Molecular and Cellular Biology 1998 Volume 18 p.5699に記載されている）を含むプラスミドから、5'プライマー：配列番号：2、5' TATATAGGATCCATGAGCGACGTGGC3' および3'プライマー：配列番号：3、AAATTTCTCGAGTCAGGCCCGTGGCTGCTGG3'を用いたPCRにより増幅した。クローニングを目的として、この5'プライマーには、BamHI部位が含まれ、3'プライマーにはXhoI部位が含まれている。得られたPCR産物は、BamHI/XhoI断片としてpcDNA3にサブクローニ

50

ングした。システイン²⁵をコードする配列中の変異 (TG C) は、QuikChange (登録商標) サイトダイレクティッド・ミュータージェネシス・キット (Site Directed Mutagenesis Kit) (Stratagene) を用いて、アルギニン²⁵をコードする野生型の A K T 1 配列 (C G C) に変換した。製造業者の助言に従い、A K T 1 突然変異誘発プライマー: 配列番号: 4、5' A C C T G G C G G C C A C G C T A C T T C C T C C と、選択プライマー: 配列番号: 5、5' C T C G A G C A T G C A A C T A G A G G G C C (p c D N A 3 のマルチクローニング部位を破壊するよう設計された) を用いた。発現/精製を目的として、A K T 1 を、B a m H I / X h o I 断片として単離し、p F a s t b a c H T b (Invitrogen) の B a m H I / X h o I 部位にクローニングした。

【0118】

F L ヒト A K T 1 の発現:

発現は、Invitrogenの B A C - t o - B A C バキュロウイルス・エクスペクション・システム (カタログ番号 10359-016) を用いて行った。簡単には、1) c D N A を、F a s t B a c ベクターからバクミド D N A に移し、2) そのバクミド D N A を単離して、S f 9 昆虫細胞をトランスフェクトするために用い、3) S f 9 細胞中でウイルスを産生させ、4) そのウイルスを用いて、T. n i 細胞を感染させて、精製にもっていく。

【0119】

F L ヒト A K T 1 の精製:

全長 A K T 1 の精製については、130 g の s f 9 細胞 (バッチ番号 41646W02) を、25 mM H E P E S、100 mM N a C l および 20 mM イミダゾールを含む溶解緩衝液 (緩衝液 A、1 μ L、p H 7. 5) に再懸濁した。細胞の溶解は、A v e s t i n (15 K - 20 K p s i で 2 パス) により行った。細胞の残骸は、16 K r p m で 1 時間遠心分離して取り除き、その上清を、1 回で 4 °C の 10 m l のニッケル・セファロース H P ビーズに一晩結合させた。次いで、ビーズをカラムに移し、結合された物質を、緩衝液 B (25 mM H E P E S、100 mM N a C l、300 mM イミダゾール、p H 7. 5) を用いて溶出した。A K T 溶出画分を集め、緩衝液 C (25 mM H E P E S、5 mM D T T ; p H 7. 5) を用いて 3 倍に希釈した。試料を濾過し、予め緩衝液 C で平衡化された 10 m L の Q - H P カラムに 2 m L / 分で色層分析した。

【0120】

Q - H P カラムを、3 カラム容量 (C V) の緩衝液 C で洗浄し、次の工程では、5 C V の 10 % D、5 C V の 20 % D、5 C V の 30 % D、5 C V の 50 % D および 5 C V の 100 % D を用いて溶出した (ここで、緩衝液 D は、25 mM H E P E S、1000 mM N a C l、5 mM D T T ; p H 7. 5 である)。5 m L の画分を集めた。A K T を含む画分を集め、5 m l にまで濃縮した。次に、その蛋白質を、予め 25 mM H E P E S、200 mM N a C l、5 mM D T T ; p H 7. 5 で平衡化された 120 m l のスーパーデックス 75 サイズのカラムにかけた。2. 5 m L の画分を集めた。

【0121】

A K T 1 溶出画分を集め、小分けにし (1 m L)、-80 °C で保存した。質量分析および S D S - P A G E 分析を用いて、純度を確認し、そして精製した全長 A K T 1 を同定した。

全長 A K T 2 および全長 A K T 3 は、類似の様式で、クローニングし、発現させて精製した。

【0122】

A K T 酵素アッセイ

本発明の化合物は、基質リン酸化アッセイで A K T 1、2 および 3 プロテインセリンキナーゼ阻害活性について試験される。このアッセイは、ペプチド基質におけるセリンリン酸化を阻害する低分子有機化合物の能力について試験する。この基質リン酸化アッセイは、A K T 1、2 または 3 の触媒ドメインを用いる。また、A K T 1、2 および 3 は、U p s t a t e U S A、I n c から商業的に入手できる。この方法は、A T P からビオチ

10

20

30

40

50

ン化された合成ペプチド配列番号：1（ビオチン－a h x－A R K R E R A Y S F G H H A－アミド）のセリン残基へのガンマーホスフェートの転位を触媒するという単離された酵素の能力を測定する。基質のリン酸化は、以下の手順により検出される。

【0123】

アッセイは、384ウェルU字－底面の白色プレートにて行われる。10nMの活性化AKT酵素は、50mM MOPS、pH7.5、20mM MgCl₂、4μM ATP、8μM ペプチド、0.04μCi [³³P]ATP／ウェル、1mM CHAPS、2mM DTTおよび100%DMSO中の試験化合物1μlを含むアッセイ容量20μl中、40分間室温でインキュベートした。反応は、50μlのSPAビーズミックス（Mg²⁺とCa²⁺を含まないダルベッコPBS、0.1% トライトンX-100、5mM EDTA、50μM ATP、2.5mg/ml ストレプトアビジン被覆SPAビーズ）を、加えて停止させた。このプレートを密封し、ビーズを一晩放置して、次に、そのプレートをパッカード・トップカウント・マイクロプレート・シンチレーション・カウンター（Packard Topcount Microplate Scintillation Counter）（Packard Instrument Co, Meriden, CT）で計数した。

10

【0124】

用量応答についてのデータは、化合物濃度に対して、式 $100 \times (U1 - C2) / (C1 - C2)$ 〔式中、Uは未知の値であり、C1はDMSOから得られた平均対照値であり、C2は0.1M EDTAから得られた平均対照値である〕でデータ処理して、計算された%対照としてプロットした。データは、 $y = (V_{max} \times x) / (K + x)$ 〔V_{max}は、最大漸近線であり、KはIC₅₀である〕で示される曲線と適合する。

20

本発明の化合物は、1つまたはそれ以上の上記アッセイでAKT1、AKT2およびAKT3に対する活性が試験される。

【0125】

実施例の多くの化合物を、一般的に、上記AKT酵素アッセイに従って試験し、少なくとも1つの実験において、pIC₅₀値：全長AKT1に対して ≥ 5.9 ；全長AKT2 ≥ 5.0 ；全長AKT3に対して ≥ 5.0 を示した。

【0126】

実施例31、32、91、95、120、128、140、161、167、169、170、190、222、225、237、249、258および259の化合物を、一般的に、記AKT酵素アッセイに従って試験し、少なくとも1つの実験において、pIC₅₀値：全長AKT1に対して ≥ 8.6 ；全長AKT2に対して ≥ 7.5 を示した。実施例31、32、91、95、120、128、140、161、167、169、170、190、222、225、237、249、258および259の化合物の多くを、一般的に、上記AKT酵素アッセイに従って試験し、少なくとも1つの実験において、pIC₅₀値；全長AKT3に対して ≥ 7.6 を示した。

30

【0127】

実施例96の化合物を、一般的に、記AKT酵素アッセイに従って試験し、少なくとも1つの実験において、pIC₅₀値：全長AKT1に対して9.0程度；全長AKT2に対して8.0程度；全長AKT3に対して8.8程度を示した。

40

【0128】

実施例137の化合物を、一般的に、記AKT酵素アッセイに従って試験し、少なくとも1つの実験において、pIC₅₀値：全長AKT1に対して9.0程度；全長AKT2に対して7.8程度；全長AKT3に対して8.4程度を示した。

【0129】

実施例224の化合物を、一般的に、記AKT酵素アッセイに従って試験し、少なくとも1つの実験において、pIC₅₀値：全長AKT1に対して8.7程度；全長AKT2に対して7.8程度を示した。

【0130】

実施例161の化合物を、一般的に、記AKT酵素アッセイに従って試験し、少なくと

50

も1つの実験において、 pIC_{50} 値：全長AKT1に対して8.8程度；全長AKT2に対して7.5程度；全長AKT3に対して7.6程度を示した。

【0131】

実施例222の化合物を、一般的に、記AKT酵素アッセイに従って試験し、少なくとも1つの実験において、 pIC_{50} 値：全長AKT1に対して8.8程度；全長AKT2に対して7.9程度；全長AKT3に対して8.5程度を示した。

【0132】

上記データにおいて、 pIC_{50} は、 $-\log(IC_{50})$ (IC_{50} 値はモル濃度単位で示される)と定義する。

【0133】

本発明の範囲内にある医薬上活性な化合物は、それを必要とする哺乳動物、特にヒトにおいてAKT阻害物質として有用である。

【0134】

したがって、本発明は、有効な式(I)で示される化合物、または医薬上許容されるその塩、水和物、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、癌、関節炎およびAKT阻害を要求する他の病態を治療する方法を提供する。また、式(I)で示される化合物は、それらがAKT阻害物質として作用する能力を示したため、上記の病状を治療する方法もまた提供する。この薬物は、それを必要とする患者に、限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、経口、皮下、皮内および非経口を含む一般的な投与経路のいずれかにより投与され得る。

【0135】

本発明の医薬上活性な化合物は、一般的な投与剤型、例えばカプセル剤、錠剤または注射用製剤に組み込まれる。固体または液体の医薬上の担体が用いられる。固体担体には、澱粉、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、シュクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸が含まれる。液体担体には、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、食塩水および水が含まれる。同様に、担体または希釈剤には、単独もしくはワックスを含み、いずれかの持続放出物質、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルが含まれる。固体担体の量は、幅広く変更できるが、適切には、投薬単位あたり約25mg〜約1gであろう。液体担体が用いられる場合、調剤は、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、ソフトゼラチンカプセル剤、滅菌注射用液剤、例えばアンプル剤または水性もしくは非水性液体懸濁剤の剤型であろう。

【0136】

医薬製剤は、薬剤師の典型的な技術に従って作製され、混合、顆粒化および圧縮が含まれ、錠剤について必要な場合、必要に応じて、混合、充填および構成成分懸濁が含まれ、所望の経口または非経口製品が得られる。

【0137】

上記のように、本発明の医薬上活性な化合物の医薬投薬単位における用量は、有効かつ無毒な量であり、好ましくは、活性化合物が0.001〜100mg/kgの範囲、好ましくは0.001〜50mg/kgの範囲から選択される。AKT阻害物質の必要のあるヒト患者を治療する場合、選択される投薬は、好ましくは1日あたり1回〜6回で、経口または非経口で投与される。非経口投与の好ましい剤型には、局所、直腸、経皮、注射および持続注入によるものがある。ヒト投与のための経口投薬単位には、好ましくは、活性化合物は0.05〜3500mgで含まれる。より少量の投薬量を用いる経口投与が好ましい。しかしながら、より多い投薬量の非経口投与もまた、患者にとって安全で都合が良い場合には用いられよう。

【0138】

投与されるべき最適な投薬量は、当業者であれば容易に決定することができ、使用する特定のAKT阻害物質、調剤の濃度、投与様式および疾患状態の進行に鑑みて変更され得る。患者の年齢、体重、食事および投与時期を含む、治療されるべき特定の患者に基づく

10

20

30

40

50

さらなる要因により、投薬量が調整される必要があるだろう。

【0139】

ヒトを含む哺乳動物にAkt阻害活性を導入する本発明方法は、該活性の必要のある被験体に、本発明の医薬上の活性化化合物のAktを阻害するのに有効な量を投与することを含む。

また、本発明は、Akt阻害物質として使用する医薬の製造に、式(I)で示される化合物を使用することを提供する。

また、本発明は、治療に使用するための医薬の製造に、式(I)で示される化合物を使用することを提供する。

また、本発明は、癌の治療に使用するための医薬の製造に、式(I)で示される化合物を使用することを提供する。 10

また、本発明は、関節炎の治療に使用するための医薬の製造に、式(I)で示される化合物を使用することを提供する。

【0140】

また、本発明は、Akt阻害物質として使用するための、式(I)で示される化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

また、本発明は、癌の治療に使用するための、式(I)で示される化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

また、本発明は、関節炎の治療に使用するための、式(I)で示される化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。 20

本発明の化合物を本発明に従って投与するにあたって、容認できない毒物学的効果は予想されない。

加えて、本発明の医薬上活性な化合物は、さらなる活性成分、例えば、癌もしくは関節炎を治療することが知られている他の化合物と、あるいはAkt阻害物質と組み合わせて用いた場合に有用であると知られている化合物とを同時投与し得る。

【0141】

過度の労力を要することなく、当業者であれば、これまでの記載を用いて、本発明を完全な範囲で利用できると考えられる。したがって、以下の実施例は、単なる例示を構成するものであって、本発明の範囲をいかようにも制限するものではない。

【実施例】

30

【0142】

実験の詳細

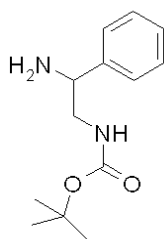
実施例1～328の化合物は、スキーム1～3または類似の方法に従って容易に調製される。

【0143】

調製1

1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルエチル) カルバメートの調製

【化20】

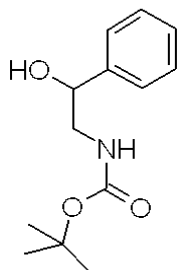


40

【0144】

a) 1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) カルバメート

【化 2 1】

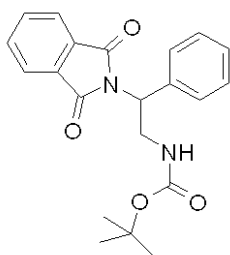


2-アミノ-1-フェニルエタノール (5 g、36.4 mmol) の THF (182 mL) 中溶液に、25℃で、Boc₂O (8.7 g、40.1 mmol) を一度に加えた。0.5 時間後、溶液を濃縮し、残渣をさらに精製することなく直接用いた：LC-MS (ES) m/z = 238 (M+H)⁺。

【0145】

b) 1, 1-ジメチルエチル [2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-フェニルエチル] カルバメート

【化 2 2】

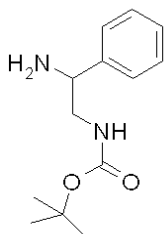


1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) カルバメート (2 g、8.44 mmol)、フタルイミド (1 g、7.03 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.76 g、10.5 mmol) の THF (35 mL) 中溶液に、25℃で、DEAD (1.7 mL、10.5 mmol) を滴下した。0.5 時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 15% EtOAc) により精製して、標題化合物 (2 g、80%) を白色泡沫体として得た：LC-MS (ES) m/z = 367 (M+H)⁺。

【0146】

c) 1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルエチル) カルバメート

【化 2 3】



1, 1-ジメチルエチル [2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-フェニルエチル] カルバメート (2 g、5.46 mmol) および MeNH₂ (H₂O 中 40 wt%、10 当量) または NH₂NH₂ (10 当量) の MeOH (0.5 M、10 mL) 中溶液を、60℃にシールしたチューブで加熱した。12 時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ-乾燥充填、DCM 中 2% MeOH (1% NH₄OH)) により精製して、標題化合物 (1.1 g、85%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 237 (M+H)⁺。

【0147】

10

20

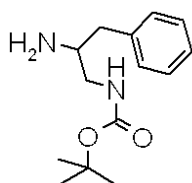
30

40

50

調製 2

【化 2 4】



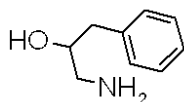
1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメートの調製

【0 1 4 8】

10

a) 1-アミノ-3-フェニル-2-プロパノール

【化 2 5】



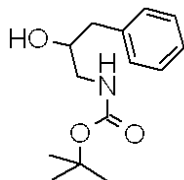
2-(フェニルメチル)オキシラン(7.5g、56.3mmol)の NH_4OH (100mL)中溶液を、シールしたチューブ中25℃で攪拌した。12時間後、溶液を濃縮し、直接用いた：LCMS(ES)m/e 152(M+H)⁺。

【0 1 4 9】

20

b) 1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) カルバメート

【化 2 6】



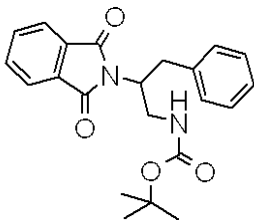
1-アミノ-3-フェニル-2-プロパノール(7.6g、50mmol)のTHF(50mL)中溶液に、室温で、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (12.0g、55mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲル(DCM中5%MeOH(0.5% NH_4OH))で精製して、標題化合物(13.1g、91%)を透明な黄色油として得た：LCMS(ES)m/z 252(M+H)⁺。

【0 1 5 0】

30

c) 1, 1-ジメチルエチル [2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピル] カルバメート

【化 2 7】



40

1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) カルバメート(10.0g、39.8mmol)、 PPh_3 (12.5g、47.8mmol)およびフタルイミド(6.44g、43.8mmol)のTHF(125mL)中溶液に、室温で、DEAD(9.4mL、59.7mmol)を5分にわたって加えた。室温で1時間後、反応溶液を濃縮し、シリカ(ヘキサン/EtOAc、2:1)で精製して、標題化合物

50

を白色固体として得た (12.6 g、83%) : LCMS (ES) m/z 381 ($M+H$)⁺。

【0151】

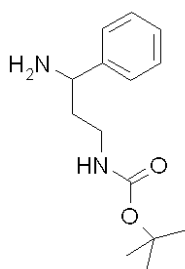
d) 1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート NH_2NH_2 (12.5 mL、394 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメート (7.5 g、19.7 mmol) の THF / MeOH (50 mL / 50 mL) 溶液に加え、50℃で密封系において攪拌した。12時間後、固体を濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (0.5% NH_4OH を含有する $CHCl_3$ 中 5% MeOH を用いる) により精製して、標題化合物 (3.75 g、76%) を白色固体として得た : LC-MS (ES) m/z = 251 ($M+H$)⁺。

10

【0152】

調製 3

【化28】



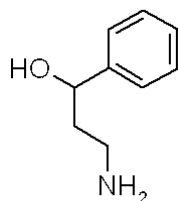
20

1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメートの調製

【0153】

a) 3-アミノ-1-フェニル-1-プロパノール

【化29】



30

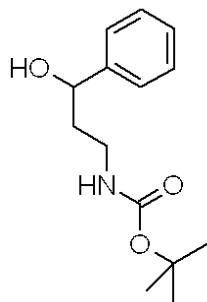
THF (35 mL) 中のベンゾイルアセトニトリル (2 g、13.8 mmol) を、滴下漏斗で、LAH (1.6 g、41.3 mmol) の THF (35 mL) 中 0℃ 溶液に加えた。得られた溶液を 25℃ に加温し、ついで、60℃ にさらに 2 時間加熱した。0℃ に冷却した後、酒石酸ナトリウムカリウムの飽和溶液を滴下し、溶液を DCM で数回抽出した。合した有機フラクションを乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 5-8% MeOH (1% NH_4OH)) により精製して、アミノアルコール (1.4 g、67%) を透明油として得た : LCMS (ES) m/z 152 ($M+H$)⁺。

40

【0154】

b) 1, 1-ジメチルエチル (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) カルバメート

【化 3 0】



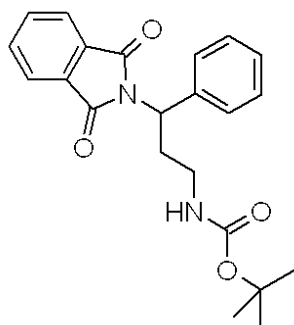
10

3-アミノ-1-フェニル-1-プロパノール (1.4 g、9.27 mmol) を THF (50 mL) 中に溶解し、Boc₂O (2.4 g、11.1 mmol) を一度に加えた。30 分後、溶液を濃縮し、残渣をシリカ (DCM 中 0.5–1% MeOH (1% NH₄OH)) により精製して、標題化合物 (1.6 g、69%) を淡白色固体として得た：LCMS (ES) m/z 152 (M+H)⁺。

【0155】

c) 1, 1-ジメチルエチル [3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピル] カルバメート

【化 3 1】



20

1, 1-ジメチルエチル (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) カルバメート (3 g、11.95 mmol)、PPh₃ (4 g、15.5 mmol) およびフタルイミド (1.8 g、11.95 mmol) の THF (60 mL) 中溶液に、室温で、DEAD (2.4 mL、15.5 mmol) を 5 分にわたって加えた。1 時間後、室温で、反応溶液を濃縮し、シリカ (ヘキサン/EtOAc、4:1) で精製して、標題化合物を白色固体として得た (2.2 g、48%)：LCMS (ES) m/z 381 (M+H)⁺。

30

【0156】

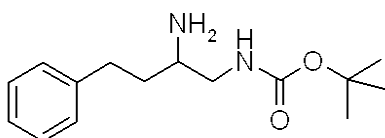
c) 1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート NH₂NH₂ (1.8 mL、57.7 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル [3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピル] カルバメート (2.2 g、5.79 mmol) の THF/MeOH (1:1、濃縮 30 mL) 溶液に加え、50℃で密封系において攪拌した。12 時間後、固体を濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (1% NH₄OH を含有する CHCl₃ 中 5% MeOH) により精製して、標題化合物 (1.1 g、76%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 251 (M+H)⁺。

40

【0157】

調製 4

【化 3 2】

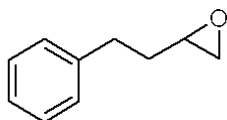


50

1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの調製
【0158】

a) 2-(2-フェニルエチル) オキシラン

【化33】

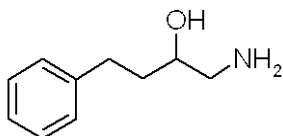


3-クロロ過安息香酸 (12.1 g、54.0 mmol) を、3-ブテン-1-イルベンゼン (7.15 g、54.1 mmol) の CH_2Cl_2 中溶液に 0°C で一度に加え、ついで、 25°C に一晩加温した。飽和 NaHCO_3 を加え、混合物を分離し、得られた透明油 (8.0 g、定量) を、さらに精製することなく用いた：LC-MS (ES) $m/z = 149$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0159】

b) 1-アミノ-4-フェニル-2-ブタノール

【化34】

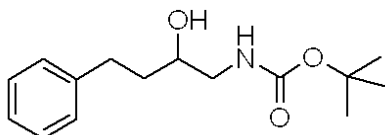


2-(2-フェニルエチル) オキシラン (8.0 g、54 mmol) をシールしたチューブ中に、7Nの $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (130 mL) と置き、2時間 70°C で攪拌し、ついで、濃縮して、透明油を得た (さらに精製することなく次の工程に用いた)。

【0160】

c) 1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) カルバメート

【化35】

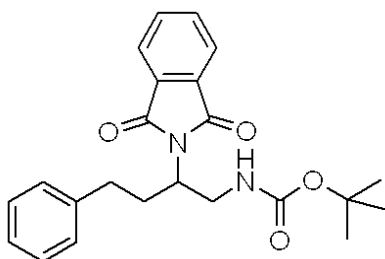


1-アミノ-4-フェニル-2-ブタノール (7.4 g、50.0 mmol) を THF (50 mL) 中に溶解し、 Boc_2O (13 g、59.6 mmol) を一度に加えた。30分後、溶液を濃縮し、残渣をシリカプラグ (DCM中5% MeOH (0.5% NH_4OH)) で精製して、標題化合物 (13.1 g、91%) を透明な黄色油として得た：LC-MS (ES) $m/z = 266$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0161】

d) 1, 1-ジメチルエチル [2-(1, 3-ジオキサ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-4-フェニルブチル] カルバメート

【化36】



1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) カルバメート (3.0 g、11.4 mmol)、 PPh_3 (3.6 g、13.7 mmol) およびフタルイミド (1.84 g、12.5 mmol) の THF (60 mL) 中溶液に、室温で、DEA

10

20

30

40

50

D (1.8 mL、11.4 mmol) を5分にわたって加えた。室温で0.5時間後、反応溶液を濃縮し、シリカ（ヘキサン／EtOAc、2：1）で精製して、標題化合物を白色固体として得た（3.1 g、69%）：LCMS (ES) m/z 395 (M+H)⁺。

【0162】

e) 1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメート

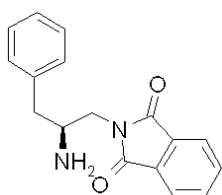
NH₂NH₂ (2.5 mL、79.6 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメート (3.1 g、7.83 mmol) のTHF／MeOH (40 mL／40 mL) 溶液に加え、一晩撹拌した。12時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (0.5% NH₄OH を含有するCHCl₃ 中5% MeOH を用いる) により精製して、標題化合物 (1.4 g、66%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 265 (M+H)⁺。

10

【0163】

調製 5

【化37】



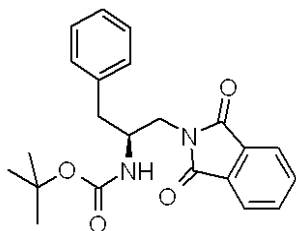
20

2-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの調製

【0164】

a) 1, 1-ジメチルエチル [(1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(フェニルメチル)エチル] カルバメート

【化38】



30

(S)-(-)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenyl-1-propanol (3.0 g、11.9 mmol)、PPh₃ (3.74 g、14.4 mmol) およびフタルイミド (1.93 g、13.1 mmol) のTHF (75 mL) 中溶液に、室温で、DEAD (2.8 mL、17.8 mmol) を5分にわたって加えた。室温で1.5時間後、反応溶液を濃縮し、シリカ（ヘキサン／EtOAc、2：1）で精製して、標題化合物を白色固体として得た（4.3 g、95%）：LCMS (ES) m/z 381 (M+H)⁺。

40

【0165】

b) 2-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン

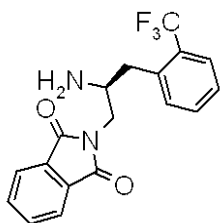
1, 1-ジメチルエチル [(1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(フェニルメチル)エチル] カルバメート (4.3 g、11.3 mmol) のMeOH (100 mL) 中溶液に、室温で、ジオキサン中4 MのHCl (50 mL) を加えた。3時間室温で撹拌した後、反応溶液を濃縮して、白色固体を得た (定量)：LCMS (ES) m/z 281 (M+H)⁺。

【0166】

調製 6

50

【化 39】



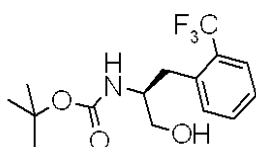
2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの調製

10

【0167】

a) 1,1-ジメチルエチル ((1S)-2-ヒドロキシ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)カルバメート

【化 40】



N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニン (5 g、15 mmol) の THF (75 mL) 中溶液を 0℃ で攪拌し、 BH_3 -THF (45 mL、45 mmol-THF 中 1 M) を加えた。12 時間後、反応を AcOH:MeOH (1:5、24 mL) でクエンチし、飽和 NaHCO_3 および DCM 間で分配した。ついで、水相を DCM で数回抽出した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、直接用いた (4.2 g、88%) : LCMS (ES) m/z 320 (M+H)⁺。

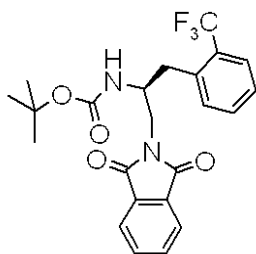
20

【0168】

b) 1,1-ジメチルエチル ((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)カルバメート

30

【化 41】



1,1-ジメチルエチル ((1S)-2-ヒドロキシ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)カルバメート (4.2 g、13.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (4.5 g、17.1 mmol) およびフタルイミド (1.9 g、13.2 mmol) の THF (66 mL) 中溶液に、25℃ で、アゾジカルボ酸ジエチル (2.7 mL、17.1 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル (DCM 中 1% MeOH) で精製して、標題化合物 (3.2 g、54%) を白色固体として得た : LCMS (ES) m/z 449 (M+H)⁺。

40

【0169】

c) 2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

1,1-ジメチルエチル ((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メ

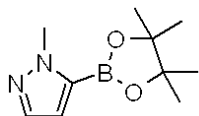
50

チル} エチル) カルバメート (3.2 g、7.1 mmol) の MeOH (35 mL) 中溶液に、室温で、ジオキサン中 4 M の HCl (18 mL) を加えた。12 時間後、溶液を濃縮して、標題化合物 (2.7 g、定量) を HCl 塩として得た：LCMS (ES) m/z 349 (M+H)⁺。

【0170】

調製 7

【化 4 2】



10

5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾールの調製

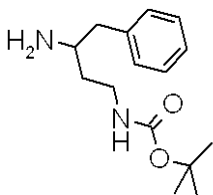
1-メチルピラゾール (4.1 g、50 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に、0℃で、n-BuLi (THF 中 2.2 M、55 mmol) を加えた。反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、ついで、-78℃に冷却した [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]。反応溶液に 2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (12.3 mL、60 mmol) を加えた。-78℃で 15 分後、反応物を 0℃に 1 時間加温した。反応物を飽和 NH₄Cl 溶液で希釈し、DCM で抽出した。有機フラクションを H₂O (2×100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、黄褐色固体を得 (8.0 g、77%)、これをさらに精製することなく用いた。LCMS (ES) m/z 127 (M+H)⁺ [RB(OH)₂] として；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.16 (s, 3H) および 1.41 (s, 12H)。

20

【0171】

調製 8

【化 4 3】



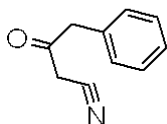
30

1,1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの調製

【0172】

a) 3-オキソ-4-フェニルブタンニトリル

【化 4 4】



40

シアノ酢酸 (2 g、23.5 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に、-78℃で、n-BuLi (10 mL、25.9 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を加えた。30 分後、フェニルアセチルクロライド (1.6 mL、11.8 mmol) を滴下した。さらに 30 分後、溶液を、1 N の HCl-Et₂O 間で分配し、水相を Et₂O で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 30% EtOAc) により精製して、標題化合物 (770 mg、40%) 黄褐色油として得た：LCMS (ES) m/z 160 (M+H)⁺。

【0173】

b) 1,1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメート

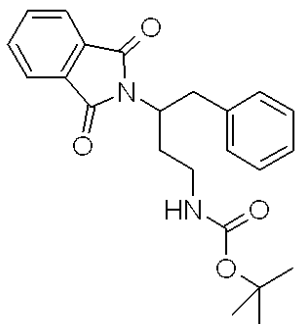
50

3-オキソ-4-フェニルブタンニトリル (1.1 g、6.92 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を、水素化アルミニウムリチウム (787 mg、20.8 mmol) の THF (25 mL) 中 0℃ 溶液に加えた。12 時間後、溶液を H₂O (943 μL)、6 N の NaOH (716 μL) および H₂O (3.5 mL) でクエンチした。得られた沈殿物を濾過し、パッドを DCM で数回洗浄した。濾液を濃縮し、ついで、THF (30 mL) 中に再び溶解し、Boc₂O (1.5 g、6.92 mmol) を一度に加えた。30 分後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 3% MeOH (1% NH₄OH)) により精製して、標題化合物 (1 g、55% - 2 工程) を橙色固体として得た：LCMS (ES) m/z 265 (M+H)⁺。

【0174】

c) 1, 1-ジメチルエチル [3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-4-フェニルブチル] カルバメート

【化 4 5】



1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメート (1 g、3.77 mmol)、PPh₃ (1.3 g、4.91 mmol) およびフタルイミド (555 mg、3.77 mmol) の THF (18 mL) 中溶液に、室温で、DEAD (772 μL、4.91 mmol) を 5 分にわたって加えた。1 時間後、室温で、反応溶液を濃縮し、シリカ (ヘキサン/EtOAc、5:1) により精製して、標題化合物を白色固体として得た (725 mg、49%)：LCMS (ES) m/z 395 (M+H)⁺。

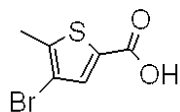
【0175】

d) 1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメート NH₂NH₂ (577 μL、18.4 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル [3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-4-フェニルブチル] カルバメート (725 mg、1.84 mmol) の THF/MeOH (1:1、10 mL) 溶液に加え、50℃ で密封系で攪拌した。12 時間後、固体を濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (1% NH₄OH を含有する CHCl₃ 中 5% MeOH を用いる) により精製して、標題化合物 (483 mg、定量) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 264 (M+H)⁺。

【0176】

調製 9

【化 4 6】



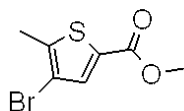
4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸の調製

臭素 (725 μL、14.1 mmol) の AcOH (2.8 mL) 中溶液を、AcOH (2.8 mL) 中の 5-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (2 g、14.1 mmol) および FeCl₃ (456 mg、2.81 mmol) に、25℃ で加えた。5 時間後、溶液を氷に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄して、標題化合物 (3 g、定量) を黄色粉末として得た：LCMS (ES) m/z 222 (M+H)⁺。

【0177】

調製10

【化47】



4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチルの調製

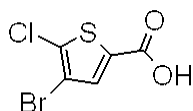
4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (3 g、13.6 mmol) の MeOH (67 mL) および H_2SO_4 (3 mL) 中溶液を、50℃で撹拌した。12時間後、溶液を氷-H₂Oに加え、pHを約11に調節した。水相をDCMで数回抽出し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標題化合物 (3 g、94%) を橙色固体として得た：LCMS (ES) m/z 236 (M+H)⁺。

10

【0178】

調製11

【化48】



4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸の調製

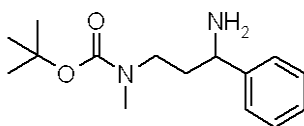
臭素 (634 μL、12.3 mmol) の AcOH (2.5 mL) 中溶液を、AcOH (2.5 mL) 中の5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸 (2 g、12.3 mmol) および FeCl₃ (399 mg、2.50 mmol) に25℃で加えた。反応混合物を還流温度に加熱し、さらに臭素 (634 μL、12.3 mmol) および FeCl₃ (399 mg、2.50 mmol) を加えた。7日後、溶液を氷に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄して、標題化合物 (3 g、定量) を黄色粉末として得た：LCMS (ES) m/z 242 (M+H)⁺。

20

【0179】

調製12

【化49】



1,1-ジメチルエチル (3-アミノ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメートの調製

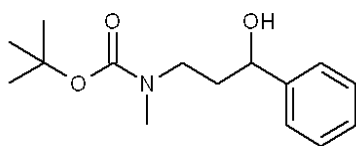
【0180】

a) 1,1-ジメチルエチル (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメート

30

40

【化50】



3-(メチルアミノ)-1-フェニル-1-プロパノール (4.12 g、24.9 mmol) を THF (30 mL) 中に溶解し、Boc₂O (1 M/THF、30 mL、30 mmol) を一度に加えた。30分後、溶液を濃縮し、残渣をシリカプラグ (DCM中5% MeOH (0.5% NH₄OH)) により精製して、標題化合物 (6.4 g、97%) を

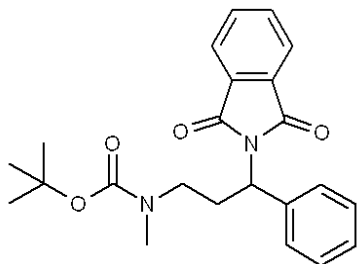
50

透明な黄色油として得た：LCMS (ES) m/z 265 ($M+H$)⁺。

【0181】

b) 1, 1-ジメチルエチル [3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピル] メチルカルバメート

【化51】



10

1, 1-ジメチルエチル (3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメート (2.8 g, 10.4 mmol)、PPh₃ (3.3 g, 12.7 mmol) およびフタルイミド (1.86 g, 12.6 mmol) のTHF (50 mL) 中溶液に、室温で、DEAD (1.98 mL, 12.6 mmol) を5分にわたって加えた。室温で0.5時間後、MeOH (10 mL) を加え、反応溶液をシリカ上に吸収させ、クロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、2:1) により精製して、標題化合物を白色固体として得た (2.7 g, 65%) : LCMS (ES) m/z 395 ($M+H$)⁺。

20

【0182】

c) 1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメート

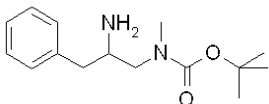
NH₂NH₂ (1.7 mL, 54.2 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル [3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピル] メチルカルバメート (2.7 g, 6.8 mmol) のTHF/MeOH (50 mL/10 mL) 溶液に加え、一晩攪拌した。12時間後、溶液をシリカ上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー (0.5% NH₄OHを含有するCHCl₃中5% MeOHを用いる) により精製して、標題化合物 (1.4 mg, 77%) を白色固体として得た : LC-MS (ES) m/z = 265 ($M+H$)⁺。

30

【0183】

調製13

【化52】



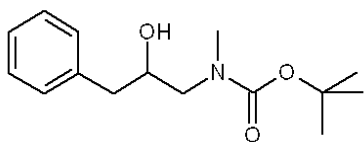
1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメートの調製

【0184】

40

a) 1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメート

【化53】



1-(メチルアミノ)-3-フェニル-2-プロパノール (13 g, 78 mmol) [Galons, H. ら、Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1979

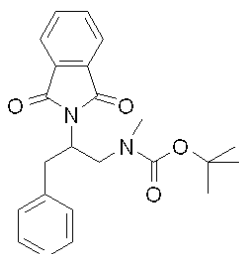
50

14, 165-170に従って調製した]のTHF(390mL)中溶液に、室温で、(Boc)₂O(21.6g、99mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応溶液をシリカ上に吸収させ、クロマトグラフィー(35%EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物(11.6g、56%)を透明な黄色油として得た：LCMS(ES)m/z266(M+H)⁺。

【0185】

b) 1, 1-ジメチルエチル [2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピル] メチルカルバメート

【化54】



10

1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメート(11.6g、43.72mmol)、PPh₃(14.3g、54.5mmol)およびフタルイミド(8.7g、59.1mmol)のTHF(220mL)中溶液に、室温で、DEAD(8.5mL、54mmol)を15分にわたって加えた。室温で0.5時間後、MeOH(10mL)を加え、反応溶液をシリカ上に吸収させ、クロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、2:1)により精製して、標題化合物を白色固体として得た(9.97g、57%)：LCMS(ES)m/z395(M+H)⁺。

20

【0186】

c) 1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメート

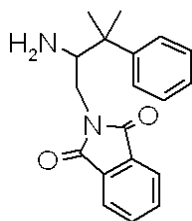
NH₂NH₂(7mL、0.2mol)を、1, 1-ジメチルエチル [2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピル] メチルカルバメート(2.7g、6.8mmol)のTHF/MeOH(100mL/25mL)溶液に加え、一晩攪拌した。12時間後、溶液をシリカ上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー(0.5%NH₄OHを含有するCHCl₃中5%MeOHを用いる)により精製して、標題化合物(5.8mg、88%)を白色固体として得た：LC-MS(ES)m/z=265(M+H)⁺。

30

【0187】

調製14

【化55】



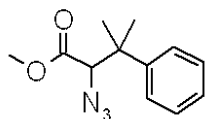
40

2-(2-アミノ-3-メチル-3-フェニルブチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの調製

【0188】

a) 2-アジド-3-メチル-3-フェニルブタン酸メチル

【化 5 6】



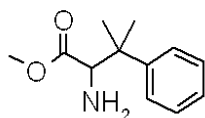
KHMDS (36 mL、17.9 mmol) の THF (70 mL) 中溶液に、 -78°C で、3-メチル-3-フェニルブタン酸メチル (3 g、15.6 mmol) の THF (15 mL) 中溶液を加えた。1 時間後、THF (15 mL) 中のトリシルアジド (5 g、18.7 mmol) を 10 分にわたって滴下した。さらに 5 分後、酢酸 (4.1 mL) を加え、反応混合物を 25°C に 1 時間にわたって加温した。溶液を H_2O - DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、33% 3-メチル-3-フェニルブタン酸メチルの不純物を含む標題化合物 (2.6 g、71%) を得、次の工程において精製した：LCMS (ES) m/e 234 (M+H)⁺。

10

【0189】

b) ベータ、ベータ-ジメチルフェニルアラニン酸メチル

【化 5 7】



20

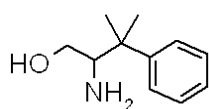
2-アジド-3-メチル-3-フェニルブタン酸メチル (2.6 g、11.2 mmol) および PPh_3 (4.4 g、16.7 mmol) の H_2O (400 μL) および THF (100 mL) 中溶液を、 25°C で 2 日間攪拌し、ついで、 50°C で 12 時間攪拌した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 5% MeOH (1% NH_4OH)) で精製して、標題化合物 (1.4 g、定量) を得た：LCMS (ES) m/e 208 (M+H)⁺。

【0190】

c) 2-アミノ-3-メチル-3-フェニル-1-ブタノール

30

【化 5 8】



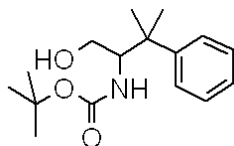
ベータ、ベータ-ジメチルフェニルアラニン酸メチル (1.4 g、6.76 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、 0°C で、水素化アルミニウムリチウム (384 mg、10.1 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を滴下した。12 時間 25°C に加温し、溶液を H_2O (659 μL)、6 N の NaOH (500 μL) および H_2O (2.4 mL) を連続して加え、クエンチした。得られた沈殿物を濾過し、パッドを DCM で洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 2-5% MeOH (1% NH_4OH)) により洗浄して、標題化合物 (770 mg、64%) を加えた：LCMS (ES) m/e 179 (M+H)⁺。

40

【0191】

d) 1, 1-ジメチルエチル [1-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-2-フェニルプロピル] カルバメート

【化59】



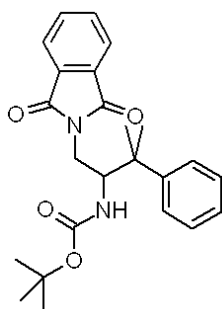
Boc₂O (1 g、4.76 mmol) を、THF (20 mL) 中の2-アミノ-3-メチル-3-フェニル-1-ブタノール (770 mg、4.33 mmol) に25℃で添加した。30分後、溶液を濃縮し、標題化合物 (1.2 g、定量) を白色固体として得、さらに精製することなく用いた：LCMS (ES) m/z 279 (M+H)⁺。

10

【0192】

e) 1, 1-ジメチルエチル {1-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-2-メチル-2-フェニルプロピル}カルバメート

【化60】



20

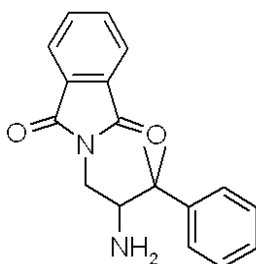
1, 1-ジメチルエチル [1-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-2-フェニルプロピル]カルバメート (775 mg、2.8 mmol)、トリフェニルホスフィン (915 mg、3.5 mmol) およびフタルイミド (499 mg、3.4 mmol) のTHF (15 mL) 中溶液に、25℃で、アゾジカルボン酸ジエチル (0.54 mL、3.4 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、MeOH (5 mL) を加え、溶液をシリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィー (DCM中1% MeOH) に精製して、標題化合物 (723 mg、64%) を白色固体として得た：LCMS (ES) m/z 409 (M+H)⁺。

30

【0193】

f) 2-(2-アミノ-3-メチル-3-フェニルプロピル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン

【化61】



40

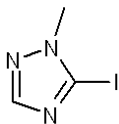
1, 1-ジメチルエチル {1-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-2-メチル-2-フェニルプロピル}カルバメート (723 mg、1.77 mmol) のCHCl₃ : MeOH (10 : 1、55 mL) 中溶液に、室温で、ジオキサン中4 MのHCl (10 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応溶液を濃縮して、白色固体 (定量) を得た：LCMS (ES) m/z 309 (M+H)⁺。

50

【0194】

調製15

【化62】



5-ヨウド-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールの調製

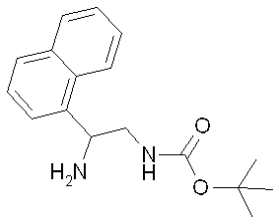
1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (2.05 g, 24.7 mmol) を、15分にわたってゆっくりと、nBuLiのEt₂O溶液に、-70℃で加えた。混合物を60分間-70℃で攪拌し、-30℃に加温した。I₂ (6.5 g, 25.6 mmol) のTHF (27 mL) 中溶液を、15分にわたってゆっくりと加え、混合物を室温に加温し、60分間攪拌した。混合物を飽和Na₂S₂O₃間で分配し、相を分離し、有機溶媒を除去した。粗ヨウダイドをさらに精製することなく用いた：LCMS (ES) m/z 210 (M+H)⁺。

10

【0195】

調製16

【化63】



20

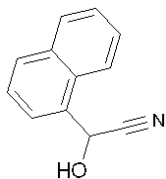
1,1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(1-ナフタレニル)エチル]カルバメートの調製

【0196】

a) ヒドロキシ(1-ナフタレニル)アセトニトリル

【化64】

30



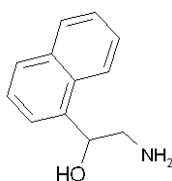
シアン化カリウムのエーテル (100 mL) 中溶液に、0℃で、1-ナフタレンカルボアルデヒド (1.56 g, 10 mmol) および酢酸 (1.41 g, 23.5 mmol) のエーテル (10 mL) 中混合物を滴下した。得られた混合物を25℃に加温した。20時間後、沈殿物を濾過し、濾液を濃縮して、標題化合物を透明油として得た (1.67 g, 9.14 mmol, 91%) : LCMS (ES) m/z 184 (M+H)⁺。

40

【0197】

b) 2-アミノ-1-(1-ナフタレニル)エタノール

【化65】



ヒドロキシ(1-ナフタレニル)アセトニトリル (1.67 g, 9.14 mmol) のTHF (90 mL) 中溶液に、0℃で、LAH-THF (1M, 11 mL, 11 mmol)

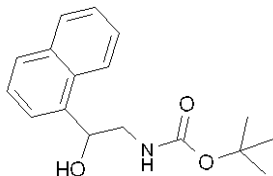
50

の溶液に滴下した。2時間後、溶液を、 H_2O (0.42 mL)、6 Nの NaOH (6 M、0.32 mL) および H_2O (1.6 mL) を連続して加えてクエンチした。得られた沈殿物を濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物 (0.897 g、4.8 mmol、53%) を透明油として得た：LCMS (ES) m/z 188 (M+H)⁺。

【0198】

c) 1, 1-ジメチルエチル [2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル) エチル] カルバメート

【化66】



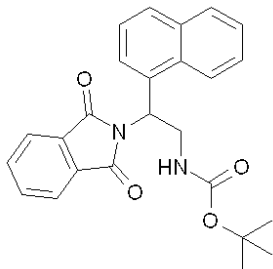
10

2-アミノ-1-(1-ナフタレニル) エタノール (1.38 g、4.8 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中溶液に、無水 Boc (1.155 g、5.3 mmol) を加えた。室温で12時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、飽和 NaHCO_3 / DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (1.378 g、4.8 mmol、定量)：LCMS (ES) m/z 288 (M+H)⁺。

【0199】

d) 1, 1-ジメチルエチル [2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -2-(1-ナフタレニル) エチル] カルバメート

【化67】



30

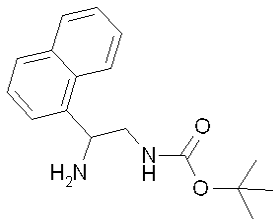
1, 1-ジメチルエチル [2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル) エチル] カルバメート (1.38 g、4.8 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.52 g、5.76 mmol) およびフタルイミド (0.74 g、5.04 mmol) のTHF (50 mL) 中溶液に、25℃で、アゾジカルボン酸ジエチル (0.87 mL、5.52 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル (ヘキサン中20% EtOAc) でクエンチして、標題化合物 (1.29 g、3.1 mmol、65%) を白色固体として得た：LCMS (ES) m/z 387 (M+H)⁺。

【0200】

e) 1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(1-ナフタレニル) エチル] カルバメート

40

【化68】



1, 1-ジメチルエチル [2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソ

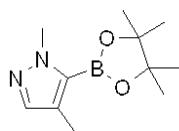
50

インドール-2-イル)-2-(1-ナフタレニル)エチル]カルバメート(1.29g、3.1mmol)のMeOH(30mL)中溶液に、無水ヒドラジン(0.5mL、15.5mmol)を25℃で加えた。12時間後、溶液をDCM/H₂O間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(491mg、1.72mmol、55%)：LCMS (ES)m/z 287 (M+H)⁺。

【0201】

調製17

【化69】



10

1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの調製

NaH(鉱油中60%、3.5g、146mmol、200mLのヘキサンで洗浄)のTHF(200mL)中懸濁液に、4-メチル-1H-ピラゾール(10g、122mmol)を0℃で滴下した。室温で1時間攪拌した後、上記懸濁液に、MeI(7.3mL、117mmol)を0℃で滴下した。反応混合物を一晩攪拌した。副生成物のNaIを濾過により除去し、濾液を次の工程に直接用いた。

20

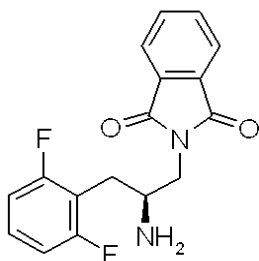
0℃で、上記の1,4-ジメチルピラゾールのTHF溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M、58.5mL、146mmol)を加えた。反応溶液を2時間室温で攪拌し、ついで、-78℃に冷却した[J. Heterocyclic Chem. 41, 931(2004)]。反応溶液に、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(27.2g、146mmol)を加えた。-78℃で15分後、反応物を0℃に加熱し、3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機物をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物を褐色固体として得(21g、78%)、これをさらに精製することなく直接用いた：LC-MS：141 (M-C₆H₁₂)⁺，223 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃)：δ 7.28 (s, 1H)，4.03 (s, 3H)，2.22 (s, 3H)および1.32 (s, 12H)

30

【0202】

調製18

【化70】



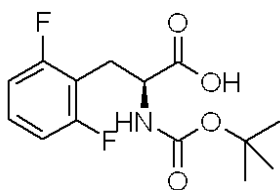
40

2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの調製

【0203】

a) N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2,6-ジフルオロ-L-フェニルアラニン

【化 7 1】

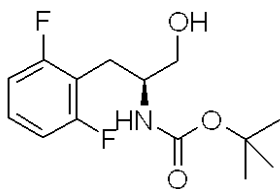


1, 4-ジオキサン (55 mL) および水 (12 mL) を 2, 6-ジフルオロ-L-フェニルアラニン (3.00 g、12.62 mmol) に、200 mL の丸底フラスコで加えた。混合物を 0℃ に冷却し、ついで、NaOH (12.62 mL、31.6 mmol)、ついで、Boc₂O (3.42 g、15.20 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を室温に加温し、LC-MS により完了するのをモニターした。完了すると、混合物を 0℃ に冷却し、2.5 M の HCl (12 mL) をゆっくりと加えて中性にした。溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を 20% MeOH/CHCl₃ (150 mL) と超音波処理し、濾過し、有機溶媒を除去して、生成物 (4.3 g、14.4 mmol、定量) を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程に用いた：LC-MS (ES) m/z = 302 (M+H)⁺。

【0204】

b) 1, 1-ジメチルエチル [(1S)-2-((2, 6-ジフルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル)カルバメート]

【化 7 2】

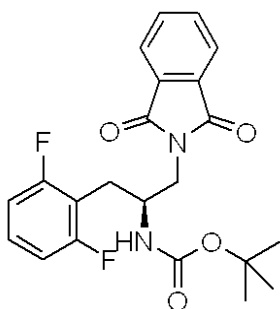


200 mL 丸底フラスコで、BH₃・THF (64.7 mL、64.7 mmol) を、N-{[(1, 1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2, 6-ジフルオロ-L-フェニルアラニン (4.33 g、14.37 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (60 mL) 溶液に、0℃ で加えた。混合物を 2 時間攪拌し、ついで、冷凍庫に一晩置いた。過剰の試薬を MeOH 中 AcOH を 0℃ でゆっくりと添加してクエンチし、混合物を室温に 2 時間加温した。THF 容量を 1/2 まで減少させ、生成物を CHCl₃ および NaHCO₃ 水溶液 (飽和) 間で分配した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、さらに精製することなく直接用いた (3.4 g、78%)：LC-MS (ES) m/z = 288 (M+H)⁺。

【0205】

c) 1, 1-ジメチルエチル {(1S)-2-((2, 6-ジフルオロフェニル)-1-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル)カルバメート}

【化 7 3】



10

20

30

40

50

200 mL の丸底フラスコに、1, 1-ジメチルエチル [(1S)-2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)エチル] カルバメート (3.38 g、11.76 mmol)、フタルイミド (2.02 g、13.73 mmol)、および PS-TPP (ポリマー支持トリフェニルホスフィン (2.15 mmol/g、4.92 g、14.76 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (58.8 mL) 中混合物を加えた。DEAD (2.23 mL、14.09 mmol) を加え、混合物を常温で約 30 分間攪拌し、この時点で、MeOH を加えた。混合物をセライトにより濾過し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た (2.7 g、55%) : LC-MS (ES) m/z = 317 (M+H)⁺。

【0206】

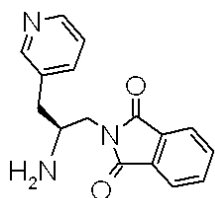
d) 2-[(2S)-2-アミノ-3-(2, 6-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン

200 mL の丸底フラスコに、1, 1-ジメチルエチル {(1S)-2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル} カルバメート (2.72 g、6.40 mmol) のクロロホルム (75 mL) およびメタノール (10 mL) 中混合物を加えた。HCl/1, 4-ジオキサン (40.0 mL、160 mmol) を加え、混合物を一晩攪拌した。溶媒を除去して、標題化合物 (2.4 g、定量) を HCl 塩として得た : LC-MS (ES) m/z = 317 (M+H)⁺。

【0207】

調製 19

【化 74】

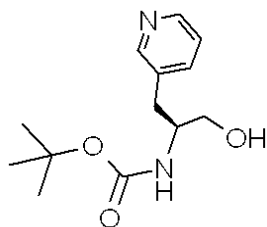


2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-ピリジニル)プロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの調製

【0208】

a) 1, 1-ジメチルエチル [(1S)-2-ヒドロキシ-1-(3-ピリジニルメチル)エチル] カルバメート

【化 75】

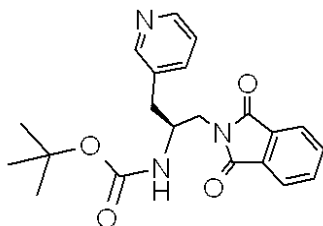


Boc-L-3-ピリジルアラニン (1.064 g、4 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、0℃で、BH₃-THF (20 mL、20 mmol-THF 中 1 M) を滴下した。2 時間後、反応を、0℃で AcOH:MeOH (1:5、14.3 mL)、ついで、Et₃N (1.67 mL、12 mmol) および I₂ (2.03 g、8 mmol) でクエンチした。得られた混合物を常温に加温し、20 時間攪拌すると、褐色から無色に変化した。溶液を濃縮し、DCM および水間で分配した。ついで、水相を DCM で数回抽出した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を無色油として得、これをさらに精製することなく用いた (957.6 mg、95%) : LC-MS (ES) m/z = 253 (M+H)⁺。

【0209】

b) 1, 1-ジメチルエチル [(1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(3-ピリジニルメチル)エチル]カルバメート

【化76】



10

1, 1-ジメチルエチル [(1S)-2-ヒドロキシ-1-(3-ピリジニルメチル)エチル]カルバメート (958mg, 3.8mmol)、トリフェニルホスフィン (1.21g, 4.6mmol) およびフタルイミド (617mg, 4.2mmol) の THF (40mL) 中溶液に、25℃で、アゾジカルボン酸ジエチル (0.72mL, 4.6mmol) を加えた。室温で1時間攪拌し、反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲル (0-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (797mg, 55%) を白色固体として得た: LCMS (ES) m/z 382 (M+H)⁺。

【0210】

20

c) 2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-ピリジニル)プロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン

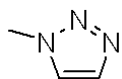
1, 1-ジメチルエチル [(1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(3-ピリジニルメチル)エチル]カルバメート (796.7mg, 2.1mmol) の DCM (10mL) 中溶液に、室温で、ジオキサン (10mL) 中 1M の HCl を加えた。20時間後、溶液を濃縮して、標題化合物 (404mg, 68%) を HCl 塩として得た: LCMS (ES) m/z 282 (M+H)⁺。

【0211】

調製20

30

【化77】



1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾールの調製

1, 2, 3-トラゾール (10g, 145mmol) の 150mL の THF 中溶液に、炭酸カリウム (40g, 290mmol) および MeI (13.58mL, 217mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、標題化合物 (9.2g, 78%) を得た。1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.14 (s, 3H)。

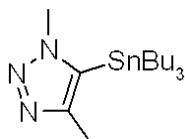
40

【0212】

調製21

1, 4-ジメチル-5-(トリブチルスタンナニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾールの調製

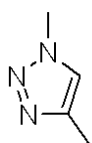
【化 7 8】



【0 2 1 3】

a) 1, 4-ジメチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール

【化 7 9】



10

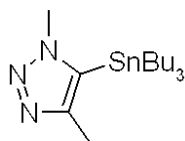
メチルアミン (25.4 mL、50.8 mmol、MeOH 中 2 M) の溶液を、N'-(2, 2-ジクロロ-1-メチルエチリデン)-4-メチルベンゼンスルホヒドライド (参考: Sakai, K. ら、Bull. Chem. Soc. Jpn., 1986, 59, 179-183) (3 g、10.16 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液に、0℃で滴下した。固体を溶液にした。得られた暗褐色混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、蒸発させ、固体を濾過し、EtOAc で洗浄した。合した濾液を濃縮し、25 M biotage カラム (50-75% の EA/ヘキサンで溶出) により精製して、0.57 g の褐色液体を得た。LC-MS (ES) m/z = 98 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.27 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

20

【0 2 1 4】

b) 1, 4-ジメチル-5-(トリブチルスタンナニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール

【化 8 0】



30

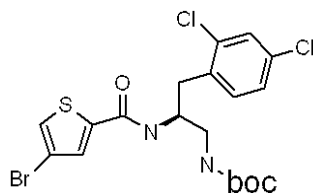
1, 4-ジメチル-1, 2, 3-トリアゾール (0.56 g、5.77 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を、BuLi (2.77 mL、6.92 mmol、ヘキサン 中 2.5 M) の 30 mL の THF 中溶液に、N₂ 雰囲気下 -78℃で滴下した。得られた曇った混合物を -70℃で 1 時間攪拌した。ついで、トリブチルチンクロライド (1.711 mL、6.34 mmol) を加えた。反応混合物は透明になり、これをこの温度で 30 分間攪拌し、ゆっくりと室温に加温した。反応混合物に、10 mL の NH₄Cl および 10 mL の水を加えた。反応混合物をエーテルで抽出した。合した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を、FCC (20% EA/ヘキサン) で精製して、1.7 g の透明液体を得た (73%)。LC-MS (ES) m/z = 388 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.5-0.9 (m, 27H)

40

【0 2 1 5】

調製 2 2

【化 8 1】



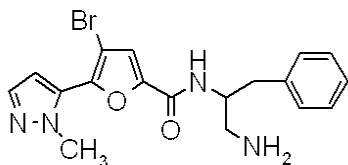
1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル) カルボニル] アミノ}-3-(2, 4-ジクロロフェニル) プロピル] カルバメートの調製

4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (1. 29 g、6. 22 mmol)、2-[(2S)-2-アミノ-3-(2, 4-ジクロロフェニル) プロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (2. 0 g、5. 19 mmol)、Py Bro p (3. 62 g、7. 78 mmol) およびヒューイング塩基 (3. 62 mL、20. 74 mmol) のDCM (50 mL) 中溶液を、室温で30分間攪拌した。反応混合物をH₂O、1NのHCl、NaHCO₃ (飽和水溶液) およびブラインで洗浄した。溶媒を除去し、残渣をMeOH中に溶解し、ヒドラジン-水和物 (1. 3 g、26 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。白色固体が形成し、これを濾過し、DCMで洗浄した。濾液に (Boc)₂O (1. 7 g、7. 78 mmol) およびNaHCO₃ (飽和水溶液、3 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、NaHCO₃ (飽和水溶液) およびブラインで洗浄した。溶媒を除去し、残渣を、biotage (50% H/E) により精製して、生成物 (2. 0 g、76%) を得た。LC-MS (ES) m/z = 531. 0 (M + Na)⁺

【0216】

実施例 1

【化 8 2】

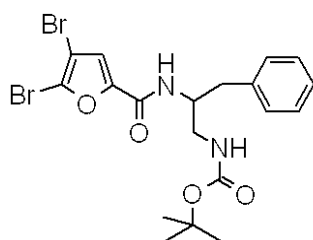


N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル) エチル]-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

【0217】

a) 1, 1-ジメチルエチル (2-{[(4, 5-ジブロモ-2-フラニル) カルボニル] アミノ}-3-フェニルプロピル) カルバメート

【化 8 3】



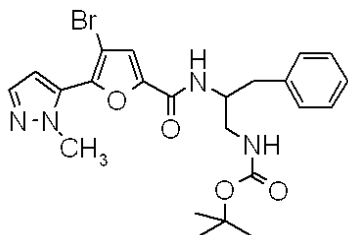
4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸 (2. 81 g、10. 4 mmol)、Py Bro p (5. 6 g、12. 0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (4. 2 mL、24. 0 mmol) のDCM (70 mL) 中溶液に、25℃で、1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート (2. 0 g、8. 0 mmol) を加えた。16時間後、溶液をH₂O間で分配し、DCMで洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc、2:1) により精製して、標題化合物 (4. 3 g、82%) を白色固体

として得た：LC-MS (ES) $m/z = 503$ (M+H)⁺。

【0218】

b) 1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フラニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート

【化84】



10

1, 1-ジメチルエチル (2-{{[(4, 5-ジブromo-2-フラニル)カルボニル]アミノ}}-3-フェニルプロピル)カルバメート (0.30 g, 0.60 mmol) のジオキサン/H₂O (5:1, 8.6 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (0.25 g, 1.8 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (70 mg, 0.06 mmol) および5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (0.12 g, 0.60 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で12時間80℃に加熱した。反応溶液をH₂O (100 mL) に注ぎ、DCMで抽出した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、シリカゲル (ヘキサン/EtOAc, 1:1) で精製して、標題化合物 (0.20 g, 66%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) $m/z = 504$ 。

20

【0219】

c) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

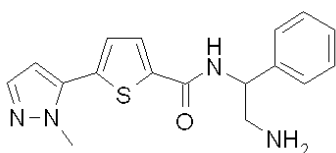
1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フラニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (0.20 g, 0.40 mmol) をDCM (10 mL) 中に溶解し、TFA (5 mL) で処理した。2時間後、溶液を濃縮し、逆相HPLC (C18カラム：H₂O/CH₃CN, 95-5%) で精製して、標題化合物のTFA塩 (0.16 g, 91%) を白色粉末として得た：LC-MS (ES) $m/z = 405$ (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.59 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.14 (m, 1H) および2.98 (m, 2H)。

30

【0220】

実施例2

【化85】



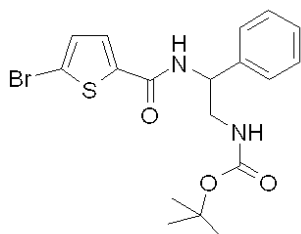
40

N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0221】

a) 1, 1-ジメチルエチル (2-{{[(5-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}}-2-フェニルエチル)カルバメート

【化 8 6】

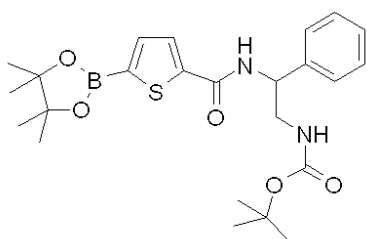


5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (3.2 g、15.2 mmol)、PyBrOP (8.5 g、18.2 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (10.6 mL、60.9 mmol) の DCM (76 mL) 中溶液に、25℃で、1,1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルエチル) カルバメート (3.6 g、3.14 mmol) [調製1で調製した] を加えた。16時間後、溶液をH₂O間で分配し、DCMで洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM中1% MeOH) により精製して、標題化合物 (4 g、62%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 426 (M+H)⁺。

【0222】

b) 1,1-ジメチルエチル [2-フェニル-2-({[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)エチル]カルバメート

【化 8 7】

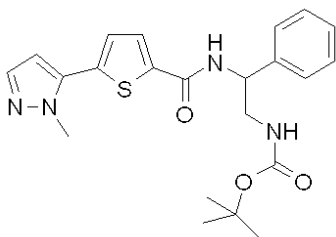


1,1-ジメチルエチル (2-({[5-ブロモ-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルエチル)カルバメート (1 g、2.35 mmol) の DMF (9 mL) 中溶液に、KOAc (693 mg、7.05 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボラン (1.2 g、4.71 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (169 mg、0.212 mmol) を加えた。反応物をシールしたチューブ中で18時間80℃に加熱し、ついで、6NのNaOHおよびDCM間で分配した。水性フラクションのpHを3MのHClで約3に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で固体に濃縮して、これを次の反応に直接用いた：LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺ ボロン酸エステル、391 (M+H)⁺ ボロン酸。

【0223】

c) 1,1-ジメチルエチル [2-({[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルエチル]カルバメート

【化 8 8】



1,1-ジメチルエチル [2-フェニル-2-({[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミ

ノ) エチル] カルバメート (200 mg、0.42 mmol) のジオキサン/H₂O (5 : 1、8.6 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (234 mg、1.69 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (24 mg、0.02 mmol)、および5-ヨウド-1-メチル-1H-ピラゾール (97 mg、0.47 mmol) [Effenberger, F. ら、J. Org. Chem. 1984, 49, 24, 4687で調製した]を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で12時間80℃に加熱した。反応溶液をH₂O (100 mL) に注ぎ、DCMで抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、シリカゲル(DCM中1% MeOH)で精製して、標題化合物 (56 mg、31%) を黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 427。

【0224】

10

d) N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

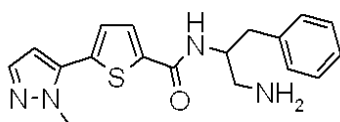
1, 1-ジメチルエチル [2-({ [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル] カルボニル } アミノ)-2-フェニルエチル] カルバメート (56 mg、0.131 mmol) をMeOH (2 mL) 中に溶解し、過剰のジオキサン中4 MのHCl (656 μL、2.62 mmol) で処理した。4時間後、溶液を濃縮して、標題化合物 (46 mg、定量) を黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 327 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.20 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.48-7.75 (m, 3H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 6.58 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.21-5.30 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H)。

20

【0225】

実施例 3

【化89】



30

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

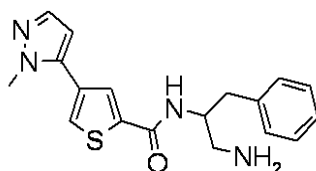
1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルエチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート (1.65 g、7.97 mmol) [調製2で調製]を用いること以外は、実施例2の方法に従って標題化合物を黄褐色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.89 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 2.98-3.01 (m, 2H), 2.91-2.93 (m, 2H)。

40

【0226】

実施例 4

【化90】



50

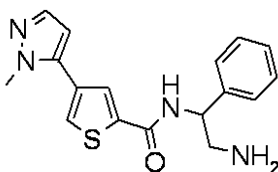
N-〔2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル〕-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

5-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸(1g、4.83mmol)を、1,1-ジメチルエチル(2-アミノ-2-フェニルエチル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル(2-アミノ-3-フェニルプロピル)カルバメート(1.2g、4.83mmol)〔調製2で調製〕を用いること以外は、実施例2の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS(ES)m/z 441(M+H)⁺, ¹H NMR(d6-DMSO, 400MHz) δ 8.98(bs, 1H), 8.29(s, 1H), 8.17(bs, 2H), 7.98(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.27-7.29(m, 3H), 7.19(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.35-4.37(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.75-3.12(m, 4H)。

【0227】

実施例5

【化91】



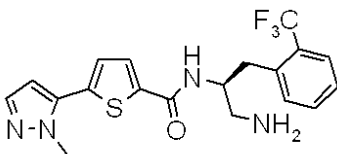
N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

5-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸(650mg、3.14mmol)を用いること以外は、実施例2の方法に従って標題化合物を黄色固体として得たLC-MS(ES)m/z 427(M+H)⁺, ¹H NMR(d6-DMSO, 400MHz) δ 9.65(d, J=7.3Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.31(brs, 2H), 7.99(s, 1H), 7.42-7.51(m, 2H), 7.72-7.80(m, 2H), 7.20-7.31(m, 1H), 6.51(s, 1H), 3.52(s, 1H), 5.25-5.35(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.32-3.48(m, 1H), 3.15-3.21(m, 1H)。

【0228】

実施例6

【化92】

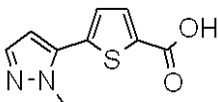


N-(2-アミノ-1-{〔2-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル}エチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0229】

a) 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化93】



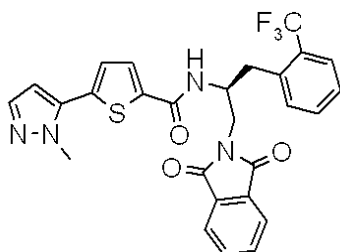
5-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸(100mg、0.48mmol)のジオキサ

ン／H₂O（5：1、6 mL）中溶液に、K₂CO₃（267 mg、1.93 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィンPd（0）（28 mg、24 μmol）および5-（5，5-ジメチル-1，3，2-ジオキサボリナン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール（94 mg、0.48 mmol）を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で12時間80℃で加熱し、ついで、6 NのNaOHおよびDCM間で分配した。水相のpHを3 MのHClで約3に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた（約100 mg、定量）：LC-MS（ES）m/z = 209（M+H）⁺。

【0230】

b) N-（（1S）-2-（1，3-ジオキソ-1，3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

【化94】



5-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸（100 mg、0.48 mmol）、PyBrOP（270 mg、0.58 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（420 μL、2.4 mmol）のDCM（5 mL）中溶液に、25℃で、2-〔（2S）-2-アミノ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1，3（2H）-ジオン-HCl（168 mg、0.48 mmol）〔調製6から調製〕を加えた。16時間後、溶液をH₂O間で分配し、DCMで洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ）により精製して、標題化合物（74 mg、28%）を白色固体として得た：LC-MS（ES）m/z = 539（M+H）⁺。

【0231】

c) N-（2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

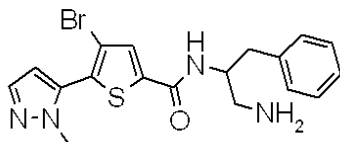
N-（（1S）-2-（1，3-ジオキソ-1，3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド（74 mg、0.14 mmol）のMeOH/THF（2 mL、1：1）中溶液に、室温で、ヒドラジン（86 μL、2.75 mmol）を加えた。室温で18時間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、DCM中3% MeOH（1% NH₄OH））により精製して、標題化合物を得た。

上記から得た中性化合物をMeOH（2 mL）中に溶解し、過剰のジオキサン中4 MのHCl（500 μL）で処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た：LC-MS（ES）m/z = 409（M+H）⁺，¹H NMR（d6-DMSO，400 MHz）δ 8.97（d，J = 9.0 Hz，1H），8.17（bs，1H），8.00（d，3.8 Hz，1H），7.68（d，J = 7.8 Hz，1H），7.55-7.61（m，2H），7.42-7.47（m 2H），6.56（d，J = 2.0 Hz，1H），4.47-4.51（m，1H），4.18（s，3H），3.09-3.11（m，4H）。

【0232】

実施例7

【化 9 5】



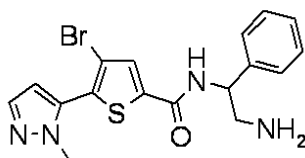
N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

4, 5-ジブロモフランカルボン酸の代わりに4, 5-ジブロモチオフエンカルボン酸 (376 mg、1.32 mmol) を用いること以外は、実施例1の記載に従って調製し、
 10
 標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 419 (M+H)⁺,
¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.21-7.23 (m, 1H), 6.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.00-3.01 (m, 2H), 2.89-2.91 (m, 2H)。

【0233】

実施例 8

【化 9 6】



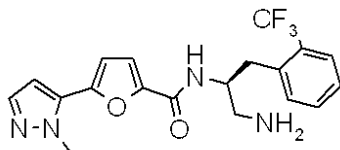
N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

4, 5-ジブロモフランカルボン酸の代わりに4, 5-ジブロモチオフエンカルボン酸 (2.2 g、7.69 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルエチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルプロピル) カルバメート (1.1 g、4.66 mmol) を用いること以外は、実施
 30
 例1の記載に従って調製し、標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 406 (M+H)⁺,
¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 1H), 6.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H)。

【0234】

実施例 9

【化 9 7】



N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

5-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸の代わりに5-ブロモ-2-フランカルボン酸 (58 mg、0.3 mmol) を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標
 50

10

20

30

40

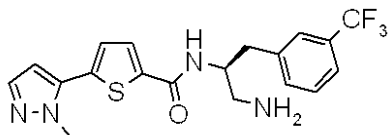
50

題化合物を白色固体として得た：LC-MS (ES) $m/z = 393$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.62 (br s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.07 (m, 3H) および 3.15 (m, 4H)。

【0235】

実施例 10

【化98】



10

N-((1S)-2-amino-1-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

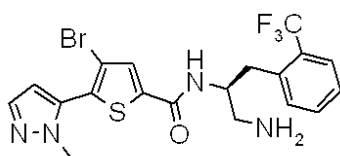
2-{{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-indol-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-{{(2S)-2-amino-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-indol-1,3(2H)-ジオン-HCl (306mg, 0.80mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS (ES) $m/z = 409$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 2.81-2.88 (m, 1H) 2.93 (td, J=9.03, 4.93Hz, 2H) 3.09 (dd, J=13.89, 5.31Hz, 1H) 4.00 (s, 3H) 4.28-4.35 (m, 1H) 6.53 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.32 (d, J=4.04Hz, 1H) 7.45-7.52 (m, 3H) 7.54-7.58 (m, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.70 (d, J=4.04Hz, 1H)。

20

【0236】

実施例 11

【化99】



30

N-((1S)-2-amino-1-({[2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

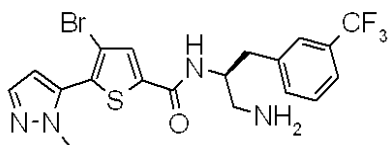
5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4,5-ジブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (237mg, 0.83mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た：LC-MS (ES) $m/z = 488$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.97-3.10 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.42-4.54 (m, 1H) 6.56 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.45 (t, J=7.58Hz, 1H) 7.50-7.54 (m, 1H) 7.56-7.63 (m, 2H) 7.71 (d, J=7.58Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.76 (d, J=9.09Hz, 1H)。

40

【0237】

実施例 12

【化100】



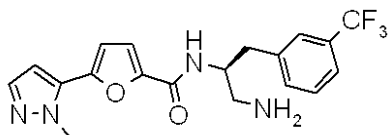
N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4,5-ジブロモ-2-チオフェンカルボン酸(237mg, 0.83mmol)を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HCl(206mg, 0.535mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た：LC-MS(ES)m/z=488(M+H)⁺, ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ ppm 2.97-3.07(m, 1H) 3.10-3.21(m, 2H) 3.27(d, J=3.54Hz, 1H) 3.82(s, 3H) 4.50-4.59(m, 1H) 6.51(d, J=2.02Hz, 1H) 7.50-7.60(m, 4H) 7.62(s, 1H) 7.71(s, 1H)。

【0238】

実施例13

【化101】



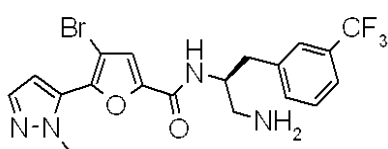
N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-furanecarboxamideの調製

5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに5-ブロモ-2-フランカルボン酸(44mg, 0.23mmol)を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HCl(87mg, 0.25mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た：LC-MS(ES)m/z=393(M+H)⁺, ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.63(brs, 1H), 7.57(m, 1H), 7.51(m, 3H), 7.22(m, 1H), 6.91(m, 1H), 6.77(m, 1H), 4.6(m, 1H), 4.07(m, 3H) および 3.14(m, 4H)。

【0239】

実施例14

【化102】



N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-furanecarboxamideの調製

10

20

30

40

50

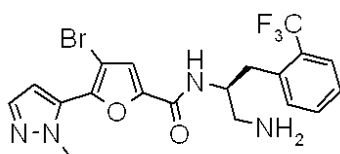
ンカルボキサミドの調製

5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸(82mg、0.3mmol)を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン-HCl(115mg、0.3mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た：LC-MS(ES)m/z=472(M+H)⁺, ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.61(m, 2H), 7.53(m, 3H), 7.30(m, 1H), 6.84(m, 1H), 4.59(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.28(m, 1H), 3.17(m, 2H) および 3.01(m, 1H)。

【0240】

実施例 15

【化103】



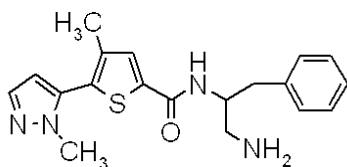
N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸(82mg、0.3mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た：LC-MS(ES)m/z=472(M+H)⁺, ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.71(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.53(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.33(m, 1H), 6.88(m, 1H), 4.7(m, 1H), 4.06(s, 3H), 3.25(m, 3H) および 3.09(m, 1H)。

【0241】

実施例 16

【化104】



N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0242】

a) 1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート

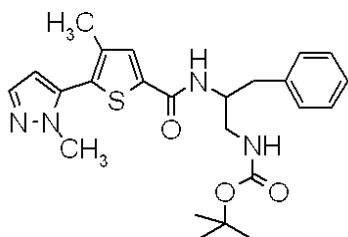
10

20

30

40

【化105】



1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (0.35 g, 0.67 mmol) [実施例7から得た] のジオキサン/H₂O (5:1, 25:5 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (0.28 mg, 2.0 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (77 mg, 0.06 mmol)、およびトリメチルボロキシシ (0.17 mL, 1.2 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で12時間80℃で加熱した。反応溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル (ヘキサン/EtOAc, 1:1) により精製して、標題化合物 (0.10 g, 33%) を白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z = 455 (M+H)⁺。

【0243】

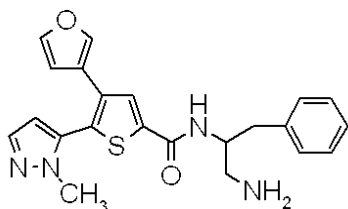
b) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (0.10 g, 0.22 mmol) を、MeOH (10 mL) およびTHF (5 mL) 中に溶解し、ジオキサン中4MのHCl (5 mL) で処理した。4時間後、溶液を濃縮して、標題化合物のHCl塩 (68 mg, 91%) を白色粉末として得た: LC-MS (ES) m/z = 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.03 (d, J=7.6 Hz, 2H) および2.21 (s, 3H)。

【0244】

実施例17

【化106】



N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(3-フラニル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

トリメチルボロキシシの代わりに3-フランボロン酸 (0.13 g, 1.2 mmol) を用いること以外は、実施例16の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z = 472 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.24 (m, 2H) および3.07 (m, 2H)。

【0245】

実施例18

10

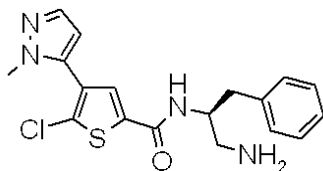
20

30

40

50

【化107】



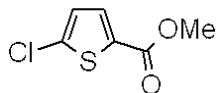
N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0246】

a) 5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸メチル

10

【化108】



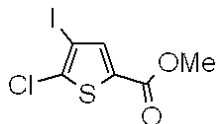
5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸 (2.0 g、12.3 mmol) の乾燥 MeOH (75 mL) 中溶液に、 H_2SO_4 (1 mL) を加えた。反応混合物を 20 時間 50 °C に加熱し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を DCM 中に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液で数回洗浄した。有機フラクションを乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた (21.3 g、定量) : LC-MS (ES) $m/z = 177 (M+H)^+$ 。

20

【0247】

b) 5-クロロ-4-ヨウド-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化109】



5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸 (5.0 g、28.0 mmol) の酢酸 (150 mL) 中溶液に、 $ZnCl_2$ (38 g、280 mmol) およびベンジルトリメチルアンモニウムジクロロヨウダイド (20.5 g、58.8 mmol) [Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2566-2568 (1991)] を加えた。反応混合物を 48 時間 70 °C で加熱し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン (2 × 200 mL) で抽出し、ヘキサン溶液を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄した。有機フラクションを乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、シリカゲル (ヘキサン/EtOAc、4:1) で洗浄して、標題化合物 (3.8 g、45%) を淡黄色固体として得た : LC-MS (ES) $m/z = 302 (M+H)^+$ 。

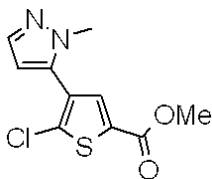
30

【0248】

c) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化110】

40



5-クロロ-4-ヨウド-2-チオフエンカルボン酸メチル (1.75 g、5.8 mmol) のジオキサン/ H_2O (50:5 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (3.4 g、24.9 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン $Pd(0)$ (0.96 g、0.83 mmol)、および 5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (3.4 g、16.5 mmol) を加えた。反応混合物

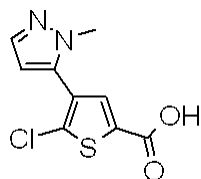
50

をシールしたチューブ中で15時間80℃で加熱した。反応溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル（ヘキサン／EtOAc、4：1）により精製して、標題化合物（0.35g、24%）を黄色油として得た：LC-MS（ES） m/z = 257（M+H）⁺。

【0249】

d) 5-クロロ-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸

【化111】



10

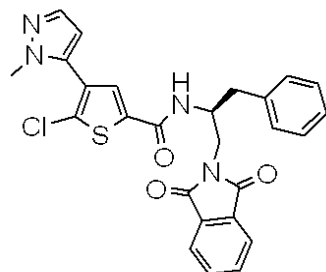
5-クロロ-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸メチル（0.30g、1.17mmol）のTHF（10mL）およびMeOH（10mL）中溶液に、6NのNaOH（5mL）を加えた。反応溶液を50℃に2時間加熱した。反応溶液を減圧下で濃縮し、3NのHClで酸性（約pH2）にし、DCMで抽出した。有機溶液を乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮して、固体を得（0.22g）、これをさらに精製することなく用いた。LC-MS（ES） m/z = 243（M+H）⁺。

【0250】

e) 5-クロロ-N-〔（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-（フェニルメチル）エチル〕-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

20

【化112】



30

5-クロロ-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸（0.21g、0.87mmol）、PyBrOP（610mg、1.3mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（0.76mL、4.35mmol）のDCM（20mL）中溶液に、25℃で、2-〔（2S）-2-アミノ-3-フェニルプロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオンHCl（380mg、0.96mmol）〔調製5に従って調製した〕を加えた。16時間後、溶液をH₂O間で分配し、DCMで洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ）により精製して、標題化合物（200mg、46%）を白色固体として得た：LC-MS（ES） m/z = 505（M+H）⁺。

40

【0251】

f) N-〔（1S）-2-アミノ-1-（フェニルメチル）エチル〕-5-クロロ-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

5-クロロ-N-〔（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-（フェニルメチル）エチル〕-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド（200mg、0.40mmol）のMeOH／THF（10mL、1：1）中溶液に、室温で、ヒドラジン水和物（0.20mL、4.0mmol）を加えた。室温で24時間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、DCM中3%MeOH（1%NH₄OH））により精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。

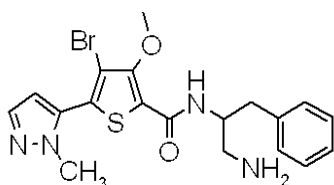
50

上記から得た中性化合物をDCM (2 mL) 中に溶解し、過剰のジオキサン中4MのHCl (1 mL) で処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩 (102 mg) を得た: LC-MS (ES) $m/z = 375$ ($M+H$)⁺, 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.24 (m, 2H) および 3.03 (m, 2H)。

【0252】

実施例 19

【化113】



10

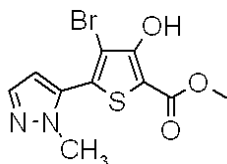
N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-ブロモ-3-(メチルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0253】

a) 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

20

【化114】



4, 5-ジブロモ-3-ヒドロキシ-2-チオフエンカルボン酸メチル (500 mg, 1.59 mmol)、5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (339 mg, 1.75 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 79.4 μmol) および K₂CO₃ (876 mg, 6.35 mmol) のジオキサン (6.6 mL) および H₂O (1.3 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中で合した。80℃で12時間後、反応物をH₂O/DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM中0.5% MeOH) により精製して、標題化合物 (75 mg, 15%) を褐色残渣として得た: LCMS (ES) $m/z = 318$ ($M+H$)⁺。

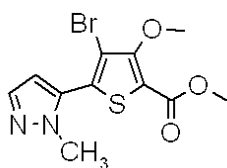
30

【0254】

b) 4-ブロモ-3-(メチルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

40

【化115】



4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル (175 mg, 0.554 mmol)、MeOH (26 μL, 0.609 mmol)、PPh₃ (189 mg, 0.720 mmol) のTHF (6 mL) 中溶液に、25℃で、DEAD (113 μL, 0.720 mmol) を一度に加え

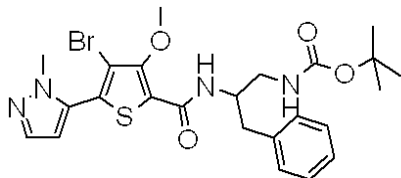
50

た。30分後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン中20% EtOAc）で精製して、標題化合物（135mg、74%）を白色固体として得た：LC-MS（ES） $m/z = 332$ （ $M+H$ ）⁺。

【0255】

c) 1, 1-ジメチルエチル [2-（{ [4-ブロモ-3-（メチルオキシ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チエニル] カルボニル} アミノ）-3-フェニルプロピル] カルバメート

【化116】



10

【0256】

i) 4-ブロモ-3-（メチルオキシ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸メチル（135mg、0.410mmol）の6NのNaOH（4mL）およびTHF（4mL）中溶液を、シールしたチューブ中80℃で攪拌した。2時間後、溶液を1NのHClを用いてpH3に調節し、ついで、DCMで数回抽出した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、直接用いた：LC-MS（ES） $m/z = 318$ （ $M+H$ ）⁺。

20

【0257】

ii) 粗酸，1, 1-ジメチルエチル（2-アミノ-3-フェニルプロピル）カルバメート（88mg、0.351mmol）[調製2から得た]、ジイソプロピルエチルアミン（305μL、1.76mmol）のDCM（3.5mL）中溶液に、PyBrop（196mg、0.422mmol）を一度に加えた。12時間後、さらにジイソプロピルエチルアミン（305μL、1.76mmol）およびPyBrop（196mg、0.422mmol）を加えた。2時間後、反応物をH₂O/DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、直接用いた：LC-MS（ES） $m/z = 550$ （ $M+H$ ）⁺。

30

【0258】

d) N-[2-アミノ-1-（フェニルメチル）エチル]-4-ブロモ-3-（メチルオキシ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

1, 1-ジメチルエチル [2-（{ [4-ブロモ-3-（メチルオキシ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チエニル] カルボニル} アミノ）-3-フェニルプロピル] カルバメート（パートeからの粗物質）のTFA-DCM（3mL、1:2）中溶液を、25℃で攪拌した。30分後、溶液を濃縮し、残渣をシリカプラグ（DCM中3% MeOH（1% NH₄OH））により中和して、標題化合物の遊離塩基を得た。

40

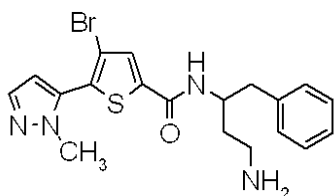
MeOH中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中4MのHClで処理して、標題化合物をHCl塩として得た：LC-MS（ES） $m/z = 450$ （ $M+H$ ）⁺，¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ ppm 8.07（br. s.，3H）7.85（d，J=8.84Hz，1H）7.58（d，J=2.02Hz，1H）7.32（d，J=7.07Hz，2H）7.26-7.29（m，2H）7.20-7.24（m，1H）6.54（d，J=2.02Hz，1H）4.50-4.55（m，1H）3.79（d，J=6.82Hz，3H）3.74（d，J=6.57Hz，1H）3.17（s，1H）2.98-3.10（m，4H）。

【0259】

実施例20

50

【化 1 1 7】



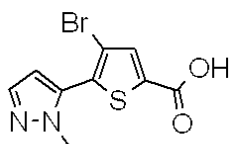
N-[3-アミノ-1-(フェニルメチル)プロピル]-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0 2 6 0】

10

a) 4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化 1 1 8】



4, 5-ジブロモ-2-チオフエンカルボン酸 (1 g、3.5 mmol) のジオキサン／H₂O (5 : 1、18 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (1.9 g、13.98 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン Pd (0) (201 mg、0.175 mmol) および 5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (678 mg、3.5 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で 12 時間 80 °C で加熱し、ついで、6 N の NaOH および DCM 間で分配した。水相の pH を、3 M の HCl で 3 に調節し、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた (約 1 g、定量) : LC-MS (ES) m/z = 288 (M+H)⁺。

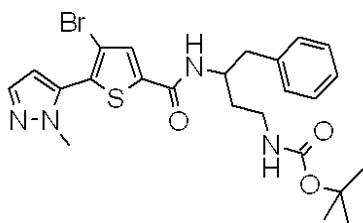
20

【0 2 6 1】

b) 1, 1-ジメチルエチル [3-({ [4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル] カルボニル } アミノ)-4-フェニルブチル] カ

30

【化 1 1 9】



4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (250 mg、0.874 mmol)、PyBrOP (489 mg、8.74 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (762 μL、4.37 mmol) の DCM (8 mL) 中溶液に、25 °C で、1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメート (230 mg、0.874 mmol) [調製 8 に従って調製] を加えた。16 時間後、溶液を H₂O 間で分配し、DCM で洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ) により精製して、標題化合物 (130 mg、29%) を白色固体として得た : LC-MS (ES) m/z = 533 (M+H)⁺。

40

【0 2 6 2】

c) N-[3-アミノ-1-(フェニルメチル)プロピル]-4-ブロモ-5-(1-

50

メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

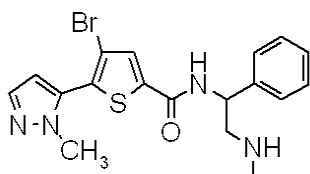
1, 1-ジメチルエチル [3-({[4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-4-フェニルブチル]カルバメート (130mg, 0.24mmol) のTFA-DCM (3mL, 1:2) 中溶液を、25℃で攪拌した。30分後、溶液を濃縮し、残渣をシリカプラグ (DCM中3%MeOH (1%NH₄OH)) で中和して、標題化合物の遊離塩基を得た。

MeOH中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中4MのHClで処理して、標題化合物 (40mg, 40%) をHCl塩として得た: LC-MS (ES) m/z 433 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (d, J=8.59Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.77 (brs, 3H) 7.57 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.28 (d, J=2.27Hz, 3H) 7.25-7.32 (m, 2H) 6.55 (d, J=2.02Hz, 1H) 4.17-4.24 (m, 1H) 3.78 (s, 3H) 2.77-2.89 (m, 4H) 1.85-1.92 (m, 1H) 1.81 (td, J=9.54, 4.93Hz, 1H)。

【0263】

実施例 2 1

【化120】



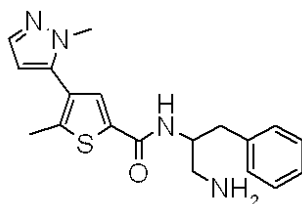
4-ブromo-N-[2-(メチルアミノ)-1-フェニルエチル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルエチル)カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルエチル)メチルカルバメート (1g, 4.02mmol) [調製1の方法に従って調製した]を、4, 5-ジブromo-2-フランカルボン酸の代わりに4, 5-ジブromo-2-チオフエンカルボン酸 (1.89g, 6.6mmol) を用いること以外は実施例1の方法に従って標題化合物を灰白色固体として得た: LCMS (ES) m/z 420 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.64 (d, J=8.34Hz, 1H) 8.91 (br. s., 1H) 8.33 (s, 1H) 7.58 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.42-7.50 (m, 2H) 7.38-7.42 (m, 2H) 7.34 (d, J=7.07Hz, 1H) 6.56 (d, J=2.02Hz, 1H) 5.37-5.44 (m, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.47-3.54 (m, 1H) 3.33 (td, J=8.46, 3.79Hz, 1H) 2.63 (t, J=5.31Hz, 3H)。

【0264】

実施例 2 2

【化121】



N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

4, 5-ジブromo-2-フランカルボン酸の代わりに4-ブromo-5-メチル-2-チオフエンカルボン酸 (81mg, 0.368mmol) [調製10から得た]を用いること以外は実施例1の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た: LC-MS (ES)

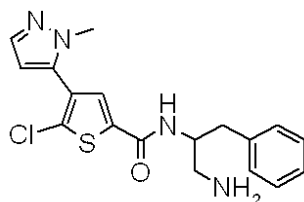
m/z 355 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (d, $J=8.34$ Hz, 1H) 8.15 (br. s., 3H) 8.00 (s, 1H) 7.52 (d, $J=1.77$ Hz, 1H) 7.24–7.31 (m, 4H) 7.17–7.23 (m, 1H) 6.36 (d, $J=1.77$ Hz, 1H) 4.35 (d, $J=3.03$ Hz, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.03 (dd, $J=6.82, 2.53$ Hz, 1H) 2.93–2.99 (m, 2H) 2.90 (d, $J=6.06$ Hz, 1H) 2.38 (s, 3H)。

【0265】

実施例 23

【化122】

10



N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸の代わりに4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸 (250 mg、1.04 mmol) [調製11から得た] を用いること以外は実施例1の方法に従って標題化合物を白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 375 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.09 (d, $J=8.59$ Hz, 1H) 8.14 (s, 3H) 8.10 (br. s., 1H) 7.55 (d, $J=1.77$ Hz, 1H) 7.25–7.32 (m, 4H) 7.21 (dd, $J=6.19, 2.40$ Hz, 1H) 6.48 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 4.35 (d, $J=8.59$ Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 2.99 (d, $J=10.86$ Hz, 1H) 2.89–2.96 (m, 3H)。

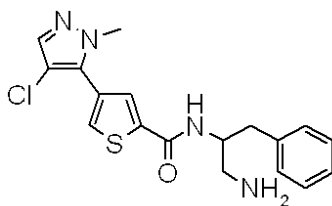
20

【0266】

実施例 24

【化123】

30

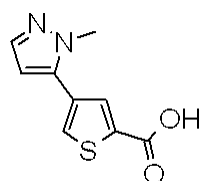


N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0267】

a) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸
【化124】

40



4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸 (1 g、4.83 mmol) のジオキサン/H₂O (5:1、16 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (2.7 g、19 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン Pd(0) (279 mg、0.241 mmol) および5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピ

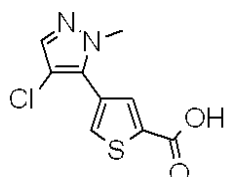
50

ラゾール（1.2 g、6.27 mmol）を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で80℃に2時間加熱し、さらにテトラキストリフェニルホスフィンPd（0）（279 mg、0.241 mmol）および5-（5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール（1.2 g、6.27 mmol）を加えた。12時間後、反応物を6NのNaOHおよびDCM間で分配した。水相のpHを3MのHClで3に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた（約1 g、定量）：LCMS（ES）m/z = 209（M+H）⁺。

【0268】

b) 4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸 10

【化125】

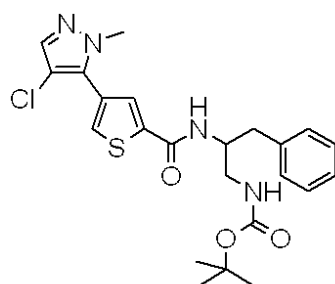


4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸（600 mg、2.88 mmol）およびN-クロロスクシニミド（384 mg、2.88 mmol）のTHF（14 mL）中溶液に、シールしたチューブ中70℃で撹拌した。1時間後、溶液をH₂O-DCM間で分配し、水相をpH3に調節し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた（698 mg、定量）：LCMS（ES）m/z = 243（M+H）⁺。 20

【0269】

c) 1, 1-ジメチルエチル [2-（{ [4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チエニル] カルボニル} アミノ）-3-フェニルプロピル] カルバメート

【化126】



4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸（350 mg、1.45 mmol）、1, 1-ジメチルエチル（2-アミノ-3-フェニルプロピル）カルバメート（362 mg、1.45 mmol）[調製2から得た] およびジイソプロピルエチルアミン（1.3 mL、7.23 mmol）のDCM（7 mL）中溶液に、PyBrOp（809 mg、1.74 mmol）を一度に加えた。1時間後、反応物をH₂O/DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、直接用いた：LCMS（ES）m/z = 476（M+H）⁺。 40

【0270】

d) N- [2-アミノ-1-（フェニルメチル）エチル] -4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

1, 1-ジメチルエチル [2-（{ [4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チエニル] カルボニル} アミノ）-3-フェニルプロピル] カル 50

バメート（パートcからの粗物質）のTFA-DCM（3 mL、1：2）中溶液を、25℃で攪拌した。30分後、溶液を濃縮し、残渣を、シリカプラグ（DCM中4% MeOH（1% NH₄OH））で中和し、標題化合物の遊離塩基を得た。

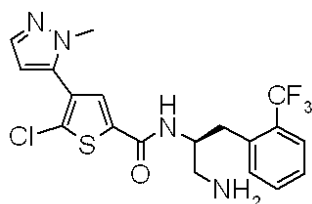
MeOH中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中4MのHClで処理して、標題化合物（90 mg、17% - 2工程）をHCl塩として得た：LCMS（ES）m/z 476（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 8.75（d，J=8.08 Hz，1H）8.10（d，J=1.52 Hz，2H）8.08（s，3H）7.68（s，1H）7.26-7.32（m，4H）7.22（dd，J=6.06，2.53 Hz，1H）4.39（br. s.，1H）3.87（s，3H）2.91（d，J=7.33 Hz，4H）。

10

【0271】

実施例 25

【化127】



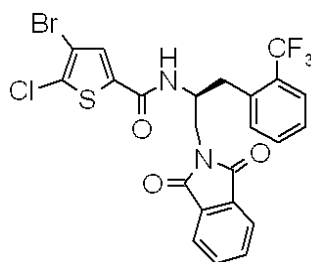
N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

20

【0272】

a) 4-ブロモ-5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化128】



30

4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸（1.3 g、5.42 mmol）、PyBrOP（3 g、6.5 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（4.7 mL、27.1 mmol）のDCM（54 mL）中溶液に、25℃で、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン（2.0 g、5.42 mmol）〔調製6で調製〕を加えた。1時間後、溶液をH₂O間で分配し、DCMで洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮し、直接用いた：LCMS（ES）m/z = 572（M+H）⁺。

40

【0273】

b) 1,1-ジメチルエチル { (2S)-2-{[(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメート

CC(C)(C)OC(=O)N[C@@H](Cc1ccc(C(F)(F)F)c1)C(=O)Nc2cc(Cl)c(Br)s2

10

20

CN1C=CC=C1c2cc(Cl)sc2C(=O)NC[C@H](Cc3ccc(C(F)(F)F)c3)C(=O)OC(C)(C)C

30

40

50

）をTFA-DCM（3 mL、1：2）中に溶解し、25℃で攪拌した。30分後、溶液を濃縮し、トルエンと共沸させ、残渣を、シリカプラグ（DCM中2-5% MeOH（1% NH₄OH））で中和して、標題化合物の遊離塩基を得た。

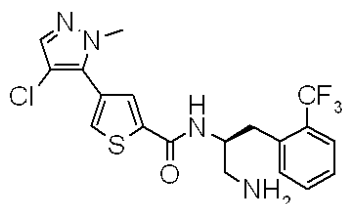
MeOH中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中4MのHClで処理して、標題化合物（134 mg、85%）をHCl塩として得た：LCMS（ES）m/z 444（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 9.10（d，J = 9.09 Hz，1H）8.11（s，1H）8.10（bs，3H）7.70（d，J = 8.08 Hz，1H）7.57（d，J = 2.02 Hz，2H）7.43（s，1H）6.49（d，J = 2.02 Hz，1H）4.47（br. s.，1H）3.85（s，3H）3.06（d，J = 8.34 Hz，4H）。

10

【0276】

実施例 26

【化131】



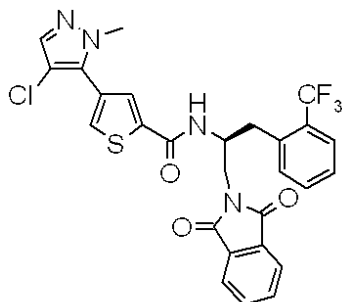
N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミドの調製

20

【0277】

a）4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1，3-ジオキソ-1，3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-2-チオフェンカルボキサミド

【化132】



30

1，1-ジメチルエチル（2-アミノ-3-フェニルプロピル）カルバメートの代わりに2-〔（2S）-2-アミノ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1，3（2H）-ジオン（288 mg、0.826 mmol）〔調製6から得た〕を用いること以外は実施例24の方法に従って標題化合物を白色固体として得た：LCMS（ES）m/z 444（M+H）⁺。

40

【0278】

b）N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1，3-ジオキソ-1，3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-2-チオフェンカルボキサミド（150 mg、0.262 mmol）のTHF-MeOH（1：1、2 mL）中溶液

50

に、ヒドラジン（123 μL、2.62 mmol）を加えた。12時間後、溶液を濾過し、濾液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー（DCM中2% MeOH（1% NH₄OH））により精製して、標題化合物の遊離塩基を得た。

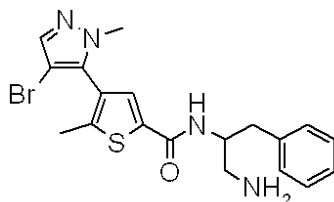
MeOH中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中4MのHClで処理して、標題化合物（30 mg、26%）をHCl塩として得た：LCMS（ES）m/z 444（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 8.69（s，1H）8.11（d，J=1.26 Hz，1H）8.03（d，J=1.26 Hz，1H）7.93（bs，3H）7.69（s，2H）7.53–7.59（m，2H）7.44（d，J=4.80 Hz，1H）4.49（br. s.，1H）3.87（s，3H）2.99–3.12（m，4H）。

10

【0279】

実施例 27

【化133】



N-[2-amino-1-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarbonyl]-2-thiophenecarboxamideの調製

20

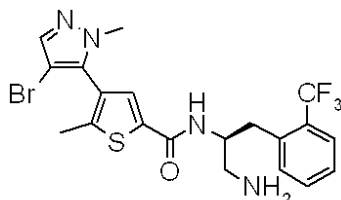
4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acidの代わりに4-bromo-5-methyl-2-thiophenecarboxylic acid（1 g、4.52 mmol）[調製9から得た]を、NCSの代わりにNBS（325 mg、2.43 mmol）を用いること以外は実施例24の方法に従って標題化合物を白色固体として得た：LCMS（ES）m/z 434（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 8.65（br. s.，1H）8.01（br. s.，3H）7.80（s，1H）7.70（s，1H）7.25–7.32（m，4H）7.21（td，J=6.19，2.78 Hz，1H）4.31–4.35（m，1H）3.71（s，3H）2.86–2.92（m，4H）2.33（s，3H）。

30

【0280】

実施例 28

【化134】



N-(1S)-2-amino-1-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl-4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamideの調製

40

4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acidの代わりに4-bromo-5-methyl-2-thiophenecarboxylic acid（1 g、4.52 mmol）[調製9から得た]を、NCSの代わりにNBS（325 mg、2.43 mmol）を用いること以外は実施例26の方法に従って標題化合物を白色固体として得た：LCMS（ES）m/z 502（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 8.81（br. s.，1H）8.05（br. s.，3H）7.83–7.90（m，1H）7.67–7.74（m，2H）7.53–7.60（m，2H）7.39–7.47（m，1H）4.48（d，J=5.05 Hz，1H）3.68–3.76（m

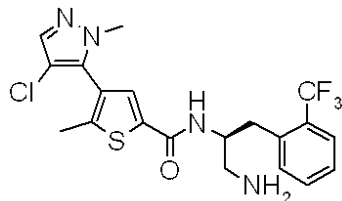
50

, 3 H) 3. 0 1 – 3. 0 8 (m, 4 H) 2. 3 3 (s, 3 H)。

【0 2 8 1】

実施例 2 9

【化 1 3 5】



10

N-((1S)-2-amino-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

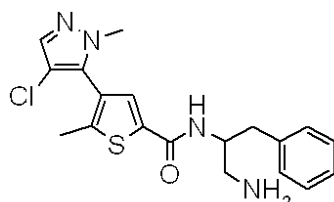
4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸(1 g、4. 5 2 mmol) [調製9から得た]を用いること以外は実施例26の方法に従って標題化合物を白色固体として得た: LCMS (ES) m/z 457 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8. 7 6 (br. s., 1 H) 8. 0 3 (br. s., 3 H) 7. 8 6 (s, 1 H) 7. 7 0 (s, 2 H) 7. 5 3 – 7. 6 0 (m, 2 H) 7. 3 9 – 7. 4 7 (m, 1 H) 4. 4 6 (d, J = 9. 3 5 Hz, 1 H) 3. 7 2 (s, 3 H) 3. 0 3 – 3. 1 0 (m, 4 H) 2. 3 4 (s, 3 H)。

20

【0 2 8 2】

実施例 3 0

【化 1 3 6】



30

N-[2-amino-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

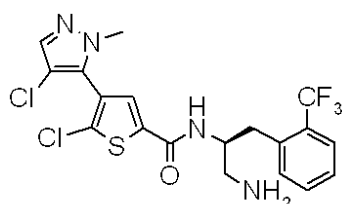
4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸(1 g、4. 5 2 mmol) [調製9から得た]を用いること以外は実施例24の方法に従って標題化合物を白色固体として得た: LCMS (ES) m/z 389 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8. 6 7 (br. s., 1 H) 8. 0 1 (br. s., 3 H) 7. 8 2 (s, 1 H) 7. 7 0 (s, 1 H) 7. 2 5 – 7. 3 2 (m, 4 H) 7. 1 9 – 7. 2 3 (m, 1 H) 4. 3 1 – 4. 3 8 (m, 1 H) 3. 7 1 (s, 3 H) 2. 9 7 (br. s., 2 H) 2. 8 9 (t, J = 6. 1 9 Hz, 2 H) 2. 3 4 (s, 3 H)。

40

【0 2 8 3】

実施例 3 1

【化 1 3 7】



N-((1S)-2-amino-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}

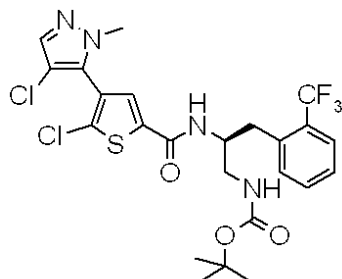
50

｝ エチル) - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミドの調製

【 0 2 8 4 】

a) 1, 1 - ジメチルエチル { (2 S) - 2 - ({ [5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル } アミノ) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバメート

【 化 1 3 8 】



10

1, 1 - ジメチルエチル { (2 S) - 2 - ({ [5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル } アミノ) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバメート (110 mg、0.202 mmol) [実施例 25 で調製した] および N - クロロスクシニミド (35 mg、0.263 mmol) の THF (2 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中で 70 °C で攪拌した。1 時間後、溶液を H₂O - DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた : LCMS (ES) m/z = 578 (M + H)⁺。

20

【 0 2 8 5 】

b) N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

1, 1 - ジメチルエチル { (2 S) - 2 - ({ [5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チエニル] カルボニル } アミノ) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバメート (パート a からの粗物質) を、TFA - DCM (3 mL、1 : 2) 中に溶解し、25 °C で攪拌した。30 分後、溶液を濃縮し、残渣を、シリカプラグ (DCM 中 5 % MeOH (1 % NH₄OH)) により精製して、標題化合物の遊離塩基を得た。

30

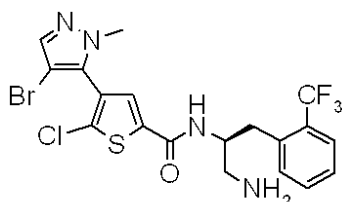
MeOH 中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中 4 M の HCl で処理して、標題化合物 (43 mg、44 % - 2 工程) を HCl 塩として得た : LCMS (ES) m/z 478 (M + H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 9.10 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 8.06 (s, 4 H) 7.75 (s, 1 H) 7.70 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.43 (t, J = 7.45 Hz, 1 H) 4.47 (t, J = 8.84 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 2.98 - 3.12 (m, 4 H)。

40

【 0 2 8 6 】

実施例 3 2

【 化 1 3 9 】



N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル

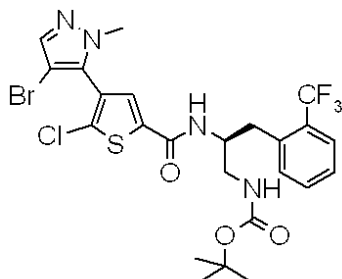
50

｝ エチル) - 4 - (4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-クロ
ロ-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0287】

a) 1, 1-ジメチルエチル { (2S) - 2 - ({ [4 - (4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-クロロ-2-チエニル] カルボニル } アミノ) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバメート

【化140】



10

1, 1-ジメチルエチル { (2S) - 2 - ({ [5-クロロ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チエニル] カルボニル } アミノ) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバメート (121mg、0.22mmol) [実施例25において調製した] およびN-ブromosuccinimide (52mg、0.290mmol) のTHF (2mL) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で攪拌した。1時間後、溶液をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた: LCMS (ES) m/z = 622 (M+H)⁺。

20

【0288】

b) N - ((1S) - 2 - アミノ-1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5-クロロ-4 - (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミド

1, 1-ジメチルエチル { (2S) - 2 - ({ [4 - (4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-クロロ-2-チエニル] カルボニル } アミノ) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } カルバメート (パートaからの粗物質) をTFA-DCM (3mL、1:2) 中に溶解し、25℃で攪拌した。30分後、溶液を濃縮し、残渣をシリカプラグ (DCM中5%MeOH (1%NH₄OH)) で中和して、標題化合物の遊離塩基を得た。

30

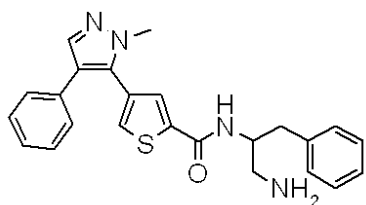
MeOH中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中4MのHClで処理して、標題化合物 (42mg、44% - 2工程) をHCl塩として得た: LCMS (ES) m/z 522 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.13 (d, J = 9.09Hz, 1H) 8.17 (br. s., 1H) 8.05 (s, 3H) 7.75 (s, 1H) 7.69 (d, J = 7.83Hz, 1H) 7.54 - 7.61 (m, 2H) 7.43 (t, J = 7.58Hz, 1H) 4.46 (d, J = 9.60Hz, 1H) 3.78 (s, 3H) 2.99 - 3.13 (m, 4H)。

40

【0289】

実施例33

【化141】



N - [2-アミノ-1 - (フェニルメチル) エチル] - 4 - (1-メチル-4-フェニル

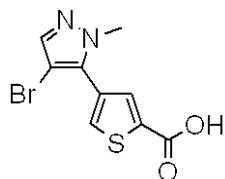
50

ル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0290】

a) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化142】



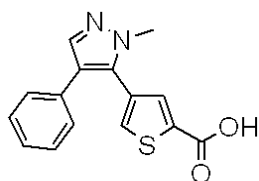
10

N-クロロスクシニミドの代わりにN-ブロモスクシニミド(1g、5.77mmol)を用いること以外は実施例24に従って標題化合物を橙色油として調製した:LCMS(ES)m/z288(M+H)⁺。

【0291】

b) 4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化143】



20

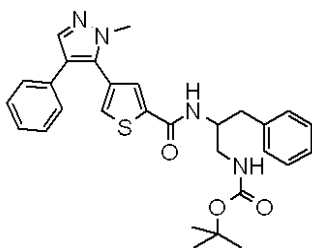
4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(688mg、2.41mmol)のジオキサン/H₂O(5:1、12mL)中溶液に、K₂CO₃(1.3g、9.6mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0)(139mg、0.120mmol)、および5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(293mg、2.41mmol)を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で80℃に2時間加熱し、さらにテトラキストリフェニルホスフィンPd(0)(139mg、0.120mmol)および5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(293mg、2.41mmol)を加えた。12時間後、溶液をH₂Oに注ぎ、HClでpHを約4に調節した。水相をDCMで数回抽出し、合した有機フラクションを乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、白色標題化合物を得、これをさらに精製することなく直接用いた:LC-MS(ES)m/z=284(M+H)⁺。

30

【0292】

c) 1,1-ジメチルエチル[2-({[4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート

【化144】



40

4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(341mg、1.2mmol)、1,1-ジメチルエチル(2-アミノ-3-フェニルプロピル)カルバメート(300mg、1.2mmol)[調製2から得た]、ジイソプロピルエチルアミン(1mL、6.01mmol)のDCM(6mL)中溶液

50

に、PyBroP (673 mg、1.44 mmol) を一度に加えた。1 時間後、反応物を H₂O/DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、直接用いた：LCMS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺。

【0293】

d) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

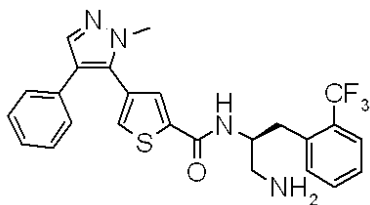
1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (パート c からの粗物質) の TFA-DCM (3 mL、1:2) 中溶液に、25 °C で攪拌した。30 分後、溶液を濃縮し、残渣を、シリカプラグ (DCM 中 4% MeOH (1% NH₄OH)) で中和して、標題化合物の遊離塩基を得た。

MeOH 中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中 4 M の HCl で処理して、標題化合物 (105 mg、21%-3 工程) を HCl 塩として得た：LCMS (ES) m/z 417 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.82 (d, J=8.34 Hz, 1H) 8.14 (br. s., 3H) 7.96 (s, 1H) 7.90 (d, J=1.26 Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.29 (s, 1H) 7.25 (t, J=8.46 Hz, 9H) 4.34 (dd, J=7.45, 5.68 Hz, 1H) 3.75 (s, 3H) 2.94-3.00 (m, 2H) 2.89 (dd, J=6.82, 5.31 Hz, 2H)。

【0294】

実施例 34

【化145】

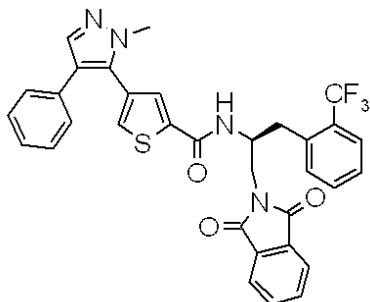


N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0295】

a) N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化146】



1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに 2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (420 mg、1.2 mmol)

〔調製 6 から得た〕を用いること以外は実施例 3 3 に従って標題化合物を白色固体として調製した：LCMS (ES) m/z 615 (M+H)⁺。

【0296】

b) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

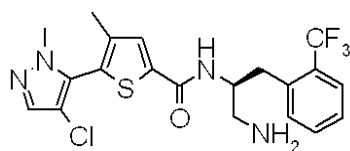
N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (パート a からの粗物質) の THF-MeOH (1:1、10 mL) 中溶液に、ヒ
10
ドラジン (384 μ L、12 mmol) を加えた。12 時間後、溶液を濾過し、濾液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM 中 2% MeOH (1% N H₄OH)) により精製して、標題化合物の遊離塩基を得た。

MeOH 中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中 4 M の HCl で処理して、標題化合物 (40 mg、7%) を HCl 塩として得た：LCMS (ES) m/z 485 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.78 (d, J=9.09 Hz, 1H) 8.05 (br. s., 3H) 7.91 (dd, J=9.09, 1.26 Hz, 2H) 7.83 (s, 1H) 7.69 (d, J=7.33 Hz, 1H) 7.50-7.53 (m, 1H) 7.43 (d, J=7.58 Hz, 1H) 7.47 (t, J=6.82 Hz, 1H) 7.23-7.30 (m, 4H) 7.22 (s, 1H) 4.47 (br. s., 1H) 3.75 (s, 3H) 3.01 (d, J=8.08 Hz, 4H)。
20

【0297】

実施例 35

【化 147】

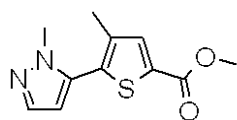


N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製
30

【0298】

a) 4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 148】



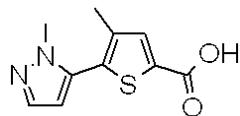
5-ブロモ-4-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (1 g、4.25 mmol) のジオキサン/H₂O (5:1、20 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (2.3 g、17 mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (0) (108 mg、0.213 mmol) および 5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (1.2 g、5.52 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で 2 時間 80 °C に加熱し、さらにテトラキストリフェニルホスフィン Pd (0) (279 mg、0.241 mmol) および 5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (1.2 g、6.27 mmol) を加えた。12 時間後、反応物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、
40
50

これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS (ES) $m/z = 237$ (M+H)⁺。

【0299】

b) 4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化149】



10

4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(パートaからの粗物質)のTHF(4mL)および6NのNaOH(4mL)中溶液を70℃に加熱した。1時間後、溶液をH₂Oに注ぎ、pHをHClで4に調節した。水相をDCMで数回抽出し、合した有機フラクションを乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、標題化合物を白色固体として得、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS (ES) $m/z = 223$ (M+H)⁺。

【0300】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

20

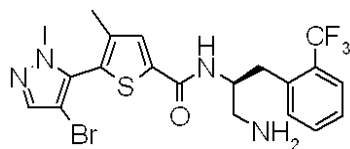
4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(424mg、1.92mmol)を用いること以外は実施例27に従って標題化合物を白色固体として調製した：LCMS (ES) $m/z 457$ (M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.84(d, J=8.84Hz, 1H) 8.05(br. s., 3H) 7.84(s, 1H) 7.74(s, 1H) 7.71(d, J=8.08Hz, 1H) 7.56-7.63(m, 2H) 7.44(t, J=7.20Hz, 1H) 4.47-4.54(m, 1H) 3.70(s, 3H) 2.93-3.12(m, 4H) 2.10(s, 3H)。

【0301】

30

実施例36

【化150】



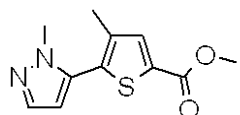
N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

40

【0302】

a) 4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化151】



5-ブロモ-4-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル(1g、4.25mmol)のジオキササン/H₂O(5:1、20mL)中溶液に、K₂CO₃(2.3g、17m

50

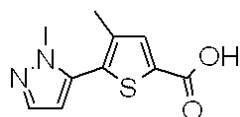
mol)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(108mg、0.213mmol)および5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール(1.2g、5.52mmol)を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で2時間80℃に加熱し、さらにテトラキストリフェニルホスフィンPd(0)(279mg、0.24mmol)および5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール(1.2g、6.27mmol)を加えた。12時間後、反応物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS(ES)m/z=237(M+H)⁺。

10

【0303】

b) 4-メチル-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化152】



4-メチル-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(パートaからの粗物質)のTHF(4mL)および6NのNaOH(4mL)中溶液を、70℃に加熱した。1時間後、溶液をH₂Oに注ぎ、pHをHClで約4に調節した。水相をDCMで数回抽出し、合した有機フラクションを乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、白色標題化合物を得、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS(ES)m/z=223(M+H)⁺。

20

【0304】

c) N-((1*S*)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(4-ブロモ-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

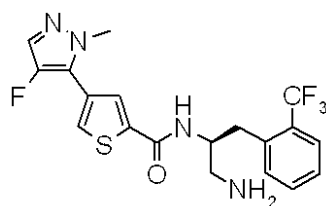
4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-メチル-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(424mg、1.92mmol)を、N-クロロスクシニミドの代わりにN-ブロモスクシニミド(376mg、2.11mmol)を用いること以外は、実施例26の方法に従って標題化合物を白色固体として得た：LCMS(ES)m/z502(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84(d, J=9.09Hz, 1H) 8.05(br. s., 3H) 7.83(s, 1H) 7.67-7.74(m, 2H) 7.60(q, J=7.83Hz, 2H) 7.40-7.47(m, 1H) 4.50(d, J=4.04Hz, 1H) 3.71(s, 3H) 2.98-3.12(m, 4H) 2.09(s, 3H)。

30

【0305】

実施例37

【化153】



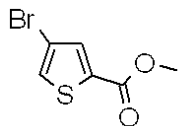
N-((1*S*)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

50

【0306】

a) 4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化154】



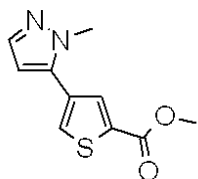
4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (4 g、19 mmol) の MeOH (100 mL) 中溶液に、 H_2SO_4 (5 mL) を 25℃ で滴下した。溶液を 12 時間 50℃ で攪拌し、氷- H_2O に注ぎ、pH を NaOH で約 11 に調節した。水相を DCM で数回抽出し、合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、直接用いた (4.27 g、定量) : LCMS (ES) m/z 222 (M+H)⁺。

10

【0307】

b) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化155】



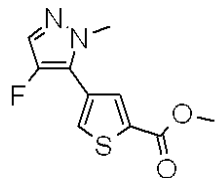
20

4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチル (1 g、4.52 mmol) のジオキサン/ H_2O (5:1、16 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (2.7 g、19 mmol)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (116 mg、0.226 mmol) および 5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (1.2 g、5.88 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で 80℃ に加熱した。1 時間後、反応物を H_2O -DCM 間で分配し、水相を DCM で数回抽出した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、直接用いた : LCMS (ES) m/z 223 (M+H)⁺。

【0308】

c) 4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化156】



30

4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (330 mg、1.49 mmol) およびセレクトフルーア (登録商標) (793 mg、2.23 mmol) の THF (7 mL) および H_2O (500 μ L) 中溶液を、シールしたチューブ中で 70℃ で攪拌した。1 時間後、さらにセレクトフルーア (793 mg、2.23 mmol) を加え、溶液をさらに 12 時間攪拌した。反応混合物を H_2O -DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、標題化合物 (126 mg、33%) を白色固体として得た : LCMS (ES) m/z = 241 (M+H)⁺。

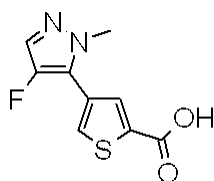
40

【0309】

d) 4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

50

【化 1 5 7】



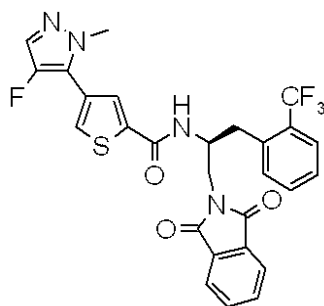
4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(126mg、0.53mmol)のTHF(1mL)および6NのNaOH(1mL)中溶液を、70℃に加熱した。1時間後、溶液をH₂Oに注ぎ、pHをHClで約4に調節した。水相をDCMで数回抽出し、合した有機フラクションを乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、白色標題化合物を得、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS(ES)m/z=227(M+H)⁺。

10

【0 3 1 0】

e) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 1 5 8】



20

4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(84mg、0.372mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(130mg、0.372mmol)[調製6から得た]、ジイソプロピルエチルアミン(323μL、1.86mmol)のDCM(4mL)中溶液に、PyBrop(208mg、0.446mmol)を一度に加えた。1時間後、反応物をH₂O/DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、0.5%MeOH-DCM)により精製して、標題化合物(135mg、65%)を白色固体として得た：LCMS(ES)m/z=557(M+H)⁺。

30

【0 3 1 1】

f) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

40

N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(135mg、0.242mmol)のTHF-MeOH(1:1、2mL)中溶液に、ヒドラジン(75μL、2.42mmol)を加えた。12時間後、溶液を濾過し、濾液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中3%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。標題化合物を、さらにGilson逆相クロマトグラフィー(5-95%移動相勾配を用いる)により精製して、標題化合物のTFA塩を得、これを、シリカプラグ((DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により中

50

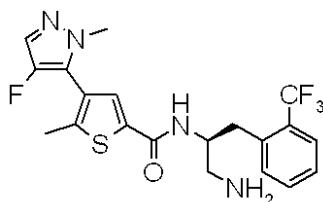
和して、過剰のジオキサン中4MのHCl（40mg、26%）を用いてHCl塩に変換した：LCMS（ES）m/z 427（M+H）⁺，¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ ppm 8.88（d，J=8.84Hz，1H）8.13（s，1H）8.06（bs，3H）7.70（d，J=7.83Hz，1H）7.55-7.62（m，3H）7.54（br.s.，1H）7.41（d，J=2.53Hz，1H）4.49（d，J=5.05Hz，1H）3.92（s，3H）2.99-3.11（m，4H）。

【0312】

実施例38

【化159】

10



N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(4-fluoro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル（1g、4.26mmol）〔調製11から得た〕を用いること以外は、実施例37の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た：LCMS（ES）m/z 441（M+H）⁺，¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ ppm 8.78（d，J=9.60Hz，1H）8.03（brs，3H）7.91（s，1H）7.69（d，J=7.83Hz，1H）7.62（d，J=4.55Hz，1H）7.52-7.59（m，2H）7.39-7.46（m，1H）4.47（br.s.，1H）3.74（s，3H）3.06（br.s.，4H）2.36（s，3H）。

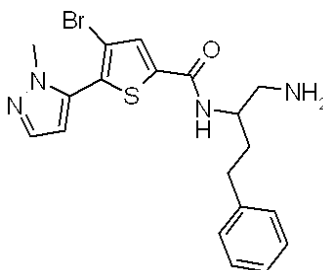
20

【0313】

実施例39

【化160】

30



N-[1-(aminomethyl)-3-phenylpropyl]-4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

1,1-ジメチルエチル（3-アミノ-4-フェニルブチル）カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル（2-アミノ-4-フェニルブチル）カルバレート（0.44g、1.7mmol）〔調製4から得た〕を用いること以外は、実施例20の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS（ES）m/z=435（M+H）⁺，¹H NMR（400MHz，MeOD）δ ppm 1.92-2.22（m，2H）2.71-2.82（m，2H）3.02-3.11（m，1H）3.12-3.24（m，1H）3.88（s，3H）4.30（s，1H）6.59（d，J=1.77Hz，1H）7.17（t，J=7.07Hz，1H）7.22-7.29（m，4H）7.67（d，J=1.77Hz，1H）7.85（s，1H）。

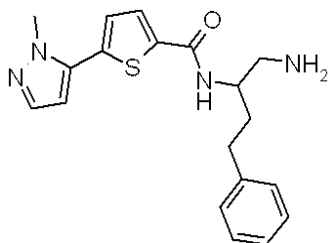
40

50

【0314】

実施例40

【化161】



10

N-[1-(アミノメチル)-3-フェニルプロピル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

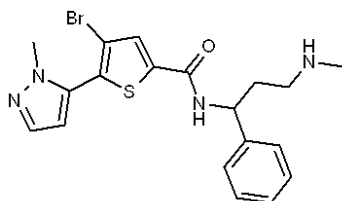
4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸の代わりに5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(223mg、1.07mmol)を、1,1-ジメチルエチル(3-アミノ-4-フェニルブチル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル(2-アミノ-4-フェニルブチル)カルバメート(0.51g、1.9mmol)[調製4から得た]を用いること以外は、実施例20の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た: LC-MS(ES)m/z 355(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.87-1.99(m, 2H) 2.69-2.91(m, 4H) 4.00-4.07(m, 3H) 4.08-4.16(m, 1H) 6.56(d, J=2.02Hz, 1H) 7.15(t, J=6.95Hz, 1H) 7.20-7.28(m, 4H) 7.35(d, J=3.79Hz, 1H) 7.51(d, J=1.77Hz, 1H) 7.79(d, J=3.79Hz, 1H)。

20

【0315】

実施例41

【化162】



30

4-ブロモ-N-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロピル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

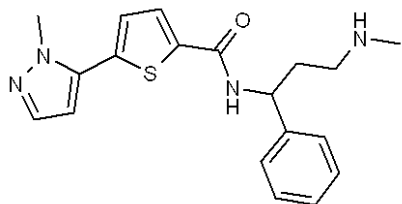
1,1-ジメチルエチル(3-アミノ-4-フェニルブチル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル(3-アミノ-3-フェニルプロピル)メチルカルバメート(289mg、1.09mmol)[調製12から得た]を用いること以外は、実施例20の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た: LC-MS(ES)m/z 435(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 2.12-2.23(m, 2H) 2.45-2.52(m, 3H) 2.64-2.74(m, 1H) 2.76(d, J=8.72, 5.94Hz, 1H) 3.77-3.88(m, 3H) 5.10-5.20(m, 1H) 6.52(d, J=2.02Hz, 1H) 7.30(d, J=6.82Hz, 1H) 7.35-7.45(m, 4H) 7.57(d, J=1.77Hz, 1H) 7.89(s, 1H)。

40

【0316】

実施例42

【化 1 6 3】



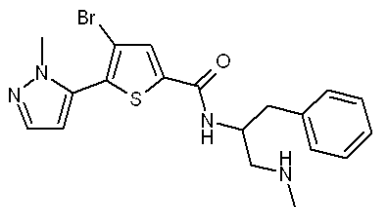
N-[3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロピル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメート (430mg、1.63mmol) [調製12から得た] を、4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸の代わりに 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (224mg、1.08mmol) を用いること以外は、実施例20の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 2.18-2.28 (m, 2H) 2.55 (s, 3H) 2.77-2.85 (m, 1H) 2.87 (dd, J=8.84, 5.81Hz, 1H) 4.01 (s, 3H) 5.19 (dd, J=8.59, 6.57Hz, 1H) 6.55 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.31 (d, J=7.07Hz, 1H) 7.34-7.41 (m, 3H) 7.44-7.47 (m, 2H) 7.50 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.85 (d, J=4.04Hz, 1H)。

【0317】

実施例 4 3

【化 1 6 4】



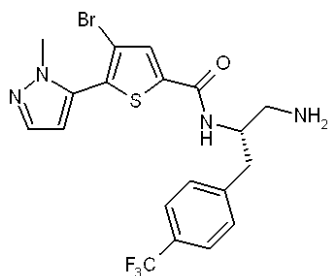
4-ブロモ-N-[2-(メチルアミノ)-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) メチルカルバメート (0.26g、1.09mmol) [調製12から得た] を用いること以外は、実施例20の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 435 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 2.60 (s, 3H) 2.90-3.01 (m, 2H) 3.06 (d, J=6.57Hz, 2H) 3.83 (s, 3H) 4.48-4.58 (m, 1H) 6.52 (d, J=1.77Hz, 1H) 7.17-7.27 (m, 1H) 7.27-7.33 (m, 4H) 7.57 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.77 (s, 1H)。

【0318】

実施例 4 4

【化 1 6 5】



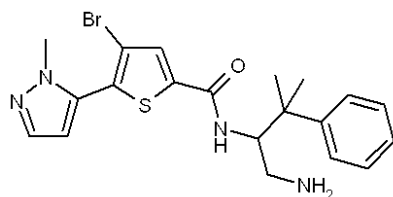
N-((1S)-2-アミノ-1-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル
エチル)-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオ
フェンカルボキサミドの調製

2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-{(2S)-2-アミノ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(0.22g、0.62mmol)〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は、実施例6の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た。反応混合物をシリカ上に吸収させ、カラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を得、さらに、Gilson逆相クロマトグラフィー(5-95% H_2O (1%TFA)/MeCN(1%TFA))により精製して、TFA塩を得た：LC-MS (ES) m/z 489 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 3.04-3.30 (m, 4H) 3.81-3.85 (m, 3H) 4.59 (dd, $J=6.32$, 3.28Hz, 1H) 6.52 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.50 (d, $J=8.08$ Hz, 2H) 7.58 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.64 (d, $J=8.08$ Hz, 2H) 7.73 (s, 1H).

【0319】

実施例 4 5

【化 1 6 6】



N-〔1-(アミノメチル)-2-メチル-2-フェニルプロピル]-4-ブロモ-5-
-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

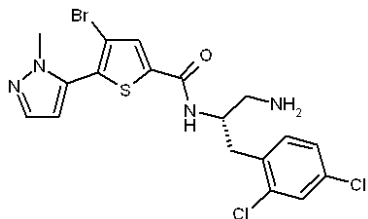
5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(194mg、0.68mmol)を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-(2-アミノ-3-メチル-3-フェニルブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(0.20g、0.58mmol)〔調製16に従って調製した〕を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た。反応混合物をシリカ上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中3%MeOH(1% NH_4OH))により精製して標題化合物を得、これをさらにGilson逆相クロマトグラフィー5-95% H_2O (1%TFA)/MeCN(1%TFA)により精製してTFA塩を得た：LC-MS (ES) m/z 448 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.40 (s, 3H) 1.47 (s, 3H) 2.85-2.92 (m, 1H) 3.01 (d, $J=11.37$ Hz, 1H) 3.83-3.86 (m, 3H) 4.74 (dd, $J=11.37$, 2.2

7 Hz, 1H) 6.54 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.28 (t, $J=7.33$ Hz, 1H) 7.41 (t, $J=7.71$ Hz, 3H) 7.52 (d, $J=7.58$ Hz, 2H) 7.59 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.89 (s, 1H)。

【0320】

実施例 46

【化167】



10

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]ethyl}-4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acidの代わりに4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid (135 mg, 0.47 mmol) を、N-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine}の代わりに2-[(2S)-2-amino-3-[(2,4-dichlorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dione] (153 mg, 0.44 mmol) [調製6の方法に従って調製した] を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た。反応混合物をシリカ上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー（シリカ、DCM中3% MeOH (1% NH_4OH)）により精製して標題化合物を得、これをさらにGilson逆相クロマトグラフィー（5-95% H_2O (1% TFA) / MeCN (1% TFA)）により精製してTFA塩を得た：LC-MS (ES) m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.03 (dd, $J=13.89, 9.35$ Hz, 1H) 3.14-3.21 (m, 1H) 3.21-3.29 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) 4.62-4.70 (m, 1H) 6.53 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.28-7.32 (m, 1H) 7.33-7.37 (m, 1H) 7.51 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.58 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.73-7.76 (m, 1H)。

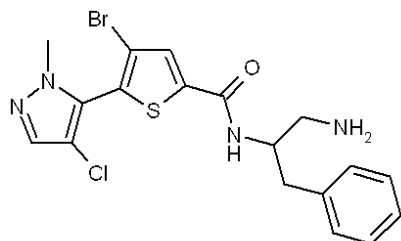
20

30

【0321】

実施例 47

【化168】



40

N-[2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]-4-bromo-5-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

4-bromo-2-thiophenecarboxylic acidの代わりに4,5-dibromo-2-thiophenecarboxylic acid (2.84 g, 9.9 mmol) を用いること以外は、実施例30の方法に従って標題化合物を淡黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 457 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.95-3.07 (m, 4H) 3.75 (s, 3H) 4.44 (dd, $J=6.44, 4.93$ Hz, 1H) 7.18-7.24 (m, 1H) 7.27-7.32 (m, 4H) 7.59 (s, 1H) 7.86 (s

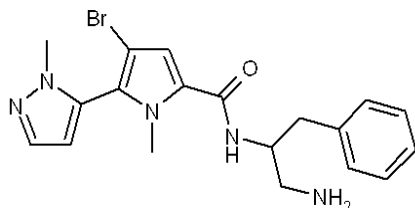
50

, 1 H)。

【0322】

実施例 48

【化169】



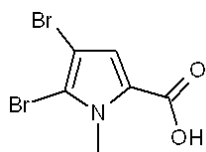
10

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-ブロモ-1-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミドの調製

【0323】

a) 4, 5-ジブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸

【化170】



20

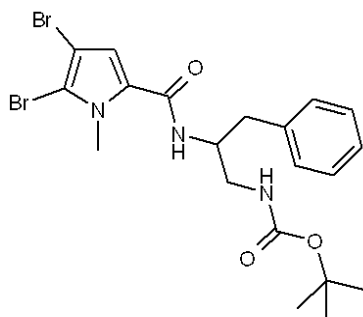
NBS (6.3 g、35.4 mmol) を、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (2.1 g、16.78 mmol) の DMF (30 mL) 中攪拌溶液に、15 分にわたって 0℃ で加えた。添加が完了した後、混合物をゆっくりと 70℃ に加温した。1 時間後、溶液を H₂O-CHCl₃ 間で分配し、水相を pH 3 に調節し、水相を CHCl₃ で数回抽出した。合した有機フラクションを乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸および 4, 5-ジブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸の 3:4 混合物 (3.4 g) を得、これをさらに精製することなく直接用いた: LCMS (ES) m/z = 206/286 (M+H)⁺。

30

【0324】

b) 1, 1-ジメチルエチル (2- { [(4, 5-ジブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル) カルボニル] アミノ } -3-フェニルプロピル) カルバメート

【化171】



40

5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸および 4, 5-ジブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (1.3 g)、1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート (1.2 g、4.8 mmol) [調製 2 から得た] および PyBrop (2.6 g、5.6 mmol) の CHCl₃ (30 mL) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (2.8 mL、16.1 mmol) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー [1:3 EtOAc/ヘキサン] により精製して、1, 1-ジメチルエチル (2- { [(5-ブロモ

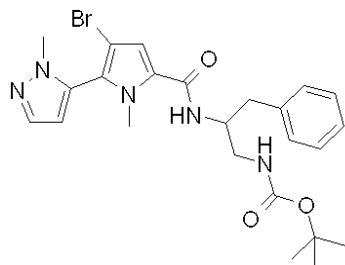
50

－1－メチル－1H－ピロール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－フェニルプロピル）カルバメートおよび1，1－ジメチルエチル（2－{〔（4，5－ジブromo－1－メチル－1H－ピロール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－フェニルプロピル）カルバメートの1：1混合物（800mg）を得た：LCMS（ES）m/z = 438/518（M+H）⁺。

【0325】

c) 1，1－ジメチルエチル〔2－（{〔4－ブromo－1－メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－1H－ピロール－2－イル］カルボニル}アミノ）－3－フェニルプロピル］カルバメート

【化172】



1，1－ジメチルエチル（2－{〔（5－ブromo－1－メチル－1H－ピロール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－フェニルプロピル）カルバメートおよび1，1－ジメチルエチル（2－{〔（4，5－ジブromo－1－メチル－1H－ピロール－2－イル）カルボニル］アミノ}－3－フェニルプロピル）カルバメート（307mg）のジオキサン/H₂O（5：1、5.6mL）中1：1混合物に、Cs₂CO₃（800mg、2.5mmol）、テトラキストリフェニルホスフィンPd（0）（44mg、0.04mmol）および1－メチル－5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（157mg、0.75mmol）を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で2時間80℃に加熱し、その後、さらにテトラキストリフェニルホスフィンPd（0）（20mg、0.02mmol）および5－（5，5－ジメチル－1，3，2－ジオキサボリナン－2－イル）－1－メチル－1H－ピラゾール（177mg、0.85mmol）を加えた。12時間後、反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィーにより精製して2つの異性体を得た：標題化合物1，1－ジメチルエチル〔2－（{〔4－ブromo－1－メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－1H－ピロール－2－イル］カルボニル}アミノ）－3－フェニルプロピル］カルバメート（17mg、0.033mmol）および1，1－ジメチルエチル〔2－（{〔1－メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－1H－ピロール－2－イル］カルボニル}アミノ）－3－フェニルプロピル］カルバメート（20mg、0.05mmol）。

【0326】

d) N－〔2－アミノ－1－（フェニルメチル）エチル〕－4－ブromo－1－メチル－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－1H－ピロール－2－カルボキサミド

1，1－ジメチルエチル〔3－{〔4－ブromo－5－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－2－チエニル］アミノ}－3－オキソ－2－（フェニルメチル）プロピル］カルバメート（0.045g、0.09mmol）のCHCl₃（4mL）およびMeOH（1mL）中溶液を、ジオキサン中4MのHCl（2mL）で処理した。室温で18時間攪拌した後、反応溶液をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（シリカ、DCM中3%MeOH（1%NH₄OH））により精製して、標題化合物を白色固体として得た。

上記から得た中性化合物をMeOH（2mL）中に溶解し、Et₂O中過剰の2MのHCl（150μL）で処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た：LC-MS（E

10

20

30

40

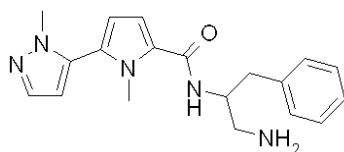
50

S) m/z 418 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.76–2.98 (m, 4H) 3.57 (d, $J=2.78$ Hz, 3H) 3.71 (d, $J=1.26$ Hz, 3H) 4.28 (ddd, $J=8.27, 5.12, 2.78$ Hz, 1H) 6.44 (dd, $J=7.58, 2.02$ Hz, 1H) 6.85 (s, 1H) 7.18–7.24 (m, 1H) 7.27–7.32 (m, 4H) 7.61 (d, $J=2.02$ Hz, 1H)。

【0327】

実施例 49

【化173】



10

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-1-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル [2-({[1-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (20 mg、0.05 mmol) [実施例 48 で調製した] の CHCl₃ (4 mL) および MeOH (1 mL) 中溶液を、ジオキサン中 4 M の HCl (2 mL) で処理した。室温で 18 時間攪拌した後、反応溶液をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 3% MeOH (1% NH₄OH)) により精製して、
 20
 標題化合物を得た。

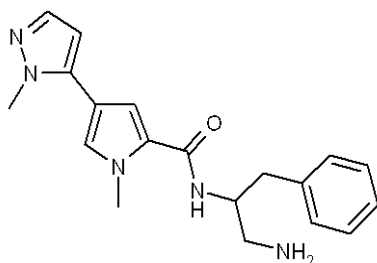
上記化合物を MeOH (2 mL) 中に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl (150 μ L) で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た：LC-MS (ES) m/z 338 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.74–2.81 (m, 1H) 2.83–2.90 (m, 2H) 2.92–2.98 (m, 1H) 3.63 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 4.29 (ddd, $J=8.02, 5.12, 2.53$ Hz, 1H) 6.27 (d, $J=4.04$ Hz, 1H) 6.39 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 6.80 (d, $J=4.04$ Hz, 1H) 7.20 (td, $J=5.87, 2.65$ Hz, 1H) 7.26–7.31 (m, 4H) 7.57 (d, $J=2.02$ Hz, 1H)。

30

【0328】

実施例 50

【化174】



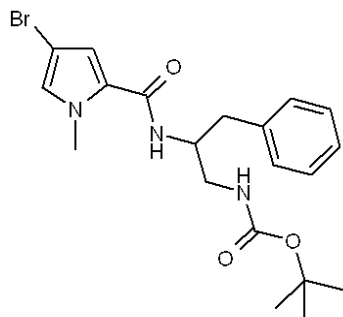
40

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-1-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミドの調製

【0329】

a) 1, 1-ジメチルエチル (2- {[(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]アミノ} -3-フェニルプロピル)カルバメート

【化 175】



10

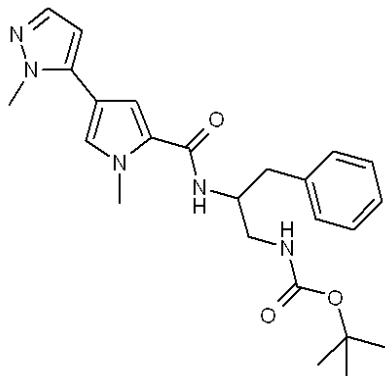
50 mL の丸底フラスコに、4-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (610 mg、3.0 mmol)、1,1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート (748 mg、2.99 mmol) [調製2の方法に従って調製した] および PyBrOp (1.71 g、3.67 mmol) のクロロホルム (15 mL) 中溶液を加えた。DIEA (1.8 mL、10.3 mmol) を加え、混合物を一晚室温にて攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (Hex/EtOAc) により精製して、標題化合物を得た (335 mg、26%) : LC-MS (ES) $m/z = 438$ (M+H)⁺。

【0330】

b) 1,1-ジメチルエチル [2-({[1-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート

20

【化 176】



30

1,1-ジメチルエチル (2-({[4-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル)カルバメート (313 mg、0.717 mmol) のジオキサン/H₂O (4:1、6.25 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (840 mg、2.6 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (62 mg、0.05 mmol) および 5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (202 mg、1.04 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中80℃で12時間加熱し、ついで、H₂O およびCHCl₃間で分配した。合した有機フラクションを乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、シリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (35% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (285 mg、91%) : LC-MS (ES) $m/z = 438$ (M+H)⁺。

40

【0331】

c) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-1-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

ジオキサン中HCl (4 M、2 mL) を、1,1-ジメチルエチル [2-({[1-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロール-2-イル]

50

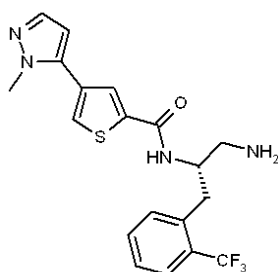
カルボニル} アミノ) - 3-フェニルプロピル] カルバメート (285 mg、0.65 mmol) の $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1、10 mL) 中溶液に加えて、標題化合物を白色固体として得た (71 mg、0.21 mmol、32%) : LC-MS (ES) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.77–2.93 (m, 4H) 3.86 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.29 (ddd, $J=8.15, 4.74, 2.02$ Hz, 1H) 6.30 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 6.94 (d, $J=1.77$ Hz, 1H) 7.14 (d, $J=1.77$ Hz, 1H) 7.19 (td, $J=5.56, 3.03$ Hz, 1H) 7.25–7.30 (m, 4H) 7.41 (d, $J=1.77$ Hz, 1H)。

【0332】

10

実施例 51

【化177】



20

N-(1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide の調製

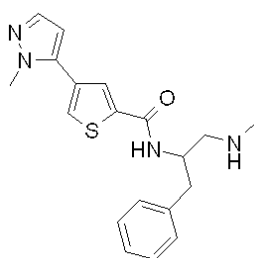
5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid の代わりに 4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid (232 mg、1.11 mmol) を用いること以外は実施例 6 の方法に従って標題化合物を白色固体として得た。反応混合物をシリカ上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 3% MeOH (1% NH_4OH)) により精製して標題化合物を得、さらに Gilson 逆相クロマトグラフィー 5–95% H_2O (1% TFA) / MeCN (1% TFA) により精製して TFA 塩を得た : LC-MS (ES) m/z 409 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.09–3.30 (m, 4H) 3.97–4.00 (m, 3H) 4.62–4.72 (m, 1H) 6.48 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.43 (ddd, $J=8.08, 4.42, 4.17$ Hz, 1H) 7.51–7.56 (m, 3H) 7.72 (d, $J=7.83$ Hz, 1H) 7.89–7.93 (m, 2H)。

30

【0333】

実施例 52

【化178】



40

N-[2-(methylamino)-1-(phenylmethyl)ethyl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide の調製

1, 1-dimethylethyl (3-amino-4-phenylbutyl) carbamate の代わりに 1, 1-dimethylethyl (2-amino-3-phenylpropyl) methyl carbamate

50

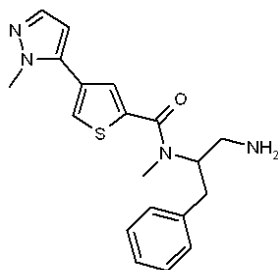
(0.32 g、1.2 mmol) [調製13から得た]を、4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(220 mg、1.06 mmol)を用いること以外は、実施例20の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.41 (s, 3H) 2.81 (td, J=11.81, 7.96 Hz, 2H) 2.87-2.97 (m, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.43-4.52 (m, 1H) 6.45 (d, J=1.52 Hz, 1H) 7.16-7.23 (m, 1H) 7.25-7.30 (m, 4H) 7.50 (d, J=1.52 Hz, 1H) 7.85 (d, J=13.14 Hz, 2H)。

10

【0334】

実施例53

【化179】



20

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-N-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-[2-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(200 mg、0.7 mmol) [調製6の方法に従って調製した]を、4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(150 mg、0.72 mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た。反応混合物をシリカ上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中3% MeOH (1% NH₄OH))により精製して標題化合物を得、これをさらにGilson逆相クロマトグラフィー5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA)により精製して、TFA塩を得た：LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.86 (s, 3H) 2.97 (dd, J=14.02, 8.72 Hz, 2H) 3.12-3.23 (m, 2H) 3.70 (m, 1H) 3.97 (s, 3H) 6.47 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.30-7.35 (m, 1H) 7.37-7.43 (m, 5H) 7.51 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.88 (d, J=1.52 Hz, 1H) 7.94 (d, J=1.52 Hz, 1H)。

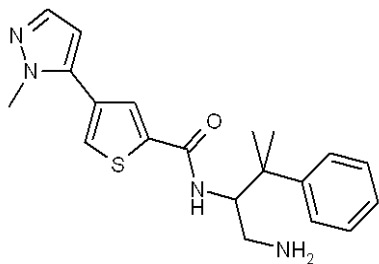
30

40

【0335】

実施例54

【化 180】



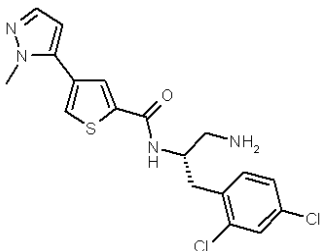
N-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-2-フェニルプロピル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸の代わりに4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(129mg、0.62mmol)を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-(2-アミノ-3-メチル-3-フェニルブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(0.20g、0.58mmol)[調製14の方法に従って調製した]を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た：LC-MS(ES)m/z 369(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.36(s, 3H) 1.41(s, 3H) 2.61(d, J=6.82Hz, 2H) 3.99(s, 3H) 4.49(t, J=6.95Hz, 1H) 6.49(d, J=1.77Hz, 1H) 7.23(t, J=7.33Hz, 1H) 7.36(t, J=7.71Hz, 2H) 7.47-7.52(m, 3H) 7.89(d, J=1.26Hz, 1H) 8.00(d, J=1.52Hz, 1H)。

【0336】

実施例55

【化 181】



N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

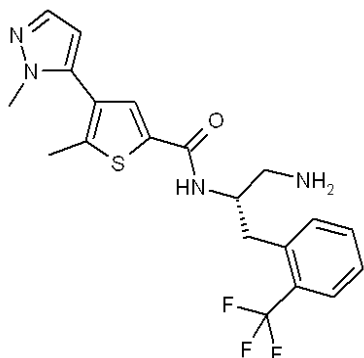
5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸の代わりに4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(99mg、0.48mmol)を、N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(155mg、0.44mmol)[調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た。反応混合物をシリカ上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中3%MeOH(1%NH₄OH))により精製して標題化合物を得、さらに、Gilson逆相クロマトグラフィー(5-95%H₂O(1%TFA)/MeCN(1%TFA))により精製してTFA塩を得た：LC-MS(ES)m/z 411(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 3.05-3.28(m, 4H) 3.97(s, 3H) 4.63-4.72(m, 1H) 6.47(d, J=2.02Hz, 1H)

7. 26–7. 29 (m, 1H) 7. 34–7. 37 (m, 1H) 7. 49 (d, $J=2.27$ Hz, 1H) 7. 51 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7. 86 (d, $J=1.52$ Hz, 1H) 7. 90 (d, $J=1.52$ Hz, 1H)。

【0337】

実施例 56

【化182】



10

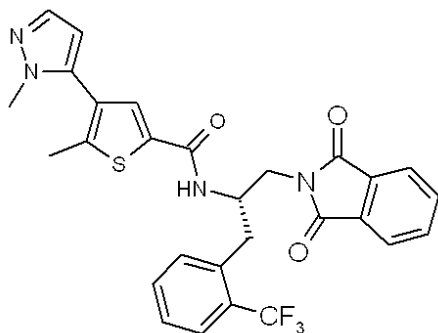
N-((1S)-2-amino-1-({[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

【0338】

20

a) N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化183】



30

50 mLの丸底フラスコに、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (206 mg, 0.93 mmol) [調製9の方法に従って調製した]、2-({(2S)-2-amino-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (209 mg, 0.60 mmol) [調製6の方法に従って調製した] および PyBrop (340 mg, 0.73 mmol) のクロロホルム (15 mL) 中溶液を加えた。DIEA (0.81 mL, 4.65 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。完了後、反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25–75% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物 (112 mg, 0.203 mmol, 22%) を得た：LC-MS (ES) $m/z=553$ (M+H)⁺。

40

【0339】

b) N-((1S)-2-amino-1-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

50 mLの丸底フラスコに、N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒ

50

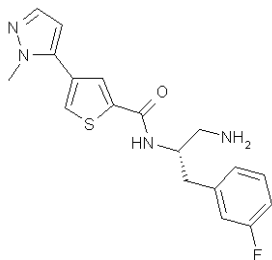
ドロー2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(112mg、0.203mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(6mL)およびメタノール(1mL)中溶液を加えた。ヒドラジン(40μL、1.3mmol)を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。完了後、混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

中性化合物をMeOH(2mL)中に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(43mg、0.102mmol、50%収率): LC-MS(ES)m/z 423(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.38(s, 3H) 3.01(m, 1H) 3.08(d, J=6.57Hz, 3H) 3.76-3.83(m, 3H) 4.47(m, 1H) 6.37(d, J=2.02Hz, 1H) 7.41(t, J=7.58Hz, 1H) 7.50-7.57(m, 2H) 7.57-7.63(m, 1H) 7.68(d, J=7.58Hz, 1H) 8.04(d, J=9.09Hz, 1H) 8.15(s, 3H) 8.96(s, 1H)。

【0340】

実施例 57

【化184】



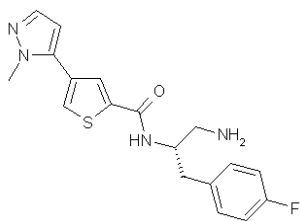
N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(222mg、1.07mmol)を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(357mg、1.2mmol)[調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た: LC-MS(ES)m/z 359(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.96-3.06(m, 4H) 3.92-3.98(m, 3H) 4.40(dd, J=8.08, 5.56Hz, 1H) 6.48(d, J=1.77Hz, 1H) 7.02(td, J=8.46, 2.02Hz, 1H) 7.14(t, J=8.08Hz, 2H) 7.26-7.35(m, 1H) 7.47(d, J=1.77Hz, 1H) 7.99(d, J=1.26Hz, 1H) 8.16-8.27(m, 3H) 8.34(d, J=1.26Hz, 1H) 9.08(d, J=8.34Hz, 1H)。

【0341】

実施例 58

【化 185】



N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl)-4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarbonyl)pyrrolidine-5-carboxamide の調製

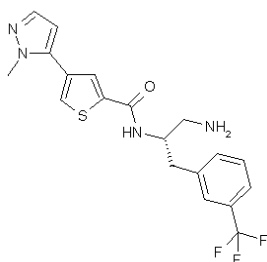
5-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid の代わりに 4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarbonyl)pyrrolidine-5-carboxylic acid (138 mg, 0.66 mmol) を、2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-indole-1,3-dione の代わりに 2-((2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)propyl)-1H-indole-1,3-dione (196 mg, 0.66 mmol) [調製 6 の方法に従って調製した] を用いること以外は、実施例 6 の記載に従って調製し、

標題化合物を白色固体として得た。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 3% MeOH (1% NH₄OH)) により精製して標題化合物を得、さらに Gilson 逆相クロマトグラフィー 5-95% H₂O (1% TFA) / MeCN (1% TFA) により精製して TFA 塩を得た: LC-MS (ES) m/z 359 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.80-3.03 (m, 4H) 3.89-3.97 (m, 3H) 4.30-4.40 (m, 1H) 6.45 (d, J=1.77 Hz, 1H) 7.12 (t, J=8.84 Hz, 2H) 7.29 (dd, J=8.34, 5.56 Hz, 2H) 7.48 (d, J=1.77 Hz, 1H) 7.92 (br. s, 3H) 7.96 (d, J=1.26 Hz, 1H) 8.02 (d, J=1.26 Hz, 1H) 8.58 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

【0342】

実施例 59

【化 186】



N-((1S)-2-amino-1-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarbonyl)pyrrolidine-5-carboxamide の調製

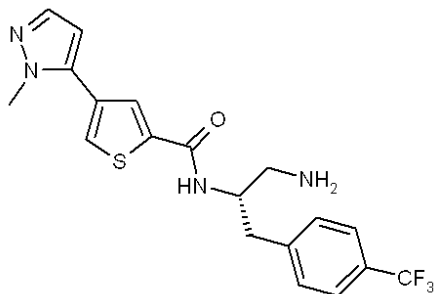
5-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid の代わりに 4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarbonyl)pyrrolidine-5-carboxylic acid (189 mg, 0.91 mmol) を、2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-indole-1,3-dione の代わりに 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-indole-1,3-dione (297 mg, 0.85 mmol) [調製 6 の方法に従って調製した] を用いること以外は、実施例 6 の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 409 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.06 (d, J

= 7.07 Hz, 4H) 3.91–3.98 (m, 3H) 4.35–4.45 (m, 1H) 6.46 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.47 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.49–7.57 (m, 2H) 7.58–7.63 (m, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.98 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.23 (s, 3H) 8.32 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 9.11 (d, J = 8.84 Hz, 1H)。

【0343】

実施例 60

【化187】



10

N-((1S)-2-amino-1-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

20

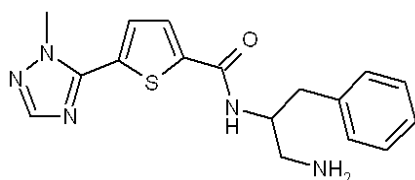
5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acidの代わりに4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid (240 mg, 0.9 mmol)を、2-({(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-indol-1,3(2H)-ylidene)-HClの代わりに2-({(2S)-2-amino-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-indol-1,3(2H)-ylidene)-HCl (278 mg, 0.8 mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 409 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.04 (m, 4H) 3.96 (s, 3H) 4.42 (s, 1H) 6.44–6.49 (m, 1H) 7.47 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 7.83 Hz, 2H) 7.66 (d, J = 8.08 Hz, 2H) 8.01 (s, 1H) 8.05–8.32 (br. m, 3H) 8.34 (m, 1H) 8.9–9.2 (br. s, 1H)。

30

【0344】

実施例 61

【化188】



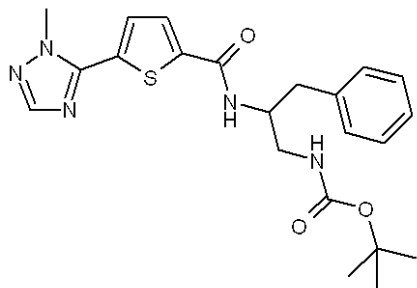
40

N-[2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]-5-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

【0345】

a) 1,1-dimethylethyl [2-({[5-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thienyl]carbonyl}amino)-3-phenylpropyl] carbamate

【化 1 8 9】



1, 1-ジメチルエチル [3-フェニル-2-({[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)プロピル]カルバメート (154 mg、0.32 mmol) [実施例3の方法に従って調製した] のジオキサン/H₂O (5:1、3.1 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (415 mg、1.27 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (29 mg、0.03 mmol)、および5-ヨウド-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール (95 mg、0.46 mmol) [調製15の方法に従って調製した] を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中85℃で12時間加熱した。反応物をH₂OおよびCHCl₃間で分配し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (35-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物を黄色固体として得た (61 mg、28%) : LC-MS (ES) m/z = 521。

【0346】

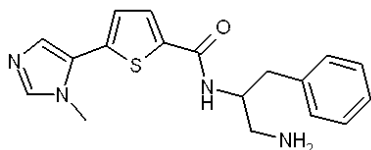
b) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

ジオキサン中HCl (4M、1 mL) を、1, 1-ジメチルエチル [2-({[5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (61 mg、0.12 mmol) のCHCl₃/MeOH (10:1、10 mL) 中溶液に加え、混合物を一晩攪拌した。完了すると、混合物をシリカゲルに吸収させ、クロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。中性化合物をMeOH (2 mL) 中に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を白色固体として得た (30 mg、0.09 mmol、77%) : LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.79-2.91 (m, 3H) 2.94 (t, J=5.56 Hz, 1H) 4.10 (s, 3H) 4.25-4.34 (m, 1H) 7.18 (ddd, J=8.27, 5.75, 3.16 Hz, 1H) 7.24-7.29 (m, 4H) 7.63 (d, J=4.04 Hz, 1H) 7.75 (d, J=4.04 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H)。

【0347】

実施例 6 2

【化 1 9 0】



N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0348】

a) 1, 1-ジメチルエチル [2-({[5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート

10

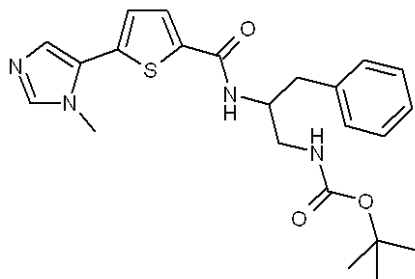
20

30

40

50

【化 1 9 1】



1, 1-ジメチルエチル [2-フェニル-2-({[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)エチル]カルバメート (72 mg、0.15 mmol) [実施例3の方法に従って調製した]のジオキサン/H₂O (5:1、1.4 mL)中溶液に、Cs₂CO₃ (200 mg、0.61 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd (0) (8.5 mg、0.01 mmol)、および5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール (64 mg、0.40 mmol)を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中85℃で12時間加熱した。完了すると、反応混合物をH₂O (25 mL)およびCHCl₃間で分配した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、シリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (35-50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物 (19.6 mg、31%)を黄色固体として得た: LC-MS (ES) m/z = 441。

【0349】

b) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

ジオキサン中のHCl (4 M、1 mL)を、1, 1-ジメチルエチル [2-({[5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (19.6 mg、0.04 mmol)のCHCl₃/MeOH (10:1、5 mL)中溶液に加えた。反応が完了すると、混合物をシリカゲルに吸収させ、クロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

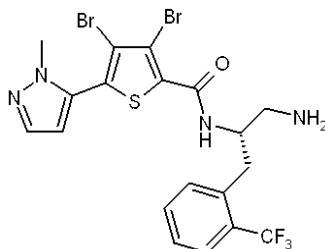
【0350】

中性化合物をMeOH (2 mL)中に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を白色固体として得た (19 mg、0.05 mmol、定量): LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.77-2.83 (m, 1H) 2.85-2.91 (m, 2H) 2.93-2.99 (m, 1H) 3.82 (s, 3H) 4.30 (ddd, J=8.08, 4.80, 1.77 Hz, 1H) 7.15-7.31 (m, 7H) 7.69 (d, J=4.04 Hz, 1H) 7.76 (s, 1H)。

【0351】

実施例 63

【化 1 9 2】



N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-3, 4-ジブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

10

20

30

40

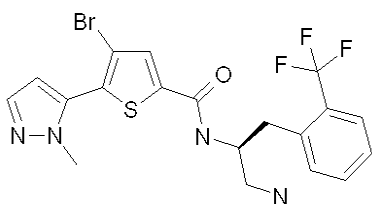
50

5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに3,4-ジブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(253mg、0.69mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中3%MeOH(1%NH₄OH))により精製して標題化合物を得、これをさらにGilson逆相クロマトグラフィー5-95% H₂O(1%TFA)/MeCN(1%TFA)により精製して、TFA塩を得た: LC-MS(ES)m/z 569(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 3.14-3.30(m, 4H) 3.82(s, 3H) 4.73(dd, J=9.47, 4.67Hz, 1H) 6.54(d, J=2.02Hz, 1H) 7.44-7.50(m, 1H) 7.56-7.62(m, 3H) 7.74(d, J=7.83Hz, 1H)。

【0352】

実施例64

【化193】



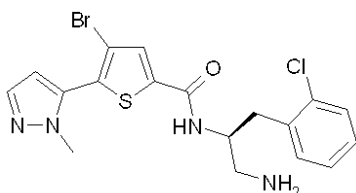
N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

5-bromo-2-thiophenecarboxylic acidの代わりに4,5-dibromo-2-thiophenecarboxylic acid(143mg、0.50mmol)を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を黄色固体として得た: LC-MS(ES)m/z 488(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 3.15(s, 2H) 3.23(s, 2H) 3.84(s, 3H) 4.65(s, 1H) 6.52-6.57(m, 1H) 7.46(s, 1H) 7.52-7.61(m, 3H) 7.72(s, 1H) 7.81(s, 1H)。

【0353】

実施例65

【化194】

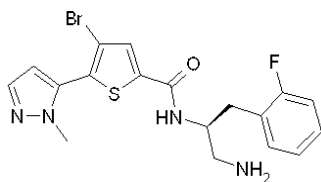


N-((1S)-2-amino-1-([2-chlorophenyl]methyl)ethyl)-4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

5-bromo-2-thiophenecarboxylic acidの代わりに4,5-dibromo-2-thiophenecarboxylic acid(143mg、0.5mmol)を、2-((2S)-2-amino-3-([2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-indol-1,3-diyl)-HClの代わりに2-([2S)-2-amino-3-(2-chlorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3-diyl)-HCl(157mg、0.5mmol)[調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た: LC-MS(ES)m/z 455

【 0 3 5 4 】

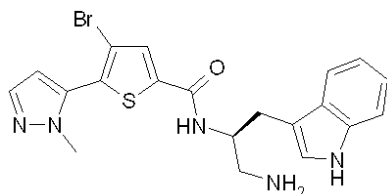
【化 1 9 5】



5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4, 5-ジブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (143 mg, 0.5 mmol) を、2-[(2S)-2-アミノ-3-[(2-トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン-HCl (149 mg, 0.5 mmol) [調製6の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例6の方法に従って標題化合物を淡黄色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 438 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.00 (s, 1H) 3.09 (s, 1H) 3.15 (dd, J=3.41, 1.64 Hz, 2H) 3.83 (s, 4H) 4.58 (s, 1H) 6.52 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.08-7.17 (m, 3H) 7.27-7.37 (m, 3H) 7.59 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.74 (d, J=3.54 Hz, 1H)。

【 0 3 5 5 】

【化 1 9 6】



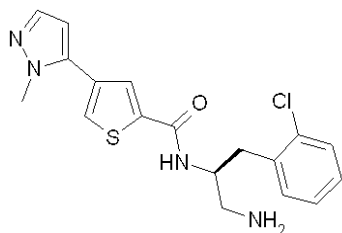
5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに、4, 5-ジブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (143 mg, 0.5 mmol) を、2-[(2S)-2-アミノ-3-[(2-トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-インドール-1, 3(2H)-ジオン-HCl の代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1H-インドール-1, 3(2H)-ジオン-ジオン-HCl (160 mg, 0.5 mmol) [調製6の方法に従って調製した] を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を黄色固体として得た: LC-MS (ESI) m/z 459 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.15 (dt, J=10.42, 6.79 Hz, 3H) 3.27 (dd, J=4.04, 2.27 Hz, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.63 (d, J=6.82 Hz, 1H) 6.54 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.05 (t, J=7.45 Hz, 1H) 7.13

(t, $J = 7.07 \text{ Hz}$, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.37 (d, $J = 8.08 \text{ Hz}$, 1H) 7.64–7.73 (m, 2H) 7.77 (s, 1H)。

【0356】

実施例 68

【化197】



10

N-{(1S)-2-amino-1-[(2-chlorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

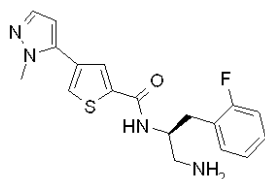
5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸(104mg、0.5mmol)を、2-{(2S)-2-amino-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(2-chlorophenyl)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HCl(157mg、0.5mmol)〔調製6に従って調製した〕を用いること以外は実施例6の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した：LC-MS(ES)m/z 375(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 3.11–3.20 (m, 1H) 3.22–3.31 (m, 3H) 4.23 (s, 3H) 4.75 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 7.18–7.26 (m, 2H) 7.38 (d, $J = 6.06 \text{ Hz}$, 1H) 7.46 (d, $J = 4.55 \text{ Hz}$, 1H) 8.22 (s, 2H) 8.32 (s, 1H)。

20

【0357】

実施例 69

【化198】



30

N-{(1S)-2-amino-1-[(2-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

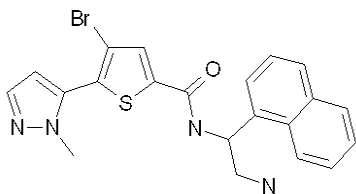
5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸(104mg、0.5mmol)を、2-{(2S)-2-amino-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(2-fluorophenyl)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HCl(149mg、0.5mmol)〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS(ES)m/z 359(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 3.06–3.17 (m, 2H) 3.25–3.31 (m, 2H) 4.18 (s, 3H) 4.59–4.67 (m, 1H) 6.88 (s, 1H) 7.05–7.12 (m, 2H) 7.23–7.30 (m, 1H) 7.36–7.42 (m, 1H) 8.12 (d, $J = 1.01 \text{ Hz}$, 1H) 8.17 (s, 1H) 8.21 (s, 1H)。

40

【0358】

実施例 70

【化 1 9 9】



N-[2-アミノ-1-(1-ナフタレニル)エチル]-4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(1-ナフタレニル)エチル] カルバメート (143mg、0.5mmol) [調製16から得た] を用いること以外は実施例20の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 456 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 3.60 (s, 1H) 3.72 (s, 1H) 3.84 (s, 3H) 6.33 (d, J=10.11Hz, 1H) 6.55 (s, 1H) 7.55-7.61 (m, 3H) 7.64 (d, J=8.34Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.92-7.99 (m, 2H) 8.09 (s, 1H) 8.26 (s, 1H)。

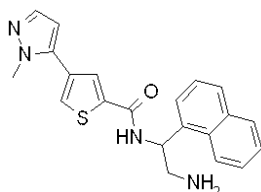
10

【0359】

実施例 7 1

20

【化 2 0 0】



N-[2-アミノ-1-(1-ナフタレニル)エチル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

4, 5-ジブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (104mg、0.5mmol) を、1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(1-ナフタレニル)エチル] カルバメート (143mg、0.5mmol) [調製16から得た] を用いること以外は実施例20の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 377 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 3.62 (d, J=4.04Hz, 1H) 3.67-3.78 (m, 1H) 4.08-4.10 (m, 3H) 6.35 (s, 1H) 6.73 (d, J=2.27Hz, 1H) 7.55-7.60 (m, 2H) 7.62-7.67 (m, 1H) 7.76 (d, J=7.33Hz, 1H) 7.88 (d, J=2.53Hz, 1H) 7.93-7.99 (m, 2H) 8.10 (d, J=1.52Hz, 1H) 8.23-8.27 (m, 2H)。

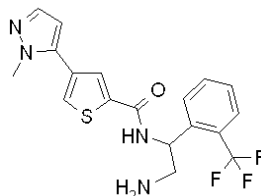
30

40

【0360】

実施例 7 2

【化 2 0 1】



50

N- {2-アミノ-1- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} -4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカルボキサミドの調製

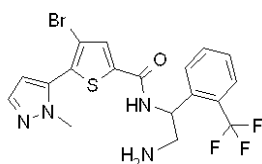
4, 5-ジブロモ-2-チオフエンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸 (104 mg、0.5 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル {2-アミノ-2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} カルバメート (152 mg、0.5 mmol) [調製16の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例20の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.36-3.39 (m, 1H) 3.46-3.53 (m, 1H) 3.98 (s, 3H) 5.86-5.91 (m, 1H) 6.48 (s, 1H) 7.51 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.83 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.94 (s, 1H) 8.05 (s, 1H)。

10

【0361】

実施例73

【化202】



20

N- {2-アミノ-1- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} -4-ブロモ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカルボキサミドの調製

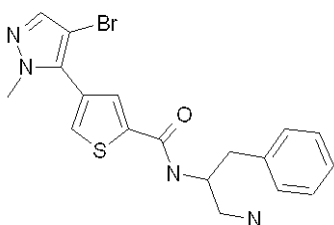
1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル {2-アミノ-2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} カルバメート (152 mg、0.5 mmol) [調製16の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例20の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 474 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.37 (s, 1H) 3.65 (s, 1H) 3.89-4.00 (m, 3H) 5.88 (s, 1H) 6.76 (d, J=2.27 Hz, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.77 (d, J=9.60 Hz, 2H) 7.91-8.03 (m, 2H) 8.26 (d, J=2.27 Hz, 1H)。

30

【0362】

実施例74

【化203】



40

N- [2-アミノ-1- (フェニルメチル) エチル] -4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカルボキサミドの調製

NCsの代わりにNBS (194 mg、1.09 mmol) を用いること以外は実施例24の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 418 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.03 (d, J=7.33 Hz, 2H) 3.23 (s, 2H) 3.90 (s, 3H) 4.56 (d, J=1.77 Hz, 1H) 7.20-7.27 (m, 1H) 7.28-7.34 (m, 4H)

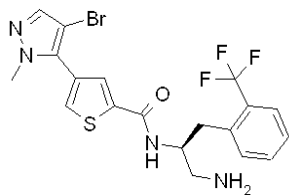
50

7.58 (s, 1H) 7.96 (s, 2H)。

【0363】

実施例 75

【化204】



10

N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-((4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofencarboxamideの調製

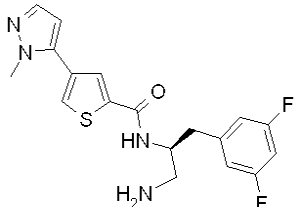
NC Sの代わりにNBS (67mg、0.5mmol)を用いること以外は実施例25の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した：LC-MS (ES) m/z 488 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 3.10-3.19 (m, 1H) 3.20-3.28 (m, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.66 (dd, J=8.59, 3.03Hz, 1H) 7.39-7.47 (m, 1H) 7.51-7.58 (m, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.72 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.98 (s, 2H)。

20

【0364】

実施例 76

【化205】



N-((1S)-2-amino-1-((3,5-difluorophenyl)methyl)ethyl)-4-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofencarboxamideの調製

30

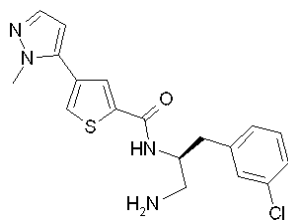
5-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸 (104mg、0.5mmol)を、2-((2S)-2-amino-3-([2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-isoindol-1,3-dione-HClの代わりに2-((2S)-2-amino-3-((3,5-difluorophenyl)propyl)-1H-isoindol-1,3-dione-HCl (158mg、0.5mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例6の方法に従って標題化合物を淡黄色固体として調製した：LC-MS (ES) m/z 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 2.94-3.06 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 4.40 (d, J=6.06Hz, 1H) 6.46 (d, J=1.77Hz, 1H) 7.00-7.10 (m, 3H) 7.47 (d, J=1.77Hz, 1H) 7.99 (d, J=1.26Hz, 1H) 8.10 (s, 2H) 8.21 (s, 1H) 8.92 (d, J=8.0Hz, 1H)。

40

【0365】

実施例 77

【化 2 0 6】



N-[(1S)-2-amino-1-[(3-chlorophenyl)methyl]ethyl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸(104mg、0.5mmol)を、2-[(2S)-2-amino-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(3-クロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(157mg、0.5mmol)

〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は実施例6の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した：LC-MS(ES)m/z 395(M+H)⁺, ¹H

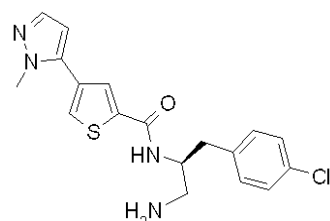
NMR(400MHz, DMSO) δ ppm 2.92-3.04(m, 4H) 3.92-3.98(m, 3H) 4.36(d, J=5.56Hz, 1H) 6.47(s, 1H) 7.19-7.29(m, 2H) 7.29-7.35(m, 1H) 7.37-7.42(m, 1H) 7.47(s, 1H) 8.17(s, 3H) 8.85-9.07(m, 1H)

。

【0366】

実施例78

【化 2 0 7】



N-[(1S)-2-amino-1-[(4-chlorophenyl)methyl]ethyl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸(104mg、0.5mmol)を、2-[(2S)-2-amino-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(4-クロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(157mg、0.5mmol)

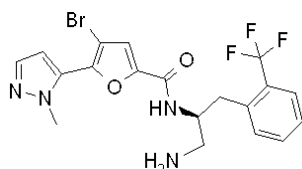
〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は実施例6の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した：LC-MS(ES)m/z 395(M+H)⁺, ¹H

NMR(400MHz, DMSO) δ ppm 2.92-2.97(m, 2H) 2.99-3.04(m, 2H) 4.01(s, 3H) 4.32-4.42(m, 1H) 6.43-6.50(m, 1H) 7.27-7.37(m, 4H) 7.47(d, J=1.77Hz, 1H) 7.99(d, J=1.26Hz, 1H) 8.21(s, 3H) 8.94-9.10(m, 1H)。

【0367】

実施例79

【化 2 0 8】



N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

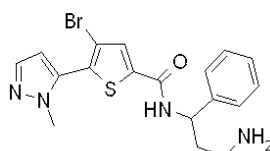
5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸 (135 mg, 0.5 mmol) を用いること以外は、実施例6の記載に従って調製し、標題化合物を白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 472 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.11 (d, J=9.85 Hz, 1H) 3.21-3.31 (m, 3H) 4.06 (s, 3H) 4.70 (s, 1H) 6.87 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.41-7.48 (m, 1H) 7.50-7.57 (m, 2H) 7.60 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.71 (d, J=7.83 Hz, 1H)。

10

【0368】

実施例80

【化 2 0 9】



N-(3-amino-1-phenylpropyl)-4-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [3-(メチルアミノ)-3-フェニルプロピル] カルバメート (125 mg, 0.5 mmol) [調製3から得た] を用いること以外は実施例20の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 420 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 2.25-2.37 (m, 2H) 2.96 (d, J=8.08 Hz, 1H) 3.04-3.13 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 5.22 (t, J=7.58 Hz, 1H) 6.53 (d, J=1.52 Hz, 1H) 7.35 (d, J=6.57 Hz, 1H) 7.44 (dt, J=15.09, 7.48 Hz, 4H) 7.58。

30

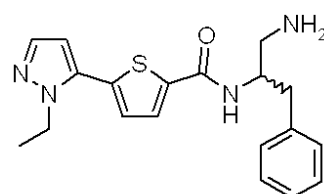
【0369】

実施例81

N-[2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]-5-(1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

40

【化 2 1 0】

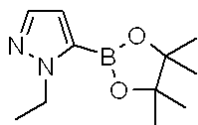


【0370】

a) 1-エチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

50

【化 2 1 1】



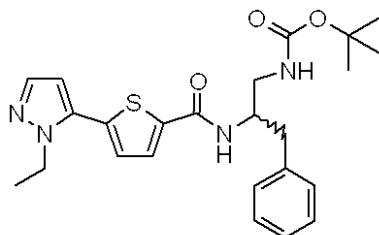
NaH（鉱油中60%、2.2g、55mmol）のTHF（50mL）中懸濁液に、ピラゾール（3.4g、50mmol）のTHF（10mL）中溶液を室温にて加えた。30分後、上記懸濁液に、EtI（7.75g、50mmol）を滴下した。反応が完了した後（20時間）、懸濁液を濾過し、得られた溶液をさらに精製して直接用いた。

4-メチルピラゾール（約50mmol）の上記のよう液に、0℃で、n-BuLi（ヘキサン中2.5M、22mL、55mmol）を加えた。反応溶液を室温で1時間攪拌し、ついで、-78℃で冷却した[J. Heterocyclic Chem. 41, 931（2004）]。反応溶液に、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（10.2g、55mmol）を加えた。-78℃で15分後、反応物を1時間にわたって0℃に加温した。反応物を飽和NH₄Cl溶液で希釈した。DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、黄褐色固体（9.8g、89%）を得、これをさらに精製することなく用いた。LCMS（ES）m/z 141（M+H）⁺ [RB（OH）₂]として；¹H NMR（CDCl₃, 400MHz）δ ppm 7.52（d, J=2Hz, 1H）, 6.36（d, J=2Hz, 1H）, 4.48（q, J=7.2Hz, 2H）, 1.44（t, J=7.2Hz, 3H）, 1.36（s, 12H）

【0371】

b) 1,1-ジメチルエチル [2-（{ [5-（1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チエニル] カルボニル} アミノ）-3-フェニルプロピル] カルバメート

【化 2 1 2】

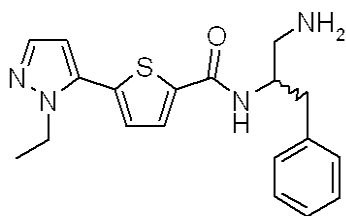


1,1-ジメチルエチル（2- { [（5-ブロモ-2-チエニル）カルボニル] アミノ } -3-フェニルプロピル）カルバメート（100mg、0.23mmol）のジオキサン/H₂O（5：1、6mL）中溶液に、K₂CO₃（100mg、0.72mmol）、テトラキストリフェニルホスフィンPd（0）（30mg、26μmol）および1-エチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（64mg、0.29mmol）を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中で70℃に加熱した。12時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ（hex/EtOAc、40-60%）で精製して、標題化合物（0.074g、71%）を淡黄色固体として得た：LC-MS（ES）m/z 455（M+H）⁺。

【0372】

c) N- [2-アミノ-1-（フェニルメチル）エチル] -5-（1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 1 3】



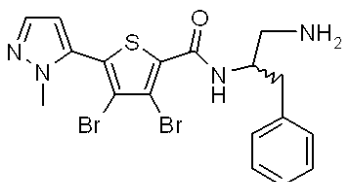
1, 1-ジメチルエチル [2-({[5-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (74 mg、0.16 mmol) を DCM (2 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) で処理した。1 時間後、溶液を濃縮し、シリカ (DCM 中 4% MeOH (1% NH₄OH) を用いる) で中和した。標題化合物をさらに、逆相 HPLC (C18 カラム: H₂O/CH₃CN、40-100%) を用いて中和して、標題化合物のビス TFA 塩 (47 mg、50%) を白色固体として得た: LCMS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.71 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 6.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.22 (dd, J=3.5, 13.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J=10.1, 13.1 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H) および 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0373】

実施例 8 2

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-3,4-ジブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【化 2 1 4】



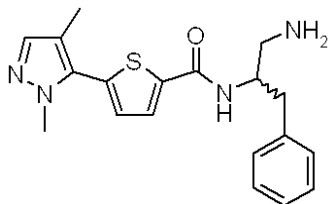
1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フラニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル (3-フェニル-2-({[(3,4,5-トリブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}プロピル)カルバメート (120 mg、0.20 mmol) を用いること以外は実施例 1 の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 499 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 6.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.27 (d, J=13.1, 4.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=13.1, 9.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14.2, 6.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.9, 9.1 Hz, 1H) および 1.96 (s, 3H)。

【0374】

実施例 8 3

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 1 5】



【0 3 7 5】

a) N-〔2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル〕-5-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

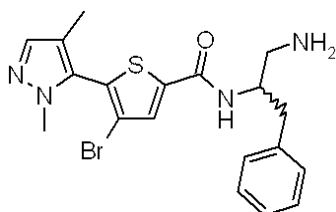
1,1-ジメチルエチル〔2-(〔4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フラニル〕カルボニル)アミノ〕-3-フェニルプロピル〕カルバメートの代わりに1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(64.0mg、0.23mmol)〔調製17から得た〕を、1,1-ジメチルエチル(2-〔〔5-ブromo-3-チエニル〕カルボニル〕アミノ)-2-フェニルエチルカルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル(2-〔〔5-ブromo-2-チエニル〕カルボニル〕アミノ)-3-フェニルプロピルカルバメート(110mg、0.25mmol)を用いること以外は実施例1の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS(ES)m/z 355(M+H)⁺, ¹H NMR(d₄-MeOD, 400MHz) δ ppm 7.75(d, J=3.8Hz, 1H), 7.40(brs, 1H), 7.32-7.23(m, 5H), 7.21(d, J=3.8Hz, 1H), 4.56(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.23(dd, J=13.1, 3.8Hz, 1H), 3.15(dd, J=12.9, 10.1Hz, 1H), 3.01(m, 2H)および2.10(s, 3H)。

【0 3 7 6】

実施例 8 4

N-〔2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル〕-4-ブromo-5-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 1 6】



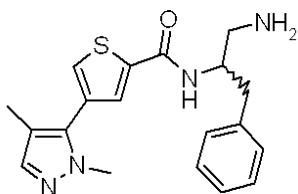
1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(77mg、0.23mmol)〔調製17から得た〕を、1,1-ジメチルエチル〔2-(〔4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フラニル〕カルボニル)アミノ〕-3-フェニルプロピルカルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル(2-〔〔4,5-ジブromo-2-チエニル〕カルボニル〕アミノ)-3-フェニルプロピルカルバメート(150mg、0.29mmol)を用いること以外は実施例1の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た：LC-MS(ES)m/z 434(M+H)⁺, ¹H NMR(d₄-MeOD, 400MHz) δ ppm 7.77(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.35-7.23(m, 5H), 4.55(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.23(dd, J=3.5Hz, 1H), 3.13(dd, J=10.6, 13.1Hz, 1H), 3.02-2.95(m, 2H)および1.99(s, 3H)。

【0377】

実施例 85

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化217】



10

1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(220mg、1.0mmol) [調製17から得た]を、1,1-ジメチルエチル [2-({[4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フラニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル (2- {[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ} -3-フェニルプロピル)カルバメート(150mg、0.34mmol)を用いること以外は実施例1の方法に従って標題化合物を黄色固体として得た: LC-MS(ES) m/z = 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400MHz) δ ppm 8.14-8.13 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H) および 2.21 (s, 3H)。

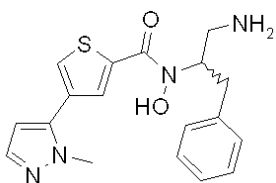
20

【0378】

実施例 86

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-N-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化218】

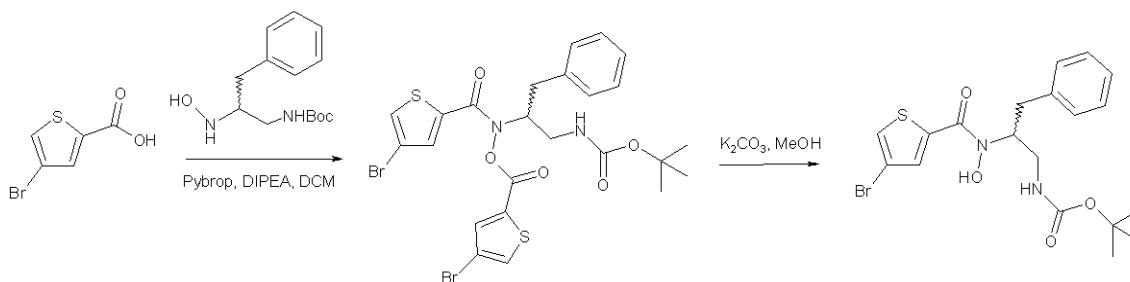


30

【0379】

a) 1,1-ジメチルエチル {2-[[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル](ヒドロキシ)アミノ]-3-フェニルプロピル}カルバメート

【化219】



40

4-ブromo-2-チオフエンカルボン酸(1.0g、4.83mmol)のDCM(10mL)中溶液に、PyBrop(3.4g、7.24mmol)およびヒューイング塩基(2mL、12.6mmol)を加えた。15分後、1,1-ジメチルエチル [2-(ヒドロシミアミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート(641mg、2.41m

50

mol) を、DCM (2 mL) 中の反応混合物に加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮して、粗1, 1-ジメチルエチル [2-([4-ブromo-2-チエニル]カルボニル) { [4-ブromo-2-チエニル]カルボニル} オキシ} アミノ) -3-フェニルプロピル]カルバメートを得た。LC-MS (ES) m/z = 645 (M+H)⁺

【0380】

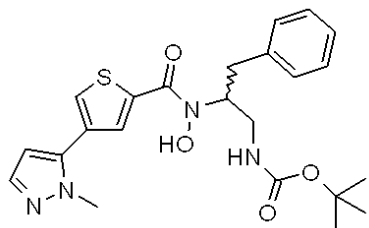
1, 1-ジメチルエチル [2-([4-ブromo-2-チエニル]カルボニル) { [4-ブromo-2-チエニル]カルボニル} オキシ} アミノ) -3-フェニルプロピル]カルバメートのMeOH (5 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (1.0 g、7.3 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲル (EtOAc/ヘキサン、30%) で精製して、標題化合物 (410 mg、2工程で37%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 456 (M+H)⁺。

10

【0381】

b) 1, 1-ジメチルエチル [2-(ヒドロキシ { [4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チエニル]カルボニル} アミノ) -3-フェニルプロピル]カルバメート

【化220】



20

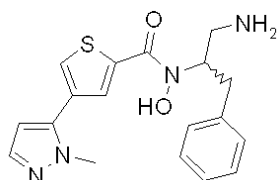
1, 1-ジメチルエチル {2-[[4-ブromo-2-チエニル]カルボニル] (ヒドロキシ) アミノ} -3-フェニルプロピル}カルバメート (100 mg、0.22 mmol) のジオキササン/H₂O (5:1、6 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (91 mg、0.66 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (23 mg、0.022 mmol) および1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (68 mg、0.33 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中75℃で加熱した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ (EtOAc/Hex、20-40%) で精製して、標題化合物を得た (87 mg、87%)。：LC-MS (ES) m/z = 456 (M+H)⁺。

30

【0382】

c) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-N-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化221】



40

1, 1-ジメチルエチル [2-(ヒドロキシ { [4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チエニル]カルボニル} アミノ) -3-フェニルプロピル]カルバメート (84 mg、0.19 mmol) をDCM (2 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL) で処理した。反応物を1時間にわたって攪拌し、濃縮し、逆相HPLC (C18カラム：H₂O/CH₃CN、40-10%) により精製し、濃縮して、標題化合物のビスTFA塩を得た (51.2 mg、64.8%)。LC-MS (ES) m/z 357 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 5H), 5.16 (m, 1

50

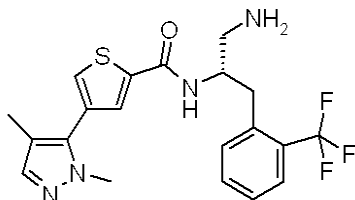
H), 3.95 (s, 3H), 3.38 (dd, $J=13.1, 10.6$ Hz, 1H), 3.17–3.11 (m, 2H) および 2.95 (dd, $J=13.6, 6.6$ Hz, 1H)

【0383】

実施例 87

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化222】

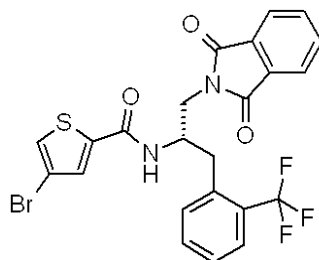


10

【0384】

a) 4-ブロモ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化223】



20

4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸 (80 mg、0.39 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に、25℃で、ブロモートリス-ピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrOP) (218 mg、0.47 mmol) を一度に加え、ついで、DIPEA (0.2 mL、1.14 mmol) を加えた。10分攪拌した後、ジアミン 2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (165 mg、0.43 mmol) を上記の溶液に加えた。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、CH₃Cl 中 10% MeOH) により精製して、標題化合物 (206 mg、99%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 538 (M+H)⁺。

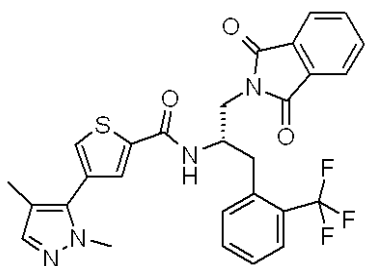
30

【0385】

b) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

40

【化 2 2 4】



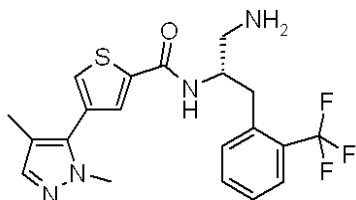
4-ブロモ-N-((1S)-2-((1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド(200mg、0.37mmol)のジオキサン/H₂O(5:1、6mL)中溶液に、K₂CO₃(0.17g、1.23mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0)(42mg、0.036mmol)および1,4-ジメチル-5-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(413mg、1.86mmol)[調製17から得た]を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中80℃で2時間加熱した。反応溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル(10-50%EtOAc/Hex)で精製して、標題化合物(192mg、94%)を白色固体として得た：LC-MS(ES)m/z 553(M+H)⁺。

10

【0386】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 2 5】



4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-((1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド(110mg、0.198mmol)をMeOH(2mL)中に溶解し、NH₂NH₂(0.5mL、15.93mmol)で処理した。反応物を10時間にわたって攪拌し、濃縮し、DCM(2mL)中の残渣を、TFA(1.0mL)で処理した。2時間攪拌した後、溶媒を除去し、残渣を、逆相HPLC(C18カラム：H₂O/CH₃CN、40-10%)により精製し、濃縮して、標題化合物のビスTFA塩を得た。ビス-TFA塩を、シリカプラグ(90:9:1CHCl₃/MeOH/NH₄OH)で中和して、標題化合物の遊離塩基を得た。MeOH中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中4MのHClで処理して、標題化合物(62mg、34.6%)をHCl塩として得た：LC-MS(ES)m/z 423(M+H)⁺, ¹H NMR(d₄-MeOD, 400MHz) δ ppm 8.27(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.70(d, 7.8Hz, 1H), 7.64(d, J=7.6Hz, 1H), 7.51(dd, J=7.3, 7.3Hz, 1H), 7.41(dd, J=7.6, 7.3Hz, 1H), 4.69(m, 1H), 4.12(s, 3H), 3.41-3.19(m, 4H)および2.24(s, 3H)。

30

40

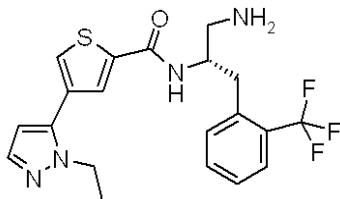
【0387】

実施例 88

50

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化226】



10

1, 4-ジメチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1-エチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(104 mg、0.47 mmol)を用いること以外は実施例87の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LC-MS (ES) $m/z = 423$ (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.35-8.31 (m, 2H), 8.21 (brs, 1H), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (dd J=7.6, 7.3 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 3H), 3.40-3.17 (m, 4H) および 1.57 (t, J=6.8 Hz, 3H)

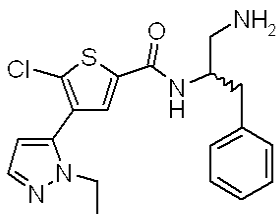
20

【0388】

実施例89

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化227】

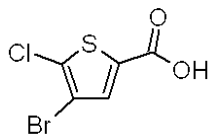


30

【0389】

a) 5-クロロ-4-メチル-2-チオフェンカルボン酸

【化228】



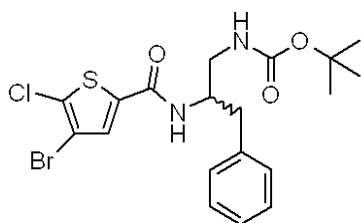
4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸(2.07 g、10 mmol)のDMF(5 mL)中溶液に、NCS(2.7 g、15 mmol)を一度に加えた。反応混合物を50℃で10時間攪拌し、ついで、室温に冷却した。水(5 mL)を加えると所望の生成物が沈殿した。白色固体を濾過し、減圧下で乾燥して、1.9 g(79%)を得た。LC-MS (ES) $m/z = 242$ (M+H)⁺

40

【0390】

b) 1, 1-ジメチルエチル (2-{[(4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメート

【化 2 2 9】

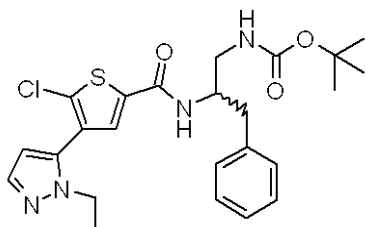


5-クロロ-4-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (242 mg、1.0 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.5 mL、14.60 mmol) の DCM (50 mL) 中溶液に、25℃で、PyBrOP (2.5 g、5.30 mmol) を一度に加えた。30分後、1,1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート (250 mg、1.0 mmol) を一度に加えた。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 10-40% EtOAc) により精製して、標題化合物 (460 mg、97%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 474 (M+H)⁺。

【0 3 9 1】

c) 1,1-ジメチルエチル [2-({[5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル] カルバメート

【化 2 3 0】

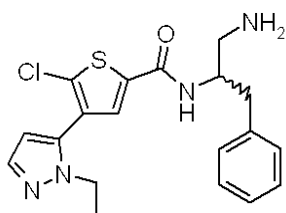


1,1-ジメチルエチル (2-{{[4-ブロモ-5-クロロ-2-チエニル]カルボニル}アミノ}-3-フェニルプロピル) カルバメート (100 mg、0.21 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、Na₂CO₃ (2 N、0.3 mL、0.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20 mg、24 μmol) および 1-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (92 mg、0.42 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中 N₂ 雰囲気下 80℃で加熱した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ (hex/EtOAc、20-50%) で精製して、標題化合物 (74 mg、72%) を淡黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 489 (M+H)⁺。

【0 3 9 2】

d) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 3 1】



1,1-ジメチルエチル [2-({[5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル] カルバメート (61 mg、0.12 mmol) を DCM (2 mL) 中に溶解し、TFA (1 mL

L) で処理した。0.5 時間後、溶液を濃縮し、シリカ (DCM 中 4% MeOH (1% NH_4OH)) で中和した。標題化合物をさらに逆相 HPLC (C18 カラム: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 、40–10%) で精製して、標題化合物のビス TFA 塩 (41 mg、53%) を白色固体として得た。LC-MS (ES) $m/z = 389$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33–7.21 (m, 5H), 6.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.22 (dd, $J=12.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=12.6, 10.1$ Hz, 1H), 2.98 (m, 2H) および 1.35 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

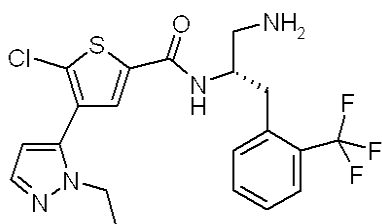
【0393】

10

実施例 90

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化232】

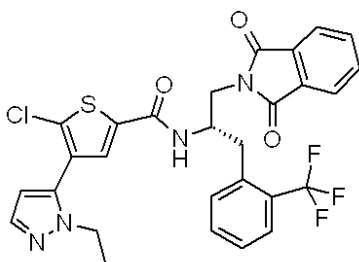


20

【0394】

a) 5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化233】



30

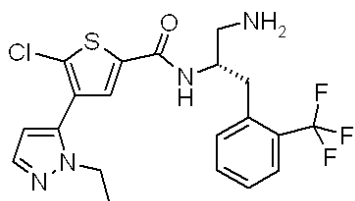
1,1-ジメチルエチル (2-{[(4-ブromo-5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに4-ブromo-5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド (150 mg、0.26 mmol) を用いること以外は実施例 89 (c) の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) $m/z = 587$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0395】

b) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

40

【化 2 3 4】



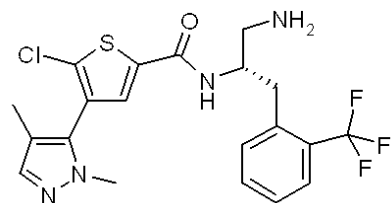
5-クロロ-N-(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(110mg、0.19mmol)のMeOH/THF(5mL/0.5mL)中溶液に、ヒドラジン(0.5mL、15.9mmol)を加えた。一晩室温で攪拌した後、反応混合物を濃縮し、逆相HPLC(C18カラム：H₂O/CH₃CN、40-10%)により精製して、標題化合物のビスTFA塩を得た。ビスTFA塩を水に溶解し、水酸化アンモニウムで中和した。混合物をDCM(5mL×3)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩基を得、MeOH(2mL)中に溶解し、HCl(水性、37%)で処理した。一晩攪拌した後、反応溶液を濃縮して、標題化合物(26mg、26%)を二HCl塩として得た：LC-MS(ES)m/z=457(M+H)⁺。¹H NMR(d₄-MeOD, 400MHz)δ ppm 8.28(d, J=2.5Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.70(d, J=7.6Hz, 1H), 7.62(d, J=7.6Hz, 1H), 7.53(dd, J=7.3, 7.6Hz, 1H), 7.43(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 6.90(d, J=2.5Hz, 1H), 4.66(m, 1H), 4.43(q, J=7.3Hz, 2H), 3.37-3.16(m, 4H)および1.50(t, J=7.3Hz, 3H)。

【 0 3 9 6 】

实施例 9 1

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル
}エチル)-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-
チオフェンカルボキサミド

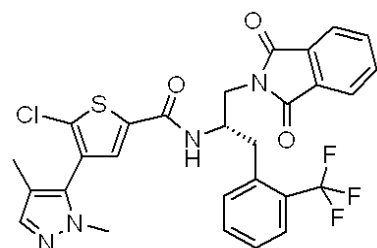
【化 2 3 5】



【 0 3 9 7 】

a) 5-クロロ-4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(
 1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル
)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェン
 カルボキサミド

【化 2 3 6】



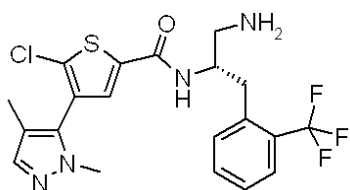
4-ブromo-5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒド

ロー 2H-イソインドール-2-イル) - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 2-チオフェンカルボキサミド (260mg、0.46mmol) の THF (5mL) 中溶液に、 Na_2CO_3 (2N、0.7mL、1.4mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (40mg、48 μmol) および 1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (303mg、1.38mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中 N_2 雰囲気下 75℃ で加熱した。8 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ (10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) で精製して、標題化合物を得た (196mg、73.4%) : LC-MS (ES) $m/z = 587$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0398】

b) N - ((1S) - 2-アミノ-1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 5-クロロ-4 - (1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミド

【化237】



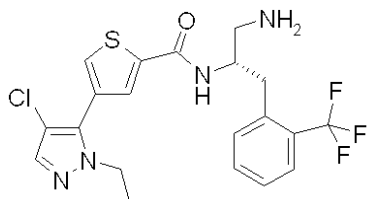
5-クロロ-4 - (1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - N - ((1S) - 2 - (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 2-チオフェンカルボキサミド (196mg、0.34mmol) の MeOH/THF (2mL/0.5mL) 中溶液に、ヒドラジン (0.5mL、15.9mmol) を加えた。一晩室温で攪拌した後、反応混合物を濃縮し、シリカ (CHCl_3 中 50% MeOH (0.5% NH_4OH) を用いる) で精製して、標題化合物の遊離塩基を得、これを MeOH (2mL) 中に溶解し、 HCl (水性、37%) で処理した。一晩攪拌した後、反応溶液を濃縮して、標題化合物 (107mg、51%) を二 HCl 塩として得た : LC-MS (ES) $m/z = 457$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺. ^1H NMR (d_4 - MeOD , 400MHz) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.33-3.14 (m, 4H) および 2.10 (s, 3H)。

【0399】

実施例 92

N - ((1S) - 2-アミノ-1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 4 - (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミド

【化238】



【0400】

a) 4 - (4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボン酸メチル

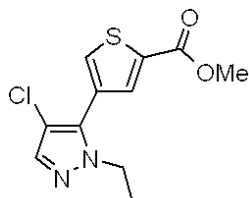
10

20

30

40

【化 2 3 9】



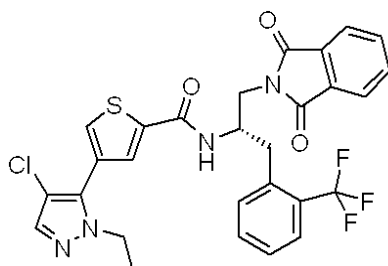
4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.0 g、4.52 mmol) のジオキサン/H₂O (5:1、6 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (1.86 g、13.5 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (260 mg、0.23 mmol) および1-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.3 g、5.85 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中70℃で加熱した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ (hex/EtOAc、20-40%) で精製して、4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (0.7 g、66%) を淡黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 237 (M+H)⁺。

上記化合物 (0.5 g、2.11 mmol) のTHF (10 mL) 中溶液に、NCS (0.364 g、2.74 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で70℃に加熱した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ (ヘキサン/EtOAc、10-20%) で精製して、標題化合物 (0.45 g、78%) を淡黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 271 (M+H)⁺。

【0401】

(b) 4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 4 0】



4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (0.3 g、1.1 mmol) のTHF/H₂O (5 mL/0.5 mL) 中溶液に、KOH (0.2 g、3.4 mmol) を加えた。反応混合物を50℃で4時間加熱し、ついで、濃縮し、H₂O (2 mL) で希釈した。pHを水性HClで3に調節した。混合物をDCM (3×5 mL) で抽出し、回収した有機フラクションを減圧下で濃縮して、粗4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (260 mg) を得、これをさらに精製することなく直接用いた。LC-MS (ES) m/z = 256 (M+H)⁺。

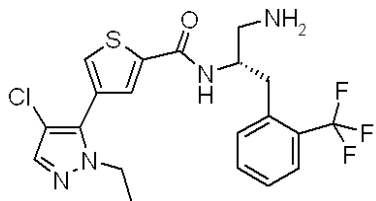
4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (0.26 g、1.0 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (0.35 g、1.1 mmol) およびDIPEA (0.5 mL、2.86 mmol) のDCM (5 mL) 中溶液に、25℃で、PyBrOP (0.6 g、1.2 mmol) を一度に加えた。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (0.54 g、91%) を白

色固体として得た：LC-MS (ES) $m/z = 588$ ($M+H$)⁺。

【0402】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化241】



10

4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド (350 mg, 0.60 mmol) を MeOH (5 mL) 中に溶解し、 NH_2NH_2 (0.5 mL, 15.93 mmol) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、 $CHCl_3$ 中 2-5% MeOH (0.5% NH_4OH)) により精製して、標題化合物の遊離塩基を得、これを MeOH 中 HCl (aq) で処理して、標題化合物 (0.16 g, 51%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) $m/z = 457$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.97-7.94 (m, 2H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.36-3.12 (m, 4H) および 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

20

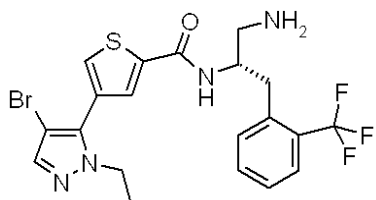
【0403】

実施例 93

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

30

【化242】

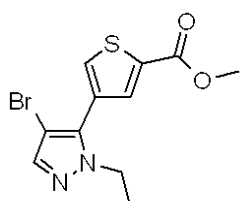


【0404】

a) 4-(4-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

40

【化243】



4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (0.45 g, 1.9 mmol) [実施例 92 (a)] の THF (5 mL) 中溶液に、NBS (0.33 g, 2.5 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下 70 °C で加熱

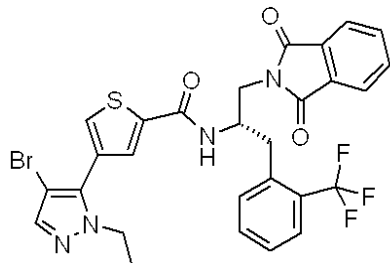
50

した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ（EtOAc／ヘキサン、10－30％）で精製して、標題化合物（0.47g、78％）を得た。LC-MS（ES）m/z = 316（M+H）⁺

【0405】

b) 4-（4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-2-チオフェンカルボキサミド

【化244】



10

4-（4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸メチル（0.2g、0.63mmol）のTHF／H₂O（5mL／1mL）中溶液に、KOH（0.15g、2.4mmol）を加えた。反応混合物を50℃で10時間加熱し、ついで、濃縮し、H₂O（2mL）で希釈した。pHを水性HClで6に調節した。混合物をDCM（3×5mL）で抽出し、回収した有機フラクションを減圧下で濃縮して、粗4-（4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸を得、これをさらに精製することなく直接用いた。LC-MS（ES）m/z = 302（M+H）⁺

20

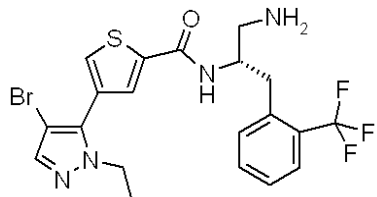
4-（4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸156mg、0.52mmol）、2-〔（2S）-2-アミノ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（0.18g、0.52mmol）およびDIPEA（0.5mL、2.86mmol）のDCM（5mL）中溶液に、25℃で、PyBrop（0.29g、0.62mmol）を一度に加えた。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、20－60％EtOAc／ヘキサン）により精製して、標題化合物を得た（0.281g、86％）。LC-MS（ES）m/z = 632（M+H）⁺。

30

【0406】

c) N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

【化245】



40

4-（4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-2-チオフェンカルボキサミド（250mg、0.39mmol）をMeOH（5mL）中に溶解し、NH₂NH₂（0.5mL、15.93mmol）で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー〔シリカ、CHCl₃中2－10％MeOH（0.50

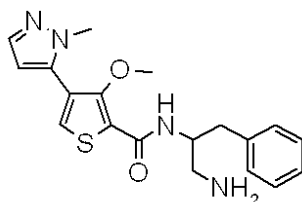
50

5% NH₄OH)] により精製して、標題化合物の遊離塩基を得、これをMeOH中HCl (aq) で処理して、標題化合物 (144mg、51%) を灰白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 502 (M+H)⁺. ¹H NMR (d₄-MeOD, 400MHz) δ ppm 7.93–7.87 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.43 (t, J=6.6Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.25 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.37–3.11 (m, 4H) および 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H)。

【0407】

実施例94

【化246】

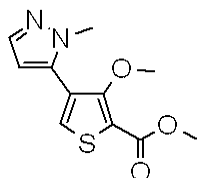


N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-3-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0408】

a) 3-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化247】



4-ブromo-3-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボン酸メチル (250mg、0.10mmol) [Corral, C.; El-Ashmawy, M. B.; Lissavetzkyy, J.; Basilio, A.; Giraldez, A.; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 22; 1987; 251–254.]、5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (250mg、1.20mmol)、Pd(PPh₃)₄ (58mg、49.8μmol) および K₂CO₃ (550mg、3.98mmol) のジオキサン (5mL) および H₂O (1mL) 中溶液を、シールしたチューブ中で合した。80℃で12時間後、反応物を H₂O/DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 0.5% MeOH) により精製して、標題化合物 (215mg、86%) を褐色残渣として得た: LCMS (ES) m/z = 253 (M+H)⁺。

【0409】

b) 1,1-ジメチルエチル [2-({[3-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート

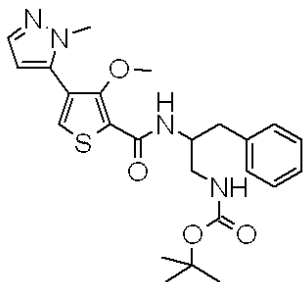
10

20

30

40

【化 2 4 8】



【0 4 1 0】

10

i) 3-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(215mg、0.853mmol)の6NのNaOH(4mL)およびTHF(4mL)中溶液を、シールしたチューブ中70℃で加熱した。2時間後、溶液を1NのHClでpH3に調節し、DCMで数回抽出した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、直接用いた：LCMS(ES)m/z=239(M+H)⁺。

【0 4 1 1】

ii) 粗酸, 1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート(210mg、0.844mmol) [調製2から得た] およびジイソプロピルエチルアミン(735μL、4.22mmol)のDCM(8mL)中溶液に、PyBrop(472mg、1.01mmol)を一度に加えた。1時間後、反応物をH₂O/DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、直接用いた：LCMS(ES)m/z=471(M+H)⁺。

20

【0 4 1 2】

c) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-3-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

1, 1-ジメチルエチル [2-({[3-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート(パートbからの粗物質)のTFA-DCM(3mL、1:2)中溶液を、25℃で攪拌した。30分後、溶液をトルエン共沸により濃縮し、残渣をシリカプラグ(DCM中3%MeOH(1%NH₄OH))により精製して、標題化合物の遊離塩基を得た。

30

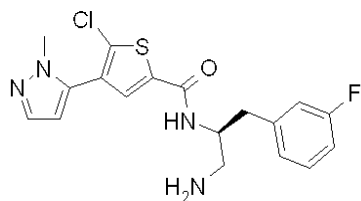
MeOH中溶液としての遊離塩基を過剰のジオキサン中4MのHClで処理して、標題化合物(270mg、86%-2工程)をHCl塩として得た：LCMS(ES)m/z 371(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.06(br. s., 3H) 7.91(s, 1H) 7.72(d, J=8.59Hz, 1H) 7.52(d, J=1.77Hz, 1H) 7.25-7.31(m, 4H) 7.18-7.23(m, 1H) 6.39(d, J=2.02Hz, 1H) 4.52(br. s., 1H) 3.78(s, 3H) 3.41(s, 3H) 2.97-3.05(m, 4H)。

【0 4 1 3】

40

実施例 9 5

【化 2 4 9】

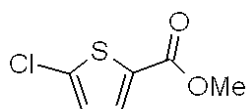


N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキ

50

サミドの調製

【化250】



【0414】

a) 5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル

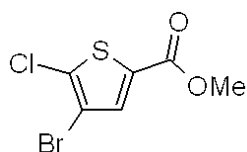
5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸 (20 g、123 mmol) の MeOH (200 mL) 中溶液に、濃 H_2SO_4 (5 mL を加えた。55 °C で 12 時間加熱した後、反応溶液を濃縮し、DCM (250 mL) で希釈した。DCM 溶液を、水性 $NaHCO_3$ 、ついで H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色油として得た (21.5 g、99%) : LCMS (ES) m/z 178 ($M+H$)⁺。

10

【0415】

b) 4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化251】



20

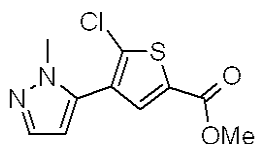
1 L の丸底フラスコに、塩化アルミニウム (11.32 g、85 mmol) および 5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル (10 g、56.6 mmol) の $CHCl_3$ (250 mL) 中溶液を加えた。 Br_2 (4.08 mL、79 mmol) を 10 分にわたって滴下した。25 °C で 6 時間攪拌した後、明橙色反応溶液を飽和 $NaHCO_3$ で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル [ヘキサン/ $EtOAc$ 、9 : 1] により精製して生成物 [12 g、80%] を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z 256 ($M+H$)⁺

【0416】

c) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

30

【化252】



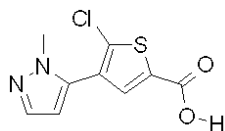
300 mL の密閉したフラスコに、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (8.14 g、39.1 mmol)、炭酸カリウム (12.98 g、94 mmol)、4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル (8 g、31.3 mmol) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.40 g、0.78 mmol) の 1,4-ジオキサン (50 mL) および H_2O (6 mL) 中溶液を加えた。75 °C で 90 分攪拌した後、反応溶液を DCM (100 mL) で希釈し、 H_2O で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。反応残渣を、シリカゲル [ヘキサン/ $EtOAc$ 、2 : 1] により精製して、生成物 [5.7 g、70%] を黄褐色固体として得た : LCMS (ES) m/z 258 ($M+H$)⁺。

40

【0417】

d) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化 2 5 3】



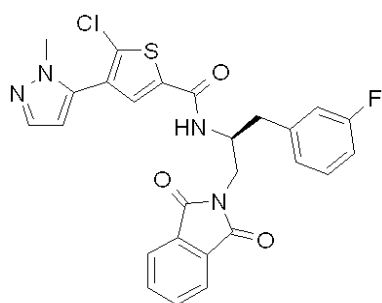
250 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (4.4 g、17.14 mmol) および水酸化ナトリウム (28.6 mL、171 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) および MeOH (50 mL) 中溶液を加えた。反応溶液を室温で12時間攪拌し、ついで、2.5 M の HCl で酸性化 (約 pH 2) し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、灰白色固体を得 (4.2 g、94%)、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS (ES) m/z 243 (M+H)⁺。

10

【0418】

e) 5-クロロ-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 5 4】



20

500 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (4.2 g、17.31 mmol)、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (6.37 g、19.04 mmol) [調製6の方法に従って調製した]、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.53 mL、26.0 mmol) および Pybrop (12.05 g、26.0 mmol) のジクロロメタン (DCM) (150 mL) 中溶液に加えた。室温で12時間攪拌した後、反応溶液をH₂O (2×100 mL) で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、[EtOAc/ヘキサン、1:1]で溶出して、生成物 [7.8 g、86%] を白色固体として得た：LCMS (ES) m/z 524 (M+H)⁺。

30

【0419】

f) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

250 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (7.8 g、14.91 mmol) およびヒドラジン (14.50 mL、298 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (75 mL) およびメタノール (75 mL) 中溶液を加えた。室温で24時間後、沈殿物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム [CHCl₃/MeOH/NH₄OH、90:9:1] で精製して、標題化合物を白色固体として得た。

40

遊離塩基生成物を、ジオキサン中4MのHCl (15 mL) で処理した。5分後、溶液を濃縮し、減圧下で乾燥して、生成物 (6.8 g、95%) をHCl塩として得た：LCMS (ES) m/z 467 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

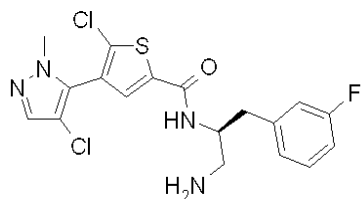
50

ppm 7.97 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (m, 2H)。

【0420】

実施例 96

【化255】



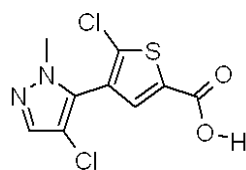
10

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofene-2-carboxamideの調製

【0421】

a) 5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofene-2-carboxylic acid

【化256】



20

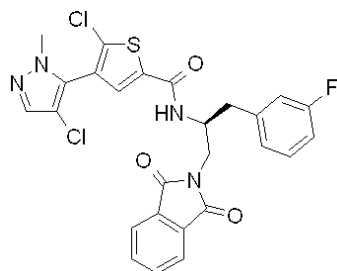
500 mL フラスコに、5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofene-2-carboxylic acid (5 g, 19.48 mmol) [実施例 95 から得た] および NCS (3.12 g, 23.37 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (100 mL) (50 mL) 中溶液を加えた。70 °C で 4 時間攪拌した後、黄色反応溶液を 6 M NaOH (32 mL, 195 mmol) で処理し、さらに 2 時間攪拌した。反応溶液を H₂O (50 mL) および DCM (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を、6 N の HCl で酸性化した。酸性水溶液を DCM (3 × 200 mL) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗生成物 [2.6 g, 48%] を黄褐色固体として得た：LCMS (ES) m/z 277 (M+H)⁺。

30

【0422】

b) 5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-2-thiofene-2-carboxamide

【化257】



40

500 mL の丸底フラスコに、5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofene-2-carboxylic acid (6 g, 21.65 mmol)、2-[(2S)-2-amino-3-[(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indol-2-yl]-1H-indol-2-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-2-thiofene-2-carboxamide

50

ールー1, 3 (2H) -ジオン (7.25 g、21.65 mmol) [調製6の方法に従って調製した]、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (5.67 mL、32.5 mmol) および Pybrop (15.08 g、32.5 mmol) のジクロロメタン (DCM) (150 mL) 中溶液を加えた。室温で12時間攪拌した後、反応溶液をH₂O (2×100 mL) で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、[EtOAc/ヘキサン、1:1]で溶出して、生成物 [9.0 g、74%] を白色固体として得た：LCMS (ES) m/z 558 (M+H)⁺。

【0423】

c) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

10

250 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド (9 g、16.15 mmol) およびヒドラジン (15.69 mL、323 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (75 mL) およびメタノール (75 mL) 中溶液を加えた。室温で24時間後、沈殿物を濾過し、濾液を濃縮し、粗生成物を、シリカゲルカラム [CHCl₃/MeOH/NH₄OH、90:9:1] により精製して、標題化合物を白色固体として得た。

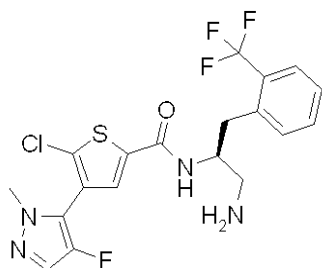
遊離塩基生成物をジオキサン中4MのHCl (15 mL) で処理した。5分後、生成物溶液を濃縮し、減圧下で乾燥して、生成物 (6.5 g、91%) をHCl塩として得た：LCMS (ES) m/z 428 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (m, 2H)。

20

【0424】

実施例 97

【化258】



30

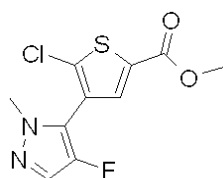
N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0425】

40

a) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化259】



5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (250 mg、0.974 mmol) [実施例95に従って調製した] のア

50

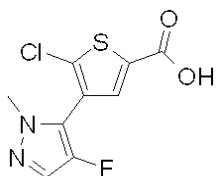
セトニトリル (4.864 ml) および H_2O (486 μ l) 中溶液に、セレクトフルーア (449 mg、1.27 mmol) を加えた。得られた溶液をシールしたチューブ中 70°C で 1 時間攪拌し、ついで、セレクトフルーア (449 mg、1.266 mmol) を一度に加えた。12 時間攪拌した後、溶液を H_2O - DCM 間で分配した。水相を DCM - THF で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 10% EtOAc) により精製して、5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (65 mg、0.237 mmol、24.30% 収率) を黄色固体として得た; LCMS (ES) m/z 274, 276 (M, M+H)。

【0426】

10

b) 5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化260】



5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (65 mg、0.237 mmol) の 6 N 水酸化ナトリウム (0.39 mL、2.37 mmol) および テトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中 70°C 1 時間加熱した。得られた溶液を冷却し、ついで、 H_2O - DCM 間で分配した。水相を約 pH 4 に調節し、ついで、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (54 mg、0.17 mmol、72% 収率) を黄色油として得た; LCMS (ES) m/e 261、263 (M, M+2) +。

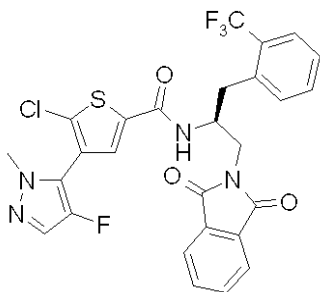
20

【0427】

c) 5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

30

【化261】



40

5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (53 mg、0.203 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (78 mg、0.203 mmol) [調製6に従って調製した] および ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、1.02 mmol) の DCM 中溶液に、25°C で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (95 mg、0.203 mmol) を一度に加えた。溶液を 25°C で 12 時間攪拌し、ついで、 H_2O - DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 40

50

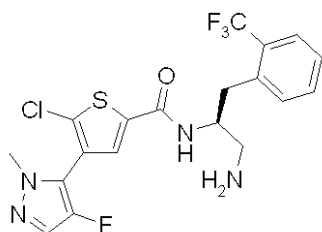
% EtOAc) により精製して、5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(106mg、0.129mmol、63.5%収率)を透明油として得た；LCMS(ES)m/e 591, 593(M, M+H)。

【0428】

d) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

10

【化262】



5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(106mg、0.179mmol)のテトラヒドロフラン(1.095ml)およびメタノール(1.095ml)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.056mL、1.79mmol)を加えた。48時間後、溶液を濃縮し、乾燥充填し(シリカ、DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))、最初にカラムクロマトグラフィーにより精製した。ついで、残渣をgilson逆相クロマトグラフィー(2%-95%移動相を用いる)により精製して、標題化合物のTFA塩を得た。この化合物を、シリカプラグ(DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))で精製して、濃縮し、過剰のジオキサンの4MのHCl(500ul)をMeOH(2ml)中の残渣に加えてHCl塩に変換して、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(17mg、0.029mmol、16.16%収率)を白色固体として得た：LCMS(ES)m/z=461, 463(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.11(s, 1H) 8.11(s, 1H) 7.71(br. s., 3H) 7.66-7.70(m, 2H) 7.54-7.61(m, 2H) 7.41-7.44(m, 1H) 4.47(br. s., 1H) 3.79(s, 3H) 3.07-3.16(m, 4H)。

20

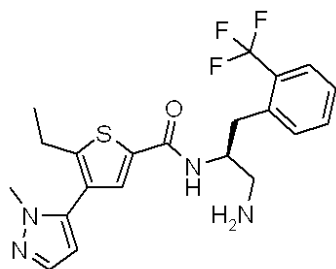
30

【0429】

実施例98

【化263】

40



N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオ

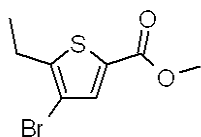
50

フェンカルボキサミドの調製

【0430】

a) 4-ブロモ-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化264】



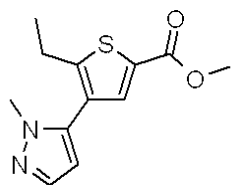
4-ブロモ-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸 (1 g、4.25 mmol) のメタノール (21.27 mL) 中溶液に、硫酸 (0.23 mL、4.25 mmol) を加えた。得られた溶液を 50 °C で 48 時間攪拌した。H₂O (50 mL) を加え、反応物を氷浴で 0 °C に冷却した。pH を約 12 に調節し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、4-ブロモ-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.060 g、4.25 mmol、100% 収率) を得、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS (ES) m/e 248, 250 (M, M+2) +。

10

【0431】

b) 5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化265】



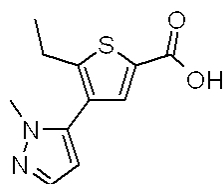
4-ブロモ-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (300 mg、1.204 mmol)、炭酸カリウム (832 mg、6.02 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (326 mg、1.565 mmol) [調製7に従って調製した] およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (30.8 mg、0.060 mmol) の溶液を、シールしたチューブ中に合し、80 °C で 1 時間攪拌した。ついで、反応物を H₂O-D CM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (301 mg、1.204 mmol、100% 収率) を褐色油として得た：LCMS (ES) m/e 251 (M+H) +。

30

【0432】

c) 5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化266】



5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (300 mg、1.198 mmol) の 6 N 水酸化ナトリウム (2.397 mL、1.198 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.992 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中 70 °C で 1 時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-

40

50

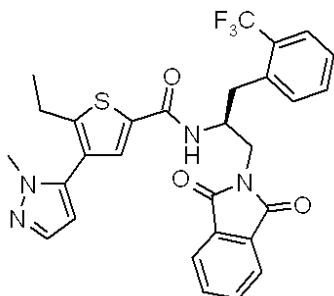
DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(283mg、1.2mmol、100%収率)を黄色油として得た；LCMS(ES)m/z=236(M+H)⁺。

【0433】

d) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

10

【化267】



5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(283mg、1.2mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(461mg、1.2mmol)[調製6に従って調製した]およびジイソプロピルエチルアミン(1.043mL、5.99mmol)のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(615mg、1.317mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中50%EtOAc)により精製して、N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(486mg、0.86mmol、71.6%収率)を透明油として得た；LCMS(ES)m/e567(M+H)⁺。

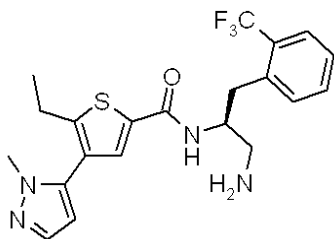
20

30

【0434】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化268】



40

N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(486mg、0.86mmol)のテトラヒドロフラン(2.144mL)およびメタノール(2.14mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.269mL、8.5

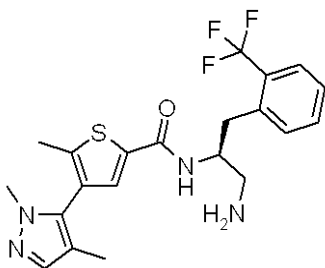
50

8 mmol) を滴下した。12 時間後、溶液を濃縮し、乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM 中 5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。ついで、遊離塩基を過剰のジオキサン中 4 M の HCl (500 μl) を MeOH (2 ml) 中の残渣に添加することにより HCl 塩に変換して、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (250 mg、0.491 mmol、57.2% 収率) - 2 HCl を白色固体として得た: LCMS (ES) m/z = 437 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d, J = 8.84 Hz, 1H) 8.08 (br. s., 3H) 7.93 (s, 1H) 7.69 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.51-7.61 (m, 3H) 7.39-7.46 (m, 1H) 6.34 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 4.48 (br. s., 1H) 3.77 (s, 3H) 2.99-3.11 (m, 4H) 2.74 (q, J = 7.49 Hz, 2H) 1.16 (t, J = 7.45 Hz, 3H)。

【0435】

実施例 99

【化269】

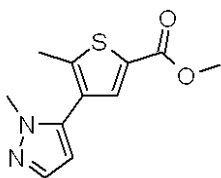


N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0436】

a) 5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化270】

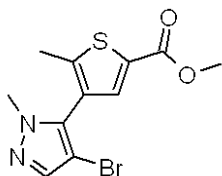


4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (2 g、8.51 mmol) [調製10において調製]、炭酸カリウム (5.88 g 42.5 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.124 g、10.21 mmol) [調製7に従って調製] およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.217 g、0.425 mmol) の1,4-ジオキサン (35.4 ml) および H₂O (7.09 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 80 °C で1時間攪拌した。反応混合物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチルを得た。この反応をいくつかのバッチ (1 g、3×2 g) で行い、これを合して処理し、精製して、標題化合物 (5.5 g、78% の合計収率) を粘性黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 236 (M+H)⁺。

【0437】

b) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化271】

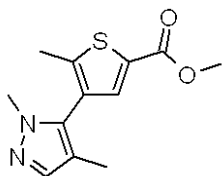


5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (580 mg、2.45 mmol) および n-ブロモスクシニミド (437 mg、2.45 mmol) のテトラヒドロフラン (12.300 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃ で 1 時間攪拌した。溶液を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、ついで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (600 mg、1.90 mmol、78% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 314, 316 (M, M+H)⁺。

【0438】

c) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化272】

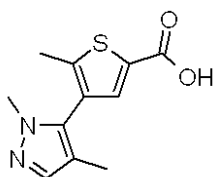


4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (420 mg、1.33 mmol)、炭酸カリウム (921 mg、6.66 mmol)、PdCl₂(dppf) (98 mg、0.13 mmol) およびトリメチルボロキシシン (0.371 mL、2.67 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6.663 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中 110℃ で 2 時間攪拌した。この反応を 2 個のバッチ (100 mg および 420 mg) で行い、これを合し、H₂O-DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10-50% EtOAc) により精製して、4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (240 mg、58%) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 251 (M+H)⁺。

【0439】

d) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸

【化273】



4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (240 mg、0.96 mmol) の 6N 水酸化ナトリウム (3.20 mL、19.18 mmol) およびテトラヒドロフラン (4.79 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃ で 1 時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-

10

20

30

40

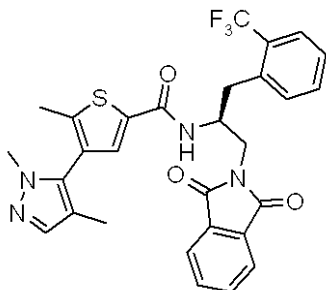
50

DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸(217mg、0.92mmol、96%収率)を黄色油として得た：LCMS(ES)m/e 236(M+H)⁺。

【0440】

e) 4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化274】

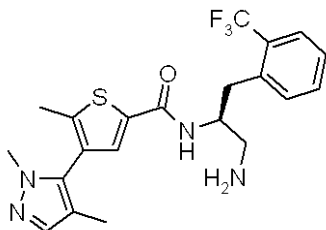


4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(217mg、0.918mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン(353mg、0.92mmol)[調製6に従って調製した]およびジイソプロピルエチルアミン(0.800mL、4.59mmol)のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(472mg、1.01mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、 H_2O -DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中30-70%EtOAc)により精製して、4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(373mg、0.66mmol、71.7%収率)を黄色泡沫体として得た：LCMS(ES)m/e 567(M+H)⁺。

【0441】

f) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化275】



4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(373mg、0.66mmol)のテトラヒドロフラン(1.65mL)およびメタノール(1.65mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.21mL、6.

10

20

30

40

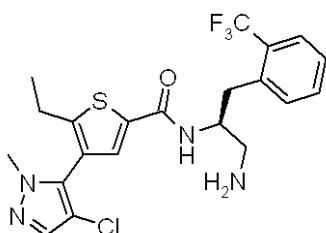
50

58 mmol) を滴下した。12 時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM 中 5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中 4M の HCl (1 ml) を MeOH (2 ml) 中の残渣に添加することにより HCl 塩に変換して、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミドの HCl 塩 (253 mg、0.497 mmol、75% 収率) を黄色固体として得た: LCMS (ES) m/z = 437 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.09 (br. s., 3H) 7.82 (s, 1H) 7.69 (d, J=7.83 Hz, 1H) 7.58 (t, J=8.08 Hz, 1H) 7.43 (t, J=7.33 Hz, 1H) 7.38 (s, 1H) 4.47 (br. s., 1H) 3.64 (s, 3H) 2.99-3.07 (m, 4H) 2.27 (s, 3H) 1.89 (s, 3H)。

【0442】

実施例 100

【化 276】

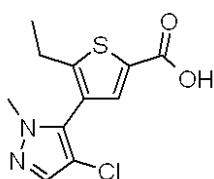


N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0443】

a) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸

【化 277】



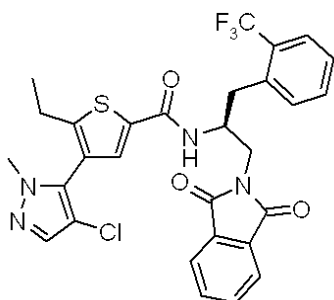
5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (300 mg、1.2 mmol) [実施例 98 において調製した] および N-クロロスクシニミド (160 mg、1.2 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃ で 1 時間攪拌した。6N 水酸化ナトリウム (1 mL、5.99 mmol) を加え、溶液をさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O-DCM 間で分配し、水相の pH を約 4 に調節し、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、ついで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸 (325 mg、1.20 mmol、100% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 271, 273 (M, M+2)⁺。

【0444】

b) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-チオ

フェンカルボキサミド

【化278】

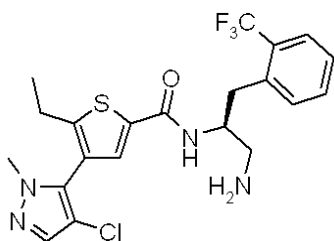


4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸(200mg、0.74mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.64mL、3.69mmol)および2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(284mg、0.74mmol)[調製6に従って調製した]のDCM中溶液に、25℃で、ブモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(414mg、0.886mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中50%EtOAc)により精製して、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド(316mg、0.526mmol、71%収率)を白色泡沫体として得た：LCMS(ES)m/e 601, 603(M、M+2)⁺。

【0445】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化279】



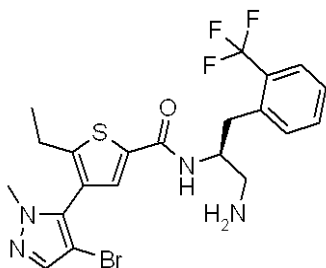
4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド(316mg、0.53mmol)のテトラヒドロフラン(1.314mL)およびメタノール(1.3mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.16mL、5.26mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により精製し、過剰のEt₂O中2MのHCl(2mL)をMeOH(5mL)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(163mg、0.30mmol、57%収率)を白色固体として得た：LCMS(ES)m/z=471, 473(M、M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.82(b r. s

. , 1H) 8.04 (bs, 3H) 7.85 (s, 1H) 7.65–7.72 (m, 2H)
) 7.52–7.59 (m, 2H) 7.39–7.46 (m, 1H) 4.41–4.47
 (m, 1H) 3.71 (s, 3H) 2.98–3.07 (m, 4H) 2.67 (q, J =
 7.58 Hz, 2H) 1.16 (t, J = 7.58 Hz, 3H)。

【0446】

実施例 101

【化280】



10

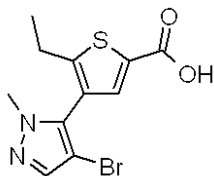
N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-ethyl-2-thiophenecarboxamideの調製

【0447】

a) 4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-ethyl-2-thiophenecarboxylic acid

20

【化281】



5-ethyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid methyl (300 mg, 1.2 mmol) [実施例 98 において調製した] および N-bromosuccinimide (213 mg, 1.2 mmol) のテトラヒドロフラン (5.99 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃ で 1 時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL, 23.97 mmol) を一度に加え、溶液をさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O–DCM 間で分配し、水相の pH を約 4 に調節し、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、ついで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 20% EtOAc) により調節して、4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-ethyl-2-thiophenecarboxylic acid (378 mg, 1.2 mmol, 100% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 314, 316 (M, M+2)⁺。

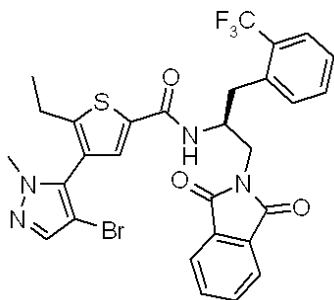
30

【0448】

b) 4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-ethyl-2-thiophenecarboxamide

40

【化 2 8 2】

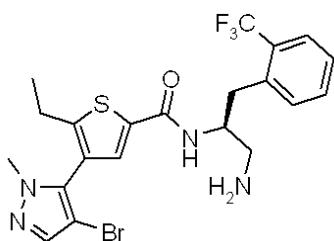


4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チ
 オフェンカルボン酸(200mg、0.57mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-
 3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,
 3(2H)-ジオン(181mg、0.57mmol) [調製6に従って調製した] およ
 びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50mL、2.87mmol)のジクロロ
 メタン(4.23mL)中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウ
 ムヘキサフルオロホスフェート(295mg、0.632mmol)を一度に加えた。溶
 液を25℃で1時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回
 洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラ
 フィー(シリカ、ヘキサン中50%EtOAc)により精製して、4-(4-ブロモ-1-
 メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-
 1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメ
 チル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド(24
 0mg、0.37mmol、64.8%収率)を白色泡沫体として得た：LCMS(ES
)m/e 645, 647(M, M+2)⁺。

【0449】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メ
 チル}エチル)-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-
 エチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 8 3】



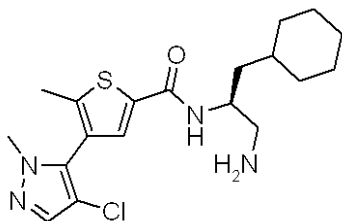
4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-
 -(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{
 [2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-チオフェ
 ンカルボキサミド(240mg、0.37mmol)のテトラヒドロフラン(1.31m
 L)およびメタノール(1.31mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.12mL
 、3.72mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィ
 ー(シリカ、DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により精製し、過剰のジオキサ
 ン中4MのHCl(2mL)をMeOH(5mL)中の残渣に加えることによりHCl塩
 に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]
 メチル}エチル)-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-
 5-エチル-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(167mg、0.28mmol
 、76%収率)を白色固体として得た：LCMS(ES)m/z=515, 517(M,
 M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.77(dd,
 J=15.66, 9.09Hz, 1H) 8.02(br. s., 3H) 7.80(s, 1

H) 7.66–7.72 (m, 2H) 7.54–7.61 (m, 2H) 7.41–7.48 (m, 1H) 4.42–4.47 (m, 1H) 3.71 (s, 3H) 2.98–3.06 (m, 4H) 2.66 (dd, $J=7.45, 3.16$ Hz, 2H) 1.15 (t, $J=7.45$ Hz, 3H)。

【0450】

実施例 102

【化284】



10

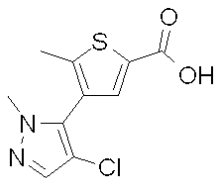
N-[(1S)-2-amino-1-(cyclohexylmethyl)ethyl]-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide の調製

【0451】

a) 4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxylic acid

20

【化285】



5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid methyl (2.75 g, 11.64 mmol) [実施例 99において調製した] および N-クロロスクシニミド (1.55 g, 11.64 mmol) のテトラヒドロフラン (58 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃で1時間攪拌した。水酸化ナトリウム (9.70 mL, 58 mmol) を加え、溶液をさらに1時間攪拌した。反応混合物を H₂O–DCM 間で分配し、水相の pH を約 4 に調節し、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、ついで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 20% EtOAc) により精製して、4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxylic acid (2.3 g, 8.96 mmol, 77% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 257, 259 (M, M+2) +。

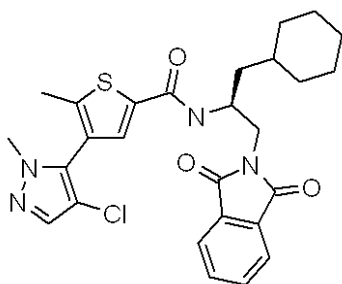
30

【0452】

b) 4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-cyclohexyl-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]ethyl}-5-methyl-2-thiophenecarboxamide

40

【化286】



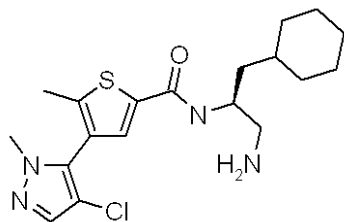
50

4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸(159mg、0.62mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.54mL、3.10mmol)および2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(200mg、0.62mmol)[N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりに3-シクロヘキシル-N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-L-アラニン(5g、18.4mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した]のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(347mg、0.74mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中45%EtOAc)により精製して、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(231mg、0.44mmol、71%収率)を透明油として得た：LCMS(ES)m/e 525, 527(M, M+2)⁺。

【0453】

c) N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化287】

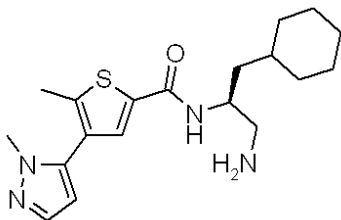


4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(231mg、0.44mmol)のテトラヒドロフラン(2.20mL)およびメタノール(2.20mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.14mL、4.40mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl(1mL)をMeOH(2mL)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換して、N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(124mg、0.27mmol、60%収率)を黄色固体として得た：LCMS(ES)m/z = 394, 396(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51(br. s., 1H) 7.97(br. s., 3H) 7.86(s, 1H) 7.70(s, 1H) 4.24-4.26(m, 1H) 3.71(s, 3H) 2.90-2.99(m, 2H) 2.36(s, 3H) 1.75-1.79(m, 1H) 1.61-1.64(m, 4H) 1.48-1.51(m, 1H) 1.31-1.36(m, 2H) 1.10-1.14(m, 2H) 0.91-0.94(m, 2H)。

【0454】

実施例103

【化 2 8 8】



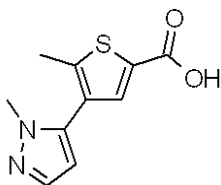
N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

10

【0 4 5 5】

a) 5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化 2 8 9】



20

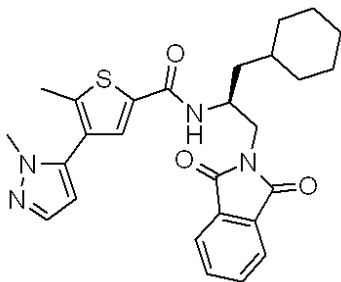
5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル(250mg、1.06mmol) [実施例99において調製]の6N水酸化ナトリウム(1.76mL、10.6mmol)およびテトラヒドロフラン(5.290mL)中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(151mg、0.68mmol、64%収率)を白色固体として得た；LCMS(ES)m/z=223(M+H)⁺。

30

【0 4 5 6】

b) N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化 2 9 0】



40

5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(138mg、0.62mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.541mL、3.10mmol)および2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(200mg、0.62mmol) [N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりに3-シクロヘキシル-N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-L-アラニン(5g、18.4mmol)]

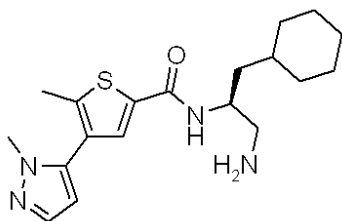
50

を用いること以外は調製6の方法に従って調製した]のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリスーピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(347mg、0.74mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中50%EtOAc)により精製して、N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(285mg、0.581mmol、94%収率)を白色泡沫体として得た：LCMS(ES)m/e 491, 493 (M, M+2)⁺。

10

【0457】

c) N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド
【化291】



20

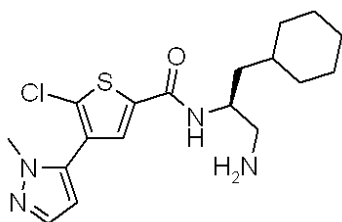
N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(285mg、0.581mmol)のテトラヒドロフラン(2.905ml)およびメタノール(2.91ml)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.18mL、5.81mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl(1ml)をMeOH(2ml)の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(173mg、0.40mmol、69%収率)を黄色固体として得た：LCMS(ES)m/z=360 (M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55(d, J=8.59Hz, 1H) 8.01(br. s., 3) 7.94(s, 1H) 7.52(d, J=2.02Hz, 1H) 6.35(d, J=1.77Hz, 1H) 4.24-4.27(m, 1H) 3.77(s, 3H) 2.91-2.94(m, 2H) 2.39(s, 3H) 1.72-1.77(m, 1H) 1.60-1.64(m, 4H) 1.49-1.52(m, 1H) 1.21-1.29(m, 2H) 1.15-1.25(m, 2H) 0.89-0.94(m, 2H)。

30

【0458】

40

実施例104
【化292】



N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-

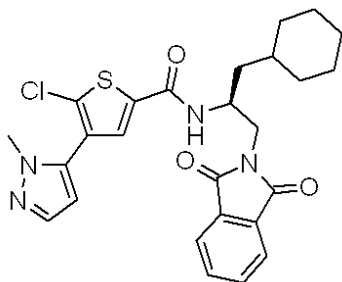
50

4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0459】

a) 5-クロロ-N- { (1S)-2-シクロヘキシル-1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル } -4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化293】



10

5-クロロ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (150 mg、0.62 mmol) [実施例95において調製した]、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.54 mL、3.10 mmol) および2- [(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (200 mg、0.62 mmol) [N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } -2- (トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりに3-シクロヘキシル-N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } -L-アラニン (5 g、18.4 mmol) を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (347 mg、0.74 mmol) を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中45% EtOAc) により精製して、5-クロロ-N- { (1S)-2-シクロヘキシル-1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル } -4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド (168 mg、0.33 mmol、53% 収率) を透明油として得た: LCMS (ES) m/e 511, 513 (M, M+2)⁺。

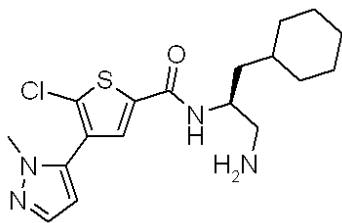
20

30

【0460】

b) N- [(1S)-2-アミノ-1- (シクロヘキシルメチル) エチル] -5-クロロ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化294】



40

5-クロロ-N- { (1S)-2-シクロヘキシル-1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル } -4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド (168 mg、0.33 mmol) のテトラヒドロフラン (1.644 mL) およびメタノール (1.644 mL) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.10 mL、3.29 mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM中5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキ

50

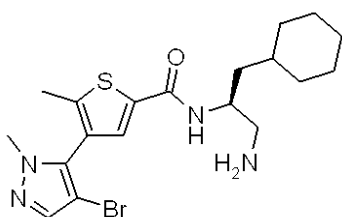
サン中4MのHCl (1mL)をMeOH (2mL)の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(79mg、0.17mmol、53%収率)を黄色固体として得た：LCMS (ES) m/z = 380, 382 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.82 (d, J=8.59Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.99 (br. s., 3H) 7.55 (d, J=1.77Hz, 1H) 6.48 (d, J=2.02Hz, 1H) 4.22-4.28 (m, 1H) 3.81 (s, 3H) 2.90-2.95 (m, 2H) 1.74-1.78 (m, 1H) 1.62-1.65 (m, 4H) 1.48-1.51 (m, 1H) 1.37-1.39 (m, 2H) 1.09-1.13 (m, 2H) 0.92-0.96 (m, 2H)。

10

【0461】

実施例105

【化295】



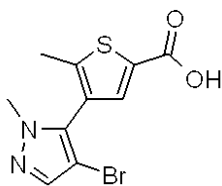
20

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0462】

a) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸

【化296】



30

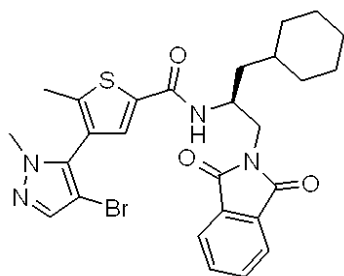
5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(250mg、1.058mmol) [実施例99において調製した]およびN-ブロモスクシニミド(188mg、1.06mmol)のテトラヒドロフラン(5.29mL)中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。水酸化ナトリウム(3.53mL、21.16mmol)を一度に加え、溶液をさらに1時間攪拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相のpHを約4に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸(289mg、0.96mmol、91%収率)を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 301, 303 (M, M+2)⁺。

40

【0463】

b) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル)メチル]エチル}-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化 2 9 7】

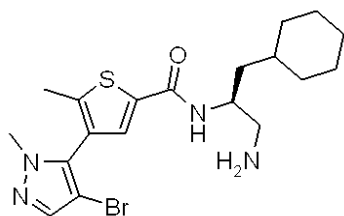


4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チ
 オフェンカルボン酸 (187 mg、0.62 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチル
 アミン (0.54 mL、3.10 mmol) および 2- [(2S)-2-アミノ-3-シ
 クロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (200 mg
 、0.62 mmol) [N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシの代わりに 3-シ
 クロヘキシル-N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} -L-アラニ
 ン (5 g、18.4 mmol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] カル
 ボニル} -2- (トリフルオロメチル) -L-フェニルアラニン] の DCM 中溶液に、2
 5℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (34
 7 mg、0.74 mmol) を一度に加えた。溶液を 25℃で 1 時間攪拌し、ついで、H
 2O-DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na
 2SO4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 50% Et
 OAc) により精製して、4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)
) -N- { (1S)-2-シクロヘキシル-1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒド
 ロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル} -5-メチル-2-チオフェン
 カルボキサミド (226 mg、0.40 mmol、64% 収率) を白色泡沫体として得た
 : LCMS (ES) m/z 569, 571 (M, M+2)⁺。

【0464】

c) N- [(1S)-2-アミノ-1- (シクロヘキシルメチル) エチル] -4- (4-
 ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカ
 ルボキサミド

【化 2 9 8】



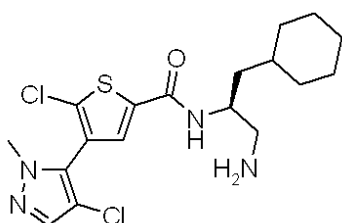
4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- { (1S)-2
 -シクロヘキシル-1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインド
 ル-2-イル) メチル] エチル} -5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド (226
 mg、0.40 mmol) のテトラヒドロフラン (1.98 mL) およびメタノール (1
 .98 mL) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.13 mL、3.97 mmol) を滴
 下した。12 時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー
 により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中 4M の HCl (1 mL) を MeOH (2
 mL) の残渣に加えることにより HCl 塩に変換し、N- [(1S)-2-アミノ-1-
 (シクロヘキシルメチル) エチル] -4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾ
 ル-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの HCl 塩 (153 mg、0
 .30 mmol、75% 収率) を黄色固体として得た: LCMS (ES) m/z = 439
 , 441 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8

. 51 (br. s., 1H) 7.96 (br. s., 3H) 7.83 (br. s., 1H) 7.70 (s, 1H) 4.21–4.25 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.89–2.92 (m, 2H) 2.35 (s, 3H) 1.76–1.79 (m, 1H) 1.60–1.64 (m, 4H) 1.48–1.54 (m, 1H) 1.26–1.32 (m, 2H) 1.09–1.16 (m, 2H) 0.92–0.95 (m, 1H) 0.82–0.86 (m, 1H)。

【0465】

実施例 106

【化299】



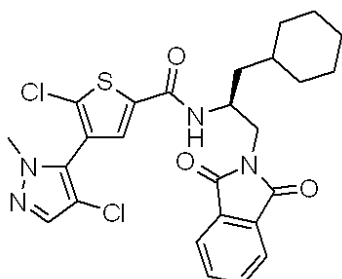
10

N-[(1S)-2-amino-1-(cyclohexylmethyl)ethyl]-5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylate
キサミドの調製

【0466】

a) 5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-cyclohexyl-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl)methyl]ethyl}-2-thiophenecarboxylate

【化300】



30

5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid (216 mg, 0.78 mmol) [実施例96に従って調製した]、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.68 mL, 3.90 mmol) および 2-[(2S)-2-amino-3-cyclohexylpropyl]-1H-isindol-1,3(2H)-dione (252 mg, 0.78 mmol) [N-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanineの代わりに 3-cyclohexyl-N-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-L-alanine (5 g, 18.4 mmol) を用いること以外は実施例6の方法に従って調製した] の DCM 中溶液に、25℃で、ブモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (401 mg, 0.86 mmol) を一度に加えた。溶液を、25℃で、12時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中40% EtOAc) により精製して、5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-cyclohexyl-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl)methyl]ethyl}-2-thiophenecarboxylate (303 mg, 0.55 mmol, 71% 収率) を透明油として得た: LCMS (ES) m/e 545, 547 (M, M+2)⁺。

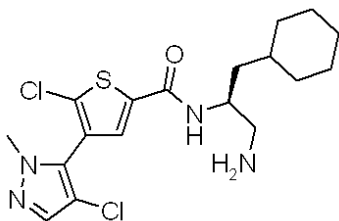
40

50

【0467】

b) N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化301】



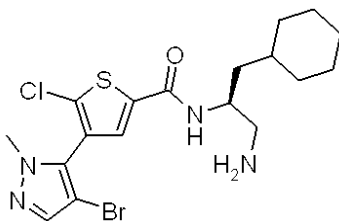
10

5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド (303 mg、0.55 mmol) のテトラヒドロフラン (2.78 ml) およびメタノール (2.78 ml) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.17 mL、5.55 mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl (1 ml) をMeOH (2 ml) 中の残渣に加えることによりHCl 20
塩に変換し、N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩 (190 mg、0.389 mmol、70.0%収率) を黄色固体として得た：LCMS (ES) m/z = 415, 417 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (br. s., 1H) 8.06 (s, 4H) 7.74 (s, 1H) 4.25 (dd, J = 8.84, 4.29 Hz, 1H) 3.77 (s, 3H) 2.87-2.93 (m, 2H) 1.71-1.79 (m, 1H) 1.64 (d, J = 9.85 Hz, 3H) 1.54 (br. s., 1H) 1.48 (br. s., 1H) 1.37 (dd, J = 13.26, 4.93 Hz, 1H) 1.14 (br. s., 1H) 1.17 (d, J = 7.33 Hz, 2H) 0.93 (d, J = 10 30
.86 Hz, 1H) 0.82-0.89 (m, 1H)。

【0468】

実施例107

【化302】



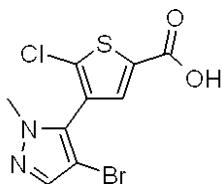
40

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-ブ
ロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボ
キサミドの調製

【0469】

a) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸

【化 3 0 3】

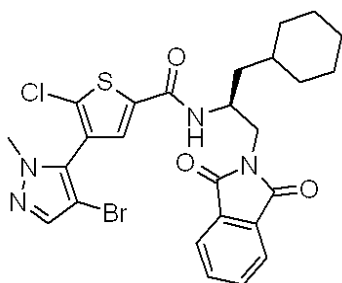


5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (50 mg、0.21 mmol) [実施例 95 において調製した] および NBS (36.7 mg、0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (2.06 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸 (82 mg、0.16 mmol、79% 収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 257, 259 (M, M+2)⁺。

【0470】

b) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド

【化 3 0 4】

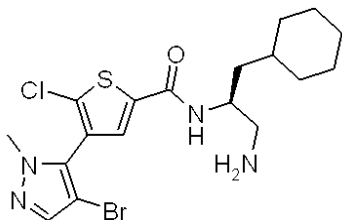


4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸 (81 mg、0.252 mmol)、n,n-ジイソプロピルエチルアミン (0.22 mL、1.26 mmol) および 2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (81 mg、0.25 mmol) の DCM 中溶液に、25℃ で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (141 mg、0.302 mmol) を一度に加えた。溶液を 25℃ で 12 時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 40% EtOAc) により精製して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-N-{(1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド (47 mg、0.080 mmol、31.6% 収率) を透明油として得た：LCMS (ES) m/e 589, 591 (M, M+2)⁺。

【0471】

c) N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミド

【化 3 0 5】

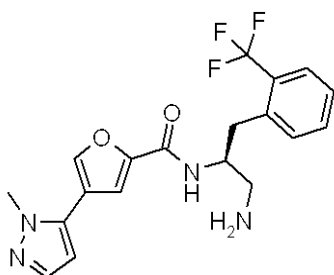


4-((4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-N-
 ((1S)-2-シクロヘキシル-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-
 イソインドール-2-イル)メチル]エチル)-2-チオフェンカルボキサミド (48 m
 g、0.08 mmol) のテトラヒドロフラン (0.41 ml) およびメタノール (0.
 41 ml) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.03 mL、0.81 mmol) を滴下
 した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (D
 CM中5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサ
 ン中4MのHCl (1 ml) をMeOH (2 ml) 中の残渣に加えることによりHCl塩
 に変換し、N-[(1S)-2-アミノ-1-((シクロヘキシルメチル)エチル)-4-
 ((4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェ
 ンカルボキサミド)のHCl塩 (11 mg、0.02 mmol、24%収率) を黄色固体と
 して得た：LCMS (ES) m/z = 459, 461 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (br. s., 1H) 7.96 (br. s., 4H) 7.74 (s, 1H) 4.21-4.26 (m, 1H) 3.77 (s,
 3H) 2.92-2.99 (m, 2H) 1.73-1.79 (m, 1H) 1.62-1.67 (m, 4H) 1.49-1.51 (m, 1H) 1.25 (br. s., 2H) 1.06-1.13 (m, 2H) 0.95 (d, J=6.82 Hz, 1H) 0.82-0.89 (m, 1H)。

【0472】

実施例 108

【化 3 0 6】

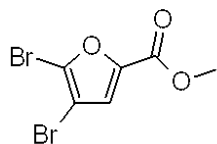


N-((1S)-2-アミノ-1-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)
 }エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサ
 ミドの調製

【0473】

a) 4,5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル

【化 3 0 7】



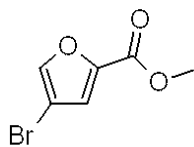
4,5-ジブロモ-2-フランカルボン酸 (5.7 g、21.1 mmol) のメタノール (106 ml) 中溶液に、硫酸 (11.3 mL、211 mmol) を加えた。得られた溶液を50℃で4日間攪拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCM

で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル (5.5 g、19.4 mmol、92%収率) を得、これをさらに精製することなく直接用いた: LCMS (ES) m/e 283 (M+H)⁺。

【0474】

b) 4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル

【化308】



10

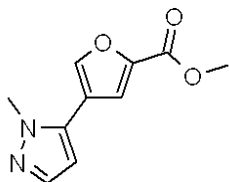
4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル (1 g、3.52 mmol) のテトラヒドロフラン (14.1 mL) 中溶液に、-40℃で、イソプロピルマグネシウムクロライド (1.85 mL、3.70 mmol) を加えた。2時間後、 H_2O (3.52 mL) を加え、溶液を25℃に加温した。反応混合物を H_2O -DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中3% EtOAc) により精製して、4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル (470 mg、2.04 mmol、58%収率) を白色固体として得た: LCMS (ES) m/e 204, 206 (M, M+2)⁺。

【0475】

20

c) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

【化309】



4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル (470 mg、2.29 mmol)、炭酸カリウム (1.58 g、11.46 mmol)、1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (525 mg、2.52 mmol) [調製7に従って調製した] およびビス(トリートブチルホスフィン)パラジウム(0) (58.6 mg、0.115 mmol) の1, 4-ジオキサン (9.5 mL) および水 (1.9 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中80℃で1時間攪拌した。溶液を H_2O -DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中30% EtOAc) により精製して、4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (124 mg、0.60 mmol、26%収率) を白色粉末として得た: LCMS (ES) m/e 206 (M+H)⁺。

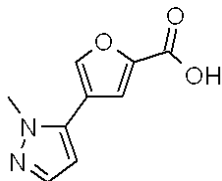
30

【0476】

40

d) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸

【化310】



4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (124 mg、0.60 mmol) の6N水酸化ナトリウム (2.0 mL、12.0 mmol)

50

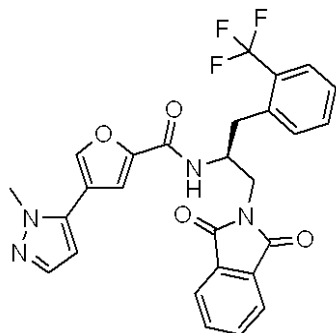
）およびテトラヒドロフラン（3.0 ml）中溶液を、シールしたチューブ中70℃で2時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-フランカルボン酸（54 mg、0.28 mmol、47%収率）を白色固体として得た：LCMS（ES）m/e 192（M+H）⁺。

【0477】

e) N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-フランカルボキサミド

10

【化311】



20

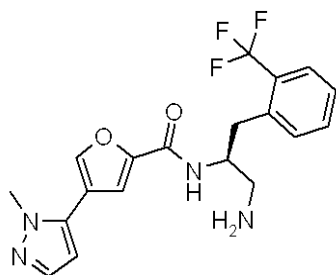
4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-フランカルボン酸（54 mg、0.28 mmol）、2-〔（2S）-2-アミノ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（108 mg、0.28 mmol）〔調製6において調製した〕およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.24 mL、1.40 mmol）のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノー-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（158 mg、0.34 mmol）を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン中50% EtOAc）により精製して、N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-フランカルボキサミド（100 mg、0.14 mmol、50%収率）を白色固体として得た：LCMS（ES）m/e 523（M+H）⁺。

30

【0478】

f) N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-フランカルボキサミド

【化312】



40

N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-フランカルボキサミド（100 mg

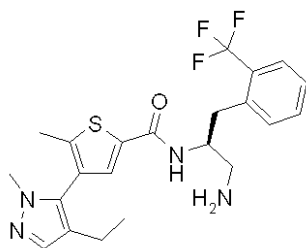
50

、0.19mmol)のテトラヒドロフラン(1ml)およびメタノール(1ml)中の溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.06mL、1.91mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl(1ml)をMeOH(2ml)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドのHCl塩(56mg、0.12mmol、62%収率)を黄色固体として得た：LCMS(ES)m/z=393(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70(d, J=9.09Hz, 1H) 8.28(s, 1H) 8.07(b r. s., 3H) 7.69(d, J=8.08Hz, 1H) 7.56(d, J=8.08Hz, 2H) 7.50(s, 1H) 7.45(d, J=1.77Hz, 2H) 6.51(d, J=1.77Hz, 1H) 4.50-4.57(m, 1H) 3.93(s, 3H) 3.02-3.16(m, 4H)。

【0479】

実施例109

【化313】

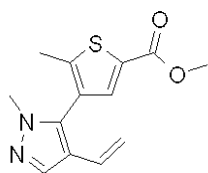


N-((1S)-2-アミノ-1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0480】

a) 4-(4-エチニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化314】



4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル(200mg、0.64mmol)[実施例99において調製した]、炭酸カリウム(438mg、3.17mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(324mg、0.64mmol)および2,4,6-トリピニルシクロプロキシアン-ピリジン複合体(77mg、0.32mmol)の1,4-ジオキサン(5.3ml)およびH₂O(1ml)中溶液を、シールしたチューブ中80℃で12時間攪拌した。反応物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の10-50%EtOAc)により精製して、4-(4-エチニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル(135mg、0.515mmol、81%収率)を黄色油として得た：LCMS(ES)m/z=250(M+H)⁺。

【0481】

b) 4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2

10

20

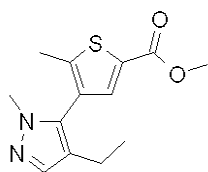
30

40

50

ーチオフェンカルボン酸メチル

【化 3 1 5】

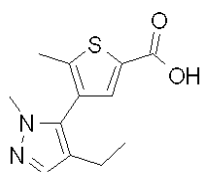


4- (4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (135 mg、0.52 mmol) のメタノール (2.6 ml) 中溶液に、Pd-C (21.9 mg、0.21 mmol) を加えた。反応混合物を 1 atm (バルーン) で 1 時間水素化した。溶液を N₂ でパージして、セライトにより濾過しおよび濃縮して、4- (4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (145 mg、0.51 mmol、99% 収率) を黄色油として得、さらに精製することなく用いた：LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺。

【0482】

c) 4- (4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカルボン酸

【化 3 1 6】

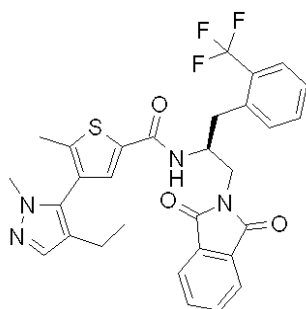


4- (4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (145 mg、0.55 mmol) の 6 N 水酸化ナトリウム (1.8 mL、10.97 mmol) およびテトラヒドロフラン (4.8 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 60 °C で 12 時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM 間で分配した。水相を約 pH 4 に調節し、ついで、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、4- (4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (137 mg、0.55 mmol、100% 収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 250 (M+H)⁺。

【0483】

d) N- ((1S) -2- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) -4- (4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化 3 1 7】



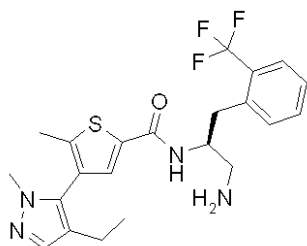
4- (4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (137 mg、0.55 mmol)、2- { (2S) -2-アミノ-

3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(211mg、0.55mmol)[調製6において調製した]およびジイソプロピルエチルアミン(0.48mL、2.74mmol)のジクロロメタン(5.47mL)中溶液に、25℃で、ブモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(281mg、0.60mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中40-70%EtOAc)により精製して、N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(262mg、0.45mmol、82%収率)を透明油として得た：LCMS(ES)m/e 581(M+H)⁺。

【0484】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化318】

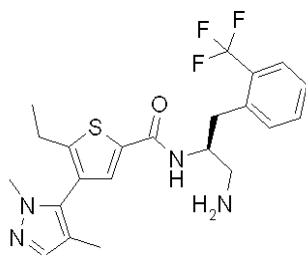


N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(262mg、0.45mmol)のテトラヒドロフラン(2.256mL)およびメタノール(2.256mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.14mL、4.51mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl(1mL)をMeOH(2mL)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(170mg、0.32mmol、72%収率)を黄色固体として得た：LCMS(ES)m/z=451(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.72(br. s., 1H) 8.05(br. s., 2H) 7.76(s, 1H) 7.69(d, J=7.83Hz, 1H) 7.49-7.52(m, 2H) 7.40-7.45(m, 2H) 4.42-4.47(m, 1H) 3.61(br. s., 3H) 3.01-3.07(m, 4H) 2.52-2.59(m, 2H) 2.26(s, 3H) 1.02-1.09(m, 3H)。

【0485】

実施例110

【化 3 1 9】



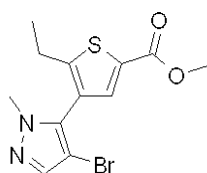
N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}
}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-
チオフェンカルボキサミドの調製

10

【0486】

a) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-
チオフェンカルボン酸メチル

【化 3 2 0】



20

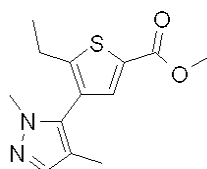
5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカル
ボン酸メチル (980 mg、3.92 mmol) [実施例 98 において調製した] および
N-ブロモスクシニミド (697 mg、3.92 mmol) のテトラヒドロフラン (19
.6 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂
O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂
SO₄ で乾燥し、ついで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 10-
40% EtOAc) により精製して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール
-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.1 g、3.34 mm
ol、85% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/z 329, 331 (M、
M+2)⁺。

30

【0487】

b) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオ
フェンカルボン酸メチル

【化 3 2 1】



4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チ
オフェンカルボン酸メチル (300 mg、0.911 mmol)、炭酸カリウム (630
mg、4.56 mmol)、PdCl₂(dppf) (66.7 mg、0.091 mmol)
およびトリメチルボロキシシン (0.25 mL、1.82 mmol) の N,N-ジメチ
ルホルムアミド (9.1 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中 110℃ で 2 時間攪拌し
た。反応混合物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機
フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中
10-50% EtOAc) により精製して、4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール
-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (143 mg、0.51 mm
ol、56% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/z = 265 (M+H)
⁺。

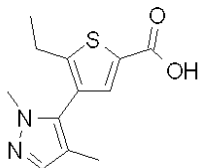
40

50

【0488】

c) 4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸

【化322】



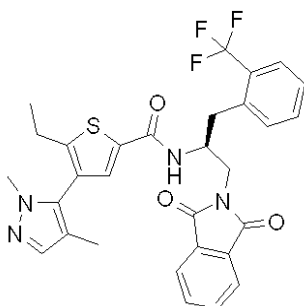
4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (143 mg、0.54 mmol) の6N水酸化ナトリウム (0.90 mL、5.41 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.4 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸 (136 mg、0.54 mmol、100%収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 251 (M+H)⁺。

10

【0489】

d) 4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化323】



30

4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸 (130 mg、0.52 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (200 mg、0.52 mmol) [調製6に従って調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.60 mmol) のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (267 mg、0.57 mmol) を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc) により精製して、4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド (278 mg、0.43 mmol、82%収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 581 (M+H)⁺。

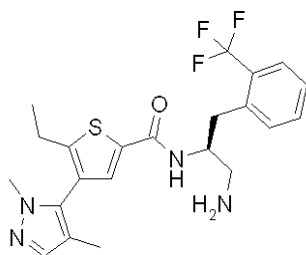
40

【0490】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド

50

【化 3 2 4】

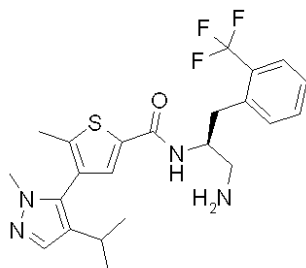


4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-((1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル}-5-エチル-2-チオフエンカルボキサミド(278mg, 0.48mmol)のテトラヒドロフラン(2.4ml)およびメタノール(2.4ml)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.15mL, 4.79mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中3-15%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のEt₂O中2MのHCl(1ml)をMeOH(2ml)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換して、N-((1S)-2-アミノ-1-{{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル}-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフエンカルボキサミド)のHCl塩(196mg, 0.36mmol, 76%収率)を黄色固体として得た：LCMS(ES)m/z=451(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.86-8.93(m, 1H) 8.15(br. s., 3H) 7.83(s, 1H) 7.69(d, J=7.58Hz, 1H) 7.55(br. s., 1H) 7.52(t, J=7.45Hz, 1H) 7.42(t, J=7.45Hz, 1H) 7.38(s, 1H) 4.22-4.27(m, 1H) 3.62(s, 3H) 2.97-3.09(m, 4H) 2.60(q, J=7.49Hz, 2H) 1.88(s, 3H) 1.13(t, J=7.58Hz, 3H)。

【0491】

実施例 111

【化 3 2 5】

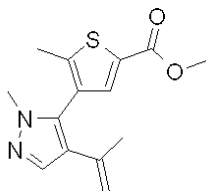


N-((1S)-2-アミノ-1-{{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル}-5-メチル-4-[[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフエンカルボキサミド)の調製

【0492】

a) 5-メチル-4-[[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化 3 2 6】

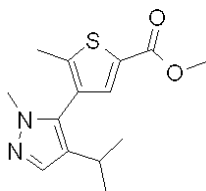


4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チ
 オフェンカルボン酸メチル(300mg、0.95mmol)、炭酸カリウム(658m
 g、4.76mmol)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(24
 .32mg、0.05mmol)および4,4,5,5-テトラメチル-2-(1-メチ
 ルエテニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.18mL、0.95mmol)およ
 びH₂O(1.0mL)の1,4-ジオキサン(5.3mL)中溶液を、シールしたチュ
 ーブ中80℃で12時間撹拌した。反応物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで
 数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマ
 トグラフィー(ヘキサン中10-50%EtOAc)により精製して、5-メチル-4-
 [1-メチル-4-(1-メチルエテニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオ
 フェンカルボン酸メチル(171mg、0.58mmol、61%収率)を黄色油として
 得た：LCMS(ES)m/z=276(M+H)⁺。

【0493】

b) 5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-
 5-イル]-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 3 2 7】

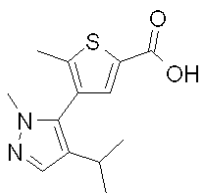


5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5
 -イル]-2-チオフェンカルボン酸メチル(171mg、0.62mmol)のメタノ
 ール(3mL)中溶液に、PdOH₂(34.8mg、0.25mmol)を加えた。反
 応混合物を1atm(バルーン)で1時間水素化した。溶液をN₂でパージし、セライト
 により濾過しおよび濃縮して、5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)
]-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボン酸メチル(173mg、0
 .62mmol、100%収率)を透明油として得、さらに精製することなく用いた：L
 CMS(ES)m/e=279(M+H)⁺。

【0494】

c) 5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-
 5-イル]-2-チオフェンカルボン酸

【化 3 2 8】



5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5
 -イル]-2-チオフェンカルボン酸メチル(173mg、0.62mmol)の6N水酸
 化ナトリウム(1mL、6.21mmol)およびテトラヒドロフラン(5.4mL)中

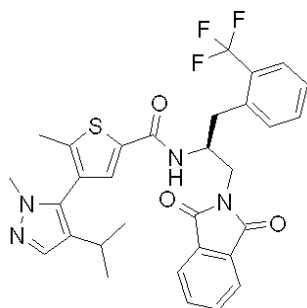
溶液を、シールしたチューブ中 70℃で 1 時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、H₂O-DCM 間で分配した。水相を約 pH 4 に調節し、ついで、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボン酸 (148 mg、0.49 mmol、79% 収率) を白色泡沫体として得た：LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺。

【0495】

d) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド

10

【化329】



20

5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボン酸 (137 mg、0.52 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (200 mg、0.52 mmol) [調製6において調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.60 mmol) の DCM 中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (267 mg、0.572 mmol) を一度に加えた。溶液を 25℃で 12 時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 30-70% EtOAc) により精製して、N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド (211 mg、0.334 mmol、64.2% 収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 595 (M+H)⁺。

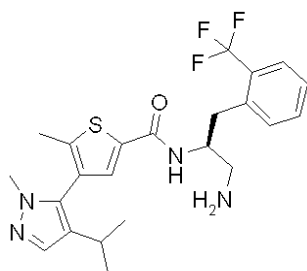
30

【0496】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド

【化330】

40



N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-

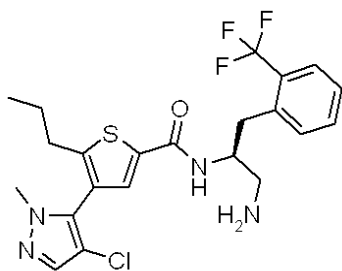
50

メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド (211mg、0.36mmol) のテトラヒドロフラン (2.4ml) およびメタノール (2.4ml) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.11mL、3.55mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5%MeOH (1%NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl (1ml) をMeOH (2ml) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩 (108mg、0.20mmol、57%収率) を黄色固体として得た：LCMS (ES) m/z = 465 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (d, J=8.59Hz, 1H) 8.07 (br. s., 3H) 7.74 (s, 1H) 7.65-7.68 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.46-7.49 (m, 1H) 7.39-7.46 (m, 2H) 4.47 (br. s., 1H) 3.57 (s, 3H) 2.99-3.05 (m, 4H) 2.49-2.52 (m, 1H) 2.25 (s, 3H) 1.07-1.14 (m, 6H)。

【0497】

実施例112

【化331】

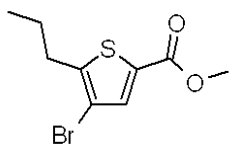


N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0498】

a) 4-ブロモ-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化332】

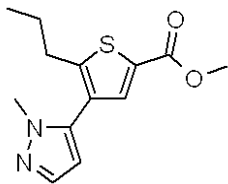


4-ブロモ-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸 (5.0g、20.07mmol) のメタノール (100ml) 中溶液に、硫酸 (5.35mL、100mmol) を加えた。得られた溶液を50℃で36時間攪拌した。H₂O (50mL) を加え、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションを飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、4-ブロモ-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸メチル (5.1g、18.61mmol、93%収率) を黄色油として得、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS (ES) m/e 262, 264 (M, M+2)⁺。

【0499】

b) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 3 3 3】

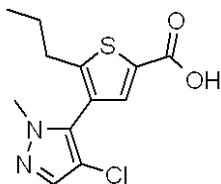


4-ブロモ-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.0 g、3.80 mmol)、炭酸カリウム (2.63 g、19.00 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.949 g、4.56 mmol) [調製7に従って調製した] およびビス(トリ-*n*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.097 g、0.19 mmol) を、シールしたチューブ中で合し、80℃で1時間攪拌した。ついで、反応物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中10-50% EtOAc)により精製して、4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.07 g、3.76 mmol、99%収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺。

【0500】

c) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸

【化 3 3 4】



4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸メチル (356 mg、1.35 mmol) およびN-クロロスクシニミド (180 mg、1.35 mmol) のテトラヒドロフラン (6.7 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。6N水酸化ナトリウム (2.2 mL、13.47 mmol) を一度に加え、溶液をさらに12時間攪拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相のpHを約4に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸 (357 mg、1.25 mmol、93%収率) を黄色油として得、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS (ES) m/e 271, 273 (M, M+2)⁺。

【0501】

d) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド

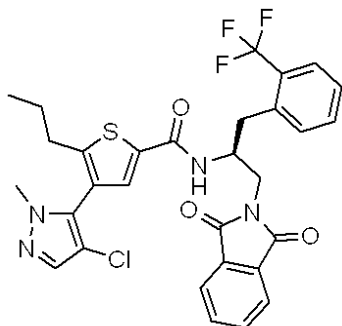
10

20

30

40

【化 3 3 5】

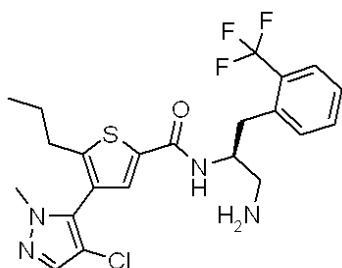


4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸 (148 mg、0.52 mmol)、2- { (2S) -2-アミノ-3- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (200 mg、0.52 mmol) [調製6に従って調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.60 mmol) のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (267 mg、0.57 mmol) を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc) により精製して、4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- ((1S) -2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド (245 mg、0.39 mmol、75%収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 615, 617 (M, M+2) +。

【0502】

e) N- ((1S) -2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド

【化 3 3 6】



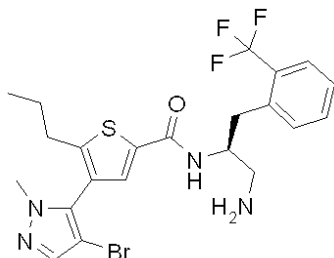
4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- ((1S) -2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド (245 mg、0.40 mmol) のテトラヒドロフラン (2.4 mL) およびメタノール (2.4 mL) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.12 mL、3.98 mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl (1 mL) をMeOH (2 mL) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N- ((1S) -2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩 (178 mg、0.32 mmol、80%収率) を黄色固体として得た：LCMS (ES) m/z = 485, 487 (M, M+2) +, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

) δ ppm 8.96 (br. s., 1H) 8.13 (br. s., 3H) 7.93 (s, 1H) 7.66–7.73 (m, 2H) 7.62 (br. s., 1H) 7.55 (t, $J=7.45$ Hz, 1H) 7.42 (t, $J=7.45$ Hz, 1H) 4.48 (br. s., 1H) 3.71 (s, 3H) 2.99–3.08 (m, 4H) 2.63 (t, $J=7.20$ Hz, 2H) 1.53–1.57 (m, 2H) 0.83 (t, $J=7.33$ Hz, 3H)。

【0503】

実施例 113

【化337】



10

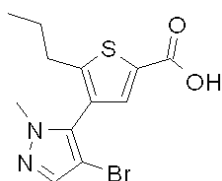
N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxamideの調製

20

【0504】

a) 4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxylic acid

【化338】



30

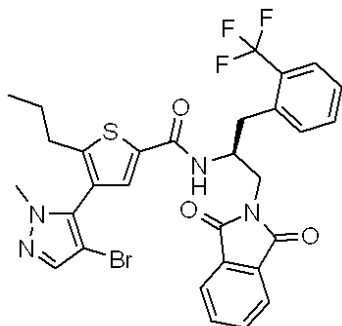
4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxylic acid methyl (714 mg, 2.70 mmol) [実施例 112において調製した] および N-ブロモスクシニミド (481 mg, 2.70 mmol) のテトラヒドロフラン (12 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃で1時間攪拌した。反応混合物を分割し、半分の溶液を6N水酸化ナトリウム (2.251 mL, 13.51 mmol) で処理した。反応混合物を、シールしたチューブ中 70℃で12時間攪拌し、H₂O–DCM間で分配した。水相のpHを約4に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxylic acid (445 mg, 1.35 mmol, 50%収率) を得、直接用いた: LCMS (ES) m/e 329, 331 (M, M+2)⁺。

40

【0505】

b) 4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-propyl-2-thiophenecarboxamide

【化 3 3 9】

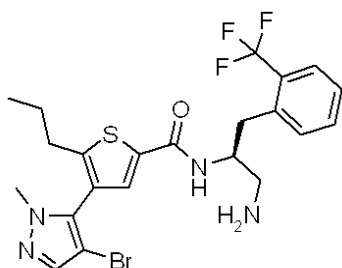


4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸(171mg、0.52mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(200mg、0.52mmol)[調製6に従って調製した]およびジイソプロピルエチルアミン(0.45mL、2.60mmol)のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(267mg、0.57mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc)により精製して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1S)-2-((1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド(251mg、0.37mmol、72%収率)を黄色油として得た：LCMS(ES)m/e 659, 661(M, M+2)⁺。

【0506】

c) N-(1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド

【化 3 4 0】



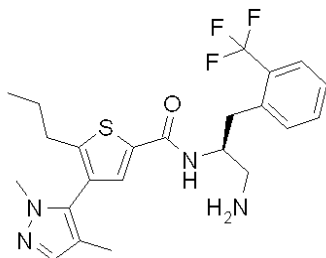
4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(1S)-2-((1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド(251mg、0.38mmol)のテトラヒドロフラン(2.4mL)およびメタノール(2.4mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.12mL、3.81mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中5% MeOH(1% NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキササン中4MのHCl(1mL)をMeOH(2mL)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-(1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(178mg、0.30mmol、78%収率)を黄色固体として得た：LCMS(ES)m/z = 529, 531(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

) δ ppm 8.94 (d, $J=8.84$ Hz, 1H) 8.10 (br. s., 3H) 7.87 (d, $J=1.77$ Hz, 1H) 7.65–7.72 (m, 2H) 7.58 (dd, $J=14.78, 7.71$ Hz, 2H) 7.43 (t, $J=7.45$ Hz, 1H) 4.48 (br. s., 1H) 3.71 (s, 3H) 2.99–3.08 (m, 4H) 2.58–2.66 (m, 2H) 1.53 (ddd, $J=13.89, 6.82, 6.57$ Hz, 2H) 0.83 (dd, $J=7.33, 2.02$ Hz, 3H)。

【0507】

実施例 114

【化341】



10

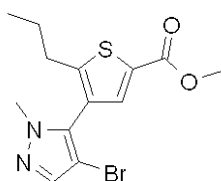
N-((1S)-2-amino-1-({[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-4-(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxamideの調製

20

【0508】

a) 4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxylic acid methyl

【化342】



30

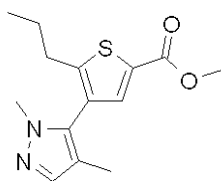
4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxylic acid methyl (714 mg, 2.70 mmol) および N-ブロモスクシニミド (481 mg, 2.70 mmol) のテトラヒドロフラン (12 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を分割し、半分を H₂O–DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxylic acid methyl (464 mg, 1.35 mmol, 50% 収率) を橙色油として得、直接用いた：LCMS (ES) m/e 343, 345 (M, M+2)⁺。

【0509】

b) 4-(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxylic acid methyl

40

【化343】



4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-propyl-2-thiophenecarboxylic acid methyl (242 mg, 0.71 mmol)、PdCl₂ (dppf

50

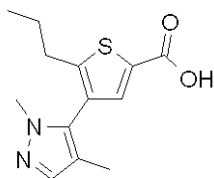
) (52 mg、0.07 mmol)、炭酸カリウム (487 mg、3.53 mmol) およびトリメチルボロキシシ (0.20 mL、1.41 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中110℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10-50% EtOAc) により精製して、4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸メチル (184 mg、0.60 mmol、84%収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/z = 279 (M+H)⁺。

【0510】

10

c) 4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピルチオフェン-2-カルボン酸

【化344】



4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸メチル (0.184 g、0.66 mmol) の6N水酸化ナトリウム (2.2 mL、13.22 mmol) およびテトラヒドロフラン (6.6 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸 (180 mg、0.66 mmol、100%収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺。

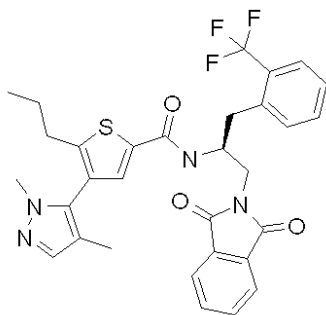
20

【0511】

d) 4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル}-5-プロピルチオフェン-2-カルボキサミド

30

【化345】



40

4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-プロピル-2-チオフェンカルボン酸 (180 mg、0.68 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (262 mg、0.68 mmol) [調製6において調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.59 mL、3.40 mmol) のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (350 mg、0.75 mmol) を一度に加えた。溶液を、25℃で2時間攪拌し、ついで、シ

50

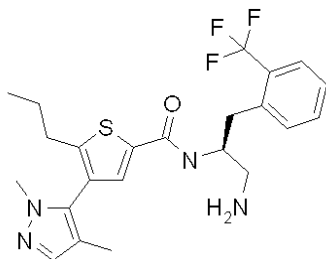
リカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc）により精製して、4-（1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド（243mg、0.41mmol、60%収率）を黄色油として得た：LCMS（ES）m/e 595（M+H）⁺。

【0512】

e) N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔2-（トリフルオロメチル）ベンジル〕エチル〕-4-（1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-プロピルチオフェン-2-カルボキサミド

10

【化346】



4-（1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミド（243mg、0.41mmol）のテトラヒドロフラン（2ml）およびメタノール（2ml）中溶液に、25℃で、ヒドラジン（0.13ml、4.09mmol）を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー（DCM中5% MeOH（1% NH₄OH））により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl（1ml）をMeOH（2ml）中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-（（1S）-2-アミノ-1-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-プロピル-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩（172mg、0.30mmol、74%収率）を黄色固体として得た：LCMS（ES）m/z = 465（M+H）⁺, ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm 8.80（br. s., 1H）8.08（br. s., 3H）7.78（s, 1H）7.69（d, J=7.58 Hz, 1H）7.50-7.55（m, 2H）7.43（t, J=7.71 Hz, 1H）7.37（s, 1H）4.49（d, J=10.36 Hz, 1H）3.61（s, 3H）2.99-3.06（m, 4H）2.54-2.59（m, 2H）1.87（s, 3H）1.48-1.55（m, 2H）0.81（t, J=7.33 Hz, 3H）。

20

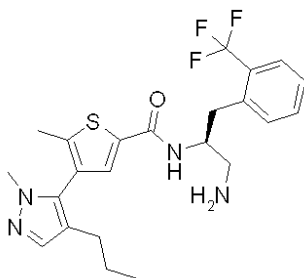
30

【0513】

実施例115

【化347】

40



N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔2-（トリフルオロメチル）ベンジル〕エチル〕-5-メチル-4-（1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル）チオフ

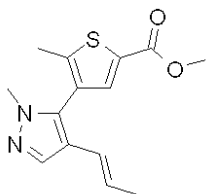
50

エン-2-カルボキサミドの調製

【0514】

a) 5-メチル-4- {1-メチル-4- [(1E)-prop-1-en-1-イル] -1H-ピラゾール-5-イル} チオフェン-2-カルボン酸メチル

【化348】



10

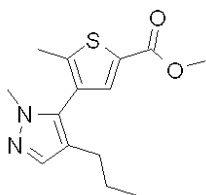
4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (320 mg, 1.015 mmol) [実施例99において調製した]、炭酸カリウム (702 mg, 5.08 mmol)、ビス(トリートブチルホスフィン) パラジウム (0) (25.9 mg, 0.05 mmol) および (1Z)-1-プロパン-1-イルボロン酸 (87 mg, 1.01 mmol) の1, 4-ジオキサン (5.3 ml) および水 (1.3 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中80℃で12時間撹拌した。反応物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10-50% EtOAc) により精製して、5-メチル-4- {1-メチル-4- [(1Z)-1-プロパン-1-イル] -1H-ピラゾール-5-イル} -2-チオフェンカルボン酸メチル (243 mg, 0.88 mmol, 87% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/z = 277 (M+H)⁺。

20

【0515】

b) 5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化349】



30

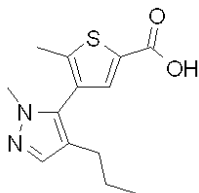
5-メチル-4- {1-メチル-4- [(1Z)-1-プロパン-1-イル] -1H-ピラゾール-5-イル} -2-チオフェンカルボン酸メチル (243 mg, 0.88 mmol) のメタノール (6.8 ml) 中溶液に、Pd(OH)₂ (49 mg, 0.35 mmol) を加えた。反応混合物を1 atm (バルーン) で1時間水素化した。ついで、溶液をN₂でパージし、セライトにより濾過しおよび濃縮して、5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (217 mg, 0.69 mmol, 78% 収率) を透明油として得、さらに精製することなく用いた: LCMS (ES) m/e 279 (M+H)⁺。

40

【0516】

c) 5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化 3 5 0】

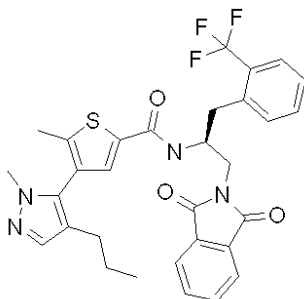


5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキシレート (217 mg、0.78 mmol) の 6 N 水酸化ナトリウム (2.60 mL、15.59 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.4 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中 70 °C で 1 時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM 間で分配した。水相を約 pH 4 に調節し、ついで、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (242 mg、0.78 mmol、100% 収率) を白色泡沫体として得た：LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺。

【0 5 1 7】

d) N-(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 3 5 1】

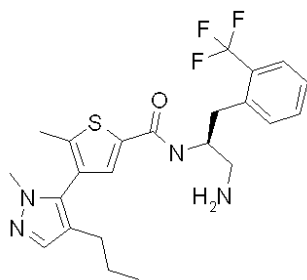


5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (206 mg、0.78 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (300 mg、0.78 mmol) [調製 6 に従って調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.68 mL、3.90 mmol) の DCM 中溶液に、25 °C で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (400 mg、0.86 mmol) を一度に加えた。溶液を 25 °C で 12 時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 30-70% EtOAc) により精製して、N-(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (283 mg、0.46 mmol、60% 収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 595 (M+H)⁺。

【0 5 1 8】

e) N-(1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 3 5 2】

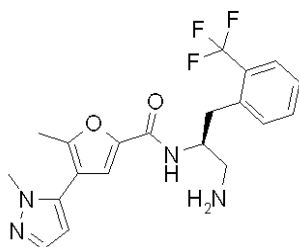


N-((1S)-2-((1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (283mg、0.48mmol) のテトラヒドロフラン (2.4ml) およびメタノール (2.4ml) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.15mL、4.76mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5%MeOH (1%NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl (1ml) をMeOH (2ml) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩 (186mg、0.35mmol、73%収率) を黄色固体として得た：LCMS (ES) m/z = 465 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81 (br. s., 1H) 8.13 (br. s., 3H) 7.79 (s, 1H) 7.68 (d, J=7.58Hz, 1H) 7.59 (d, J=7.07Hz, 1H) 7.42-7.51 (m, 1H) 7.38-7.45 (m, 2H) 4.47 (br. s., 1H) 3.61 (d, J=2.78Hz, 3H) 2.99-3.08 (m, 4H) 2.25 (s, 3H) 2.11-2.21 (m, 2H) 1.41-1.48 (m, 2H) 0.83 (br. s., 3H)。

【0519】

実施例 116

【化 3 5 3】

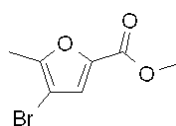


N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

【0520】

a) 4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル

【化 3 5 4】



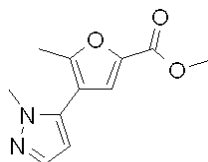
5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (1.5g、10.70mmol) およびアルミニウムトリクロライド (2.14g、16.06mmol) のクロロホルム (21m

1) 中溶液に、0℃で、臭素(0.77mL、14.99mmol)を加えた。得られた溶液を、0℃で攪拌し、室温に12時間にわたって加温した。この反応を複数のバッチ(1.5gおよび1g)で行い、バッチを合し、氷に注ぎ、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0.5-10%EtOAc)により精製して、標題化合物(2.1g、54%)を白色固体として得た; LCMS(ES)m/z=219, 221(M, M+2)⁺。

【0521】

b) 5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

【化355】

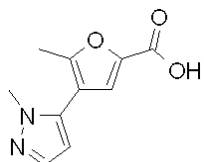


4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル(2.1g、9.59mmol)、炭酸カリウム(6.63g、47.9mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(2.19g、10.55mmol)[調製7に従って調製した]およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.24g、0.48mmol)の1,4-ジオキサン(40ml)および水(8ml)中溶液を、シールしたチューブ中80℃で1時間攪拌した。1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(2.19g、10.55mmol)およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.245g、0.48mmol)を加え、反応物をさらに1時間攪拌し、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中10-40%EtOAc)により精製して、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル(1.7g、7.72mmol、81%収率)を黄色油として得た: LCMS(ES)m/e 221(M+H)⁺。

【0522】

c) 5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸

【化356】



5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル(200mg、0.91mmol)の6N水酸化ナトリウム(2.3mL、13.62mmol)およびテトラヒドロフラン(4.5ml)中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸(130mg、0.57mmol、63%収率)を黄色油として得た: LCMS(ES)m/e 207(M+H)⁺。

【0523】

d) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインド

10

20

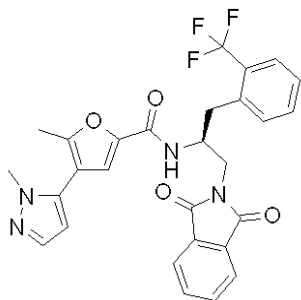
30

40

50

ール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化357】



10

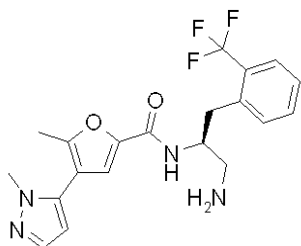
5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸 (130mg, 0.63mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (243mg, 0.63mmol) [調製6において調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.55mL, 3.15mmol) のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (324mg, 0.69mmol) を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc) により精製して、N-((1S)-2-((1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-fran-carboxamide (190mg, 0.23mmol, 37%収率) を透明油として得た: LCMS (ES) m/z 537 (M+H)⁺。

20

【0524】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化358】



30

N-((1S)-2-((1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-fran-carboxamide (190mg, 0.35mmol) 中のテトラヒドロフラン (1.5mL) およびメタノール (1.5mL) の溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.11mL, 3.54mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキササン中4MのHCl (1mL) をMeOH (2mL) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドのHCl塩 (71mg, 0.15mmol, 42%収率) を黄色固体として得た: LCMS (ES) m/z 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (d, J=9.60Hz, 1H)

40

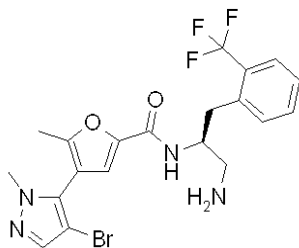
50

8.04 (br. s., 3H) 7.70 (d, $J=7.83$ Hz, 1H) 7.53–7.59 (m, 2H) 7.49 (d, $J=1.77$ Hz, 1H) 7.38–7.45 (m, 2H) 6.33 (br. s., 1H) 4.52 (br. s., 1H) 3.80 (s, 3H) 2.98–3.09 (m, 4H) 2.38 (s, 3H)。

【0525】

実施例 117

【化359】



10

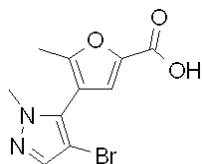
N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-fran-carboxamideの調製

【0526】

a) 4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-fran-carboxylic acid

20

【化360】



5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-fran-carboxylic acid methyl (600 mg, 2.72 mmol) [実施例 116において調製した] および n-ブロモスクシニミド (485 mg, 2.72 mmol) のテトラヒドロフラン (13.6 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃で1時間撹拌した。反応混合物を分割し、溶液の半分を 6N 水酸化ナトリウム (4.54 mL, 27.2 mmol) で処理し、シールしたチューブ中 70℃で4時間撹拌した。溶液を H₂O–DCM 間で分配し、水相の pH を約 4 に調節し、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-fran-carboxylic acid (369 mg, 1.29 mmol, 48% 収率) を橙色油として得、直接用いた：LCMS (ES) m/e 285, 287 (M, M+2)⁺。

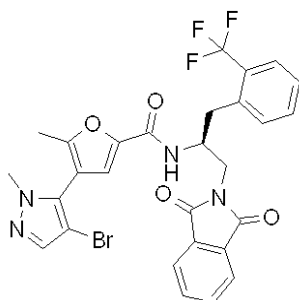
30

【0527】

b) 4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-methyl-2-fran-carboxamide

40

【化361】



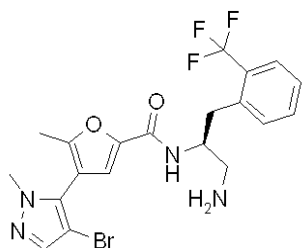
50

4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-フランカルボン酸 (200mg、0.70mmol)、2- { (2S) -2-アミノ-3- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (270mg、0.70mmol) [調製6に従って調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.61mL、3.51mmol) のDCM中溶液に、25℃で、ブロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (361mg、0.77mmol) を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc) により精製して、4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- ((1S) -2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -5-メチル-2-フランカルボキサミド (232mg、0.32mmol、46%収率) を透明油として得た：LCMS (ES) m/z 615, 617 (M+H)⁺。

【0528】

c) N- ((1S) -2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-フランカルボキサミド

【化362】

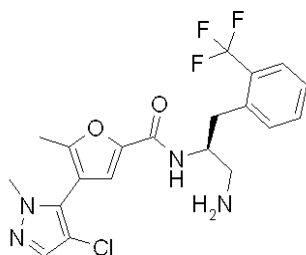


4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- ((1S) -2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -5-メチル-2-フランカルボキサミド (232mg、0.38mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) およびメタノール (2ml) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.12mL、3.77mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl (1ml) をMeOH (2ml) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N- ((1S) -2-アミノ-1- { [2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メチル-2-フランカルボキサミドのHCl塩 (106mg、0.19mmol、50%収率) を黄色固体として得た：LCMS (ES) m/z 485, 487 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (d, J=9.60Hz, 1H) 7.99 (br. s., 3H) 7.68 (s, 2H) 7.71 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.59 (d, J=7.33Hz, 1H) 7.44-7.56 (m, 1H) 7.25-7.33 (m, 1H) 4.50-4.57 (m, 1H) 3.74 (s, 3H) 2.99-3.07 (m, 4H) 2.32 (s, 3H)。

【0529】

実施例118

【化 3 6 3】



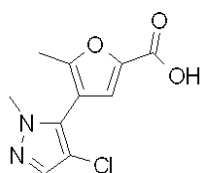
N-((1S)-2-アミノ-1-{{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミドの調製

10

【0 5 3 0】

a) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸

【化 3 6 4】



20

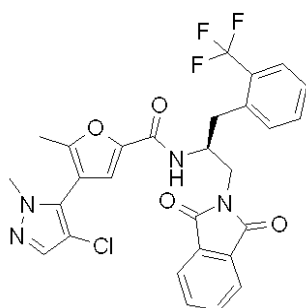
5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル(300mg、1.36mmol)およびN-クロロスクシニミド(182mg、1.36mmol)のテトラヒドロフラン(6.7ml)中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。6N水酸化ナトリウム(3.4mL、20.4mmol)を一度に加え、溶液をさらに12時間攪拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相のpHを約4に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸(275mg、1.14mmol、84%収率)を橙色油として得、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS(ES)m/e 241, 243 (M, M+2)⁺。

30

【0 5 3 1】

b) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド

【化 3 6 5】



40

4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸(200mg、0.83mmol)、2-{{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(320mg、0.83mmol)[調製6に従って調製した]およびジイソプロピルエチルアミン(0.72mL、4.16mmol)のDCM中溶液に、25

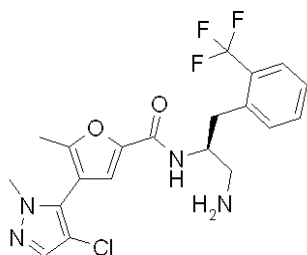
50

℃で、ブロモートリシューピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（427 mg、0.91 mmol）を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン中30–70% EtOAc）により精製して、4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-5-メチル-2-フランカルボキサミド（246 mg、0.40 mmol、49%収率）を透明油として得た：LCMS（ES）m/z 571, 573（M, M+2）⁺。

【0532】

c) N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-フランカルボキサミド

【化366】

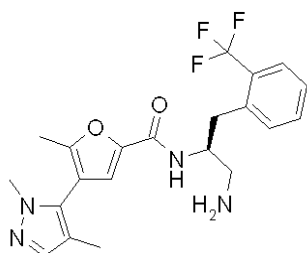


4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-5-メチル-2-フランカルボキサミド（246 mg、0.43 mmol）のテトラヒドロフラン（2.1 ml）およびメタノール（2.1 ml）中溶液に、25℃で、ヒドラジン（135 μl、4.31 mmol）を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー（DCM中5% MeOH（1% NH₄OH））により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキササン中4MのHCl（1 ml）をMeOH（2 ml）中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-フランカルボキサミドのHCl塩（125 mg、0.24 mmol、56%収率）を黄色固体として得た：LCMS（ES）m/z = 441, 443（M, M+2）⁺, ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 8.63（d, J = 9.09 Hz, 1H）8.04（br. s., 3H）7.65–7.72（m, 2H）7.59（d, J = 7.33 Hz, 1H）7.57（br. s., 1H）7.39–7.47（m, 1H）7.29–7.37（m, 1H）4.54（br. s., 1H）3.73（s, 3H）2.98–3.09（m, 4H）2.33（s, 3H）。

【0533】

実施例119

【化367】

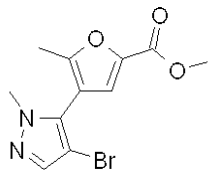


N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-フランカルボキサミドの調製

【0534】

a) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル

【化368】

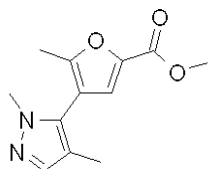


5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (600 mg、2.72 mmol) [実施例116において調製した] およびN-ブロモスクシニミド (485 mg、2.72 mmol) のテトラヒドロフラン (13 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。反応混合物を分割し、半分の溶液をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中5-15% EtOAc) により精製して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (130 mg、0.41 mmol、15%収率) を橙色油として得た：LCMS (ES) m/e 299, 301 (M, M+2)⁺。

【0535】

b) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル

【化369】

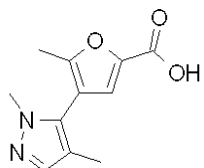


4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (130 mg、0.43 mmol)、炭酸カリウム (300 mg、2.17 mmol)、PdCl₂(dppf) (15.9 mg、0.02 mmol) およびトリメチルボロキシシン (0.12 mL、0.87 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中110℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10-50% EtOAc) により精製して、4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (60 mg、0.26 mmol、59%収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/z = 235 (M+H)⁺。

【0536】

c) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸

【化370】



4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (60 mg、0.26 mmol) の6N水酸化ナトリウム (0.8 mL、5.1 mmol) およびテトラヒドロフラン (2.5 mL) 中溶液を、シールしたチュー

10

20

30

40

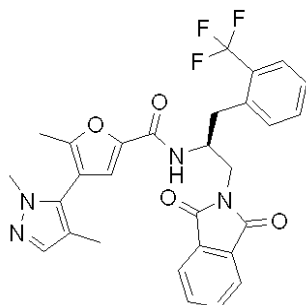
50

ブ中70℃で1時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸(53mg、0.24mmol、94%収率)を白色泡沫体として得た：LCMS(ES)m/e 221(M+H)⁺。

【0537】

d) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド

【化371】

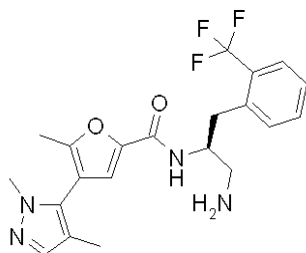


4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸(53mg、0.24mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(93mg、0.24mmol)[調製6に従って調製した]およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.21mL、1.20mmol)のジクロロメタン(2.4mL)中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(124mg、0.26mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中30-70%EtOAc)により精製して、4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド(113mg、0.21mmol、85%収率)を白色泡沫体として得た：LCMS(ES)m/e 551(M+H)⁺。

【0538】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド

【化372】



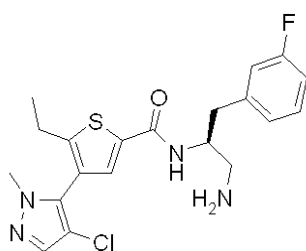
4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド(113mg、0.21mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(1mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(64μL、2.05mmol)を滴下

した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー（DCM中5%MeOH（1%NH₄OH））により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl（1ml）をMeOH（2ml）中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-フランカルボキサミドのHCl塩（32mg、0.06mmol、32%収率）を黄色固体として得た：LCMS（ES）m/z=421（M+H）⁺，¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δppm 8.60（d，J=9.09Hz，1H）8.05（br. s.，3H）7.70（d，J=7.58Hz，1H）7.54-7.61（m，2H）7.40-7.47（m，1H）7.35（s，1H）7.27（s，1H）4.54（br. s.，1H）3.65（s，3H）2.98-3.07（m，4H）2.26（s，3H）1.90（s，3H）。

【0539】

実施例120

【化373】



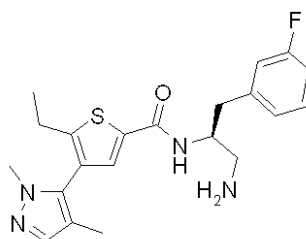
N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

2-〔（2S）-2-アミノ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオンの代わりに2-〔（2S）-2-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（155mg、0.46mmol）〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は実施例100の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した：LCMS（ES）m/z=421，423（M，M+2）⁺，¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δppm 8.76（br. s.，1H）8.06（br. s.，3H）7.85（s，1H）7.69（s，1H）7.28-7.36（m，1H）7.12（d，J=7.07Hz，2H）7.03（dd，J=17.05，2.15Hz，1H）4.36（br. s.，1H）3.69（s，3H）2.93-3.02（m，4H）2.67（q，J=7.33Hz，2H）1.16（t，J=7.45Hz，3H）。

【0540】

実施例121

【化374】



N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-4-（1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド

2-〔（2S）-2-アミノ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕

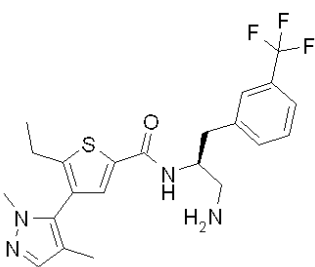
}-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (241mg、0.72mmol) [調製6の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例110の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LCMS (ESI) m/z = 401 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (br. s., 1H) 8.11 (br. s., 3H) 7.79 (s, 1H) 7.37 (s, 1H) 7.28-7.36 (m, 1H) 7.12 (d, J=6.82Hz, 2H) 7.03 (td, J=8.65, 1.64Hz, 1H) 4.41-4.43 (m, 1H, 隠れている) 3.60 (br. s., 3H) 2.99-3.02 (m, 4H) 2.60 (q, J=7.33Hz, 2H) 1.86 (s, 3H) 1.13 (t, J=7.45Hz, 3H)。

10

【0541】

実施例122

【化375】



20

N-((1S)-2-アミノ-1-{{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

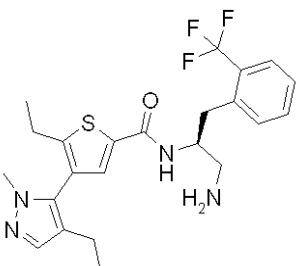
2-{{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンの代わりに2-{{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオン (277mg、0.72mmol) [調製6の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例110の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LCMS (ESI) m/z = 451 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70 (br. s., 1H) 8.06 (br. s., 3H) 7.68-7.75 (m, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.50-7.56 (m, 3H) 7.37 (s, 1H) 4.36 (d, J=8.84Hz, 1H) 3.58 (br. s., 3H) 2.98-3.02 (m, 4H) 2.55-2.61 (m, 2H) 1.86 (s, 3H) 1.12 (t, J=7.58Hz, 3H)。

30

【0542】

実施例123

【化376】



40

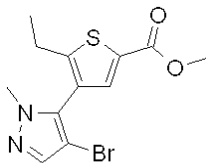
N-((1S)-2-アミノ-1-{{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-((4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

50

【0543】

a) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化377】

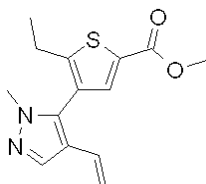


5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (1 g, 3.99 mmol) [実施例98において調製した] およびN-ブロモスクシニミド (0.711 g, 3.99 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10-50% EtOAc) により精製して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.2 g, 3.54 mmol, 89%収率) を橙色油として得た: LCMS (ES) m/z 329, 331 (M, M+2)⁺。

【0544】

b) 4-(4-エテニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化378】

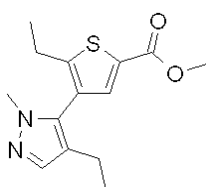


4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (300 mg, 0.911 mmol)、炭酸カリウム (630 mg, 4.56 mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (23.29 mg, 0.05 mmol) および2, 4, 6-トリビニルシクロブロキサン-ピリジン複合体 (110 mg, 0.45 mmol) の1, 4-ジオキサン (5 ml) および水 (1 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中80℃2時間攪拌した。反応物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10-50% EtOAc) により精製して、4-(4-エテニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (187 mg, 0.66 mmol, 73%収率) を透明油として得た: LCMS (ES) m/z = 277 (M+H)⁺を得た。

【0545】

c) 5-エチル-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化379】



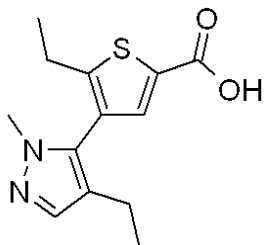
4-(4-エテニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-

チオフェンカルボン酸メチル（187mg、0.68mmol）のメタノール（2.5ml）中溶液に、Pd-C（7.20mg、0.07mmol）を加えた。反応混合物を1atm（バルーン）で1時間水素化した。溶液をN₂でパージし、セライトにより濾過しおよび濃縮して、5-エチル-4-（4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸メチル（187mg、0.64mmol、95%収率）を透明油として得、さらに精製することなく用いた：LCMS（ES）m/e 279（M+H）⁺。

【0546】

d) 5-エチル-4-（4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸

【化380】

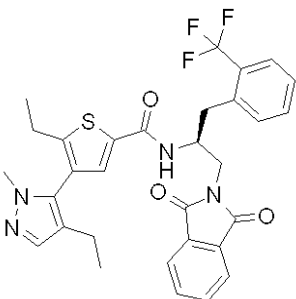


5-エチル-4-（4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸メチル（181mg、0.65mmol）の6N水酸化ナトリウム（2.16mL、13.0mmol）およびテトラヒドロフラン（5.4ml）中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間撹拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、5-エチル-4-（4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸（175mg、0.65mmol、100%収率）を白色泡沫体として得た：LCMS（ES）m/e 265（M+H）⁺。

【0547】

e) N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル）エチル-5-エチル-4-（4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

【化381】



5-エチル-4-（4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸（175mg、0.66mmol）、2-〔（2S）-2-アミノ-3-〔2-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（255mg、0.66mmol）〔方法6に従って調製した〕およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.58mL、3.31mmol）のジクロロメタン（4.6ml）中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（340mg、0.73mmol）を一度に加えた。溶液を25℃で1時間撹拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン中30-70%EtOAc）により精製して、N-（（1S）-2-（1,

10

20

30

40

50

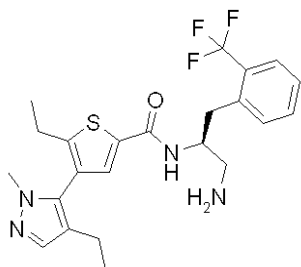
3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(232mg、0.38mmol、57%収率)を透明油として得た: LCMS (ES) m/z 595 (M+H)⁺。

【0548】

f) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化382】

10



N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(232mg、0.39mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)およびメタノール(2mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(122μl、3.90mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填しカラムクロマトグラフィー(DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサ中4MのHCl(1ml)をMeOH(2ml)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドのHCl塩(176mg、0.38mmol、97%収率)を黄色固体として得た: LCMS (ES) m/z = 529, 531 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (br. s., 1H) 7.97 (br. s., 3H) 7.65-7.73 (m, 3H) 7.57 (d, J=5.05Hz, 2H) 7.59 (br. s., 1H) 7.44 (br. s., 1H) 4.48 (br. s., 1H) 3.69 (s, 3H) 2.98-3.12 (m, 4H) 1.24 (dd, J=6.82, 2.27Hz, 3H) 1.16 (dd, J=6.82, 2.53Hz, 3H)。

20

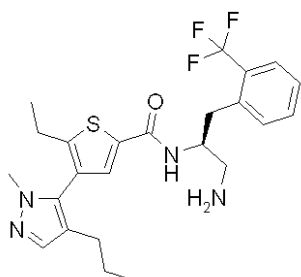
30

【0549】

実施例124

【化383】

40



N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-4-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

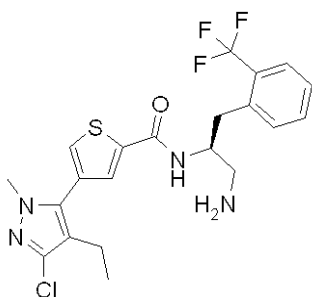
50

2, 4, 6-トリビニルシクロブロキサン-ピリジン複合体の代わりに (1Z)-1-プロパン-1-イルボロン酸 (78 mg、0.91 mmol) を用いること以外は実施例 123 に従って 標題化合物を黄色固体として調製した: LCMS (ES) $m/z = 479$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63 (s, 1H) 8.01 (br. s., 3H) 7.67 (s, 2H) 7.56 (d, J = 5.05 Hz, 2H) 7.38–7.46 (m, 2H) 4.42–4.47 (m, 1H) 3.59 (s, 3H) 2.98–3.02 (m, 4H) 2.66–2.71 (m, 2H) 1.40–1.47 (m, 2H) 1.13 (t, J = 7.52 Hz, 3H) 0.83 (t, J = 7.26 Hz, 3H)。

【0550】

実施例 125

【化384】

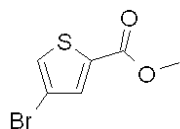


N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0551】

a) 4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化385】

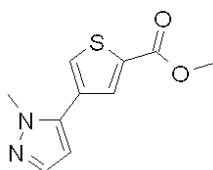


4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸 (25 g、121 mmol) のメタノール (241 mL) 中溶液に、硫酸 (32 mL、604 mmol) を加えた。得られた溶液を 50 °C で 4 日間攪拌した。溶液を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸メチル (26 g、118 mmol、97% 収率) を得、これをさらに精製することなく直接用いた、LCMS (ES) $m/e = 222$ ($M+H$)⁺。

【0552】

b) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化386】



4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸メチル (2.5 g、11.31 mmol)、炭酸カリウム (7.81 g、56.5 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.59 g、12.44 mmol) [調製7に従って調製した] およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.289 g、0.56 mmol) の1,4-ジオキサ

10

20

30

40

50

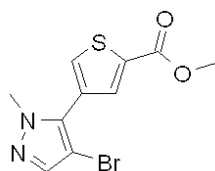
(47 ml) および水 (9 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 80 °C で 1 時間攪拌した。1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.59 g、12.44 mmol) およびビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.289 g、0.56 mmol) を加え、反応物をさらに 1 時間攪拌した。混合物を H₂O-DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10-40% EtOAc) により精製して、4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (2.5 g、11.25 mmol、99% 収率) を黄色固体として得た: LCMS (ES) m/z 223 (M+H)⁺。

10

【0553】

c) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化387】



4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (2.5 g、11.25 mmol) および *n*-ブロモスクシニミド (2.002 g、11.25 mmol) のテトラヒドロフラン (56.2 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10-50% EtOAc) により精製して、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (2.7 g、8.97 mmol、80% 収率) を黄色固体として得た: LCMS (ES) m/z 301, 303 (M, M+2)⁺。

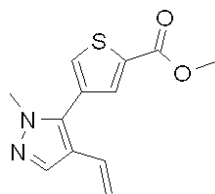
20

【0554】

d) 4-(4-エテニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

30

【化388】



4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (300 mg、0.91 mmol)、炭酸カリウム (630 mg、4.56 mmol)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (23 mg、0.05 mmol) および 2, 4, 6-トリビニルシクロブロキサン-ピリジン複合体 (110 mg、0.46 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5 ml) および水 (1 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 80 °C で 2 時間攪拌した。反応物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10-50% EtOAc) により精製して、4-(4-エテニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (187 mg、0.66 mmol、73% 収率) を透明油として得た: LCMS (ES) m/z = 277 (M+H)⁺。

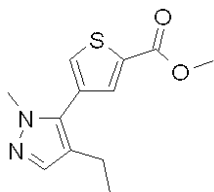
40

【0555】

50

e) 4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化389】

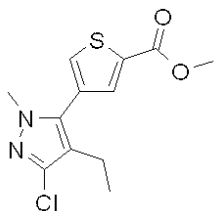


4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (187 mg, 0.68 mmol) のメタノール (2.5 ml) 中溶液に、Pd-C (7.20 mg, 0.07 mmol) を加えた。反応混合物を、1 atm (バルーン) で1時間水素化した。溶液をN₂でパージし、セライトにより濾過しおよび濃縮して、5-エチル-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (187 mg, 0.64 mmol, 95% 収率) を透明油として得、さらに精製することなく用いた: LCMS (ES) m/e 279 (M+H)⁺。

【0556】

f) 4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化390】

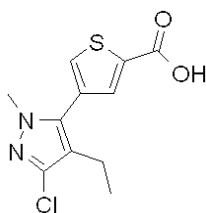


4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (202 mg, 0.81 mmol) および NCS (108 mg, 0.81 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中100°Cで1時間撹拌した。さらに、NCS (108 mg, 0.81 mmol) を加え、溶液を1時間撹拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中2-30% EtOAc) により精製して、4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (135 mg, 0.45 mmol, 56% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 285 (M+H)⁺。

【0557】

g) 4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化391】



4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (135 mg, 0.47 mmol) の6N水酸化ナトリウム (1.6 mL, 9.48 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.4 ml) 中溶液を、シ

10

20

30

40

50

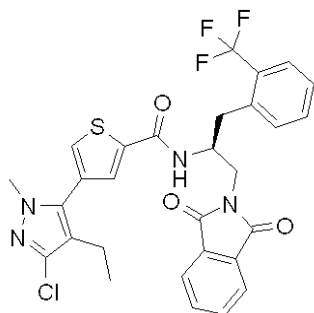
ールしたチューブ中70℃で12時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(120mg、0.41mmol、87%収率)を白色泡沫体として得た：LCMS(ES)m/e 270, 272 (M, M+2)⁺。

【0558】

h) 4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

10

【化392】



20

4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(120mg、0.44mmol)、2-{ (2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン(171mg、0.44mmol) [調製6に従って調製した] およびn, n-ジイソプロピルエチルアミン(0.39mL、2.22mmol)のジクロロメタン(4.6mL)中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(228mg、0.49mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc)により精製して、4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル)-2-チオフェンカルボキサミド(190mg、0.30mmol、68%収率)を白色固体として得た：LCMS(ES)m/e 601, 603 (M, M+2)⁺。

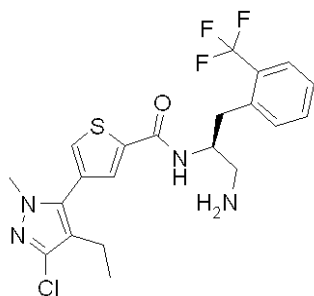
30

【0559】

i) N-((1S)-2-アミノ-1-{ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル)-4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化393】

40



4-(3-クロロ-4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イ

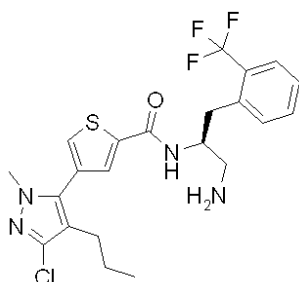
50

ル) - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (190mg、0.32mmol) のテトラヒドロフラン (1.58ml) およびメタノール (1.58ml) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.08mL、2.53mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5%MeOH (1%NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のエーテル (2ml) 中4MのHClをDCM (2ml) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換して、N - ((1S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - エチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミドのHCl塩 (145mg、0.26mmol、83%収率) を黄色固体として得た：LCMS (ES) m/z = 471, 473 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (br. s., 1H) 7.87-7.99 (m, 6H) 7.69 (d, J=7.71Hz, 1H) 7.57 (d, J=7.83Hz, 1H) 7.40-7.44 (m, 1H) 4.43-4.48 (m, 1H) 3.74 (s, 3H) 2.99-3.06 (m, 4H) 2.40 (d, J=7.58Hz, 2H) 1.04 (t, J=7.58Hz, 3H)。

【0560】

実施例126

【化394】



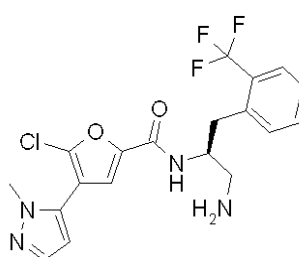
N - ((1S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 4 - (3 - クロロ - 1 - メチル - 4 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミドの調製

2, 4, 6 - トリビニルシクロブロキサノ - ピリジン複合体の代わりに (1Z) - 1 - プロパン - 1 - イルボロン酸 (125mg、1.46mmol) を用いること以外は実施例125に従って標題化合物を黄色固体として調製した：LCMS (ES) m/z = 485, 487 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (d, J=9.09Hz, 1H) 8.05 (s, 4H) 7.98 (s, 1H) 7.69 (d, J=7.58Hz, 1H) 7.55-7.63 (m, 1H) 7.52 (t, J=7.58Hz, 1H) 7.42 (t, J=7.33Hz, 1H) 4.49 (d, J=4.29Hz, 1H) 3.74 (s, 3H) 2.98-3.09 (m, 4H) 2.37 (q, J=7.07Hz, 2H) 1.37-1.45 (m, 2H) 0.80 (t, J=7.33Hz, 3H)。

【0561】

実施例127

【化395】



10

20

30

40

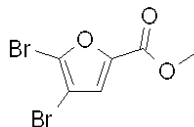
50

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

【0562】

a) 4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル

【化396】



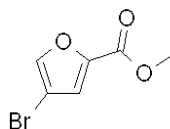
10

4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸 (25 g、93 mmol) のメタノール (185 ml) 中溶液に、硫酸 (24.7 mL、463 mmol) を加えた。得られた溶液を 50℃ で 12 時間攪拌した。溶液を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル (23.67 g、83 mmol、90% 収率) を得、これをさらに精製することなく直接用いた: LCMS (ES) m/e 283, 285, 287 (M、M+2, M+4)⁺。

【0563】

b) 4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル

【化397】



20

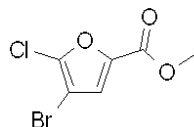
4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル (3.3 g、11.62 mmol) のテトラヒドロフラン (46 ml) 中溶液に、-40℃ で、イソプロピルマグネシウムクロライド (6.97 mL、13.95 mmol) を加えた。1 時間後、水 (11 ml) を加え、溶液を 25℃ に加温した。反応混合物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 3% EtOAc) により精製して、4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル (1.4 g、6.49 mmol、56% 収率) を黄色固体として得た: LCMS (ES) m/e 205, 207 (M、M+2)⁺。

30

【0564】

c) 4-ブロモ-5-クロロ-2-フランカルボン酸メチル

【化398】



4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル (1.4 g、6.83 mmol) および NC S (0.912 g、6.83 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (13.7 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 100℃ で 1 時間攪拌した。1 時間後、溶液を、DCM-H₂O 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 2-10% EtOAc) により精製して、4-ブロモ-5-クロロ-2-フランカルボン酸メチル (1.348 g、5.12 mmol、75% 収率) を白色固体として得た: LCMS (ES) m/e 238, 240, 242 (M、M+2, M+4)⁺。

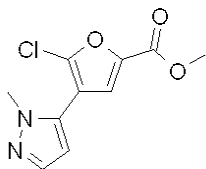
40

【0565】

d) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

50

【化 3 9 9】



4-ブロモ-5-クロロ-2-フランカルボン酸メチル (1.1 g、4.59 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.05 g、5.05 mmol) [調製7に従って調製した]、炭酸カリウム (3.17 g、22.97 mmol) およびビス(トリート-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.117 g、0.23 mmol) の1,4-ジオキサン (19.14 ml) および水 (3.83 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中80℃で1時間撹拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中4-25% EtOAc)により精製して、5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (800 mg、2.53 mmol、55%収率)を黄色油として得た：LCMS m/e ES 240, 242 (M, M+2)⁺。

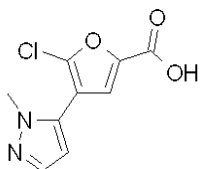
10

【0566】

e) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸

20

【化 4 0 0】



5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (300 mg、1.25 mmol) の6N水酸化ナトリウム (4.16 mL、24.93 mmol) およびテトラヒドロフラン (5.4 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間撹拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸 (267 mg、0.59 mmol、47%収率)を白色泡沫体として得た：LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺。

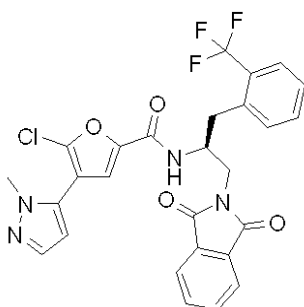
30

【0567】

f) 5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

40

【化 4 0 1】



50

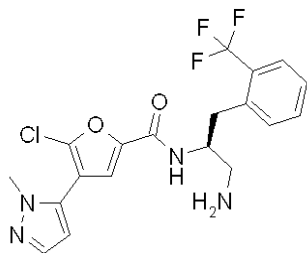
5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸(134mg、0.59mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(228mg、0.59mmol)[調製6に従って調製した]およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.52mL、2.96mmol)のジクロロメタン(4.6mL)中溶液に、25℃で、ブモートリス-ピロリジノー-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(304mg、0.65mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中30-70%EtOAc)により精製して、5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド(202mg、0.33mmol、55.8%収率)を黄色油として得た：LCMS(ES)m/e 557, 559(M, M+2)⁺。

10

【0568】

g) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化402】



20

5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド(202mg、0.36mmol)のテトラヒドロフラン(1.8mL)およびメタノール(1.8mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.08mL、2.54mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中2%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のジエチルエーテル(2mL)中2MのHClをDCM(2mL)の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド中HCl塩(120mg、0.24mmol、66%収率)を黄色固体として得た：LCMS(ES)m/z = 427, 429(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.87(d, J=9.09Hz, 1H) 8.11(br. s., 3H) 7.66-7.73(m, 2H) 7.57(t, J=7.45Hz, 2H) 7.53(d, J=1.52Hz, 1H) 7.44(d, J=6.82Hz, 1H) 6.50(d, J=1.52Hz, 1H) 4.43-4.51(m, 1H) 3.86(s, 3H) 2.99-3.17(m, 4H)。

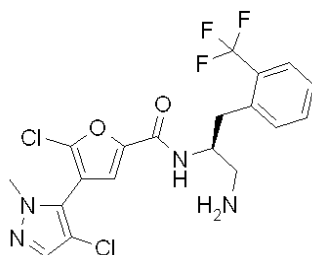
30

40

【0569】

実施例128

【化 4 0 3】



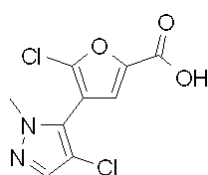
N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

10

【0 5 7 0】

a) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸

【化 4 0 4】



20

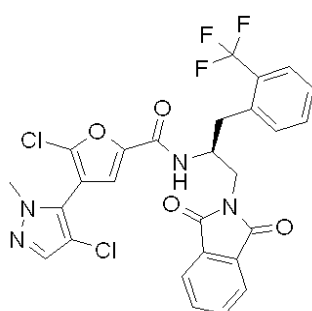
5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル(300mg、1.25mmol) [実施例127に従って調製した] およびn-クロロスクシニミド(166mg、1.25mmol)のテトラヒドロフラン(6ml)中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。6N水酸化ナトリウム(4.1mL、24.94mmol)を一度に加え、溶液を12時間攪拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相のpHを約4に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸(232mg、0.44mmol、36%収率)を黄色油として得、これをさらに精製することなく直接用いた：LCMS(ES)m/e 261, 263 (M、M+)⁺。

30

【0 5 7 1】

b) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)エチル)-2-フランカルボキサミド

【化 4 0 5】



40

5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸(116mg、0.44mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(171mg、0.44mmol) [調製6に従って調製した] およびn, n-ジイソプロピルエチルアミン(0.39mL、2.22mmol)のジクロロメタ

50

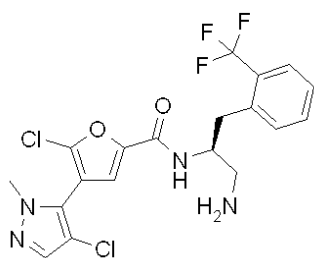
ン (4.6 ml) 中溶液に、25℃で、ブロモートリスーピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (228 mg、0.49 mmol) を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc) により精製して、5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-フランカルボキサミド (116 mg、0.19 mmol、42%収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/e 591, 593 (M, M+2)⁺。

【0572】

10

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化406】



20

5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-フランカルボキサミド (116 mg、0.20 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) およびメタノール (1 ml) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.04 mL、1.37 mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中2% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のエーテル (2 ml) 中2MのHClをDCM (2 ml) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドのHCl塩 (68 mg、0.13 mmol、65%収率) を黄色固体として得た：LCMS (ES) m/z = 461, 463 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (d, J = 9.09 Hz, 1H) 8.03 (br. s., 3H) 7.66-7.73 (m, 2H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.52-7.59 (m, 2H) 7.40-7.48 (m, 1H) 4.5-4.57 (m, 1H) 3.77 (s, 3H) 2.98-3.09 (m, 4H)。

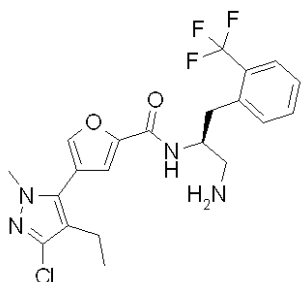
30

【0573】

実施例 129

40

【化407】



N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}

50

} エチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - エチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - フランカルボキサミドの調製

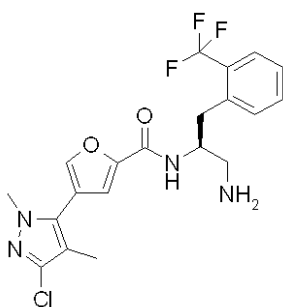
4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4 - ブロモ - 2 - フランカルボン酸メチル (5 g、24.39 mmol) を用いること以外は実施例 125 に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LCMS (ES) m/z = 455, 457 (M, $M+2$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.75 (d, J = 9.09 Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.05 (br. s., 3H) 7.70 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.53 - 7.60 (m, 2H) 7.42 = 0 - 7.43 (m, 2H) 4.50 - 4.55 (m, 1H) 3.74 (s, 3H) 2.99 - 3.08 (m, 4H) 2.39 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 1.03 (t, J = 7.45 Hz, 3H)。

10

【0574】

実施例 130

【化408】



20

N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 4 - (3 - クロロ - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - フランカルボキサミドの調製

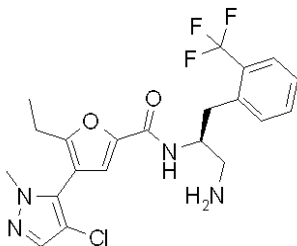
2, 4, 6 - トリビニルシクロブロキサン - ピリジン複合体およびメチル 4 - ブロモ - 2 - フランの代わりにトリメチルボロキシン (0.78 mL、5.61 mmol) を、4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4 - ブロモ - 2 - フランカルボン酸メチル (5 g、24.39 mmol) を用いること以外は実施例 125 に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LCMS (ES) m/z = 441, 443 (M, $M+2$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (d, J = 9.35 Hz, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.01 (br. s., 3H) 7.70 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.55 (t, J = 6.06 Hz, 2H) 7.40 - 7.47 (m, 2H) 4.50 - 4.57 (m, 1H) 3.78 (s, 3H) 2.99 - 3.08 (m, 4H) 1.98 (s, 3H)。

30

【0575】

実施例 131

【化409】



40

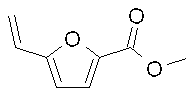
N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - エチル - 2 - フランカルボキサミドの調製

【0576】

a) 5 - エチル - 2 - フランカルボン酸メチル

50

【化 4 1 0】



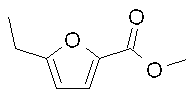
5-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル (2.5 g、12.19 mmol)、炭酸カリウム (8.43 g、61.0 mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.312 g、0.61 mmol) および 2, 4, 6-トリビニルシクロプロキサン-ピリジン複合体 (1.47 g、6.10 mmol) の 1, 4-ジオキサン (50 ml) および水 (10 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 80 °C 2 時間攪拌した。反応物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10-50 % EtOAc) により精製して、5-エチル-2-フランカルボン酸メチル (1.3 g、7.09 mmol、58 % 収率) を黄色油として得た：LCMS (ES) m/z = 153 (M+H)⁺。

10

【0 5 7 7】

b) 5-エチル-2-フランカルボン酸メチル

【化 4 1 1】



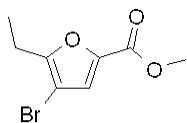
5-エチル-2-フランカルボン酸メチル (1.3 g、8.54 mmol) のメタノール (15 ml) 中溶液に、PdOH₂ (0.240 g、1.71 mmol) を加えた。反応混合物を、1 atm (バルーン) で 1 時間水素化した。溶液を N₂ でパージし、セライトにより濾過しおよび濃縮して、5-エチル-2-フランカルボン酸メチル (1.2 g、7.16 mmol、84 % 収率) を透明油として得、さらに精製することなく用いた：LCMS (ES) m/e 155 (M+H)⁺。

20

【0 5 7 8】

c) 4-ブロモ-5-エチル-2-フランカルボン酸メチル

【化 4 1 2】



5-エチル-2-フランカルボン酸メチル (1.2 g、7.78 mmol) および三塩化アルミニウム (1.56 g、11.68 mmol) のクロロホルム (15 ml) 中溶液に、25 °C で、臭素 (0.56 mL、10.90 mmol) を加えた。得られた溶液を、シールしたチューブ中 70 °C で 2 時間攪拌し、溶液を冷却し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 5 % EtOAc) により精製して、4-ブロモ-5-エチル-2-フランカルボン酸メチル (1.1 g、3.26 mmol、41.8 % 収率) を白色固体として得た；LCMS (ES) m/z = 233, 235 (M, M+2)⁺。

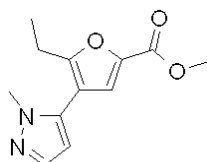
30

40

【0 5 7 9】

d) 5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

【化 4 1 3】



4-ブロモ-5-エチル-2-フランカルボン酸メチル (1.1 g、4.72 mmol)

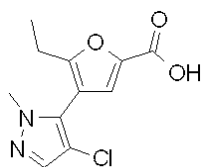
50

)、炭酸カリウム (3.26 g、23.60 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.178 g、5.66 mmol) [調製7に従って調製した] およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.121 g、0.24 mmol) を、シールしたチューブ中で合し、80℃1時間撹拌した。LCMSは4:1 pdt/smを示した。さらに、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.178 g、5.66 mmol) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.121 g、0.24 mmol) を加え、溶液をさらに2時間撹拌し、LCMSにより生成物への変換がほぼ完了していることが示された。ついで、反応物をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中10-50% EtOAc)により精製して、5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (950 mg、3.37 mmol、71.3%収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 235 (M+H)⁺。

【0580】

e) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-フランカルボン酸

【化414】

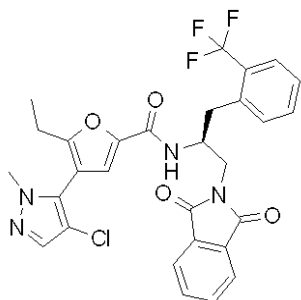


5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (950 mg、4.06 mmol) およびN-クロロスクシニミド (542 mg、4.06 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間撹拌した。6N水酸化ナトリウム (13.5 mL、81 mmol) を一度に加え、溶液をさらに1時間撹拌した。反応混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相のpHを約4に調節し、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-フランカルボン酸 (683 mg、2.55 mmol、62.8%収率) を黄色油として得、これをさらに精製することなく直接用いた: LCMS (ES) m/e 254, 256 (M, M+2)⁺。

【0581】

f) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキサソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-フランカルボキサミド

【化415】



4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-フランカルボン酸 (145 mg、0.57 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-

10

20

30

40

50

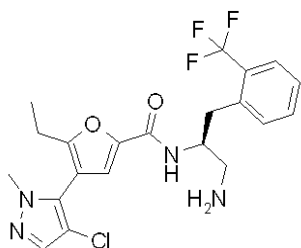
[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(219mg、0.57mmol)[調製6に従って調製した]およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50mL、2.85mmol)のジクロロメタン(4.6mL)中溶液に、25℃で、ブモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(292mg、0.63mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で1時間攪拌し、ついで、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中30-70%EtOAc)により精製して、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-フランカルボキサミド(250mg、0.41mmol、71%収率)を白色固体として得た：LCMS(ES)m/z 585, 587(M, M+2)⁺。

10

【0582】

g) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-フランカルボキサミド

【化416】



20

4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-2-フランカルボキサミド(250mg、0.43mmol)のテトラヒドロフラン(1.8mL)およびメタノール(1.8mL)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.13mL、4.27mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中2%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のエーテル(2mL)中2MのHClをDCM(2mL)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-フランカルボキサミドのHCl塩(166mg、0.30mmol、70%収率)を黄色固体として得た：LCMS(ES)m/z = 455, 457(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(br. s., 1H) 8.06(br. s., 3H) 7.67(s, 1H) 7.70(d, J=7.83Hz, 1H) 7.59(d, J=4.29Hz, 2H) 7.44(d, J=4.04Hz, 1H) 7.31(d, J=5.81Hz, 1H) 4.50-4.57(m, 1H) 3.72(s, 3H) 2.99-3.12(m, 4H) 2.63(q, J=7.33Hz, 2H) 1.21(t, J=7.45Hz, 3H)。

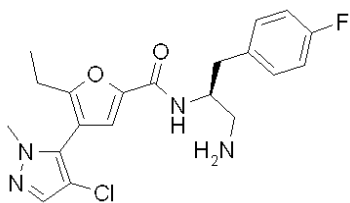
30

40

【0583】

実施例132

【化 4 1 7】



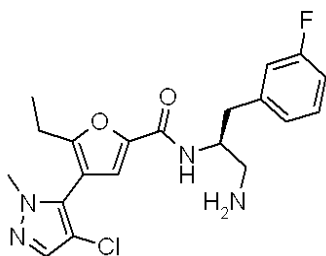
N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-ethyl-2-furan]carbamateの調製

2-{(2S)-2-amino-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(170mg、0.57mmol)〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は実施例131に従って標題化合物を黄色固体として調製した：LCMS(ES)m/z=405, 407(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56(d, J=8.59Hz, 1H) 8.09(br. s., 3H) 7.67(s, 1H) 7.33(s, 1H) 7.31(dd, J=8.34, 5.81Hz, 2H) 7.12(t, J=8.72Hz, 2H) 4.36-4.39(m, 1H) 3.71(s, 3H) 2.91-3.03(m, 4H) 2.62(q, J=7.58Hz, 2H) 1.20(t, J=7.45Hz, 3H)。

【0584】

実施例133

【化 4 1 8】



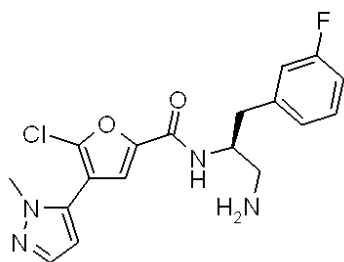
N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-ethyl-2-furan]carbamateの調製

2-{(2S)-2-amino-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(170mg、0.57mmol)〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は実施例131に従って標題化合物を黄色固体として調製した：LCMS(ES)m/z=405, 407(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62(d, J=8.59Hz, 1H) 8.13(br. s., 3H) 7.67(s, 1H) 7.30-7.37(m, 2H) 7.12(d, J=6.32Hz, 2H) 7.04(t, J=8.59Hz, 1H) 4.40-4.47(m, 1H) 3.71(s, 3H) 2.95-3.09(m, 4H) 2.62(q, J=7.07Hz, 2H) 1.20(t, J=7.33Hz, 3H)。

【0585】

実施例134

【化 4 1 9】



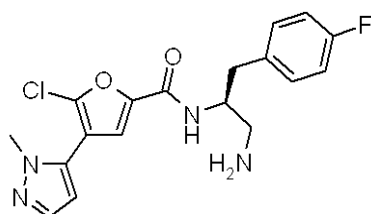
N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-fluorocarbonyl]pyridine の調製

2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-indole-1,3-dione の代わりに 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-dione (295 mg, 0.88 mmol) [調製 6 の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例 127 に従って標題化合物を白色泡沫体として調製した: LCMS (ES) m/z = 377, 379 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.87 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.16 (br. s., 3H) 7.70-7.77 (m, 1H) 7.53 (d, J=1.77 Hz, 1H) 7.32 (t, J=7.20 Hz, 1H) 7.09-7.14 (m, 1H) 7.11 (d, J=6.57 Hz, 2H) 7.04 (t, J=8.59 Hz, 1H) 6.49 (d, J=1.77 Hz, 1H) 4.41-4.44 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 2.95-3.00 (m, 4H)。

【0586】

実施例 135

【化 4 2 0】



N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-fluorocarbonyl]pyridine の調製

2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-indole-1,3-dione の代わりに 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-dione (295 mg, 0.88 mmol) [調製 6 の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例 127 に従って標題化合物を白色泡沫体として調製した: LCMS (ES) m/z = 377, 379 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.11 (br. s., 3H) 7.71 (s, 1H) 7.53 (d, J=1.77 Hz, 1H) 7.29 (dd, J=8.59, 5.56 Hz, 2H) 7.12 (t, J=8.84 Hz, 2H) 6.49 (d, J=1.77 Hz, 1H) 4.32-4.38 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 2.99-3.01 (m, 4H)。

【0587】

実施例 136

10

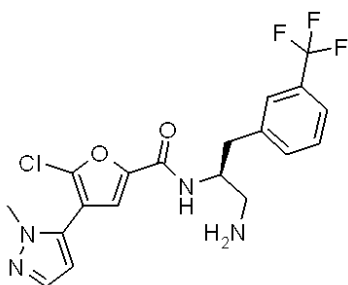
20

30

40

50

【化 4 2 1】



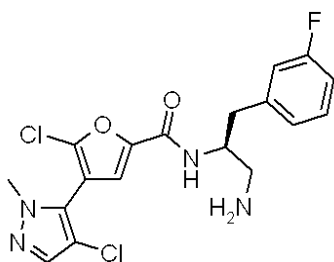
N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-chloro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-fluorocarbonyl amide の調製

2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl]-1H-indole-1,3-dione の代わりに 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl]-1H-indole-1,3-dione (340 mg, 0.88 mmol) [調製 6 の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例 127 に従って標題化合物を白色泡沫体として調製した: LCMS (ES) m/z = 427, 429 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.83 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.11 (br. s., 3H) 7.62-7.69 (m, 2H) 7.51-7.59 (m, 4H) 6.48 (d, J=1.77 Hz, 1H) 4.39-4.44 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 2.97-3.05 (m, 4H)。

【0588】

実施例 137

【化 4 2 2】



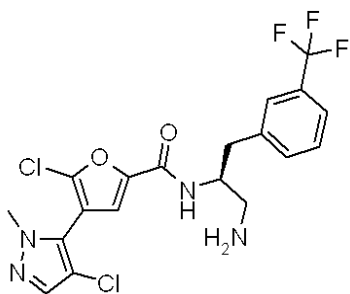
N-[(1S)-2-amino-1-([3-fluorophenyl]methyl)ethyl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-fluorocarbonyl amide の調製

2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl]-1H-indole-1,3-dione の代わりに 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-dione (321 mg, 0.96 mmol) [調製 6 の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例 128 の方法に従って標題化合物を白色泡沫体として調製した: LCMS (ES) m/z = 411, 413 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.77 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.04 (br. s., 3H) 7.72 (s, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.30-7.38 (m, 1H) 7.11 (d, J=7.58 Hz, 2H) 7.05 (t, J=8.59 Hz, 1H) 4.39-4.43 (m, 1H) 3.77 (s, 3H) 2.97-3.03 (m, 4H)。

【0589】

実施例 138

【化 4 2 3】



N-((1S)-2-アミノ-1-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル
エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)
)-2-フランカルボキサミドの調製

10

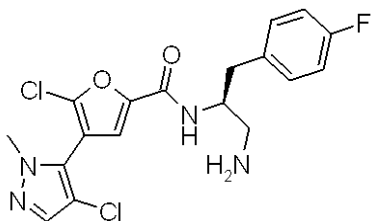
2-〔(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル
}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-〔(2S)-2-ア
ミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール
-1,3(2H)-ジオン(221mg、0.58mmol)〔調製6の方法に従って調
製した〕を用いること以外は実施例128の方法に従って標題化合物を白色泡沫体として
調製した：LCMS(ES)m/z=461, 463(M、M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz,
DMSO-d₆)δppm 8.83(d, J=8.84Hz, 1H)8.10(br. s., 3H)7.72(s, 1H)7.64(s, 1H)7.52-7.
60(m, 4H)4.39-4.41(m, 1H)3.76(s, 3H)2.98-3.05(m, 4H)。

20

【0590】

実施例139

【化 4 2 4】



30

N-〔(1S)-2-アミノ-1-〔(4-フルオロフェニル)メチル〕エチル〕-5
-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フラン
カルボキサミドの調製

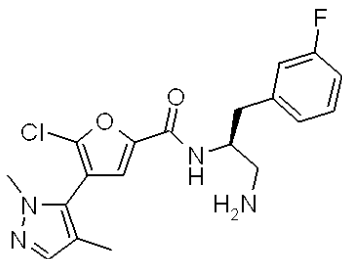
2-〔(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル
}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-〔(2S)-2-ア
ミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル〕-1H-イソインドール-1,3(2H)
)-ジオン(256mg、0.77mmol)〔調製6の方法に従って調製した〕を用い
ること以外は実施例128の方法に従って標題化合物を白色泡沫体として調製した：LC
MS(ES)m/z=411, 413(M、M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz,
DMSO-d₆)δppm 8.78(d, J=8.59Hz, 1H)8.06(br. s., 3H)7.72(s, 1H)7.60(s, 1H)7.30(dd, J=8.59
, 5.56Hz, 2H)7.13(t, J=8.84Hz, 2H)4.35-4.42(m, 1H)3.77(s, 3H)2.99(br. s., 2H)2.86-2.93(m
, 2H)。

40

【0591】

実施例140

【化 4 2 5】



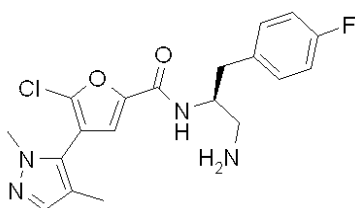
N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.02g、4.59mmol)〔調製17に従って調製した〕を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(132mg、0.39mmol)〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は実施例127の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した：LCMS(ES)m/z=391, 393(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75(d, J=8.84Hz, 1H) 8.04(br. s., 3H) 7.55(s, 1H) 7.37(s, 1H) 7.30-7.36(m, 1H) 7.11-7.15(m, 2H) 7.05-7.10(m, 1H) 4.42(br. s., 1H) 3.70(s, 3H) 2.97(br. s., 2H) 2.92-2.96(m, 2H) 1.94(s, 3H)。

【0592】

実施例141

【化 4 2 6】



N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

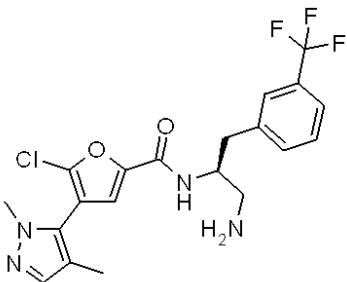
1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(3.06g、13.78mmol)〔調製17に従って調製した〕を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(174mg、0.52mmol)〔調製6の方法に従って調製した〕を用いること以外は実施例127の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した：LCMS(ES)m/z=391, 393(M, M+2)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81(d, J=8.59Hz, 1H) 8.14(br. s., 3H) 7.59(s, 1H) 7.37(s, 1H) 7.30(dd, J=8.59, 5.56Hz, 2H) 7.12

(t, $J = 8.84 \text{ Hz}$, 2H) 4.32–4.38 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) 2.98 (d, $J = 5.81 \text{ Hz}$, 2H) 2.91 (d, $J = 6.32 \text{ Hz}$, 2H) 1.94 (s, 3H)。

【0593】

実施例 142

【化427】



10

N-((1S)-2-amino-1-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-5-chloro-4-((1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-oxo-1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole)carboxamideの調製

1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (3.06 g、13.78 mmol) [調製17に従って調製した]を、2-{{(2S)-2-amino-3-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl]-1H-indol-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-{{(2S)-2-amino-3-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl]-1H-indol-1,3(2H)-ジオン (200 mg、0.52 mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例127の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LCMS (ES) $m/z = 441, 443$ (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.83 (br. s., 1H) 8.15 (br. s., 2H) 7.63 (br. s., 1H) 7.52–7.58 (m, 4H) 7.37 (s, 1H) 4.38–4.42 (m, 1H) 3.68 (s, 3H) 2.97–3.08 (m, 4H) 1.93 (s, 3H)。

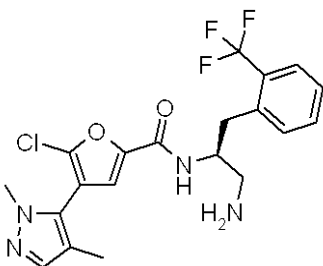
20

30

【0594】

実施例 143

【化428】



40

N-((1S)-2-amino-1-({[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-5-chloro-4-((1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-oxo-1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole)carboxamideの調製

【0595】

1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (3.06 g、13.78 mmol) [調製17に従って調製した]を用いること以外は実施例12

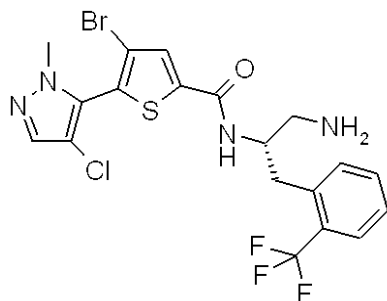
50

7の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した：LCMS (ES) $m/z = 441, 443 (M, M+2)^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.87 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H) 8.11 (br. s., 3H) 7.70 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) 7.52–7.57 (m, 3H) 7.41–7.47 (m, 1H) 7.38 (s, 1H) 4.39–4.43 (m, 1H) 3.71 (s, 3H) 2.98–3.09 (m, 4H) 1.95 (s, 3H)。

【0596】

実施例 144

【化429】

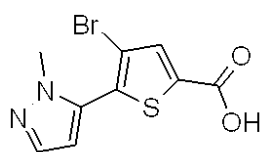


N-((1S)-2-アミノ-1-{{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-ブロモ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0597】

a) 4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化430】

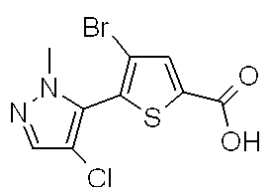


4,5-ジブromo-2-チオフェンカルボン酸 (3.30 g, 11.54 mmol) のジオキサン/ H_2O (4:1, 100 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (5.5 g, 40.0 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (671 mg, 0.58 mmol) および5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (2.66 g, 13.71 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中80℃で12時間攪拌した。反応混合物を H_2O および $CHCl_3$ 間で分配した。水相のpHを6NのHClで約3に調節し、 $CHCl_3$ で数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた (3.3 g、定量)：LC-MS (ES) $m/z = 289 (M+H)^+$ 。

【0598】

b) 4-ブロモ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化431】



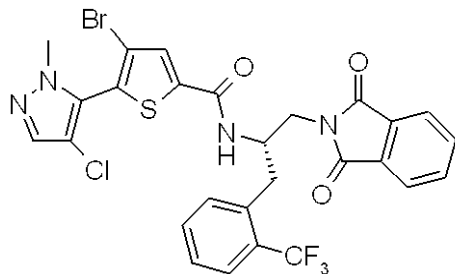
N-クロロスクシニミド (NCS) (299 mg, 2.194 mmol) を、テトラヒドロフラン (THF) (6 mL) 中4-ブロモ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-

5-イル) - 2-チオフエンカルボン酸 (503 mg、1.23 mmol) を含有する 30 mL のシールしたチューブ反応容器に室温で加えた。混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。完了すると、反応混合物 CHCl_3 および H_2O 間で分配し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去して、標題化合物 (0.54 mg、定量) を得、これをさらに精製することなく用いた。LC-MS (ES) $m/z = 321$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0599】

c) 4-ブロモ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化432】



50 mL の丸底フラスコに、4-ブロモ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (224 mg、0.52 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (201 mg、0.52 mmol) [調製6の方法に従って調製した] および PyBroP (295 mg、0.63 mmol) のクロロホルム (4 mL) 中溶液を加えた。DIEA (0.46 mL、2.63 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) により精製して、標題化合物を得た (153 mg、43%) : LC-MS (ES) $m/z = 651$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0600】

d) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-ブロモ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-ブロモ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフエンカルボキサミド (153 mg、0.223 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (2.5 mL) およびメタノール (0.5 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (50 μL 、1.59 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。完了した後、混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) により精製した。

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (68 mg、0.11 mmol、48.7% 収率) : LC-MS (ES) $m/z = 523$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.02-3.14 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.50 (s, 1H) 7.40-7.48 (m, 1H) 7.56-7.64 (m, 2H) 7.71 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 8.14 (s, 3H) 8.21 (s, 1H) 9.24 (d, J = 9.09 Hz, 1H)。

【0601】

実施例 145

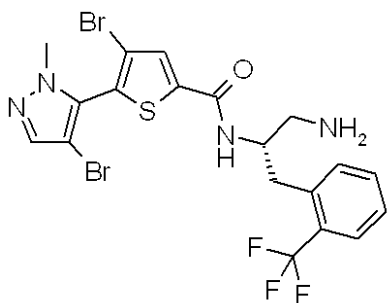
10

20

30

40

【化 4 3 3】



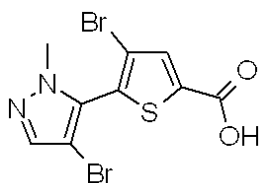
N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-ブロモ-5-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

10

【0602】

a) 4-ブロモ-5-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化 4 3 4】



20

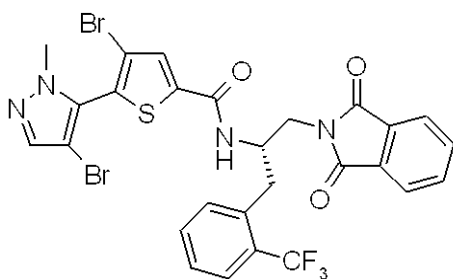
NC Sの代わりにN-ブロモスクシニミド(NBS)(287mg、1.596mmol)を用いること以外は実施例144の方法に従って標題化合物を調製した：LC-MS(ES)m/z=364(M+H)⁺。

【0603】

b) 4-ブロモ-5-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)エチル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化 4 3 5】

30



50mLの丸底フラスコに、4-ブロモ-5-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(238mg、0.52mmol)、2-((2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(209mg、0.54mmol)[調製6の方法に従って調製した]およびPyBroP(293mg、0.63mmol)のクロロホルム(4mL)中溶液を加えた。DIEA(0.46mL、2.62mmol)を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(シリカ)(3:1hex/EtOAc)により精製して、標題化合物を得た(229mg、60%)：LC-MS(ES)m/z=695(M+H)⁺。

40

【0604】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)エチル)-4-ブロモ-5-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

50

イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

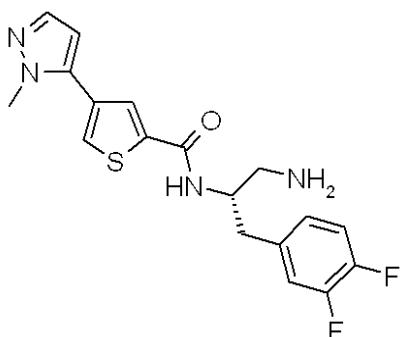
50 mL の丸底フラスコに、4 - ブロモ - 5 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N - ((1 S) - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (229 mg、0.312 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (2.5 mL) およびメタノール (0.5 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (60 μ L、1.91 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90 : 10 : 1 C H C l₃ / MeOH / NH₄OH ; 12 g カラム) により精製した。

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl (500 mL) で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (104 mg、0.15 mmol、49% 収率) : LC-MS (ES) m/z = 567 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.10 (s, 4H) 3.74 (s, 3H) 4.50 (s, 1H) 7.45 (ddd, J = 7.96, 4.17, 4.04 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 4.04 Hz, 2H) 7.71 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.76 (s, 1H) 8.11 (s, 3H) 8.19 (s, 1H) 9.19 (d, J = 8.84 Hz, 1H)。

【0605】

実施例 146

【化 436】

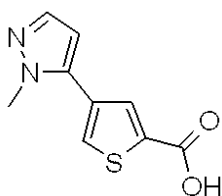


N - { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミドの調製

【0606】

a) 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボン酸

【化 437】



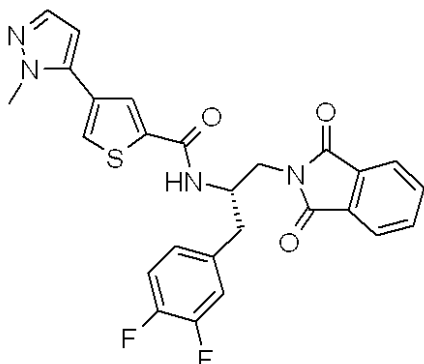
4 - ブロモ - 2 - チオフェンカルボン酸 (3.91 g、18.9 mmol) のジオキサン / H₂O (4 : 1、100 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (21.7 g、66.6 mmol)、テラキストリフェニルホスフィン Pd (0) (1.1 g、0.95 mmol) および 1 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (3.94 g、18.94 mmol) [調製 7 の方法に従って調製した] を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中 85 °C で 12 時間加熱し、H₂O および CHCl₃ 間で分配した。水相の pH を 6 N の HCl で約 3 に調節し、CHCl₃ で数回洗浄した。合した有機フラクションを乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下

で濃縮し、これをさらに精製することなく直接用いた (2.84 g、13.64 mmol、72%) : LC-MS (ES) m/z = 209 (M+H)⁺。

【0607】

b) N- { (1S) - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル } - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミド

【化438】



10

50 mL の丸底フラスコに、4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボン酸 (183 mg、0.88 mmol)、2 - [(2S) - 2-アミノ-3 - (3, 4-ジクロロフェニル) プロピル] - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.3 g、0.85 mmol) [N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2 - (トリフルオロメチル) - L-フェニルアラニンの代わりに N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 3, 4-ジフルオロ-L-フェニルアラニン (2.03 g、6.74 mmol) を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および PyBroP (528 mg、1.13 mmol) のクロロホルム (5 mL) 中溶液を加えた。DIEA (0.77 mL、4.41 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-75% EtOAc/Hex) により精製して標題化合物を得た (149 mg、30%) : LC-MS (ES) m/z = 507 (M+H)⁺。

20

【0608】

c) N- { (1S) - 2-アミノ-1 - [(3, 4-ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミド

30

50 mL の丸底フラスコに、N- { (1S) - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル } - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミド (149 mg、0.265 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (60 μ L、1.91 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

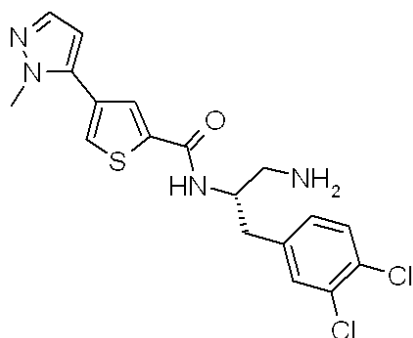
40

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (71 mg、0.15 mmol、57% 収率) : LC-MS (ES) m/z = 377 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.96 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 3.00-3.06 (m, 2H) 3.97 (s, 3H) 4.33-4.42 (m, 1H) 6.48 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.14 (s, 1H) 7.30-7.42 (m, 2H) 7.47 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.99 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 8.22 (s, 3H) 8.35 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 9.09 (d, J = 8.59 Hz, 1H)。

【0609】

50

実施例 147
【化 439】



10

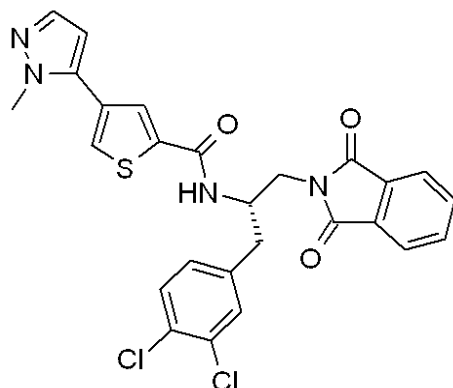
N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]ethyl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

【0610】

a) N-{(1S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]ethyl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

【化 440】

20



30

50 mLの丸底フラスコに、4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid (160 mg, 0.62 mmol) [実施例 146の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-dichlorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dione (0.26 g, 0.67 mmol) [N-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanineの代わりに3,4-dichloro-N-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-L-phenylalanine (2.03 g, 6.07 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および Py Bro p (376 mg, 0.80 mmol) のクロロホルム (4 mL) 中溶液を加えた。DIEA (0.55 mL, 3.15 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-75% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (149 mg, 30%) : LC-MS (ES) m/z = 539 (M+H)⁺。

40

【0611】

b) N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]ethyl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

50 mLの丸底フラスコに、N-{(1S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]ethyl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

50

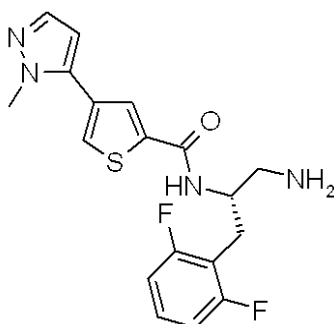
〕エチル} - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミド (211mg, 0.34mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4.5mL) およびメタノール (0.45mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (75μL, 2.390mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。完了した後、混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

中性化合物を MeOH (2mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (83mg, 0.16mmol, 48% 収率) : LC-MS (ES) m/z = 411 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.95-3.07 (m, 4H) 3.97 (s, 3H) 4.32-4.43 (m, 1H) 6.48 (d, J=1.77Hz, 1H) 7.29 (dd, J=8.21, 1.89Hz, 1H) 7.47 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.54 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.60 (d, J=1.77Hz, 1H) 8.00 (d, J=1.26Hz, 1H) 8.22 (s, 3H) 8.35 (d, J=1.01Hz, 1H) 9.11 (d, J=8.59Hz, 1H)。

【0612】

実施例 148

【化441】

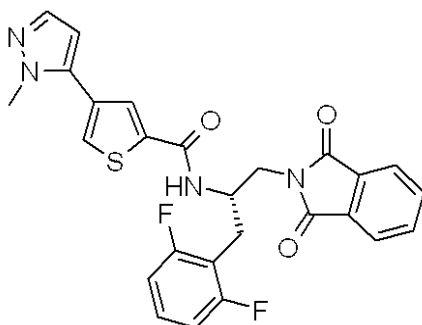


N - { (1S) - 2 - アミノ - 1 - [(2, 6 - ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド
の調製

【0613】

a) N - { (1S) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

【化442】



50mL の丸底フラスコに、4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボン酸 (160mg, 0.62mmol) [実施例 146 の方法に従って調製した]、2 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) プロピル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン (231mg, 0.69mmol) [調製 18 の方法に従って調製した] および PyBrop (353mg, 0.75mmol) のクロロホルム (8mL) 中溶液を加えた。DIEA (0.64mL, 3.66m

mol)を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25-75% EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(149mg、0.21mmol、30%)：LC-MS(ES) $m/z = 507$ (M+H)⁺。

【0614】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

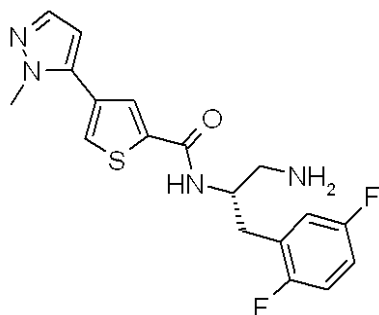
50mLの丸底フラスコに、N-{(1S)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(168mg、0.32mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(3.6mL)およびメタノール(0.4mL)中溶液を加えた。ヒドラジン(70μL、2.23mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

中性化合物をMeOH(2mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(101mg、0.214mmol、68%)：LC-MS(ES) $m/z = 377$ (M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.92-3.03(m, 3H) 3.17(m, 1H) 3.97(s, 3H) 4.46(m, 1H) 6.47(d, J=1.77Hz, 1H) 7.05(t, J=7.83Hz, 2H) 7.27-7.38(m, 1H) 7.47(d, J=1.77Hz, 1H) 7.99(d, J=1.26Hz, 1H) 8.23(d, J=1.26Hz, 4H) 8.92(d, J=8.59Hz, 1H)。

【0615】

実施例149

【化443】

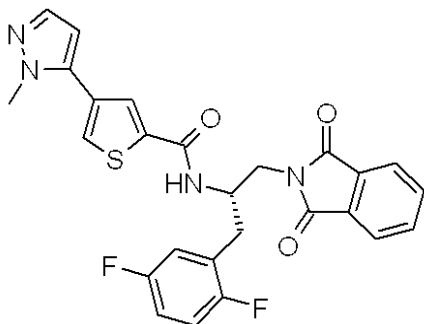


N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0616】

a) N-{(1S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 4 4 4】



50 mL の丸底フラスコに、4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボン酸（257 mg、0.93 mmol）〔実施例 146 の方法に従って調製した〕、2-〔（2S）-2-アミノ-3-（2,5-ジフルオロフェニル）プロピル]-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（476 mg、0.81 mmol）〔2,6-ジフルオロ-L-フェニルアラニンの代わりに2,5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン（3.02 g、15.0 mmol）を用いること以外は調製 18 の方法に従って調製した〕および Py Bro p（535 mg、1.14 mmol）のクロロホルム（15 mL）中溶液を加えた。DIEA（0.808 mL、4.63 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25-75% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（225 mg、34%）：LC-MS（ES）m/z = 507（M+H）⁺。

【0617】

b) N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔（2,5-ジフルオロフェニル）メチル〕エチル〕-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド

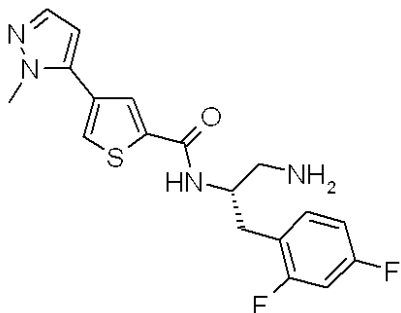
50 mL の丸底フラスコに、N-〔（1S）-2-（2,5-ジフルオロフェニル）-1-〔（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）メチル〕エチル〕-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフェンカルボキサミド（225 mg、0.31 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（3 mL）およびメタノール（0.8 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（60 μL、1.91 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。化合物を、さらに、逆相 HPLC（C18 カラム：H₂O/CH₃CN、95-5%）で精製して TFA 塩を得、これをシリカ（90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）で中和した。

中性化合物を MeOH（2 mL）に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た（90.5 mg、0.19 mmol、63%）：LC-MS（ES）m/z = 377（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 2.95-3.01（m，2H）3.03-3.10（m，2H）3.92-3.98（m，3H）4.41-4.51（m，1H）6.47（d，J = 1.77 Hz，1H）7.05-7.13（m，1H）7.20（td，J = 9.09，4.55 Hz，1H）7.27（ddd，J = 9.09，5.81，3.28 Hz，1H）7.47（d，J = 1.77 Hz，1H）7.99（d，J = 1.52 Hz，1H）8.18（s，3H）8.29（d，J = 1.26 Hz，1H）9.03（d，J = 8.84 Hz，1H）。

【0618】

実施例 150

【化 4 4 5】



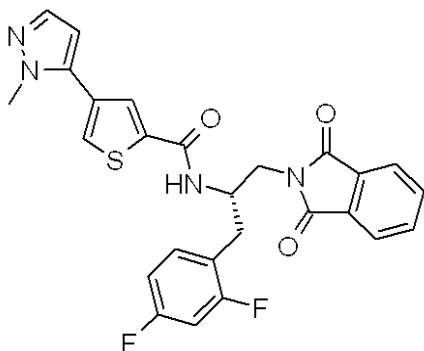
10

N- {(1S)-2-アミノ-1- [(2, 4-ジフルオロフェニル) メチル] エチル} - 4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド
の調製

【0619】

a) N- {(1S)-2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル} - 4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド

【化 4 4 6】



20

50 mL の丸底フラスコに、4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボン酸 (222 mg、0.80 mmol) [実施例 146 の方法に従って調製した]、2- [(2S)-2-アミノ-3- (2, 4-ジフルオロフェニル) プロピル] - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (331 mg、0.78 mmol) [2, 6-ジフルオロ-L-フェニルアラニンの代わりに 2, 5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン (1.0 g、4.97 mmol) を用いること以外は調製 18 の方法に従って調製した] および Py Bro p (448 mg、0.96 mmol) のクロロホルム (10 mL) 中溶液を加えた。DIEA (700 μ L、4.01 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-75% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (249 mg、0.36 mmol、46%) : LC-MS (ES) m/z = 507 (M+H)⁺。

30

【0620】

40

b) N- {(1S)-2-アミノ-1- [(2, 4-ジフルオロフェニル) メチル] エチル} - 4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、N- {(1S)-2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル} - 4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド (249 mg、0.36 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (5 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (80 μ L、2.55 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した

50

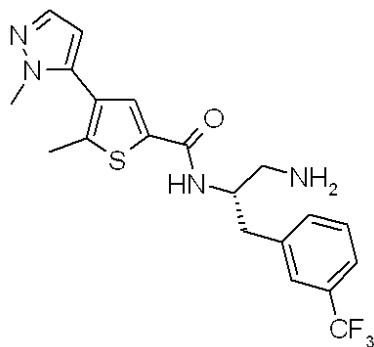
。化合物をさらに逆相HPLC（C18カラム：H₂O／CH₃CN、95－5％）で精製してTFA塩を得、これをシリカ（90：10：1CHCl₃／MeOH／NH₄OH）により中和した。

中性化合物をMeOH（2mL）に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た（81mg、0.18mmol、50％）：LC-MS（ES）m/z = 377（M+H）⁺，¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ ppm 2.88－2.98（m，2H）2.98－3.09（m，2H）3.93－3.98（m，3H）4.38－4.47（m，1H）6.47（d，J = 1.77Hz，1H）7.00（td，J = 8.46，2.27Hz，1H）7.19（td，J = 9.85，2.53Hz，1H）7.38－7.45（m，1H）7.47（d，J = 1.77Hz，1H）7.99（d，J = 1.26Hz，1H）8.18（br. s，3H）8.27（d，J = 1.26Hz，1H）8.99（d，J = 8.59Hz，1H）。

【0621】

実施例151

【化447】

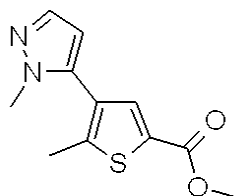


N－（（1S）－2－アミノ－1－{〔3－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル}エチル）－5－メチル－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－2－チオフェンカルボキサミドの調製

【0622】

a) 5－メチル－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－2－チオフェンカルボン酸メチル

【化448】

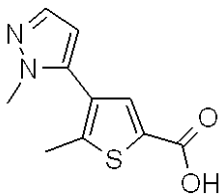


125mLのシールしたフラスコに、4－ブロモ－5－メチル－2－チオフェンカルボン酸メチル（1.56g、6.64mmol）〔調製10の方法に従って調製した〕、1－メチル－5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（1.67g、8.03mmol）〔調製7の方法に従って調製した〕、K₂CO₃（2.76g、19.97mmol）およびPd（PtBu₃）₂（170mg、0.33mmol）の1，4－ジオキサン（27mL）および水（7mL）中溶液を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中85℃で3時間加熱した。室温に冷却し、H₂OおよびCHCl₃間で分配した。有機フラクションを乾燥し（Na₂SO₄）、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（0－15％EtOAc／ヘキサン）により精製した（385mg、1.4mmol、30％）：LC-MS（ES）m/z = 237（M+H）⁺。

【0623】

b) 5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化449】



10

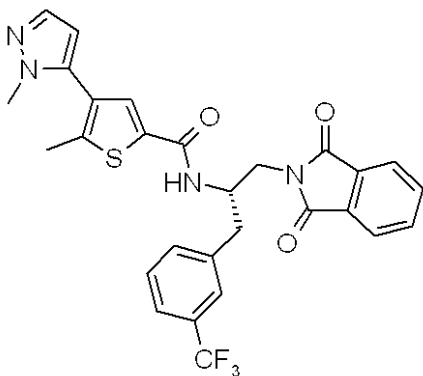
100 mLの丸底フラスコに、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(1.34 g、5.67 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(31 mL)中溶液を加えた。6 NのNaOH(31 mL、186 mmol)を加え、反応混合物を70℃で一晩撹拌した。反応混合物をゆっくりと6 NのHClを加えることにより中和し、CHCl₃およびH₂O間で分配した。層を分離し、有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を除去した。得られた固体をさらに精製することなく用いた(0.71 g、2.81 mmol、96%)：LC-MS(ES)m/z = 223 (M+H)⁺。

【0624】

c) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

20

【化450】



30

50 mLの丸底フラスコに、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(201 mg、0.91 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(301 mg、0.87 mmol)[N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりにN-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-3-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニン(4.98 g、14.95 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した]およびPyBrop(519 mg、1.11 mmol)のクロロホルム(9 mL)中溶液を加えた。DIEA(790 μL、4.52 mmol)を加え、混合物を一晩室温にて撹拌した。反応混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25-70% EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(247 mg、45%)：LC-MS(ES)m/z = 553 (M+H)⁺。

40

【0625】

d) N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メ

50

チル} エチル) - 5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、N - { (1 S) - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 1 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) - 5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (374 mg, 0.64 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (6 mL) およびメタノール (600 μ L) 中溶液を加えた。ヒドラジン (125 μ L, 3.98 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (95 : 5 : 0.5 CHCl₃ / MeOH / NH₄OH) により精製した。

10

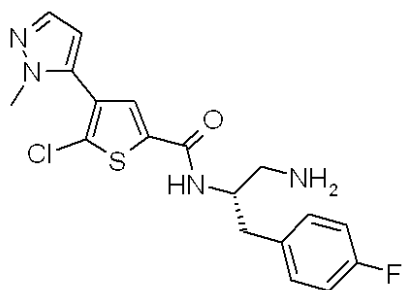
中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (135 mg, 0.27 mmol, 42% 収率) : LC-MS (ES) m/z = 423 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.37 (s, 3H) 2.95 - 3.11 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.32 - 4.42 (m, 1H) 6.34 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.48 - 7.56 (m, 3H) 7.58 - 7.61 (m, 1H) 7.67 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.21 (s, 3H) 8.98 (d, J = 8.59 Hz, 1H)。

【0626】

実施例 152

【化451】

20



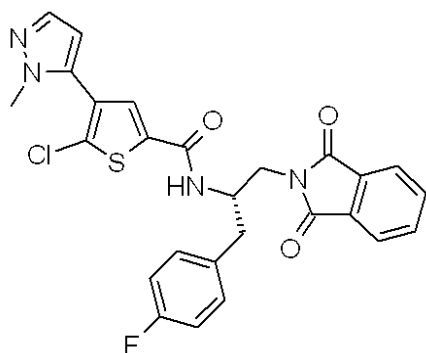
N - { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミドの調製

30

【0627】

a) 5 - クロロ - N - { (1 S) - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

【化452】



40

50 mL の丸底フラスコに、5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボン酸 (201 mg, 0.91 mmol) [実施例 95 の方法に従って調製調製した]、2 - { (2 S) - 2 - アミノ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (301

50

mg、0.87 mmol) [N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} - 2- (トリフルオロメチル) - L-フェニルアラニンの代わりにN- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} - 4-フルオロ-L-フェニルアラニン (4.95 g、17.5 mmol) を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および Py Bro p (519 mg、1.11 mmol) のクロホルム (9 mL) 中溶液を加えた。DIEA (790 μ L、4.52 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (186 mg、32%) : LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺。

【0628】

b) N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 5-クロロ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド

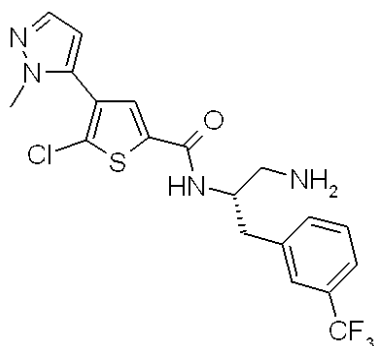
50 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-N- { (1S) - 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド (185 mg、0.34 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (63 μ L、2.0 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

中性化合物をMeOH (2 mL) に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た (101 mg、0.24 mmol、72%) : LC-MS (ES) m/z = 393 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90-3.1 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 4.33 (s, 1H) 6.48 (d, J=1.77 Hz, 1H) 7.10 (t, J=8.84 Hz, 2H) 7.32 (dd, J=8.46, 5.68 Hz, 2H) 7.55 (d, J=2.02 Hz, 1H) 8.19 (s, 3H) 8.23-8.28 (m, 1H) 9.25 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

【0629】

実施例 153

【化453】

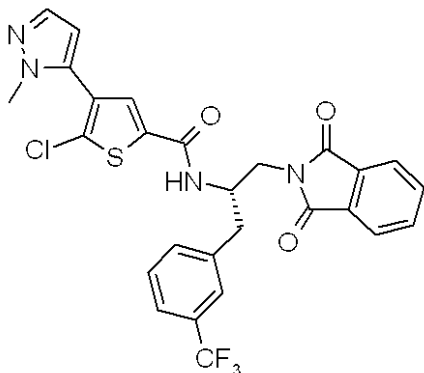


N- ((1S) - 2-アミノ-1- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5-クロロ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0630】

a) 5-クロロ-N- ((1S) - 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド

【化 4 5 4】



10

50 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (226 mg、0.93 mmol) [実施例 95 の方法に従って調製調製した]、2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (519 mg、1.349 mmol) [N- {[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりに N- {[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-フルオロ-L-フェニルアラニン (4.95 g、17.5 mmol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および P
y B r o p (515 mg、1.1 mmol) のクロロホルム (10 mL) 中溶液を加えた。D I E A (820 μ L、4.70 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% E t O A c / H e x) により精製して、標題化合物を得た (379 mg、69%) : L C - M S (E S) m / z = 573 (M + H)⁺。

20

【0631】

b) N-((1S)-2-アミノ-1- {[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1- {[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (378 mg、0.64 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (122 μ L、3.89 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (95:5:0.5 C H C l₃ / M e O H / N H₄ O H) により精製した。

30

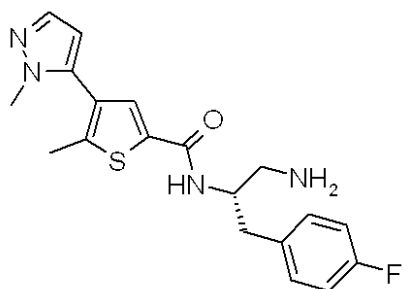
中性化合物を M e O H (2 mL) に溶解し、過剰の E t₂O 中 2 M の H C l で処理し、濃縮して、標題化合物の H C l 塩を得た (222 mg、0.41 mmol、64%) : L C - M S (E S) m / z = 443 (M + H)⁺, ¹H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) δ p p m 3.05 (d, J = 6.82 Hz, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.37 (d, J = 5.05 Hz, 1H) 6.46 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.49 - 7.57 (m, 3H) 7.58 - 7.61 (m, 1H) 7.67 (s, 1H) 8.20 (s, 3H) 8.24 (s, 1H) 9.31 (d, J = 8.84 Hz, 1H)。

40

【0632】

実施例 154

【化 4 5 5】



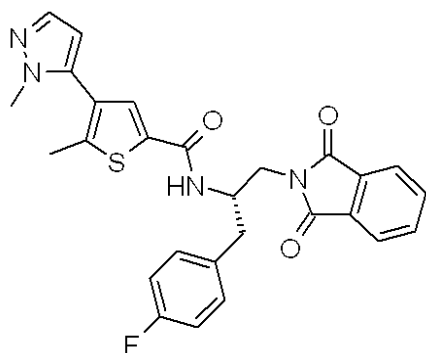
N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5
- メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキ
サミドの調製

10

【0 6 3 3】

a) N- { (1 S) - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインド
ール - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5 - メチル - 4
- (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

【化 4 5 6】



20

50 mL の丸底フラスコに、5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 -
イル) - 2 - チオフェンカルボン酸 (200 mg、0.90 mmol) [実施例 151 の
方法に従って調製した]、2 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル)
プロピル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (288 mg、0.86 m
mol) [N- { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2 - (トリフル
オロメチル) - L - フェニルアラニンの代わりに N- { [(1, 1 - ジメチルエチル) オ
キシ] カルボニル } - 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン (4.95 g、17.5 mm
ol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および Py B r o p (512
mg、1.09 mmol) のクロロホルム (9 mL) 中溶液を加えた。D I E A (790
μL、4.52 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸
収させ、カラムクロマトグラフィー (25 - 70 % E t O A c / H e x) により精製して
、標題化合物を得た (162 mg、32 %) : L C - M S (E S) m / z = 503 (M +
H) ⁺。

30

40

【0 6 3 4】

b) N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル }
- 5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカル
ボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、N- { (1 S) - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒ
ドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エ
チル } - 5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェ
ンカルボキサミド (162 mg、0.29 mmol) のテトラヒドロフラン (T H F) (3
mL) およびメタノール (300 μL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (58 μL、1.
85 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ

50

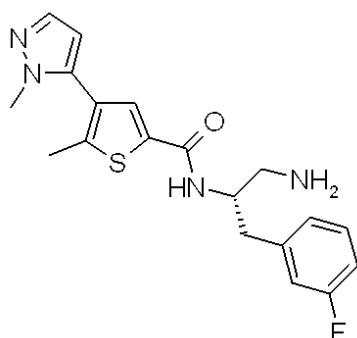
、カラムクロマトグラフィー（90：10：1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。化合物をさらに逆相HPLC（C18カラム：H₂O/CH₃CN、95－5％）により精製してTFA塩を得、これをシリカ（90：10：1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により中和した。

中性化合物をMeOH（2 mL）に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た（222 mg、0.41 mmol、64％）：LC-MS（ES）m/z = 373（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 2.38（s，3H）2.89－3.02（m，4H）3.79（s，3H）4.26－4.48（m，1H）6.36（d，J = 1.77 Hz，1H）7.10（t，J = 8.72 Hz，2H）7.26－7.35（m，2H）7.52（d，J = 1.77 Hz，1H）8.02（s，1H）8.17（s，3H）8.88（d，J = 8.59 Hz，1H）。

【0635】

実施例155

【化457】

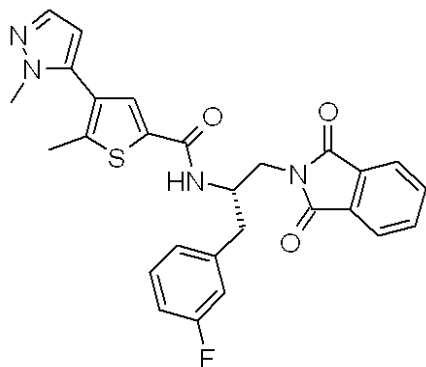


N－{（1S）－2－アミノ－1－〔（3－フルオロフェニル）メチル〕エチル}－5－メチル－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－2－チオフエンカルボキサミドの調製

【0636】

a) N－{（1S）－2－（1，3－ジオキソ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル）－1－〔（3－フルオロフェニル）メチル〕エチル}－5－メチル－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－2－チオフエンカルボキサミド

【化458】



50 mLの丸底フラスコに、5－メチル－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－2－チオフエンカルボン酸（200 mg、0.90 mmol）〔実施例151の方法に従って調製した〕、2－〔（2S）－2－アミノ－3－（3－フルオロフェニル）プロピル〕－1H－イソインドール－1，3（2H）－ジオン（291 mg、0.87 mmol）〔N－{〔（1，1－ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル}－2－（トリフルオロメチル）－L－フェニルアラニンの代わりにN－{〔（1，1－ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル}－3－フルオロ－L－フェニルアラニン（5.03 g、17.8 mmol）

o 1) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および Py B r o p (512 mg、1.09 mmol) のクロロホルム (9 mL) 中溶液を加えた。D I E A (790 μ L、4.52 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25–70% Et O A c / H e x) により精製して、標題化合物を得た (250 mg、50%) : L C – M S (E S) m / z = 503 (M + H)⁺。

【0637】

b) N – { (1 S) – 2 – アミノ – 1 – [(3 – フルオロフェニル) メチル] エチル} – 5 – メチル – 4 – (1 – メチル – 1 H – ピラゾール – 5 – イル) – 2 – チオフェンカルボキサミド

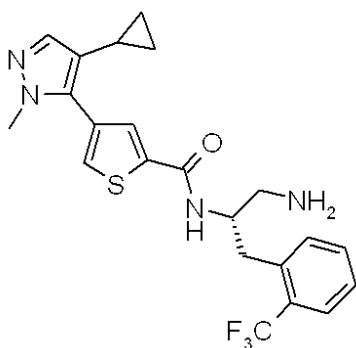
50 mL の丸底フラスコに、N – { (1 S) – 2 – (1, 3 – ジオキソ – 1, 3 – ジヒドロ – 2 H – イソインドール – 2 – イル) – 1 – [(3 – フルオロフェニル) メチル] エチル} – 5 – メチル – 4 – (1 – メチル – 1 H – ピラゾール – 5 – イル) – 2 – チオフェンカルボキサミド (250 mg、0.45 mmol) のテトラヒドロフラン (T H F) (4 mL) およびメタノール (400 μ L) 中溶液に加えた。ヒドラジン (66 μ L、2.10 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90 : 10 : 1 C H C l ₃ / M e O H / N H ₄ O H) により精製した。化合物をさらに逆相 H P L C (C 18 カラム : H ₂ O / C H ₃ C N、95 – 5%) により精製して T F A 塩を得、これをシリカ (90 : 10 : 1 C H C l ₃ / M e O H / N H ₄ O H) により中和した。

中性化合物を M e O H (2 mL) に溶解し、過剰の E t ₂ O 中 2 M の H C l で処理し、濃縮して、標題化合物の H C l 塩を得た (142 mg、0.31 mmol、70%) : L C – M S (E S) m / z = 373 (M + H)⁺, ¹H N M R (400 M H z, D M S O – d ₆) δ p p m 2.38 (s, 3H) 2.92–3.04 (m, 4H) 3.79 (s, 3H) 4.30–4.43 (m, 1H) 6.36 (d, J = 1.77 H z, 1H) 7.02 (t d, J = 8.53, 2.15 H z, 1H) 7.13 (t, J = 7.83 H z, 2H) 7.26–7.35 (m, 1H) 7.52 (d, J = 2.02 H z, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.19 (s, 3H) 8.93 (d, J = 8.34 H z, 1H)。

【0638】

実施例 156

【化 459】

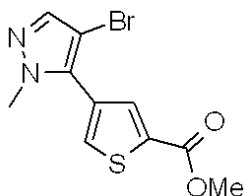


N – ((1 S) – 2 – アミノ – 1 – { [2 – (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) – 4 – (4 – シクロプロピル – 1 – メチル – 1 H – ピラゾール – 5 – イル) – 2 – チオフェンカルボキサミドの調製

【0639】

a) 4 – (4 – ブロモ – 1 – メチル – 1 H – ピラゾール – 5 – イル) – 2 – チオフェンカルボン酸メチル

【化 4 6 0】

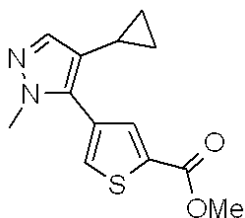


NBS (747 mg、4.20 mmol) を、4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル (860 mg、3.48 mmol) [実施例 37 の方法に従って調製した] のテトラヒドロフラン (THF) (17 mL) 中溶液を含有する 50 mL のシールした反応容器に室温で加えた。混合物を 70 °C で 1.5 時間攪拌し、室温に冷却し、CHCl₃ および H₂O 間で分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (20-40% EtOAc/ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (867 mg、83%) : LC-MS (ES) m/z = 303 (M+H)⁺。

【0 6 4 0】

b) 4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化 4 6 1】

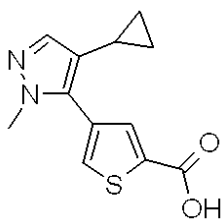


20 mL のシールしたチューブ反応器に、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル (505 mg、1.68 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (447 mg、5.20 mmol)、炭酸セシウム (1.90 g、5.84 mmol) および PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (43.6 mg、0.05 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (8.5 mL) 中溶液を加えた。反応物を 70 °C に 1.5 時間加熱し、冷却し、CHCl₃ および H₂O 間で分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (20-40% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物を得た (0.42 g、1.60 mmol、95%) : LC-MS (ES) m/z = 251 (M+H)⁺。

【0 6 4 1】

c) 4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化 4 6 2】



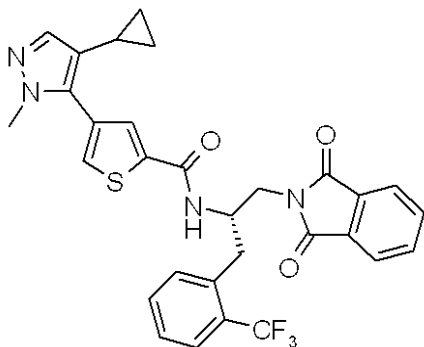
100 mL の丸底フラスコに、4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル (0.42 g、1.60 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (8 mL) 中溶液を加えた。6 N の NaOH (8 mL、48.0 mmol) をゆっくりと加え、反応物を 70 °C 一晩攪拌した。反応物を冷却し、

CHCl₃ および H₂O 間で分配した。水層の pH を 6 N の HCl を加えて約 3 に調節した。層を分離し、有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を除去して、標題化合物 (0.42 g、1.60 mmol、95%)、さらに精製することなく用いた：LC-MS (ES) m/z = 249 (M+H)⁺。

【0642】

d) 4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化463】



50 mL の丸底フラスコに、4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (105 mg、0.42 mmol)、2-((2S)-2-アミノ-3-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (152 mg、0.39 mmol) [調製6に従って調製した] および PyBrop (246 mg、0.52 mmol) のクロロホルム (6 mL) 中溶液に加えた。DIEA (370 μL、2.19 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (171 mg、66%)：LC-MS (ES) m/z = 579 (M+H)⁺。

【0643】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

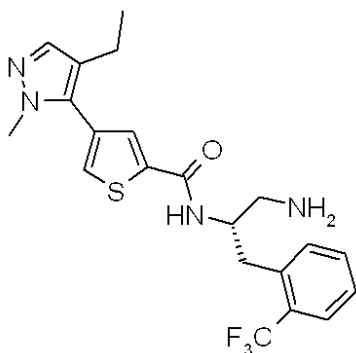
50 mL の丸底フラスコに、4-(4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド (102 mg、0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (5 mL) およびメタノール (2 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (40 μL、1.27 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (65 mg、0.12 mmol、66% 収率)：LC-MS (ES) m/z = 449 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.45-0.54 (m, 2H) 0.76-0.83 (m, 2H) 1.62-1.71 (m, 1H) 3.03-3.21 (m, 4H) 3.82 (s, 3H) 4.46-4.56 (m, 1H) 7.21 (s, 1H) 7.42 (t, J = 7.45 Hz, 1H) 7.53 (t, J = 7.45 Hz, 1H) 7.66 (dd, J = 19.96, 7.58 Hz, 2H) 7.95 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 8.18 (s, 3H) 8.24 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 9.11 (d, J = 9.09 Hz, 1H)。

【0644】

実施例 157

【化464】



10

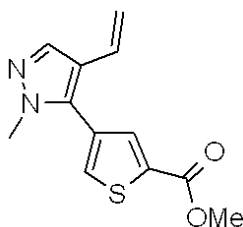
N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0645】

a) 4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化465】

20



5 mL のシールしたチューブ反応器に、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル (473 mg、1.57 mmol) [実施例 156 の方法に従って調製した]、ピリジーン・トリエチルボロキシン (1:1) (666 mg、2.77 mmol)、Pd(PtBu₃)₂ (16.8 mg、0.03 mmol) および Cs₂CO₃ (1.72 g、5.28 mmol) の 1,4-ジオキサン (6.3 mL) および水 (1.6 mL) 中溶液を加えた。反応物を 70 °C で 2 時間加熱し、CHCl₃ (75 mL) / H₂O (75 mL) 間で分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た: LC-MS (ES) m/z = 249 (M+H)⁺。

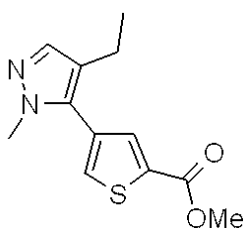
30

【0646】

b) 4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化466】

40



100 mL の丸底フラスコに、4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチルおよび 10% Pd/C の酢酸エチル (15

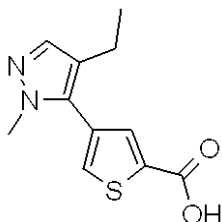
50

mL) 中溶液を加えた。混合物を減圧し、バルーンから H_2 で満たし、 H_2 雰囲気下で1時間強く攪拌した。反応物を0.2 μ m PTFE膜フィルターにより濾過し、さらに精製することなく用いた(153 mg、0.60 mmol、87%) : LC-MS (ES) $m/z = 251$ (M+H)⁺。

【0647】

c) 4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化467】



10

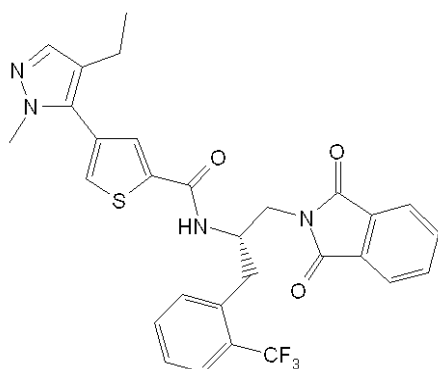
100 mLの丸底フラスコに、4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル(192 mg、0.77 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(4 mL)中溶液を加えた。6NのNaOH(4 mL、24.0 mmol)をゆっくりと加え、反応物を70℃で一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、CHCl₃およびH₂O間で分配し、水層のpHをpH3に6NのHClを添加して調節した。層を分離し、有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を除去して、標題化合物(181 mg、定量)を得、さらに精製することなく用いた: LC-MS (ES) $m/z = 237$ (M+H)⁺。

20

【0648】

d) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化468】



30

50 mLの丸底フラスコに、4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(106 mg、0.45 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(164 mg、0.43 mmol)[調製6に従って調製した]およびPyBrop(254 mg、0.54 mmol)のクロロホルム(6 mL)中溶液に加えた。DIEA(400 μ L、2.29 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25-70% EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(182 mg、0.32 mmol、71%) : LC-MS (ES) $m/z = 567$ (M+H)⁺。

40

【0649】

50

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

50 mLの丸底フラスコに、N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(101 mg、0.18 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(5 mL)およびメタノール(2 mL)中溶液を加えた。ヒドラジン(40 μ L、1.27 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

10

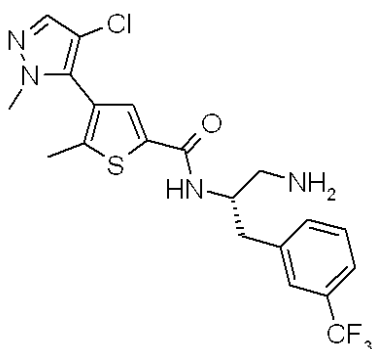
中性化合物をMeOH(2 mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(65 mg、0.12 mmol、68%): LC-MS(ES)m/z=437(M+H)⁺, ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10(t, J=7.45 Hz, 3H) 2.44(q, J=7.41 Hz, 2H) 2.94-3.17(m, 4H) 3.80(s, 3H) 4.41-4.57(m, 1H) 7.37-7.45(m, 2H) 7.53(t, J=7.45 Hz, 1H) 7.66(dd, J=19.96, 7.58 Hz, 2H) 7.88(d, J=1.01 Hz, 1H) 8.16(s, 4H) 9.10(d, J=8.84 Hz, 1H)。

20

【0650】

実施例158

【化469】



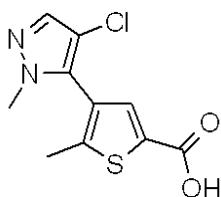
30

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0651】

a) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸

【化470】



40

NCS(1.355 g、10.15 mmol)を、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(2.0 g、8.46 mmol)[調製10の方法に従って調製した]のテトラヒドロフラン(THF)(40 mL)中溶液を含有する150 mLのシールしたチューブ反応器に室温に加えた。混合物を70℃で2時間攪拌した。6 NのNaOH(28 mL、168 mmol)を加え、混合物

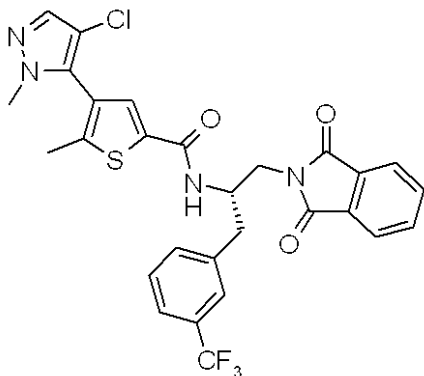
50

を70℃でさらに2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、CHCl₃およびH₂O間で分配した。水層のpHを6NのHClを添加して約3に調節した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションを、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物を得た(2.36g、9.19mmol、定量): LC-MS (ES) m/z = 257 (M+H)⁺。

【0652】

b) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化471】



50mLの丸底フラスコに、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸(181mg、0.70mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(250mg、0.65mmol)[N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりにN-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-3-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニン(4.98g、15.0mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した]およびPyBrop(399mg、0.85mmol)のクロロホルム(8mL)中溶液を加えた。DIEA(620μL、3.55mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25-70%EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(319mg、0.50mmol、71%): LC-MS (ES) m/z = 587 (M+H)⁺。

【0653】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

50mLの丸底フラスコに、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(319mg、0.50mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(4.9mL)およびメタノール(0.5mL)中溶液を加えた。ヒドラジン(119μL、3.79mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(95:5:0.5CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

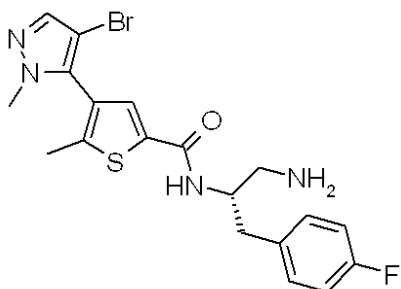
中性化合物をMeOH(2mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(204mg、0.39mmol、79%): LC-MS (ES) m/z = 457 (M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO

—d₆) δ ppm 2.33 (s, 3H) 2.95–3.10 (m, 4H) 3.71 (s, 3H) 4.31–4.41 (m, 1H) 7.49–7.61 (m, 3H) 7.66 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.16 (s, 3H) 8.90 (s, 1H)。

【0654】

実施例 159

【化472】



10

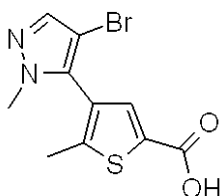
N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxamideの調製

【0655】

a) 4-[(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxylic acid

20

【化473】



NBS (1.84 g, 10.33 mmol) を、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (2 g, 8.46 mmol) [調製10の方法に従って調製した] のテトラヒドロフラン (THF) (40 mL) 中溶液を含有する 150 mL のシールしたチューブ反応器に室温で加えた。混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。6 N の NaOH (28 mL, 168 mmol) を加え、混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。混合物を CHCl₃ および H₂O 間で分配し、水層を 6 N の HCl で酸性にした。水相を CHCl₃ で数回洗浄し、有機フラクションを合し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、標題化合物を得た (2.68 g, 8.9 mmol, 定量) : LC-MS (ES) m/z = 302 (M+H)⁺。

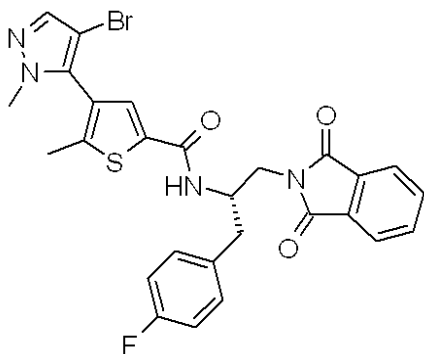
30

【0656】

b) 4-[(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-methyl-2-thiofencarboxamide

40

【化 4 7 4】



10

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸（256 mg、0.85 mmol）、2-〔（2S）-2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（1272 mg、3.80 mmol）〔N-〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-2-（トリフルオロメチル）-L-フェニルアラニンの代わりにN-〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-4-フルオロ-L-フェニルアラニン（4.95 g、17.5 mmol）を用いること以外は調製6の方法に従って調製した〕およびPyBroP（485 mg、1.03 mmol）のクロロホルム（8.5 mL）中溶液を加えた。DIEA（750 μ L、4.29 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25-70% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（319 mg、0.50 mmol、71%）：LC-MS（ES）m/z = 583（M+H）⁺。

20

【0657】

c) N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔（4-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-〔（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔（4-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド（133 mg、0.21 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（3 mL）およびメタノール（1 mL）中溶液に加えた。ヒドラジン（50 μ L、1.59 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（95:5:0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

30

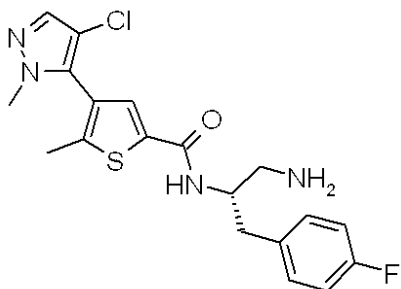
中性化合物をMeOH（2 mL）に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た（90 mg、0.17 mmol、83%）：LC-MS（ES）m/z = 453（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ ppm 2.33（s，3H）2.82-3.08（m，4H）3.72（s，3H）4.24-4.39（m，1H）7.11（t，J = 8.84 Hz，2H）7.26-7.35（m，2H）7.69（s，1H）7.89（s，1H）8.03-8.25（m，3H）8.73-8.90（m，1H）。

40

【0658】

実施例 160

【化 4 7 5】



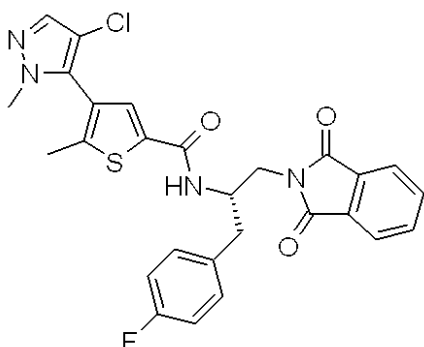
N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofene-carboxamideの調製

10

【0659】

a) 4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-methyl-2-thiofene-carboxamide

【化 4 7 6】



20

50 mL の丸底フラスコに、4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofene-carboxylic acid (276 mg, 1.08 mmol) [実施例 158 の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dione (317 mg, 0.95 mmol) [N-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine} の代わりに N-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-4-fluoro-L-phenylalanine (4.95 g, 17.5 mmol)} を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および PyBrOp (612 mg, 1.31 mmol) のクロホルム (14 mL) 中溶液を加えた。DIEA (940 μL, 5.38 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (319 mg, 0.50 mmol, 71%) : LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺。

30

40

【0660】

c) N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofene-carboxamide

50 mL の丸底フラスコに、4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-methyl-2-thiofene-carboxamide (145 mg, 0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液に加えた。ヒドラジン (60 μ

50

L、1.91 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(95:5:0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

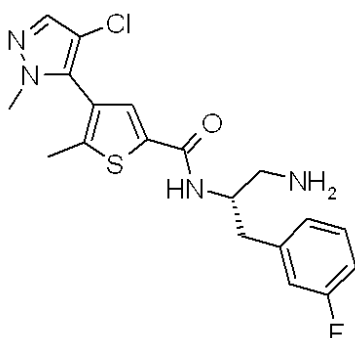
中性化合物をMeOH(2 mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(88 mg、0.19 mmol、77%) : LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.34 (s, 3H) 2.81–3.10 (m, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.25–4.40 (m, 1H) 7.10 (t, J=8.84 Hz, 2H) 7.31 (dd, J=8.21, 5.68 Hz, 2H) 7.69 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.15 (s, 3H) 8.85 (s, 1H)。

10

【0661】

実施例 161

【化477】



20

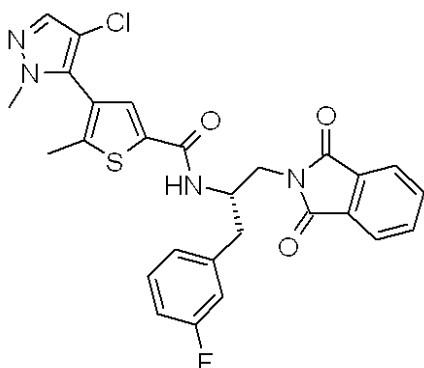
N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxylateの調製

【0662】

a) 4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxylic acid (187 mg, 0.73 mmol) [実施例 158の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-dione (233 mg, 0.70 mmol) [N-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanineの代わりにN-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-3-fluoro-L-phenylalanine (5.03 g, 17.8 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および PyBr

30

【化478】



40

50 mLの丸底フラスコに、4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxylic acid (187 mg, 0.73 mmol) [実施例 158の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-dione (233 mg, 0.70 mmol) [N-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanineの代わりにN-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-3-fluoro-L-phenylalanine (5.03 g, 17.8 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および PyBr

50

op (412 mg、0.88 mmol) のクロロホルム (9 mL) 中溶液を加えた。DIEA (640 μ L、3.66 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25–70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (180 mg、0.30 mmol、42%) : LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺。

【0663】

b) N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

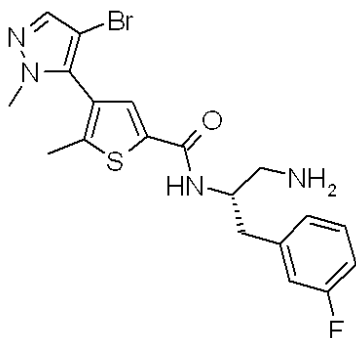
50 mL の丸底フラスコに、4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - N- { (1S) - 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド (186 mg、0.31 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (76 μ L、2.42 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (95:5:0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (108 mg、0.231、74%) : LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.34 (s, 3H) 2.91–3.03 (m, 4H) 3.71 (s, 3H) 4.31–4.41 (m, 1H) 7.02 (td, J = 8.59, 2.02 Hz, 1H) 7.13 (t, J = 7.07 Hz, 2H) 7.26–7.36 (m, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.15 (s, 3H) 8.88 (d, J = 6.32 Hz, 1H)。

【0664】

実施例 162

【化479】

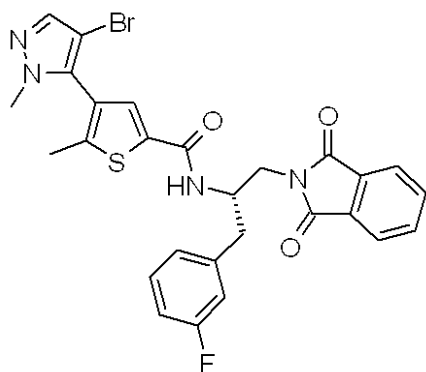


N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0665】

a) 4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - N- { (1S) - 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化 4 8 0】



10

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸（191 mg、0.63 mmol）〔実施例 159 の方法に従って調製した〕、2-〔（2S）-2-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（209 mg、0.62 mmol）〔N-〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-2-（トリフルオロメチル）-L-フェニルアラニンの代わりに N-〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-3-フルオロ-L-フェニルアラニン（5.03 g、17.8 mmol）を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した〕および PyBr
 20
 o p（359 mg、0.77 mmol）のクロロホルム（7 mL）中溶液を加えた。D I
 E A（560 μL、3.21 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25-70% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（171 mg、0.29 mmol、46%）：LC-MS（ES）m/z = 583（M+H）⁺。

【0666】

b) N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-〔（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド（171 mg、0.29 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（3 mL）およびメタノール（1 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（66 μL、2.10 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（95:5:0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

30

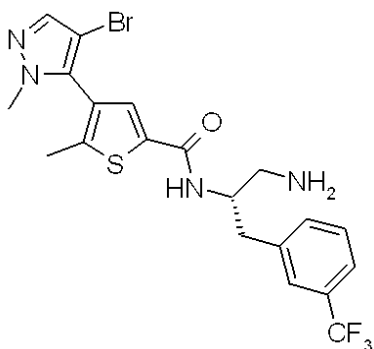
中性化合物を MeOH（2 mL）に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た（123 mg、0.26 mmol、88%）：LC-MS（ES）m/z = 453（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 2.33（s，3H）2.91-3.03（m，4H）3.72（s，3H）4.31-4.41（m，1H）7.02（td，J = 8.46，2.02 Hz，1H）7.12（d，J = 7.33 Hz，2H）7.27-7.35（m，1H）7.64-7.71（m，1H）7.92（s，1H）8.14（s，3H）8.79-8.93（m，1H）。

40

【0667】

実施例 163

【化 4 8 1】



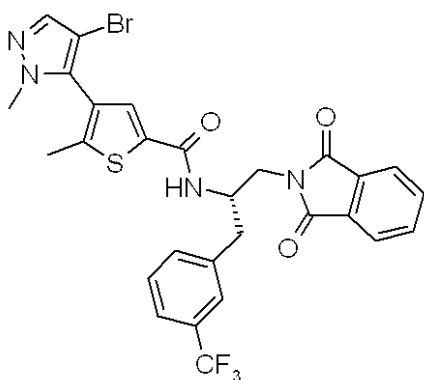
10

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamideの調製

【0668】

a) 4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide

【化 4 8 2】



20

30

50 mLの丸底フラスコに、4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxylic acid (180 mg, 0.60 mmol) [実施例159の方法に従って調製した]、2-((2S)-2-amino-3-([3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-indol-1,3(2H)-dione (203 mg, 0.58 mmol) [N-([1,1-dimethylethyl]oxy)carbonyl]-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanineの代わりにN-([1,1-dimethylethyl]oxy)carbonyl]-3-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine (4.98 g, 15.0 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した]およびPyBrop (340 mg, 0.72 mmol)のクロロホルム (6 mL) 中溶液を加えた。DIEA (530 μ L, 3.03 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た (259 mg, 0.41 mmol, 69%) : LC-MS (ES) m/z = 633 (M+H)⁺.

40

【0669】

b) N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide

50 mLの丸底フラスコに、4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide

50

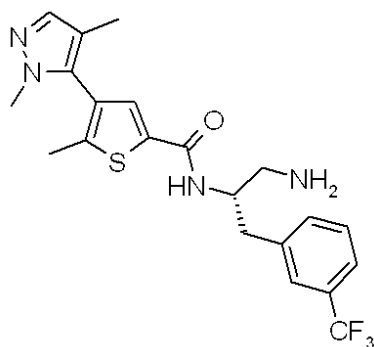
ドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(259mg、0.41mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(3mL)およびメタノール(1mL)中溶液を加えた。ヒドラジン(90μL、2.87mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(95:5:0.5CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

中性化合物をMeOH(2mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(172mg、0.33mmol、80%):LC-MS(ES)m/z=503(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.32(s, 3H) 3.03(d, J=6.06Hz, 4H) 3.71(d, J=5.81Hz, 3H) 4.31-4.41(m, 1H) 7.49-7.56(m, 2H) 7.60(d, J=6.82Hz, 1H) 7.64-7.71(m, 2H) 7.93(d, J=12.88Hz, 1H) 8.18(s, 3H) 8.88-8.99(m, 1H)。

【0670】

実施例164

【化483】

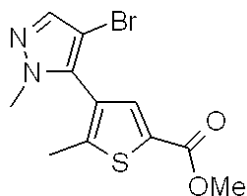


N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0671】

a) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化484】



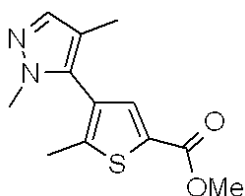
NBS(2.03g、11.41mmol)を、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(2.1g、8.89mmol)[調製10の方法に従って調製した]のテトラヒドロフラン(THF)(40mL)中溶液を含有する75mLのシールしたチューブ反応器に室温に加えた。混合物を70℃で1時間加熱した。反応混合物を、CHCl₃およびH₂O間で分配し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、反応混合物シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(15-40%EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(2.57g、8.15mmol、92%):LC-MS(ES)m/z=316(M+H)⁺。

【0672】

b) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオ

フェンカルボン酸メチル

【化 4 8 5】



350 mL のシールしたフラスコ反応器に、4-（4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル（2.57 g、8.15 mmol）、トリメチルボロキシ（2.27 mL、16.31 mmol）、 K_2CO_3 （3.47 g、25.1 mmol）およびPd（dppf） Cl_2 （426 mg、0.83 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（41 mL）中溶液を加えた。反応物を110℃で1時間加熱した。混合物を $CHCl_3/H_2O$ 間で分配し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。得られた物質をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（0-15% EtOAc/ヘキサン）により精製して、標題化合物を得た（1.3 g、4.76 mmol、58%）：LC-MS（ES） m/z = 251（M+H）⁺。

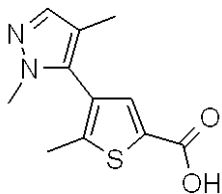
10

【0673】

c) 4-（1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸

20

【化 4 8 6】



100 mL の丸底フラスコに、4-（1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル（1.31 g、5.23 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（25 mL）中溶液を加えた。6 NのNaOH（30 mL、180 mmol）をゆっくりと加え、反応物を70℃で一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、 $CHCl_3$ および H_2O で分配し、水層のpHを6 NのHClを加えてpH 3に調節した。層を分離し、有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を除去して、標題化合物を得（1.3 g、5.5 mmol、定量）、さらに精製することなく用いた：LC-MS（ES） m/z = 237（M+H）⁺。

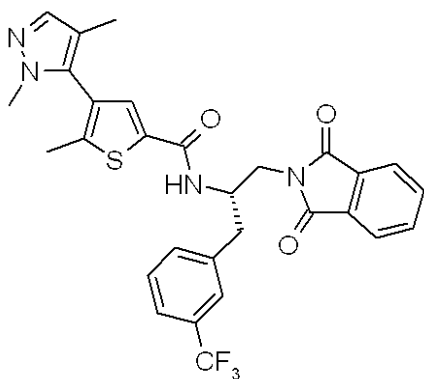
30

【0674】

d) 4-（1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル}エチル）-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

40

【化 4 8 7】



10

50 mL の丸底フラスコに、4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸（170 mg、0.68 mmol）、2- {（2S）-2-アミノ-3- [3-（トリフルオロメチル）フェニル] プロピル} -1H-イソインドール-1，3（2H）-ジオン（256 mg、0.67 mmol） [N- {（1，1-ジメチルエチル）オキシ} カルボニル} -2-（トリフルオロメチル）-L-フェニルアラニンの代わりにN- { [（1，1-ジメチルエチル）オキシ] カルボニル} -3-（トリフルオロメチル）-L-フェニルアラニン（4.98 g、15.0 mmol）を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および Py Bro p（387 mg、0.83 mmol）のクロロホルム（7 mL）中溶液を加えた。DIEA（600 μ L、3.44 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25-70% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（311 mg、0.55 mmol、80%）：LC-MS（ES）m/z = 567（M+H）⁺。

20

【0675】

e) N-（（1S）-2-アミノ-1- { [3-（トリフルオロメチル）フェニル] メチル} エチル）-4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-（1，4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-（（1S）-2-（1，3-ジオキソ-1，3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1- { [3-（トリフルオロメチル）フェニル] メチル} エチル）-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド（311 mg、0.55 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（4 mL）およびメタノール（1.4 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（122 μ L、3.89 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（95：5：0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

30

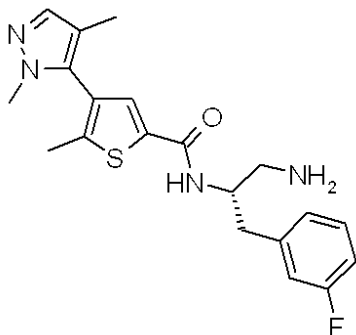
中性化合物をMeOH（2 mL）に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た（234 mg、0.44 mmol、79%）：LC-MS（ES）m/z = 437（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ ppm 1.87（s，3H）2.26（s，3H）3.03（d，J=6.82 Hz，4H）3.62（s，3H）4.31-4.41（m，1H）7.38（s，1H）7.49-7.56（m，2H）7.58-7.61（m，1H）7.65（s，1H）7.87（s，1H）8.20（s，3H）8.89（d，J=8.59 Hz，1H）。

40

【0676】

実施例 165

【化 4 8 8】



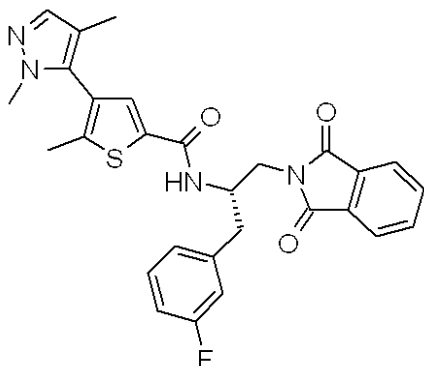
10

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxamide]の調製

【0677】

a) 4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-5-methyl-2-thiofencarboxamide]

【化 4 8 9】



20

50 mL の丸底フラスコに、4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxylic acid (207 mg, 0.83 mmol) [実施例 164 の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-amino-3-[(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dione (279 mg, 0.83 mmol) [N-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine の代わりに N-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-3-fluoro-L-phenylalanine (5.03 g, 17.8 mmol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および PyBrOp (469 mg, 1.00 mmol) のクロロホルム (8 mL) 中溶液を加えた。DIEA (730 μ L, 4.18 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (209 mg, 0.36 mmol, 43%) : LC-MS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

30

40

【0678】

b) N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxamide]

50 mL の丸底フラスコに、4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-5-methyl-2-thiofencarboxamide] (201 mg, 0.39 mmol) のテトラヒドロフラン (TH

50

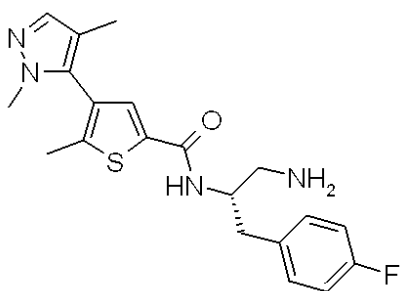
F) (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液に加えた。ヒドラジン (86 μ L、2.74 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (95 : 5 : 0.5 CHCl₃ / MeOH / NH₄OH) により精製した。

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (163 mg、0.34 mmol、87%) : LC-MS (ES) m/z = 387 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.87–3.09 (m, 4H) 3.173.63 (s, 3H) 4.28–4.45 (m, 1H) 6.97–7.06 (m, 1H) 7.13 (t, J=7.20 Hz, 2H) 7.27–7.35 (m, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 8.20 (s, 3H) 8.88 (d, J=7.58 Hz, 1H)。

【0679】

実施例 166

【化490】

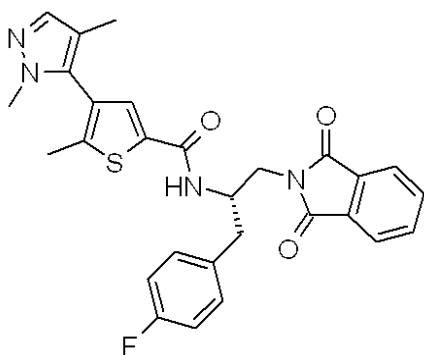


N-[(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl]-4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxamide の調製

【0680】

a) 4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxamide-N-[(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl]-5-methyl-2-thiofencarboxamide

【化491】



50 mL の丸底フラスコに、4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofencarboxylic acid (253 mg、1.02 mmol) [実施例 164 の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-amino-3-[(4-fluorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dione (335 mg、1.00 mmol) [N-[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine の代わりに N-[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-4-fluoro-L-phenylalanine (4.95 g、17.5 mmol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および PyBrOp (574 mg、1.23 mmol) のクロロホルム (10 mL) 中溶液を加えた。DIEA

(930 μ L、5.32 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25–70% EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(132 mg、0.25 mmol、24%) : LC-MS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺。

【0681】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

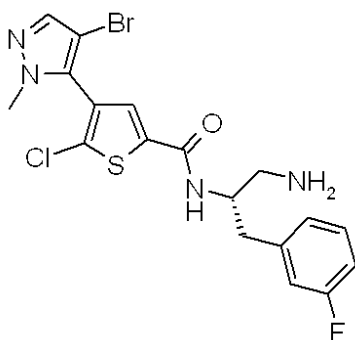
50 mLの丸底フラスコに、4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(132 mg、0.26 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(2 mL)およびメタノール(1 mL)中溶液を加えた。ヒドラジン(57 μ L、1.82 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(95:5:0.5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

中性化合物をMeOH(2 mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(104 mg、0.22 mmol、84%) : LC-MS (ES) m/z = 387 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.84–3.11 (m, 4H) 3.63 (s, 3H) 4.24–4.39 (m, 1H) 7.10 (t, J=8.72 Hz, 2H) 7.31 (dd, J=8.21, 5.68 Hz, 2H) 7.38 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.18 (s, 3H) 8.83 (s, 1H)。

【0682】

実施例 167

【化492】

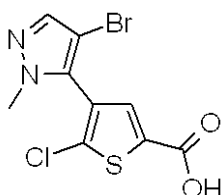


N-[(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル]-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0683】

a) 4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸

【化493】



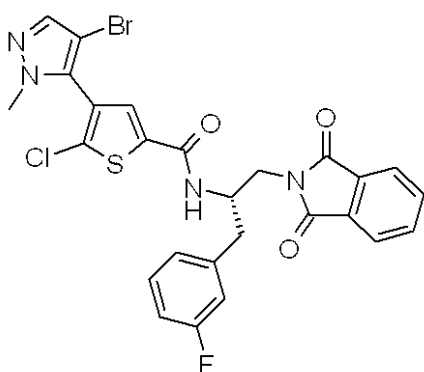
NBS(1.243 g、6.98 mmol)を、5-クロロ-4-(1-メチル-1H

ーピラゾールー5-イル)ー2-チオフエンカルボン酸メチル(1.47g、5.73mmol) [実施例151の方法に従って調製した]のテトラヒドロフラン(THF)(40mL)中溶液を含有する150mLのシールしたチューブ反応器に室温にて加えた。混合物を70℃で1時間加熱した。6NのNaOH(20mL、120mmol)を加え、混合物70℃でさらに2時間撹拌した。混合物を、CHCl₃およびH₂O間で分配し、有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物を得、これをさらに精製することなく用いた(385mg、1.4mmol、30%)：LC-MS(ES)m/z=302(M+H)⁺。

【0684】

b) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-N-{(1S)-2-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフエンカルボキサミド

【化494】



50mLの丸底フラスコに、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸(204mg、0.60mmol)、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(215mg、0.64mmol) [N-{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりにN-{(1,1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル}-3-フルオロ-L-フェニルアラニン(5.03g、17.7mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した]およびPyBrop(380mg、0.81mmol)のクロロホルム(6mL)中溶液を加えた。DIEA(570μL、3.26mmol)を加え、反応物を一晩室温にて撹拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25-70%EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(247mg、45%)：LC-MS(ES)m/z=603(M+H)⁺。

【0685】

c) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフエンカルボキサミド

50mLの丸底フラスコに、4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-N-{(1S)-2-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフエンカルボキサミド(133mg、0.22mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(3mL)およびメタノール(1.2mL)中溶液を加えた。ヒドラジン(50μL、1.59mmol)を加え、反応物を一晩室温にて撹拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

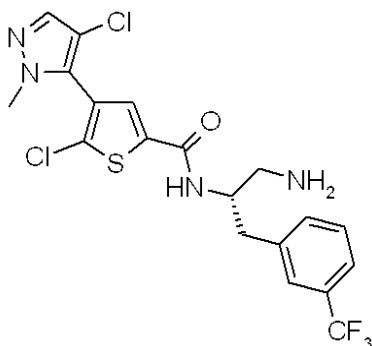
中性化合物をMeOH(2mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(145mg、0.30mmol、66%収率)

: LC-MS (ES) $m/z = 473$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.91–3.03 (m, 4H) 3.77 (s, 3H) 4.30–4.41 (m, 1H) 7.04 (td, $J = 8.53$, 2.15 Hz, 1H) 7.12 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H) 7.28–7.36 (m, 1H) 7.74 (s, 1H) 8.02–8.14 (m, 4H) 9.06 (s, 1H)。

【0686】

実施例 168

【化495】



10

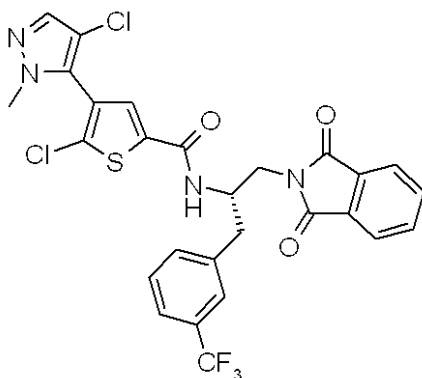
N-((1S)-2-amino-1-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

20

【0687】

a) 5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl)-1-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-2-thiophenecarboxamide

【化496】



30

50 mLの丸底フラスコに、5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid (264 mg, 0.95 mmol) [実施例96の方法に従って調製した]、2-((2S)-2-amino-3-([3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-isindol-1,3(2H)-dione (306 mg, 0.80 mmol) [N-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanineの代わりにN-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-3-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine (4.98 g, 15.0 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および PyBroP (450 mg, 0.96 mmol) のクロロホルム (7 mL) 中溶液を加えた。DIEA (660 μ l, 3.78 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25–70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (303 mg, 0.44 mmol)。

40

50

mol、56%) : LC-MS (ES) $m/z = 607$ ($M+H$)⁺。

【0688】

b) N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

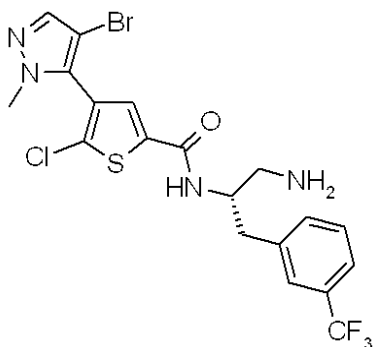
50 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド (303 mg、0.50 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) およびメタノール (1.5 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (120 μ L、3.82 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

中性化合物をMeOH (2 mL) に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を加えた (177 mg、0.31 mmol、61%収率) : LC-MS (ES) $m/z = 479$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.97-3.08 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 4.28-4.44 (m, 1H) 7.50-7.61 (m, 3H) 7.66 (s, 1H) 7.71-7.75 (m, 1H) 8.10 (s, 4H) 9.16 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

【0689】

実施例 169

【化497】

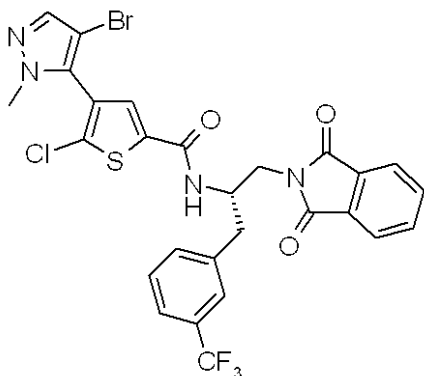


N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0690】

a) 4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 4 9 8】



10

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸（183 mg、0.54 mmol）〔実施例 167 の方法に従って調製した〕、2-〔（2S）-2-アミノ-3-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（201 mg、0.52 mmol）〔N-〔〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-2-（トリフルオロメチル）-L-フェニルアラニンの代わりにN-〔〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-3-（トリフルオロメチル）-L-フェニルアラニン（4.98 g、15.0 mmol）を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した〕および Py Bro p（298 mg、0.64 mmol）のクロロホルム（5 mL）中溶液を加えた。DIEA（470 μ L、2.69 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25-70% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（246 mg、0.36 mmol、69%）：LC-MS（ES）m/z = 653（M+H）⁺。

20

【0691】

d) N-（（1S）-2-アミノ-1-〔〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-クロロ-N-（（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕エチル）-2-チオフェンカルボキサミド（246 mg、0.38 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（4 mL）およびメタノール（1 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（0.083 mL、2.64 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（90：10：1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

30

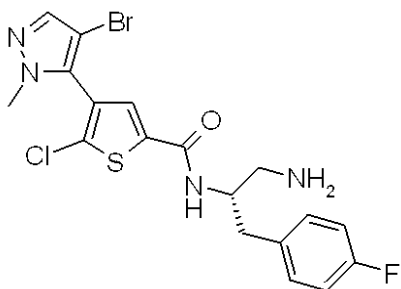
中性化合物を MeOH（2 mL）に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た（134 mg、0.22 mmol、57% 収率）：LC-MS（ES）m/z = 523（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DM SO-d₆） δ ppm 3.04（d，J = 4.55 Hz，4H）3.76（s，3H）4.29-4.43（m，1H）7.50-7.61（m，3H）7.66（s，1H）7.70-7.75（m，1H）8.06-8.18（m，4H）9.17（s，1H）。

40

【0692】

実施例 170

【化 4 9 9】



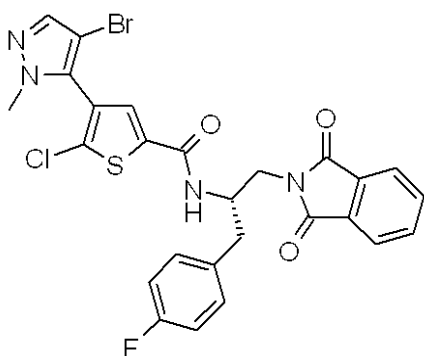
N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4
- (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - クロロ - 2 - チオフ
エンカルボキサミドの調製

10

【0693】

a) 4 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - クロロ - N
- { (1 S) - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2
- イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } - 2 - チオフエンカルボキ
サミド

【化 5 0 0】



20

50 mL の丸底フラスコに、4 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 -
イル) - 5 - クロロ - 2 - チオフエンカルボン酸 (340 mg、1.00 mmol) [実
施例 167 の方法に従って調製した]、2 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオ
ロフェニル) プロピル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (374 mg
、1.12 mmol) [N - { [(1, 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2
- (トリフルオロメチル) - L - フェニルアラニンの代わりに N - { [(1, 1 - ジメ
チルエチル) オキシ] カルボニル } - 4 - フルオロ - L - フェニルアラニン (4.95 g、
17.5 mmol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および Py Br
op (626 mg、1.34 mmol) のクロホルム (10 mL) 中溶液を加えた。D
IEA (980 μL、5.61 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合
物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25 - 70 % EtOAc / Hex)
により精製して、標題化合物を得た (229 mg、0.35 mmol、31%) : LC -
MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺。

30

40

【0694】

b) N - { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル }
- 4 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - クロロ - 2 - チ
オフエンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 -
イル) - 5 - クロロ - N - { (1 S) - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2
H - イソインドール - 2 - イル) - 1 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] エチル } -
2 - チオフエンカルボキサミド (229 mg、0.38 mmol) のテトラヒドロフラン
(THF) (4 mL) およびメタノール (1.2 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (9

50

0 μL、2.87 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

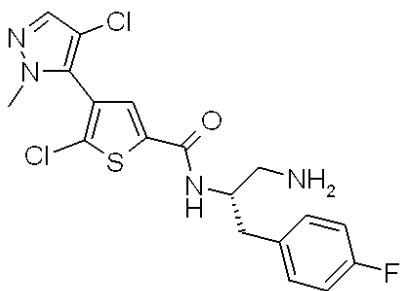
中性化合物をMeOH(2 mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(99 mg、0.17 mmol、45%収率): LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90 (d, J=6.82 Hz, 2H) 2.95–3.06 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.27–4.39 (m, 1H) 7.11 (t, J=8.72 Hz, 2H) 7.26–7.35 (m, 2H) 7.74 (s, 1H) 8.01–8.21 (m, 4H) 9.06 (s, 1H)。

10

【0695】

実施例 171

【化501】



20

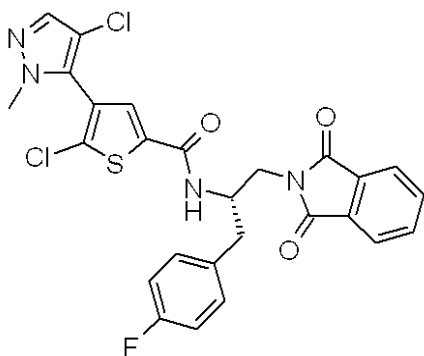
N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofencarboxamideの調製

【0696】

a) 5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofencarboxamide-N-{(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl]-2-thiofencarboxamide

【化502】

30



40

50 mLの丸底フラスコに、5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofencarboxylic acid (320 mg、1.16 mmol) [実施例168の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-amino-3-[(4-fluorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dione (318 mg、0.95 mmol) [N-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-2-[(trifluoromethyl)-L-phenylalanine]の代わりにN-{[(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl]-4-fluoro-L-phenylalanine (4.95 g、17.5 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した]およびPyBrop (535 mg、1.14 mmol)のクロホルム(9.5 mL)中溶液を加えた。DIEA (840 μl、4.81 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混

50

合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25－70% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（106mg、0.16mmol、17%）：LC-MS（ES） m/z = 557（M+H）⁺。

【0697】

b) N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5-クロロ-4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミド

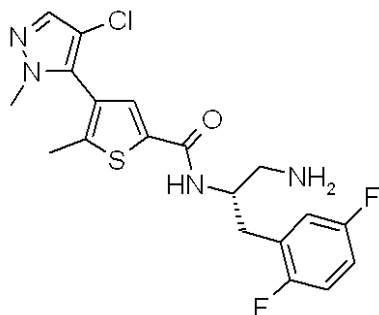
50mLの丸底フラスコに、5-クロロ-4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - N- { (1S) - 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル } - 2-チオフェンカルボキサミド（106mg、0.19mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（3mL）およびメタノール（1.5mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（45μL、1.43mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（90：10：1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

中性化合物をMeOH（2mL）に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た（65mg、0.12mmol、65%収率）：LC-MS（ES） m/z = 429（M+H）⁺, ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm 2.82－3.10（m, 4H）3.77（s, 3H）4.27－4.38（m, 1H）7.11（t, J=8.72Hz, 2H）7.26－7.35（m, 2H）7.68－7.76（m, 1H）8.10（s, 4H）9.11（d, J=7.33Hz, 1H）。

【0698】

実施例172

【化503】

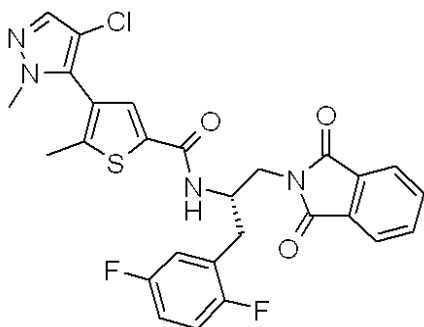


N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0699】

a) 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - N- { (1S) - 2- (2, 5-ジフルオロフェニル) - 1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル } - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化 5 0 4】



50 mL の丸底フラスコに、4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸（219 mg、0.85 mmol）〔実施例 158 の方法に従って調製した〕、2-〔（2S）-2-アミノ-3-（2,5-ジフルオロフェニル）プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（290 mg、0.82 mmol）〔2,6-ジフルオロ-L-フェニルアラニンの代わりに2,5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン（3.02 g、15.0 mmol）を用いること以外は調製 18 の方法に従って調製した〕および Py Bro p（481 mg、1.03 mmol）のクロロホルム（8.5 mL）中溶液を加えた。DIEA（750 μ L、4.29 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25-70% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（246 mg、0.44 mmol、52%）：LC-MS（ES）m/z = 555（M+H）⁺。

【0700】

b) N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔（2,5-ジフルオロフェニル）メチル〕エチル〕-4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

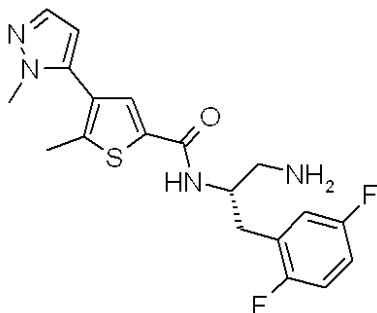
50 mL の丸底フラスコに、4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-〔（1S）-2-（2,5-ジフルオロフェニル）-1-〔（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）メチル〕エチル〕-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド（246 mg、0.44 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（4 mL）およびメタノール（1 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（100 μ L、3.19 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

中性化合物を MeOH（2 mL）に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た（147 mg、0.28 mmol、64% 収率）：LC-MS（ES）m/z = 425（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DM SO-d₆） δ ppm 2.34（s，3H）2.93-3.07（m，4H）3.71（s，3H）4.34-4.50（m，1H）7.04-7.14（m，1H）7.19（td，J=9.03，4.67 Hz，2H）7.69（s，1H）7.93（s，1H）8.14（s，3H）8.87（d，J=8.59 Hz，1H）。

【0701】

実施例 173

【化 5 0 5】



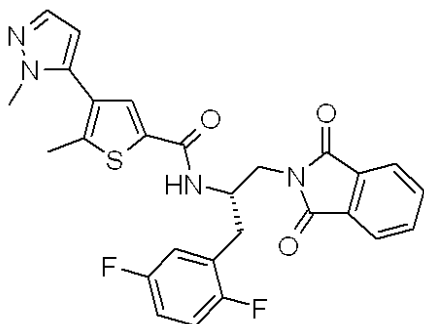
10

N-[(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]ethyl]-5-methyl-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

【0702】

a) N-[(1S)-2-((2,5-difluorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]ethyl)-5-methyl-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

【化 5 0 6】



20

50 mL の丸底フラスコに、5-メチル-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (171 mg、0.77 mmol) [実施例 151 の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-アミノ-3-((2,5-ジフルオロフェニル)プロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (270 mg、0.77 mmol) [2,6-ジフルオロ-L-フェニルアラニンの代わりに2,5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン (3.02 g、15.0 mmol) を用いること以外は調製 18 の方法に従って調製した] および Py Bro p (436 mg、0.93 mmol) のクロロホルム (7.5 mL) 中溶液に加えた。DIEA (680 μL、3.89 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (246 mg、0.44 mmol、52%) : LC-MS (ES) m/z = 521 (M+H)⁺。

30

【0703】

40

b) N-[(1S)-2-((2,5-difluorophenyl)methyl)ethyl]-5-methyl-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

50 mL の丸底フラスコに、N-[(1S)-2-((2,5-difluorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]ethyl)-5-methyl-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide (243 mg、0.47 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (0.103 mL、3.27 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄O

50

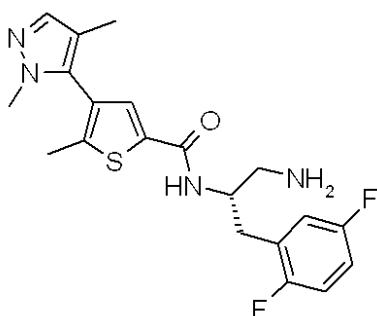
H)により精製した。

中性化合物をMeOH(2mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(132mg、0.27mmol、58%収率)：LC-MS(ES)m/z=391(M+H)⁺，¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.38(s, 3H) 2.87-3.10(m, 4H) 3.78(s, 3H) 4.36-4.47(m, 1H) 6.35(d, J=1.77Hz, 1H) 7.05-7.13(m, 1H) 7.16-7.28(m, 2H) 7.52(d, J=1.52Hz, 1H) 8.00(s, 1H) 8.16(s, 3H) 8.88(d, J=8.59Hz, 1H)。

【0704】

実施例174

【化507】

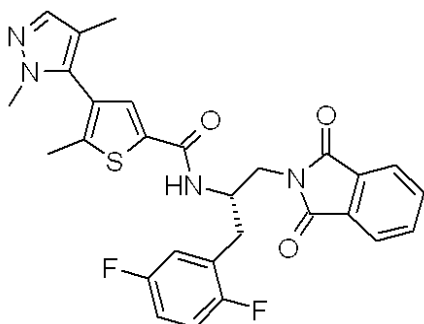


N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0705】

a) N-{(1S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミド

【化508】



50mLの丸底フラスコに、4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボン酸(208mg、0.88mmol)[実施例164の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(288mg、0.82mmol)[2,6-ジフルオロ-L-フェニルアラニンの代わりに2,5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン(3.02g、15.0mmol)を用いること以外は調製18の方法に従って調製した]およびPyBrop(503mg、1.07mmol)のクロロホルム(8.5mL)中溶液を加えた。DIEA(770μL、4.41mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25-70%EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(292mg、0.55mmol、62%)：LC-MS(ES)m/z=535(M

10

20

30

40

50

+H)⁺。

【0706】

b) N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド

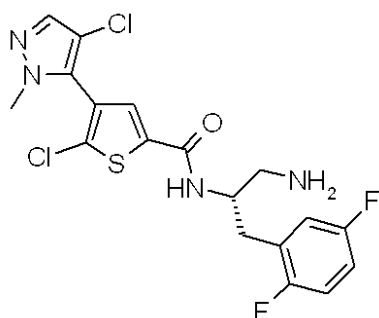
50 mL の丸底フラスコに、N- { (1S) - 2- (2, 5-ジフルオロフェニル) - 1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル } - 4- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド (292 mg、0.55 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (5 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液に加えた。ヒドラジン (120 μ L、3.82 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (163 mg、0.32 mmol、59% 収率) : LC-MS (ES) m/z = 405 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.94-3.06 (m, 4H) 3.63 (s, 3H) 4.35-4.49 (m, 1H) 7.05-7.12 (m, 1H) 7.16-7.27 (m, 2H) 7.38 (s, 1H) 7.86 (s, 1H) 8.16 (s, 3H) 8.83 (d, J = 8.84 Hz, 1H)。

【0707】

実施例 175

【化509】

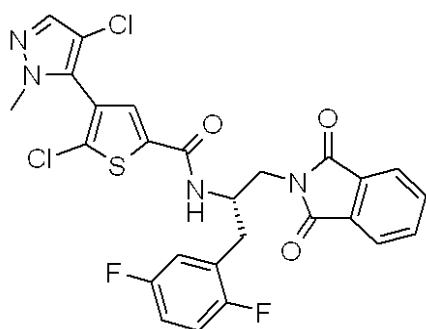


N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] エチル } - 5-クロロ-4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0708】

a) 5-クロロ-4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - N- { (1S) - 2- (2, 5-ジフルオロフェニル) - 1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル } - 2-チオフェンカルボキサミド

【化510】



10

20

30

40

50

50 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(235 mg、0.85 mmol) [実施例96の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(290 mg、0.82 mmol) [2,6-ジフルオロ-L-フェニルアラニンの代わりに2,5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン(3.02 g、15.0 mmol)を用いること以外は調製18の方法に従って調製した] およびPyBrop(479 mg、1.02 mmol)のクロロホルム(8.5 mL)中溶液を加えた。DIEA(742 μ L、4.25 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25-70% EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を加えた(174 mg、0.30 mmol、36%) : LC-MS (ES) m/z = 575 (M+H)⁺。

【0709】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

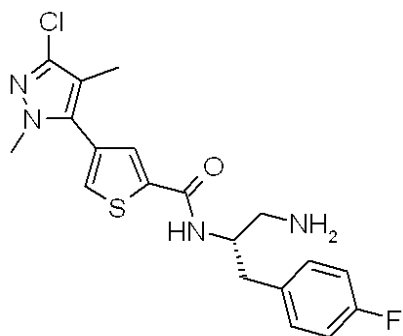
50 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド(174 mg、0.30 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(3.6 mL)およびメタノール(1 mL)中溶液を加えた。ヒドラジン(70 μ L、2.23 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

中性化合物をMeOH(2 mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(115 mg、0.21 mmol、70%収率) : LC-MS (ES) m/z = 445 (M+H)⁺, ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.88-3.09 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 4.33-4.48 (m, 1H) 7.06-7.15 (m, 1H) 7.20 (td, J=9.09, 4.55 Hz, 2H) 7.74 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.13 (s, 3H) 9.14 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

【0710】

実施例176

【化511】



N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-[(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0711】

a) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

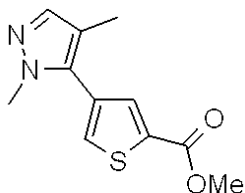
10

20

30

40

【化 5 1 2】

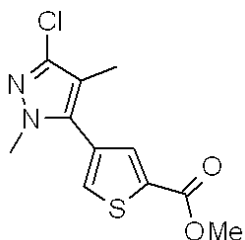


350 mL のシールしたフラスコ反応器に、4-(4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (3.45 g、11.46 mmol) [実施例 156 の方法に従って調製した]、トリメチルボロキシシ (2.7 mL、19.40 mmol)、 K_2CO_3 (4.75 g、34.4 mmol) および Pd(dppf) Cl_2 (599 mg、1.17 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (57 mL) 中溶液を加えた。反応物を 110 °C で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、 $CHCl_3/H_2O$ 間で分配した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (0-30% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物を得た (2.07 g、8.76 mmol、76%) : LC-MS (ES) m/z = 251 (M+H)⁺。

【0712】

b) 4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 5 1 3】

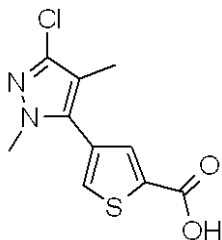


NCS (1.78 g、13.09 mmol) を、4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (2.07 g、8.76 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (40 mL) 中溶液を含有する 125 mL のシールしたチューブ反応器に室温にてく和得た。混合物を 100 °C に 1 時間加熱した。完了後、生成物を、 $CHCl_3$ および H_2O 間で分配し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去し、標題化合物 (2.18 g、7.97 mmol、91%) を得、さらに精製することなく用いた : LC-MS (ES) m/z = 271 (M+H)⁺。

【0713】

c) 4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化 5 1 4】



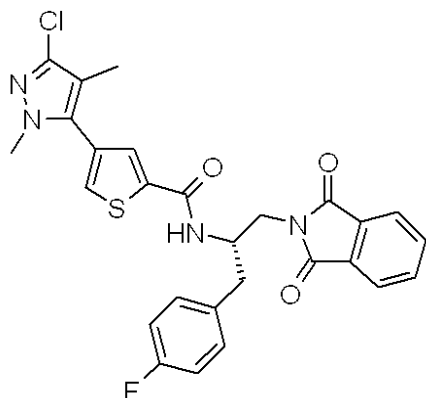
100 mL の丸底フラスコに、4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (2.15 g、7.94 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (30 mL) 中溶液を加えた。6 N の NaOH (30 mL、180 mmol) をゆっくりと加え、反応物を 70 °C で一晩攪拌した。反応物を室温に

冷却し、 CHCl_3 および H_2O 間で分配し、水層 pH を 6 N の HCl を添加することにより約 3 に調節した。層を分離し、有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を除去して、標題化合物 (1.35 g、5.26 mmol、66%) を得、さらに精製することなく次の工程に用いた、LC-MS (ES) $m/z = 257$ ($M+H$)⁺。

【0714】

d) 4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフエンカルボキサミド

【化515】



10

20

50 mL の丸底フラスコに、4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (294 mg、1.14 mmol)、2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (409 mg、1.22 mmol) [N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりに N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-フルオロ-L-フェニルアラニン (4.95 g、17.5 mmol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および PyBrOp (645 mg、1.38 mmol) のクロロホルム (10 mL) 中溶液を加えた。DIEA (1 mL、5.73 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (534 mg、0.92 mmol、81%) : LC-MS (ES) $m/z = 537$ ($M+H$)⁺。

30

【0715】

c) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフエンカルボキサミド (534 mg、0.994 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (9 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (220 μL 、7.01 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) により精製した。

40

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et_2O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (354 mg、0.70 mmol、70% 収率) : LC-MS (ES) $m/z = 407$ ($M+H$)⁺, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.99 (s, 3H) 2.91-3.02 (m, 4H) 3.79 (s, 3H) 4.30-4.41 (m, 1H) 7.10 (t, $J = 8.84$ Hz, 2H) 7.27-7.36 (m, 2H) 8.01 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 8.15 (s

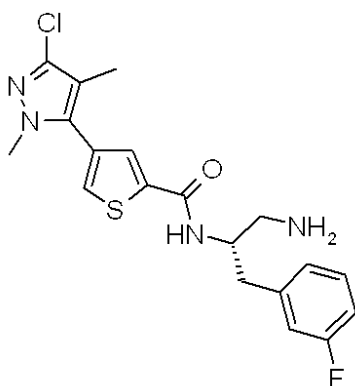
50

, 3 H) 8. 2 1 (d, J = 1. 2 6 H z, 1 H) 9. 0 4 (d, J = 8. 3 4 H z, 1 H)。

【0716】

実施例 177

【化516】



10

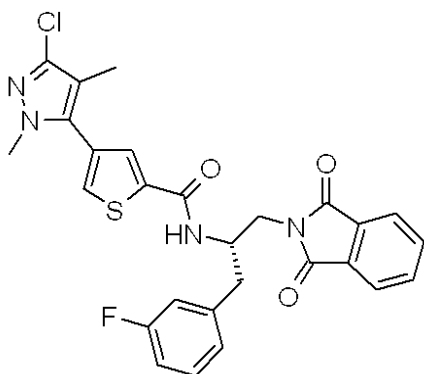
N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0717】

20

a) 4-(3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-((1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化517】



30

50 mL の丸底フラスコに、4-(3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (291 mg, 1.13 mmol) [実施例 176 の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (409 mg, 1.22 mmol) [N-{(1, 1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル]-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりに N-{(1, 1-ジメチルエチル)オキシ}カルボニル]-3-フルオロ-L-フェニルアラニン (5.03 g, 17.8 mmol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および Py Bro p (654 mg, 1.39 mmol) のクロロホルム (10 mL) 中溶液を加えた。DIEA (1 mL, 5.73 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (427 mg, 0.76 mmol, 67%) : LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺。

40

【0718】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフ

50

ンカルボキサミド

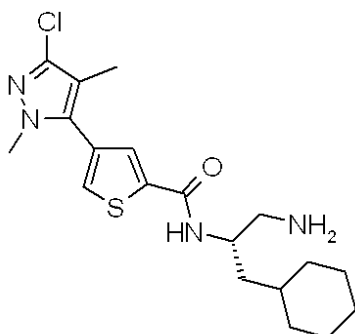
50 mL の丸底フラスコに、4-（3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N- {（1S）-2-（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1- [（3-フルオロフェニル）メチル] エチル} -2-チオフエンカルボキサミド（427 mg、0.79 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（7.5 mL）およびメタノール（1 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（175 μ L、5.58 mmol）を加え、溶液を25℃で一晩攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（90：10：1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

中性化合物をMeOH（2 mL）に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た（296 mg、0.59 mmol、74%収率）：LC-MS（ES）m/z = 407（M+H）⁺, ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ppm 1.99（s, 3H）2.95-3.06（m, 4H）3.79（s, 3H）4.33-4.45（m, 1H）7.02（td, J=8.59, 2.02 Hz, 1H）7.09-7.18（m, 2H）7.26-7.36（m, 1H）8.01（d, J=1.01 Hz, 1H）8.16（s, 3H）8.22（s, 1H）9.07（d, J=8.34 Hz, 1H）。

【0719】

実施例 178

【化518】

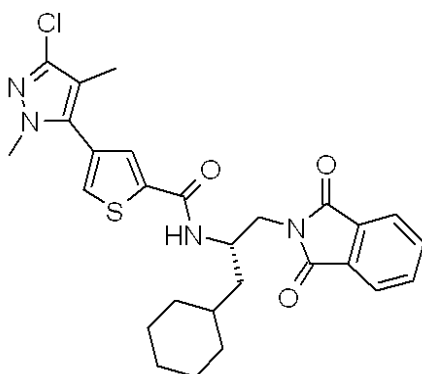


N- [（1S）-2-アミノ-1-（シクロヘキシルメチル）エチル] -4-（3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0720】

a) 4-（3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N- {（1S）-2-シクロヘキシル-1- [（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）メチル] エチル} -2-チオフエンカルボキサミド

【化519】



50 mL の丸底フラスコに、4-（3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-2-チオフエンカルボン酸（150 mg、0.58 mmol）〔実施例 176 の方法に従って調製した〕、2- [（2S）-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロ

ピル] - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (176 mg、0.54 mmol) [N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} - 2- (トリフルオロメチル) -L-フェニルアラニンの代わりに 3-シクロヘキシル-N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} -L-アラニン (5 g、18.4 mmol) を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および Py Bro p (336 mg、0.72 mmol) のクロホルム (6 mL) 中溶液を加えた。DIEA (520 μ L、2.98 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (336 mg、0.61 mmol、定量) : LC-MS (ES) m/z = 526 (M+H)⁺。

10

【0721】

b) N- [(1S) - 2-アミノ-1- (シクロヘキシルメチル) エチル] - 4- (3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4- (3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -N- { (1S) - 2-シクロヘキシル-1- [(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] エチル} - 2-チオフエンカルボキサミド (366 mg、0.697 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (6.5 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液に加えた。ヒドラジン (155 μ L、4.94 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

20

【0722】

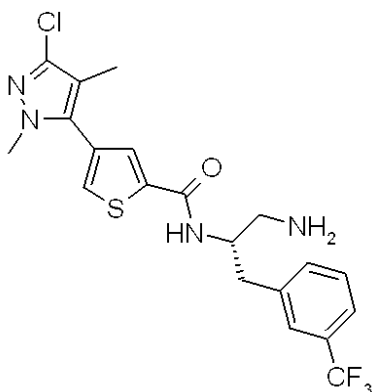
中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (173 mg、0.35 mmol、50% 収率) : LC-MS (ES) m/z = 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80-0.92 (m, 1H) 0.92-1.01 (m, 1H) 1.13 (d, J = 6.57 Hz, 2H) 1.22 (d, J = 12.88 Hz, 1H) 1.29 (s, 1H) 1.32-1.43 (m, 1H) 1.48-1.56 (m, 1H) 1.58 (d, J = 5.05 Hz, 1H) 1.63 (s, 3H) 1.73-1.84 (m, 1H) 1.99 (s, 3H) 2.94 (d, J = 5.31 Hz, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.22-4.36 (m, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.05 (s, 3H) 8.19 (s, 1H) 8.80 (d, J = 8.59 Hz, 1H)。

30

【0723】

実施例 179

【化520】



40

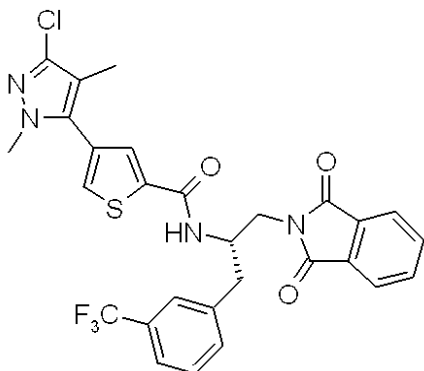
N- ((1S) - 2-アミノ-1- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4- (3-クロロ-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 2-チオフエンカルボキサミドの調製

50

【0724】

a) 4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化521】



10

50 mLの丸底フラスコに、4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸(238 mg、0.93 mmol) [実施例176の方法に従って調製した]、2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(355 mg、0.92 mmol) [N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニンの代わりにN-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-3-(トリフルオロメチル)-L-フェニルアラニン(5.0 g、15.0 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って調製した]およびPyBroP(532 mg、1.13 mmol)のクロロホルム(9.5 mL)中溶液に加えた。DIEA(820 μ L、4.70 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(25-70% EtOAc/Hex)により精製して、標題化合物を得た(448 mg、0.72 mmol、78%) : LC-MS(ES) m/z = 587 (M+H)⁺。

20

【0725】

b) N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

30

50 mLの丸底フラスコに、4-(3-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフエンカルボキサミド(468 mg、0.80 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(7.5 mL)およびメタノール(1 mL)中溶液に加えた。ヒドラジン(175 μ L、5.58 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

40

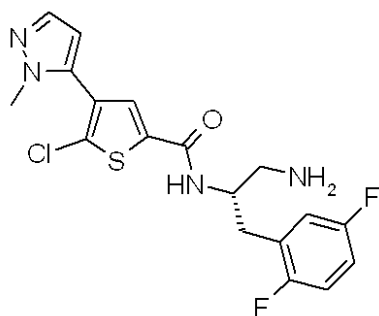
中性化合物をMeOH(2 mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(321 mg、0.58 mmol、72%収率) : LC-MS(ES) m/z = 457 (M+H)⁺, ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.98(s, 3H) 3.05(d, J=7.07 Hz, 4H) 3.77(s, 3H) 4.33-4.44(m, 1H) 7.49-7.57(m, 2H) 7.58-7.62(m, 1H) 7.66(s, 1H) 8.01(d, J=1.26 Hz, 1H) 8.11(s, 3H) 8.17(d, J=1.26 Hz, 1H) 9.02(d, J=8.59 Hz, 1H)。

【0726】

50

実施例 180

【化 5 2 2】



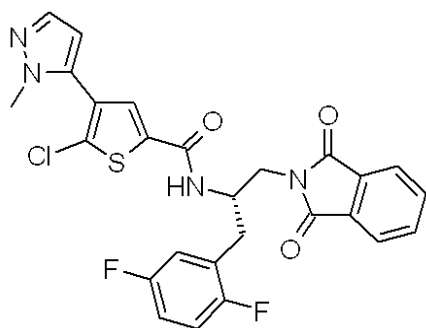
10

N-[(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]ethyl]-5-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide]の調製

【0727】

a) 5-chloro-N-[(1S)-2-[(2,5-difluorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]ethyl]-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide]

【化 5 2 3】



20

50 mL の丸底フラスコに、5-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid (147 mg, 0.61 mmol)、2-[(2S)-2-amino-3-[(2,5-difluorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dione (216 mg, 0.61 mmol) [2,6-difluoro-L-phenylalanine の代わりに 2,5-difluoro-L-phenylalanine (3.02 g, 15.0 mmol) を用いること以外は調製 18 の方法に従って調製した] および Py Bro p (341.4 mg, 0.73 mmol) のクロロホルム (6 mL) 中溶液に加えた。DIEA (530 μ L, 3.03 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (233 mg, 0.43 mmol, 71%) : LC-MS (ES) m/z = 541 (M+H)⁺。

30

【0728】

b) N-[(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]ethyl]-5-chloro-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide]

40

50 mL の丸底フラスコに、5-chloro-N-[(1S)-2-[(2,5-difluorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]ethyl]-4-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide] (233 mg, 0.43 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (5 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (95 μ L, 3.03 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) に

50

より精製した。

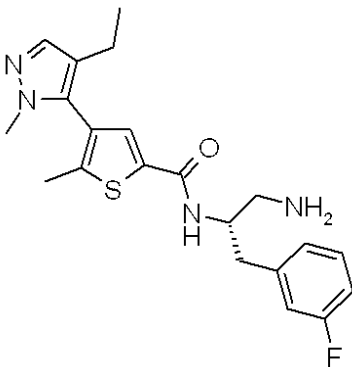
中性化合物をMeOH(2mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(165mg、0.32mmol、75%収率)：LC-MS(ES)m/z=411(M+H)⁺，¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.88-3.14(m, 4H) 3.85(s, 3H) 4.37-4.50(m, 1H) 6.48(d, J=1.77Hz, 1H) 7.09(t, J=8.34Hz, 1H) 7.19(dt, J=9.09, 4.55Hz, 1H) 7.29(dd, J=8.84, 5.68, 3.16Hz, 1H) 7.55(d, J=1.52Hz, 1H) 8.22(s, 3H) 8.27(s, 1H) 9.32(d, J=8.84Hz, 1H)。

10

【0729】

実施例181

【化524】



20

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(4-ethyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofene-3-carboxamido]benzamideの調製

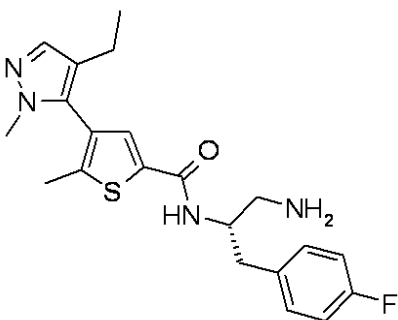
2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン[調製6に従って調製した]の代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(184mg、0.55mmol)を用いること以外は実施例109の方法に従って調製した：LC-MS(ES)m/z=401(M+H)⁺，¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.04(t, J=7.33Hz, 3H) 2.13-2.33(m, 5H) 2.86-3.08(m, 4H) 3.60(s, 3H) 4.27-4.43(m, 1H) 6.96-7.07(m, 1H) 7.11(d, J=6.32Hz, 2H) 7.30(s, 1H) 7.43(s, 1H) 7.85(s, 1H) 8.19(s, 3H) 8.85(s, 1H)。

30

【0730】

実施例182

【化525】



40

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(4-ethyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofene-3-carboxamido]benzamideの調製

50

エンカルボキサミドの調製

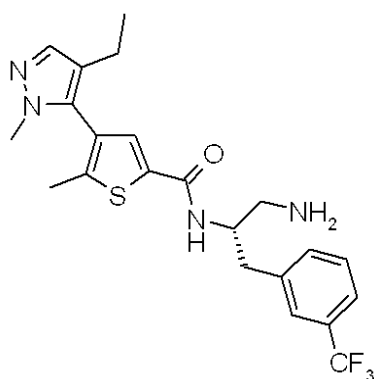
2-[(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン [調製6に従って調製した] の代わりに、2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (207mg、0.62mmol) を用いること以外は実施例109の方法に従って調製した：LC-MS (ES) m/z = 401 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.04 (t, J = 7.20Hz, 3H) 2.25 (s, 5H) 2.88-3.00 (m, 4H) 3.61 (s, 3H) 4.25-4.40 (m, 1H) 7.01-7.17 (m, 2H) 7.26-7.35 (m, 2H) 7.42 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.17 (s, 3H) 8.81 (s, 1H)。

10

【0731】

実施例183

【化526】



20

N-[(1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル]-4-(4-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

2-[(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン [調製6に従って調製した] の代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (158mg、0.41mmol) を用いること以外は実施例109の方法に従って調製した：LC-MS (ES) m/z = 451 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.04 (t, J = 7.33Hz, 3H) 2.24 (s, 5H) 3.03 (d, J = 6.32Hz, 4H) 3.59 (s, 3H) 4.35 (s, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.46-7.57 (m, 2H) 7.59 (d, J = 6.57Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 8.20 (s, 3H) 8.88 (s, 1H)。

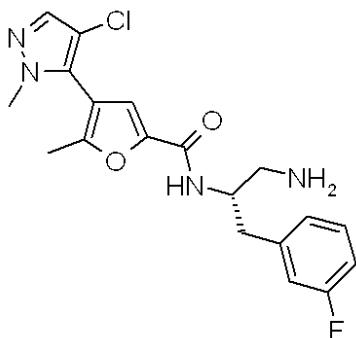
30

【0732】

実施例184

40

【化 5 2 7】



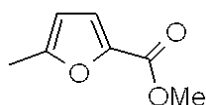
10

N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-furan]carboxamideの調製

【0 7 3 3】

a) 5-メチル-2-フランカルボン酸メチル

【化 5 2 8】



20

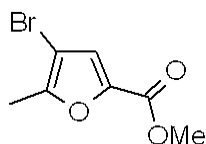
コンデンサーを備えた200mLの丸底フラスコに、5-メチル-2-フランカルボン酸(2.5g、19.82mmol)のメタノール(100mL)中溶液を加えた。H₂SO₄(10.5mL、197mmol)を室温にてゆっくりと加えた。反応混合物を50℃に一晩加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃溶液を加えて中性pHとし、ついで、5NのNaOHでpH10にした。CHCl₃を加え、有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物を得た(2.3g、16.3mmol、82%)：LC-MS(ES)m/z=141(M+H)⁺。

【0 7 3 4】

b) 4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル

30

【化 5 2 9】



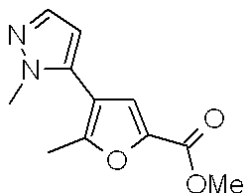
5-メチル-2-フランカルボン酸メチル(2.33g、16.29mmol)および塩化アルミニウム(3.3g、24.75mmol)のクロロホルム(50mL)中溶液に、室温にて、Br₂(1.1mL、21.35mmol)を加えた。得られた溶液を、室温にて、150mLのシールしたチューブ反応器において2時間攪拌した。完了した後、溶液を氷浴で冷却し、H₂Oを加え、反応物をCHCl₃/H₂O間で分配した。有機層をNaHCO₃、ついで、Na₂S₂O₃で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(0-20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物を得た(2.13g、9.72mmol、60%)：LC-MS(ES)m/z=221(M+H)⁺。

40

【0 7 3 5】

c) 5-メチル-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

【化 5 3 0】



5 mL のシールしたフラスコ反応器に、4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (1.13 g、5.16 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.31 g、6.30 mmol) [調製 7 の方法に従って調製した]、 K_3PO_4 (3.87 g、18.23 mmol) および $Pd_2(dba)_3$ (153 mg、0.17 mmol) および $P(OMe)_3$ (32 μ L、0.27 mmol) の 1,4-ジオキサン (23 mL) 中溶液を加えた。反応物を 95 °C で 4 時間加熱し、室温に冷却し、 $CHCl_3/H_2O$ 間で分配した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (0-15 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、標題化合物を得た (967 mg、4.39 mmol、85 %) : LC-MS (ES) m/z = 271 ($M+H$)⁺。

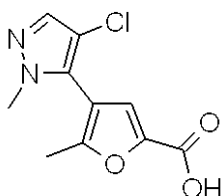
10

【0 7 3 6】

d) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸

20

【化 5 3 1】



$NCSCl$ (709 mg、5.31 mmol) を、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (967 mg、4.39 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中溶液を含有する 150 mL のシールしたチューブ反応器に室温にて加えた。混合物を 70 °C で 1 時間加熱した。6 N の $NaOH$ (20 mL、120 mmol) を加え、混合物を 70 °C でさらに 2 時間攪拌した。混合物を $CHCl_3$ および H_2O 間で分配し、水相の pH を、6 N の HCl で約 3 に調節した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、標題化合物 (1.13 g、4.41 mmol、定量) を得、さらに精製することなく用いた : LC-MS (ES) m/z = 241 ($M+H$)⁺。

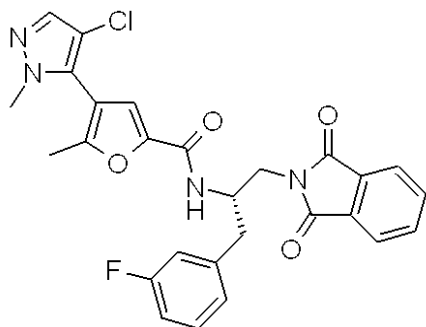
30

【0 7 3 7】

e) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-メチル-2-フランカルボキサミド

40

【化 5 3 2】



10

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-フランカルボン酸（244 mg、0.95 mmol）、2-〔（2S）-2-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（320 mg、0.95 mmol）〔N-〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-2-（トリフルオロメチル）-L-フェニルアラニンの代わりにN-〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-3-フルオロ-L-フェニルアラニン（5.0 g、17.8 mmol）を用いること以外は調製6の方法に従って調製した〕およびPyBrop（533 mg、1.14 mmol）のクロロホルム（9 mL）中溶液を加えた。DIEA（830 μ L、4.75 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25-70% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（242 mg、0.465 mmol、49%）：LC-MS（ES）m/z = 521（M+H）⁺。

20

【0738】

f) N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-メチル-2-フランカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-〔（1S）-2-（1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-5-メチル-2-フランカルボキサミド（238 mg、0.46 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（3.6 mL）およびメタノール（1 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（100 μ L、3.19 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

30

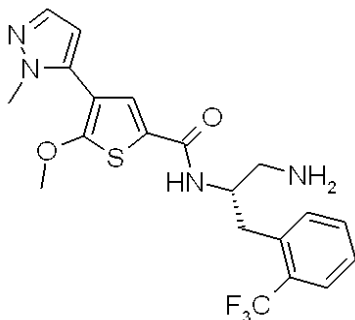
中性化合物をMeOH（2 mL）に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た（157 mg、0.32 mmol、71%収率）：LC-MS（ES）m/z = 391（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DM SO-d₆） δ ppm 2.31（s，3H）2.91-3.03（m，4H）3.73（s，3H）4.36-4.49（m，1H）7.03（t，J=7.71 Hz，1H）7.07-7.14（m，2H）7.29-7.37（m，1H）7.39（s，1H）7.67（s，1H）8.14（s，3H）8.65（d，J=8.59 Hz，1H）。

40

【0739】

実施例 185

【化 5 3 3】



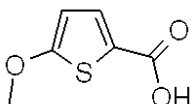
10

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0740】

a) 5-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボン酸

【化 5 3 4】



20

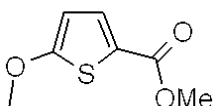
2-(メチルオキシ)チオフエン(1.01g、8.85mmol)を、15分にわたってゆっくりと、ヘキサン中2.5MのnBuLi(3.8mL、9.50mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(40mL)中溶液を含有する100mLの丸底フラスコに-78℃で加えた。室温に加温し、2時間攪拌した後、混合物を-35℃に冷却し、粉碎固体CO₂を加えた。混合物を3時間にわたって室温に加温し、氷浴で冷却し、NH₄Cl(飽和)でクエンチした。冷反応混合物を、CHCl₃/H₂O間で分配し、水層を6NのHClで酸性にした。分離した有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物(1.3g、8.05mmol、91%)を得、さらに精製することなく用いた：LC-MS(ES)m/z=159(M+H)⁺。

【0741】

30

b) 5-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化 5 3 5】



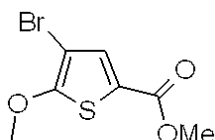
コンデンサーを備えた200mLの丸底フラスコに、5-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボン酸(1.3g、8.22mmol)のメタノール(40mL)中溶液を加えた。H₂SO₄(5mL、94mmol)を室温にてゆっくりと加え、反応物を50℃で一晩攪拌した。混合物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃を加えて中性pHにし、ついで、5NのNaOHでpH10にした。混合物をH₂O/CHCl₃間で分配し、有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、溶液をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(5-50%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物を得た(827mg、4.56mmol、56%)：LC-MS(ES)m/z=173(M+H)⁺。

40

【0742】

c) 4-ブロモ-5-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化 5 3 6】



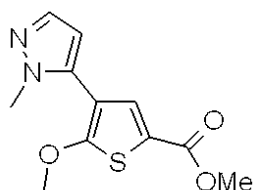
NBS (903 mg、5.07 mmol) を、5-(メチルオキシ)-2-チオフェンカルボン酸メチル (0.73 g、4.23 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (20 mL) 中溶液を含有する 5 mL のシールしたチューブ反応器に室温にて加え、反応物を 1 時間攪拌した。さらに室温で 1 時間後 NBS (249 mg) を加え、生成物を CHCl_3 および H_2O 間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (0-25% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物を得た (825 mg、3.19 mmol、75%) : LC-MS (ES) m/z = 252 (M+H)⁺。

10

【0743】

d) 5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 5 3 7】



20

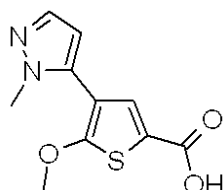
350 mL のシールしたフラスコ反応器の溶液に、4-ブロモ-5-(メチルオキシ)-2-チオフェンカルボン酸メチル (772 mg、3.07 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (773 mg、3.72 mmol) [調製7の方法に従って調製した]、 K_2CO_3 (1.419 g、10.27 mmol) および $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$ (103 mg、0.20 mmol) の 1,4-ジオキサン (12 mL) および水 (3 mL) の溶液を加えた。反応物を 85℃ で 2 時間加熱した。混合物を $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ で分配し、水層を 6 N の HCl で酸性化した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させた。得られた物質をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (0-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (967 mg、4.39 mmol、85%) を得た : LC-MS (ES) m/z = 253 (M+H)⁺。

30

【0744】

e) 5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化 5 3 8】



40

100 mL の丸底フラスコに、5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (203 mg、0.805 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) 中溶液を加えた。6 N の NaOH (4 mL、24.0 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を一晩 70℃ で攪拌した。混合物は、6 N の HCl を添加して中和し、 CHCl_3 および H_2O 間で分配した。層を分離し、有機層 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、標題化合物を得 (152 mg、0.64 mmol、80%) : LC-MS (ES) m/z = 253 (M+H)⁺。

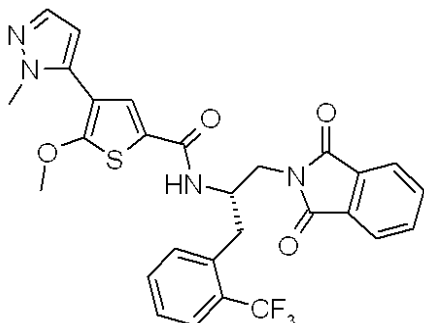
50

0.1、79%）、これをさらに精製することなく次の工程に用いた：LC-MS (ES) $m/z = 239$ (M+H)⁺。

【0745】

f) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化539】



10

50 mLの丸底フラスコに、5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (148 mg、0.62 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (242 mg、0.63 mmol) [調製6の方法に従って調製した] および Py Bro p (356 mg、0.76 mmol) のクロロホルム (6 mL) 中溶液を加えた。DIEA (550 μ L、3.15 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (303 mg、0.51 mmol、82%)：LC-MS (ES) $m/z = 569$ (M+H)⁺。

20

【0746】

g) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

30

50 mLの丸底フラスコに、N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (303 mg、0.51 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (110 μ L、3.50 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

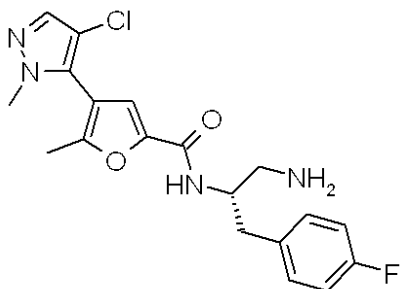
中性化合物をMeOH (2 mL) に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た (122 mg、0.23 mmol、45%収率)：LC-MS (ES) $m/z = 439$ (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.93-3.02 (m, 1H) 3.03-3.14 (m, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 4.41-4.53 (m, 1H) 6.32 (s, 1H) 7.38-7.49 (m, 2H) 7.52-7.63 (m, 2H) 7.68 (d, J=7.58 Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.17 (s, 3H) 8.93 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

40

【0747】

実施例186

【化 5 4 0】



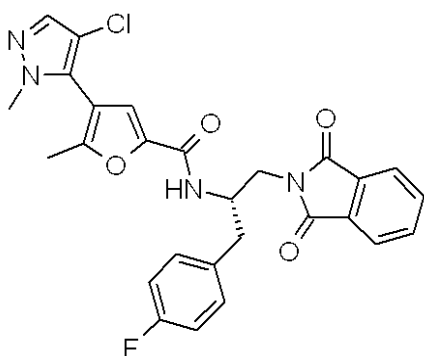
N- { (1 S) - 2-アミノ-1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル } - 4
- (4-クロロ-1-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) - 5-メチル-2-フラン
カルボキサミドの調製

10

【0 7 4 8】

a) 4- (4-クロロ-1-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) - N- { (1 S)
- 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2 H-イソインドール-2-イル) - 1
- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5-メチル-2-フランカルボキサミ
ド

【化 5 4 1】



20

50 mL の丸底フラスコに、4- (4-クロロ-1-メチル-1 H-ピラゾール-5-
イル) - 5-メチル-2-フランカルボン酸 (248 mg、0.97 mmol) [実施例
184の方法に従って調製した]、2- [(2 S) - 2-アミノ-3- (4-フルオロフェ
ニル) プロピル] - 1 H-イソインドール-1, 3 (2 H) -ジオン (321 mg、0.
96 mmol) [N- { [(1, 1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 2- (ト
リフルオロメチル) - L-フェニルアラニンの代わりに N- { [(1, 1-ジメチルエ
チル) オキシ] カルボニル } - 4-フルオロ-L-フェニルアラニン (4.95 g、17.
5 mmol) を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および PyBroP
(557 mg、1.19 mmol) のクロロホルム (9.5 mL) 中溶液を加えた。DI
EA (840 μL、4.81 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物
をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) に
より精製して、標題化合物を得た (167 mg、0.26 mmol、67%) : LC-M
S (ES) m/z = 521 (M+H)⁺。

30

40

【0 7 4 9】

b) N- { (1 S) - 2-アミノ-1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル }
- 4- (4-クロロ-1-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) - 5-メチル-2-フ
ランカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4- (4-クロロ-1-メチル-1 H-ピラゾール-5-
イル) - N- { (1 S) - 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2 H-イソイン
ドール-2-イル) - 1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル } - 5-メチル-
2-フランカルボキサミド (144 mg、0.27 mmol) のテトラヒドロフラン (T
HF) (2.5 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (60 μ

50

L、1.91 mmol)を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

【0750】

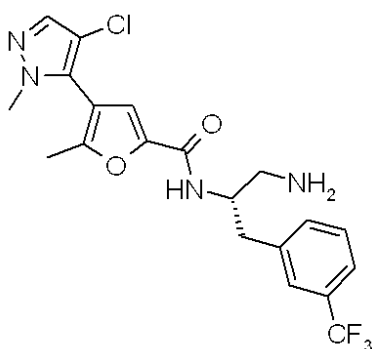
中性化合物をMeOH(2 mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(100 mg、0.21 mmol、74%収率): LC-MS(ES) m/z = 391 (M+H)⁺, ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.31 (s, 3H) 2.83–2.93 (m, 2H) 2.94–3.04 (m, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.32–4.44 (m, 1H) 7.12 (t, J = 8.59 Hz, 2H) 7.25–7.33 (m, 2H) 7.35 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 8.07 (s, 3H) 8.57 (d, J = 8.59 Hz, 1H)。

10

【0751】

実施例 187

【化542】



20

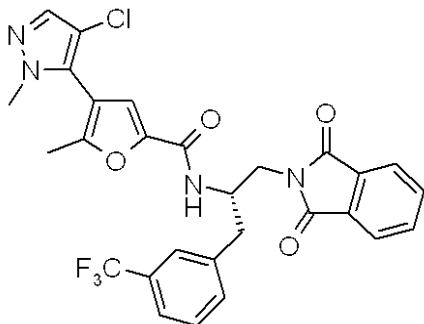
N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-fran-carboxamideの調製

【0752】

a) 4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-methyl-2-fran-carboxamide

30

【化543】



40

50 mLの丸底フラスコに、4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-fran-carboxylic acid(230 mg、0.90 mmol)[実施例184の方法に従って調製した]、2-((2S)-2-amino-3-([3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-indol-1,3(2H)-dione(348 mg、0.90 mmol)[N-([1,1-dimethylethyl]oxy)carbonyl]-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanineの代わりにN-([1,1-dimethylethyl]oxy)carbonyl]-3-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine(4.98 g、15.0 mmol)を用いること以外は調製6の方法に従って

50

調製した] および Py Bro p (502 mg、1.07 mmol) のクロロホルム (8.5 mL) 中溶液を加えた。DIEA (790 μ L、4.52 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (247 mg、0.43 mmol、48%) : LC-MS (ES) m/z = 571 (M+H)⁺。

【0753】

b) N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド (247 mg、0.433 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (95 μ L、3.03 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

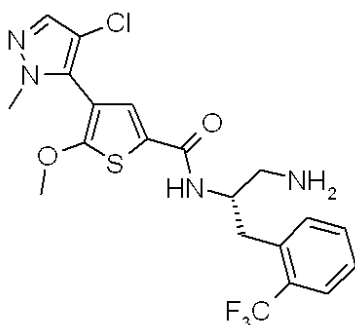
【0754】

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (206 mg、0.38 mmol、88% 収率) : LC-MS (ES) m/z = 441 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.30 (s, 3H) 2.97-3.08 (m, 4H) 3.71 (s, 3H) 4.35-4.49 (m, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.54 (dt, J = 19.20, 7.20 Hz, 3H) 7.62-7.68 (m, 2H) 8.14 (s, 3H) 8.65 (d, J = 8.84 Hz, 1H)。

【0755】

実施例 188

【化544】

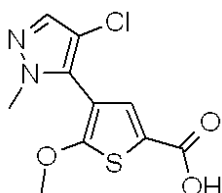


N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(メチルオキシ)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0756】

a) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(メチルオキシ)-2-チオフェンカルボン酸

【化545】



10

20

30

40

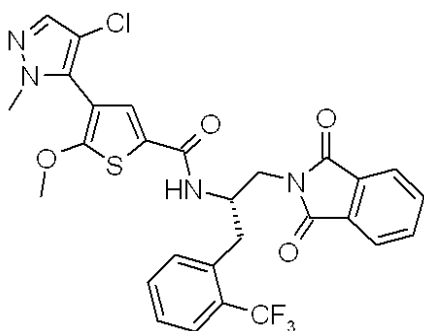
50

NCS (382 mg、2.80 mmol) を、5-(メチルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル (642 mg、2.54 mmol) [実施例185の方法に従って調製した] のテトラヒドロフラン (THF) (12 mL) 中溶液を含有する 50 mL のシールしたチューブ反応器に室温にて加えた。混合物を 70 °C で 1 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、6 N の NaOH (10 mL、60.0 mmol) を加え、混合物を 70 °C でさらに 3 時間攪拌した。混合物を CHCl₃ および H₂O 間で分配し、水層を 6 N の HCl で酸性化した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、標題化合物を得 (759 mg、2.51 mmol、98%)、さらに精製することなく用いた：LC-MS (ES) m/z = 273 (M+H)⁺。

【0757】

b) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボキサミド

【化546】



50 mL の丸底フラスコに、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボン酸 (85 mg、0.31 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (119 mg、0.31 mmol) [調製6の方法に従って調製した] および PyBrop (180 mg、0.384 mmol) のクロロホルム (3.5 mL) 中溶液を加えた。DIEA (270 μL、1.54 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (94 mg、0.14 mmol、45%)：LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺。

【0758】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-(メチルオキシ)-2-チオフエンカルボキサミド (94 mg、0.16 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液に加えた。ヒドラジン (35 μL、1.12 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

【0759】

中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (27 mg、0.05 mmol、31% 収率)：LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMS

10

20

30

40

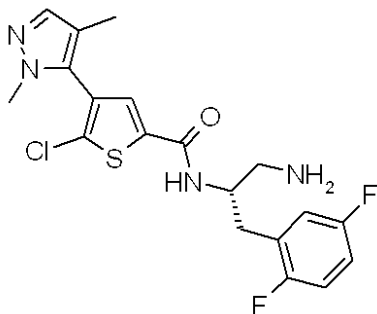
50

O-d₆) δ ppm 2.93-3.14 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 4.41-4.54 (m, 1H) 7.43 (t, J=7.45 Hz, 1H) 7.57 (ddd, J=14.59, 7.58, 7.39 Hz, 2H) 7.62-7.65 (m, 1H) 7.69 (d, J=7.83 Hz, 1H) 7.82-7.89 (m, 1H) 8.12 (s, 3H) 8.80 (d, J=9.09 Hz, 1H)。

【0760】

実施例 189

【化547】



10

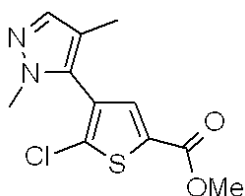
N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofene]carboxamideの調製

20

【0761】

a) 5-クロロ-4-[(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化548】



30

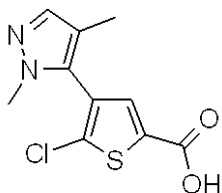
350 mLのシールしたフラスコ反応器に、4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸メチル(409 mg、1.60 mmol) [実施例95の方法に従って調製調製した]、1,4-ジメチル-5-[(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(388 mg、1.75 mmol) [実施例17の方法に従って調製した]、K₂CO₃(676 mg、4.89 mmol)およびPd(PtBu₃)₂(32 mg、0.06 mmol)の1,4-ジオキサン(6 mL)および水(1.5 mL)中溶液を加えた。反応物を85℃で3時間加熱した。反応物をCHCl₃/H₂O間で分配し、水層のpHを6NのHClで約3に調節した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、シリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(10-65% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物を得た(106 mg、0.39 mmol、%) ; LC-MS (ES) m/z = 271 (M+H)⁺。

40

【0762】

b) 5-クロロ-4-[(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸

【化 5 4 9】

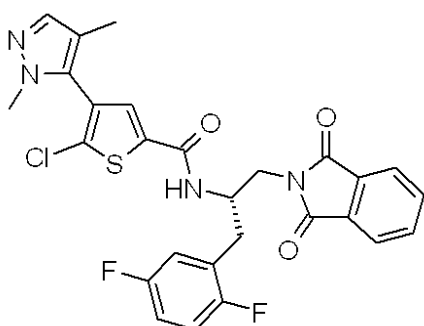


100 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (106 mg、0.39 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液を加えた。6 N の NaOH (2 mL、12.00 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を一晩 70 °C で攪拌した。反応物を室温に冷却し、CHCl₃ および H₂O で分配し、水層の pH を、6 N の HCl を添加することにより約 3 に調節した。層を分離し、有機層 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、所望の化合物を得た (96 mg、0.37 mmol、95%) : LC-MS (ES) m/z = 257 (M+H)⁺。

【0763】

c) 5-クロロ-N-{(1S)-2-((2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキ

【化 5 5 0】



50 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (96 mg、0.37 mmol)、2-[(2S)-2-アミノ-3-((2,5-ジフルオロフェニル)プロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (125 mg、0.40 mmol) [2,5-ジフルオロ-L-フェニルアラニン (3.02 g、15.0 mmol) の代わりに 2,6-ジフルオロ-L-フェニルアラニンを用いること以外は調製 18 の方法に従って調製した] および PyBrop (225 mg、0.48 mmol) のクロロホルム (4 mL) 中溶液を加えた。DIEA (330 μL、1.89 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (98 mg、0.13 mmol、34%) : LC-MS (ES) m/z = 535 (M+H)⁺。

【0764】

d) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-N-{(1S)-2-((2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-4-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (98 mg、0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (3 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (40 μL

、1.27mmol)を加え、反応物を一晚室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー(90:10:1CHCl₃/MeOH/NH₄OH)により精製した。

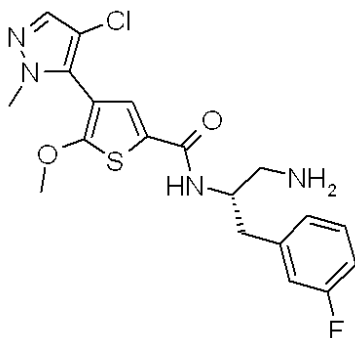
【0765】

中性化合物をMeOH(2mL)に溶解し、過剰のEt₂O中2MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た(52mg、0.10mmol、56%収率): LC-MS(ES)m/z=425(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.94(s, 3H) 2.87-3.09(m, 4H) 3.69(s, 3H) 4.42(d, J=6.32Hz, 1H) 7.10(ddd, J=12.00, 8.34, 3.41Hz, 1H) 7.20(td, J=9.16, 4.67Hz, 1H) 7.27(ddd, J=8.97, 5.56, 3.16Hz, 1H) 7.39(s, 1H) 8.06(s, 1H) 8.13(s, 3H) 9.13(d, J=8.84Hz, 1H)。

【0766】

実施例190

【化551】

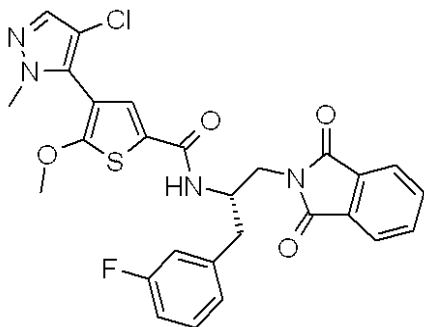


N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(methoxy)-2-thiophenecarboxamido]の調製

【0767】

a) 4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-5-(methoxy)-2-thiophenecarboxamido]

【化552】



50mLの丸底フラスコに、4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(methoxy)-2-thiophenecarboxylic acid(220mg、0.81mmol)[実施例188の方法に従って調製した]、2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-dione(281mg、0.84mmol)[N-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanineの代わりにN-{[(1,

1-ジメチルエチル) オキシ] カルボニル} - 3-フルオロ-L-フェニルアラニン (5.03 g、17.8 mmol) を用いること以外は調製6の方法に従って調製した] および PyBrOp (472 mg、1.0 mmol) のクロロホルム (8 mL) 中溶液を加えた。DIEA (710 μ L、4.07 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を得た (281 mg、0.51 mmol、63%) : LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺。

【0768】

b) N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5- (メチルオキシ) - 2-チオフエンカルボキサミド

10

50 mL の丸底フラスコに、4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - N- { (1S) - 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 5- (メチルオキシ) - 2-チオフエンカルボキサミド (281 mg、0.51 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (4.5 mL) およびメタノール (1 mL) 中溶液を加えた。ヒドラジン (120 μ L、3.82 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) により精製した。

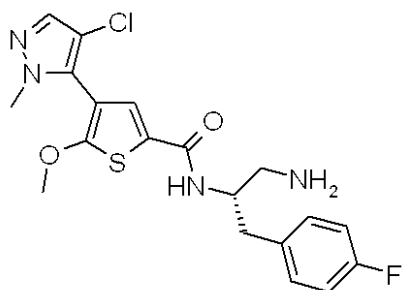
中性化合物を MeOH (2 mL) に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た (145 mg、0.28 mmol、55% 収率) : LC-MS (ES) m/z = 423 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.86-3.04 (m, 4H) 3.71 (s, 3H) 4.02 (s, 3H) 4.31-4.41 (m, 1H) 7.00-7.07 (m, 1H) 7.11 (d, J=7.58 Hz, 2H) 7.28-7.36 (m, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.73-7.78 (m, 1H) 7.98 (s, 3H) 8.54 (s, 1H)。

20

【0769】

実施例 191

【化553】



30

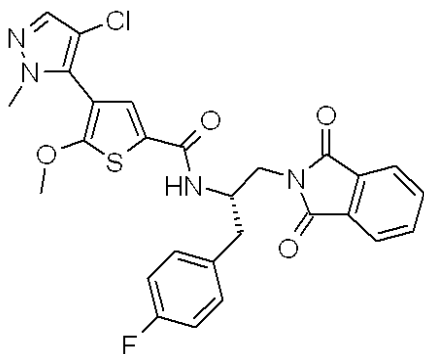
N- { (1S) - 2-アミノ-1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5- (メチルオキシ) - 2-チオフエンカルボキサミドの調製

40

【0770】

a) 4- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - N- { (1S) - 2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1- [(4-フルオロフェニル) メチル] エチル} - 5- (メチルオキシ) - 2-チオフエンカルボキサミド

【化 5 5 4】



10

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-（メチルオキシ）-2-チオフェンカルボン酸（208 mg、0.76 mmol）〔実施例 188 の方法に従って調製した〕、2-〔（2S）-2-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）プロピル〕-1H-イソインドール-1,3（2H）-ジオン（257 mg、0.77 mmol）〔N-〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-2-（トリフルオロメチル）-L-フェニルアラニンの代わりにN-〔（1,1-ジメチルエチル）オキシ〕カルボニル〕-4-フルオロ-L-フェニルアラニン（4.95 g、17.5 mmol）を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した〕および PyBrOp（435 mg、0.93 mmol）のクロロホルム（7.6 mL）中溶液を加えた。DIEA（670 μ L、3.84 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（25-70% EtOAc/Hex）により精製して、標題化合物を得た（238 mg、0.43 mmol、56%）：LC-MS（ES）m/z = 553（M+H）⁺。

20

【0771】

b) N-〔（1S）-2-アミノ-1-〔（4-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-5-（メチルオキシ）-2-チオフェンカルボキサミド

50 mL の丸底フラスコに、4-（4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-N-〔（1S）-2-（1,3-ジオキサソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）-1-〔（4-フルオロフェニル）メチル〕エチル〕-5-（メチルオキシ）-2-チオフェンカルボキサミド（238 mg、0.43 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（4 mL）およびメタノール（1 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（95 μ L、3.03 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH）により精製した。

30

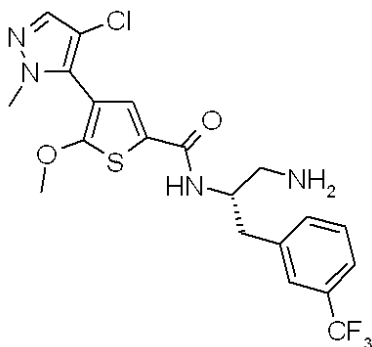
中性化合物を MeOH（2 mL）に溶解し、過剰の Et₂O 中 2 M の HCl で処理し、濃縮して、標題化合物の HCl 塩を得た（113 mg、0.22 mmol、50% 収率）：LC-MS（ES）m/z = 423（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMF SO-d₆） δ ppm 2.82-2.92（m，2H）2.93-3.03（m，2H）3.71（s，3H）4.02（s，3H）4.26-4.37（m，1H）7.11（t，J = 8.46 Hz，2H）7.26-7.32（m，2H）7.64（s，1H）7.69-7.84（m，1H）7.95（s，3H）8.45-8.52（m，1H）。

40

【0772】

実施例 192

【化 5 5 5】



10

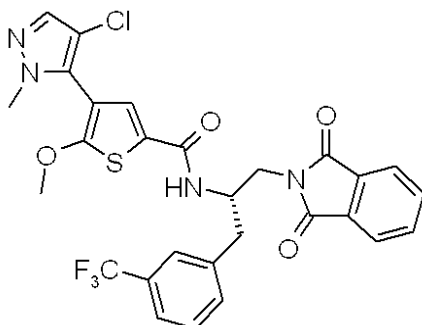
N-((1S)-2-amino-1-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(methoxy)-2-thiophenecarboxamideの調製

【0773】

a) 4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-5-(methoxy)-2-thiophenecarboxamide

【化 5 5 6】

20



50 mL の丸底フラスコに、4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(methoxy)-2-thiophenecarboxylic acid (210 mg, 0.77 mmol) [実施例 188 の方法に従って調製した]、2-({(2S)-2-amino-3-([3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl)-1H-indol-1,3(2H)-dione (294 mg, 0.764 mmol) [N-({(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl}-2-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine の代わりに N-({(1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl}-3-(trifluoromethyl)-L-phenylalanine (4.98 g, 15.0 mmol) を用いること以外は調製 6 の方法に従って調製した] および PyBrOp (442 mg, 0.94 mmol) のクロホルム (7.6 mL) 中溶液を加えた。DIEA (670 μ L, 3.84 mmol) を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー (25-70% EtOAc/Hex) により精製して、標題化合物を加えた (238 mg, 0.43 mmol, 56%) : LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺。

30

40

【0774】

b) N-((1S)-2-amino-1-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(methoxy)-2-thiophenecarboxamide

50 mL の丸底フラスコに、4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-5-(methoxy)-2-thiophenecarboxamide

50

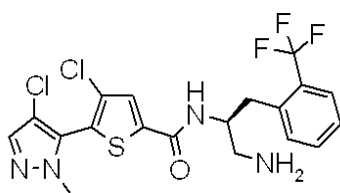
ー 5 ー（メチルオキシ）ー 2 ーチオフェンカルボキサミド（203 mg、0.34 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（3 mL）およびメタノール（1 mL）中溶液を加えた。ヒドラジン（80 μ L、2.55 mmol）を加え、反応物を一晩室温にて攪拌した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（90：10：1 CHCl₃／MeOH／NH₄OH）により精製した。

中性化合物をMeOH（2 mL）に溶解し、過剰のEt₂O中2 MのHClで処理し、濃縮して、標題化合物のHCl塩を得た（86 mg、0.15 mmol、44%収率）：LC-MS（ES）m/z = 473（M+H）⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ ppm 2.92–3.08（m，4H）3.70（s，3H）4.01（s，3H）4.30–4.42（m，1H）7.50–7.60（m，3H）7.61–7.66（m，2H）7.73–7.81（m，1H）8.00（s，3H）8.52–8.68（m，1H）。

【0775】

実施例 193

【化557】

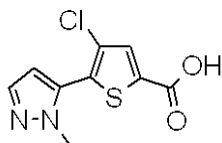


N-((1S)-2-アミノ-1-{{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル}-4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0776】

a) 4-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化558】



5-ブロモ-4-クロロ-2-チオフェンカルボン酸（482 mg、2 mmol）のジオキサン／H₂O（4：1、10 mL）中溶液に、1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン複合体（16.3 mg、0.02 mmol）、炭酸カリウム（828 mg、6 mmol）および5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ドオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール（832 mg、4 mmol）〔調製7に従って調製した〕を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中80℃で20時間攪拌した。反応混合物をH₂O（100 mL）に注ぎ、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、シリカ（EtOAc／ヘキサン（0–45%勾配））を用いて精製して、標題化合物を白色固体として得た（401.7 mg、83%）：LC-MS（ES）m/z = 243（M+H）⁺。

【0777】

b) 4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

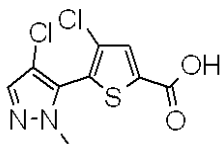
10

20

30

40

【化 5 5 9】



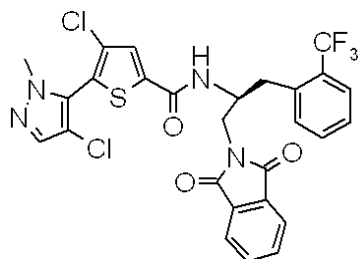
4-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(121mg、0.5mmol)およびN-クロロスクシニミド(67mg、0.5mmol)のTHF(5mL)中溶液を、シールしたチューブ中70℃で反応した。4時間後、溶液を濃縮し、DCMおよびH₂O間で分配した。水層をDCMで数回抽出した。有機フラクションを合し、濃縮し、トルエンと共沸させて乾燥して、標題化合物を褐色油として得た(136mg、98%)：LC-MS(ES)m/z=278(M+H)⁺。

10

【0778】

c). 4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 5 6 0】



20

4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(136.1mg、0.49mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(179mg、0.51mmol)[調製6に従って調製した]、ジイソプロピルエチルアミン(260μL、1.5mmol)のDCM(5mL)中溶液に、PyBrop(341mg、0.75mmol)を加えた。1時間後、反応物をH₂O/DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、0-50%酢酸エチル/ヘキサン勾配)により精製して、標題化合物(242mg、82%)を白色固体として得た：LCMS(ES)m/z=607(M+H)⁺。

30

【0779】

d) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

40

4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド(242mg、0.4mmol)のTHF-MeOH(1:1、4mL)中溶液に、ヒドラジン(75μL、2.42mmol)を加えた。12時間後、溶液を濃縮した。得られた残渣を、DCMおよびH₂O間で分配した。有機層を水で3回洗浄し、約pH1に6NHCl水溶液で酸性化した。得られた混合物を水で抽出した。水性フラクションを合し、濃縮して、所望の生成物の二HCl塩を淡黄色固体として得た(77mg、40%)：LCMS(ES)m/z477(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz

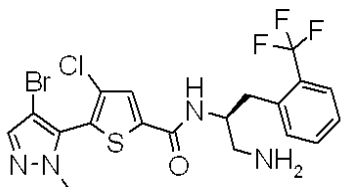
50

z, DMSO-d₆) δ ppm 3.08–3.11 (m, 4H) 3.75 (s, 3H) 4.50 (br. s., 1H) 7.45 (t, J=6.95 Hz, 1H) 7.55–7.63 (m, 2H) 7.71 (d, J=7.83 Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 8.02–8.10 (m, 3H) 8.12 (s, 1H) 9.12 (d, J=9.09 Hz, 1H)。

【0780】

実施例 194

【化561】



10

N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-4-chloro-5-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

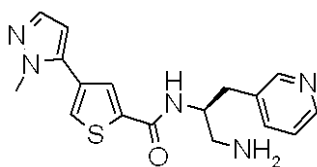
N-クロロスクシニミドの代わりにN-ブロモスクシニミド(89mg、0.5mmol)を用いること以外は実施例193の方法に従って調製した：LCMS(ES)m/z 522 (M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.0–3.13 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 4.50 (br. s., 1H) 7.46 (d, J=7.58 Hz, 1H) 7.55–7.66 (m, 2H) 7.71 (d, J=7.83 Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 8.04 (br. s., 4H)。

20

【0781】

実施例 195

【化562】



30

N-[(1S)-2-amino-1-(3-pyridinylmethyl)ethyl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

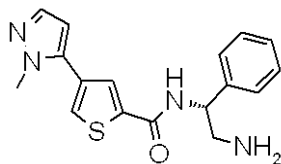
5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸(62mg、0.3mmol)を、2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HClの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(3-pyridinyl)propyl]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン-HCl(84mg、0.3mmol)〔調製19に従って調製した〕を用いること以外は実施例6の方法に従って標題化合物を淡黄色固体として調製した：LC-MS(ES)m/z=342 (M+H)⁺, ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ ppm 3.17 (dd, J=13.89, 10.86 Hz, 1H) 3.33–3.36 (m, 2H) 3.36–3.44 (m, 1H) 3.96 (s, 3H) 4.70 (dd, J=14.02, 6.19 Hz, 1H) 6.47 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.88 (d, J=1.26 Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.02 (t, J=6.32 Hz, 1H) 8.61 (d, J=7.83 Hz, 1H) 8.76 (br. s., 1H) 8.89 (br. s., 1H)。

40

【0782】

実施例 196

【化 5 6 3】



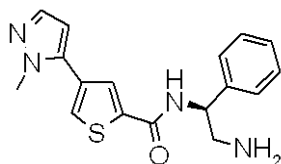
N-[(1R)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

4, 5-ジブロモ-2-チオフエンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸 (83 mg, 0.4 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2R)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメート (94 mg, 0.4 mmol) [調製1に従って調製した] を用いること以外は実施例20の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) $m/z = 327$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.44 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H) 3.63 (br. s., 1H) 4.18 (s, 3H) 5.47 (dd, $J = 10.36, 4.55$ Hz, 1H) 6.88 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H) 7.38 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H) 7.44 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H) 7.55 (d, $J = 7.83$ Hz, 2H) 8.08 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H) 8.18 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 8.42 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H)。

【0783】

実施例 197

【化 5 6 4】



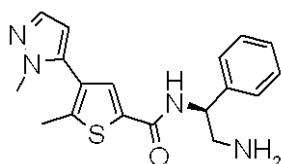
N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

4, 5-ジブロモ-2-チオフエンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸 (83 mg, 0.4 mmol) を、1, 1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメート (94 mg, 0.4 mmol) [調製1に従って調製した] を用いること以外は実施例20の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) $m/z = 327$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.44 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H) 3.60 (br. s., 1H) 4.06 (br. s., 3H) 5.47 (dd, $J = 10.36, 4.29$ Hz, 1H) 6.70 (br. s., 1H) 7.38 (d, $J = 6.82$ Hz, 1H) 7.44 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H) 7.53 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H) 7.79 (br. s., 1H) 8.04 (br. s., 1H) 8.32 (br. s., 1H)。

【0784】

実施例 198

【化 5 6 5】



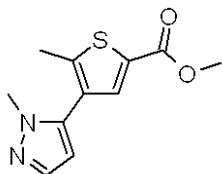
N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-5-メチル-4-(1-メチル

ー 1 H-ピラゾールー 5-イル)ー 2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0785】

a) 5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化566】



10

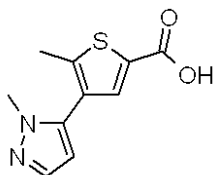
4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (2 g、8.51 mmol) [調製10に従って調製した]、炭酸カリウム (5.88 g、42.5 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.12 g、10.21 mmol) [調製7に従って調製した] およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.22 g、0.43 mmol) の1,4-ジオキサン (35 ml) および H₂O (7 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O-DCM 間で分配し、水相を DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中 25% EtOAc) で精製して、5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチルを得た。この反応を複数のバッチ (1 g、3 × 2 g) で行い、合し、処理し、精製して、標題化合物 (5.5 g、78% の組み合わせ収率) を粘性黄色油として得た: LC-MS (ES) m/e 236 (M+H)⁺。

20

【0786】

b) 5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化567】



30

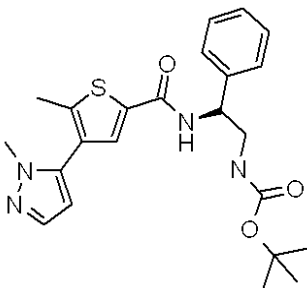
5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (94 mg、0.4 mmol) の 6 N 水酸化ナトリウム (0.67 mL、4 mmol) およびテトラヒドロフラン (4 ml) 中溶液を、シールしたチューブ中 70 °C で 1 時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、H₂O-DCM 間で分配した。水相を約 pH 3 に調節し、ついで、DCM で数回洗浄した。合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、所望の生成物 (67 mg、0.3 mmol、75% 収率) を黄色油として得た: LC-MS (ES) m/e 223 (M+H)⁺。

【0787】

c) 1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル} アミノ)-2-フェニルエチル]カルバメート

40

【化 5 6 8】



5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (67 mg、0.3 mmol)、1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメート (71 mg、0.3 mmol) [調製1に従って調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.9 mmol) のDCM中溶液に、25℃で、プロモトリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (210 mg、0.45 mmol) を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc) により精製して、標題化合物 (87 mg、0.2 mmol、65%収率) を黄色泡沫体として得た：LC-MS (ES) m/z 441 (M+H)⁺。

10

20

【0788】

d). N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

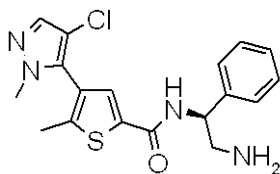
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({ [4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル] カルボニル } アミノ)-2-フェニルエチル] カルバメート (87 mg、0.2 mmol) のDCM (2 mL) 中溶液に、ジオキサン中4NのHCl (0.5 mL、2 mmol) を加え、常温で15時間攪拌した。溶液を水で3回抽出した。水性フラクションを合し、濃縮して、標題化合物の二HCl塩を白色固体として得た (26 mg、0.06 mmol、32%)：LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.49 (br. s., 3H) 3.43 (d, J=4.80 Hz, 1H) 3.55 (d, J=10.36 Hz, 1H) 3.95 (s, 3H) 5.41-5.43 (m, 1H) 6.66 (d, J=2.27 Hz, 1H) 7.38 (d, J=7.07 Hz, 1H) 7.44 (t, J=7.33 Hz, 2H) 7.48-7.53 (m, 2H) 7.94-8.02 (m, 2H)。

30

【0789】

実施例 199

【化 5 6 9】



40

N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の代わりに5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (89 mg、0.4 mmol) [実施例198に従って調製した] を、1,1-ジメチルエチル (3-アミノ-4-フェニルブチル) カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメート (94 mg、0.4 mmol) [調製1に従って調製した] を用いること以外は実施例24の方法に従って

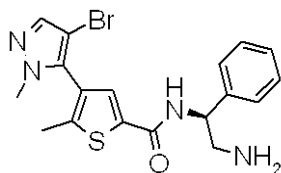
50

標題化合物を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 375 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.38–2.41 (m, 1H), 3.38 (d, $J=1.52$ Hz, 1H) 3.49 (d, $J=10.86$ Hz, 1H) 3.73 (br. s., 3H) 5.41 (d, $J=3.54$ Hz, 1H) 7.30–7.50 (m, 5H) 7.54–7.62 (m, 1H) 7.81 (br. s., 1H)。

【0790】

実施例 200

【化 570】



10

N-[(1S) -2-amino-1-phenylethyl] -4-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide の調製

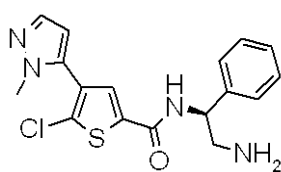
4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid の代わりに 5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid (168 mg, 0.5 mmol) [実施例 198 に従って調製した] を、N-クロロスクシニミドの代わりに N-ブロモスクシニミド (88.5 mg, 0.5 mmol) を、1,1-dimethylethyl (3-amino-4-phenylbutyl) carbamate の代わりに 1,1-dimethylethyl (2-amino-3-phenylpropyl) carbamate (71 mg, 0.3 mmol) [調製 1 に従って調製した] を用いること以外は実施例 24 の方法に従って標題化合物を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 341 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.39 (d, $J=4.04$ Hz, 3H) 3.42 (br. s., 1H) 3.55 (br. s., 1H) 3.75–3.78 (m, 3H) 5.45 (m, 1H) 7.37 (d, $J=7.07$ Hz, 1H) 7.40–7.46 (m, 2H) 7.49 (br. s., 2H) 7.59–7.68 (m, 1H) 7.80–7.88 (m, 1H)。

20

【0791】

実施例 201

【化 571】



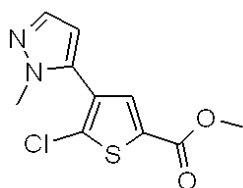
N-[(1S) -2-amino-1-phenylethyl] -5-chloro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide の調製

【0792】

a) 5-chloro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid

40

【化 572】



4-bromo-5-chloro-2-thiophenecarboxylic acid methyl (2.56 g, 10.00 mmol) [実施例 95 に従って調製した]、5-(5,5-dimethyl)-1,3,2-

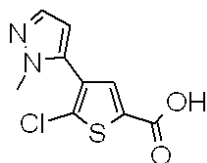
50

ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (3.88 g、20.0 mmol) [調製7に従って調製した]、炭酸カリウム (4.15 g、30.0 mmol) および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン複合体 (0.073 g、0.1 mmol) の1, 4-ジオキサン (12 mL) および水 (3.00 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中80℃で加熱した。3時間後、さらなる5-(5, 5-ジメチル)-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール (1.94 g、10.0 mmol) および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン複合体 (0.073 g、0.1 mmol) を加えた。2時間後、混合物を濃縮し、0-35%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルにより精製して、標題化合物を黄色固体として得た (1.74 g、3.35 mmol、34%) : LC-MS (ES) m/z 257 (M+H)⁺。

【0793】

b) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化573】

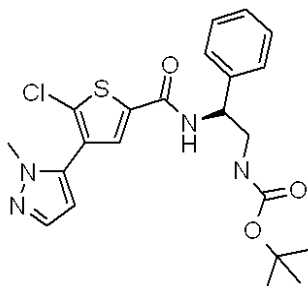


5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (304 mg、1.18 mmol) の6N水酸化ナトリウム (2 mL、12 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間撹拌した。得られた溶液を冷却し、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH 3に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物 (276 mg、1.14 mmol、96%収率) を黄色油として得た : LC-MS (ES) m/e 244 (M+H)⁺。

【0794】

c) 1, 1'-ジメチルエチル [(2S)-2-({ [5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル] カルボニル } アミノ)-2-フェニルエチル] カルバメート

【化574】



5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (60 mg、0.25 mmol)、1, 1'-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメート (58 mg、0.25 mmol) [調製1に従って調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.75 mmol) のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (190 mg、0.41 mmol) で加えた。溶液を25℃で12時間撹拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc) により精製して、標題化合物 (90 mg、0.20 mmol)

10

20

30

40

50

01、79%収率)を無色油として得た: LC-MS (ES) m/e 461 (M+H)⁺。

【0795】

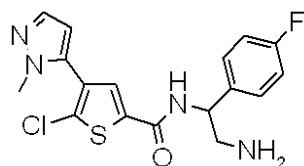
d). N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-({ [5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル] カルボニル } アミノ)-2-フェニルエチル] カルバメート (90mg、0.20mmol) のDCM (2mL) 中溶液に、ジオキサン (0.5mL、2mmol) 中4NのHClを加えた。15時間後、溶液を水で3回抽出した。水性フラクションを合し、濃縮して、標題化合物の二HCl塩を白色固体として得た (63mg、0.14mmol、74%) : LC-MS (ES) m/z 361 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 3.41 (dd, J=13.01, 4.17Hz, 1H) 3.63 (d, J=10.86Hz, 1H) 4.08 (s, 3H) 5.45 (dd, J=10.48, 4.17Hz, 1H) 6.87 (d, J=2.27Hz, 1H) 7.36 (d, J=7.33Hz, 1H) 7.42 (t, J=7.33Hz, 2H) 7.54 (d, J=7.07Hz, 2H) 8.14 (d, J=2.27Hz, 1H) 8.27 (s, 1H)。

【0796】

実施例202

【化575】



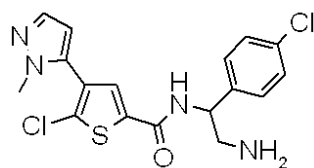
N-[2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)エチル] カルバメート (63mg、0.25mmol) [調製16の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例201の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z = 379 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ ppm 3.40 (dd, J=13.01, 4.42Hz, 1H) 3.66 (d, J=2.02Hz, 1H) 4.03-4.15 (m, 3H) 5.46 (dd, J=10.36, 4.29Hz, 1H) 6.84 (d, J=2.53Hz, 1H) 7.15 (t, J=8.72Hz, 2H) 7.60 (dd, J=8.59, 5.05Hz, 2H) 8.10 (d, J=2.53Hz, 1H) 8.29 (s, 1H)。

【0797】

実施例203

【化576】



N-[2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

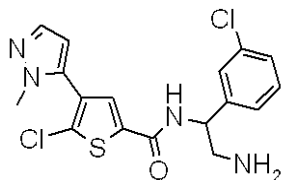
1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)エチル] カルバメート (45mg、0.17mmol) [調製16の方法に従って調製した]

を用いること以外は実施例 201 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した：
LC-MS (ES) $m/z = 396$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.40 (d, $J = 4.55$ Hz, 1H) 3.58 (d, $J = 10.36$ Hz, 1H) 3.98 (s, 3H) 5.41 (d, $J = 4.55$ Hz, 1H) 6.71 (s, 1H) 7.43 (dt, $J = 4.74, 2.31$ Hz, 2H) 7.47–7.56 (m, 2H) 7.92 (br. s., 1H) 8.13 (s, 1H)。

【0798】

実施例 204

【化 577】



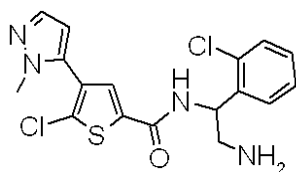
N-[2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)エチル] カルバメート (67 mg、0.25 mmol) [調製 16 の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例 201 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した：
LC-MS (ES) $m/z = 396$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.41 (dd, $J = 12.76, 4.93$ Hz, 5H) 3.36–3.47 (m, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.59 (d, $J = 10.61$ Hz, 6H) 3.95 (s, 9H) 4.02 (d, $J = 3.03$ Hz, 15H) 5.41 (dd, $J = 9.09, 3.79$ Hz, 8H) 6.67 (d, $J = 2.27$ Hz, 3H) 6.78 (br. s., 4H) 7.33–7.49 (m, 23H) 7.56 (br. s., 7H) 8.06 (br. s., 8H) 8.16 (d, $J = 16.93$ Hz, 6H)。

【0799】

実施例 205

【化 578】



N-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(2-クロロフェニル)エチル] カルバメート (67 mg、0.25 mmol) [調製 16 の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例 201 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した：
LC-MS (ES) $m/z = 396$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.39 (br. s., 1H) 3.56 (d, $J = 10.86$ Hz, 1H) 4.05 (d, $J = 3.03$ Hz, 3H) 5.87 (dd, $J = 10.74, 3.41$ Hz, 1H) 6.81 (br. s., 1H) 7.39 (br. s., 2H) 7.50 (d, $J = 6.57$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H) 8.04 (br. s., 1H) 8.26 (br. s., 1H)。

【0800】

実施例 206

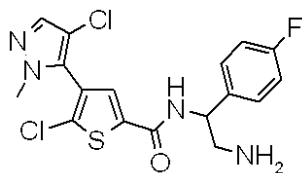
10

20

30

40

【化 5 7 9】

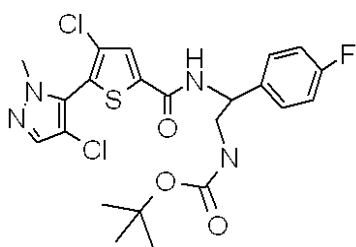


N-〔2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)エチル〕-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0801】

a) 1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバメート

【化 5 8 0】



4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (67 mg、0.24 mmol) [実施例 193 に従って調製した]、1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバメート (61 mg、0.24 mmol) [調製 16 の方法に従って調製した]、ジイソプロピルエチルアミン (126 μ L、0.72 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、PyBrop (168 mg、0.36 mmol) を加えた。1 時間後、反応物を H₂O/DCM 間で分配した。水相を DCM で数回洗浄し、合した有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、0-50% 勾配酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (93 mg、0.18 mmol、76%) を白色固体として得た：LCMS (ES) m/z = 514 (M+H)⁺。

【0802】

b). N-〔2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)エチル〕-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

1, 1-ジメチルエチル [2-({[4-クロロ-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバメート (90 mg、0.17 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に、ジオキサン中 4 N の HCl (0.43 mL、1.75 mmol) を加えた。15 時間後、溶液を水で 3 回抽出した。水性フラクションを合し、濃縮して、標題化合物の二 HCl 塩を白色固体として得た (39.6 mg、0.09 mmol、52%)：LC-MS (ES) m/z 414 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.42 (d, J=2.78 Hz, 1H) 3.56 (br. s., 1H) 3.79 (s, 3H) 5.43 (dd, J=10.23, 4.67 Hz, 1H) 7.11-7.22 (m, 2H) 7.49-7.57 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.93 (br. s., 1H)。

【0803】

実施例 207

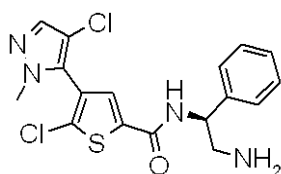
10

20

30

40

【化 5 8 1】



N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

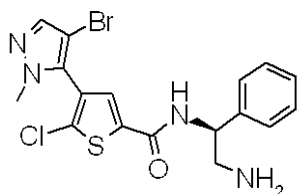
1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル]カルバメート (57 mg、0.24 mmol) [調製1に従って調製した]を用いること以外は実施例206の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 396 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.42 (br. s., 1H) 3.57 (d, J=11.12 Hz, 1H) 3.80 (s, 3H) 5.44 (dd, J=10.36, 4.29 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.53 Hz, 1H) 7.40-7.47 (m, 2H) 7.48-7.55 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.95 (br. s., 1H)。

10

【0804】

実施例208

【化 5 8 2】



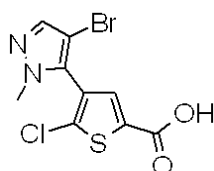
N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0805】

a) 4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸

30

【化 5 8 3】



5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル (300 mg、1.169 mmol) [実施例193の方法に従って調製した]のTHF (10 ml)中溶液に、N-ブロモスクシニミド (212 mg、1.19 mmol)を加えた。混合物をシールし、70℃で加熱した。2時間後、6NのNaOHの溶液 (2.0 mL、6.0 M、11.84 mmol)を一度に加えた。得られた混合物をさらに2時間攪拌し、DCM-H₂O間で分配した。水相のpHを約3に調節し、DCMで数回抽出した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物を無色油として得た (105 mg、28%) : LC-MS (ES) m/z = 322 (M+H)⁺。

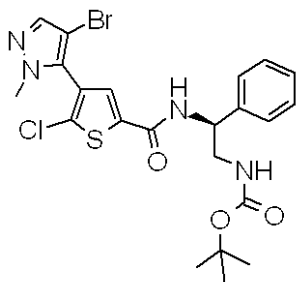
40

【0806】

b) 1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルエチル]カルバメート

50

【化 5 8 4】



4- (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-クロロ-2-チ
 オフェンカルボン酸 (80 mg、0.25 mmol)、1,1-ジメチルエチル [(2
 S)-2-アミノ-2-フェニルエチル] カルバメート (59 mg、0.25 mmol)
 [調製1に従って調製した]、ジイソプロピルエチルアミン (128 μ L、0.75 mm
 ol) のDCM (5 mL) 中溶液に、Py Bro p (168 mg、0.36 mmol) を
 一度で加えた。3時間後、反応物をH₂O/DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗
 浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフ
 ィー (シリカ、0-50% 酢酸エチル/ヘキサン勾配) により精製して、標題化合物 (1
 10 mg、0.18 mmol、73%) を白色固体として得た：LCMS (ES) m/z
 = 540 (M+H)⁺。

【0807】

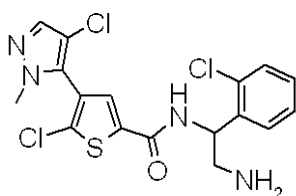
c). N- [(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル] -4- (4-ブロモ-1-
 メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミド

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2- ({ [4- (4-ブロモ-1-メチル-1
 H-ピラゾール-5-イル) -5-クロロ-2-チエニル] カルボニル } アミノ) -2-
 フェニルエチル] カルバメート (81 mg、0.15 mmol) のDCM (2 mL) 中溶
 液に、ジオキサン中4NのHCl (0.38 mL、1.5 mmol) を加えた。15時間
 後、溶液を水で3回抽出した。水性フラクションを合し、濃縮して、標題化合物の二HC
 l 塩を白色固体として得た (18.3 mg、0.04 mmol、26%) : LC-MS (ES) m/z 440 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3
 .40 (d, J=13.89 Hz, 1H) 3.60 (br. s., 1H) 3.80 (br
 . s., 3H) 5.38-5.50 (m, 1H) 7.37 (d, J=7.33 Hz, 1H)
 7.43 (t, J=7.45 Hz, 2H) 7.52 (d, J=7.58 Hz, 2H) 7
 .61 (s, 1H) 8.02 (br. s., 1H)。

【0808】

実施例 209

【化 5 8 5】



N- [2-アミノ-1- (2-クロロフェニル) エチル] -5-クロロ-4- (4-ク
 ロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフェンカルボキサミドの調
 製

1,1-ジメチルエチル [2-アミノ-2- (4-フルオロフェニル) エチル] カル
 バメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [2-アミノ-2- (3-クロロフェニル)
] エチル] カルバメート (67 mg、0.25 mmol) [調製16の方法に従って調製
 した] を用いること以外は実施例206の方法に従って標題化合物を白色固体として調製
 した：LC-MS (ES) m/z 430 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, M

10

20

30

40

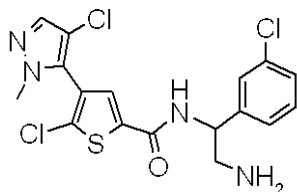
50

eOD) δ ppm 3.45 (d, $J=5.56$ Hz, 2H) 3.72–3.81 (m, 3H) 5.86 (dd, $J=9.22, 4.42$ Hz, 1H) 7.41 (d, $J=2.02$ Hz, 2H) 7.48–7.55 (m, 1H) 7.58 (br. s., 2H) 7.83 (s, 1H)。

【0809】

実施例 210

【化586】



10

N-[2-amino-1-(3-chlorophenyl)ethyl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide の調製

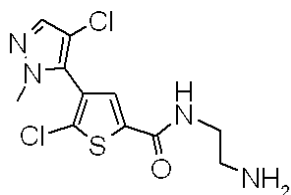
1, 1-ジメチルエチル [2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethyl] カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル [2-amino-2-(3-chlorophenyl)ethyl] カルバメート (67 mg、0.25 mmol) [調製 16 の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例 206 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 430 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.44 (d, $J=3.54$ Hz, 1H) 3.55 (d, $J=10.61$ Hz, 1H) 3.80 (s, 3H) 5.42 (dd, $J=10.36, 4.29$ Hz, 1H) 7.35–7.49 (m, 3H) 7.55 (s, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.95 (d, $J=14.40$ Hz, 1H)。

20

【0810】

実施例 211

【化587】



30

N-(2-aminoethyl)-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide の調製

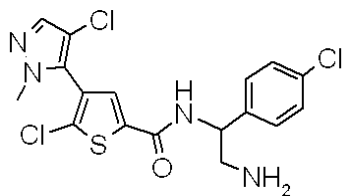
1, 1-ジメチルエチル [2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethyl] カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル (2-aminoethyl) カルバメート (58 mg、0.36 mmol) を用いること以外は実施例 206 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 320 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.17 (d, $J=5.81$ Hz, 2H) 3.66 (br. s., 2H) 3.78 (s, 3H) 7.60 (s, 1H) 7.66 (s, 1H)。

40

【0811】

実施例 212

【化 5 8 8】



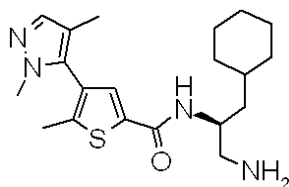
N-[2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)エチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)エチル] カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)エチル] カルバメート (65 mg、0.24 mmol) [調製16の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例206の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 431 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.43 (d, $J=4.55$ Hz, 1H) 3.53 (d, $J=10.11$ Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 5.43 (dd, $J=10.36, 4.55$ Hz, 1H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.48-7.53 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.94 (s, 1H)。

【0812】

実施例 213

【化 5 8 9】



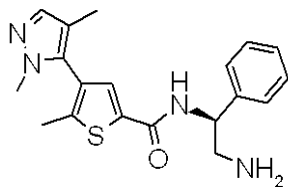
N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(1,4-ジメチル-1H-イソインドール-1,3-ジオン)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3-ジオン (73 mg、0.25 mmol) [調製6の方法に従って調製した] を用いること以外は実施例99の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 375 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.91-0.99 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 1H) 1.39-1.47 (m, 3H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.65-1.77 (m, 5H) 1.89 (br. s., 1H) 2.10 (s, 3H) 2.45 (s, 3H) 3.07-3.16 (m, 2H) 3.91-3.98 (m, 3H) 4.42 (br. s., 1H) 7.91 (br. s., 1H) 8.24 (s, 1H)。

【0813】

実施例 214

【化590】



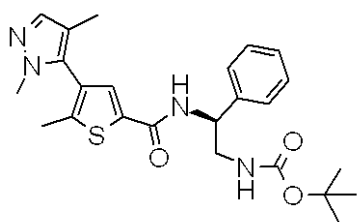
N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフエンカルボキサミドの調製

【0814】

10

a) 1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルエチル]カルバメート

【化591】



20

5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (110mg、0.4mmol) [実験99で調製]、2-[(2S)-2-アミノ-4-メチルペンチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (99mg、0.4mmol) [調製1に従って調製した] およびジイソプロピルエチルアミン (0.2mL、1.2mmol) のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (280mg、0.6mmol) を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc) により精製して、標題化合物 (113mg、0.22mmol、56%収率) を無色油として得た：LC-MS (ES) m/e 506 (M+H)⁺。

30

【0815】

d). N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルエチル]カルバメート (99mg、0.22mmol) のDCM (2mL) 中溶液に、ジオキサン中4NのHCl (0.5mL、2mmol) を加えた。15時間後、溶液を水で3回抽出した。水性フラクションを合し、濃縮して、標題化合物の二HCl塩を灰白色固体として得た (40mg、0.11mmol、52%)：LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.99-2.14 (m, 3H) 2.43 (s, 3H) 3.39 (d, J=9.85Hz, 1H) 3.60 (d, J=9.85Hz, 1H) 3.92 (br. s., 3H) 5.44 (d, J=8.84Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.53Hz, 1H) 7.43 (t, J=5.94Hz, 2H) 7.49-7.57 (m, 2H) 8.03 (br. s., 1H) 8.14 (br. s., 1H)。

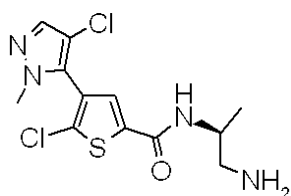
40

【0816】

実施例215

50

【化 5 9 2】



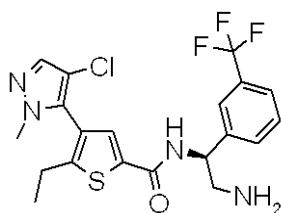
N-[(1S)-2-amino-1-methylethyl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

2-[(2S)-2-amino-3-cyclohexylpropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-cyclohexylpropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-ジオン(74mg、0.36mmol)を用いること以外は実施例106の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 333 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.37 (d, J=6.82Hz, 3H) 3.11-3.14 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.38-4.40 (m, 1H) 7.60 (br. s., 1H) 7.83 (d, J=2.27Hz, 1H)。

【0817】

実施例 2 1 6

【化 5 9 3】



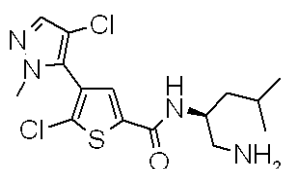
N-{(1S)-2-amino-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-ethyl-2-thiophenecarboxamideの調製

2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-{(2S)-2-amino-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-ジオン(348mg、1.0mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例100の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.24 (t, J=7.33Hz, 3H) 2.54 (d, J=8.84Hz, 2H) 2.74 (q, J=7.24Hz, 2H) 3.05-3.16 (m, 1H) 3.26 (d, J=4.80Hz, 1H) 3.66-3.79 (m, 3H) 4.54 (br. s., 1H) 7.47-7.56 (m, 2H) 7.57-7.76 (m, 4H)。

【0818】

実施例 2 1 7

【化 5 9 4】



N-[(1S)-1-(aminomethyl)-3-methylbutyl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

10

20

30

40

50

の調製

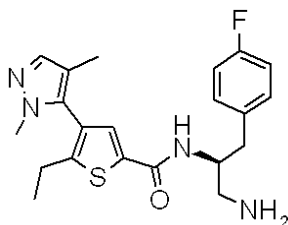
2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-4-メチルペンチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(99mg、0.4mmol)を用いること以外は実施例106の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS(ES)m/z 376(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.99(t, J=6.44Hz, 6H) 1.42(s, 1H) 1.63-1.80(m, 2H) 3.04(br. s., 1H) 3.14(d, J=3.54Hz, 1H) 3.80(s, 3H) 4.42(br. s., 1H) 7.59(s, 1H) 7.84(d, J=6.06Hz, 1H)。

10

【0819】

実験例218

【化595】



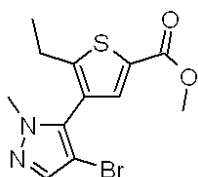
20

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0820】

a) 4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化596】



30

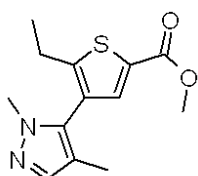
5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(600mg、2.40mmol)[実施例98に従って調製した]のテトラヒドロフラン(THF)(10ml)中溶液に、N-ブロモスクシニミド(512mg、2.88mmol)を加えた。混合物をシールしたチューブ中70℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、0-5%勾配(酢酸エチル/ヘキサン)を用いるシリカゲルにより精製して、標題化合物を灰白色固体として得た: LC-MS(ES)m/z 330(M+H)⁺。

【0821】

40

b) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化597】



4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル(635mg、1.93mmol)、炭酸カリウム(1.33

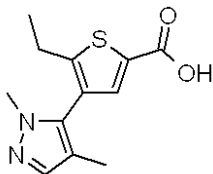
50

g、9.64 mmol)、PdCl₂(dppf)(141 mg、0.19 mmol)およびトリメチルボロキシシ(0.54 mL、3.86 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中溶液を、シールしたチューブ中110℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中10-50% EtOAc)により精製して、標題化合物(488 mg、96%)を黄色油として得た：LCMS(ES)m/e 265 (M+H)⁺。

【0822】

c) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸

【化598】

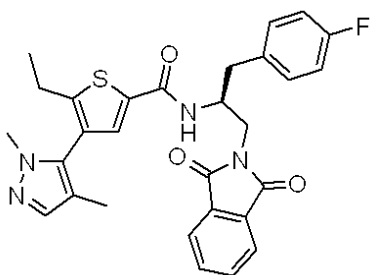


4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸メチル(488 mg、1.85 mmol)の6N水酸化ナトリウム(3.08 mL、18.5 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL)中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間攪拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物を黄色泡沫体として得た(448 mg、1.79 mmol、96%収率)を黄色油として得た：LCMS(ES)m/e 251 (M+H)⁺。

【0823】

d) 4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-エチル-2-チオフェンカルボキサミド

【化599】



4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-エチル-2-チオフェンカルボン酸(250 mg、1.0 mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[4-(フルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(313 mg、1.05 mmol)[調製6の方法に従って調製した]およびジイソプロピルエチルアミン(0.52 mL、3 mmol)のDCM中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(746 mg、1.6 mmol)を一度に加えた。溶液を25℃で12時間攪拌し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中30-70% EtOAc)により精製して、標題化合物を黄色固体として得た(490 mg、0.92 mmol、92%収率)：LCMS(ES)m/e 531 (M+H)⁺。

【0824】

e) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}

10

20

30

40

50

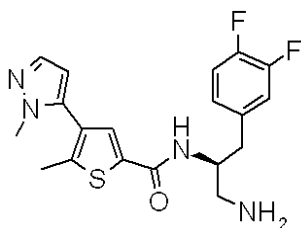
－４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－エチル－２－チオフェンカルボキサミド

４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－Ｎ－｛（１Ｓ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－１－〔（４－フルオロフェニル）メチル〕エチル｝－５－エチル－２－チオフェンカルボキサミド（４００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）のメタノール（８ｍｌ）中溶液に、２５℃で、ヒドラジン（０．１２ｍｌ、３．７７ｍｍｏｌ）を滴下した。１２時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ（１％ＮＨ_４ＯＨ））により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキササン中４ＭのＨＣｌ（１ｍｌ）をＭｅＯＨ（２ｍｌ）中の残渣に加えることによりＨＣｌ塩に変換し、標題化合物のＨＣｌ塩を黄色固体として得た：ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ）*m/z* ４０１（*M*＋*H*)⁺，¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ ppm １．２８（*t*，*J*＝７．５８Ｈｚ，３Ｈ）２．０７（*s*，３Ｈ）２．７５（*m*，２Ｈ）３．０２（*d*，*J*＝６．３２Ｈｚ，２Ｈ）３．２２（*br. s.*，２Ｈ）３．９２（*d*，*J*＝２．２７Ｈｚ，３Ｈ）４．５３（*br. s.*，１Ｈ）７．０２（*t*，*J*＝８．５９Ｈｚ，２Ｈ）７．３４（*m*，２Ｈ），７．８０（*s*，１Ｈ）８．１３－８．２５（*m*，１Ｈ）。

【０８２５】

実施例 ２ １ ９

【化 ６ ０ ０】



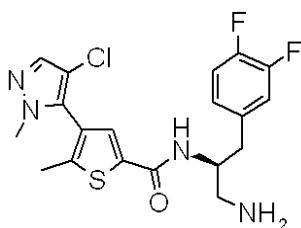
N－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－〔（３，４－ジフルオロフェニル）メチル〕エチル
｝－５－メチル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカ
ルボキサミドの調製

２－〔（２Ｓ）－２－アミノ－３－シクロヘキシルプロピル〕－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオンの代わりに２－〔（２Ｓ）－２－アミノ－３－（２，４－ジフルオロフェニル）プロピル〕－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（３３２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）〔調製６の方法に従って調製した〕を用いること以外は実施例１０３の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した：ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ）*m/z* ３９１（*M*＋*H*)⁺，¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ ppm ２．４４（*s*，３Ｈ）２．９１－３．０２（*m*，２Ｈ）３．１６（*d*，*J*＝１０．１１Ｈｚ，１Ｈ）３．２４（*dd*，*J*＝１３．１４，３．５４Ｈｚ，１Ｈ）３．８２（*s*，３Ｈ）４．５０（*d*，*J*＝３．５４Ｈｚ，１Ｈ）６．４４（*d*，*J*＝２．０２Ｈｚ，１Ｈ）７．０５－７．１３（*m*，１Ｈ）７．１５－７．２５（*m*，２Ｈ），７．６７－７．７０（*m*，２Ｈ）。

【０８２６】

実施例 ２ ２ ０

【化 ６ ０ １】



N－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－〔（３，４－ジフルオロフェニル）メチル〕エチル

} - 4 - (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

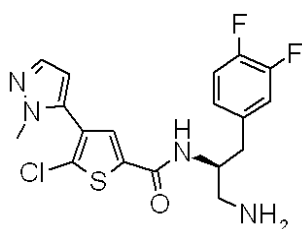
2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(332 mg、1.05 mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例102の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 425 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.40 (s, 3H) 2.95-3.03 (m, 2H) 3.23-3.26 (m, 2H) 3.76 (br, s, 3H) 4.96-4.52 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H) 7.22-7.28 (m, 1H) 7.55-7.77 (m, 2H)。

10

【0827】

実施例 221

【化602】



20

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

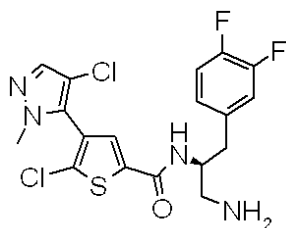
2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(332 mg、1.05 mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例104の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 411 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.02 (d, J=7.33 Hz, 2H) 3.24 (d, J=6.82 Hz, 2H) 4.01 (d, J=7.58 Hz, 3H) 4.52 (d, J=7.07 Hz, 1H) 6.78 (d, J=11.87 Hz, 1H) 7.08-7.21 (m, 1H) 7.26-7.28 (m, 1H) 7.94-8.08 (m, 2H)。

30

【0828】

実施例 222

【化603】



40

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-[(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(332

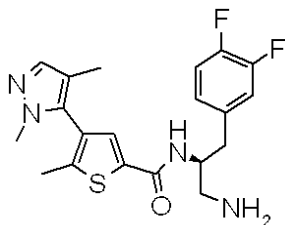
50

mg、1.05 mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例106の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 446 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.95–3.05 (m, 2H) 3.22–3.23 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.52 (br. s., 1H) 7.08–7.21 (m, 2H) 7.27–7.26 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.83 (br. s., 1H)。

【0829】

実施例223

【化604】



10

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1,4-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-thiofuran-3-yl]carbamateの調製

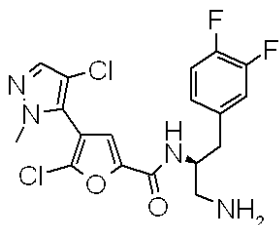
2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]propyl}-1H-indole-1,3-dioneの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-dione (332 mg、1.05 mmol) [調製6に従って調製した]を用いること以外は実施例99の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 405 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.09 (s, 15H) 2.42 (s, 3H) 3.04 (d, $J=7.07$ Hz, 2H) 3.27 (d, $J=4.80$ Hz, 2H) 3.88–4.01 (m, 3H) 4.54 (br. s., 1H) 7.08–7.21 (m, 2H) 7.29 (d, $J=7.58$ Hz, 1H) 7.92 (br. s., 1H) 8.15–8.26 (m, 1H)。

20

【0830】

実施例224

【化605】



30

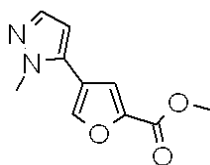
N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-furan-3-yl]carbamateの調製

40

【0831】

a) 4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-furan-carboxylic acid methyl

【化606】



50

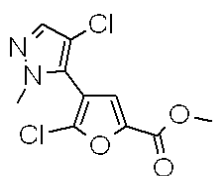
4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル (470 mg、2.29 mmol)、炭酸カリウム (1584 mg、11.46 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (525 mg、2.52 mmol) [調製7に従って調製した] およびビス-(トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム(0) (58.6 mg、0.12 mmol) の1,4-ジオキサン (9.55 ml) および水 (1.9 ml) 中溶液を80℃で撹拌した。1時間後、溶液をH₂O-DCM間で分配し、水相をDCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中30% EtOAc) により精製して、標題化合物 (124 mg、0.60 mmol、26% 収率) を白色粉末として得た: LCMS (ES) m/e 206 (M+H)⁺。

10

【0832】

b) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

【化607】



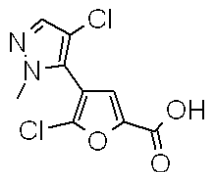
4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (412 mg、2.0 mmol) およびN-クロロスクシニミド (267 mg、2.0 mmol) のDMF (10 mL) 中溶液を、75℃で30分間撹拌した。さらなるN-クロロスクシニミド (267 mg、2.0 mmol) のバッチを加えた。1時間後、混合物を濃縮し、シリカゲルを用い、0-55% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出して精製して、標題化合物を白色固体として得た (225 mg、0.82 mmol、71% 収率): LCMS (ES) m/e 276 (M+H)⁺。

20

【0833】

c) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸

【化608】



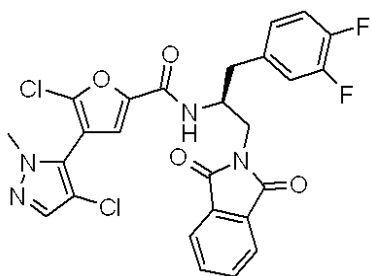
5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (224 mg、0.82 mmol) の6N水酸化ナトリウム (1.36 mL、8.2 mmol) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中70℃で1時間撹拌した。得られた溶液を冷却し、ついで、H₂O-DCM間で分配した。水相を約pH4に調節し、ついで、DCMで数回洗浄した。合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物 (201 mg、0.77 mmol、94% 収率) を黄色油として得た: LCMS (ES) m/e 262 (M+H)⁺。

40

【0834】

d) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-フランカルボキサミド

【化 6 0 9】



5-クロロ-4-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フ
ランカルボン酸 (200 mg、0.77 mmol) [調製6の方法に従って調製した]、
2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-
イソインドール-1,3(2H)-ジオン (254 mg、0.80 mmol) およびN、
N-ジイソプロピルエチルアミン (0.40 mL、2.30 mmol) のDCM (10 mL)
中溶液に、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
(536 mg、1.15 mmol) を加えた。常温で20時間攪拌した後、混合物を濃縮
し、シリカゲルカラム (勾配 (0-50% 酢酸エチル/ヘキサン) で溶出) により精製し
て、標題化合物を灰白色泡沫性固体として得た (304 mg、0.54 mmol、71%
収率) : LCMS (ES) m/z 560 (M+H)⁺。

【0835】

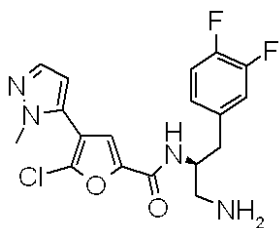
e) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エ
チル}-5-クロロ-4-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-
2-フランカルボキサミド

5-クロロ-4-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{
(1S)-2-((3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-
ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-フランカルボキサ
ミド (304 mg、0.54 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、25℃で、ヒ
ドラジン (0.08 mL、2.7 mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シ
リカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5% MeOH (1% NH₄OH
) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl (1 mL) をMeO
H (2 mL) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、標題化合物のHCl塩を黄
色固体として得た : LC-MS (ES) m/z 430 (M+H)⁺, ¹H NMR (40
0 MHz, MeOD) δ ppm 2.91-3.05 (m, 2H) 3.17-3.28 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.57 (d, J=9.60 Hz, 1H) 7.12 (br. s., 1H) 7.18-7.28 (m., 2H) 7.36-7.39 (m, 1H) 7.58 (s, 1H)。

【0836】

実施例 225

【化 6 1 0】



N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル
}-5-クロロ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボ
キサミドの調製

2-[(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]

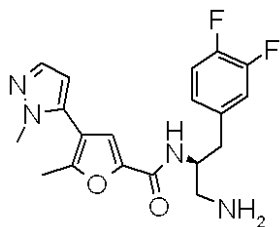
}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(147mg、0.46mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例127の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 2.90-3.06 (m, 2H) 3.18-3.24 (m, 2H) 3.98 (d, J=17.68Hz, 3H) 4.52-4.64 (m, 1H) 6.67 (d, J=1.77Hz, 1H) 7.19 (dd, J=10.11, 8.59Hz, 2H) 7.26 (td, J=9.73, 2.27Hz, 1H) 7.51 (d, J=19.96Hz, 1H) 7.93 (br. s., 1H)。

10

【0837】

実施例226

【化611】



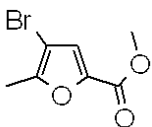
20

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

【0838】

a) 4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル

【化612】



30

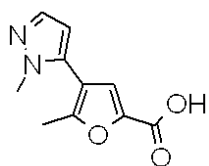
4,5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル(3.7g、13.03mmol) [実施例127に従って調製した] およびtrans-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.46g、0.65mmol)をTHF(50ml)中に合して、黄色懸濁液を加えた。メチル亜鉛クロライド(11.40mL、22.81mmol)のTHF溶液を室温にて加えた。常温で20時間攪拌し、溶液を濃縮し、シリカゲル(0-30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)を用いて溶出して、標題化合物を白色固体として得た(1.45g、6.61mmol、51%収率): LC-MS (ES) m/z 220 (M+H)⁺。

【0839】

b) 5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸

40

【化613】



4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル(500mg、2.28mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(950mg、4.57mmol) [調製7に従って

50

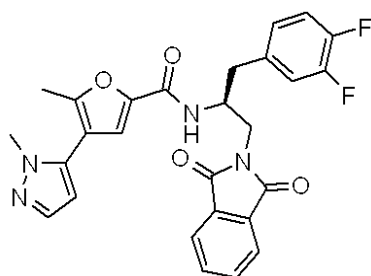
調製した] および炭酸カリウム (315 mg、2.28 mmol) の1,4-ジオキサン (8 mL) および水 (2.0 mL) 中溶液に、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (117 mg、0.23 mmol) を加えた。混合物を80℃に加熱し、15時間後、反応混合物を濃縮した。残渣を、DCMおよび水間で分配した。有機層を濃縮し、テトラヒドロフラン (THF) (8.0 mL) 中に溶解した。溶液を6 Nの水酸化ナトリウム水溶液 (3.80 mL、22.83 mmol) で処理し、75℃に加熱した。15時間後、反応混合物を濃縮し、DCMおよび水間で分配した。水層を2 NのHCl水溶液で約3に酸性化し、DCMで数回抽出した。有機フラクションを合し、濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た (401 mg、1.95 mmol、85%収率) : LC-MS (ES) m/z 207 (M+H)⁺。

10

【0840】

c) N-[(1S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化614】



20

5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸 (200 mg、0.97 mmol)、2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (322 mg、1.02 mmol) [調製6の方法に従って調製した] およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.51 mL、2.91 mmol) のDCM (10 mL) 中溶液に、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (678 mg、1.46 mmol) を加えた。常温で20時間攪拌した後、混合物を濃縮し、シリカゲル (0-50%酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出) により精製して、標題化合物を灰白色泡沫性固体として得た (181 mg、0.36 mmol、37%収率) : LCMS (ES) m/e 505 (M+H)⁺。

30

【0841】

e) N-[(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

N-[(1S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル]-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド (176 mg、0.35 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、25℃で、ヒドラジン (0.22 mL、0.7 mmol) を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー (DCM中5% MeOH (1% NH₄OH)) により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4 MのHCl (1 mL) をMeOH (2 mL) 中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、標題化合物のHCl塩を灰白色固体として得た : LC-MS (ES) m/z 430 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.91-3.05 (m, 2H) 3.17-3.28 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.57 (d, J=9.60 Hz, 1H) 7.12 (br. s., 1H) 7.18-7.28 (m., 2H) 7.36-7.39 (m, 1H) 7.58 (s, 1H)。

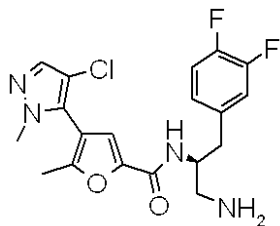
40

50

【0842】

実施例 227

【化615】



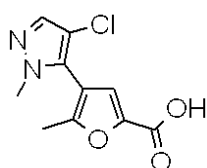
10

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl}-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-fran-carboxamideの調製

【0843】

a) 4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-fran-carboxylic acid

【化616】



20

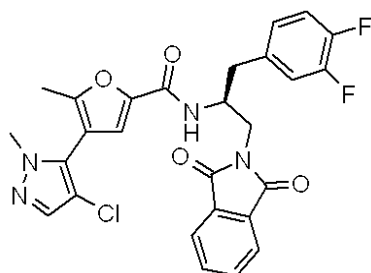
5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-fran-carboxylic acid (150 mg, 0.73 mmol) [実施例126において調製した] の THF (10 ml) 中溶液に、N-chlorosuccinimide (97 mg, 0.73 mmol) を加えた。70℃で20時間攪拌した後、シールしたチューブ中で、混合物をH₂O-DCM間で分配し、水相のpHを約4に調節した。水相をDCMで数回洗浄し、合した有機フラクションをNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物を灰白色泡沫性固体として得た (152 mg, 0.63 mmol, 87% 収率) : LC-MS (ES) m/z 241 (M+H)⁺。

30

【0844】

b) 4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-{(1S)-2-[(3,4-difluorophenyl)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)methyl]ethyl]-5-methyl-2-fran-carboxamide

【化617】



40

4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methyl-2-fran-carboxylic acid (150 mg, 0.62 mmol)、2-[(2S)-2-amino-3-[(3,4-difluorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dione (207 mg, 0.65 mmol) [調製6の方法に従って調製した] およびN,N-diisopropylethylamine (0.33 mL, 1.87 mmol) の DCM (10 ml) 中溶液に、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

50

(436mg、0.94mmol)を加えた。常温で20時間攪拌した後、混合物を濃縮し、シリカゲル(0-50%酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出)により精製して、標題化合物を灰白色泡沫体として得た(200mg、0.35mmol、57%収率): LC-MS (ES) m/z 539 (M+H)⁺。

【0845】

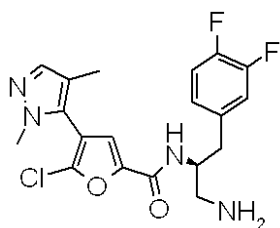
c) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド

4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-[(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル]-5-メチル-2-フランカルボキサミド(210mg、0.39mmol)のメタノール(5ml)中溶液に、25℃で、ヒドラジン(0.02mL、0.78mmol)を滴下した。12時間後、溶液を濃縮し、シリカに乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(DCM中5%MeOH(1%NH₄OH))により精製した。遊離塩基を、過剰のジオキサン中4MのHCl(1ml)をMeOH(2ml)中の残渣に加えることによりHCl塩に変換し、標題化合物のHCl塩を灰白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 409 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 2.38 (s, 3H) 2.98 (d, J=9.35 Hz, 1H) 3.01 (d, J=5.56 Hz, 1H) 3.23 (dd, J=13.01, 8.97 Hz, 2H) 3.73-3.83 (m, 3H) 4.56 (d, J=9.35 Hz, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.18-7.32 (m, 3H) 7.57 (s, 1H)。

【0846】

実施例228

【化618】



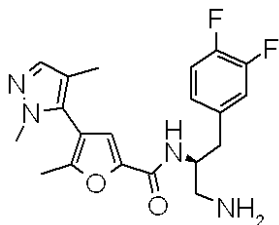
N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

2-[(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(253mg、0.8mmol)[調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例118の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 409 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 2.05-2.15 (m, 3H) 2.91-3.07 (m, 2H) 3.16-3.26 (m, 2H) 3.91 (br. s., 3H) 4.57-4.59 (m, 1H) 7.09-7.31 (m, 3H) 7.51 (br. s., 1H) 8.07 (br. s., 1H)。

【0847】

実施例229

【化 6 1 9】



N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}
}-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フラン
カルボキサミドの調製

10

2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(302mg、0.95mmol) [調製6の方法に従って調製した]を用いること以外は実施例119の方法に従って標題化合物を黄色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z 389 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 2.04-2.15 (m, 3H) 2.35-2.47 (m, 3H) 2.99-3.02 (m, , 2H) 3.18-3.24 (m, 2H) 3.86-3.96 (m, 3H) 4.56-4.62 (m, 1H) 7.16-7.26 (m, 4H) 8.07 (s, 1H) 。

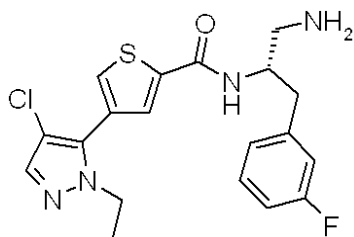
20

【0848】

実施例230

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}
-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキ
サミド

【化 6 2 0】



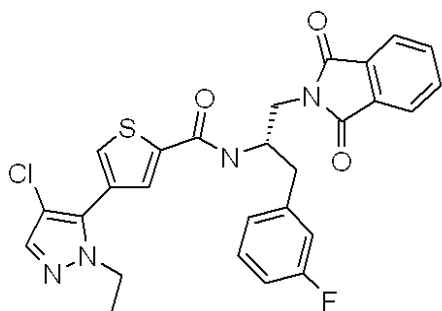
30

【0849】

a) 4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフエンカルボキサミド

【化 6 2 1】

40



4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカル
 ボン酸(220mg、0.857mmol) [実施例92から得た] のDCM(5mL)

50

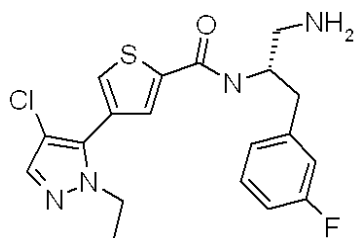
中溶液に、25℃で、PyBrOP (440mg、0.857mmol) を加え、ついで、DIPEA (1.5mL、8.59mmol) を加えた。10分後、ジアミン2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (256mg、0.857mmol) を上記の溶液に加えた。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20-50% EtOAc / ヘキサン) により精製して、標題化合物 (0.39g、81%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺。

【0850】

b) N-[(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル]-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

10

【化622】



室温で、NH₂NH₂ (0.11mL、3.54mmol) を、4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド (380mg、0.708mmol) のMeOH (4mL) 中溶液に加えた。10時間後、溶媒を減圧下で除去して残渣を得、これをDCM (15mL) 中に溶解し、H₂O (10mL×3) で処理した。

20

上記のDCM溶液に、HCl (12N、2.95mL、35.4mmol) を加えた。1時間後、水相を分離し、DCM (10mL×3) で洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物 (160mg、47%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ ppm 9.18-8.8 (m, 1H), 8.28-8.08 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 1), 7.08-7.24 (m, 2H), 6.91-7.08 (m, 1H), 4.4-4.34 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.15-2.80 (m, 4H) および 1.29 (t, J=7.3Hz, 3H)。

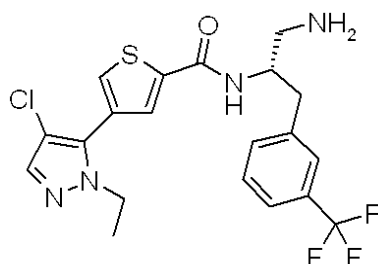
30

【0851】

実施例231

N-[(1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル]-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化623】



40

2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H

50

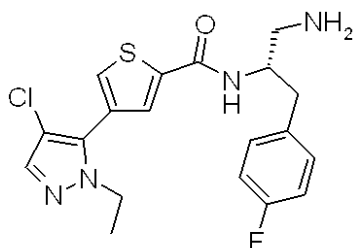
)-ジオン (339 mg、0.97 mmol) を用いること以外は実施例 230 の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) $m/z = 457$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.92 (br s, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.46-3.21 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 2H) および 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0852】

実施例 232

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化624】



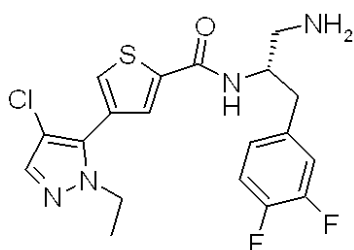
2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (584 mg、1.95 mmol) を用いること以外は実施例 230 の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) $m/z = 407$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H) および 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0853】

実施例 233

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化625】



2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (200 mg、0.63 mmol) を用いること以外は実施例 230 の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) $m/z = 425$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16-8.06 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.39-7.

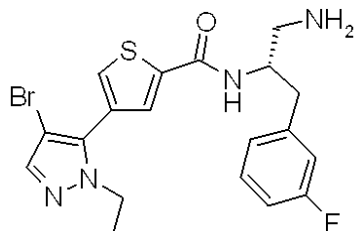
3.0 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08–2.87 (m, 4H) および 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0854】

実施例 234

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化626】



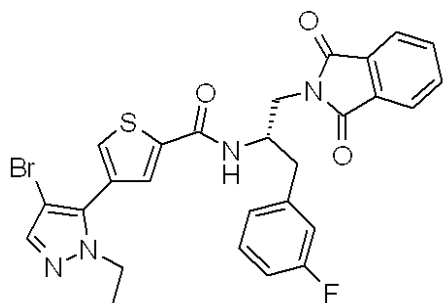
10

【0855】

a) 4-(4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

20

【化627】



30

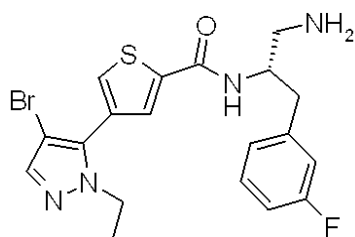
2-[(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(149 mg, 0.50 mmol)を用いること以外は実施例93の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z = 582 (M+H)⁺.

【0856】

b) N-[(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル]-4-(4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

40

【化628】



4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

50

(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフエンカルボキサミドの代わりに
 N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-
 (4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサ
 ミド(240mg、0.41mmol)を用いること以外は実施例230(b)の方法に
 従って標題化合物を灰白色固体として調製した: LC-MS (ES) m/z = 452 (M
 +H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ ppm 9.24-8.85
 (m, 1H), 8.26-8.13 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 7.03 (s,
 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.0
 5-7.00 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.3Hz, 2
 H), 3.06-2.96 (m, 4H) および 1.28 (t, J=7.3Hz, 3H)。

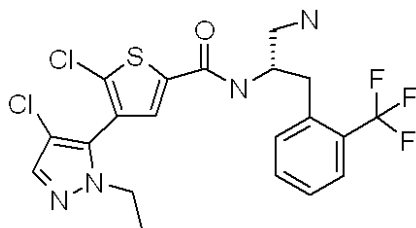
10

【0857】

実施例235

N-(1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル
 }エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル
)-2-チオフエンカルボキサミド

【化629】

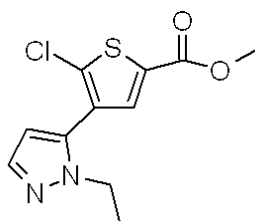


20

【0858】

a) 5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエン
 カルボン酸メチル

【化630】



30

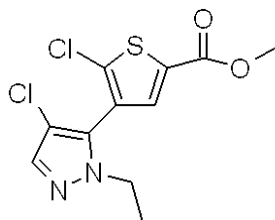
4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフエンカルボン酸メチル(300mg、1.17m
 mol)のTHF(2mL)中溶液に、Na₂CO₃(2M、1.76mL、3.52m
 mol)、Pd(dppf)Cl₂(86、0.117mmol)および1-エチル-5-
 (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-
 ピラゾール(313mg、1.41mmol)を加えた。反応混合物をシールしたチュ
 ーブ中、N₂雰囲気下80℃で攪拌した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリ
 カ(EtOAc/Hex、20-50%)により精製して、標題化合物(0.272g、
 82%)を淡黄色シロップとして得た: LC-MS (ES) m/z = 271 (M+H)⁺
 。

40

【0859】

b) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-
 チオフエンカルボン酸メチル

【化 6 3 1】



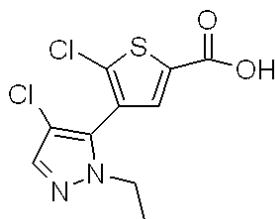
5-クロロ-4-[(1Z)-1-(1-エチル-2-メチリデンヒドラジノ)-1-プロパン-1-イル]-2-チオフェンカルボン酸メチル (260 mg、0.96 mmol) および 1-クロロ-2,5-ピロリジンジオアート (154 mg、1.15 mmol) の THF (4 mL) 中溶液を、N₂ 雰囲気下 70 °C で 2 時間攪拌した。濃縮し、シリカ (EtOAc/Hex、10-30%) により精製して、標題化合物 (0.281 g、83%) をシロップとして得た：LC-MS (ES) m/z = 305 (M+H)⁺。

10

【0860】

c) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化 6 3 2】



20

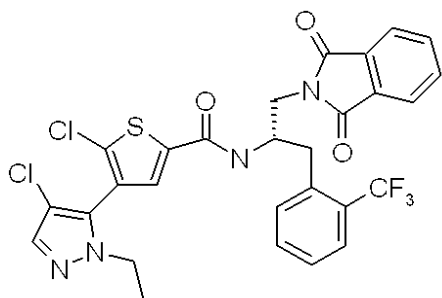
5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (260 mg、0.85 mmol) の THF/H₂O (4 mL/1 mL) 中溶液に、KOH (478 mg、8.52 mmol) を加えた。反応混合物を 4 時間 50 °C に加熱した。混合物を濃縮した後、H₂O で希釈し、pH を 3 に調節した。混合物を DCM (5 mL × 3) で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸を得、これをさらに精製することなく直接用いた。

30

【0861】

d) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 3 3】



40

5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (~0.85 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、25 °C で、プロモートリス-ピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrOP) (477 mg、1.02 mmol) を一度に加え、ついで、DIPEA (0.744 mL、4.26 mmol) を加えた。10 分攪拌した後、ジアミン 2-[(2S)-2-アミ

50

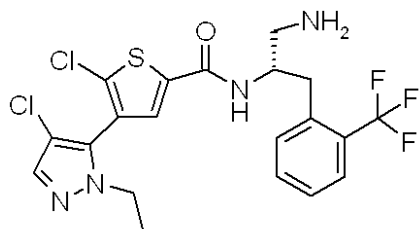
ノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(356mg、1.02mmol)を上記溶液に加えた。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、20-50%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物(0.416g、79%)を白色固体として得た:LC-MS(ES)m/z=621(M+H)⁺。

【0862】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化634】

10



5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフエンカルボキサミド(410mg、0.66mmol)をMeOH(2mL)中に溶解し、NH₂NH₂(1.04mL、33mmol)で処理した。反応物を5時間にわたって室温で攪拌し、濃縮し、逆相HPLC(C18カラム:H₂O/CH₃CN、95-5%)により精製して、標題化合物のビスTFA塩を得た。ビスTFA塩を水に溶解し、水酸化アンモニウムで中和した。混合物を、DCM(5mL×3)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩基を得、これをMeOH(2mL)に溶解し、HCl(ジオキサン中4M、1.6mL)で処理した。一晩攪拌した後、反応溶液を濃縮して、標題化合物(160mg、42%)を二HCl塩として得た:LC-MS:m/z=491(M+H)⁺, ¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz) δ ppm 9.34(J=8.8Hz, 1H), 8.38-8.03(m, 3H), 7.77(s, 1H), 7.69-7.59(m, 2H), 7.53(dd, J=7.3, 7.3Hz, 1H), 7.42(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 4.48(m, 1H), 4.13-4.00(m, 2H), 3.17-2.90(m, 4H)および1.29(m, 3H)。

20

30

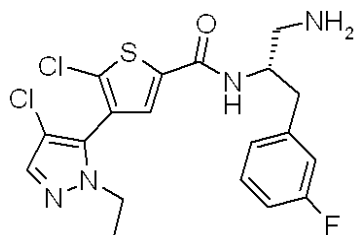
【0863】

実施例236

N-((1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化635】

40



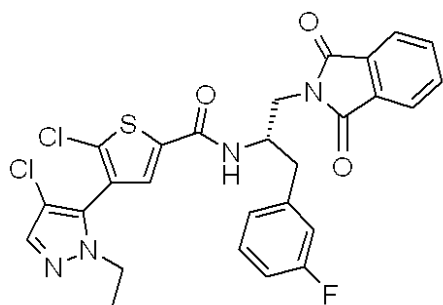
【0864】

a) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル)-2-チオフエンカルボキサミド

50

サミド

【化 6 3 6】



10

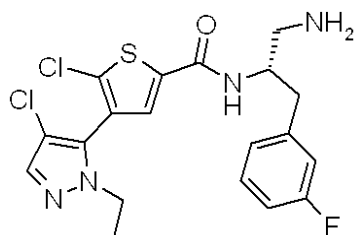
5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸 (180 mg、0.618 mmol) [実施例 235 (c) から得た] の DCM (5 mL) 中溶液に、25℃で、PyBrOP を一度に加え、ついで、DIP EA (0.54 mL、3.09 mmol) を加えた。10 分間攪拌した後、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (203 mg、0.68 mmol) を上記の溶液に加えた。2 時間攪拌した後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (285 mg、77%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 571 (M+H)⁺。

20

【0865】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化 6 3 7】



30

室温で、NH₂NH₂ (0.15 mL、4.78 mmol) を、5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフエンカルボキサミド (280 mg、0.49 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液に加えた。10 時間後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を DCM (15 mL) 中に溶解し、H₂O (10 mL × 3) で洗浄した。DCM 溶液に、HCl (12 N、1.0 mL) を加えた。1 時間後、水相を分離し、DCM (10 mL × 3) で洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物 (179 mg、67.5%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z = 441 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.72-7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.37-3.15 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 2H) および 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

40

【0866】

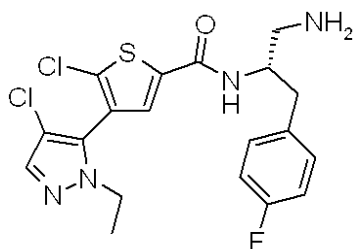
実施例 237

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフ

50

エンカルボキサミド

【化 6 3 8】



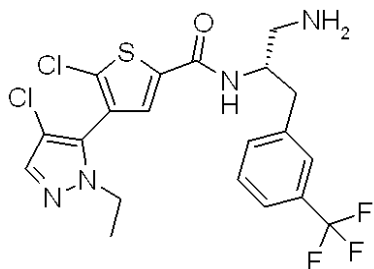
2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(231mg、0.77mmol)を用いること以外は実施例236の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した(190mg、70%)：LC-MS(ES)m/z 441(M+H)⁺, ¹H NMR(d₄-MeOD, 400MHz, MeOD溶媒ピークの化学シフトの校正なし)δ ppm 6.09(s, 1H), 6.08(s, 1H), 5.78-5.75(m, 2H), 5.53-5.48(m, 2H), 2.96(m, 1H), 2.51(m, 2H), 1.71-1.67(m, 1H), 1.62-1.54(m, 1H), 1.49-1.38(m, 2H)および-0.21(t, J=7.3Hz, 3H)。

【0867】

実施例238

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 3 9】



2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(156mg、0.45mmol)を用いること以外は実施例236の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した(228mg、58.2%)：LC-MS(ES)m/z 491(M+H)⁺, ¹H NMR(d₄-MeOD, 400MHz)δ ppm 7.66-7.49(m, 6H), 4.60-4.47(m, 1H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.36-3.18(m, 2H), 3.16-3.01(m, 2H)および1.33(t, J=7.1Hz, 3H)。

【0868】

実施例239

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-2-チオフェンカルボキサミド

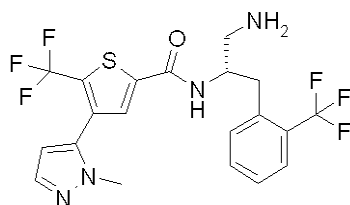
10

20

30

40

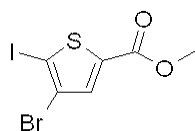
【化 6 4 0】



【0 8 6 9】

a) 4-ブロモ-5-ヨウド-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化 6 4 1】

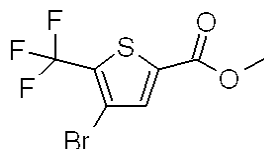


-78℃で、nBuLi (2.05 mL、5.13 mmol) を、4,5-ジブロモ-2-チオフエンカルボン酸メチル (1.4 g、4.67 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に加えた。混合物を30分攪拌した後、3 mL の THF 中の I₂ (1.185 g、4.67 mmol) を加えた。得られた溶液を-78℃で1時間攪拌した後、Na₂S₂O₃ を用いて-78℃でクエンチし、室温に加温した。反応混合物をDCMで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカ (EtOAc/Hex、0-10%) で精製して、標題化合物 (1.3 g、56%) を黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 348 (M+H)⁺。

【0 8 7 0】

b) 4-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化 6 4 2】

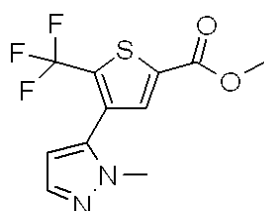


4-ブロモ-5-ヨウド-2-チオフエンカルボン酸メチル (500 mg、1.44 mmol)、ヨウ化銅 (I) (137 mg、0.72 mmol) およびフッ化カリウム (251 mg、4.32 mmol) の DMF/HMPA (5 mL/5 mL) 中溶液に、ジフルオロ (フルオロスルホニル) 酢酸メチル (1.1 g、5.76 mmol) を加えた。混合物をN₂ 雰囲気下シールしたチューブ中で70℃に加熱した。1時間後、反応物をNH₄Cl (飽和) (2 mL) でクエンチし、エーテル (5 mL×5) で抽出し、蒸留水 (5 mL×5) で洗浄した。合した有機相をMg₂SO₄ で乾燥し、シリカ (EtOAc/Hex、20-50%) で精製して、60%の不純物を含有する標題化合物 (0.82 g) を得た：LC-MS m/z (ES) 290 (M+H)⁺。

【0 8 7 1】

c) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化 6 4 3】



4-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)-2-チオフエンカルボン酸メチル (0.8

10

20

30

40

50

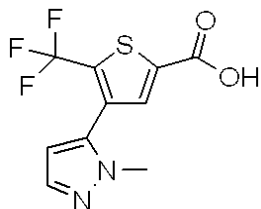
g、40%純度、1.11mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.299g、1.434mmol)、テトラキス(0.128g、0.11mmol)および K_2CO_3 (0.459g、3.32mmol)のジオキサン/ H_2O (5mL/1mL)中混合物をシールしたチューブ中70℃で加熱した。12時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ(EtOAc/Hex、40-60%)により精製して、標題化合物(0.25g、70%)を淡黄色固体として得た: LC-MS(ES)m/z 291 (M+H)⁺。

【0872】

d) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-2-チオフェンカルボン酸

10

【化644】



4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(250mg、0.77mmol)のTHF/ H_2O (3mL/0.3mL)中溶液に、KOH(217mg、3.88mmol)を得た。反応混合物を50℃で4時間加熱した。混合物を濃縮した後、 H_2O で希釈し、pHを3に調節した。混合物をDCM(5mL×3)で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸(235mg、80%pure)を得、さらに精製することなく次の工程に直接用いた: LC-MS(ES) 277 (M+H)⁺。

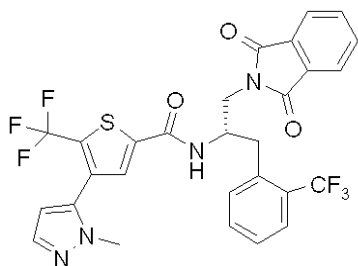
20

【0873】

e) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化645】

30



室温にて、4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-2-チオフェンカルボン酸(235mg、80%純度、0.68mmol)、ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)(381mg、0.19mmol)、DIPEA(0.59mL、3.4mmol)および2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(261mg、0.75mmol)のDCM(5mL)中混合物を、2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、20-50%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物(386mg、86%)を白色固体として得た: LC-MS(ES) 607 (M+H)⁺。

40

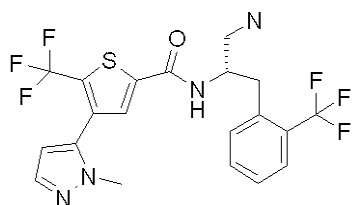
【0874】

f) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオ

50

ロメチル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

【化 6 4 6】



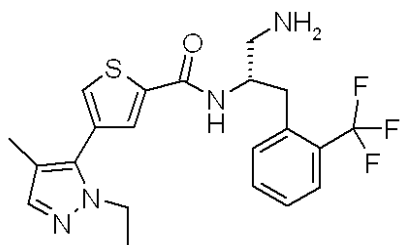
N - ((1 S) - 2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チオ
フェンカルボキサミド (1 5 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を MeOH (5 m L) 中に溶解
し、NH₂NH₂ (0 . 7 6 m L 、 2 4 . 2 m m o l) で処理した。反応物を 5 時間にな
って攪拌し、濃縮し、逆相 HPLC (C 1 8 カラム : H₂O / CH₃CN 、 9 5 - 5 %)
により精製して、標題化合物のビス TFA 塩を得た。ビス TFA 塩を水に溶解し、水酸化
アンモニウム (0 . 3 2 m L 、 3 0 % w t % 、 2 . 4 6 m m o l) を加えた。混合物を、
DCM (5 m L × 3) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩
基を得た。遊離塩基化合物を MeOH (2 m L) に溶解し、HCl (ジオキサン中 4 M 、
0 . 6 2 m L 、 2 . 4 8 m m o l) で処理した。一晩攪拌した後、反応溶液を濃縮して、
標題化合物 (9 0 m g 、 6 6 %) を白色固体として得た : LC-MS (ES) m / z 4 7
7 (M + H) ⁺ , ¹ H NMR (d₆-DMSO , 4 0 0 M H z) δ p p m 8 . 0 0 (d
, J = 1 . 1 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 2 (d , J
= 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 4 4 (d , J = 7 . 4 H
z , 1 H) , 6 . 5 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 8 7
(s , 3 H) および 3 . 3 7 - 3 . 1 4 (m , 4 H) 。

【 0 8 7 5】

実施例 2 4 0

N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル }
エチル) - 4 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオ
フェンカルボキサミド

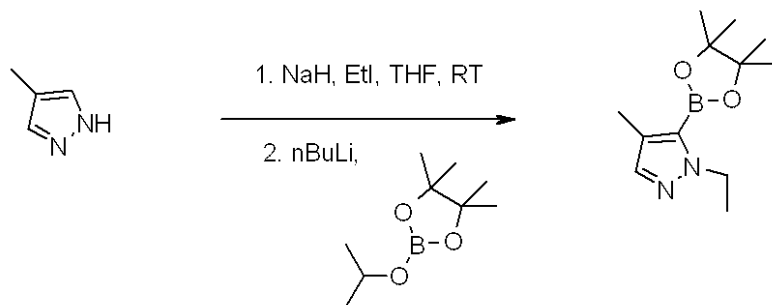
【化 6 4 7】



【 0 8 7 6】

a) 1 - エチル - 4 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジ
オキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【化 6 4 8】



10

NaH (4.3 g、60%、108 mmol) の THF (200 mL) 中溶液に、室温で、4-メチル-1H-ピラゾール (6.8 g、83 mmol) を滴下した。30分後、EtI (8.03 mL、99 mmol) を滴下した。反応が完了すると (2時間)、反応溶液を飽和 NH₄Cl 水溶液で希釈し、エーテルで抽出した。エーテルフラクションを水 (3×100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。

0℃で、上記の4-メチルピラゾールのエーテル溶液に、n-BuLi (36.4 mL、ヘキサン中2.5 M、91 mmol) を滴下した。反応溶液を室温で1時間攪拌し、ついで、-78℃で冷却した [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]。反応溶液に、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (18.49 g、99 mmol) を加えた。-78℃で15分後、反応物を1時間にわたって0℃に加温した。反応物を飽和 NH₄Cl 溶液で希釈した。DCMで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-エチル-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (16 g、80%純度) をシロップとして得、さらに精製することなく用いた: LC-MS (ES) m/z 155 (M+H)⁺、[RB(OH)₂]として。

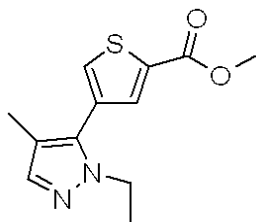
20

【0877】

b) 4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 6 4 9】

30



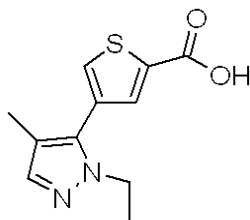
4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチル (300 mg、1.36 mmol)、1-エチル-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (449 mg、1.9 mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (157 mg、0.136 mmol)、および K₂CO₃ (536 mg、4.07 mmol) の混合物を、70℃で2時間加熱し、濃縮し、シリカ (EtOAc/Hex、10-30%) で精製して、標題化合物 (0.27 g、79%) をシロップとして得た: LC-MS m/z = 251 (M+H)⁺。

40

【0878】

c) 4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化 6 5 0】

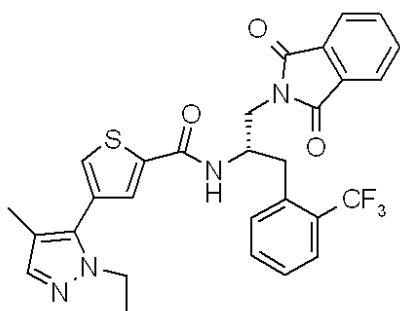


4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル(270mg、1.08mmol)のTHF/H₂O(2mL/0.4mL)中溶液に、KOH(303mg、1.79mmol)を加えた。反応混合物を50℃に4時間加温した。混合物を濃縮した後、H₂Oで希釈し、pHを3に調節した。混合物をDCM(5mL×3)で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸(240mg)を得、さらに精製することなく直接次の工程に用いた：LC-MSm/z=237(M+H)⁺。

【0879】

d) N-(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 5 1】

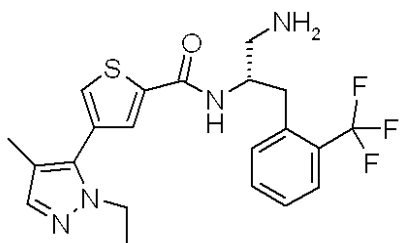


4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(240mg、1.02mmol)およびプロモートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(Pybrop)(568mg、1.22mmol)の混合物に、DIPEA(1.77mL、10.16mmol)を加えた。10分後、2-{(2S,4Z)-2-アミノ-4-[(1E)-1-(トリフルオロメチル)-1-プロパン-1-イル]-4,6-ヘプタジエン-1-イル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(425mg、1.22mmol)を加えた。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、20-50%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物(365mg、63%)を白色固体として得た：LC-MS(ES)m/z567(M+H)⁺。

【0880】

e) N-(1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 5 2】



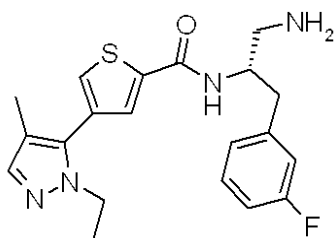
N-((1S)-2-((1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(1-ethyl-4-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofencarboxamido) (365 mg, 0.64 mmol) を MeOH (8 mL) 中に加え、NH₂NH₂ (0.1 mL, 3.22 mmol) で処理した。反応物を 5 時間にわたって攪拌し、濃縮し、逆相 HPLC (C18 カラム：H₂O/CH₃CN、95-5%) により精製して、標題化合物のビス TFA 塩を得た。ビス TFA 塩を水中に溶解し、水酸化アンモニウム (4.18 mL, 30% wt%, 32.2 mmol) を加えた。混合物を DCM (5 mL × 3) で溶解し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基化合物を MeOH (2 mL) 中に溶解し、HCl (ジオキサン中 4 M、3.22 mL、12.88 mmol) で処理した。一晚攪拌した後、反応溶液を濃縮して、標題化合物 (190 mg, 56.7%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 437 (M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.96 (m, 1H), 8.17-8.04 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.18-2.98 (m, 4H), 2.00 (s, 3H) および 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

【0881】

実施例 241

(N-((1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル)-4-(1-ethyl-4-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofencarboxamido) (365 mg, 0.64 mmol) を MeOH (8 mL) 中に加え、NH₂NH₂ (0.1 mL, 3.22 mmol) で処理した。反応物を 5 時間にわたって攪拌し、濃縮し、逆相 HPLC (C18 カラム：H₂O/CH₃CN、95-5%) により精製して、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基化合物を MeOH (2 mL) 中に溶解し、HCl (ジオキサン中 4 M、3.22 mL、12.88 mmol) で処理した。一晚攪拌した後、反応溶液を濃縮して、標題化合物 (190 mg, 56.7%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 437 (M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.96 (m, 1H), 8.17-8.04 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.18-2.98 (m, 4H), 2.00 (s, 3H) および 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

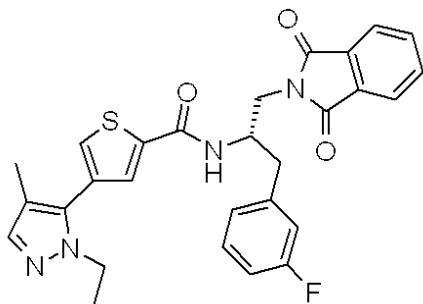
【化 6 5 3】



【0882】

a) N-((1S)-2-((1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([3-fluorophenyl]methyl)ethyl)-4-(1-ethyl-4-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiofencarboxamido) (365 mg, 0.64 mmol) を MeOH (8 mL) 中に加え、NH₂NH₂ (0.1 mL, 3.22 mmol) で処理した。反応物を 5 時間にわたって攪拌し、濃縮し、逆相 HPLC (C18 カラム：H₂O/CH₃CN、95-5%) により精製して、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基化合物を MeOH (2 mL) 中に溶解し、HCl (ジオキサン中 4 M、3.22 mL、12.88 mmol) で処理した。一晚攪拌した後、反応溶液を濃縮して、標題化合物 (190 mg, 56.7%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 437 (M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.96 (m, 1H), 8.17-8.04 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.18-2.98 (m, 4H), 2.00 (s, 3H) および 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

【化 6 5 4】

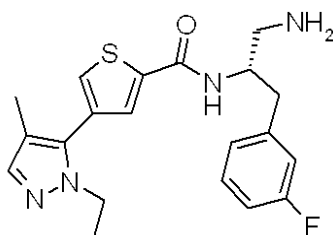


4- (1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフェンカルボン酸 (125 mg、0.53 mmol) [実施例 240 (c) から得た] の DCM (5 mL) 中溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrOP) を一度に加え (350 mg、0.75 mmol)、ついで、DIPEA (0.7 mL、4.0 mmol) を添加した。10 分後、2- { (2S) -2-アミノ-3- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (180 mg、0.60 mmol) を上記の溶液に加えた。2 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (258 mg、94%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 517 (M+H)⁺。

【0883】

b) N- { (1S) -2-アミノ-1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} -4- (1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 5 5】



室温で、NH₂NH₂ (0.1 mL、3.19 mmol) を、N- { (1S) -2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -1- [(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} -4- (1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフェンカルボキサミド (252 mg、0.49 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液に加えた。10 時間後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を DCM (10 mL) 中に溶解し、H₂O (10 mL × 3) で洗浄した。

上記の DCM 溶液に、HCl (36%、2 mL) を加えた。1 時間後、水相を分離し、DCM (10 mL × 3) で洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物 (170 mg、72%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 387 (M+H)⁺、NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (brs, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.04-2.94 (m, 4H), 2.00 (s, 3H) および 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

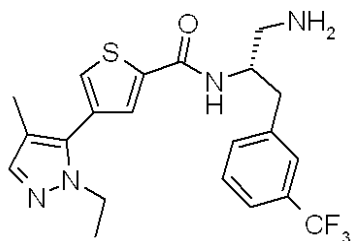
【0884】

実施例 242

N- ((1S) -2-アミノ-1- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル

エチル}-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化656】



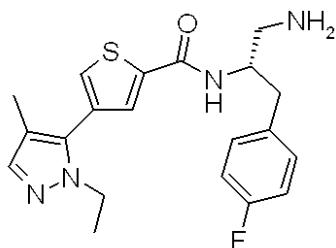
2-[(2S)-2-amino-3-[(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-diyl]-4-(1-ethyl-4-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide (220 mg, 0.63 mmol) を用いること以外は実施例241の方法に従って標題化合物を灰白色固体として得た (180 mg, 67%) : LC-MS (ES) m/z 437 (M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.96 (d, J=8.84 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.09 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.11-3.00 (m, 4H), 1.99 (s, 3H) および 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0885】

実施例243

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-(1-ethyl-4-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

【化657】



2-[(2S)-2-amino-3-[(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indole-1,3-diyl]-4-(1-ethyl-4-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide (160 mg, 0.536 mmol) を用いること以外は実施例241の方法に従って標題化合物を灰白色固体として得た : LC-MS (ES) m/z 387 (M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.03 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.07 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.00 (s, 3H) および 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0886】

実施例244

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl}-4-(1-ethyl-4-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

10

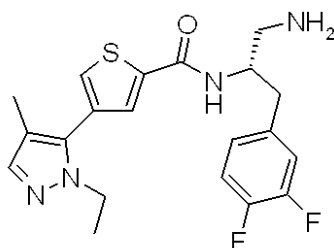
20

30

40

50

【化 6 5 8】



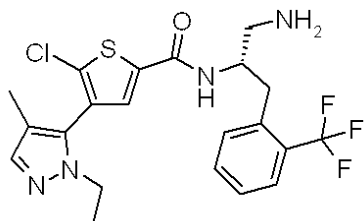
2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-インドール-1, 3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-インドール-1, 3(2H)-ジオン(240mg、0.76mmol)を用いること以外は実施例241の方法に従って標題化合物を灰白色固体として得た(210mg、72%)：LC-MS(ES)m/z 405(M+H)⁺, NMR(d₆-DMSO, 400MHz)δ ppm 8.99(d, J=8.34Hz, 1H), 8.16(m, 2H), 8.09(d, J=1.0Hz, 1H), 7.87(d, J=1.0Hz, 1H), 7.40-7.30(m, 3H), 7.13(brs, 1H), 4.36(m, 1H), 4.08(q, J=7.3Hz, 2H), 3.06-2.99(m, 2H), 2.96-2.33(m, 2H), 2.00(s, 3H)および1.26(t, J=7.3Hz, 3H)。

【0887】

実施例 245

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

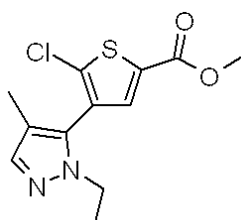
【化 6 5 9】



【0888】

a) 5-クロロ-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 6 6 0】



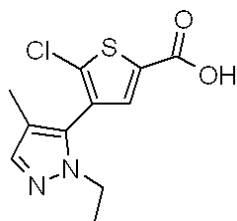
4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル(230mg、0.9mmol)、1-エチル-4-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(425mg、1.8mmol)、PdCl₂(dppf)(65.9mg、0.09mmol)、および炭酸ナトリウム(2Naq、1.35mL、2.7mmol)のTHF(5mL)中混合物を、シールしたチューブ中70℃で加熱した。5時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ(EtOAc/Hex、40-60%)により精製して、標題化合物(241mg、92%)を淡黄

色固体として得た：LC-MS (ES) $m/z = 285$ (M+H)⁺。

【0889】

b) 5-クロロ-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化661】



10

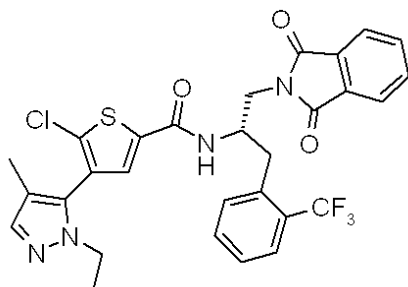
5-クロロ-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (260 mg, 0.90 mmol) の THF/H₂O (2 mL/2 mL) 中溶液に、KOH (201 mg, 3.6 mmol) を加えた。反応混合物を 50℃ に 4 時間加熱した。混合物を濃縮した後、H₂O で希釈し、pH を 3 に調節した。混合物を DCM (5 mL × 3) で溶出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗 5-クロロ-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸を得、これをさらに精製することなく直接用いた：LC-MS (ES) $m/z = 271$ (M+H)⁺。

20

【0890】

c) 5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化662】



30

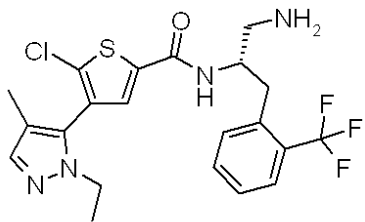
DCM (5 mL) 中の上記酸に、25℃ で、プロモートリス-ピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrOP) (542 mg, 1.16 mmol) を加え、ついで、DIPEA (0.16 mL, 0.90 mmol) を加えた。10 分後、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (312 mg, 0.90 mmol) を一度に加えた。2 時間後、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (278 mg, 2 工程で 49%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) $m/z = 601$ (M+H)⁺。

40

【0891】

d) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 6 3】



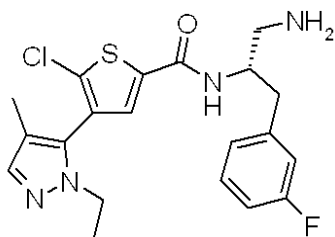
5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (255 mg、0.42 mmol) を MeOH (2 mL) 中に溶解し、NH₂NH₂ (0.13 mL、4.2 mmol) で処理した。反応物を5時間にわたって攪拌し、濃縮し、逆相HPLC (C18カラム: H₂O/CH₃CN、95-5%) により精製して、標題化合物のビスTFA塩として得た。ビスTFA塩を水中に溶解し、水酸化アンモニウムを加えた。混合物をDCM (5 mL×3) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基化合物をMeOH (1 mL) 中に溶解し、HCl (ジオキサン中4 M、2.1 mL) を得た。一晚攪拌した後、混合物を濃縮して、120 mgの標題化合物 (120 mg、49%) を灰白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.91 (br s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.37-3.14 (m, 4H), 2.07 (s, 3H) および 1.40 (m, 3H)。

【0892】

実施例 246

N-((1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル)-5-クロロ-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

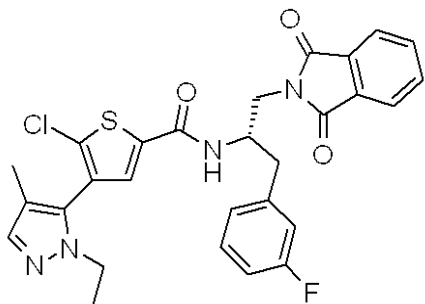
【化 6 6 4】



【0893】

a) 5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル)-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 6 5】

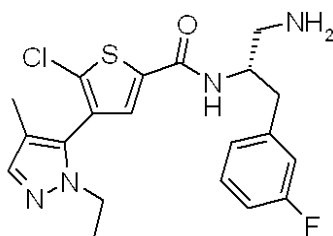


5-クロロ-4-((1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (130 mg、0.48 mmol) [実施例 245 (b) から得た] の DCM (5 mL) 中溶液に、25℃で、PyBrOP (250 mg、0.54 mmol) を加え、ついで、DIPEA (0.7 mL、4.01 mmol) を加えた。10 分後、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (150 mg、0.50 mmol) を上記溶液に加えた。2 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (210 mg、79%) を白色固体として得た：LC-MSm/z (ES) 551 (M+H)⁺。

【0894】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-((1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 6 6】



室温で、NH₂NH₂ (0.1 mL、3.19 mmol) を、5-クロロ-N-{(1S)-2-((1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-((1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (201 mg、0.36 mmol) の MeOH (3 mL) 中溶液に加えた。10 時間後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を DCM (10 mL) に溶解し、H₂O (10 mL×3) で洗浄した。DCM 溶液に、HCl (36%、2 mL) を加えた。1 時間後、水相を分離し、DCM (10 mL×3) で洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物 (101 mg、53%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 421 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 9.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H) および 1.92 (s, 3H) および 1.24 (t, J=6.6 Hz, 3H)。

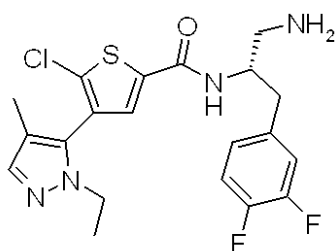
【0895】

実施例 247

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-((1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-

チオフエンカルボキサミド

【化 6 6 7】



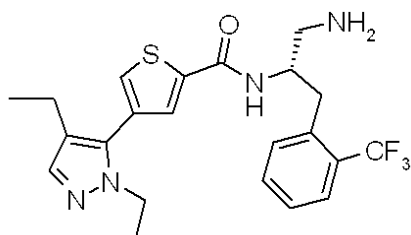
2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソ
 インドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,
 4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオ
 ン(152mg、0.48mmol)を用いること以外は実施例246の方法に従って、
 標題化合物を調製した(95mg、50.2%)：LC-MS(ES)m/z 439(M
 +H)⁺, ¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz) δ ppm 9.10(d, J =
 8.6Hz, 1H), 8.13(s, 2H), 8.03(s, 1H), 7.42(s, 1
 H), 7.39-7.30(m, 2H), 7.15-7.10(m, 1H), 4.33(
 m, 1H), 3.95(m, 2H), 3.05-2.99(m, 2H), 2.96-2.
 88(m, 2H), 1.92, および1.24(t, J = 6.3Hz, 3H)。

【0896】

実施例248

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル
 }エチル)-4-(1,4-ジエチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエン
 カルボキサミド

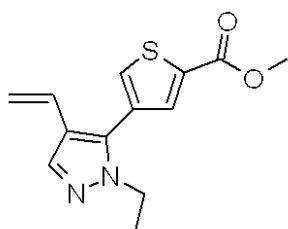
【化 6 6 8】



【0897】

a) 4-(4-エテニル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエン
 カルボン酸メチル

【化 6 6 9】

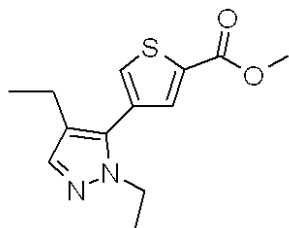


4-(4-ブロー-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカル
 ボン酸メチル(200mg、0.64mmol)、Pd(PPh₃)₄(73.3mg、
 0.06mmol)、およびトリブチル(エテニル)スタナン(302mg、0.95
 mmol)の混合物を、90℃で1時間N₂雰囲気下でシールしたチューブ中で加熱した
 。混合物をシリカ(10%-20% Hex中EtOAc)により精製して標題化合物を
 得た(151mg、76%)：LC-MS(ES)m/z 263(M+H)⁺。

【0898】

b) 4-(1, 4-ジエチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化670】



10

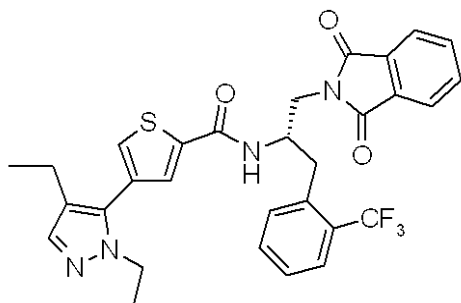
Pd/C (12 mg, 10%) を、4-(4-エテニル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸エチル (150 mg, 0.57 mmol) の EtOH 中溶液に加えた。系内の空気を減圧下で除去した。反応混合物を10時間水素ガスのバルーン圧下で攪拌した。反応物を MeOH (2 mL) で希釈し、セライトにより濾過した。反応溶液を濃縮して、標題化合物 (149 mg, 94%) を黄色油として得た：LC-MS (ES) m/z 265 (M+H)⁺。

【0899】

c) 4-(1, 4-ジエチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド

20

【化671】



30

4-(1, 4-ジエチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (149 mg, 0.56 mmol) の THF/H₂O (5 mL/5 mL) 中溶液に、KOH (158 mg, 2.82 mmol) を加えた。反応混合物を50℃で4時間加熱した。混合物を濃縮した後、H₂Oで希釈し、pHを3に調節した。混合物をDCM (5 mL×3) で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸を得、さらに精製することなく直接用いた：LC-MS (ES) m/z 251 (M+H)⁺。

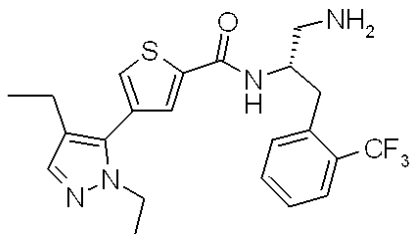
DCM (5 mL) 中の酸の溶液に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrOP) (315 mg, 0.68 mmol) を加え、ついで、DIPEA (0.98 mL, 5.64 mmol) および2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (196 mg, 0.56 mmol) を加えた。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ, 20-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (0.315 g, 94%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 581 (M+H)⁺。

40

【0900】

d) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1, 4-ジエチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 7 2】



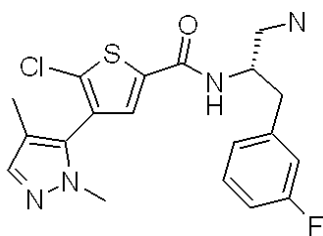
4-(1,4-ジエチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフェンカルボキサミド (310 mg, 0.53 mmol) を MeOH (1 mL) 中に溶解し、NH₂NH₂ (0.34 mL, 10.68 mmol) で処理した。反応物を 5 時間攪拌し、濃縮し、逆相 HPLC (C18 カラム: H₂O/CH₃CN、95-5%) により精製して、標題化合物のビスTFA 塩を得た。ビスTFA 塩を水 (2 mL) 中に溶解し、水酸化アンモニウム (3.47 mL, 30%, 26.7 mmol) を加えた。混合物を DCM (5 mL × 3) で溶出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基を MeOH (1 mL) 中に溶解し、HCl (ジオキサン中 4 M, 2.1 mL) で処理した。一晩攪拌した後、反応溶液を濃縮して、標題化合物 (140 mg, 48%) を灰白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 451 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 8.25-8.23 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.39-3.18 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 3H) および 1.24-1.19 (m, 3H)。

【0901】

実施例 249

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

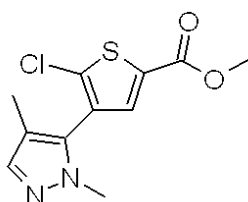
【化 6 7 3】



【0902】

a) 5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 6 7 4】



方法 A:

4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル (500 mg、1.96 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、水性 Na_2CO_3 (2 N、3 mL、6.0 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (143 mg、0.196 mmol) および 1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (522 mg、2.35 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中 70 °C で加熱した。2 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ (EtOAc/Hex、10-20%) により精製して、標題化合物 (410 mg、77%) を黄褐色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺。

【0903】

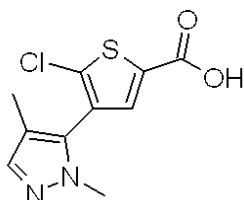
方法 B:

250 mL のシールしたフラスコに、1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (10.43 g、47.0 mmol)、炭酸カリウム (16.23 g、117 mmol)、4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル (10 g、39.1 mmol) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (1.6 g、3.13 mmol) の 1,4-ジオキサン (120 mL) および H_2O (20 mL) 中溶液を加えた。90 分間 70 °C で攪拌した後、反応溶液を DCM (100 mL) で希釈し、 H_2O で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル (ヘキサン/EtOAc、10-30%) により精製して、標題化合物 (7.6 g、72%) を黄褐色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺。

【0904】

b) 5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化675】

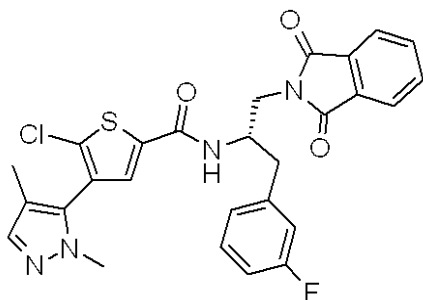


5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (7.6 g、28.1 mmol) の THF/ H_2O (30 mL/5 mL) 中溶液に、KOH (4.72 g、84 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 1 時間加熱した。混合物を濃縮した後、 H_2O で希釈し、pH を 3 に調節した。混合物を DCM (50 mL × 3) で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸 (6.8 g、94%) を得、これをさらに精製することなく次の工程に直接用いた：LCMS (ES) m/z 257 (M+H)⁺。

【0905】

c) 5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド

【化676】



10

20

30

40

50

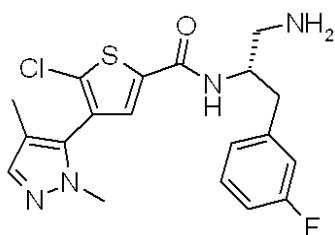
500 mL の丸底フラスコに、5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸 (6.8 g、26.5 mmol)、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (8.69 g、29.1 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (14 mL、80 mmol) および Pybrop (18.52 g、39.7 mmol) のジクロロメタン (DCM) (100 mL) 中溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応溶液をH₂O (2×100 mL) で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに加え、(EtOAc/ヘキサン、1:1) で溶出して、標題化合物 (6.1 g、42.9%) を白色固体として得た：LCMS (ES) m/z 537 (M+H)⁺。

10

【0906】

d) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化677】



20

室温で、NH₂NH₂ (4 mL、127 mmol) を、5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド (5.2 g、9.68 mmol) の MeOH (30 mL) 中に加えた。10時間後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を DCM (200 mL) に溶解し、H₂O (50 mL×5) で洗浄した。

上記 DCM 溶液に HCl (36%、50 mL、600 mmol) を加えた。1時間後、水相を分離し、DCM (50 mL×5) で洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物 (3.8 g、79%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 407 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H) および 2.08 (s, 3H)。

30

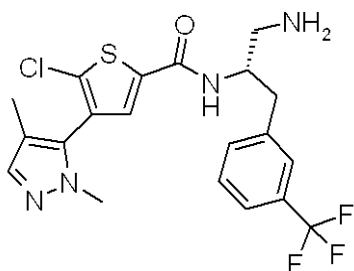
【0907】

実施例 250

N-((1S)-2-アミノ-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

40

【化678】



50

2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-インドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-インドール-1,3(2H)-ジオン(209mg、0.6mmol)を用いること以外は実施例249の方法に従って標題化合物を白色固体として得た(180mg、68%):LC-MS(ES)m/z 457 (M+H)⁺, NMR(d₄-MeOD, 400MHz) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 4.55 (m, 1), 3.89 (s, 3H), 3.37-3.27 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 2H) および 2.08 (s, 3H)。

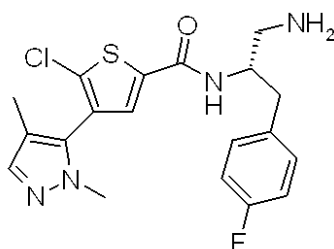
【0908】

10

実施例251

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化679】



20

2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-インドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1H-インドール-1,3(2H)-ジオン(584mg、1.96mmol)を用いること以外は実施例249の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した(95mg、39%):LC-MS(ES)m/z 407 (M+H)⁺, NMR(d₄-MeOD, 400MHz) δ ppm 7.81 (s, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H) および 2.07 (s, 3H)。

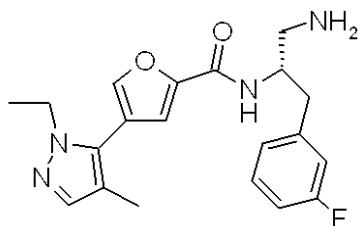
30

【0909】

実施例252

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化680】

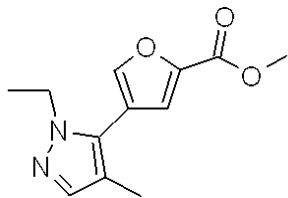


40

【0910】

a) 4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

【化 6 8 1】



4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル (500 mg、2.439 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、水性 Na_2CO_3 (2 N、3.6 mL、7.2 mmol)、Pd Cl_2 (dppf) (160 mg、0.22 mmol)、および 1-エチル-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (700 mg、2.96 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中 70 °C で加熱した。2 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ (EtOAc/Hex、20-40%) により精製して、標題化合物 (460 mg、76%) を淡黄色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 235 (M+H)⁺。

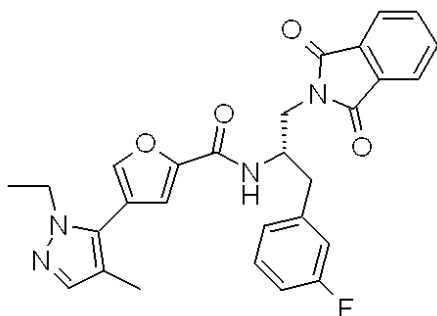
10

【0911】

b) N-[(1S)-2-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル]-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化 6 8 2】

20



4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (210 mg、0.90 mmol) の THF/H₂O (5 mL/0.5 mL) 中溶液に、KOH (200 mg、3.56 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C に 4 時間加熱した。混合物を濃縮した後、H₂O (2 mL) で希釈し、pH を 3 に調節した。混合物を DCM (5 mL × 3) で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸を得、さらに精製することなく次の工程に直接用いた：LC-MS (ES) m/z 221 (M+H)⁺。

30

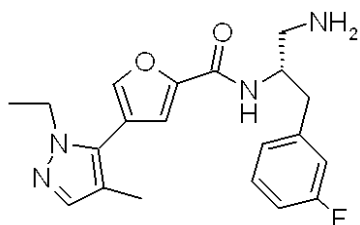
粗 4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸の DCM (5 mL) 中溶液に、25 °C で、PyBrOP (370 mg、0.79 mmol) を一度に加え、ついで、DIPEA (0.8 mL、4.58 mmol) を加えた。10 分後、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (220 mg、0.74 mmol) を反応溶液に加えた。2 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (164 mg、54%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 501 (M+H)⁺。

40

【0912】

c) N-[(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル]-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化 6 8 3】



室温で、 NH_2NH_2 (0.1 mL、3.19 mmol) を、N-{(1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド (150 mg、0.3 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液に加えた。10 時間後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を DCM (10 mL) 中に溶解し、 H_2O (10 mL $\times$ 3) で洗浄した。

10

DCM 溶液に、HCl (36%、1 mL、12 mmol) を加えた。1 時間後、水相を分離し、DCM (10 mL $\times$ 3) で洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物 (80 mg、57%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 371 (M+H)⁺, NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.38-3.18 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) および 1.46 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

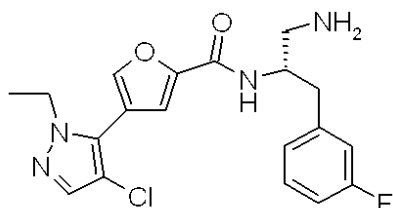
20

【0913】

実施例 253

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化 6 8 4】

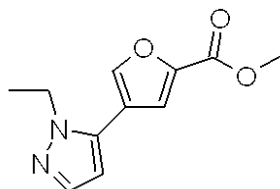


30

【0914】

a) 4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

【化 6 8 5】



40

4-ブロモ-2-フランカルボン酸メチル (1.0 g、4.88 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、 Na_2CO_3 (2N、8 mL、16 mmol)、 PdCl_2 (dp pf) (0.35 g、0.49 mmol) および 1-エチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.3 g、5.85 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中 70 °C で加熱した。2 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカ (EtOAc/Hex、20-40%) で精製して、標題化合物 (0.8 g、74.5%) を淡黄色固体として得た：LC-MS

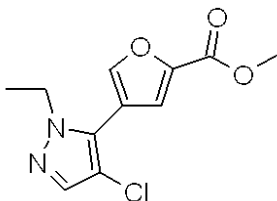
50

(E S) $m/z = 221$ (M+H)⁺。

【0915】

b) 4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル

【化686】



10

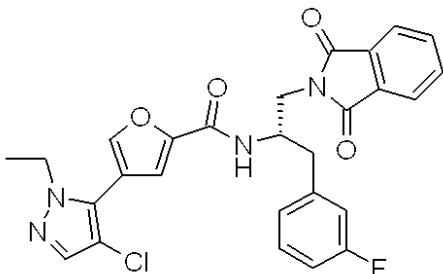
4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (300 mg、1.36 mmol) および NCS (218 mg、1.63 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を、シールしたチューブ中 70℃ で加熱した。5 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、10-20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (260 mg、75%) を白色固体として得た：LC-MS (E S) m/z 255 (M+H)⁺。

【0916】

c) 4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-フランカルボキサミド

20

【化687】



30

4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (250 mg、0.98 mmol) の THF/H₂O (5 mL/0.5 mL) 中溶液に、KOH (200 mg、3.56 mmol) を加えた。反応混合物を 50℃ で 4 時間加熱した。混合物を濃縮した後、H₂O (2 mL) で希釈し、pH を 3 に調節した。混合物を DCM (5 mL × 3) で溶出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸を得、これをさらに精製することなく直接用いた：LC-MS (E S) m/z 241 (M+H)⁺。

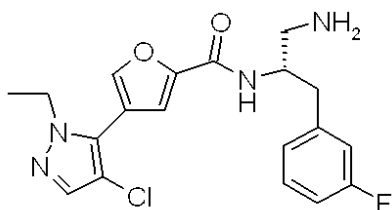
DCM (5 mL) 中の上記粗酸に、25℃ で、PyBrop (550 mg、1.18 mmol) を一度に加え、ついで、DIPEA (0.7 mL、4.01 mmol) を加えた。10 分後、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (322 mg、1.08 mmol) を反応溶液に加えた。2 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (360 mg、70%) を白色固体として得た：LC-MS (E S) m/z 521 (M+H)⁺。

40

【0917】

d) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化 6 8 8】



室温で、 NH_2NH_2 (0.15 mL、4.78 mmol) を、4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-フランカルボキサミド (350 mg、0.67 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液に加えた。10 時間後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、DCM (15 mL) 中に溶解し、 H_2O (10 mL $\times$ 3) で洗浄した。

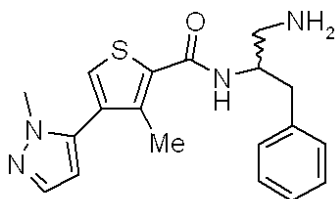
上記DCMの溶液に、HCl（36%、2 mL、23.7 mmol）を加えた。1時間後、水相を分離し、DCM（10 mL×3）で洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物（260 mg、78%）を灰白色固体として得た：LC-MS（ES）m/z 391（M+H）⁺。NMR（d₆-DMSO，400 MHz）δ ppm 8.70（m，1H），8.29（s，1H），8.02（m，2H），7.70（s，1H），7.50-7.45（m，1H），7.36-7.30（m，1H），7.14-7.08（m，2H），7.06-7.01（m，1H），4.43（m，1H），4.16（q，J=7.3 Hz，2H），3.04-2.88（m，4H）および1.30（t，J=7.3 Hz，3H）。

【 0 9 1 8 】

实施例 2 5 4

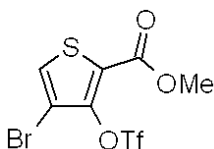
N-〔2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル〕-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 6 8 9】



4-ブロモ-3-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2-チオフェン
カルボン酸メチル

【化 6 9 0】

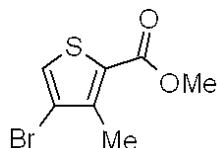


4-ブロモ-3-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-2-チオフェンカルボン酸メチル(0.948g、4.0mmol)のCH₂Cl₂(5mL)およびピリジン(1mL)中溶液に、0℃で、Tf₂O(1.0mL、6.0mmol)を加えた。混合物を1時間攪拌し、氷水(10mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(5mL×3)で溶出した。回収した有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、赤色シロップを得、さらに精製することなく次の工程に直接用いた：LC-MS(ES)m/z 370(M+H)⁺

【 0 9 1 9 】

b) 4-ブロモ-3-メチル-2-チオフエンカルボン酸メチル

【化 6 9 1】



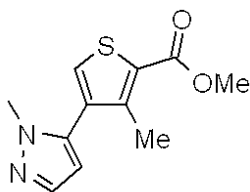
4-ブロモ-3-〔〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕オキシ〕-2-チオフェンカルボン酸メチル (825 mg、2.25 mmol) のジオキサン/H₂O (5 mL/1 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (930 mg、6.75 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン Pd (0) (260 mg、0.22 mmol)、およびメチルボロン酸 (175 mg、2.91 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中 70℃ で 12 時間加熱した。反応溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル (ヘキサン/EtOAc、9:1) により精製して、標題化合物 (441 mg、84%) を褐色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 236 (M+H)⁺。

10

【0920】

c) 4-〔1-(ジメチルアミノ)エテニル〕-3-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 6 9 2】



20

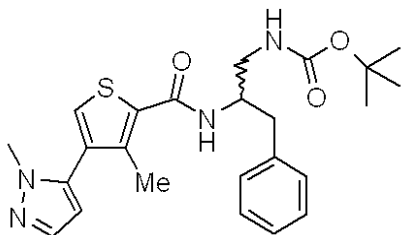
4-ブロモ-3-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (300 mg、1.27 mmol) のジオキサン/H₂O (5 mL/1 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (525 mg、3.80 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィン Pd (0) (15 mg、0.01 mmol)、および 1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (345 mg、1.7 mmol) を加えた。反応混合物を、シールしたチューブ中 70℃ で 2 時間加熱した。反応溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル (ヘキサン/EtOAc、9:1~4:1) により精製して、標題化合物 (270 mg、90%) を得た：LC-MS (ES) m/z 237 (M+H)⁺。

30

【0921】

d) 1,1-ジメチルエチル〔2-(〔3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル〕カルボニル)アミノ〕-3-フェニルプロピルカルバメート

【化 6 9 3】



40

4-〔1-(ジメチルアミノ)エテニル〕-3-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル (50 mg、0.21 mmol) の THF/H₂O (2 mL/0.5 mL) 中溶液に、KOH (122 mg、2.1 mmol) を加えた。得られた混合物を 2 時間で 50℃ に加熱した。THF を減圧下で除去して、水層を 6 N の HCl で pH 3 に酸性化し、CH₂Cl₂ (5 mL×3) で抽出した。有機フラクションを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗 3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカ

50

ルボン酸を得、次の工程に直接用いた。

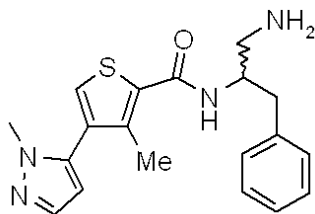
【0922】

粗 3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸の DCM (2 mL) 中溶液に、Py Bro p (0.14 g、0.3 mmol) および DIPEA (0.1 mL、0.57 mmol) を加えた。15 分後、1,1-ジメチルエチル (2-アミノ-3-フェニルプロピル) カルバメートを反応溶液に一度に加え、2 時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル (EtOAc/ヘキサン、20-50%) により精製して、標題化合物 (51 mg、2 工程で 49%) を固体として得た：LC-MS (ES) m/z 455 (M+H)⁺。

【0923】

e) N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化694】



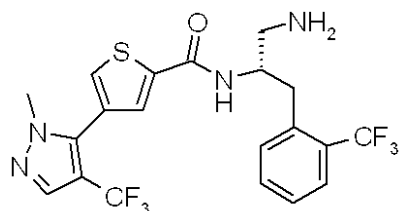
1,1-ジメチルエチル [2-({[3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (51 mg、0.11 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液に、TFA (1 mL) を加えた。反応物を 5 時間にわたって攪拌し、濃縮し、逆相 HPLC (C18 カラム：H₂O/CH₃CN、40-10%) により精製して、標題化合物のビス TFA 塩を得た (16 mg、41%)：LC-MS (ES) m/z 355 (M+H)⁺。NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 2H) および 2.13 (s, 3H)。

【0924】

実施例 255

N-((1S)-2-アミノ-1-{ [2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル }エチル)-4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド

【化695】



【0925】

a) 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

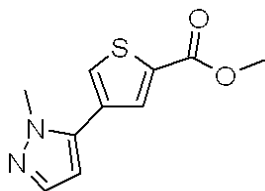
10

20

30

40

【化 6 9 6】

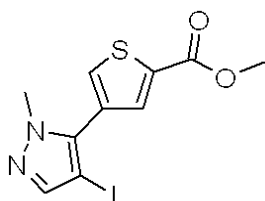


4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.0 g、4.5 mmol) のジオキサン/H₂O (5:1、12 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (1.86 mg、13.5 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (300 mg、0.25 mmol)、および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.23 g、5.9 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中75℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル (EtOAc/Hex 10-40%) により精製して、標題化合物 (701 mg、70%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 223 (M+H)⁺。

【0926】

b) 4-(4-ヨウド-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 6 9 7】

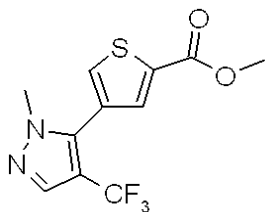


4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (700 mg、3.15 mmol) のTHF (5 mL) 中溶液に、NIS (922 mg、4.09 mmol) を一度に加えた。反応混合物を75℃で10時間攪拌し、ついで、室温に冷却した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル (EtOAc/Hex 10-20%) で精製して、標題化合物 (470 mg、43%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 350 (M+H)⁺。

【0927】

c) 4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 6 9 8】



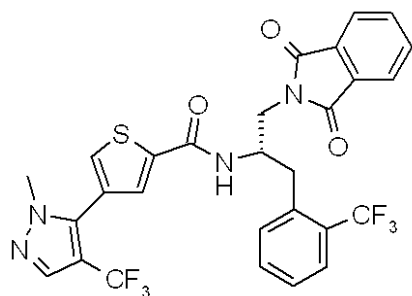
4-(4-ヨウド-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (470 mg、1.35 mmol)、ヨウ化銅(I) (256 mg、1.35 mmol) およびフッ化カリウム (78 mg、1.35 mmol) の無水DMF/HMPA (2 mL/2 mL) 中溶液に、トリエチル(トリフルオロメチル)シラン (745 mg、4.04 mmol) を加えた。混合物をN₂雰囲気下シールしたチューブ中70℃に加熱した。10時間後、反応物をNH₄Cl (飽和) (2 mL) でクエンチし、エーテル (5 mL×5) で抽出し、蒸留水 (5 mL×5) で洗浄した。合した有機相をMg₂SO₄で乾燥し、シリカ (EtOAc/Hex、10-30%) により精製して、標題化合物 (0.29 g、74%) を黄色シロップとして得た：LC-MS (ES) m/z 291 (

M+H)⁺。

【0928】

d) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド

【化699】



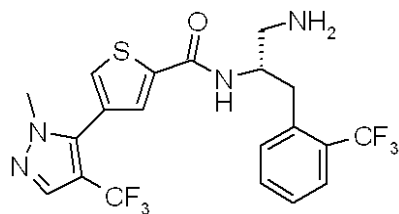
4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボン酸メチル(150mg、0.52mmol)のTHF/H₂O(2mL/0.5mL)中溶液に、KOH(116mg、2.0mmol)を加えた。反応混合物を50℃に2時間加熱した。混合物を濃縮した後、H₂Oで希釈し、pHを3に調節した。混合物をDCM(5mL×3)で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸を得、さらに精製することなく次の工程に直接用いた：LC-MS(ES)m/z 277(M+H)⁺。

DCM(5mL)中の上記酸に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)(279mg、0.59mmol)を一度に加え、ついで、DIPEA(0.5mL、2.87mmol)および2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(174mg、0.5mmol)を添加した。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、1-10%MeOH/CHCl₃)により精製して、標題化合物(0.21g、2工程で67%)を得た：LC-MS(ES)m/z 607(M+H)⁺。

【0929】

e) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド

【化700】



N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チオフェンカルボキサミド(210mg、0.35mmol)をMeOH(2mL)中に溶解し、NH₂NH₂(0.5mL、15.9mmol)で処理した。反応物を10時間にわたって攪拌し、濃縮し、逆相HPLC(C18カラム：H₂O/CH₃CN、40-10%)により精製して、標題化合物のビスTFA塩を得た。ビスTFA塩を水中に溶解し、水酸化アンモニウムで中和した。混合物をDCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基化合物をMeOH中に溶解し、HCl(水

10

20

30

40

50

性)で処理した。一晚攪拌した後、反応物を濃縮して、標題化合物(95mg、57%)を白色固体として得た。LC-MS: LC-MS (ES) m/z 477 ($M+H$)⁺. NMR (d_6 -DMSO, 400MHz): δ ppm 8.92 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.06 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.83 (s, 3H) および 3.14-2.99 (m, 4H)

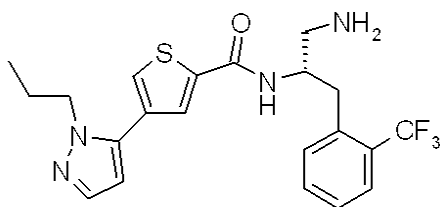
【0930】

実施例 256

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

10

【化701】

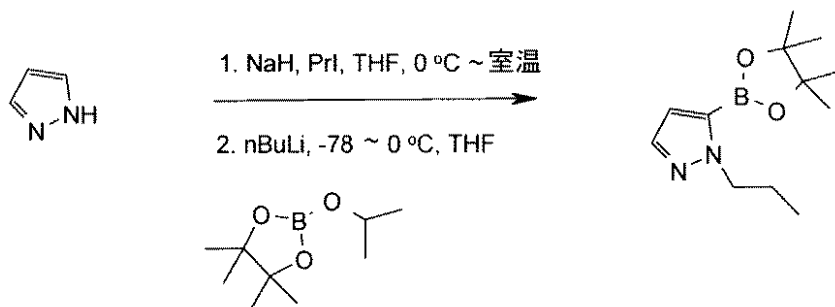


【0931】

20

a) 1-プロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化702】



30

NaH(鈹油中60%、4.0g、100mmol)のTHF(200mL)中懸濁液に、1H-ピラゾール(6.8g、100mmol)を0℃で滴下した。室温で1時間攪拌した後、PriI(17.85g、105mmol)を0℃で滴下した。反応混合物を10時間攪拌し、LC-MSによりモニターした: $m/e=111$ ($M+H$)⁺。反応物を完了した後、NaIを濾過により除去した。THF溶液を含有する得られた1-プロピル-1H-ピラゾールを次の工程に直接用いた。

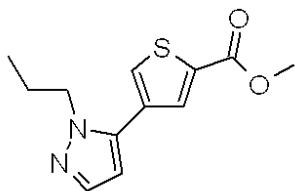
1-プロピル-1H-ピラゾール中のTHF溶液に、n-BuLi(ヘキサン中2.5M、40mL、100mmol)を-78℃で加えた。反応溶液を2時間室温で攪拌し、-78℃に再び冷却した[J. Heterocyclic Chem. 41, 931(2004)]。反応溶液に、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(18.6g、100mmol)を加えた。-78℃で30分後、反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物を褐色固体として得、これをさらに精製することなく直接用いた: LC-MS (ES) m/z 154 ($M+H$)⁺ [RB(OH)₂]。

40

【0932】

b) 4-(1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 7 0 3】

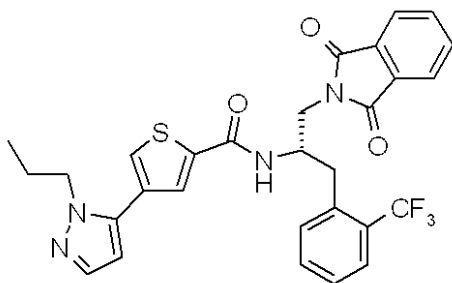


4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチル (221 mg、1.0 mmol) のジオキサン/H₂O (5:1、6 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (414 mg、3.0 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンPd(0) (60 mg、0.05 mmol)、および1-プロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (404 mg、1.5 mmol) を加えた。反応混合物をシールしたチューブ中70℃で2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル (EtOAc/Hex 10-40%) により精製して、標題化合物 (176 mg、70%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 251 (M+H)⁺。

【0933】

c) N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 7 0 4】



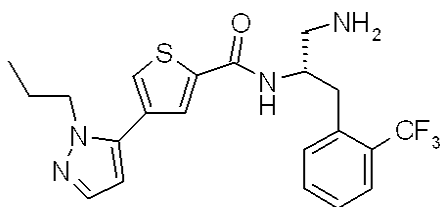
4-(1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (160 mg、0.64 mmol) のTHF/H₂O (2 mL/1 mL) 中溶液に、KOH (151 mg、2.56 mmol) を加えた。反応混合物を50℃に2時間で加えた。混合物を濃縮した後、H₂Oで希釈し、pHを3に調節した。混合物をDCM (5 mL × 3) で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸を得、さらに精製することなく次の工程に直接用いた。LCMS (ES) m/z = 237 (M+H)⁺。

DCM (2 mL) 中の上記酸に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBrOP) (298 mg、0.64 mmol) を一度に加え、ついで、DIPEA (0.2 mL、1.15 mmol) および2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (208 mg、0.6 mmol) を加えた。1時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、1-10% MeOH/CHCl₃) により精製して、標題化合物を得た (0.22 g、2工程で61%)：LC-MS (ES) m/z 567 (M+H)⁺。

【0934】

d) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 705】



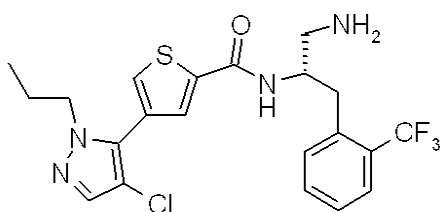
N-((1S)-2-((1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide (220 mg, 0.36 mmol) を MeOH (2 mL) 中に溶解し、NH₂NH₂ (0.3 mL, 9.56 mmol) で処理した。反応物を 10 時間にわたって攪拌し、濃縮し、逆相 HPLC (C18 カラム: H₂O/CH₃CN、95-5%) により精製して、標題化合物のビス TFA 塩を得た。ビス TFA 塩を水中に溶解し、水酸化アンモニウムで中和した。混合物を DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基化合物を MeOH (2 mL) 中に溶解し、HCl (ジオキサン中 4 M) で処理した。一晩攪拌した後、反応溶液を濃縮して、標題化合物 (112 mg, 57%) を灰白色固体として得た: LC-MS (ES) m/z 437 (M+H)⁺, NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 9.06-8.99 (m, 1H), 8.23-8.02 (m, 4H), 7.92 (br s, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 4H), 1.74 (m, 2H) および 0.80 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

【0935】

実施例 257

N-((1S)-2-アミノ-1-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル)-4-(4-クロロ-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

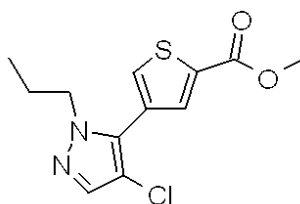
【化 706】



【0936】

a) 4-(4-クロロ-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 707】



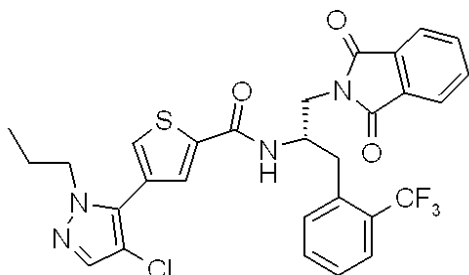
4-(1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (250 mg, 1.0 mmol) および NCS (200 mg, 1.5 mmol) の THF (5 mL) 中混合物を、シールしたチューブ中 70℃ で加熱した。2 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (199 mg, 70%) を白色固体として得た: LC-MS (ES

) m/z 285 ($M+H$)⁺。

【0937】

b) 4-(4-クロロ-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化708】



10

4-(4-クロロ-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボン酸メチル(199mg、0.7mmol)のTHF/H₂O(2mL/0.5mL)中溶液に、KOH(100mg、1.7mmol)を加えた。反応混合物を50℃に2時間加熱した。混合物を濃縮した後、H₂Oで希釈し、pHを3に調節した。混合物をDCM(5mL×3)で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸を得、さらに

20

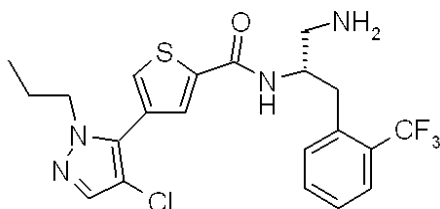
DCM(5mL)中の上記酸に、25℃で、プロモートリス-ピロリジノ ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)(326mg、0.7mmol)を一度に加え、ついで、DIPEA(0.3mL、1.15mmol)および2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(232mg、0.7mmol)を加えた。10分後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカ、1-10%MeOH/CHCl₃)により精製して、標題化合物を得た(312mg、2工程で74%)：LC-MS(ES) m/z 601 ($M+H$)⁺。

30

【0938】

c) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化709】



40

4-(4-クロロ-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-2-チオフエンカルボキサミド(312mg、0.52mmol)をMeOH(2mL)中に溶解し、NH₂NH₂(0.5mL、15.9mmol)で処理した。反応物を10時間攪拌し、濃縮し、逆相HPLC(C18カラム：H₂O/CH₃CN、95-5%)により精製して、標題化合物のビスTFA塩を得た。ビスTFA塩を水中に希釈し、水酸化アンモニウムで中和した。混合物をDCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基化合物をMeOH(2mL)中に溶解し、HCl(水性)で処理した。

50

一晚攪拌した後、反応物を濃縮して、標題化合物（185mg、66%）を灰白色固体として得た：LC-MS（ES） m/z 471（ $M+H$ ）⁺，NMR（ d_4 -MeOD，400MHz） δ ppm 7.92（m，2H），7.74-7.68（m，1H），7.60（s，1H），7.58-7.51（m，2H），7.45-7.41（m，1H），4.67（m，1H），4.15（t， $J=7.1$ Hz，2H），3.37-3.09（m，4H），1.77（m，2H）および0.82（t， $J=7.6$ Hz，3H）。

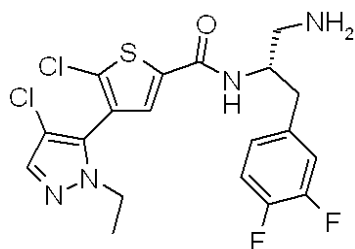
【0939】

実施例258

N-[(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

10

【化710】

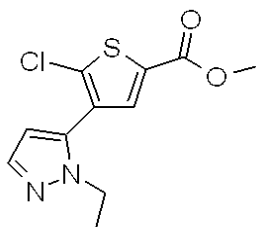


【0940】

20

a) 5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化711】



30

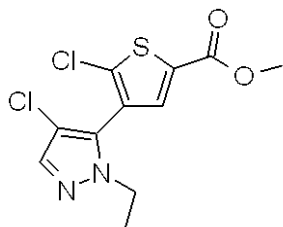
100mLのシールしたフラスコに、1-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（2.61g、11.74mmol）、炭酸カリウム（3.25g、23.48mmol）、4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル（2g、7.83mmol）およびビス（トリートブチルホスフィン）パラジウム（0）（0.4g、0.78mmol）の1,2-ジメトキシエタン（DME）（50mL）およびH₂O（10mL）中溶液を加えた。3時間70℃で攪拌した後、反応溶液をDCM（100mL）で希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル[EtOAc/ヘキサン、10-30%]で精製して、生成物[1.8g、85%]を灰白色固体として得た：LC-MS（ES） m/z 271（ $M+H$ ）⁺。

40

【0941】

b) 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 7 1 2】

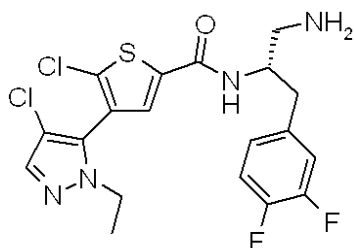


5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.8 g、6.65 mmol) および NCS (1.3 g、9.74 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を、N₂ 雰囲気下 70 °C で 2 時間加熱した。反応溶液を濃縮し、シリカ (EtOAc/Hex、10-30%) で精製して、標題化合物 (1.5 g、74%) をシロップとして得た：LC-MS (ES) m/z 305 (M+H)⁺。

【0942】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

【化 7 1 3】



5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミドの代わりに 5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド (526 mg、1.662 mmol) を用いること以外は実施例 236 の方法に従って標題化合物 (290 mg、58.4%) を灰白色固体として調製した：LC-MS (ES) m/z 459 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.76 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H) および 1.34 (m, 3H)。

【0943】

実施例 259

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

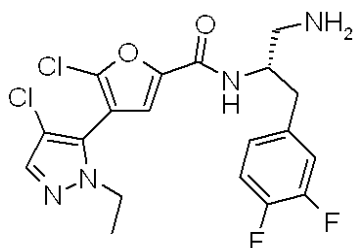
10

20

30

40

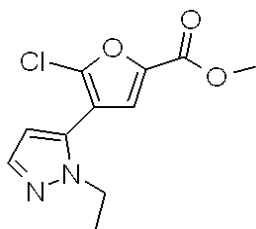
【化 7 1 4】



【0 9 4 4】

a) 5-クロロ-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル 10

【化 7 1 5】

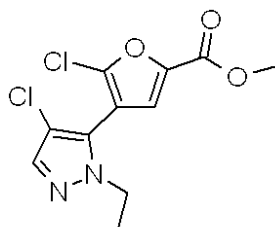


100 mL のシールしたフラスコに、1-エチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.61 g、11.74 mmol)、炭酸カリウム (3.25 g、23.48 mmol)、4-ブロモ-5-クロロ-2-フランカルボン酸メチル (1.85 g、8.33 mmol) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (0) (0.16 g、0.31 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (DME) (30 mL) および H₂O (5 mL) 中溶液を加えた。75 °C で 2 時間攪拌した後、反応溶液を DCM (100 mL) で希釈し、H₂O で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲル [EtOAc/ヘキサン、10-30%] により精製して、生成物 (0.8 g、50.1%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 255 (M+H)⁺。 20

【0 9 4 5】

b) 5-クロロ-4-((4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル 30

【化 7 1 6】



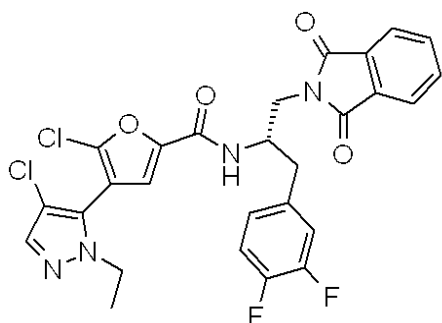
5-クロロ-4-((1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (800 mg、3.14 mmol) および NCS (600 mg、4.49 mmol) の THF (5 mL) 中混合物を、シールしたチューブ中 70 °C で加熱した。2 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、10-20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (710 mg、78%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 289 (M+H)⁺。 40

【0 9 4 6】

c) 5-クロロ-4-((4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-フランカルボ 50

キサミド

【化 7 1 7】



10

5-クロロ-4-((4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボン酸メチル (480 mg、1.66 mmol) の THF/H₂O (5 mL/1 mL) 中溶液に、KOH (460 mg、8.20 mmol) を加えた。反応混合物を4時間 50℃ に加熱した。混合物を濃縮した後、H₂O (2 mL) で希釈し、pH を3に調節した。混合物を DCM (10 mL × 3) で希釈した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸 (420 mg、92%) を得、これをさらに精製することなく直接用いた：LC-MS (ES) m/z 275 (M+H)⁺。

DCM (5 mL) 中の上記酸 (400 mg) に、25℃ で、PyBrop (881 mg、1.89 mmol) を一度に加え、ついで、DIPEA (1.5 mL、8.59 mmol) を加えた。10分後、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (506 mg、1.60 mmol) を加えた。2時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、30-50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物 (655 mg、79%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 573 (M+H)⁺。

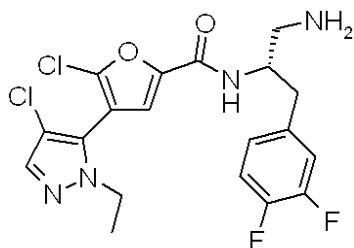
20

【0947】

c) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-((4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

【化 7 1 8】

30



室温で、NH₂NH₂ (0.5 mL、15.93 mmol) を、5-クロロ-4-((4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-2-フランカルボキサミド (610 mg、1.06 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液に加えた。10時間後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を DCM (20 mL) 中に溶解し、H₂O (20 mL × 3) で洗浄した。

40

DCM 溶液に、HCl (36%、10 mL、120 mmol) を加えた。1時間後、水相を分離し、DCM (30 mL × 3) で洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物 (410 mg、87%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 443 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29-7.10 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.20-3.1

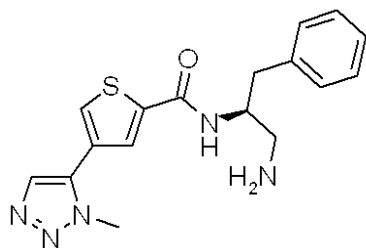
50

4 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 1H), 2.97–2.92 (m, 1H) および 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0948】

実施例 260

【化719】

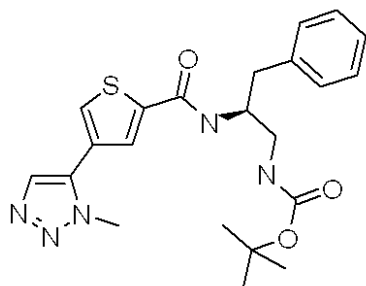


10

N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート

【化720】



20

1,1-ジメチルエチル ((2S)-2- {[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ} -3-フェニルプロピル)カルバメート (2- [(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2- [(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は調製22に従って調製した) (236 mg、0.537 mmol)、1-メチル-5-(トリブチルスタンナニル)-1H-1,2,3-トリアゾール (200 mg、0.537 mmol) (IPNWO97/01553に従って調製した)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (37.7 mg、0.054 mmol)、トリエチルアミン (74.9 μl、0.537 mmol) およびトルエン (3 ml) の混合物を、N₂ で脱気し、シールした。反応混合物を110℃で4時間加熱した。LC/MSは、反応の完了を示した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中70% EtOAc) により精製して、標題化合物を得た (120 mg、51%) LCMS (ES) m/z = 442.2 (M+H)。

30

【0949】

40

b) N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

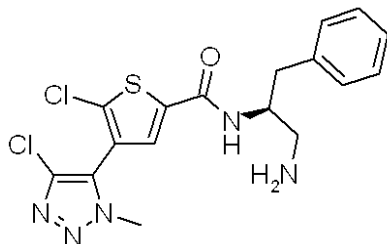
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (60 mg、0.14 mmol) のTFA-DCM (4 mL、1:3) 中溶液を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応の完了を示した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相HPLC (0.1% TFAを有する水中5%–65% アセトニトリル) により精製して、42.2 mg (67%) のTFA塩を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z 342.2 (M+H)⁺, 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.87–7.91 (m, 2H)

50

, 7.34–7.21 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.30–3.21 (m, 1H), 3.09–3.18 (m, 1H), 3.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H)

【0950】

実施例 261
【化721】



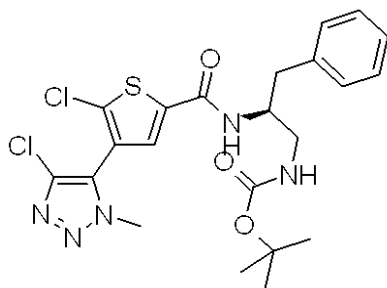
10

N-[(1S)-2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide の調製

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl] carbonyl} amino)-3-phenylpropyl] carbamate

【化722】

20



1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl] carbonyl} amino)-3-phenylpropyl] carbamate (70 mg, 0.16 mmol) の 2 ml の DMF 中溶液に、NCS (42.3 mg, 0.32 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 2 時間加熱し、ついで、50 ml の EtOAc で希釈した。有機層を H₂O で洗浄し、濃縮して、標題生成物を粗混合物として得、精製することなく次の工程に用いた。LCMS (ES) m/z = 510.2 (M+H)

30

【0951】

b) N-[(1S)-2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

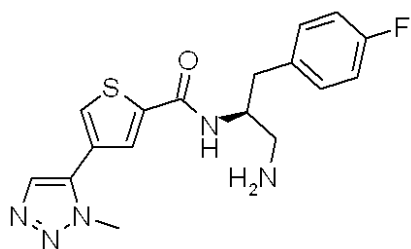
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl] carbonyl} amino)-3-phenylpropyl] carbamate (aからの粗物質) の TFA-DCM (4 mL, 1:3) 中溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相 HPLC (0.1% TFA を含有する水中 5%–65% アセトニトリル) により精製して、10 mg (2 工程で 12%) の白色固体を TFA 塩として得た。LCMS (ES) m/z 410.0 / 412.0 (M+H)⁺, 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.62 (s, 1H), 7.32–7.25 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.98 (d, 2H)

40

【0952】

50

実施例 2 6 2
【化 7 2 3】

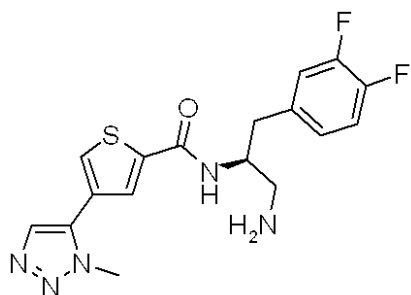


N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]carbamate の調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-phenylpropyl] carbamate の代わりに 1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-(4-fluorophenyl)propyl] carbamate (123 mg、0.27 mmol) を用いること以外は実施例 260 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.05 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.99 (m, 2H)

【0953】

実施例 2 6 3
【化 7 2 4】

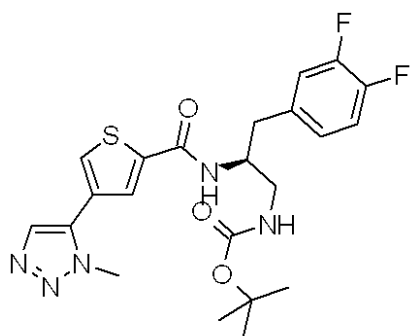


N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]carbamate の調製

【0954】

a) 1, 1-ジメチルエチル [(2S)-3-(3,4-difluorophenyl)-2-({[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl] carbonyl} amino)propyl] carbamate

【化 7 2 5】



10

20

30

40

50

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメート (50 mg、0.11 mmol)、1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール (44 mg、0.21 mmol)、 Na_2CO_3 (2N、0.1 ml) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8.6 mg、0.01 mmol) の3 mlの1, 4-ジオキサン中溶液に、MW反応器において、150℃で20分間マイクロ波を照射した。粗反応混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中70% EtOAc) により精製して、標題生成物を得た (29 mg、46%) : LCMS (ES) m/z = 478.2 (M+H)。

【0955】

10

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

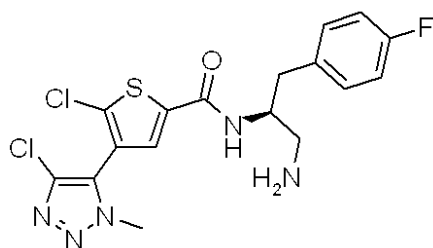
1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-({[4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)プロピル]カルバメート (29 mg、0.06 mmol) を用いること以外は実施例260b)の方法に従って標題化合物を調製した。LCMS (ES) m/z 378.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.07 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.23-7.09 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.98 (m, 2H)

20

【0956】

実施例 264

【化726】



30

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

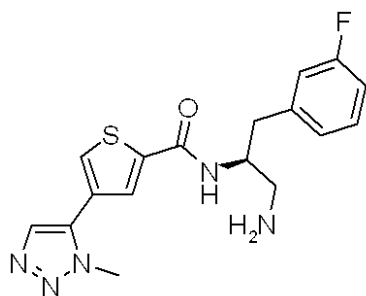
1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]カルバメート (68 mg、0.15 mmol) を用いること以外は実施例261の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 428.0/430.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.98 (m, 2H)

40

【0957】

実施例 265

【化 7 2 7】



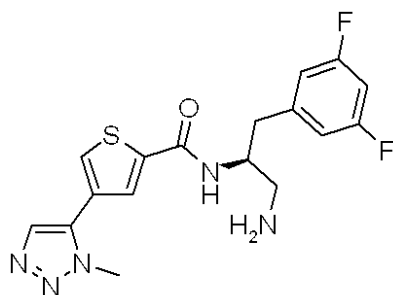
N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]carbamate
キサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-[(3,4-difluorophenyl) propyl] carbamateの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-[(3-fluorophenyl) propyl] carbamate (300 mg、0.66 mmol)を用いること以外は実施例263の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 2H)

【0958】

実施例 2 6 6

【化 7 2 8】



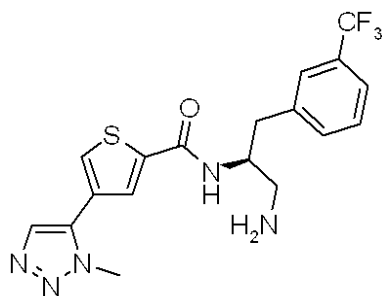
N-{(1S)-2-amino-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]ethyl}-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]carbamate
キサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-[(3,4-difluorophenyl) propyl] carbamateの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-[(3,5-difluorophenyl) propyl] carbamate (300 mg、0.66 mmol)を用いること以外は実施例263の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 378.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.84-6.83 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H)

【0959】

実施例 2 6 7

【化 7 2 9】



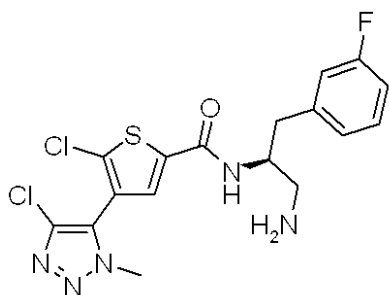
N-{(1S)-2-amino-1-[(3-trifluoromethylphenyl)methyl]ethyl}-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]benzamideの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-[(3,4-difluorophenyl) propyl] carbamateの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-[(3-(trifluoromethyl) phenyl) propyl] carbamate (500 mg、0.99 mmol)を用いること以外は実施例263の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 410.2 (M+H)⁺, 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 4H)

【0960】

実施例 268

【化 7 3 0】



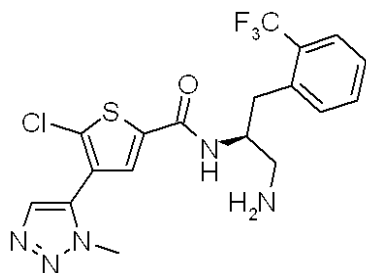
N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]benzamideの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl] carbonyl} amino)-3-phenyl propyl] carbamateの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl] carbonyl} amino)-3-(3-fluorophenyl) propyl] carbamate (50 mg、0.11 mmol)を用いること以外は実施例261の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 428.0/430.0 (M+H)⁺, 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.23-2.98 (m, 4H)

【0961】

実施例 269

【化 7 3 1】



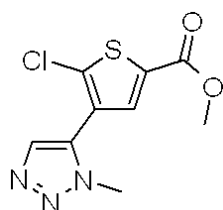
N-[(1S)-2-amino-1-[(2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]ethyl]-5-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

10

【0962】

a) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化 7 3 2】



20

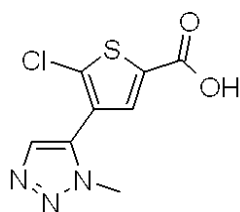
1-メチル-5-(トリブチルスチルタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール (2.0 g、5.37 mmol)、4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチル (1.25 g、4.9 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (171 mg、0.244 mmol)、トリエチルアミン (0.68 mL、4.89 mmol) およびトルエン (3 mL) の混合物を、110℃で4時間N₂ 雰囲気下で加熱した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中50%–70% EtOAc) により精製して、標題化合物を白色固体として得た (400 mg、32%) : LCMS (ES) m/z 258.2 (M+H)⁺。

30

【0963】

b) 5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化 7 3 3】



40

5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (400 mg、1.55 mmol) および1NのLiOH (2.0 mL、2.0 mmol) のTHF (6 mL) 中溶液を、室温で一晩攪拌した。THFを除去した後、残渣を10 mLのH₂Oで希釈し、DCM (10 mL×2) で洗浄した。水層を1NのHClでpH 3に酸性化し、ついで、EtOAc (30 mL×4) で抽出した。有機層を合し、濃縮して、370 mgの標題化合物を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z 244.0 (M+H)⁺

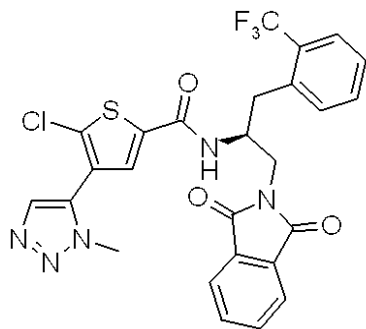
【0964】

c) 5-クロロ-N-((1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル

50

} エチル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チ
 オフェンカルボキサミド

【化 7 3 4】



10

5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸(370mg、1.52mmol)、2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン(調製6から得た、529mg、1.52mmol)、PyBrOp(708mg、1.52mmol)およびDIPEA(2.65mL、15.2mmol)の20mLのDCM中溶液を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を50mLのDCMで希釈し、H₂O、0.1NのHClおよびブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン中50%-70% EtOAc)により精製して、標題化合物を白色固体として得た(700mg、80%): LCMS (ES) m/z 574.0 (M+H)⁺。

【 0 9 6 5 】

d) N- { (1 S) - 2 - アミノ - 1 - [(2 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル] エチル } - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

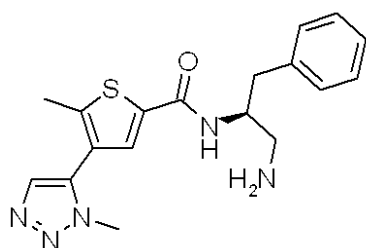
5-クロロ-N-((1S)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{ [2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (700 mg、1.22 mmol) およびヒドラジン (0.19 mL、6.1 mmol) の5 mLのMeOH中溶液を、室温で一晩攪拌し、200 mLのH₂Oで希釈し、DCM (100 mL×2) で抽出した。合した有機層を濃縮し、得られた固体を6 NのHCl (50 mL) 中に溶解した。水層をDCM (50 mL×2) で洗浄した。有機層をデカントし、残った水溶液を濃縮して、生成物をHCl塩として得た (490 mg、75%) : LCMS (ES) m/z 444.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.10 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.25-3.11 (m, 4H)。

【 0 9 6 6 】

实施例 270

40

【化 7 3 5】



N-〔(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル〕-5-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサ

50

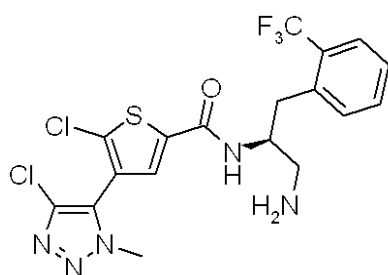
ミドの調製

4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチル(調製10から得た)を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりにおよび2-{(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(調製5)を用いること以外は実施例269の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した。LCMS(ES)m/z 356.2(M+H)⁺, 1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.60(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.34-7.21(m, 5H), 4.55(m, 1H), 4.26(s, 3H), 3.25(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.21(s, 3H)

【0967】

実施例271

【化736】



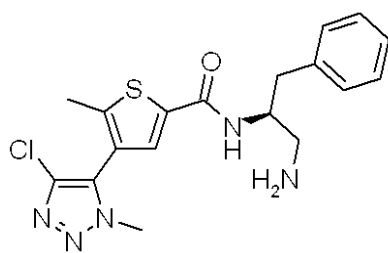
N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりにN-{(1S)-2-アミノ-1-[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド(120mg、0.27mmol)を用いること以外は実施例261の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS(ES)m/z 478.0/480.0(M+H)⁺, 1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.79(s, 1H), 7.73(d, J=7.6Hz, 1H), 7.56(m, 2H), 7.45(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.05(s, 3H), 3.29-3.10(m, 4H)

【0968】

実施例272

【化737】



N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロ

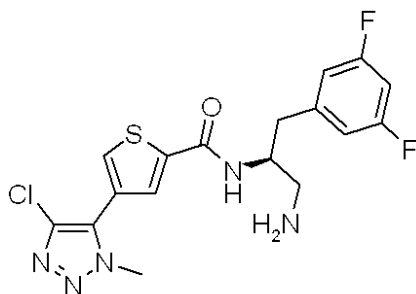
ロピル] カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[5-メチル-4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル] カルボニル} アミノ)-3-フェニルプロピル] カルバメート (実施例270において調製した) を用いること以外は実施例261の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 390. 2 (M+H)⁺, 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7. 72 (s, 1H), 7. 31-7. 22 (m, 5H), 4. 55 (m, 1H), 3. 99 (s, 3H), 3. 19 (m, 2H), 3. 02 (m, 2H), 2. 41 (s, 3H)

【0969】

実施例273

【化738】

10



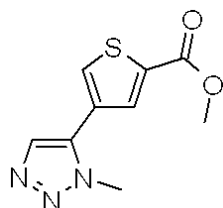
N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3, 5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

20

【0970】

a) 4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化739】



30

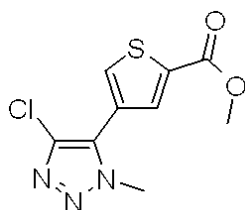
4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチルを用いること以外は実施例269a)の方法に従って標題化合物を調製した。LCMS (ES) m/z 224. 0 (M+H)⁺

【0971】

b) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル

【化740】

40



4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチル (500 mg、2. 24 mmol) および NCS (1196 mg、8. 96 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 ml) 中溶液を、50℃で2時間加熱した。反応混合物50 mlのEtOAcで希釈した。有機層をH₂O (50 ml × 2) およびブライン (50 ml) で洗浄し、ついで、濃縮して、460 mgの粗混

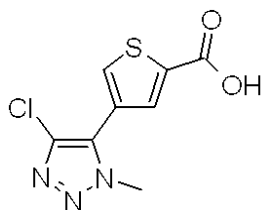
50

合物を得、さらに精製することなく次の工程に用いた。LCMS (ES) m/z 258.0 (M+H)⁺

【0972】

c) 4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸

【化741】



10

4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸メチルを用いること以外は実施例269b)の方法に従って標題化合物を調製した。LCMS (ES) m/z 244.0 (M+H)⁺

【0973】

d) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

20

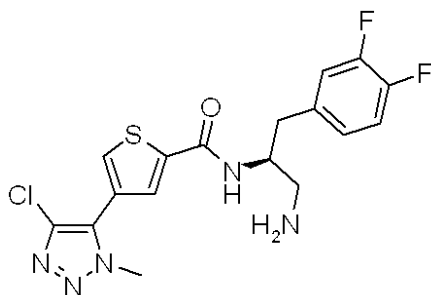
4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボン酸を、2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は実施例269c-d)の方法に従って標題化合物を調製した。LCMS (ES) m/z 412.0/414.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.13 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.04 (m, 2H)

30

【0974】

実施例274

【化742】



40

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (82 mg, 0.15 mmol) を用いること以外は実施例273の方法に従っ

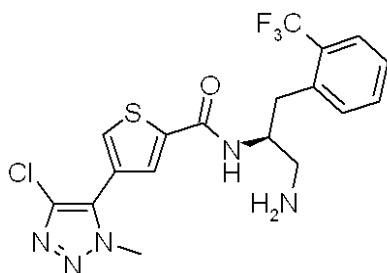
50

て標題化合物を調製した。LCMS (ES) m/z 412.0/414.0 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.12 (d, $J=1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.30–7.10 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.99 (m, 2H)

【0975】

実施例 275

【化743】



10

N-[(1S)-2-amino-1-[(2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]ethyl]-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-oxo-1-phenylethan-1-ylidene-1H-imidazole-5-carboxamideの調製

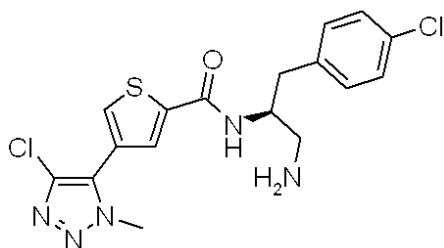
2-[(2S)-2-amino-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (130mg, 0.23mmol) を用いること以外は実施例274の方法に従って標題化合物を調製した。LCMS (ES) m/z 444.0/446.0 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.13 (d, $J=1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.26–3.15 (m, 4H)

20

【0976】

実施例 276

【化744】



30

N-[(1S)-2-amino-1-[(4-chlorophenyl)methyl]ethyl]-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-oxo-1-phenylethan-1-ylidene-1H-imidazole-5-carboxamideの調製

2-[(2S)-2-amino-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(4-chlorophenyl)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (73mg, 0.14mmol) を用いること以外は実施例273の方法に従って標題化合物を調製した。LCMS (ES) m/z 410.0/412.0 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.12 (d, $J=1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=1$ Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.05 (m, 2H)

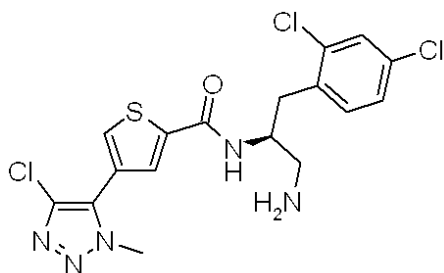
40

【0977】

実施例 277

50

【化 7 4 5】



N-[(1S)-2-amino-1-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]ethyl]-4-{4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl}-2-thiophenecarboxamideの調製

10

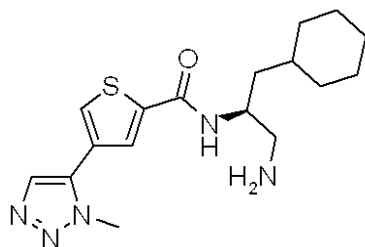
2-[(2S)-2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)propyl]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-dichlorophenyl)propyl]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(67mg、0.12mmol)を用いること以外は実施例273の方法に従って標題化合物を調製した。LCMS(ES)m/z 444.0/448.0(M+H)⁺, 1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.12(d, J=1Hz, 1H), 8.03(d, J=1Hz, 1H), 7.49(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.25(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.16(s, 3H), 3.30-3.09(m, 4H)

20

【0978】

実施例 278

【化 7 4 6】



30

N-[(1S)-2-amino-1-(cyclohexylmethyl)ethyl]-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

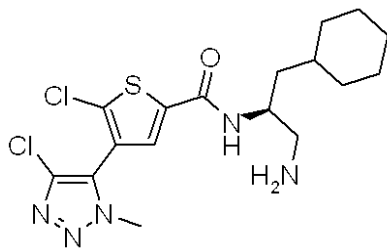
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl)carbonyl]amino}-3-(3,4-difluorophenyl)propyl]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl)carbonyl]amino}-3-(cyclohexyl)propyl]カルバメート(300mg、0.67mmol)を用いること以外は実施例263の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS(ES)m/z 348.2(M+H)⁺, 1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.09(d, J=1Hz, 1H), 8.03(d, J=1Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 4.48(m, 1H), 4.22(s, 3H), 3.20(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.00-0.95(m, 13H)

40

【0979】

実施例 279

【化 7 4 7】



N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

10

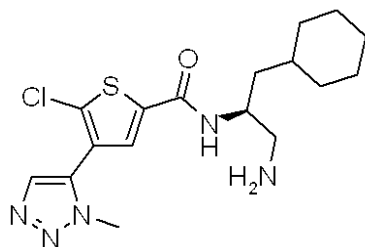
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-シクロヘキシルプロピル]カルバメート (50 mg、0.11 mmol) を用いること以外は実施例 261 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 416.0 / 418.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.74 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.40-2.95 (m, 2H), 1.90-0.95 (m, 13H)

20

【0980】

実施例 280

【化 7 4 8】



30

N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

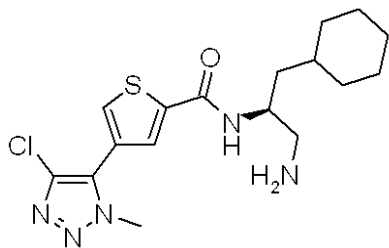
2-{(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は実施例 269 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 382.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00-0.90 (m, 13H)

40

【0981】

実施例 281

【化 7 4 9】



N-[(1S)-2-amino-1-(cyclohexylmethyl)ethyl]-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide の調製

10

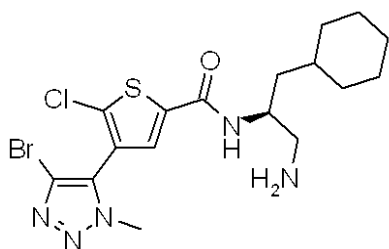
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]カルボニル} アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]カルボニル} アミノ)-3-シクロヘキシルプロピル]カルバメート (100mg、0.22mmol)を用い、少量のNCSを1当量にすること以外は実施例261の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；LCMS (ES) m/z 382.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.15 (d, J=1Hz, 1H), 8.08 (d, J=1Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00-0.90 (m, 13H)。

20

【0982】

実施例 282

【化 7 5 0】



30

N-[(1S)-2-amino-1-(cyclohexylmethyl)ethyl]-5-chloro-4-(4-bromo-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide の調製

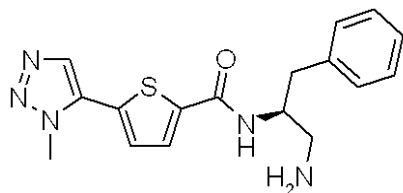
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[5-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienyl]カルボニル} アミノ)-3-シクロヘキシルプロピル]カルバメート (140mg、0.29mmol、実施例280において調製) およびNBS (103mg、0.58mmol) の2mlのDMF中溶液を100℃で2時間加熱した。反応混合物を逆相HPLC (1% TFAを有する水中5-65%アセトニトリル)により精製して、標題化合物14.1mg (8%)を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z 462.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.75 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00-0.90 (m, 13H)

40

【0983】

実施例 283

【化 7 5 1】



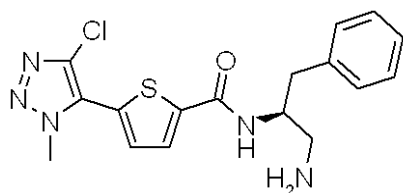
N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(5-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル]カルバメート (270 mg、0.62 mmol) を用いること以外は実施例 260 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 342.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 2H)

【0984】

実施例 284

【化 7 5 2】



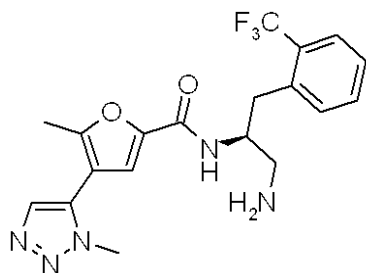
N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-5-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ]-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ]-3-フェニルプロピル]カルバメート (68 mg、0.15 mmol) を用いること以外は実施例 261 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 376.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.82 (m, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.02 (m, 2H)

【0985】

実施例 285

【化 7 5 3】



N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-methyl-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-fluorobenzoic acid methyl ester の調製

10

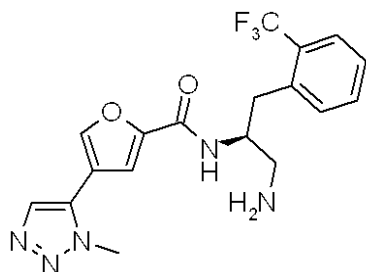
4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (Bach, T.; Kruger, L. Synlett 1998, 1185-1186 参照) を用いること以外は実施例 269 の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 408.2 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.48 (s, 3H)

20

【0986】

実施例 286

【化 7 5 4】



30

N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-fluorobenzoic acid methyl ester の調製

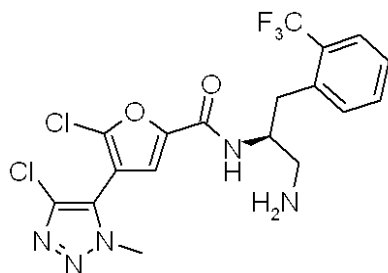
1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-([4-(4-bromo-2-thienyl)carbonyl]amino)-3-phenylpropyl) carbamate の代わりに 1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-([4-(4-bromo-2-fluorophenyl)carbonyl]amino)-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)propyl] carbamate (200 mg, 0.4 mmol) を用いること以外は実施例 260 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS (ES) m/z 394.2 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 4H)。

40

【0987】

実施例 287

【化 7 5 5】



N-((1S)-2-アミノ-1-〔〔2-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル
〕エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾ
ール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

10

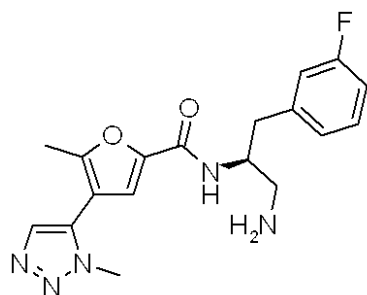
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-(〔〔4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル〕カルボニル〕アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-(〔〔4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-フランイル〕カルボニル〕アミノ)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル]カルバメート(90mg、0.18mmol)を用いること以外は実施例261の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS(ES)m/z 462.0/464.0(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.73(m, 1H), 7.56(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.40(s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.05(s, 3H), 3.30-3.10(m, 4H)。

20

【0988】

実施例 288

【化 7 5 6】



N-((1S)-2-アミノ-1-〔〔3-フルオロフェニル〕メチル〕エチル)-5
-メチル-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-フラ
ンカルボキサミドの調製

30

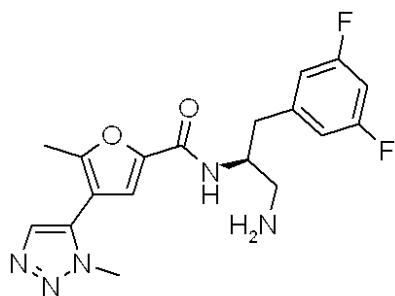
4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチルを、2-〔(2S)-2-アミノ-3-〔2-(トリフルオロメチル)フェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-〔(2S)-2-アミノ-3-〔3-フルオロフェニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は実施例269の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した。LCMS(ES)m/z 358.2(M+H)⁺, ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.47(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.15(m, 2H), 6.96(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.22(s, 3H), 3.25(m, 2H), 3.04(m, 2H), 2.49(s, 3H)

40

【0989】

実施例 289

【化 7 5 7】



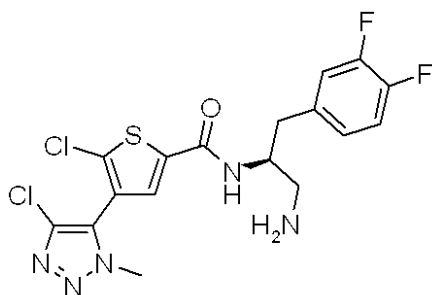
N-((1S)-2-amino-1-([3,5-difluorophenyl]methyl)ethyl)-5-methyl-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-oxo-1-phenylpropan-1-oneの調製

4-ブロモ-5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸メチルの代わりに4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸メチルを、2-((2S)-2-amino-3-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-((2S)-2-amino-3-[3,5-difluorophenyl]プロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は実施例269の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した。LCMS(ES)m/z 376.2 (M+H)⁺, 1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)

【0990】

実施例 290

【化 7 5 8】



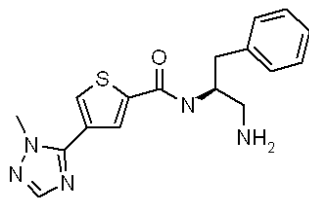
N-((1S)-2-amino-1-([3,4-difluorophenyl]methyl)ethyl)-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-oxo-1-phenylpropan-1-oneの調製

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-((4-((1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-チエニル)カルボニル)アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりにN-((1S)-2-((3,4-difluorophenyl)-1-[[1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-yl)メチル]エチル)-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-チオフェンカルボキサミド(実施例263に従って調製した)を用いること以外は実施例261の方法に従い、脱保護に関しては実施例269に従って標題化合物を白色固体として調製した。LCMS(ES)m/z 446.0/448.0 (M+H)⁺, 1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.00 (m, 2H)

【0991】

実施例 291

【化 7 5 9】

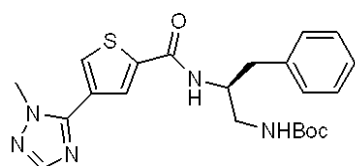


N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製
【0992】

10

a) 1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート

【化 7 6 0】



1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメート (2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は調製22に従って調製した) (200mg、0.455mmol)、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-bi-1,3,2-ジオキサボリナン (123mg、0.546mmol)、酢酸カリウム (134mg、1.366mmol)、およびPdCl₂(dppf)₂ (16.7mg、0.023mmol)の乾燥THF (3ml)中溶液を、シールしたチューブに充填し、80℃に1時間加熱した。5-ヨウド-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (114mg、0.546mmol)、2M炭酸ナトリウム (0.34mL、0.683mmol)およびPd(Ph₃P)₄ (26.3mg、0.023mmol)を加えた。混合物を85℃で2時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をbiotage (70% H/E)により精製して、標題生成物 (120mg、60%)を得た。

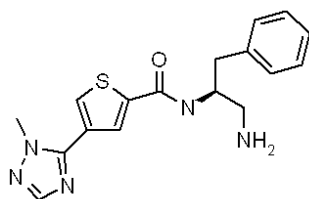
20

30

【0993】

b) N-[(1S)-2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

【化 7 6 1】



40

TFA (1ml)を、1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)-3-フェニルプロピル]カルバメート (100mg、0.226mmol)のDCM (5ml)中溶液に加えた。反応物を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を逆相HPLC (10% org 約60% org)により精製して、標題化合物を白色固体として得た (90mg、87%)。LC-MS (ES) m/z 342.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 (m

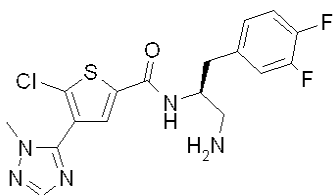
50

, 2 H), 7.22–7.31 (m, 5 H), 4.60 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.10–3.20 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H)

【0994】

実施例 292

【化762】



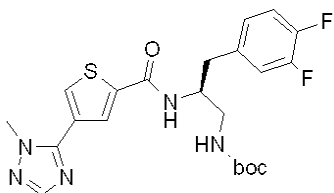
10

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【0995】

a) 1,1-ジメチルエチル [(2S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)プロピル]カルバメート

【化763】



20

1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{ [(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{ [(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例291a)の方法に従って中間体を調製した。LC-MS (ES) m/z = 478.2 (M+H)⁺

30

【0996】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

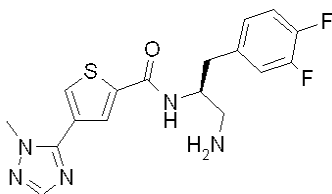
1,1-ジメチルエチル [(2S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-({[4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)プロピル]カルバメート (279 mg, 0.497 mmol) および NCS (133 mg, 0.993 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (3 ml) 中溶液を、110℃で1時間加熱した。粗反応混合物を濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH:NH₄OH 9:1:1) により精製して生成物を遊離塩基として得、これを0.13 mlの2NのHCl水溶液 (2当量) で処理して、75 mgのHCl塩を灰白色固体として得た。LC-MS (ES) m/z = 412 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.3–7.1 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.26 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 8 Hz, 2H)

40

【0997】

実施例 293

【化 7 6 4】



N-[(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]ethyl]-4-[(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiophenecarbonyl]benzamide の調製

10

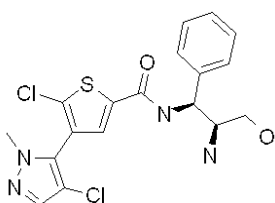
1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-phenylpropyl) carbamate の代わりに 1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl) carbonyl] amino}-3-(3,4-difluorophenyl)propyl] carbamate を用いること以外は実施例 291 の方法に従って標題化合物を灰白色固体として調製した。最終生成物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH: NH₄OH 9: 1: 1) により精製して、遊離塩基を得、これを 2 N の HCl 水溶液で処理して、HCl 塩を得た。LC-MS (ES) m/z = 378 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 8 Hz, 2H)

20

【0998】

実施例 294

【化 7 6 5】



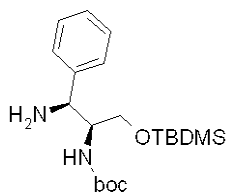
30

N-[(1S, 2S)-2-amino-3-hydroxy-1-phenylpropyl]-5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarbonyl]benzamide の調製

【0999】

a) 1, 1-ジメチルエチル [(1S, 2S)-2-amino-1-({[(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ} メチル)-2-フェニルエチル] carbamate

【化 7 6 6】



40

1, 1-ジメチルエチル (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) carbamate の代わりに 1, 1-ジメチルエチル [(1R, 2R)-1-({[(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ} メチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] carbamate (Veeresa, G.; Datta, Apurba. Stereoselective synthesis of chloramphenicol from D-serine. Tetrahedron Letters (1998), 39 (46

50

), 8503-8504. を参照) を用いること以外は調製1の方法に従って標題化合物を調製した。

【1000】

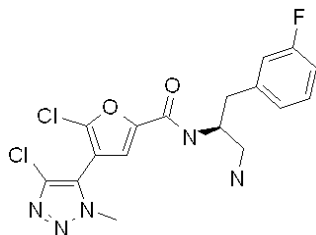
b) N-[(1S, 2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフエンカルボキサミド

1, 1-ジメチルエチル (2-アミノ-2-フェニルエチル) カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(1S, 2S)-2-アミノ-1-({[(1, 1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フェニルエチル]カルバメートを用いること以外は実施例261の方法に従ってこの中間体を調製した。LC-MS (ES) m/z = 425.0/427.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.38 (m, 5H), 5.50 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 3H)

【1001】

実施例295

【化767】

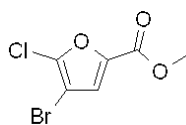


N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミドの調製

【1002】

a) 4-ブロモ-5-クロロ-2-フランカルボン酸メチル

【化768】



イソプロピルマグネシウムクロライド (1.20 mL, 2.40 mmol) を、4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル (568 mg, 2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (16 mL) 中溶液に、0℃で加えた。得られた混合物をこの温度で30分間攪拌し、ついで、-78℃に冷却した。ヘキシルクロロエタン (568 mg, 2.401 mmol) のTHF (1 mL) 中溶液を滴下し、得られた混合物をこの温度で1時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液) を加えてクエンチし、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。エーテルおよび水を加え、水層を廃棄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、イソプロピルエステルを含有する0.34 gの生成物を得た。

【1003】

b) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド

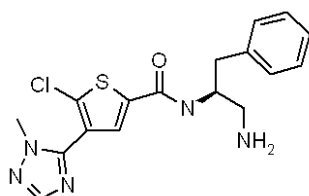
4-ブロモ-2-チオフエンカルボン酸メチルの代わりに4-ブロモ-5-クロロ-2-フランカルボン酸メチルを、2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イ

ソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを用いること以外は実施例273の方法に従って標題化合物を調製した。最終生成物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHCl塩に変換した。LC-MS (ES) $m/z = 412.0 / 414.0$ ($M+H$)⁺, ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.44 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.25–2.98 (m, 4H)

【1004】

実施例296

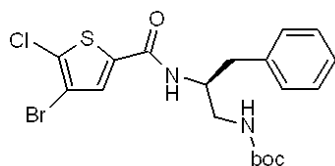
【化769】



10

N-[(1S)-2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]-5-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

【化770】



20

【1005】

a) 1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメート

1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメート (2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-1H-イソインドール-1,3 (2H) -ジオンを用いること以外は調製22に従って調製した)、(200mg、0.455mmol) およびNCS (61mg、0.455mmol) のDMF (3ml) 中溶液を、シールしたチューブ中50℃で2時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をbiotage (30%Hex/EtOAc) により精製して、標題生成物を得た (140mg、65%)。

30

【1006】

b) N-[(1S)-2-amino-1-(phenylmethyl)ethyl]-5-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide

40

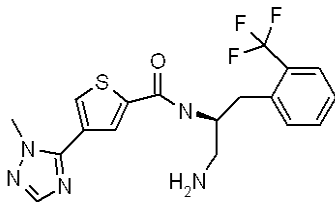
1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートを用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LC-MS (ES) m/z 376.2 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.31–7.35 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (m, 2H)

【1007】

実施例297

50

【化 7 7 1】



N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

10

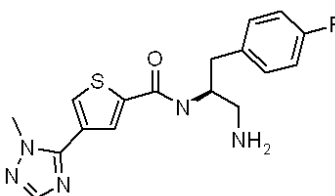
1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル { (2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメートを用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した; LC-MS (ES) m/z 410.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8.33 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.18 (m, 2H)。

【1008】

実施例 298

20

【化 7 7 2】



N-{(1S)-2-amino-1-([4-fluorophenyl]methyl)ethyl}-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

30

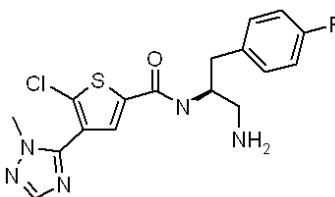
1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LC-MS (ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 2H)

【1009】

40

実施例 299

【化 7 7 3】



N-{(1S)-2-amino-1-([4-fluorophenyl]methyl)ethyl}-5-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

50

フェンカルボキサミドの調製

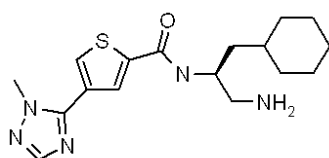
1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例292の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製して、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS (ES) m/z 394. 2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8. 10 (s, 1H), 7. 70 (s, 1H), 7. 28-7. 31 (m, 2H), 7. 01-7. 06 (m, 2H), 4. 56 (m, 1H), 3. 92 (s, 3H), 3. 21 (m, 2H), 2. 96 (m, 2H)

10

【1010】

実施例300

【化774】



N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

20

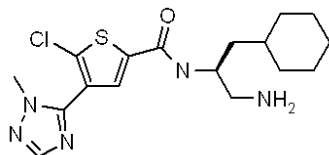
1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-シクロヘキシルプロピル)カルバメートを用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。LC-MS (ES) m/z 348. 2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8. 27 (m, 1H), 8. 13 (s, 1H), 8. 02 (s, 1H), 4. 56 (m, 1H), 4. 11 (s, 3H), 3. 16 (m, 1H), 3. 02 (m, 1H), 1. 17-1. 95 (m, 13H)

30

【1011】

実施例301

【化775】



N-[(1S)-2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

40

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-シクロヘキシルプロピル)カルバメートを用いること以外は実施例292の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製して、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS (ES) m/z 382. 2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8. 10 (s, 1H), 7. 82 (s, br, 1H), 4. 42 (m, 1H), 3. 94 (s, 3H), 3. 16-3. 30 (m, 1H), 2. 98-3. 10 (m, 1H), 1. 06-1. 96

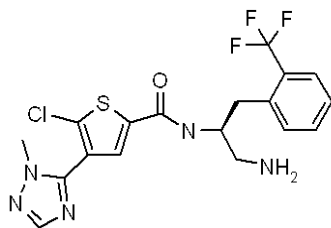
50

(m, 13H)

【1012】

実施例302

【化776】



10

N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiofencarboxamideの調製

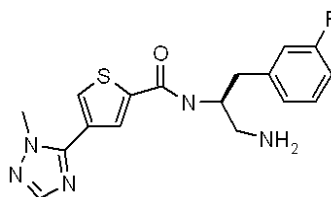
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル {[(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}]カルバメートを用いること以外は実施例292の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；最終化合物をRP-HPLCにより精製して、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS (ES) m/z 444.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.20 (s, br, 1H), 7.86 (s, br, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 4.63 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.09-3.27 (m, 4H)

20

【1013】

実施例303

【化777】



30

N-{[(1S)-2-amino-1-([3-fluorophenyl]methyl)ethyl]-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiofencarboxamideの調製

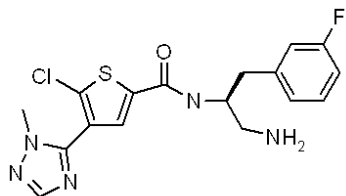
1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；LC-MS (ES) m/z 360.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.09-3.27 (m, 4H)。

40

【1014】

実施例304

【化 7 7 8】



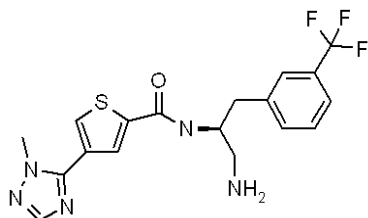
N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl)-5-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzoxazine-6-carboxamideの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例 292 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；最終化合物を RP-HPLC により精製して、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS (ES) m/z 394.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.97-7.11 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96-3.26 (m, 4H)

【1015】

実施例 305

【化 7 7 9】



N-((1S)-2-amino-1-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}ethyl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzoxazine-6-carboxamideの調製

1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル { (2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメートを用いること以外は実施例 291 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；最終化合物を RP-HPLC により精製して、2NのHCl水溶液でHCl塩に変換した。LC-MS (ES) m/z 410.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.51 (d, J=1 Hz, 1H), 8.39 (d, J=1 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 2H)

【1016】

実施例 306

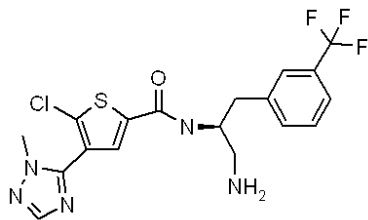
10

20

30

40

【化 7 8 0】



N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-5-chloro-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiofencarboxamideの調製

10

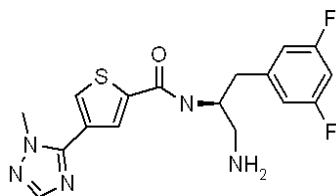
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル {(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメートを用いること以外は実施例292の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHCl塩に変換した。LC-MS(ES) m/z 440.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.64 (m, 4H), 4.56 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.10-3.27 (m, 4H)

20

【1017】

実施例307

【化 7 8 1】



30

N-{(1S)-2-amino-1-([3,5-difluorophenyl]methyl)ethyl}-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thiofencarboxamideの調製

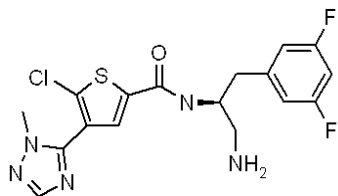
1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；最終化合物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHCl塩に変換した。LC-MS(ES) m/z 378.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, J=1Hz, 1H), 8.35 (d, J=1Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.08 (m, 2H)

40

【1018】

実施例308

【化 7 8 2】



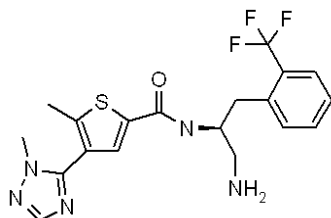
N-[(1S)-2-amino-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]ethyl]-5-chloro-4-[(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-thienyl]carbamateの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl)カルボニル]アミノ}-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl)カルボニル]アミノ}-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例292の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；最終化合物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHCl塩に変換した。LC-MS (ES) m/z 412.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H)

【1019】

実施例309

【化 7 8 3】

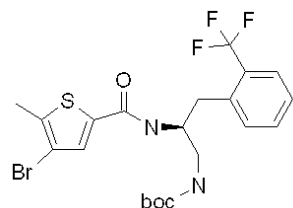


N-[(1S)-2-amino-1-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]メチル}エチル]-5-メチル-4-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

【1020】

a) 1, 1-ジメチルエチル {(2S)-2-{[(4-bromo-5-methyl-2-thienyl)カルボニル]アミノ}-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメート

【化 7 8 4】



4-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸の代わりに4-ブロモ-5-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2002), 12 (3), 491-495) を、2-[(2S)-2-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-{(2S)-2-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用

いて調製 2 2 に従ってこの中間体を調製した。

【1021】

b) N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

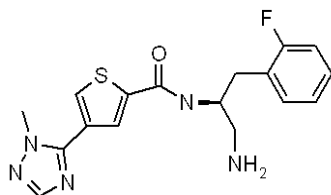
1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル {(2S)-2-{[(4-ブromo-5-メチル-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメートを用いること以外は実施例 2 9 1 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した：最終化合物を RP-HPLC により精製して、2 N の HCl 水溶液で HCl に変換した。LC-MS (ES) m/z 424. 2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.16-3.28 (m, 4H), 2.59 (s, 3H)

10

【1022】

実施例 3 1 0

【化 7 8 5】



20

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2-フルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

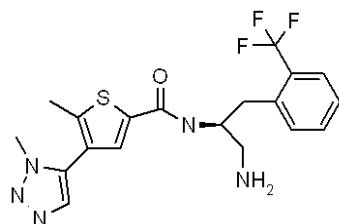
1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1, 1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(2-フルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例 2 9 1 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；LC-MS (ES) m/z 360. 2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, J=1 Hz, 1H), 8.24 (d, J=1 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.10 (s, 2H)

30

【1023】

実施例 3 1 1

【化 7 8 6】



40

N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボ

50

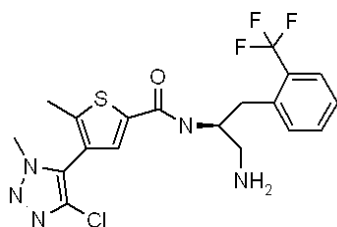
ニル] アミノ} - 3-フェニルプロピル) カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル { (2S) - 2- { [(4-ブロモ-5-メチル-2-チエニル) カルボニル] アミノ} - 3- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} カルバメートを用いること以外は実施例 260 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物を RP-HPLC により精製して、2N の HCl 水溶液で HCl に変換した。LC-MS (ES) m/z 360. 2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)

【1024】

10

実施例 312

【化787】



N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドの調製

20

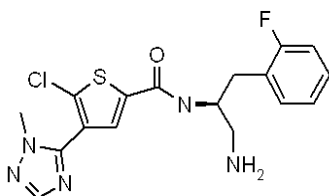
1, 1-ジメチルエチル { (2S) - 2- { [(4-ブロモ-2-チエニル) カルボニル] アミノ} - 3-フェニルプロピル) カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル { (2S) - 2- { [(4-ブロモ-5-メチル-2-チエニル) カルボニル] アミノ} - 3- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル} カルバメートを用いること以外は実施例 261 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物を RP-HPLC により精製して、2N の HCl 水溶液で HCl に変換した。LC-MS (ES) m/z 458. 0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.12-3.21 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)

30

【1025】

実施例 313

【化788】



40

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2-フルオロフェニル) メチル] エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

1, 1-ジメチルエチル [(2S) - 2- { [(4-ブロモ-2-チエニル) カルボニル] アミノ} - 3- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピル] カルバメートの代わりに 1, 1-ジメチルエチル [(2S) - 2- { [(4-ブロモ-2-チエニル) カルボニル] アミノ} - 3- (4-フルオロフェニル) プロピル] カルバメートを用いること以外は実施例 292 の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物を RP-HPLC により精製して、2N の HCl 水溶液で HCl に変換した。LC-MS (E

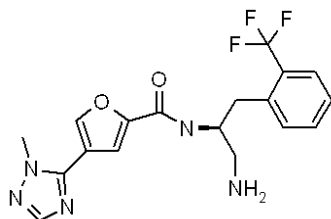
50

S) m/z 394.2 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (d_4 -MeOH, 400 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.27–7.36 (m, 2H), 7.06–7.13 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.02–3.25 (m, 4H)

【1026】

実施例 314

【化789】



10

N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)ethyl)-4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-franboxamideの調製

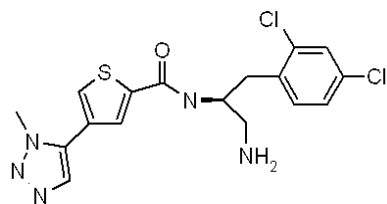
1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル { (2S)-2-{[(4-ブromo-2-フランイル)カルボニル]アミノ}-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメートを用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS (ES) m/z 394.2 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (d_4 -MeOH, 400 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.14 (m, 2H)

20

【1027】

実施例 315

【化790】



30

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]ethyl}-4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

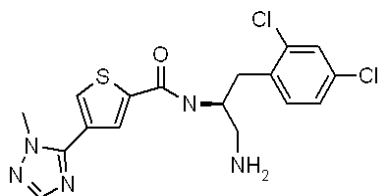
1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブromo-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]カルバメート(調製22から得た)を用いること以外は実施例260の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS (ES) m/z 410.0 ($M+H$)⁺, ¹H NMR (d_4 -MeOH, 400 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.47 (d, J=1 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.11–3.28 (m, 4H)

40

【1028】

50

実施例 3 1 6
【化 7 9 1】



N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]エチル}-4-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

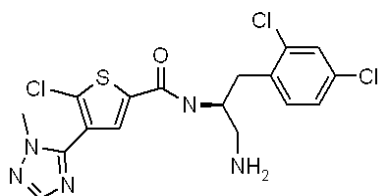
10

1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]カルバメート(調製22から得た)を用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS (ES) m/z 410.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J=1 Hz, 1H), 8.34 (d, J=1 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 4H)

20

【1029】

実施例 3 1 7
【化 7 9 2】



30

N-{(1S)-2-アミノ-1-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

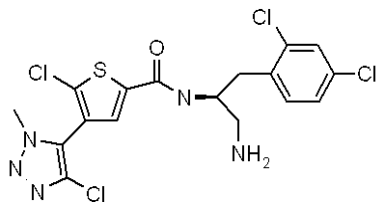
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例292の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製し、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS (ES) m/z 446.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 4H)

40

【1030】

実施例 3 1 8

【化 7 9 3】



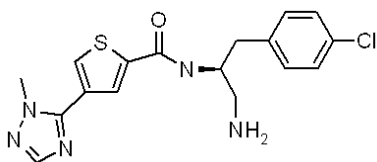
N-[(1S)-2-amino-1-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]ethyl]-5-chloro-4-[(4-chloro-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienecarboxamide]の調製

1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl)カルボニル]アミノ}-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピル]カルバメート(調製21から得た)を用いること以外は実施例261の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製し、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS (ES) m/z 480.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.80 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.08-3.14 (m, 4H)

【1031】

実施例 319

【化 7 9 4】



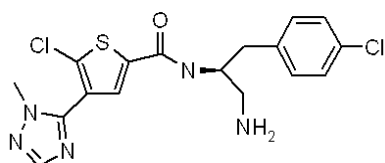
N-[(1S)-2-amino-1-[(4-chlorophenyl)methyl]ethyl]-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienecarboxamide]の調製

1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl)カルボニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-bromo-2-thienyl)カルボニル]アミノ}-3-(4-chlorophenyl)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例291の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS (ES) m/z 376.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, J=1 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 4.57 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.04 (m, 2H)

【1032】

実施例 320

【化 7 9 5】



N-[(1S)-2-amino-1-[(4-chlorophenyl)methyl]ethyl]-5-chloro-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thienecarboxamide]の調製

クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-チオフ
エンカルボキサミドの調製

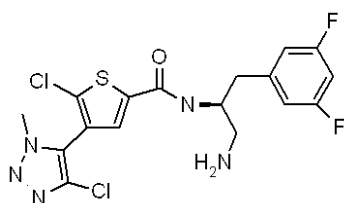
1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボ
ニル]アミノ}-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートの代わり
に1,1-ジメチルエチル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボ
ニル]アミノ}-3-(4-クロロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外
は実施例292の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP
-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS(ES)
m/z 410.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8
.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 4.60 (m, 1
H), 4.03 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.00 (m, 2H)

10

【1033】

実施例321

【化796】



20

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル
}-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5
-イル)-2-チオフエンカルボキサミドの調製

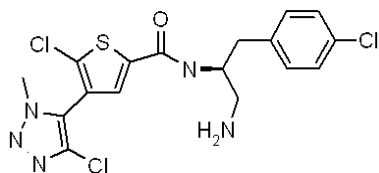
1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボ
ニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチ
ル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(
3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例261
の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した；最終化合物をRP-HPLCによ
り精製して、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS(ES)m/z 446
.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 7.80 (s, 1
H), 6.95 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.04
(s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.01 (m, 2H)

30

【1034】

実施例322

【化797】



40

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-クロロフェニル)メチル]エチル}-5-
クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)
-2-チオフエンカルボキサミドの調製

1,1-ジメチルエチル ((2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボ
ニル]アミノ}-3-フェニルプロピル)カルバメートの代わりに1,1-ジメチルエチ
ル [(2S)-2-{[(4-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]アミノ}-3-(
4-クロロフェニル)プロピル]カルバメートを用いること以外は実施例261の方法に
従って標題化合物を白色固体として調製した；最終化合物をRP-HPLCにより精製し
て、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS(ES)m/z 444.0 (M
+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 7.73 (s, 1H), 7

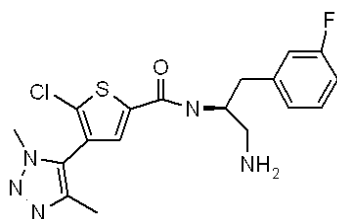
50

. 3 0 (m, 4 H), 4. 6 6 (m, 1 H), 4. 0 4 (s, 3 H), 3. 1 8 (m, 2 H), 2. 9 9 (m, 2 H)

【1035】

実施例 3 2 3

【化 7 9 8】



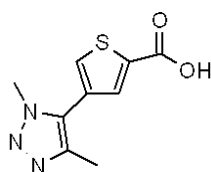
10

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-[(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

【1036】

a) 4-[(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acid

【化 7 9 9】



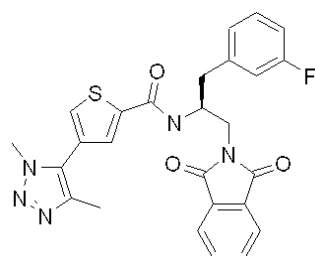
20

1-methyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol-4-ylの代わりに1,4-dimethyl-5-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl (調製21から得た)を、4-bromo-5-chloro-2-thiophenecarboxylic acidメチルの代わりに4-bromo-2-thiophenecarboxylic acidメチルを用いること以外は実施例269a)およびb)の方法に従ってこの中間体を調製した。LC-MS (ES) m/z 224.2 (M+H)⁺。

【1037】

b) 4-[(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N-{(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-2-thiophenecarboxamide

【化 8 0 0】



40

5-chloro-4-[(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acidの代わりに4-[(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxylic acidを、2-{(2S)-2-amino-3-[(2-(trifluoromethyl)phenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dioneの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-1H-indol-1,3(2H)-dioneを用いること以外は実施例269c)の方法に従ってこの中間体を調製した。LC-MS (ES) m/z 504.2 (

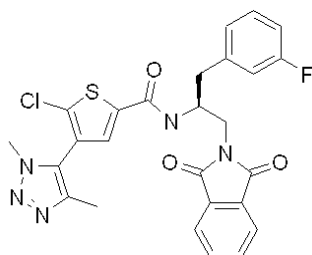
50

M+H)⁺

【1038】

c) 5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド

【化801】



10

4-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミド (254mg, 0.454mmol)、およびNCSC(60.6mg, 0.454mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(5mL)中溶液を、40℃で一晩加熱した。反応混合物をEtOAc中に溶解し、H₂O 3×およびブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮した。残渣を25g Biotaゲカラムで精製して、50-100% EtOAc/ヘキサンで溶出して、76mg (28%)の生成物を白色泡沫性固体として得、63mgの出発物質を回収した。LC-MS (ES) m/z 538.0 (M+H)⁺

20

【1039】

d) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

5-クロロ-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル}-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの代わりに5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-2-チオフェンカルボキサミドを用いること以外は実施例269d)の方法に従って標題化合物を白色固体として調製した。最終化合物をRP-HPLCにより精製して、2NのHCl水溶液でHClに変換した。LC-MS (ES) m/z 408.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 7.88 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)

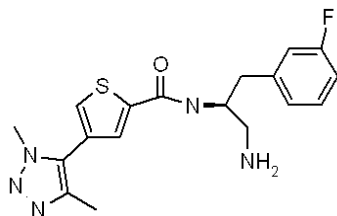
30

40

【1040】

実施例324

【化 8 0 2】



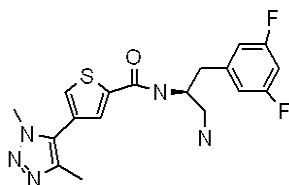
N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-4-[(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

5-クロロ-4-[(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N-[(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-2-thiophenecarboxamideの代わりに4-[(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-N-[(1S)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-2-thiophenecarboxamideを用いること以外は実施例323a), b)およびd)の方法に従ってこの中間体を調製した。LC-MS (ES) m/z 374.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8.09 (d, J=1Hz, 1H), 8.06 (d, J=1Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)

【1041】

実施例325

【化 8 0 3】



N-[(1S)-2-amino-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]ethyl]-4-[(1,4-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamideの調製

2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorophenyl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-amino-3-(3,5-difluorophenyl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は実施例323a), b)およびd)の方法に従ってこの中間体を調製した。LC-MS (ES) m/z 392.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400MHz) δ 8.13 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

【1042】

実施例326

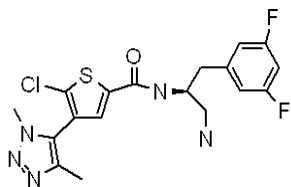
10

20

30

40

【化 8 0 4】



N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

10

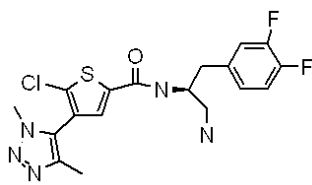
2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は実施例323の方法に従ってこの中間体を調製した。LC-MS (ES) m/z 426.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)

【1043】

実施例 3 2 7

20

【化 8 0 5】



N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミドの調製

30

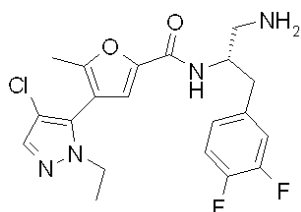
2-[(2S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの代わりに2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いること以外は実施例323の方法に従ってこの中間体を調製した。LC-MS (ES) m/z 426.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

【1044】

実施例 3 2 8

【化 8 0 6】

40

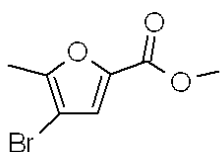


N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド

【1045】

50

a) 4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル
【化807】

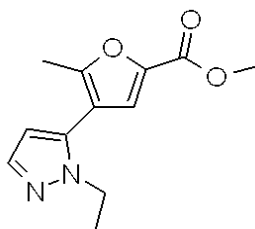


4, 5-ジブロモ-2-フランカルボン酸メチル (4.5 g、15.85 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (0.38 g、0.541 mmol) のTHF (100 mL) 中溶液を、室温で、クロロ(メチル)亜鉛 (15 mL、30 mmol) を滴下した。10時間攪拌した後、反応物をNH₄Cl (飽和) (50 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (50 mL×3) で抽出し、回収した有機層をMgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/Hex 10-20%) により精製して、標題化合物 (2.5 g、72%) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 220 (M+H)⁺。

10

【1046】

b) 4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル
【化808】



20

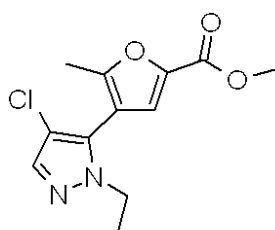
100 mLのシールしたフラスコに、1-エチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.2 g、9.91 mmol)、炭酸カリウム (2.84 g、20.54 mmol)、4-ブロモ-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (1.5 g、6.85 mmol) およびビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.175 g、0.34 mmol) の1, 2-ジメトキシエタン (6 mL) およびH₂O (1 mL) 中溶液を加えた。72℃で2時間攪拌した後、反応溶液をDCM (50 mL) で希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル [EtOAc/ヘキサン、10-30%] により精製して、生成物 [1.1 g、68.6%] を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 235 (M+H)⁺。

30

【1047】

c) 4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル
【化809】

40



4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (950 mg、4.06 mmol) およびNCS (650 mg、4.87 mmol)

50

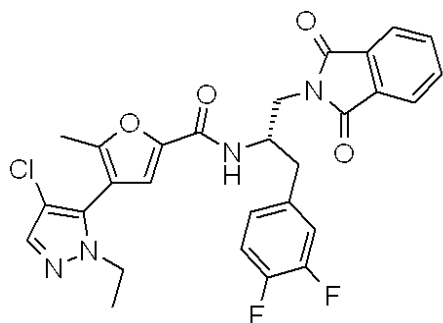
1) の THF (10 mL) 中混合物を、シールしたチューブ中 70 °C で加熱した。2 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、10–20 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、標題化合物 (970 mg、89 %) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 269 (M+H)⁺。

【1048】

d) 4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-5-メチル-2-フランカルボキサミド

【化810】

10



4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボン酸メチル (500 mg、1.86 mmol) の THF/H₂O (5 mL/1 mL) 中溶液に、KOH (500 mg、8.91 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 4 時間加熱した。混合物を濃縮し、H₂O (2 mL) で希釈し、pH を 3 に調節した。混合物を DCM (10 mL × 3) で抽出した。回収した有機層を減圧下で濃縮して、粗酸 (460 mg、97 %) を得、これをさらに精製することなく直接用いた：LC-MS (ES) m/z 255 (M+H)⁺。

20

DCM (5 mL) 中の上記酸 (221 mg、0.869 mmol) に、25 °C で、PyBrOP (480 mg、1.03 mmol) を一度に加え、ついで、DIPEA (1.0 mL、5.73 mmol) を加えた。10 分後、2-[(2S)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (250 mg、0.79 mmol) を反応溶液に加えた。1 時間後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、30–50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、標題化合物 (401 mg、92 %) を白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 553 (M+H)⁺。

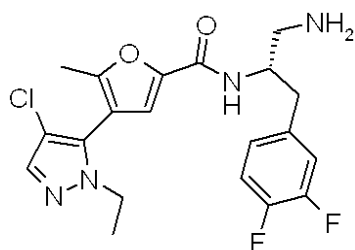
30

【1049】

e) N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]エチル}-4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-フランカルボキサミド

【化811】

40



室温で、NH₂NH₂ (0.5 mL、15.93 mmol) を、4-(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-{(1S)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]エチル}-5-メチル-2-フランカルボキサミド (260 mg、0.

50

47 mmol) の MeOH (5 mL) 中に加えた。48 時間後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を DCM (20 mL) に溶解し、H₂O (20 mL × 3) で洗浄した。

DCM 溶液に、HCl (36%、10 mL、120 mmol) を加えた。1 時間後、水相を分離し、DCM (30 mL × 3) により洗浄した。水を減圧下で除去して、標題化合物 (140 mg、69.7%) を灰白色固体として得た：LC-MS (ES) m/z 423 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7.59 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.06 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.36 (s, 3H) および 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H)

10

【1050】

実施例 329-カプセル組成物

本発明を投与するための経口剤形は、標準的なツーピースハードゼラチンカプセルに、下記表 I に示される割合で成分を充填することにより提供される。

【1051】

【表 1】

表 I

成分

量

N-[2-アミノ-1-(フェニルメチル)エチル]-4-ブromo-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フランカルボキサミド (実施例 1 の化合物)	25 mg
ラクトース	55 mg
Talc	16 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg

20

【1052】

実施例 330-注入可能非経口組成物

本発明を投与するための注射可能形態は、水中 10 容量%プロピレングリコール中に 1.5 重量%の N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド (実施例 2 の化合物) を攪拌することにより製造される。

30

【1053】

実施例 331-錠剤組成物

下記表 II に示されるように、示された割合で、10%ゼラチン溶液と共に、シュクロース、硫酸カルシウム二水和物および Akt 阻害剤を混合し、造粒する。湿潤顆粒をスクリーンし、乾燥させ、デンプン、タルクおよびステアリン酸と混合し、スクリーンし、打錠する。

40

【1054】

【表 2】

表 I I

成分	量
N - [2 - アミノ - 1 - (フェニルメチル) エチル] - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (実施例 3 の化合物)	2 0 m g
硫酸カルシウム二水和物	3 0 m g
シュークロース	4 m g
デンプン	2 m g
タルク	1 m g
ステアリン酸	0 . 5 m g

10

【1 0 5 5】

本発明の好ましい具体例を上記に示したが、本発明は本明細書中に開示される正確な指示に限定されないものであり、また、特許請求の範囲の範囲内に伴う全ての変更に対する権利を保有するものと解釈されるべきである。

【配列表】

0004723677000001.xml

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/282	(2006.01)	A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439

(74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100156100
弁理士 西野 満

(74)代理人 100156155
弁理士 水原 正弘

(72)発明者 マーク・アンドリュース・シーフェルド
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

(72)発明者 ミーガン・ビー・ラウズ
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

(72)発明者 ディルク・アー・ヘールディング
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

(72)発明者 サイモン・ピース
英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、ステイブンエイジ、ガネルズ・ウッド・
ロード

(72)発明者 デニス・エス・ヤマシタ
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

(72)発明者 ケネス・シー・マクナルティ
アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 国際公開第 0 5 / 9 5 3 8 6 (WO, A 1)
国際公開第 0 6 / 0 4 9 8 4 (WO, A 1)
国際公開第 0 6 / 1 3 6 8 3 7 (WO, A 1)
特表平 9 - 5 0 1 1 7 1 (JP, A)
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2 0 0 6 年, vol.16, no.16, p.4163-4168

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 409/04
A61K 31/4155
A61P 19/02
A61P 35/00

A61P 35/02
A61P 43/00
A61K 31/282
A61K 31/397
A61K 31/439
A61K 31/4439
C07D 403/04
C07D 405/04
C07D 409/14
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)