

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7357602号
(P7357602)

(45)発行日 令和5年10月6日(2023.10.6)

(24)登録日 令和5年9月28日(2023.9.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 271/30 (2006.01)

C 0 7 C 271/30

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/277(2006.01)

A 6 1 K 31/277

C 0 7 D 233/60 (2006.01)

C 0 7 D 233/60 1 0 4

C 0 7 D 231/12 (2006.01)

C 0 7 D 231/12 D C S P

請求項の数 15 (全296頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-505150(P2020-505150)

(86)(22)出願日 平成30年7月31日(2018.7.31)

(65)公表番号 特表2020-529405(P2020-529405
A)

(43)公表日 令和2年10月8日(2020.10.8)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/070799

(87)国際公開番号 WO2019/025467

(87)国際公開日 平成31年2月7日(2019.2.7)

審査請求日 令和3年7月26日(2021.7.26)

(31)優先権主張番号 1712282.1

(32)優先日 平成29年7月31日(2017.7.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

前置審査

(73)特許権者 519331246

ノッドセラ リミテッド

英国 シービー 1 0 1 エックスエル エ

セックス サフロン ワルデン リトル チ

ェスターフォード チェスターフォード

リサーチ パーク ザ マンション

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

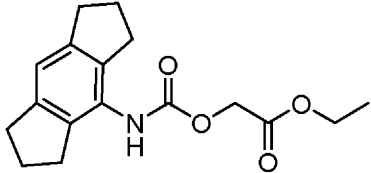
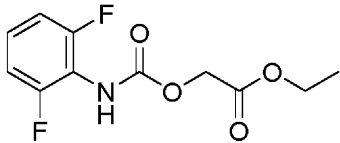
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 選択的 N L R P 3 インフラマソーム阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化合物番号 1 ~ 130 :

化合物番号	構造	名称
1		エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ} アセテート
2		エチル 2-[[[(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ]アセテート

10

20

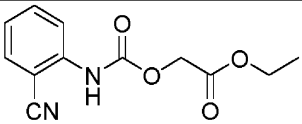
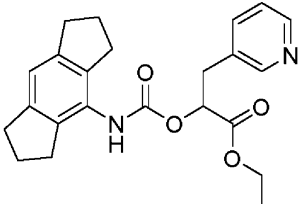
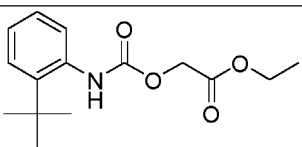
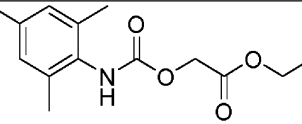
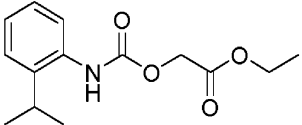
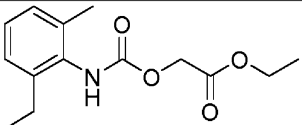
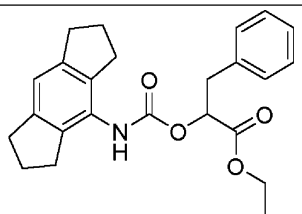
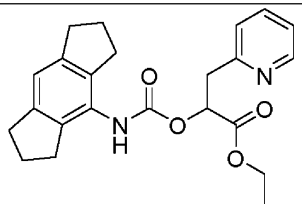
化合物番号	構造	名称
3		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
4		エチル 2-[(ナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
5		エチル 2-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
6		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパノエート
7		エチル 2-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ]アセテート
8		エチル 2-[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
9		エチル 2-[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
10		エチル 2-([2-(クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
11		エチル 2-[(2-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
12		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート
13		エチル 2-[(2-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
14		エチル 2-((メチルカルバモイル)オキシ)アセテート
15		エチル 2-(((2-イソプロピルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
16		エチル 2-(((2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
17		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-フェニルプロパノエート
18		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

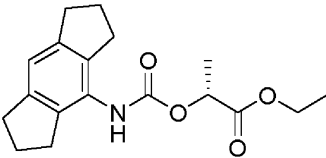
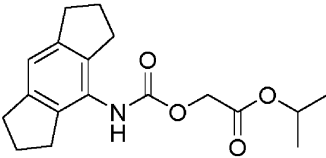
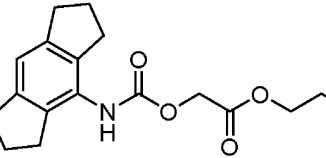
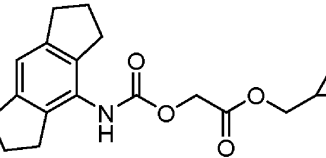
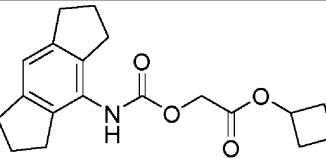
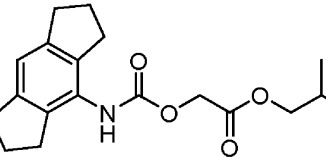
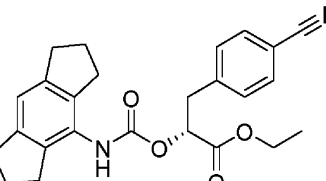
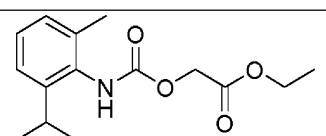
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
19		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
20		プロパン-2-イル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
21		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
22		シクロプロピルメチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
23		シクロブチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
24		2-メチルプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
25		エチル 3-(4-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
26		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
27		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)酢酸
28		エチル 2-([(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート
29		メチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
30		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-4-フェニルブタノエート
31		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
32		シクロペンチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
33		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
34		エチル 2-([(2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ)アセテート
35		エチル 2-([(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)オキシ)アセテート
36		エチル 2-([(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート
37		エチル 2-([(2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート
38		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
39		シクロプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
40		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
41		エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
42		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
43		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
44		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
45		エチル 2-[(フェニルカルバモイル]オキシ)- 3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
46		エチル 2-([(2-エチル-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
47		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
48		エチル 2-([(2,6-ジエチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
49		エチル 2-([(2-フルオロ-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
50		エチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
51		エチル 2-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
52		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
53		エチル 2-[(シクロヘキシルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
54		エチル 2-[(シクロペンチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
55		エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
56		エチル 2-[(シクロヘプチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
57		エチル 2-[(2-シアノ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
58		エチル 2-([(2-シアノ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
59		エチル 2-([(2-クロロ-6-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
60		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
61		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
62		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート
63		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
64		ベンジル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
65		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
66		エチル 2-([(2-エチル-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
67		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート
68		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパノエート
69		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
70		エチル 2-([(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
71		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
72		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
73		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,4,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
74		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
75		エチル 2-([(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
76		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
77		ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
78		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
79		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸
80		エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
81		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
82		(2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)- 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパン酸
83		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
84		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
85		エチル 2-([(2-クロロ-6-エチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
86		エチル 2-([(2-メチルナフタレン-1-イル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
87		エチル 2-([(2-メチルシクロヘキシル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
88		エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
89		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
90		エチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
91		エチル 2-([2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
92		エチル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
93		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
94		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
95		エチル (2R)-3-エトキシ-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
96		エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
97		エチル (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート
98		(2R)-3-[4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル]-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパン酸塩酸塩
99		エチル 2-[[[(2,4-ジメチルチオフエン-3-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
100		エチル 2-[[[(4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0 ^{3,7}]ドデカ-1,3(7),8-トリエン-2-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

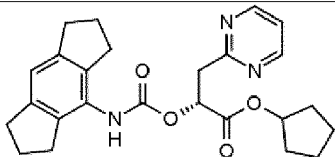
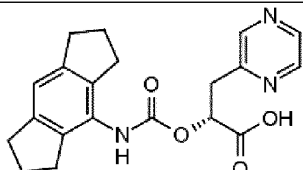
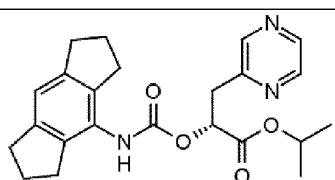
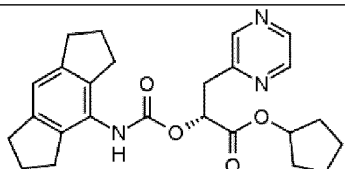
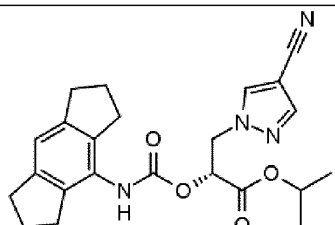
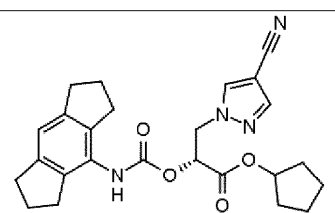
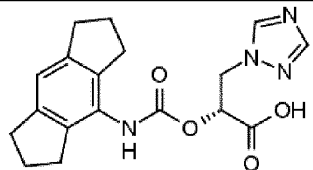
化合物番号	構造	名称
101		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート
102		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート
103		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
104		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート
105		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
106		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸
107		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
108		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
109		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸
110		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
111		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
112		プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
113		シクロペンチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
114		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸

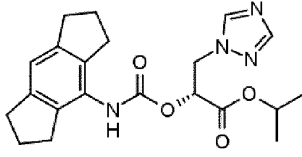
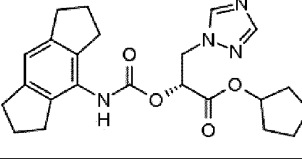
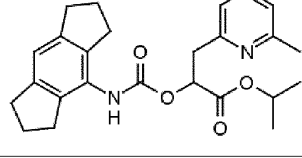
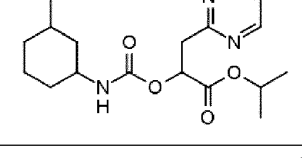
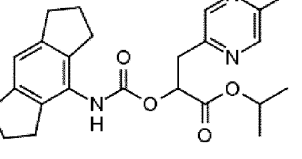
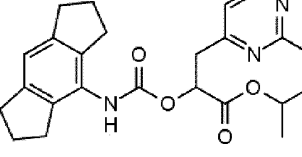
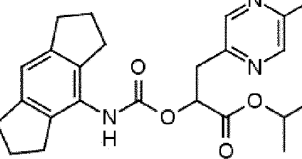
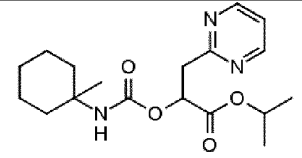
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
115		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
116		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
117		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
118		プロパン-2-イル 2-[[(3-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
119		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
120		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート
121		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
122		プロパン-2-イル 2-[[(1-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
123		プロパン-2-イル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
124		プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
125		プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
126		プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート
127		プロパン-2-イル 2-[(2-オキシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
128		プロパン-2-イル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート
129		プロパン-2-イル 2-[(trans-2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
130		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート

またはその薬学的に許容される塩より選択される、化合物。

【請求項 2】

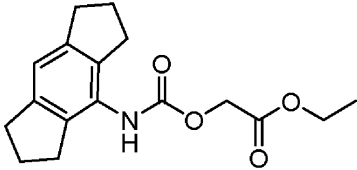
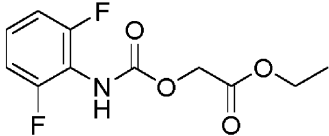
下記化合物番号1～130：

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
1		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) アセテート
2		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
3		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
4		エチル 2-[(ナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
5		エチル 2-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
6		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパノエート
7		エチル 2-([(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
8		エチル 2-[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
9		エチル 2-[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
10		エチル 2-([(2-(クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
11		エチル 2-[(2-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
12		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート
13		エチル 2-[(2-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
14		エチル 2-[(4-メチルカルバモイル)オキシ}アセテート
15		エチル 2-[(2-イソプロピルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
16		エチル 2-[(2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
17		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-フェニルプロパノエート
18		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

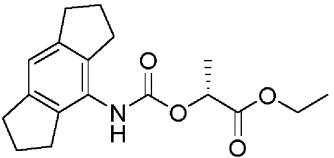
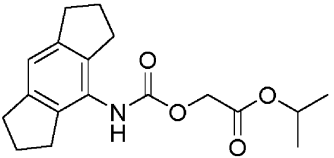
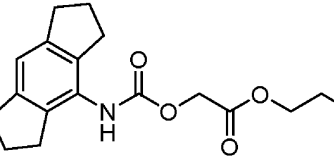
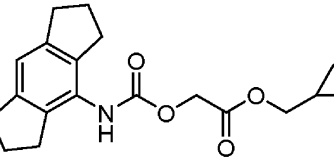
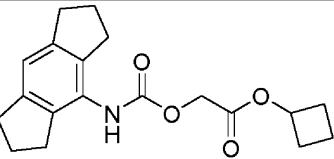
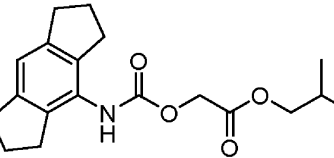
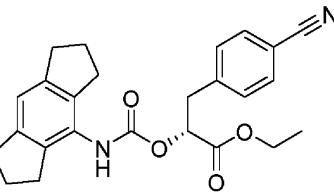
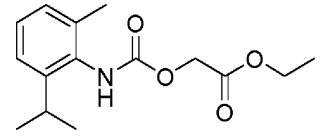
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
19		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
20		プロパン-2-イル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
21		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
22		シクロプロピルメチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
23		シクロブチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
24		2-メチルプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
25		エチル 3-(4-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
26		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
27		2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ酢酸
28		エチル 2-[(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシアセテート
29		メチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシアセテート
30		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-4-フェニルブタノエート
31		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
32		シクロペンチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシアセテート
33		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
34		エチル 2-([(2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ)アセテート
35		エチル 2-([(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)オキシ)アセテート
36		エチル 2-([(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート
37		エチル 2-([(2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート
38		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
39		シクロプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
40		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
41		エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
42		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
43		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
44		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
45		エチル 2-[(フェニルカルバモイル]オキシ)- 3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
46		エチル 2-([(2-エチル-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
47		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
48		エチル 2-([(2,6-ジエチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
49		エチル 2-([(2-フルオロ-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
50		エチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
51		エチル 2-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
52		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
53		エチル 2-[(シクロヘキシルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
54		エチル 2-[(シクロペンチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
55		エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
56		エチル 2-[(シクロヘプチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
57		エチル 2-[(2-シアノ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
58		エチル 2-([(2-シアノ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
59		エチル 2-([(2-クロロ-6-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
60		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
61		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
62		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート
63		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
64		ベンジル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
65		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

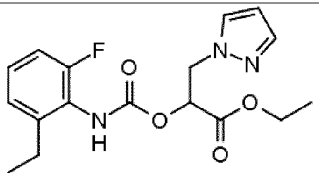
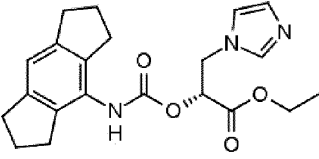
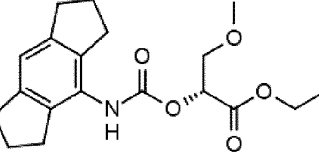
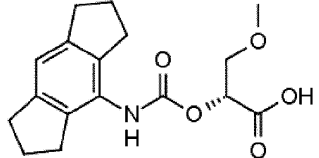
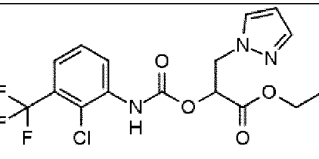
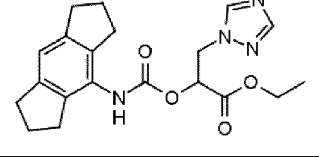
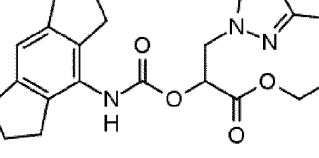
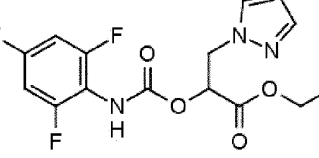
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
66		エチル 2-([(2-エチル-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
67		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート
68		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパノエート
69		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
70		エチル 2-([(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
71		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
72		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
73		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,4,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
74		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
75		エチル 2-([(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
76		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
77		ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
78		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
79		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸
80		エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
81		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
82		(2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパン酸
83		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
84		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
85		エチル 2-([(2-クロロ-6-エチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
86		エチル 2-([(2-メチルナフタレン-1-イル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
87		エチル 2-([(2-メチルシクロヘキシル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
88		エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
89		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
90		エチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
91		エチル 2-([2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
92		エチル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
93		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
94		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
95		エチル (2R)-3-エトキシ-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
96		エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
97		エチル (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート
98		(2R)-3-[4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル]-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパン酸塩酸塩
99		エチル 2-[[[(2,4-ジメチルチオフエン-3-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
100		エチル 2-[[[(4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0 ^{3,7}]ドデカ-1,3(7),8-トリエン-2-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

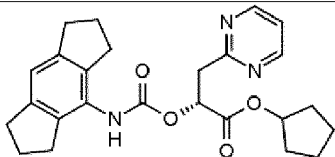
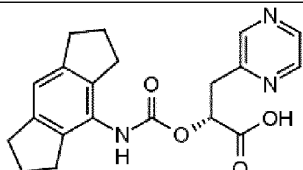
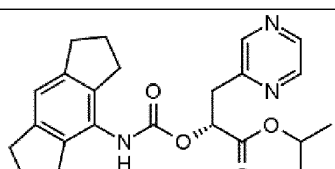
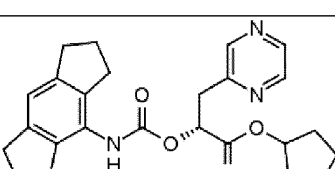
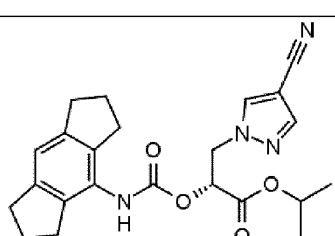
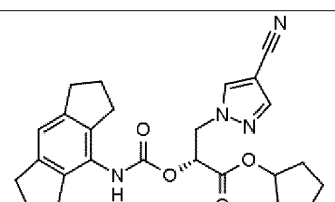
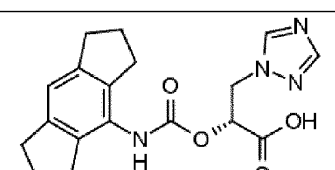
化合物番号	構造	名称
101		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート
102		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート
103		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
104		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート
105		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
106		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸
107		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

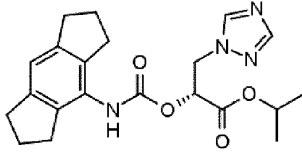
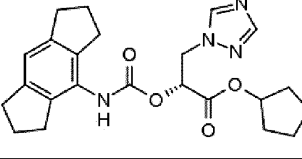
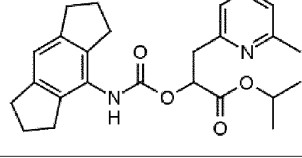
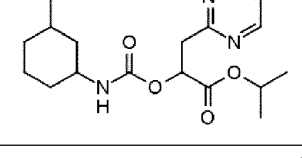
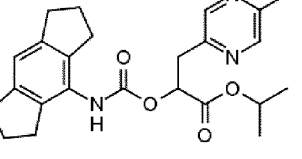
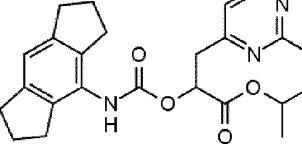
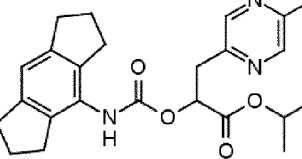
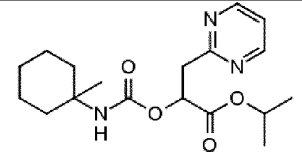
化合物番号	構造	名称
108		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
109		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸
110		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
111		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
112		プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
113		シクロペンチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
114		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
115		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
116		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
117		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
118		プロパン-2-イル 2-[[(3-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
119		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
120		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート
121		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
122		プロパン-2-イル 2-[[(1-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
123		プロパン-2-イル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
124		プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
125		プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
126		プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート
127		プロパン-2-イル 2-[(2-oxo-2-(bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)ethyl)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
128		プロパン-2-イル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート
129		プロパン-2-イル 2-[(trans-2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
130		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート

より選択される、化合物。

【請求項 3】

請求項1または2記載の化合物の同位体誘導体である化合物。

【請求項 4】

重水素標識化合物である、請求項3記載の化合物。

【請求項 5】

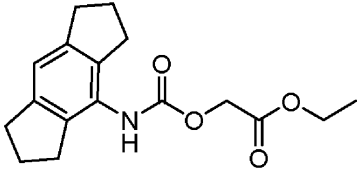
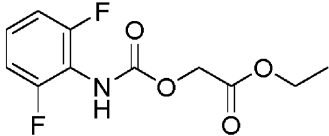
下記化合物番号1～130：

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
1		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) アセテート
2		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

50

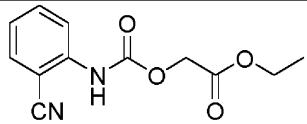
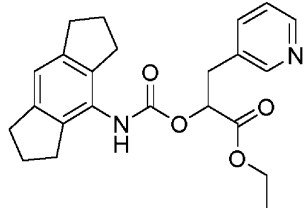
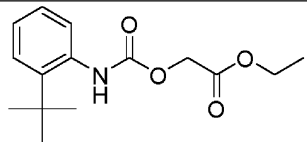
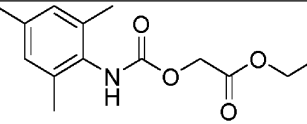
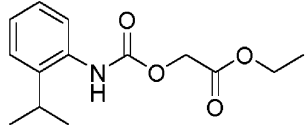
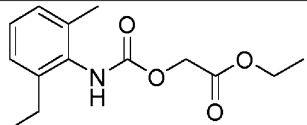
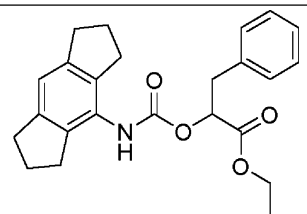
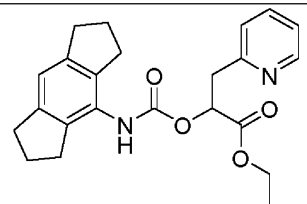
化合物番号	構造	名称
3		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
4		エチル 2-[(ナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
5		エチル 2-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
6		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパノエート
7		エチル 2-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ]アセテート
8		エチル 2-[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
9		エチル 2-[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
10		エチル 2-([2-(クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
11		エチル 2-[(2-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
12		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート
13		エチル 2-[(2-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
14		エチル 2-((メチルカルバモイル)オキシ)アセテート
15		エチル 2-(((2-イソプロピルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
16		エチル 2-(((2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
17		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-フェニルプロパノエート
18		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

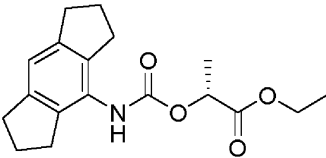
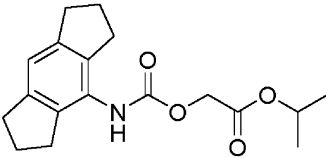
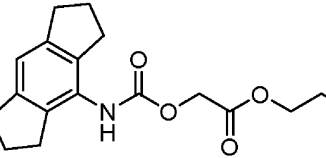
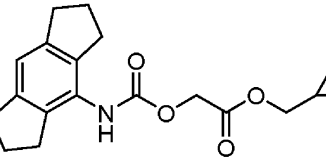
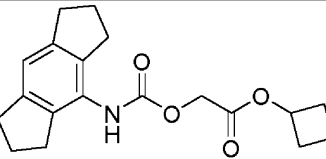
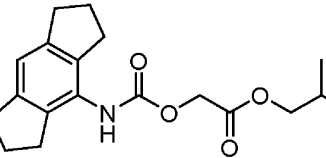
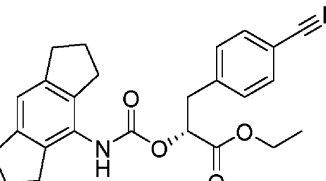
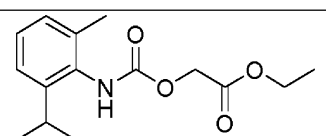
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
19		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
20		プロパン-2-イル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
21		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
22		シクロプロピルメチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
23		シクロブチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
24		2-メチルプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
25		エチル 3-(4-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
26		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
27		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)酢酸
28		エチル 2-([(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート
29		メチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
30		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-4-フェニルブタノエート
31		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
32		シクロペンチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
33		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
34		エチル 2-([(2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
35		エチル 2-([(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
36		エチル 2-([(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
37		エチル 2-([(2,5-ジメチルフェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
38		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
39		シクロプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
40		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
41		エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
42		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
43		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
44		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
45		エチル 2-[(フェニルカルバモイル]オキシ)- 3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
46		エチル 2-([(2-エチル-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
47		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
48		エチル 2-([(2,6-ジエチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
49		エチル 2-([(2-フルオロ-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
50		エチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
51		エチル 2-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
52		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
53		エチル 2-[(シクロヘキシルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
54		エチル 2-[(シクロペンチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
55		エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート
56		エチル 2-[(シクロヘプチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
57		エチル 2-[(2-シアノ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
58		エチル 2-([(2-シアノ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
59		エチル 2-([(2-クロロ-6-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
60		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
61		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
62		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート
63		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
64		ベンジル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
65		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
66		エチル 2-([(2-エチル-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
67		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート
68		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパノエート
69		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
70		エチル 2-([(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
71		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
72		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
73		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,4,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
74		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
75		エチル 2-[(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
76		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
77		ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
78		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
79		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸
80		エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
81		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
82		(2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパン酸
83		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
84		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
85		エチル 2-([(2-クロロ-6-エチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
86		エチル 2-([(2-メチルナフタレン-1-イル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
87		エチル 2-([(2-メチルシクロヘキシル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
88		エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
89		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
90		エチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
91		エチル 2-([2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
92		エチル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
93		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
94		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
95		エチル (2R)-3-エトキシ-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
96		エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
97		エチル (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート
98		(2R)-3-[4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル]-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパン酸塩酸塩
99		エチル 2-[[[(2,4-ジメチルチオフエン-3-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
100		エチル 2-[[[(4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0 ^{3,7}]ドデカ-1,3(7),8-トリエン-2-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

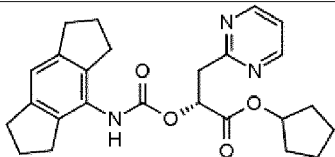
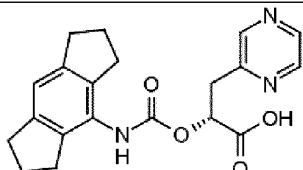
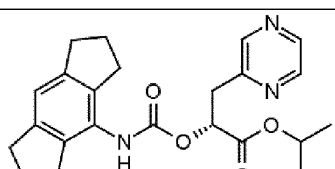
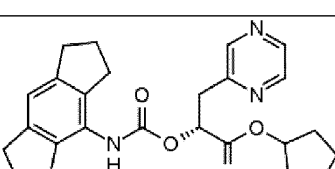
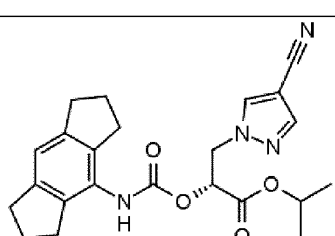
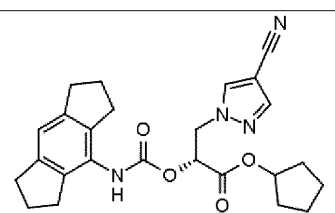
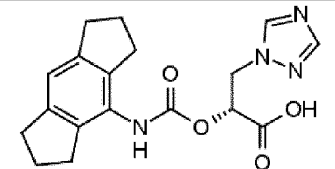
化合物番号	構造	名称
101		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート
102		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート
103		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
104		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート
105		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
106		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸
107		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
108		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
109		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸
110		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
111		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
112		プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
113		シクロペンチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
114		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
115		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
116		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
117		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
118		プロパン-2-イル 2-[[(3-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
119		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
120		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート
121		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
122		プロパン-2-イル 2-[[(1-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
123		プロパン-2-イル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
124		プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
125		プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
126		プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート
127		プロパン-2-イル 2-[(2-ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
128		プロパン-2-イル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート
129		プロパン-2-イル 2-[(trans-2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
130		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート

のうちのいずれか1つの重水素標識化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

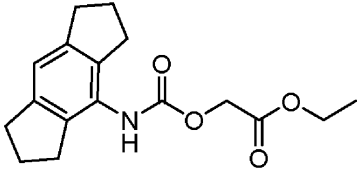
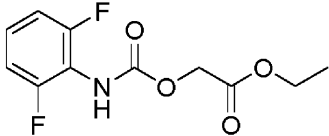
下記化合物番号1～130：

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
1		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) アセテート
2		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
3		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
4		エチル 2-[(ナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
5		エチル 2-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
6		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパノエート
7		エチル 2-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ]アセテート
8		エチル 2-[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
9		エチル 2-[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
10		エチル 2-([2-(クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート

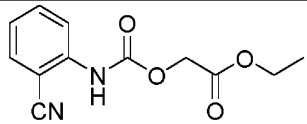
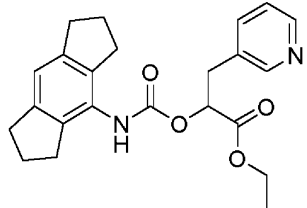
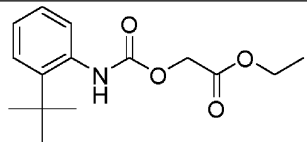
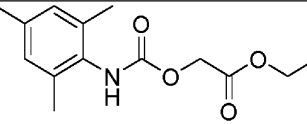
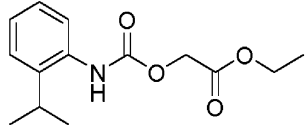
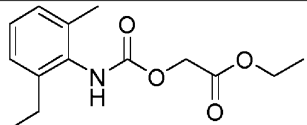
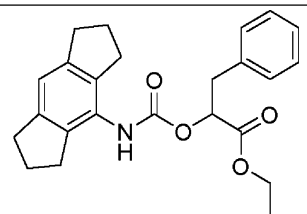
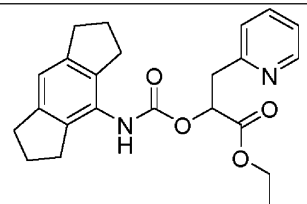
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
11		エチル 2-[(2-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
12		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート
13		エチル 2-[(2-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
14		エチル 2-((メチルカルバモイル)オキシ)アセテート
15		エチル 2-(((2-イソプロピルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
16		エチル 2-(((2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
17		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-フェニルプロパノエート
18		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

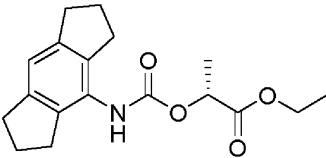
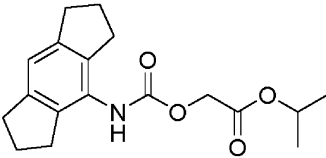
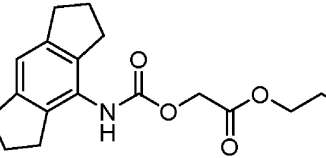
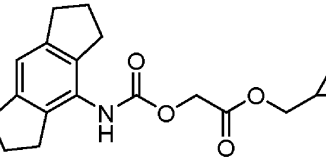
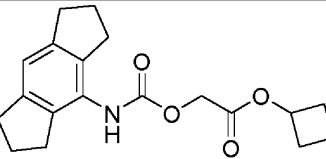
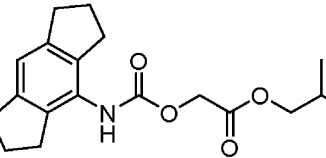
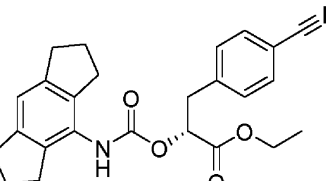
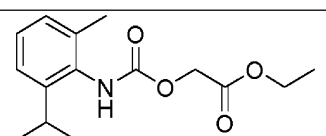
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
19		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
20		プロパン-2-イル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
21		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
22		シクロプロピルメチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
23		シクロブチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
24		2-メチルプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
25		エチル 3-(4-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
26		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート

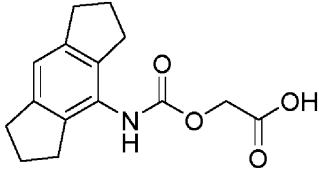
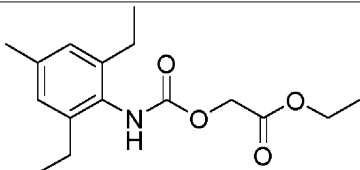
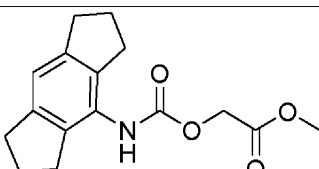
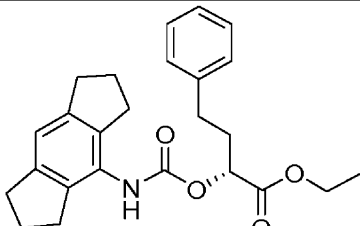
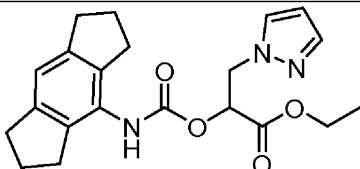
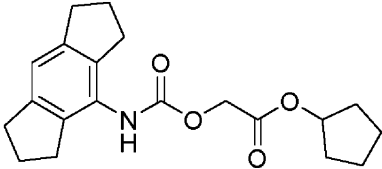
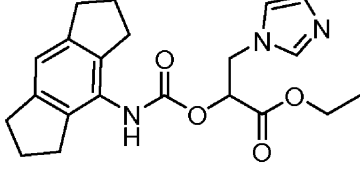
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
27		2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ酢酸
28		エチル 2-[(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシアセテート
29		メチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシアセテート
30		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-4-フェニルブタノエート
31		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
32		シクロペンチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシアセテート
33		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
34		エチル 2-([(2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
35		エチル 2-([(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
36		エチル 2-([(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
37		エチル 2-([(2,5-ジメチルフェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
38		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
39		シクロプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
40		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
41		エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
42		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
43		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
44		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
45		エチル 2-[(フェニルカルバモイル]オキシ)- 3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
46		エチル 2-([(2-エチル-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
47		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
48		エチル 2-([(2,6-ジエチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
49		エチル 2-([(2-フルオロ-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
50		エチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
51		エチル 2-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
52		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
53		エチル 2-[(シクロヘキシルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
54		エチル 2-[(シクロペンチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
55		エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート
56		エチル 2-[(シクロヘプチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
57		エチル 2-[(2-シアノ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
58		エチル 2-([(2-シアノ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
59		エチル 2-([(2-クロロ-6-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
60		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
61		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
62		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート
63		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
64		ベンジル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
65		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
66		エチル 2-[(2-エチル-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
67		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート
68		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-メトキシプロパノエート
69		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-メトキシプロパン酸
70		エチル 2-([(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
71		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
72		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
73		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,4,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
74		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
75		エチル 2-([(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
76		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
77		ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
78		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
79		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸
80		エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
81		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート
82		(2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパン酸
83		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
84		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート
85		エチル 2-([(2-クロロ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
86		エチル 2-([(2-メチルナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
87		エチル 2-([(2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
88		エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
89		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
90		エチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
91		エチル 2-([2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
92		エチル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
93		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
94		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
95		エチル (2R)-3-エトキシ-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
96		エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
97		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート
98		(2R)-3-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパン酸塩酸塩
99		エチル 2-[[(2,4-ジメチルチオフエン-3-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
100		エチル 2-[[(4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0 ^{3,7}]ドデカ-1,3(7),8-トリエン-2-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

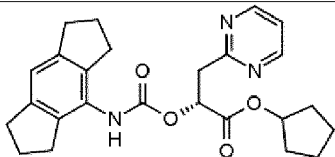
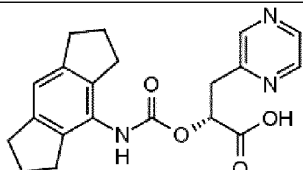
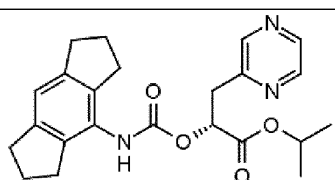
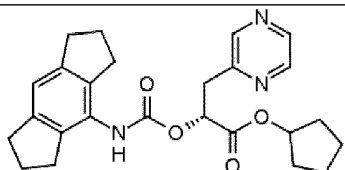
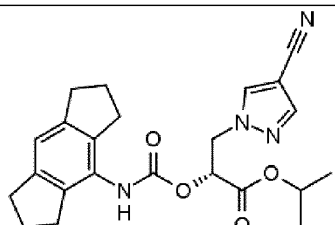
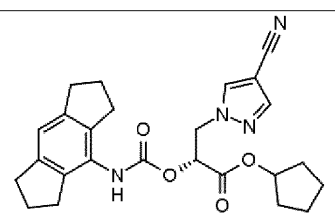
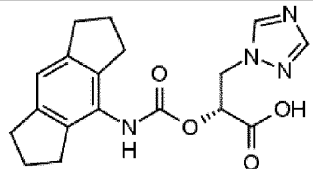
化合物番号	構造	名称
101		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート
102		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート
103		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
104		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート
105		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
106		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸
107		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
108		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
109		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸
110		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
111		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
112		プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
113		シクロペンチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
114		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸

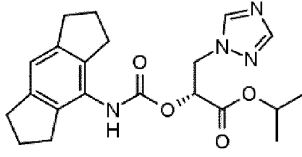
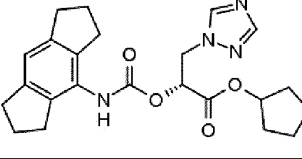
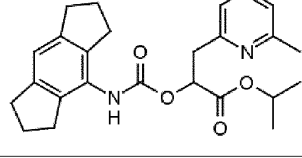
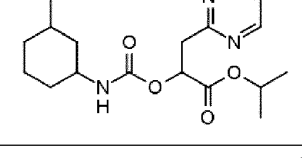
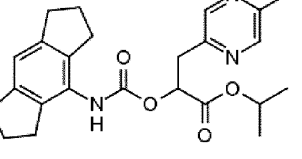
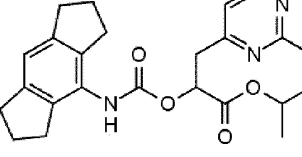
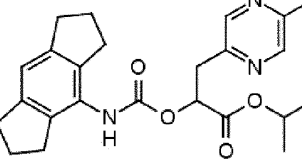
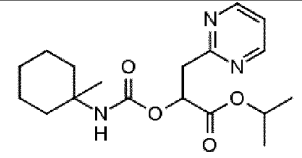
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
115		プロパン-2-イル (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル] カルバモイル]オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
116		シクロペンチル (2R)-2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル]カルバモイル] オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) プロパノエート
117		プロパン-2-イル 2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル]カルバモイル]オキシ}- 3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
118		プロパン-2-イル 2-[[3-メチルシクロヘキシル) カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル) プロパノエート
119		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル) -2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル]カルバモイル]オキシ}プロパノエート
120		プロパン-2-イル 2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル]カルバモイル]オキシ}- 3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート
121		プロパン-2-イル 2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル]カルバモイル]オキシ}- 3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
122		プロパン-2-イル 2-[[1-メチルシクロヘキシル) カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル) プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
123		プロパン-2-イル 2-[[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
124		プロパン-2-イル 2-[[2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
125		プロパン-2-イル 2-[[2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
126		プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート
127		プロパン-2-イル 2-[[1-((ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバモイル)オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
128		プロパン-2-イル 2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート
129		プロパン-2-イル 2-[[trans-2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
130		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

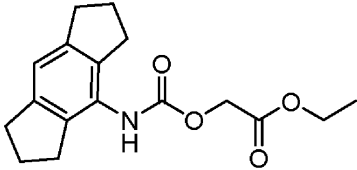
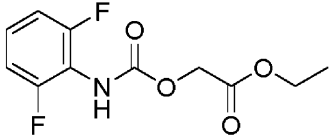
のうちのいずれか1つの重水素標識化合物である、請求項5記載の化合物。

【請求項 7】

請求項1～6のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 8】

化合物が下記化合物番号1～130：

化合物番号	構造	名称
1		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) アセテート
2		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
3		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
4		エチル 2-[(ナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
5		エチル 2-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
6		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパノエート
7		エチル 2-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ]アセテート
8		エチル 2-[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
9		エチル 2-[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
10		エチル 2-([2-(クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート

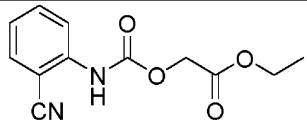
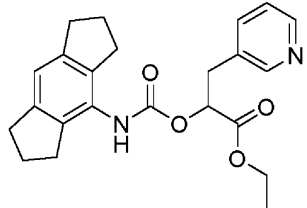
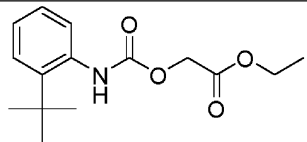
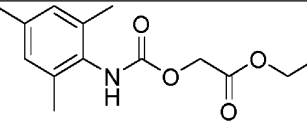
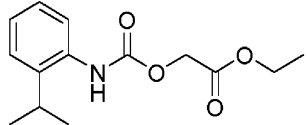
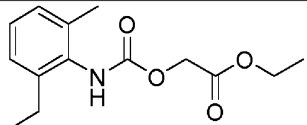
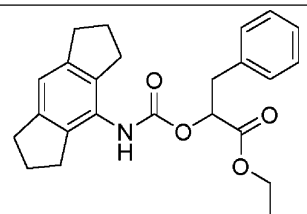
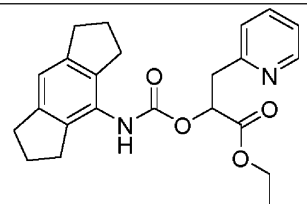
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
11		エチル 2-[(2-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
12		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート
13		エチル 2-[(2-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
14		エチル 2-((メチルカルバモイル)オキシ)アセテート
15		エチル 2-(((2-イソプロピルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
16		エチル 2-(((2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
17		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-フェニルプロパノエート
18		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

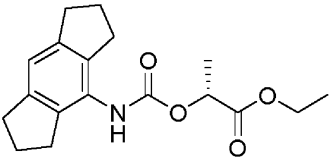
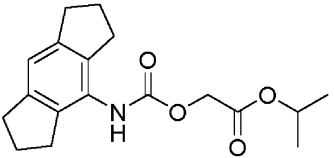
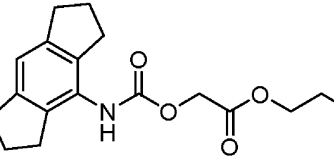
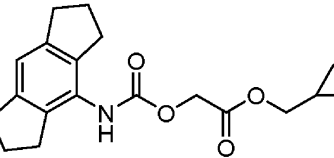
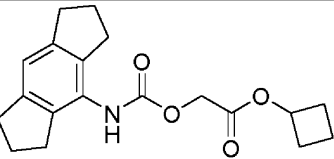
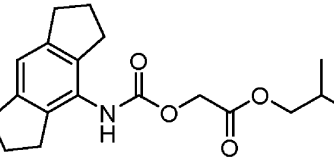
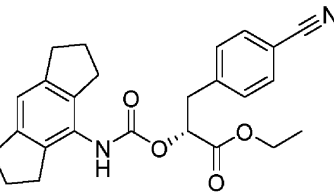
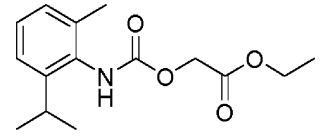
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
19		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
20		プロパン-2-イル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
21		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
22		シクロプロピルメチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
23		シクロブチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
24		2-メチルプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
25		エチル 3-(4-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
26		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
27		2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ酢酸
28		エチル 2-[(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシアセテート
29		メチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシアセテート
30		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-4-フェニルブタノエート
31		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
32		シクロペンチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシアセテート
33		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
34		エチル 2-([(2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}オキシ)アセテート
35		エチル 2-([(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}オキシ)アセテート
36		エチル 2-([(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル]カルバモイル}オキシ)アセテート
37		エチル 2-([(2,5-ジメチルフェニル]カルバモイル}オキシ)アセテート
38		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル}オキシ)-3-メトキシプロパン酸
39		シクロプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル}オキシ)アセテート
40		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル}オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
41		エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル}オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
42		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
43		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
44		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
45		エチル 2-[(フェニルカルバモイル]オキシ)- 3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
46		エチル 2-([(2-エチル-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
47		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
48		エチル 2-([(2,6-ジエチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
49		エチル 2-([(2-フルオロ-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
50		エチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
51		エチル 2-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
52		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
53		エチル 2-[(シクロヘキシルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
54		エチル 2-[(シクロペンチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
55		エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート
56		エチル 2-[(シクロヘプチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
57		エチル 2-[(2-シアノ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
58		エチル 2-([(2-シアノ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
59		エチル 2-([(2-クロロ-6-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
60		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
61		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
62		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート
63		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
64		ベンジル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
65		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
66		エチル 2-[(2-エチル-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
67		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート
68		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-メトキシプロパノエート
69		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-メトキシプロパン酸
70		エチル 2-([(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
71		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
72		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
73		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,4,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
74		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
75		エチル 2-([(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
76		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
77		ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
78		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
79		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸
80		エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
81		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
82		(2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)- 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパン酸
83		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
84		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)- 3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
85		エチル 2-([(2-クロロ-6-エチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
86		エチル 2-([(2-メチルナフタレン-1-イル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
87		エチル 2-([(2-メチルシクロヘキシル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
88		エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
89		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
90		エチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
91		エチル 2-([2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
92		エチル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
93		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
94		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
95		エチル (2R)-3-エトキシ-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
96		エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
97		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート
98		(2R)-3-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパン酸塩酸塩
99		エチル 2-[[(2,4-ジメチルチオフエン-3-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
100		エチル 2-[[(4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0 ^{3,7}]ドデカ-1,3(7),8-トリエン-2-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
101		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート
102		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート
103		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
104		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート
105		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
106		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸
107		プロパン-2-イル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

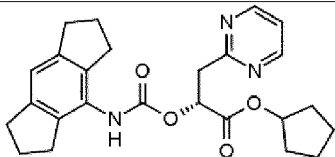
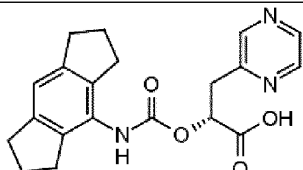
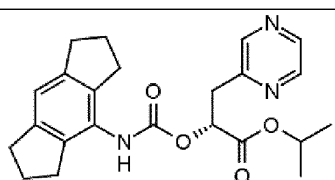
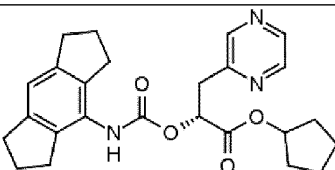
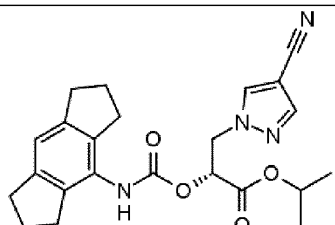
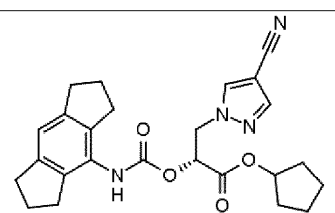
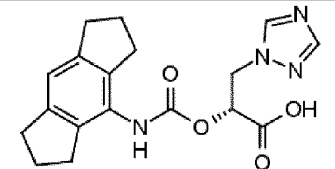
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
108		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
109		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸
110		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
111		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
112		プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
113		シクロペンチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
114		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸

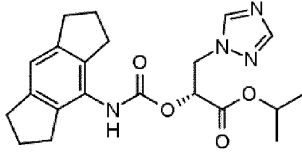
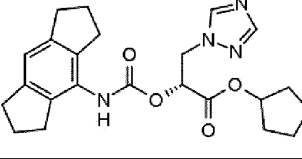
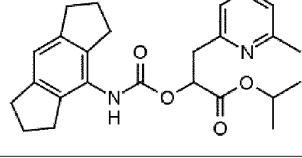
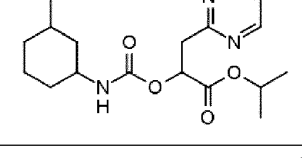
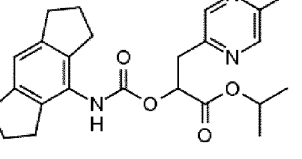
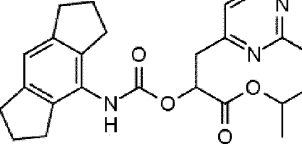
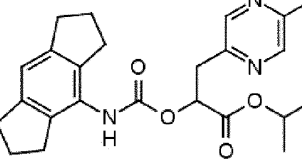
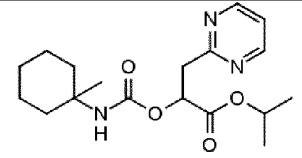
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
115		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
116		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
117		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
118		プロパン-2-イル 2-[[(3-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
119		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
120		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート
121		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
122		プロパン-2-イル 2-[[(1-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
123		プロパン-2-イル 2-[[2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
124		プロパン-2-イル 2-[[2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
125		プロパン-2-イル 2-[[2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
126		プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート
127		プロパン-2-イル 2-[[1-ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
128		プロパン-2-イル 2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート
129		プロパン-2-イル 2-[[trans-2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
130		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-[[1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

より選択される、請求項7記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

有効量の請求項1～6のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、インフラマソーム活性を阻害するための薬学的組成物。

【請求項 10】

それを必要とする対象における疾患または障害を処置または予防するための、治療有効量の請求項1～6のいずれか一項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物、または請求項7もしくは8記載の薬学的組成物。

【請求項 1 1】

疾患または障害が、インフラマソーム活性の関与を伴う、請求項10記載の薬学的組成物

【請求項12】

疾患または障害が、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんである、請求項10または11記載の薬学的組成物。

【請求項13】

自己炎症性障害または自己免疫障害が、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS; 例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS))、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群/新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎疾患(CKD)、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにタンパク質ミスフォールディング疾患(例えばプリオン病)において生じる神経炎症より選択される、請求項12記載の薬学的組成物。

10

【請求項14】

神経変性疾患が、パーキンソン病またはアルツハイマー病である、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項15】

がんが、転移性がん、胃腸がん、皮膚がん、非小細胞肺がん、または結腸直腸腺がんである、請求項12記載の薬学的組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は2017年7月31日出願の英国特許出願第1712282.1号の優先権を主張するものであり、その内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

開示の分野

本開示は、インフラマソーム阻害活性を有し従ってヒトまたは動物の身体の処置方法において有用である、特定の新規化合物および直接関連するプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩に関する。本開示はまた、これらの化合物の調製のための方法、それらを含む薬学的組成物、ならびに、インフラマソーム活性が関与する障害、例えば自己炎症性疾患および自己免疫疾患および腫瘍学的疾患の処置におけるそれらの使用に関する。

30

【背景技術】

【0003】

背景

自己免疫疾患は炎症性因子の過剰産生に関連している。それらのうち1種はインターロイキン1(IL-1)であり、活性化マクロファージ、単球、線維芽細胞、および自然免疫系の他の構成要素、例えば樹状細胞によって産生され、細胞の増殖、分化、およびアポトーシスを含む種々の細胞活動に関与している(Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68 (非特許文献1))。

40

【0004】

ヒトにおいて、22種のNLRタンパク質は、N末端ドメインに準拠して4つのNLRサブファミリーに分けられる。NLRAはCARD-ATドメインを含み、NLRB(NAIP)はBIRドメインを含み、NLRC(NOD1およびNOD2を含む)はCARDドメインを含み、NLRPはパイリンドドメインを含む。NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12、およびNLRC4(IPAF)を含む複数のNLRファミリーメンバーがインフラマソーム形成に関連している。

【0005】

インフラマソーム活性化は病原体に対する宿主免疫の重要な構成要素として進化したようであるが、NLRP3インフラマソームは、内因性または外因性の無菌性危険シグナルに応

50

答して活性化される能力があるという点で独特である。多くのこれらの無菌性シグナルが解明されており、それらの形成は特定の疾患状況に関連している。例えば、痛風患者に見られる尿酸結晶は、NLRP3活性化の有効なトリガーである。同様に、アテローム性動脈硬化症患者に見られるコレステロール結晶もNLRP3活性化を促進しうる。NLRP3活性化因子としての無菌性危険シグナルの役割の認識により、IL-1およびIL-18は、代謝障害、生理学的障害、炎症性障害、血液障害、および免疫障害を含む広範な病態生理学的徴候に関与する。

【0006】

本開示は、NLRP3依存性細胞プロセスの特異的調節のための新規化合物を提供する必要性によって生まれたものである。特に、既存の化合物に比べて改善された物理化学特性、薬理学特性、および薬学特性を有する化合物が望ましい。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【文献】Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68

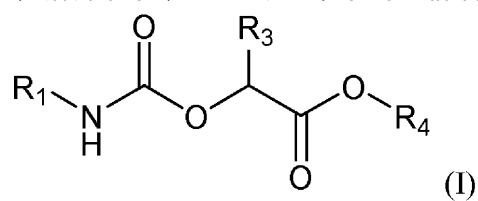
【発明の概要】

【0008】

概要

いくつかの局面では、本開示は特に、式(I)の化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩を提供する：

20



式中、

R₁は、C₃～C₇単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、C₅～C₁₀アリール、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ここで該C₃～C₇単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、C₅～C₆アリール、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールは1個または複数のR₆で置換されていてもよく；

30

R₃は、H、または1個もしくは複数のR₇で置換されていてもよいC₁～C₄アルキルであり；

R₄は、H、C₁～C₆アルキル、-(CH₂)_{0～3}-(C₃～C₆シクロアルキル)、または-(CH₂)_{0～3}-C₅～C₆アリールであり；

R₆は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₈シクロアルキル、ハロ、オキソ、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CH₂F、-CHF₂、または-CF₃であり；

R₇は、-OR₈、C₅～C₁₀アリール、または5～10員ヘテロアリールであり、ここで該C₅～C₁₀アリールまたは5～10員ヘテロアリールは1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよく、ここで各R_{7S}は独立してC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、5～10員ヘテロアリール、ハロ、-OH、-CN、-(CH₂)_{0～3}-NH₂、-(CH₂)_{0～3}-NH(C₁～C₆アルキル)、-(CH₂)_{0～3}-N(C₁～C₆アルキル)₂、-CH₂F、-CHF₂、または-CF₃であり；

40

R₈は、C₁～C₆アルキルまたは5～7員ヘテロシクロアルキルであり、ここで該C₁～C₆アルキルまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよい。

【0009】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に記載の化合物を調製するための方法(例えばスキーム1～5に記載の1つまたは複数の工程を含む方法)によって得ることができるかまたは得られる、化合物を提供する。

【0010】

50

いくつかの局面では、本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0011】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に記載の化合物を調製するための方法における使用に好適である、本明細書に記載の中間体を提供する(例えば、中間体は実施例1~126に記載の中間体より選択される)。

【0012】

いくつかの局面では、本開示は、インフラマソーム(例えばNLRP3インフラマソーム)活性を(例えばインビトロまたはインビボで)阻害する方法であって、細胞と有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩とを接触させる段階を含む方法を提供する。

10

【0013】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、該対象に治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

【0014】

いくつかの局面では、本開示は、インフラマソーム(例えばNLRP3インフラマソーム)活性を(例えばインビトロまたはインビボで)阻害することにおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的塩を提供する。

【0015】

20

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置または予防することにおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的塩を提供する。

【0016】

いくつかの局面では、本開示は、インフラマソーム(例えばNLRP3インフラマソーム)活性を(例えばインビトロまたはインビボで)阻害するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。

【0017】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置または予防するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。

【0018】

30

いくつかの局面では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

【0019】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に記載の1つまたは複数の工程を含む、化合物の方法を提供する。

【0020】

別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書では、文脈上別途明らかな指示がない限り、単数形は複数も含む。本明細書に記載のものと同様または同等の方法および材料を本開示の実施または試験において使用することができるが、好適な方法および材料を以下に記載する。本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照により組み入れられる。本明細書において引用される参考文献は、特許請求される本発明の先行技術であるとは認められない。矛盾がある場合は、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法、および実施例は、例示的なものでしかなく、限定的であるようには意図されていない。化学構造と本明細書に開示される化合物の名称との間に矛盾がある場合は、化学構造が優先する。

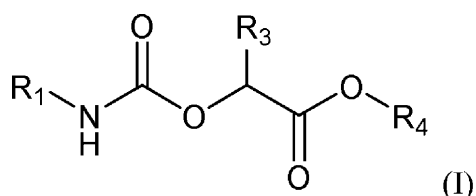
40

【0021】

[本発明1001]

式(I)の化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩:

50



式中、

R_1 は、 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールは1個または複数の R_6 で置換されていてもよく、

R_3 は、H、または1個もしくは複数の R_7 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、または $-(CH_2)_{0 \sim 3}-C_5 \sim C_6$ アリールであり、

R_6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ であり、

R_7 は、 $-OR_8$ 、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、または5～10員ヘテロアリールであり、ここで該 $C_5 \sim C_{10}$ アリールまたは5～10員ヘテロアリールは1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよく、ここで各 R_{7S} は独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、5～10員ヘテロアリール、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ であり、

R_8 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは5～7員ヘテロシクロアルキルであり、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい。

[本発明1002]

R_1 が $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、または $C_5 \sim C_{10}$ アリールであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ アリールが1個または複数の R_6 で置換されていてもよい、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

R_1 が、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキルである、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1004]

R_1 がシクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであり、ここで該シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルが1個または複数の R_6 で置換されていてもよい、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

R_1 が、1個または複数の R_6 で置換された $C_8 \sim C_{16}$ 多環式シクロアルキルである、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1006]

R_1 がアダマンチル、ノルボルニル、またはビスシクロ[2.2.2]オクタニルであり、ここで該アダマンチル、ノルボルニル、またはビスシクロ[2.2.2]オクタニルが1個または複数の R_6 で置換されていてもよい、本発明1001～1002および1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

R_1 が、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式飽和シクロアルキルである、本発明1001～1002および1005のいずれかの化合物。

[本発明1008]

R_1 が、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいヘキサヒドロインダセニルである、本発明1001～1002、1005、および1007のいずれかの化合物。

[本発明1009]

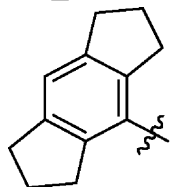
R₁が、C₁~C₄アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、オキソ、-OH、および-CF₃より独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていてもよいヘキサヒドロインダセニルである、本発明1001~1002、1005、および1007~1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

R₁がヘキサヒドロインダセニルである、本発明1001~1002、1005、および1007~1009のいずれかの化合物。

[本発明1011]

R₁が以下：

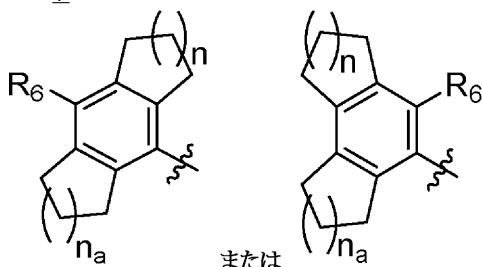


10

である、本発明1001~1002、1005、および1007~1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

R₁が以下：



20

であり、式中、nおよびn_aがそれぞれ独立して0、1、2、または3である、本発明1001~1002、1005、および1007~1009のいずれかの化合物。

[本発明1013]

R₁が、1個または複数のR₆で置換されていてもよいC₅~C₁₀アリールである、本発明1001または1002の化合物。

30

[本発明1014]

R₁が、1個または複数のR₆で置換されていてもよいフェニルである、本発明1001~1002および1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

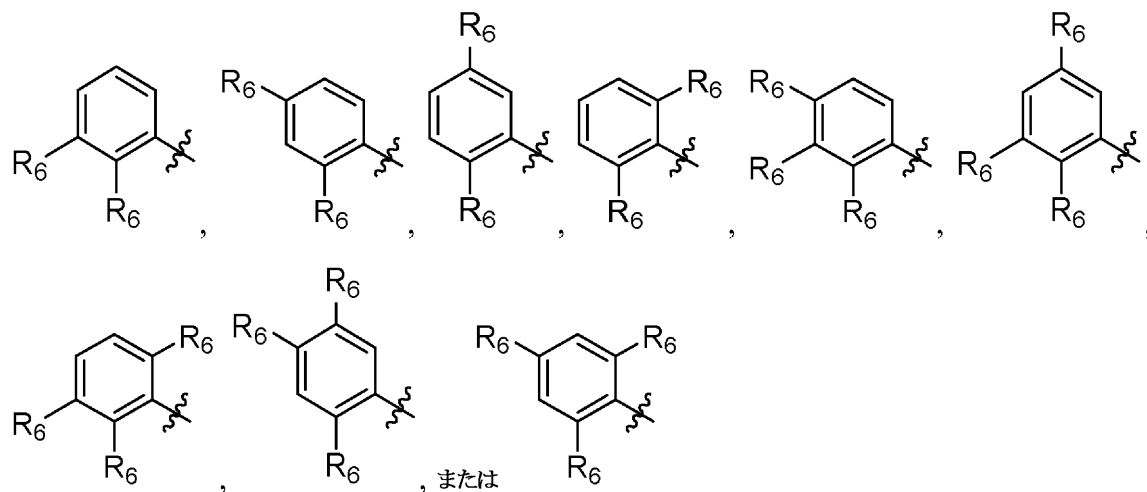
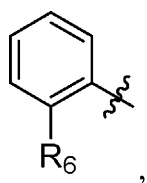
フェニルが、C₁~C₄アルキル、ハロ、-CN、および-CF₃より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよく、任意で、該1、2、または3個の置換基がCおよびFより独立して選択される、本発明1001~1002および1013~1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

R₁が以下：

40

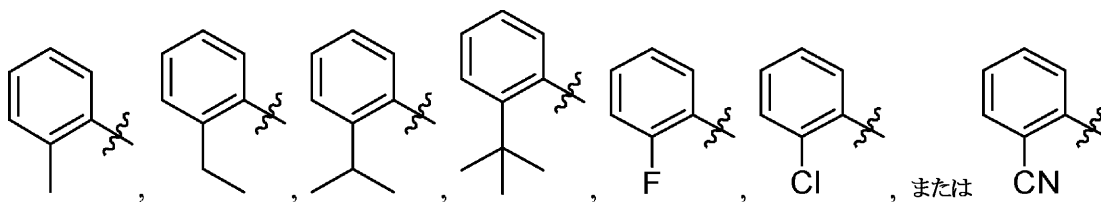
50



である、本発明1001～1002および1013～1014のいずれかの化合物。

[本発明1017]

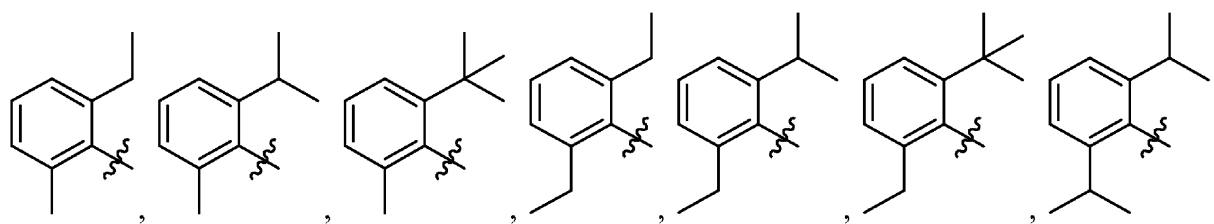
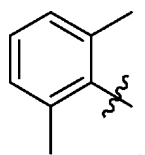
R_1 が以下:



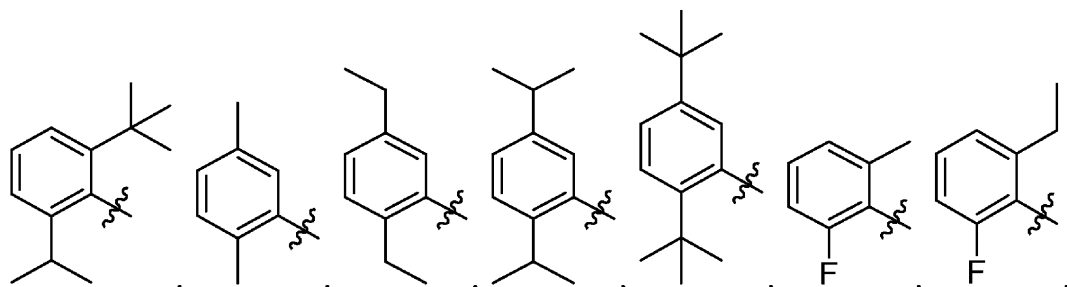
である、本発明1001～1002、1013～1014、および1016のいずれかの化合物。

[本発明1018]

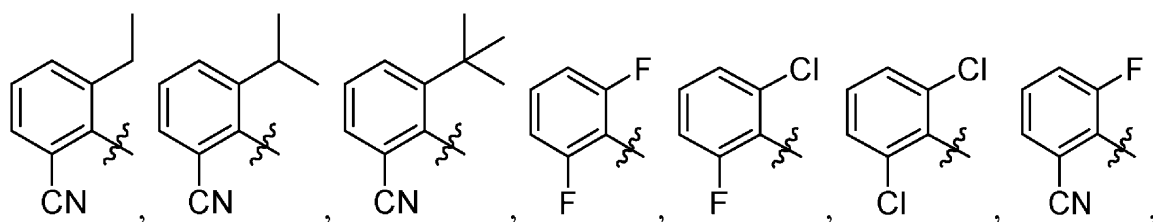
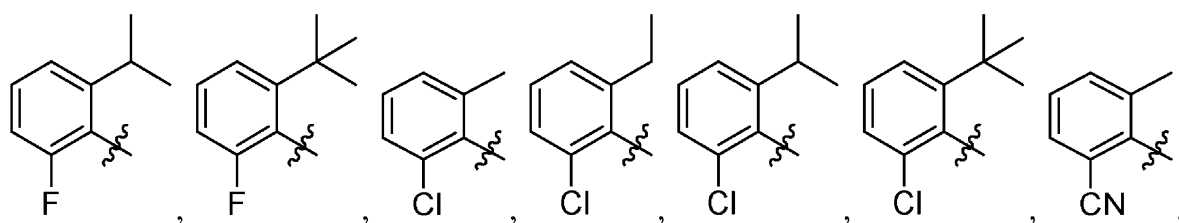
R₁ が以下:



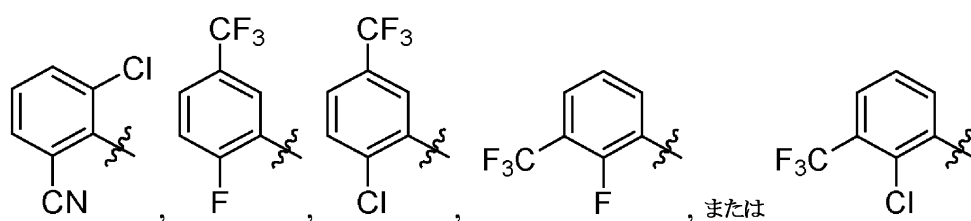
10



20



30

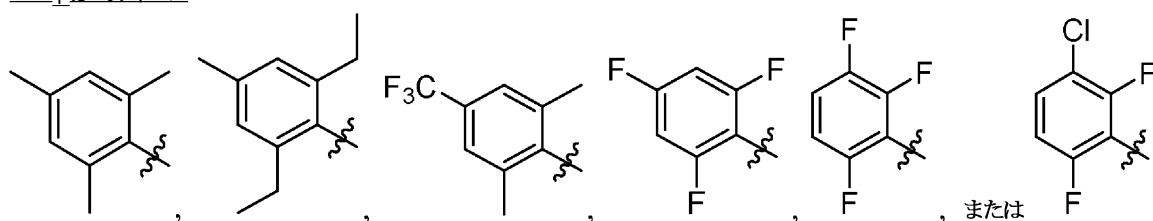


である、本発明1001～1002、1013～1014、および1016のいずれかの化合物。

40

[本発明1019]

R_1 が以下：



である、本発明1001～1002、1013～1014、および1016のいずれかの化合物。

50

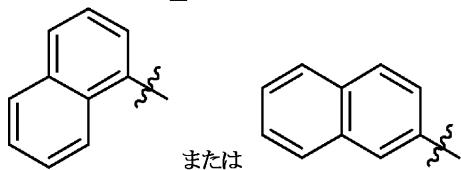
[本発明1020]

R_1 が、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいナフタレニルである、本発明1001～1002および1013のいずれかの化合物。

[本発明1021]

R_1 が非置換ナフタレニルであり、

任意で、 R_1 が以下：



10

である、本発明1001～1002、1013、および1020のいずれかの化合物。

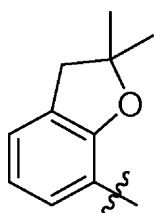
[本発明1022]

R_1 が、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい8～12員ヘテロシクロアルキルである、本発明1001の化合物。

[本発明1023]

R_1 がベンゾフラニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、ここで該ベンゾフラニルまたはジヒドロベンゾフラニルが1個または複数の R_6 で置換されていてもよく、

任意で、 R_1 が以下：

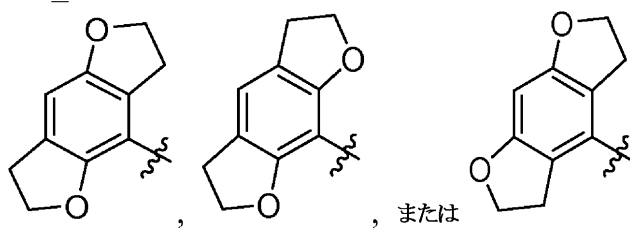


20

である、本発明1001または1022の化合物。

[本発明1024]

R_1 が以下：



30

である、本発明1001または1022の化合物。

[本発明1025]

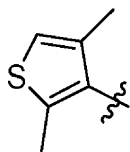
R_1 が、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリアルである、本発明1001の化合物。

40

[本発明1026]

R_1 が、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいチオフェニルであり、

任意で、 R_1 が以下：



である、本発明1001または1025の化合物。

50

[本発明1027]

R₃がHである、本発明1001～1026のいずれかの化合物。

[本発明1028]

R₃が、1個または複数のR₇で置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1001～1026のいずれかの化合物。

[本発明1029]

R₃がメチルまたはエチルである、本発明1001～1026および1028のいずれかの化合物。

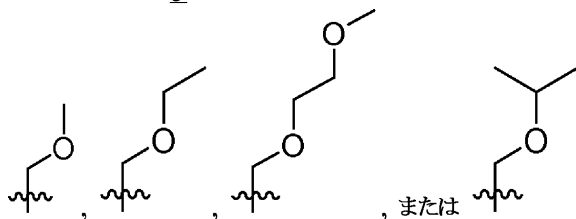
[本発明1030]

R₃が、1個または複数のR₇で置換されたC₁～C₄アルキルである、本発明1001～1026および1028のいずれかの化合物。

[本発明1031]

R₃が、1個または複数のC₁～C₆アルコキシで置換されたメチルであり、ここで該C₁～C₆アルコキシが1個または複数のC₁～C₆アルコキシで置換されていてもよく、

任意で、R₃が以下：

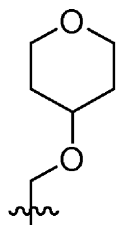


である、本発明1001～1026、1028、および1030のいずれかの化合物。

[本発明1032]

R₃が、1個または複数の-O-(5～7員ヘテロシクロアルキル)で置換されたメチルであり、

任意で、R₃が以下：



である、本発明1001～1026、1028、および1030のいずれかの化合物。

[本発明1033]

いくつかの態様において、R₃が、1個または複数のC₅～C₁₀アリールを有するメチルであり、ここで該C₅～C₁₀アリールが1個または複数の5～10員ヘテロアリールまたは-CNで置換されていてもよく、

任意で、R₃が以下：

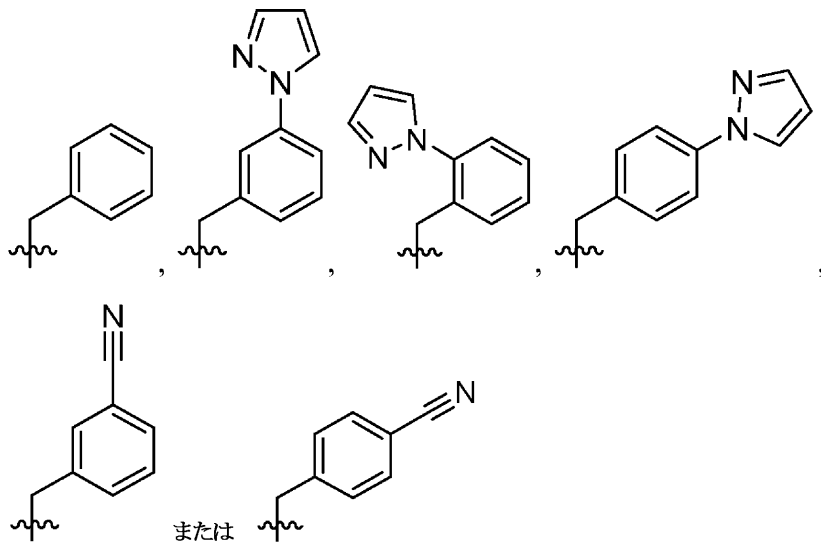
10

20

30

40

50



10

である、本発明1001～1026、1028、および1030のいずれかの化合物。

[本発明1034]

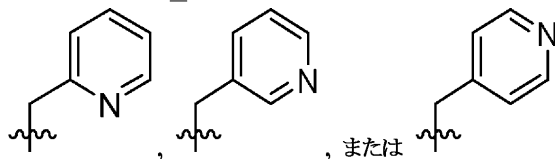
R_3 が、1個または複数の5～10員ヘテロアリールで置換されたメチルであり、ここで該5～10員ヘテロアリールが1個または複数の $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 3}\cdot N(C_1\sim C_6\text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよい、本発明1001～1026、1028、および1030のいずれかの化合物。

20

[本発明1035]

R_3 が、1個または複数のピリジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピリジニルが1個または複数の $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 3}\cdot N(C_1\sim C_6\text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよく、

任意で、 R_3 が以下：



30

である、本発明1001～1026、1028、1030、および1034のいずれかの化合物。

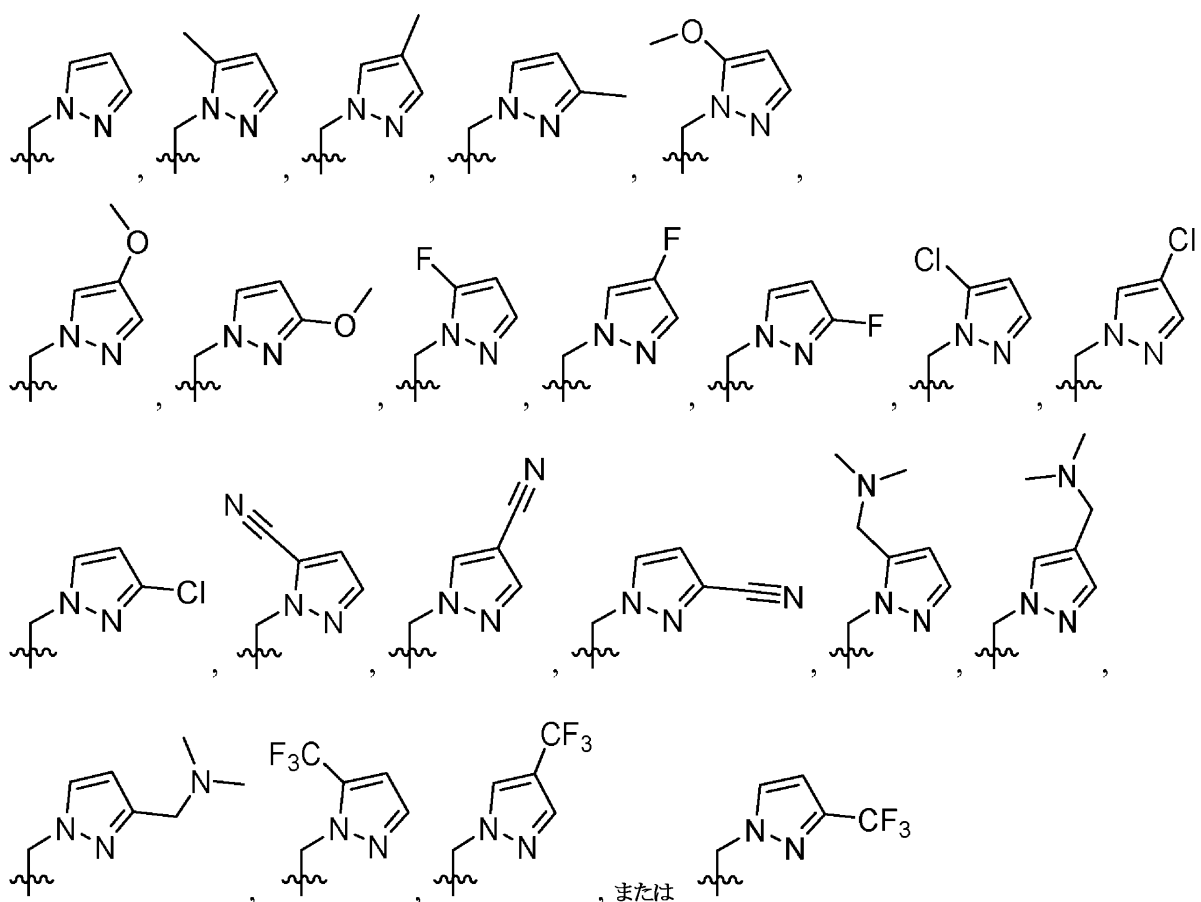
[本発明1036]

R_3 が、1個または複数のピラゾリルで置換されたメチルであり、ここで該ピラゾリルが1個または複数のメチル、メトキシ、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_2\cdot N(CH_3)_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよく、

任意で、 R_3 が以下：

40

50

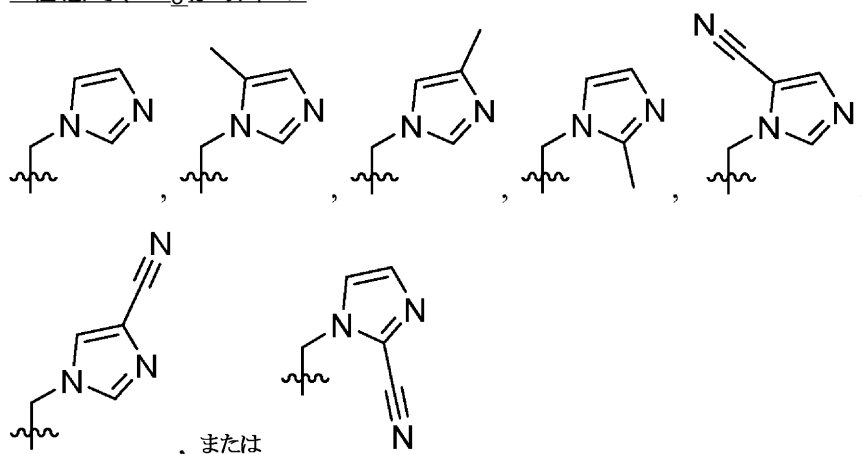


である、本発明1001～1026、1028、1030、および1034のいずれかの化合物。

[本発明1037]

R_3 が、1個または複数のイミダゾリルで置換されたメチルであり、ここで該イミダゾリルが1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよく、

任意で、 R_3 が以下：



である、本発明1001～1026、1028、1030、および1034のいずれかの化合物。

[本発明1038]

R_3 が、1個または複数のピリダジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピリダジニルが1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよく、

任意で、 R_3 が以下：

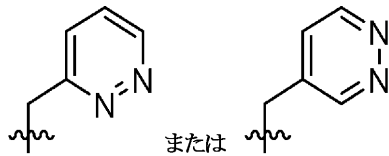
10

20

30

40

50



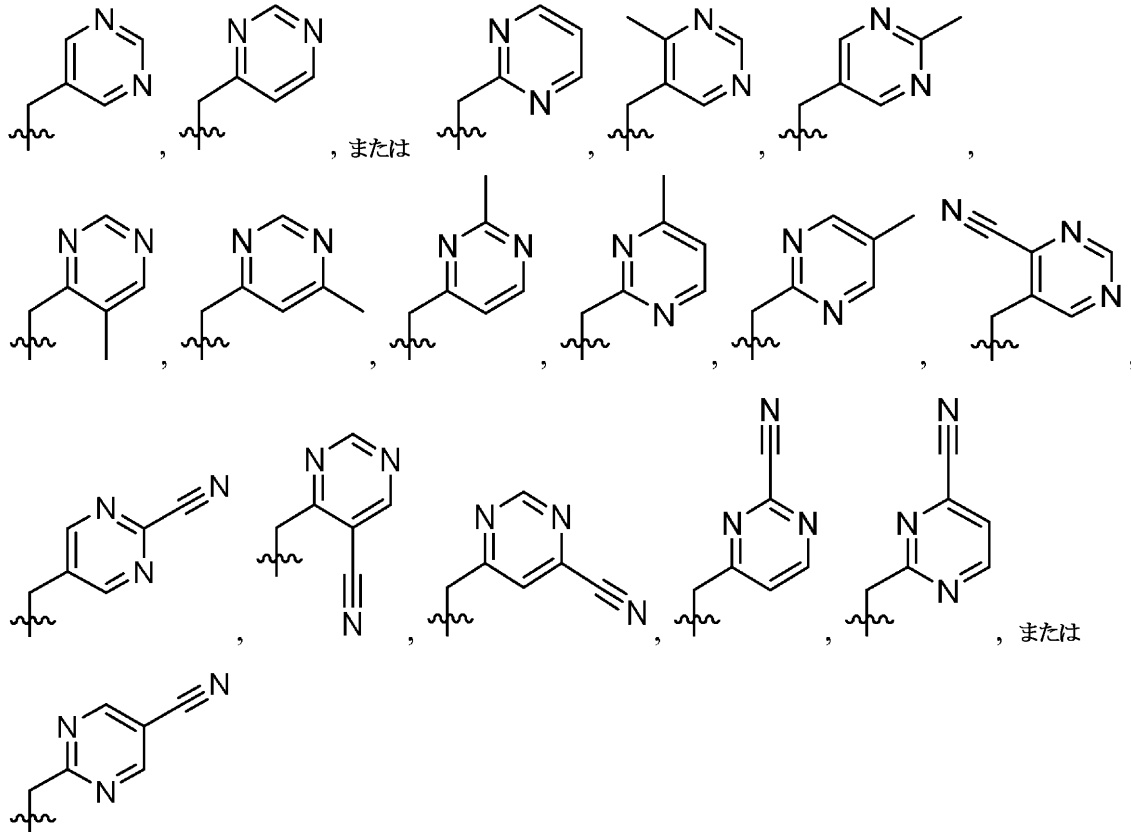
または

である、本発明1001～1026、1028、1030、および1034のいずれかの化合物。

[本発明1039]

R_3 が、1個または複数のピリミジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピリミジニルが1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3} \cdot N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよく、

任意で、 R_3 が以下：

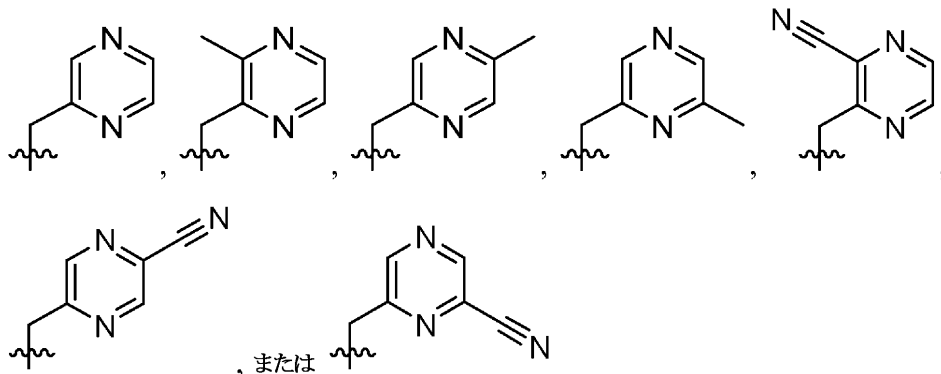


である、本発明1001～1026、1028、1030、および1034のいずれかの化合物。

[本発明1040]

R_3 が、1個または複数のピラジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピラジニルが1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3} \cdot N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよく、

任意で、 R_3 が以下：

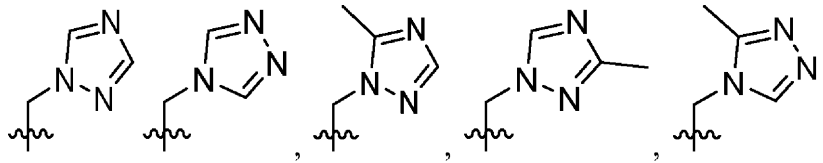


である、本発明1001～1026、1028、1030、および1034のいずれかの化合物。

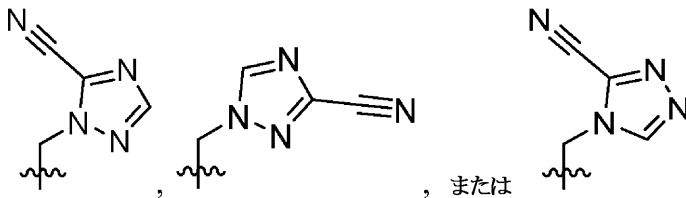
[本発明1041]

R_3 が、1個または複数のトリアゾリルで置換されたメチルであり、ここで該トリアゾリルが1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよく、

任意で、 R_3 が以下：



10

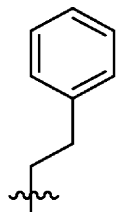


である、本発明1001～1026、1028、1030、および1034のいずれかの化合物。

[本発明1042]

R_3 が、1個または複数の $C_5 \sim C_{10}$ アリールで置換されたエチルであり、

任意で、 R_3 が以下：



20

である、本発明1001～1026、1028、および1030のいずれかの化合物。

[本発明1043]

R_4 がHである、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1044]

R_4 が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_6 \text{シクロアルキル})$ 、または $-(CH_2)_{0 \sim 3}-C_5 \sim C_6$ アリールである、本発明1001～1042のいずれかの化合物。

[本発明1045]

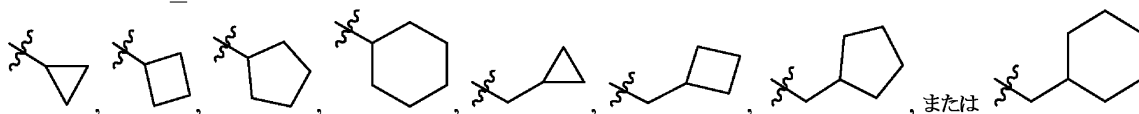
R_4 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

任意で、 R_4 がメチル、エチル、プロピル、またはブチルである、本発明1001～1042および1044のいずれかの化合物。

[本発明1046]

R_4 が $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、

任意で、 R_4 が以下：



30

40

である、本発明1001～1042および1044のいずれかの化合物。

[本発明1047]

いくつかの態様において、 R_4 が $-(CH_2)_{0 \sim 3}-C_5 \sim C_6$ アリールであり、

任意で、 R_4 が以下：

50



である、本発明1001～1042および1044のいずれかの化合物。

[本発明1048]

少なくとも1個の R_6 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、本発明1001～1047のいずれかの化合物。

[本発明1049]

少なくとも1個の R_6 が、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である、本発明1001～1047のいずれかの化合物。

[本発明1050]

少なくとも1個の R_7 が $-OR_8$ であり：

任意で、少なくとも1個の R_7 が、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；あるいは、少なくとも1個の R_7 が、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい $-O-(5 \sim 7 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ である、本発明1001～1049のいずれかの化合物。

[本発明1051]

少なくとも1個の R_7 が、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい $C_5 \sim C_{10}$ アリールである、本発明1001～1049のいずれかの化合物。

[本発明1052]

少なくとも1個の R_7 が、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールである、本発明1001～1049のいずれかの化合物。

[本発明1053]

少なくとも1個の R_{7S} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または5～10員ヘテロアリールである、本発明1001～1052のいずれかの化合物。

[本発明1054]

少なくとも1個の R_{7S} が、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である、本発明1001～1052のいずれかの化合物。

[本発明1055]

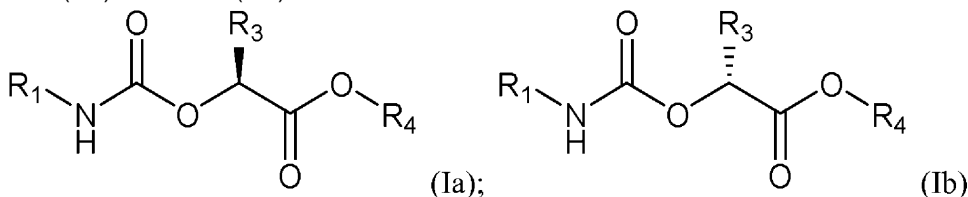
R_8 が、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、本発明1001～1054のいずれかの化合物。

[本発明1056]

R_8 が、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい5～7員ヘテロシクロアルキルである、本発明1001～1054のいずれかの化合物。

[本発明1057]

式(Ia)もしくは(Ib)の化合物：



、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、本発明1001～1056のいずれかの化合物。

[本発明1058]

式(II)、(IIa)、および(IIb)のうちいずれか1つの化合物：

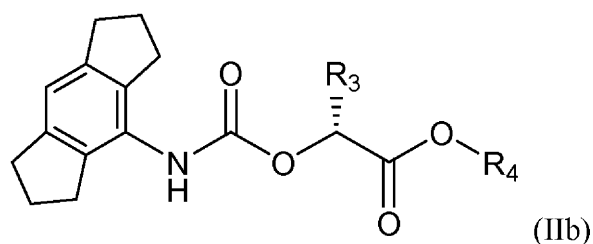
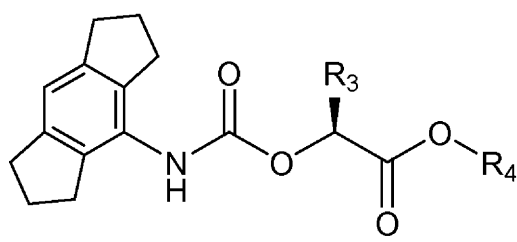
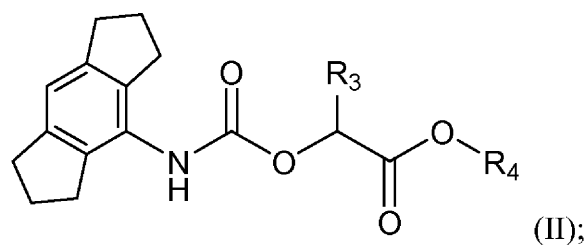
10

20

30

40

50

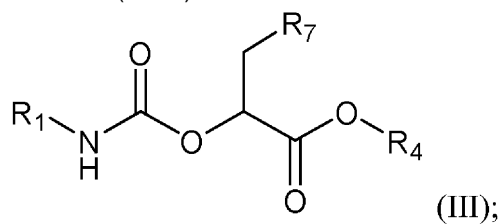


10

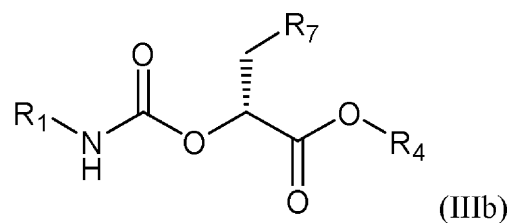
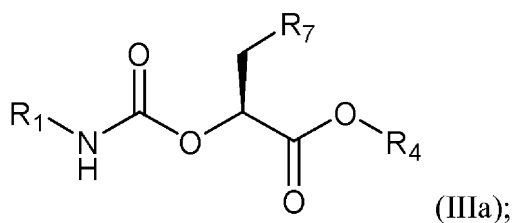
、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、
本発明1001～1056のいずれかの化合物。

[本発明1059]

式(III)、(IIIa)、および(IIIb)のうちいずれか1つの化合物：



20

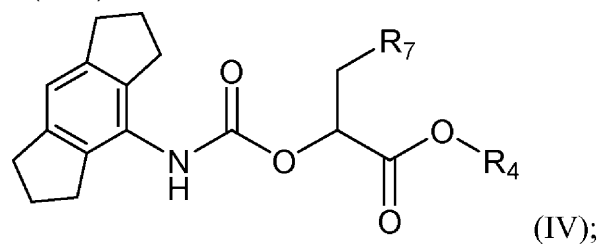


30

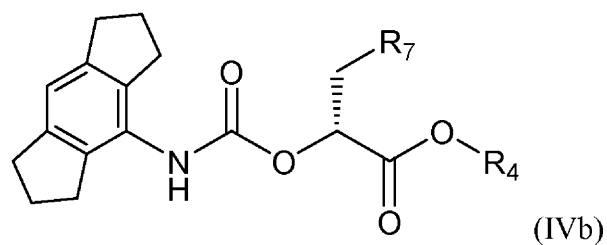
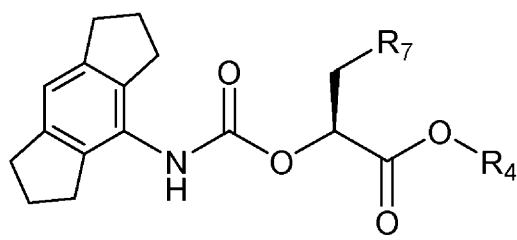
、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、
本発明1001～1056のいずれかの化合物。

[本発明1060]

式(IV)、(IVa)、および(IVb)のうちいずれか1つの化合物：



40

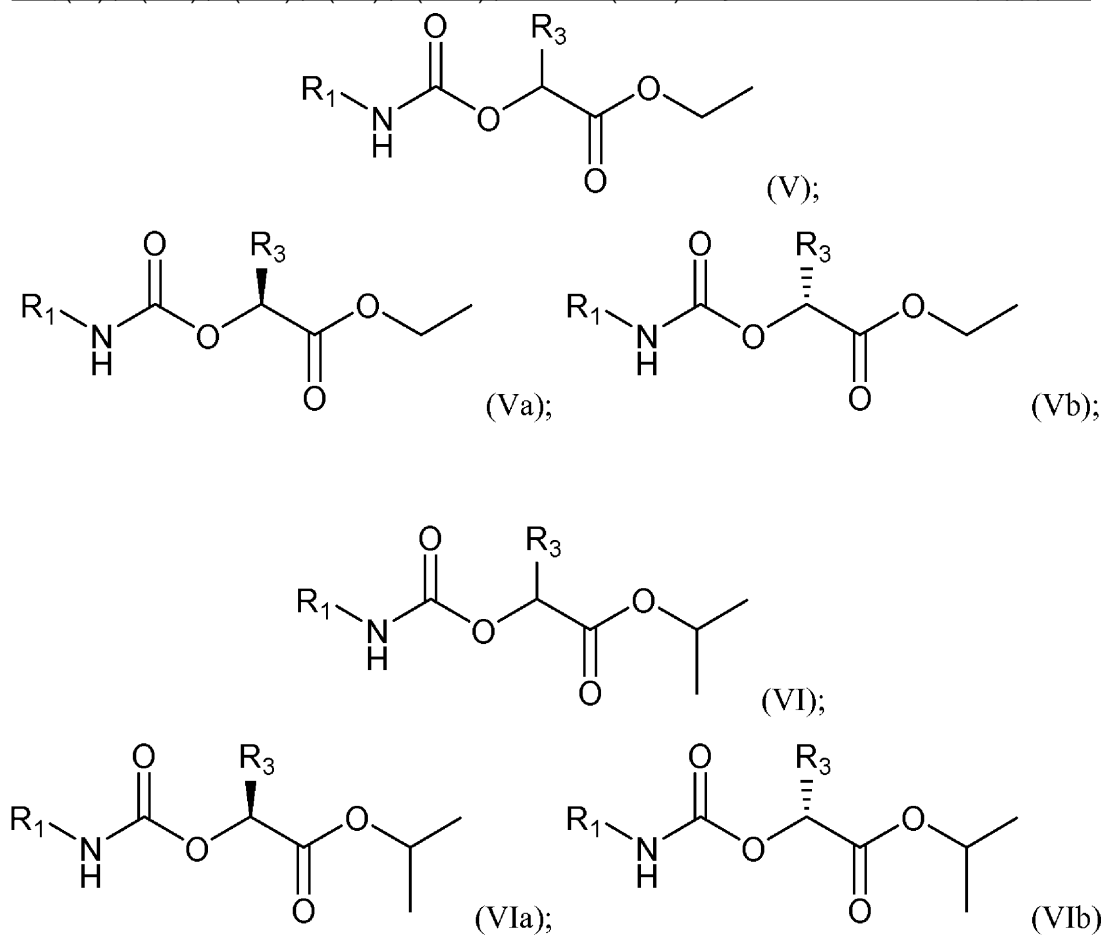


50

、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、
本発明1001～1056および1058～1059のいずれかの化合物。

[本発明1061]

式(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、および(VIb)のうちいずれか1つの化合物：



、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、
本発明1001～1056のいずれかの化合物。

[本発明1062]

式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、および(VIIIb)のうちいずれか1つの化合物
：

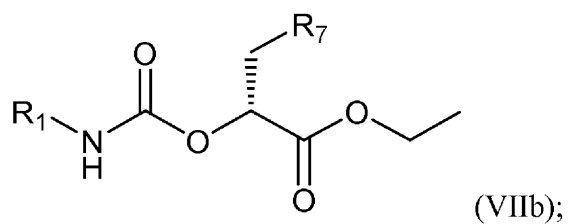
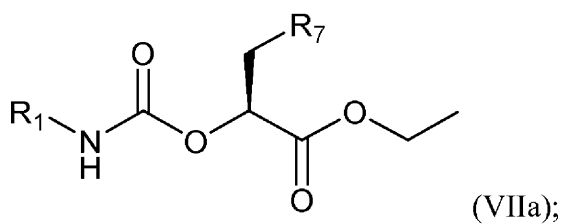
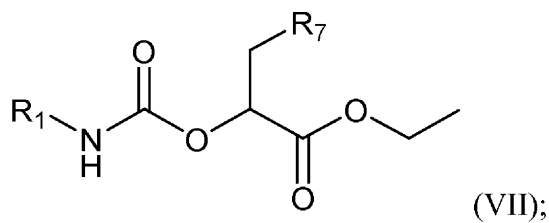
10

20

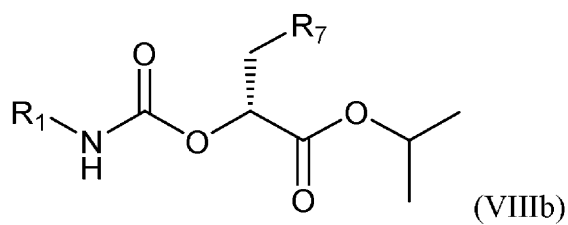
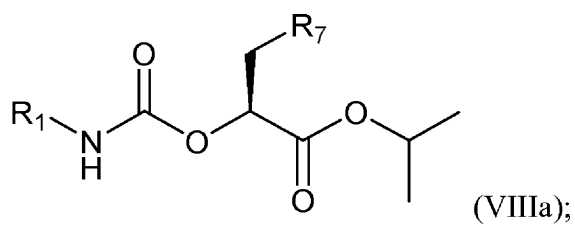
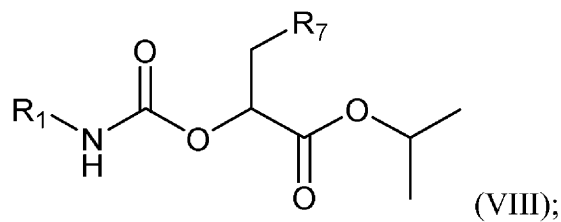
30

40

50



10



20

、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、
本発明1001～1056、1059、および1061のいずれかの化合物。

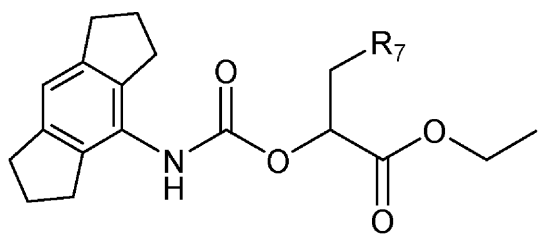
[本発明1063]

式(IX)、(IXa)、(IXb)、(X)、(Xa)、および(Xb)のうちいずれか1つの化合物：

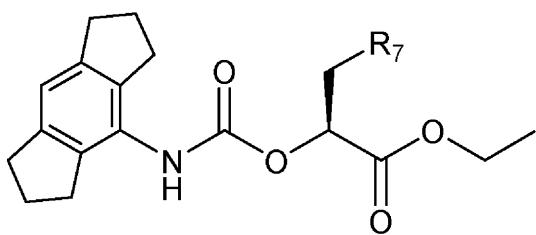
30

40

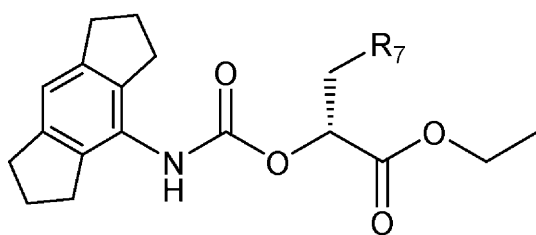
50



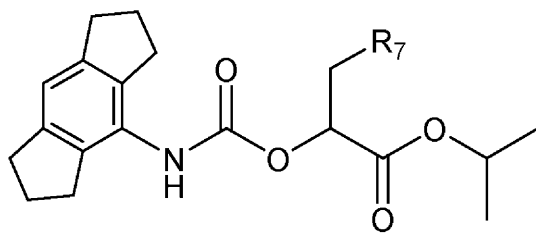
(IX);



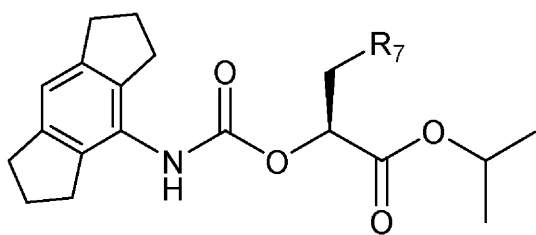
(IXa);



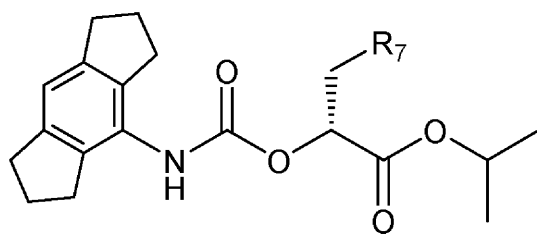
(IXb);



(X);



(Xa);



(Xb)

、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、
本発明1001～1056および1058～1062のいずれかの化合物。

[本発明1064]

化合物番号1～130ならびにそのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩より選択され
る、本発明1001～1063のいずれかの化合物。

[本発明1065]

化合物番号1～130およびその薬学的に許容される塩より選択される、本発明1001～10
64のいずれかの化合物。

[本発明1066]

化合物番号1～130より選択される、本発明1001～1065のいずれかの化合物。

[本発明1067]

本発明1001～1066のいずれかの化合物の同位体誘導体である化合物。

[本発明1068]

重水素標識化合物である、本発明1067の化合物。

[本発明1069]

化合物番号1～130のうちいずれか1つの重水素標識化合物、ならびにそのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩である、本発明1068の化合物。

[本発明1070]

化合物番号1～130のうちいずれか1つの重水素標識化合物である、本発明1069の化合物。

10

[本発明1071]

本明細書に記載され、任意でスキーム1～5に記載の1つまたは複数の工程を含む、方法によって得ることができるかまたは得られる、化合物。

[本発明1072]

本発明1001～1070のいずれかの化合物を調製するための方法によって得られる中間体による化合物であって、任意で該中間体が、実施例1～126に記載の中間体より選択される、化合物。

[本発明1073]

本発明1001～1072のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む、薬学的組成物。

20

[本発明1074]

化合物が化合物番号1～130より選択される、本発明1073の薬学的組成物。

[本発明1075]

インフラマソーム活性を阻害する方法であって、細胞と有効量の本発明1001～1072のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩とを接触させる段階を含み、

任意で、インフラマソームがNLRP3インフラマソームであり、活性がインビトロまたはインビボである、方法。

[本発明1076]

疾患または障害を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、該対象に治療有効量の本発明1001～1072のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本発明1073もしくは1074の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

30

[本発明1077]

疾患または障害が、インフラマソーム活性の関与を伴い、

任意で、疾患または障害が、インフラマソーム活性が関与する疾患または障害である、本発明1076の方法。

[本発明1078]

疾患または障害が、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんである、本発明1076または1077の方法。

40

[本発明1079]

疾患または障害が、自己炎症性障害または自己免疫障害であり、

任意で、疾患または障害が、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS; 例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS))、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群/新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎疾患(CKD)、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにタンパク質ミスフォールディング疾患(例えばプリオン病)において生じる神経炎症より選択される、本発明1076～1078のいずれかの方法。

50

[本発明1080]

疾患または障害が、神経変性疾患であり、
任意で、疾患または障害が、パーキンソン病またはアルツハイマー病である、本発明1076~1078のいずれかの方法。

[本発明1081]

疾患または障害が、がんであり、
任意で、がんが、転移性がん、胃腸がん、皮膚がん、非小細胞肺がん、または結腸直腸腺がんである、本発明1076~1078のいずれかの方法。

[本発明1082]

任意で、インフラマソームがNLRP3インフラマソームであり、活性がインピトロまたはインピボである、
インフラマソーム活性を阻害することにおける使用のための、本発明1001~1072のいずれかの化合物、または本発明1069もしくは1070の薬学的組成物。

10

[本発明1083]

疾患または障害を処置または予防することにおける使用のための、本発明1001~1072のいずれかの化合物、または本発明1069もしくは1070の薬学的組成物。

[本発明1084]

疾患または障害が、インフラマソーム活性の関与を伴い、
任意で、疾患または障害が、インフラマソーム活性が関与する疾患または障害である、
本発明1083の化合物または薬学的組成物。

20

[本発明1085]

疾患または障害が、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんである、
本発明1083または1084の化合物または薬学的組成物。

[本発明1086]

疾患または障害が、自己炎症性障害または自己免疫障害であり、
任意で、疾患または障害が、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS; 例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS))、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群/新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎疾患(CKD)、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにタンパク質ミスフォールディング疾患(例えばプリオン病)において生じる神経炎症より選択される、本発明1083~1085のいずれかの化合物または薬学的組成物。

30

[本発明1087]

疾患または障害が、神経変性疾患であり、
任意で、疾患または障害が、パーキンソン病またはアルツハイマー病である、本発明1083~1085のいずれかの化合物または薬学的組成物。

[本発明1088]

疾患または障害が、がんであり、
任意で、がんが、転移性がん、胃腸がん、皮膚がん、非小細胞肺がん、または結腸直腸腺がんである、本発明1083~1085のいずれかの化合物または薬学的組成物。

40

[本発明1089]

任意で、インフラマソームがNLRP3インフラマソームであり、活性がインピトロまたはインピボである、
インフラマソーム活性を阻害するための医薬の製造における、本発明1001~1072のいずれかの化合物またはその薬学的塩の使用。

[本発明1090]

疾患または障害を処置または予防するための医薬の製造における、本発明1001~1072のいずれかの化合物またはその薬学的塩の使用。

[本発明1091]

50

疾患または障害が、インフラマソーム活性の関与を伴い、
任意で、疾患または障害が、インフラマソーム活性が関与する疾患または障害である、
本発明1090の使用。

[本発明1092]

疾患または障害が、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんである、
本発明1090または1091の使用。

[本発明1093]

疾患または障害が、自己炎症性障害または自己免疫障害であり、
任意で、疾患または障害が、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS; 例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS))、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群/新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎疾患(CKD)、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにタンパク質ミスフォールディング疾患(例えばプリオン病)において生じる神経炎症より選択される、本発明1090~1092のいずれかの使用。

[本発明1094]

疾患または障害が、神経変性疾患であり、
任意で、疾患または障害が、パーキンソン病またはアルツハイマー病である、本発明1090~1092のいずれかの使用。

[本発明1095]

疾患または障害が、がんであり、
任意で、がんが、転移性がん、胃腸がん、皮膚がん、非小細胞肺がん、または結腸直腸腺がんである、本発明1090~1092のいずれかの使用。

本開示の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な説明

自己免疫疾患は炎症性因子の過剰産生に関連している。それらのうち1種はインターロイキン1(IL-1)であり、活性化マクロファージ、単球、線維芽細胞、および自然免疫系の他の構成要素、例えば樹状細胞によって産生され、細胞の増殖、分化、およびアポトーシスを含む種々の細胞活動に関与している(Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

【0023】

IL-1ファミリーのサイトカインは高活性であり、また、重要な炎症メディエーターとして、主に急性および慢性炎症に関連している(Sims J. et al. Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (February 2010))。IL-1の過剰産生はいくつかの自己免疫疾患および自己炎症性疾患のメディエーターであると考えられる。自己炎症性疾患は、自己抗体、感染症、または抗原特異的Tリンパ球の非存在下での再発性および特発性の炎症を特徴とする。

【0024】

IL-1スーパーファミリーの炎症性サイトカインとしてはIL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、およびIL-36 α 、 β 、 γ が挙げられ、病原体および他の細胞ストレスに応答して、宿主自然免疫応答の一部として産生される。小胞体およびゴルジ体からなる標準的な細胞分泌器官によって処理および放出される多くの他の分泌サイトカインとは異なり、IL-1ファミリーメンバーは、小胞体移行に必要なリーダー配列を欠いており、したがって翻訳後に細胞内に保持される。さらに、IL-1 α 、IL-18、およびIL-36 α 、 β 、 γ は、標的細胞上の同族受容体に結合するのに最適なりガンドになるためにタンパク質分解活性化を必要とするプロサイトカインとして合成される。

【0025】

10

20

30

40

50

現在、IL-1 α 、IL-1 β 、およびIL-18の場合、インフラマソームとして知られる多量体タンパク質複合体が、IL-1 α およびIL-18のプロ形態の活性化、ならびにこれらのサイトカインの細胞外放出の原因であることが認識されている。通常、インフラマソーム複合体は、NLR(ヌクレオチドオリゴマー化ドメイン(NOD)様受容体)などのセンサー分子と、アダプター分子ASC(CARD(カスパーゼ動員ドメイン)を含むアポトーシス関連speck様タンパク質)と、プロカスパーゼ1とからなる。病原体関連分子パターン(PAMP)および危険関連分子パターン(DAMP)を含む種々の「危険シグナル」に応答して、インフラマソームのサブユニットはオリゴマー化して細胞内に超分子構造を形成する。PAMPとしては、ペプチドグリカン、ウイルスDNAまたはRNA、および細菌DNAまたはRNAなどの分子が挙げられる。他方、DAMPは、尿酸ナトリウム結晶、シリカ、ミョウバン、アスベスト、脂肪酸、セラミド、コレステロール結晶、および α -アミロイドペプチド凝集物を含む広範な内因性または外因性の無菌性トリガーからなる。インフラマソームプラットフォームの構築により、プロカスパーゼ1の自己触媒作用が促進されることで、pro-IL-1 β およびpro-IL-18の活性化および放出の原因である高活性システインプロテアーゼが生じる。したがって、これらの高炎症性サイトカインの放出は、特定の分子危険シグナルを検出しかつそれに応答するインフラマソームセンサーに応答してのみ実現される。

【0026】

ヒトにおいて、22種のNLRタンパク質は、N末端ドメインに準拠して4つのNLRサブファミリーに分けられる。NLRAはCARD-ATドメインを含み、NLRB(NAIP)はBIRドメインを含み、NLRC(NOD1およびNOD2を含む)はCARDドメインを含み、NLRPはパイリンド

【0027】

MEINドメインを含む2種の他の構造的に別個のインフラマソーム構造(パイリンおよびHINドメイン含有タンパク質)、すなわちAbsent in Melanoma 2(AIM2)およびIFN誘導性タンパク質16(IFI16)(Latz et al., Nat Rev Immunol 2013 13(6) 397-311)は、細胞内DNAセンサーの役割を果たす。パイリン(MEFV遺伝子によってコードされる)は、proIL-1 β の活性化に関連する別の種類のインフラマソームプラットフォームとなる(Chae et al., Immunity 34, 755-768, 2011)。

【0028】

IL-1 α およびIL-18の活性化ならびにそれらの単球およびマクロファージからの放出を実現するためにインフラマソームプラットフォームの構築が必要であることから、間違いなく、2段階プロセスによるそれらの産生が慎重に設定される。第一に、細胞が必ずプライミングリガンド(例えばTLR4受容体リガンドLPS、またはTNFなどの炎症性サイトカイン)と遭遇することで、NLRP3、pro-IL-1 β 、およびpro-IL-18のNF κ B依存性転写が行われる。新たに翻訳されたプロサイトカインは、産生細胞が第2のシグナルに遭遇することでインフラマソームスキヤフォールドの活性化およびプロカスパーゼ1の成熟が生じることがない限り、細胞内および不活性にとどまる。

【0029】

pro-IL-1 β およびpro-IL-18のタンパク質分解活性化に加えて、活性カスパーゼ1も、ガスダーミンDの切断を通じて、ピロトーシスとして知られる炎症性細胞死の一形態の引き金を引く。ピロトーシスによって、IL-1 α およびIL-18の成熟形態が、高移動度ボックス1タンパク質(HMGB1)、IL-33、およびIL-1 α などのアラミン分子(炎症を促進し、自然免疫および適応免疫を賦活化する化合物)の放出と共に外在化される。

【0030】

インフラマソーム活性化は病原体に対する宿主免疫の重要な構成要素として進化したようであるが、NLRP3インフラマソームは、内因性および外因性の無菌性危険シグナルに応答して活性化される能力があるという点で独特である。多くのこれらの無菌性シグナルが解明されており、それらの形成は特定の疾患状況に関連している。例えば、痛風患者に見られる尿酸結晶は、NLRP3活性化の有効なトリガーである。同様に、アテローム性動脈硬

化症患者に見られるコレステロール結晶もNLRP3活性化を促進しうる。NLRP3活性化因子としての無菌性危険シグナルの役割の認識により、IL-1 およびIL-18は、代謝障害、生理学的障害、炎症性障害、血液障害、および免疫障害を含む広範な病態生理学的徴候に関与する。

【0031】

ヒト疾患との関連は、機能獲得をもたらすNLRP3遺伝子の変異が、家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、および新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)を含む、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)として総合的に知られる一連の自己炎症性状態を生じさせるという発見によって最もよく例示される(Hoffman et al., Nat Genet. 29(3) (2001) 301-305)。同様に、NLRP3の無菌性メディエーター誘導活性化は、関節変性(痛風、関節リウマチ、変形性関節症)、心血管代謝障害(2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、高血圧)、中枢神経系障害(アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症)、胃腸障害(クローン病、潰瘍性大腸炎)、肺障害(慢性閉塞性肺疾患、喘息)、および線維症(非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝、特発性肺線維症)を含む広範な障害に関与している。さらに、NLRP3活性化は、腎炎症を促進し、したがって慢性腎疾患(CKD)の一因であると考えられる。

【0032】

IL-1が病態形成の寄与因子として関与する疾患に対する現行の処置オプションとしては、IL-1受容体アンタゴニストアナキナ、IL-1受容体およびIL-1受容体アクセサリータンパク質の細胞外ドメインのFc含有融合構築物(リロナセプト)、ならびに抗IL-1 モノクローナル抗体カナキマブが挙げられる。例えば、カナキマブはCAPS、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、高免疫グロブリンD症候群(HIDS)/メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD)、家族性地中海熱(FMF)、および痛風について認可されている。

【0033】

いくつかの小分子がNLRP3インフラマソームの機能を阻害することが報告されている。例えば、グリブライドは、インビボでは達成可能でありそうにないマイクロモル濃度であっても、NLRP3活性化の特異的阻害剤となる。パルテノライド、Bay 11-7082、および3,4-メチレンジオキシ-β-ニトロスチレンなどの非特異的な剤は、NLRP3活性化を損なうことが報告されているが、電子吸引基での置換によって活性化されるオレフィンからなる共通の構造的特徴を共有することから、治療有用性が限定的であると見込まれる。この置換によって、タンパク質を有するチオール基との共有結合性付加体の望ましくない形成が生じることがある。いくつかの天然産物、例えばβ-ヒドロキシ酪酸、スルホラファン、ケルセチン、およびサルビアノール酸もNLRP3活性化を抑制することが報告されている。同様に、Gタンパク質共役型受容体TGR5アゴニスト、ナトリウム・グルコース共輸送阻害剤エンパグリフロジン、ドパミン受容体アンタゴニストA-68930、セロトニン再取り込み阻害剤フルオキセチン、フェナム酸系非ステロイド性抗炎症薬、およびβ-アドレナリン受容体遮断剤ネビボロールを含む、他の分子標的に関する数多くのエフェクター/モジュレーターが、NLRP3活性化を損なうことが報告されている。NLRP3依存性炎症性障害の慢性処置用の治療薬としてのこれらの分子の有用性は依然として確立されていない。一連のスルホニル尿素含有分子が、pro-IL-1βの翻訳後プロセッシングの強力かつ選択的な阻害剤として既に同定された(Perregaux et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001)。最近、この研究の例示的分子CP-456,773がNLRP3活性化の特異的阻害剤として特徴づけられた(Coll et al., Nat Med 21.3 (2015): 248-255.)。

【0034】

本開示は、NLRP3依存性細胞プロセスの特異的調節に有用な化合物に関する。特に、既存のNLRP3調節化合物に比べて改善された物理化学特性、薬理学特性、および薬学特性を有する化合物が望まれている。

【0035】

定義

別途記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される以下の用語は

10

20

30

40

50

、以下に記載の意味を有する。

【0036】

「処置すること」または「処置」への言及は、状態の既往症状の緩和を含むものと認識すべきである。したがって、状況、障害、または状態に関する「処置すること」または「処置」は、(1) 状況、障害、または状態に罹患している可能性があるかまたは罹患しやすい可能性があるが状況、障害、または状態の臨床症状または準臨床症状をまだ経験または顕示していないヒトにおいて発生する状況、障害、または状態の臨床症状の出現を予防するかまたは遅延させること、(2) 状況、障害、または状態を阻害すること、すなわち、疾患あるいはその再発(維持処置の場合)またはその少なくとも1つの臨床症状もしくは準臨床症状の発生を停止、減少、または遅延させること、あるいは(3) 疾患を軽減するかまたは減弱させること、すなわち、状況、障害、もしくは状態またはその少なくとも1つの臨床症状もしくは準臨床症状の退行を引き起こすことを含む。

10

【0037】

「治療有効量」とは、疾患を処置するために哺乳動物に投与される際に、疾患について当該の処置を実行するために十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置すべき哺乳動物の年齢、体重などに応じて変動する。

【0038】

本明細書において使用される「アルキル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、もしくはC₆アルキル」、または「C₁~C₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、またはC₆直鎖(直鎖状)飽和脂肪族炭化水素基およびC₃、C₄、C₅、またはC₆分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むように意図されている。例えば、C₁~C₆アルキルはC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルキル基を含むように意図されている。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、またはn-ヘキシルなどであるがそれに限定されない、1~6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。いくつかの態様では、直鎖または分岐アルキルは6個以下の炭素原子を有し(例えば直鎖ではC₁~C₆、分岐鎖ではC₃~C₆)、別の態様では、直鎖または分岐アルキルは4個以下の炭素原子を有する。

20

【0039】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、3~30個の炭素原子を有する(例えばC₃~C₁₂、C₃~C₁₀、またはC₃~C₈)、飽和または部分不飽和の単環式または多環式(例えば縮合環、架橋環、もしくはスピロ環)炭化水素系を意味する。シクロアルキルの例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、およびアダマンチルが挙げられるがそれに限定されない。いくつかの態様では、シクロアルキルはヘキサヒドロインダセニルである。

30

【0040】

本明細書において使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別途指定がない限り、窒素、酸素、および硫黄からなる群より独立して選択される1個または複数のヘテロ原子(例えばO、N、S、P、またはSe)、例えば1個もしくは1~2個もしくは1~3個もしくは1~4個もしくは1~5個もしくは1~6個のヘテロ原子、または例えば1、2、3、4、5、もしくは6個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の3~8員単環系、7~12員二環系(縮合環、架橋環、もしくはスピロ環)、または11~14員三環系(縮合環、架橋環、もしくはスピロ環)を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例としてはピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフランニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,4-ジオキサ-

40

50

8-アザスピロ[4.5]デカニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカニル、1-オキサスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカニル、3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-イソベンゾフラン]-イル、7'H-スピロ[シクロヘキサン-1,5'-フロ[3,4-b]ピリジン]-イル、3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-フロ[3,4-c]ピリジン]-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾリル、3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[4,3-d]ピリミジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルなどが挙げられるがそれに限定されない。多環式非芳香環の場合、環のうち1つしか非芳香族である必要はない(例えば1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルまたは2,3-ジヒドロインドール)。

【0041】

本明細書において使用される「置換されていてもよいアルキル」という用語は、非置換アルキル、または炭化水素骨格の1個もしくは複数の炭素上の1個もしくは複数の水素原子を置き換える所定の置換基を有するアルキルを意味する。これらの置換基としてはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、およびアルキルアリアルアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分を例えば挙げることができる。

【0042】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、先に記載のアルキルと長さおよび可能な置換において類似しているが、少なくとも1つの二重結合を含む、不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は直鎖アルケニル基(例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル)および分岐アルケニル基を含む。特定の態様では、直鎖または分岐アルケニル基は骨格中に6個以下の炭素原子を有する(例えば直鎖では $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖では $C_3 \sim C_6$)。「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2~6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3~6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

【0043】

本明細書において使用される「置換されていてもよいアルケニル」という用語は、非置換アルケニル、または1個もしくは複数の炭化水素骨格炭素原子上の1個もしくは複数の水素原子を置き換える所定の置換基を有するアルケニルを意味する。これらの置換基としてはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、およびアルキルアリアルアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒ

10

20

30

40

50

ドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキル
スルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメ
チル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳
香族部分を例えば挙げることができる。

【0044】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、先に記載のアルキルと長さ
および可能な置換において類似しているが、少なくとも1つの三重結合を含む、不飽和脂
肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は直鎖アルキニル基(例えばエチニル、プロピニル
、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル)お
よび分岐アルキニル基を含む。特定の態様では、直鎖または分岐アルキニル基は骨格中に
6個以下の炭素原子を有する(例えば直鎖では $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖では $C_3 \sim C_6$)。「 $C_2 \sim C_6$ 」
という用語は、2～6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は
、3～6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。本明細書において使用される「 $C_2 \sim C_6$
アルケニレンリンカー」または「 $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカー」は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、
または C_6 (直鎖または分岐鎖)二価不飽和脂肪族炭化水素基を含むように意図されている。
例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンリンカーは C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルケニレンリンカ
ー基を含むように意図されている。

【0045】

本明細書において使用される「置換されていてもよいアルキニル」という用語は、非置
換アルキニル、または1個もしくは複数の炭化水素骨格炭素原子上の1個もしくは複数の水
素原子を置き換える所定の置換基を有するアルキニルを意味する。これらの置換基として
はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオ
キシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボ
ニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシ
カルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニ
ル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト
、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およ
びアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリール
カルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒ
ドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキル
スルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメ
チル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくは
ヘテロ芳香族部分を例えば挙げることができる。

【0046】

他の置換されていてもよい部分(例えば置換されていてもよいシクロアルキル、ヘテロシ
クロアルキル、アリール、またはヘテロアリール)は、非置換部分、および1個または複数
の所定の置換基を有する部分の両方を含む。例えば、置換ヘテロシクロアルキルは、1個
または複数のアルキル基で置換されたヘテロシクロアルキル、例えば2,2,6,6-テトラメチ
ル-ピペリジニルおよび2,2,6,6-テトラメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルを含む。

【0047】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、1個または複数の芳香環を有
する「共役系」または多環系を含み、かつ環構造中にヘテロ原子を含まない、芳香族性を
有する基を含む。アリールという用語は一価の種および二価の種の両方を含む。アリール
基の例としてはフェニル、ピフェニル、ナフチルなどが挙げられるがそれに限定されない
。好都合には、アリールはフェニルである。

【0048】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と窒素、酸素
、および硫黄からなる群より独立して選択される1個または複数のヘテロ原子、例えば1個
または1～2個または1～3個または1～4個または1～5個または1～6個のヘテロ原子、あ
るいは例えば1個、2個、3個、4個、5個、または6個のヘテロ原子とからなる、安定な5

10

20

30

40

50

員、6員、または7員の単環式芳香族複素環、あるいは7員、8員、9員、10員、11員、または12員の二環式芳香族複素環を含むように意図されている。窒素原子は置換されていても置換されていなくてもよい(すなわちNまたはNRであり、ここでRはHまたは定義される他の置換基である)。窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよい(すなわち、N およびS(O)_p、ここでp=1または2である)。芳香族複素環中のS原子およびO原子の総数が1を超えないことに留意すべきである。ヘテロアリール基の例としてはピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。

【0049】

さらに、「アリール」および「ヘテロアリール」という用語は、多環式アリール基およびヘテロアリール基、例えば三環式、二環式、例えばナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

【0050】

シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環、またはヘテロアリール環は1つまたは複数の環位置(例えば環を形成する炭素原子またはNなどのヘテロ原子)において上記の置換基、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分で置換されていてもよい。多環系(例えばテトラリンや、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルなどのメチレンジオキシフェニル)を形成するように、アリール基およびヘテロアリール基と芳香族ではない脂環式環または複素環とを縮合または架橋させてもよい。

【0051】

本明細書において使用される「置換された」という用語は、所定の原子の通常の原子価を越えずかつ置換によって安定な化合物が得られることを条件に、所定の原子上の任意の1個または複数の水素原子が指定の基からの選択によって置き換えられていることを意味する。置換基がオキシまたはケト(すなわち=O)である場合、原子上の2個の水素原子が置き換えられている。ケト置換基は芳香族部分上には存在しない。本明細書において使用される環二重結合とは、2個の隣接する環原子(例えばC=C、C=N、またはN=N)の間に形成される二重結合のことである。「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度での単離、および有効な治療剤への製剤化に耐えるほど十分に頑強である化合物を示すように意図されている。

【0052】

置換基への結合が環中の2個の原子を接続する結合を横切ると示される場合、当該置換基は環中のどの原子に結合していてもよい。ある置換基が、所与の式の化合物の残りに結合する当該置換基の原子が示されることなく列挙される場合、当該置換基は当該式の中のどの原子を通じて結合していてもよい。置換基および/または変動要素の組み合わせは、当該の組み合わせによって安定な化合物が得られる場合にのみ許容される。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

ある化合物の任意の構成要素中または式中で任意の変動要素(例えばR)が2回以上出現する場合、出現毎のその定義は他の出現毎のその定義とは無関係である。したがって、例えば、ある基が0~2個のR部分で置換されていると示される場合、その基は最大2個のR部分で置換されていてもよく、出現毎のRは独立してRの定義より選択される。また、置換基および/または変動要素の組み合わせは、当該の組み合わせによって安定な化合物が得られる場合にのみ許容される。

【 0 0 5 4 】

本明細書において使用される「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、-OHまたは-O⁻を有する基を含む。

10

【 0 0 5 5 】

本明細書において使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【 0 0 5 6 】

本明細書において使用される「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合している置換および非置換のアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシル基の例としてはメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、およびペントキシ基が挙げられるがそれに限定されない。置換アルコキシ基の例としてはハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基はアルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分などの基で置換されていてもよい。ハロゲン置換アルコキシ基の例としてはフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、およびトリクロロメトキシが挙げられるがそれに限定されない。

20

30

【 0 0 5 7 】

別途指示がない限り、本明細書において使用される「A、B、またはCのうち1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、またはC」、「A、B、およびCのうち1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、およびC」、「A、B、およびCからなる群より選択される」、「A、B、およびCより選択される」などという表現は、互換的に使用されるものであり、いずれも、A、B、および/またはCからなる群からの選択、すなわち、1つまたは複数のA、1つまたは複数のB、1つまたは複数のC、あるいはそれらの任意の組み合わせを意味する。

40

【 0 0 5 8 】

本開示が、本明細書に記載のいずれかの式の化合物の合成のための方法を提供することを理解すべきである。本開示はまた、以下のスキームおよび実施例に示されるスキームによる、本開示の様々な開示される化合物の合成のための詳細な方法を提供する。

【 0 0 5 9 】

本明細書を通じて、組成物が特定の成分を有する、包含する、または含むものとして記載される場合、組成物が記載される成分から本質的になるかまたはそれからなることもありと想定されることを理解すべきである。同様に、方法(method)または方法(process)が

50

特定の工程を有する、包含する、または含むものとして記載される場合、方法は記載される工程から本質的になるかまたはそれからなることもある。さらに、本発明が実行可能であり続ける限り、工程の順序または特定の行為を行うための順序は重要ではないと理解すべきである。さらに、2つ以上の工程または行為を同時に行ってもよい。

【0060】

本開示の合成方法が多様な官能基を許容しうるものであり、したがって様々な置換出発原料が使用可能であることを理解すべきである。本方法は一般に、プロセス全体の最後またはその近くで所望の最終化合物を与えるが、特定の場合では、該化合物をその薬学的に許容される塩にさらに変換することが望ましいことがある。

【0061】

本開示の化合物が、当業者に公知であるかまたは本明細書の教示に照らせば当業者に明らかであろう標準的な合成方法および合成手順を使用することで、市販の出発原料を使用して、文献公知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、種々の様式で調製可能であることを理解すべきである。有機分子の調製用の標準的な合成方法および合成手順、ならびに官能基の標準的な変換および操作は、関連する科学文献から、または当分野の標準的な教科書から得ることができる。任意の1つまたはいくつかの出典に限定されるものではないが、参照により本明細書に組み入れられるSmith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)などの古典的なテキストが、当業者に公知である有機合成の有用でかつ認められた参考教科書である。

【0062】

当業者は、本明細書に記載の反応順序および合成スキーム中に、保護基の導入および除去などの特定の工程の順序を変更することができることに留意するであろう。当業者は、特定の基が、保護基の使用による反応条件からの保護を必要としうることを認識するであろう。保護基を、分子中の類似の官能基を識別するために使用してもよい。保護基のリスト、ならびにこれらの基をどのようにして導入および除去するかはGreene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999に見ることができる。

【0063】

別途記載がない限り、処置方法に関する任意の記載が、本明細書に記載の処置または予防を行うための本化合物の使用、および該状態を処置または予防するための医薬を調製するための本化合物の使用を含むことを理解すべきである。処置は、げっ歯類および他の疾患モデルを含むヒトまたは非ヒト動物の処置を含む。

【0064】

本明細書において使用される「対象」という用語は「それを必要とする対象」という用語と互換的であり、いずれも、疾患を有する対象、または疾患を発生させる危険性が増加している対象を意味する。「対象」は哺乳動物を含む。哺乳動物は例えばヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、またはブタでありうる。また、対象はトリまたは家禽でありうる。一態様では、哺乳動物はヒトである。それを必要とする対象は、インプリンティング異常症を有すると既に診断または同定された対象でありうる。また、それを必要とする対象は、インプリンティング異常症を有する(例えばそれに罹患している)対象でありうる。あるいは、それを必要とする対象は、集団全体に比べてそのような障害を発生させる危険性が増加している対象(すなわち、集団全体に比べてそのような障害を発生させやすい対象)でありうる。それを必要とする対象は、難治性または抵抗性のインプリンティング異常症(すなわ

10

20

30

40

50

ち、処置に応答しないかまたはまだ応答していないインプリンティング異常症)を有することがある。対象は、処置開始時に抵抗性を示すことがあり、または処置中に抵抗性を得ることがある。いくつかの態様では、それを必要とする対象は、インプリンティング異常症に対するすべての公知の有効な治療法を受けたが、うまくいかなかった。いくつかの態様では、それを必要とする対象は少なくとも1つの従来の治療法を受けた。好ましい一態様では、対象はインプリンティング異常症を有する。

【0065】

本明細書において使用される「処置すること」または「処置する」という用語は、疾患、状態、または障害と戦うための患者の管理およびケアを記述するものであり、疾患、状態、または障害の症状または合併症を軽減するための、あるいは疾患、状態、または障害を除去するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、多形、もしくは溶媒和物の投与を含む。また、「処置する」という用語はインビトロでの細胞の処理、または動物モデルの処置を含みうる。

10

【0066】

本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、多形、もしくは溶媒和物を、関連性のある疾患、状態、もしくは障害を予防するために使用するかまたは当該の目的に好適な候補を同定するために使用することができるかまたはそうしてもよいことを理解すべきである。

【0067】

本明細書において使用される「予防すること」、「予防する」、または「～に対して保護すること」という用語は、当該の疾患、状態、または障害の症状または合併症の発症を減少させるかまたは排除することを記述するものである。

20

【0068】

当業者が、本明細書において説明される公知の技術またはその同等の技術の詳細な説明に関する一般的な参考テキストを参照することができることを理解すべきである。これらのテキストとしてはAusubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)が挙げられる。当然、これらのテキストを、本開示の一面面を作り出すかまたは使用する上で参照してもよい。

30

【0069】

本開示がまた、本明細書に記載の任意の化合物と少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体との組み合わせを含む、薬学的組成物を提供することを理解すべきである。

【0070】

本明細書において使用される「薬学的組成物」という用語は、対象への投与に好適な形態で本開示の化合物を含む製剤のことである。一態様では、薬学的組成物はバルクまたは単位剤形である。単位剤形は、カプセル剤、点滴用バッグ、錠剤、エアロゾル吸入器上の単一のポンプ、またはバイアルを例えば含む種々の形態のうちのいずれかである。組成物の単位剤形中の有効成分(例えば、開示される化合物またはその塩、水和物、溶媒和物、もしくは異性体の製剤)の量は、有効量であり、関係する特定の処置によって変動する。当業者は、患者の年齢および状態に応じて投与量の日常的な変更を行うことが時として必要であることを認識するであろう。投与量は投与経路にも依存する。経口、肺内、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、頬側、舌下、胸膜内、くも膜下腔内、鼻腔内などを含む種々の経路が想定される。本開示の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形としては散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲ

40

50

ル剤、溶液剤、パッチ剤、および吸入剤が挙げられる。一態様では、有効化合物は滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要な任意の保存料、緩衝剤、または噴霧剤と混合される。

【0071】

本明細書において使用される「薬学的に許容される」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用する上で好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わず、妥当なベネフィット/リスク比に相応している、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体、および/または剤形を意味する。

【0072】

本明細書において使用される「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、一般に安全で、無毒であり、かつ生物学的にもその他の点でも望ましくないということがない薬学的組成物を調製する上で有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用およびヒトでの薬学的使用に許容される賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲において使用される「薬学的に許容される賦形剤」は、1つのそのような賦形剤および2つ以上のそのような賦形剤の両方を含む。

【0073】

本開示の薬学的組成物が所期の投与経路に適合するように製剤化されることを理解すべきである。投与経路の例としては非経口投与、例えば静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口(例えば吸入)投与、経皮(局所)投与、および経粘膜投与が挙げられる。非経口適用、皮内適用、または皮下適用に使用される溶液剤または懸濁液剤は以下の成分を含みうる：注射用水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミンテトラ酢酸などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝液、および塩化ナトリウムまたはブドウ糖などの浸透圧の調整のための剤。pHは塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基で調整可能である。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または多用量バイアルに封入可能である。

【0074】

本開示の化合物または薬学的組成物を、化学療法的処置に現在使用されている多くの周知の方法において、対象に投与することができることを理解すべきである。例えば、本開示の化合物を、血流もしくは体腔に注射するか、または経口摂取させるか、またはパッチによって皮膚を通じて適用することができる。選択される用量は、有効な処置を構成するために十分であるが、許容されない副作用を引き起こすほど高くないはずである。疾患状態(例えばインプリンティング異常症など)の状況および患者の健康を、処置中、および処置後の相当な期間において注意深くモニタリングすることが好ましいはずである。

【0075】

本明細書において使用される「治療有効量」という用語は、同定された疾患もしくは状態を処置し、寛解させ、もしくは予防するか、または検出可能な治療効果もしくは阻害効果を示す、薬剤の量を意味する。効果は、当技術分野において公知である任意のアッセイ法によって検出可能である。対象についての正確な有効量は、対象の体重、サイズ、および健康；状態の性質および程度；ならびに投与向けに選択される治療薬または治療薬の組み合わせに依存する。所与の状況での治療有効量は、臨床医の技量および判断の範囲内である日常の実験によって確定可能である。好ましい局面では、処置すべき疾患または状態はインプリンティング異常症である。

【0076】

任意の化合物について、最初に治療有効量を、例えば新生細胞の細胞培養アッセイにおいて、または動物モデル、通常はラット、マウス、ウサギ、イヌ、またはブタにおいて推定可能であることを理解すべきである。また、動物モデルを、適切な濃度範囲および投与経路を確定するために使用することができる。次に、この情報を、ヒトにおける有用な用

10

20

30

40

50

量および投与経路を確定するために使用することができる。治療/予防有効性および毒性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順、例えばED₅₀(集団の50%に治療的に有効な用量)およびLD₅₀(集団の50%に対して致死的な用量)によって確定可能である。毒性効果と治療効果との間の用量比を治療指数とし、それはLD₅₀/ED₅₀比で表すことができる。大きい治療指数を示す薬学的組成物が好ましい。投与量は、使用する剤形、患者の感受性、および投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。

【0077】

投与量および投与は、十分なレベルの有効剤を与えるように、または所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れることができる要因としては、疾患状況の重症度、対象の全身的健康、対象の年齢、体重、および性別、食事、投与時間および投与頻度、薬物組み合わせ、反応感受性、ならびに治療に対する耐性/応答が挙げられる。長時間作用型の薬学的組成物を、特定の製剤の半減期およびクリアランス速度に応じて、3~4日に1回、毎週、または2週間に1回投与することができる。

10

【0078】

本開示の有効化合物を含む薬学的組成物を、一般に公知であるやり方で、例えば通常の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥のプロセスによって製造することができる。薬学的組成物を、薬学的に使用可能な製剤に有効化合物を加工することを促進する、1つまたは複数の賦形剤および/または助剤を含む薬学的に許容される担体を使用して、従来のように製剤化することができる。当然、適切な製剤化は選択される投与経路に依存する。

20

【0079】

注射用に好適な薬学的組成物としては、滅菌水溶液剤(水溶性の場合)または水性分散液剤、および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。静脈内投与では、好適な担体として生理食塩水、静菌水、Cremophor EL(商標)(BASF、ニュージャージー州Parsippany)、またはリン酸緩衝食塩水(PBS)が挙げられる。いずれの場合でも、本組成物は滅菌されていなければならず、また、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的でなければならない。本組成物は製造条件および貯蔵条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対抗するように保存されなければならない。担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、ならびにその好適な混合物を例えば含む溶媒または分散媒でありうる。適当な流動性を、例えばレシチンなどのコーティングの使用、分散液剤の場合における必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の阻止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどで実現することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、マンニトール、およびソルビトールなどの多価アルコール、ならびに塩化ナトリウムを本組成物に含めることが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを本組成物に含めることでもたすことができる。

30

【0080】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の有効化合物を適切な溶媒中に、必要に応じて上記で列挙した成分の1つまたは組み合わせと共に組み入れた後、濾過滅菌を行うことで調製可能である。一般に、分散液剤は、塩基性分散媒および上記で列挙した必要な他の成分を含む滅菌媒体に有効化合物を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌散剤の場合、調製方法としては、有効成分と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過したその溶液から得る、真空乾燥および凍結乾燥がある。

40

【0081】

経口組成物は、不活性希釈剤または薬学的に許容される食用担体を一般に含む。経口組成物はゼラチンカプセル剤に封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよい。治療用経口投与の目的で、有効化合物を賦形剤と共に組み入れ、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用する。また、洗口液として使用される経口組成物を流体担体を

50

使用して調製することができる。洗口液では、流体担体中の本化合物が経口適用されて、すすがれて、吐き出されるかまたは飲み込まれる。薬学的に適合性のある結合剤および/または補助材料が組成物の一部として含まれる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分または同様の性質の化合物のいずれかを含みうる：結晶セルロース、トラガントゴム、もしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくは乳糖などの賦形剤；アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；ショ糖もしくはサッカリンなどの甘味料；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジフレーバーなどの香味料。

【0082】

吸入による投与では、本化合物は、好適な噴霧剤、例えば二酸化炭素などのガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーから、エアロゾルスプレー剤の形態で送達される。

【0083】

全身投与は経粘膜または経皮的手段によるものでもよい。経粘膜または経皮投与では、透過すべき障壁に適した浸透剤が製剤中で使用される。これらの浸透剤は当技術分野において一般に公知であり、例えば経粘膜投与では界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は経鼻スプレー剤または坐薬の使用を通じて達成可能である。経皮投与では、有効化合物は、当技術分野において一般に公知の軟膏剤、塗擦剤、ゲル剤、またはクリーム剤として製剤化される。

【0084】

有効化合物は、身体からの急速な排除に対して該化合物を保護する薬学的に許容される担体と共に、移植片およびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤として調製可能である。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性・生体適合性ポリマーを使用することができる。これらの製剤の調製のための方法は当業者には明らかであろう。材料はAlza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc.から商業的に入手してもよい。リポソーム懸濁液(感染細胞を標的とするリポソームをウイルス抗原に対するモノクローナル抗体と共に含む)を薬学的に許容される担体として使用することもできる。これらは、米国特許第4,522,811号に例えば記載の、当業者に公知の方法に従って調製可能である。

【0085】

投与が容易でありかつ投与量が均一であることから、単位剤形で経口または非経口組成物を製剤化することが特に有利である。本明細書において使用される単位剤形とは、処置される対象用の単位剤形として適した物理的に分離された単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生成するように計算される所定量の有効化合物と所要の薬学的担体との組み合わせを含む。本開示の単位剤形の規格は、有効化合物の独自の特性および実現すべき特定の治療効果によって決定づけられかつそれに直接依存する。

【0086】

治療用途では、本開示に従って使用される薬学的組成物の投与量は、選択される投与量に影響を与える要因のなかでも特に、剤、レシピエント患者の年齢、体重、および臨床の状態、ならびに治療を実行する臨床医または開業医の経験および判断に応じて変動する。一般に、用量は、インプリンティング異常症の症状を遅延させ、好ましくは退行させ、好ましくはインプリンティング異常症の完全な退行を引き起こすために十分であるはずである。投与量は1日当たり約0.01mg/kg～1日当たり約5000mg/kgの範囲でありうる。好ましい局面では、投与量は1日当たり約1mg/kg～1日当たり約1000mg/kgの範囲でありうる。一局面では、用量は、単一用量、分割用量、または持続用量で約0.1mg/日～約50g/日；約0.1mg/日～約25g/日；約0.1mg/日～約10g/日；約0.1mg～約3g/日；または約0.1mg～約1g/日の範囲である(この用量はkg単位の患者の体重、m²単位の体表面積、および年単位の年齢に応じて調整可能である)。薬剤の有効量とは、臨床医または他の認定観察者によって認められる客観的に同定可能な改善を実現する量のことである。生存率およ

10

20

30

40

50

び増殖率の改善は、退行を示すものである。本明細書において使用される「投与量が有効な様式(dosage effective manner)」という用語は、対象または細胞において望ましい生物学的効果を生成する有効化合物の量を意味する。

【0087】

薬学的組成物を投与用説明書と共に容器、パック、またはディスペンサーに収容することができることを理解すべきである。

【0088】

塩をさらに形成可能な本開示の化合物について、すべてのこれらの形態も特許請求される本開示の範囲内であると想定されることを理解すべきである。

【0089】

本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作り出すことで修飾された、本開示の化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉍酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、などが挙げられるがそれに限定されない。薬学的に許容される塩としては、無毒の無機酸または有機酸から例えば形成される親化合物の通常は無毒の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、これらの通常は無毒の塩としては、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸(hydrabamic)、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナブシル酸(napsylic)、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、塩基性酢酸(subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および一般に生じるアミン酸、例えばグリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどより選択される無機酸および有機酸に由来する塩が挙げられるがそれに限定されない。

【0090】

薬学的に許容される塩の他の例としてはヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本開示はまた、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンで置き換えられるか、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基に配位する場合に形成される塩を包含する。塩形態では、本化合物対塩のカチオンまたはアニオンの比は1:1、または1:1以外の任意の比、例えば3:1、2:1、1:2、もしくは1:3でありうると理解されよう。

【0091】

薬学的に許容される塩に対するすべての言及が、同じ塩の本明細書において定義される溶媒付加形(溶媒和物)または結晶形(多形)を含むことを理解すべきである。

【0092】

本開示の化合物をエステル、例えば薬学的に許容されるエステルとして調製することもできることを理解すべきである。例えば、化合物中のカルボン酸官能基をその対応するエステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、または他のエステルに変換することができる。また、化合物中のアルコール基をその対応するエステル、例えば酢酸エステル、プロピオン酸エステル、または他のエステルに変換することができる。

【0093】

本化合物またはその薬学的に許容される塩は経口投与、経鼻投与、経皮投与、肺内投与、吸入投与、頬側投与、舌下投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、直腸投与、胸膜内投与、くも膜下腔内投与、および非経口投与される。一態様では、本化合物は経口投与される。当業者は、特定の投与経路に関する利点を認識するであろう。

【0094】

本化合物を利用する投与レジメンは、患者の種類、種、年齢、体重、性別、および医学的状态; 処置される状態の重症度; 投与経路; 患者の腎機能および肝機能; ならびに使用される特定の化合物またはその塩を含む、種々の要因に従って選択される。通常の技量を有する医師または獣医は、状態を予防するか、状態に対抗するか、または状態の進行を停止させるために必要な薬物の有効量を容易に確定および処方することができる。

10

【0095】

本開示の開示される化合物の製剤化および投与用の技術はRemington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)に見ることができる。一態様では、本明細書に記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩は、薬学的製剤中で、薬学的に許容される担体または希釈剤との組み合わせで使用される。好適な薬学的に許容される担体としては不活性固体充填剤または不活性希釈剤、および滅菌水溶液または滅菌有機溶液が挙げられる。本化合物は当該の薬学的組成物中に、本明細書に記載の範囲の所望の投与量を与えるために十分な量で存在する。

【0096】

本明細書において使用されるすべてのパーセントおよび比率は、別途指示がない限り重量比である。本開示の他の特徴および利点は、異なる実施例から明らかになる。提示される実施例は、本開示を実施する上で有用な異なる成分および方法論を示す。実施例は、特許請求される本開示を限定するものではない。当業者は、本開示に基づいて、本開示を実施するために有用な他の成分および方法論を同定および使用することができる。

20

【0097】

本明細書に記載の合成スキームにおいて、単純化するために化合物を1つの特定の立体配置で描写することがある。これらの特定の立体配置は、本開示を1つのまたは別の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体に限定するものとして解釈されるべきではなく、異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体の混合物を排除するものでもない。しかし、所与の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体が別の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体よりも高レベルの活性を示しうることが理解されよう。

30

【0098】

本明細書において引用されるすべての刊行物および特許文献は、当該の各刊行物または文献が参照により本明細書に組み入れられるように具体的かつ個別に指示されているかのように、参照により本明細書に組み入れられる。刊行物および特許文献の引用は、何かが関連の先行技術であることを承認するものとしては意図されておらず、これらの内容または日付に関する承認を構成するものでもない。本発明がここで書面での記載によって説明されていることから、当業者は、本発明が種々の態様において実施可能であること、ならびに、前述の説明および以下の実施例が例示を目的としており、後続の特許請求の範囲を制限することを目的としていないことを認識するであろう。

40

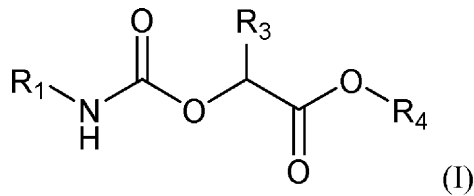
【0099】

本明細書において使用される「本開示の化合物」という語句は、本明細書に一般的に開示される化合物および具体的に開示される化合物の両方を意味する。

【0100】

本開示の化合物

いくつかの局面では、本開示は、式(I)の化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩に関する:



式中、

R_1 は $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員

10

ヘテロアリールは1個または複数の R_6 で置換されていてもよく；

R_3 はH、または1個もしくは複数の R_7 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_4 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、または $-(CH_2)_{0 \sim 3}-C_5 \sim C_6$ アリールであり；

R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ であり；

R_7 は $-OR_8$ 、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、または5～10員ヘテロアリールであり、ここで該 $C_5 \sim C_{10}$ アリールまたは5～10員ヘテロアリールは1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよく、ここで各 R_{7S} は独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、5～10員ヘテロアリール、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ であり；

20

R_8 は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは5～7員ヘテロシクロアルキルであり、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは5～7員ヘテロシクロアルキルは1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい。

【0101】

式(I)の化合物について、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 、および R_8 をそれぞれ本明細書に記載の基より適宜選択することができ、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 、および R_8 のうちいずれかについて本明細書に記載の任意の基を R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 、および R_8 の残りのうち1つまたは複数について本明細書に記載の任意の基と適宜組み合わせることが

30

【0102】

いくつかの態様では、 R_1 は $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_8 \sim C_{16}$ 多環式シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_8 \sim C_{16}$ 多環式シクロアルキル、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

【0103】

いくつかの態様では、 R_1 は $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{10}$ 二環式シクロアルキル、 $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ アリール、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{10}$ 二環式シクロアルキル、 $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式シクロアルキル、8～12員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

40

【0104】

いくつかの態様では、 R_1 は $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、または $C_5 \sim C_{10}$ アリールであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、多環式シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ アリールは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

【0105】

いくつかの態様では、 R_1 は $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_8 \sim C_{16}$ 多環式シクロアルキル、または $C_5 \sim C_{10}$ アリールであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_8 \sim C_{16}$

50

多環式シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ アリールは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

【0106】

いくつかの態様では、 R_1 は $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{10}$ 二環式シクロアルキル、 $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式シクロアルキル、または $C_5 \sim C_{10}$ アリールであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{10}$ 二環式シクロアルキル、 $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式シクロアルキル、または $C_5 \sim C_{10}$ アリールは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

【0107】

いくつかの態様では、 R_1 は $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{10}$ 二環式シクロアルキル、または $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式シクロアルキルであり、ここで該 $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{10}$ 二環式シクロアルキル、または $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式シクロアルキルは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

【0108】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ 単環式シクロアルキルである。

【0109】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_9 \sim C_{10}$ 二環式シクロアルキルである。

【0110】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_9 \sim C_{10}$ 二環式飽和シクロアルキルである。

【0111】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_9 \sim C_{10}$ 二環式部分飽和シクロアルキルである。

【0112】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式シクロアルキルである。

【0113】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式飽和シクロアルキルである。

【0114】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_{12} \sim C_{16}$ 三環式部分不飽和シクロアルキルである。

【0115】

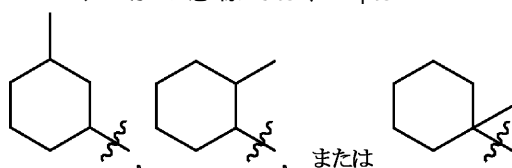
いくつかの態様では、 R_1 はシクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルであり、ここで該シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

【0116】

いくつかの態様では、 R_1 はシクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである。

【0117】

いくつかの態様では、 R_1 は



である。

【0118】

10

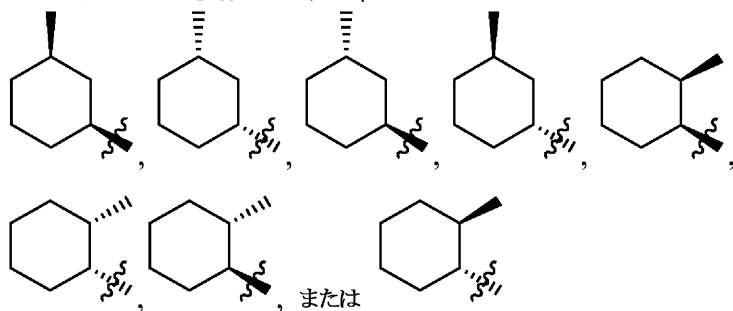
20

30

40

50

いくつかの態様では、 R_1 は



である。

【0119】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換された $C_8 \sim C_{16}$ 多環式シクロアルキルである。

【0120】

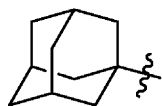
いくつかの態様では、 R_1 はアダマンチル、ノルボルニル、またはビシクロ[2.2.2]オクタニルであり、ここで該アダマンチル、ノルボルニル、またはビシクロ[2.2.2]オクタニルは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

【0121】

いくつかの態様では、 R_1 はアダマンチル、ノルボルニル、またはビシクロ[2.2.2]オクタニルである。

【0122】

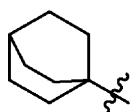
いくつかの態様では、 R_1 は



である。

【0123】

いくつかの態様では、 R_1 は



である。

【0124】

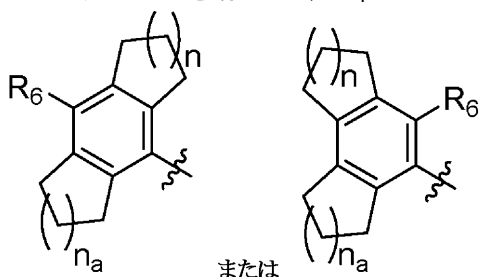
いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいヘキサヒドロインダセニルである。

【0125】

いくつかの態様では、 R_1 はヘキサヒドロインダセニルである。

【0126】

いくつかの態様では、 R_1 は



または

10

20

30

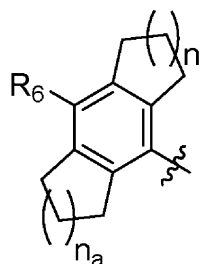
40

50

であり、式中、 n および n_a はそれぞれ独立して0、1、2、または3である。

【0127】

いくつかの態様では、 R_1 は

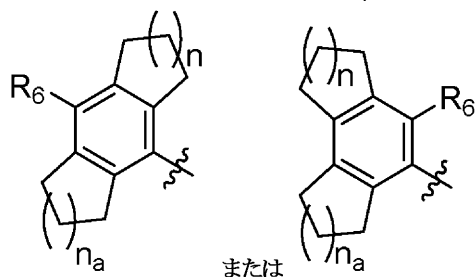


10

であり、式中、 n および n_a はそれぞれ独立して0、1、2、または3である。

【0128】

いくつかの態様では、 R_1 は

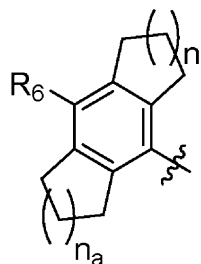


20

であり、式中、 n および n_a はそれぞれ独立して0、1、2、または3であり、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、オキソ、-OH、または $-CF_3$ である。

【0129】

いくつかの態様では、 R_1 は

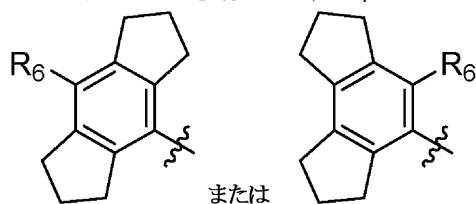


30

であり、式中、 n および n_a はそれぞれ独立して0、1、2、または3であり、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、オキソ、-OH、または $-CF_3$ である。

【0130】

いくつかの態様では、 R_1 は



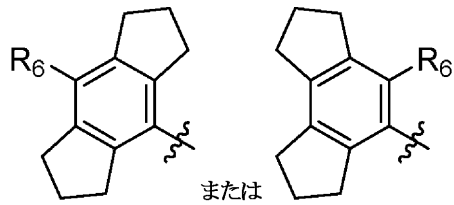
40

である。

【0131】

いくつかの態様では、 R_1 は

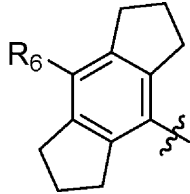
50



であり、式中、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、または $-CF_3$ である。

【0132】

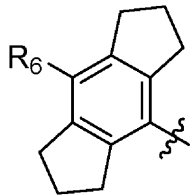
いくつかの態様では、 R_1 は



である。

【0133】

いくつかの態様では、 R_1 は



であり、式中、 R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、または $-CF_3$ である。

【0134】

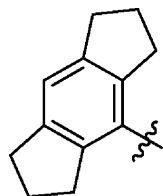
いくつかの態様では、 R_1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、オキソ、 $-OH$ 、および $-CF_3$ より独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換されていて、もよいヘキサヒドロインダセニルである。

【0135】

いくつかの態様では、 R_1 は非置換ヘキサヒドロインダセニルである。

【0136】

いくつかの態様では、 R_1 は



である。

【0137】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_5 \sim C_{10}$ アリールである。

【0138】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換された $C_5 \sim C_{10}$ アリールである。

【0139】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい $C_5 \sim C_6$ 単環式アリールである。

【0140】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換された $C_5 \sim C_6$ 単環式アリールである。

【0141】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいフェニルである。

【0142】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されたフェニルである。

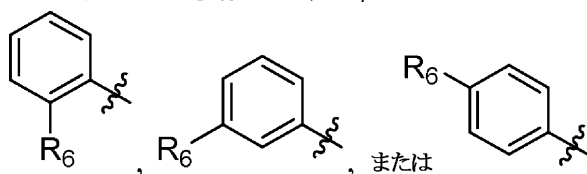
10

【0143】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個の R_6 で置換されたフェニルである。

【0144】

いくつかの態様では、 R_1 は



20

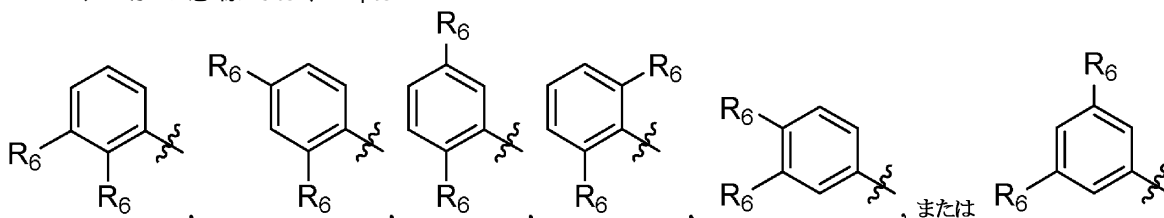
である。

【0145】

いくつかの態様では、 R_1 は、2個の R_6 で置換されたフェニルである。

【0146】

いくつかの態様では、 R_1 は



30

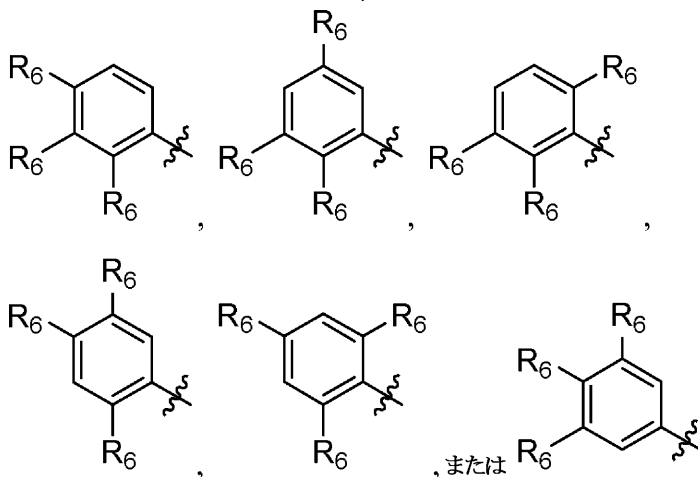
である。

【0147】

いくつかの態様では、 R_1 は、3個の R_6 で置換されたフェニルである。

【0148】

いくつかの態様では、 R_1 は



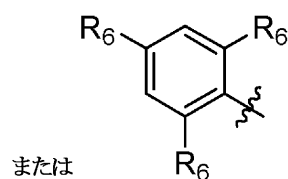
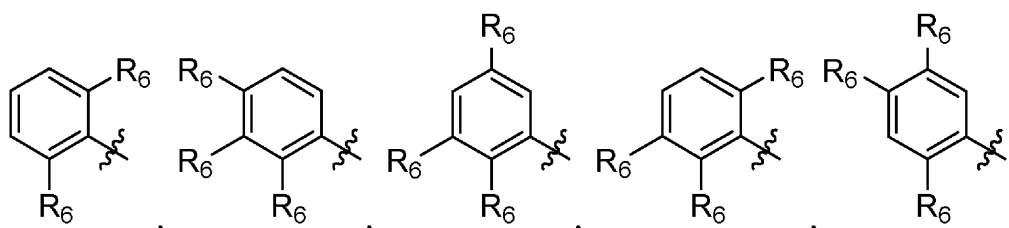
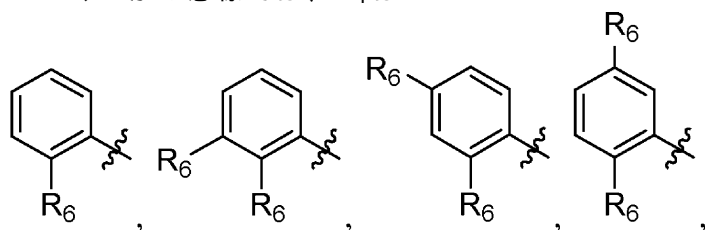
40

50

である。

【0149】

いくつかの態様では、 R_1 は



または

である。

【0150】

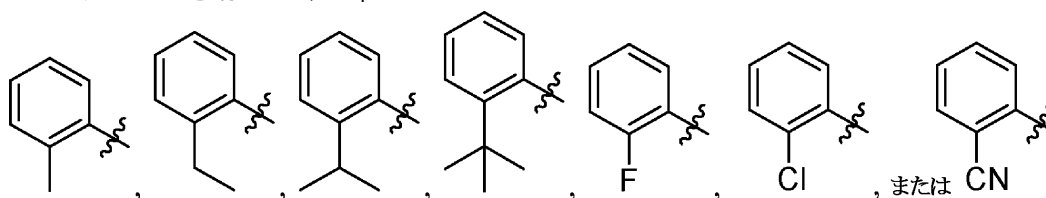
いくつかの態様では、 R_1 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、 $-CN$ 、および $-CF_3$ より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されたフェニルである。

【0151】

いくつかの態様では、 R_1 は、 Cl および F より独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0152】

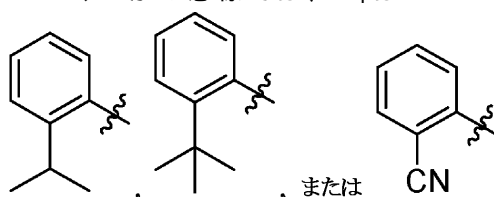
いくつかの態様では、 R_1 は



である。

【0153】

いくつかの態様では、 R_1 は



である。

【0154】

いくつかの態様では、 R_1 は

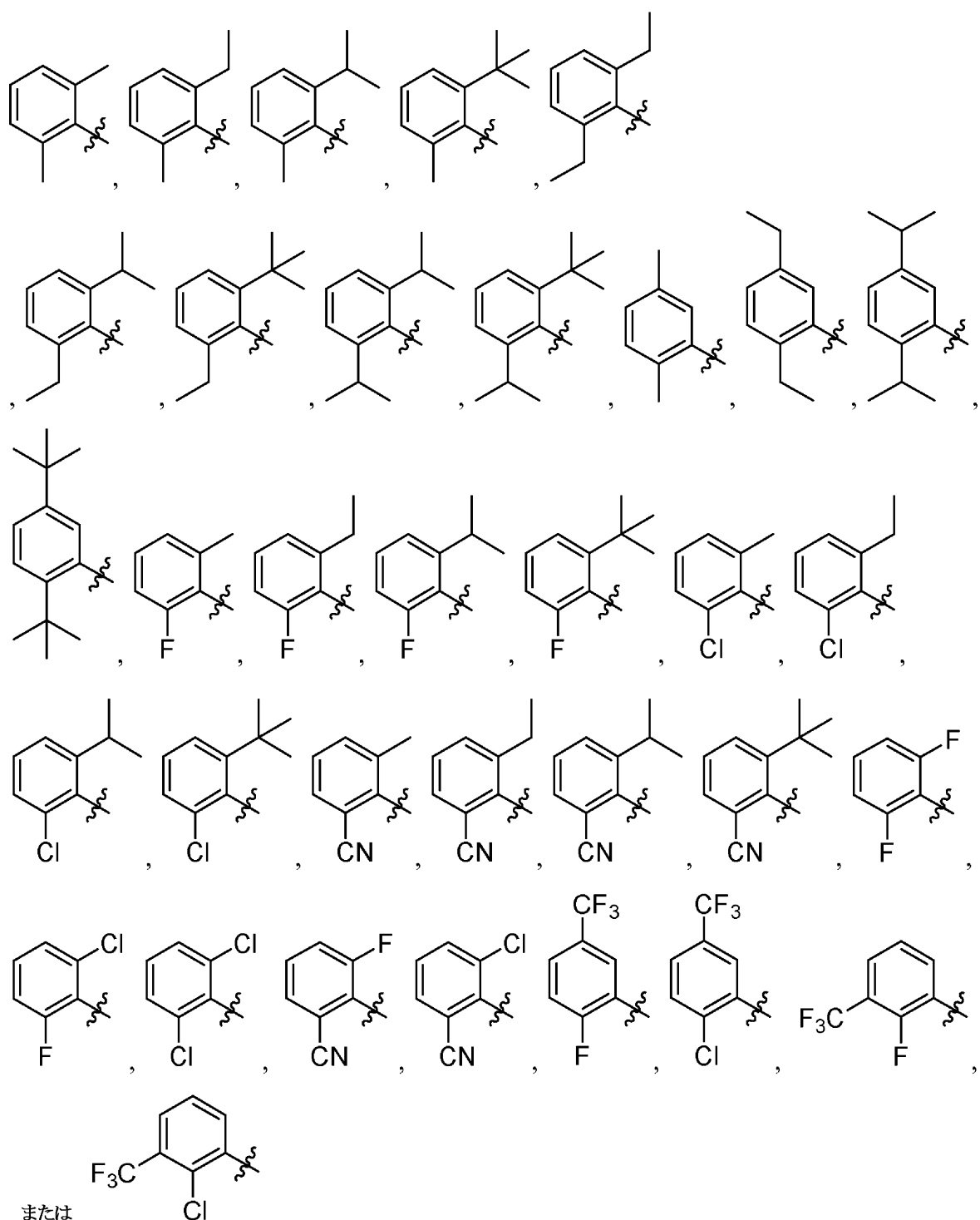
10

20

30

40

50

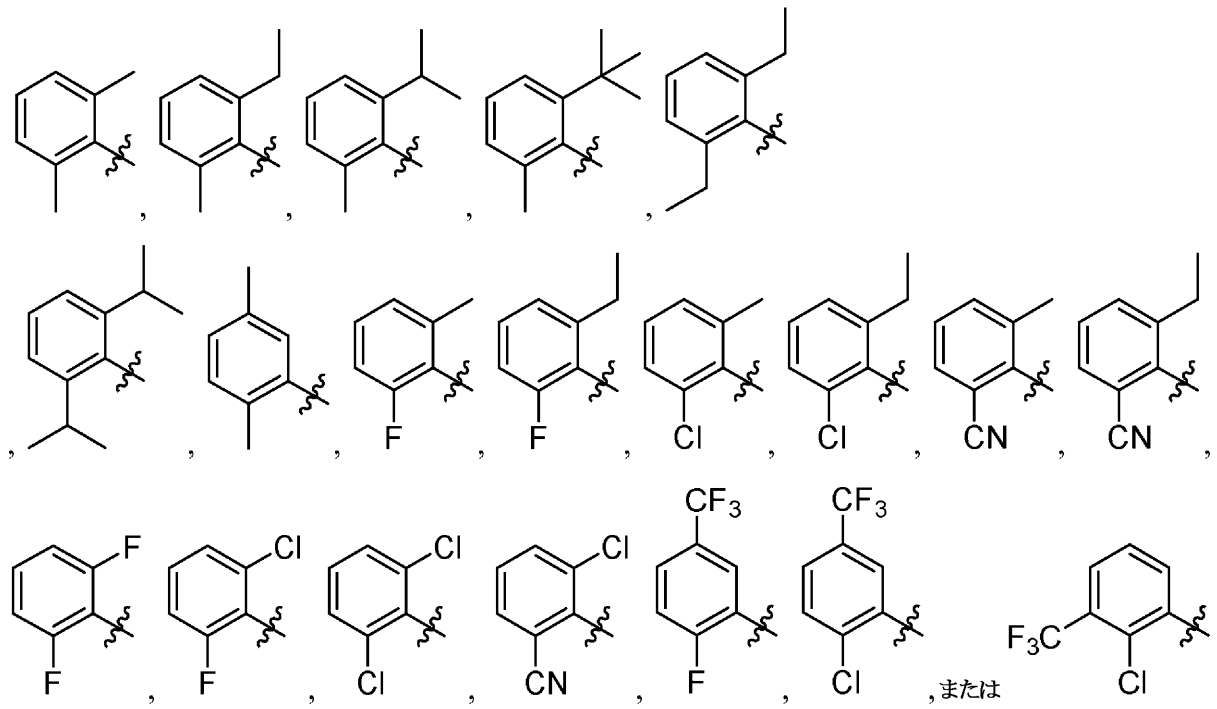


または

である。

【 0 1 5 5 】

いくつかの態様では、 R_1 は



10

20

である。

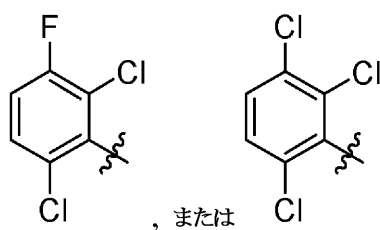
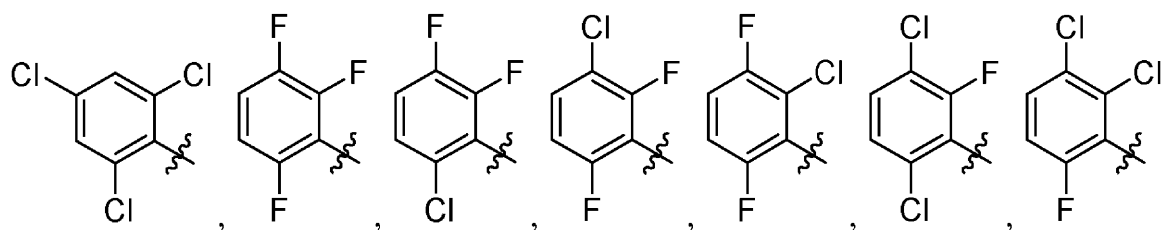
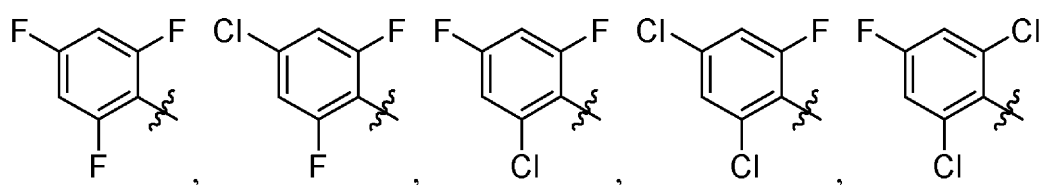
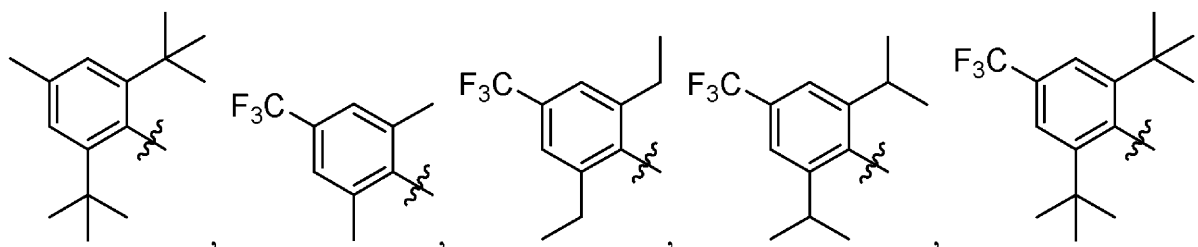
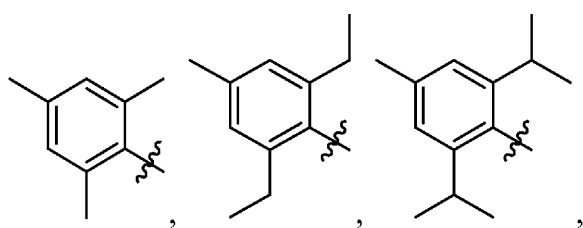
【 0 1 5 6 】

いくつかの態様では、R₁は

30

40

50

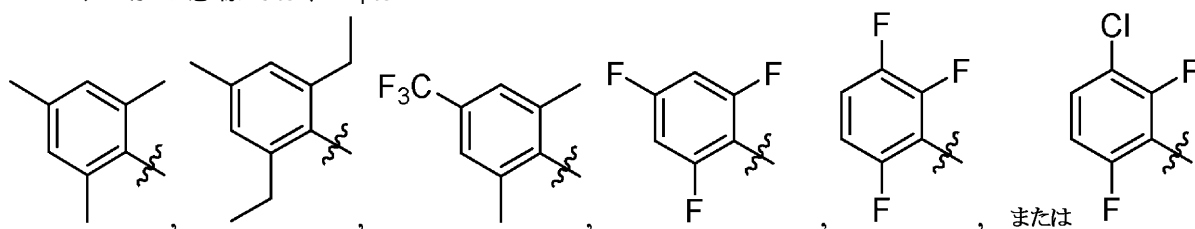


、または

である。

【 0 1 5 7 】

いくつかの態様では、 R_1 は



、または

である。

【 0 1 5 8 】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいナフタレニルである。

【 0 1 5 9 】

いくつかの態様では、 R_1 は非置換ナフタレニルである。

【 0 1 6 0 】

10

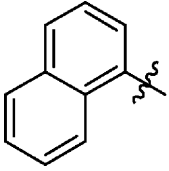
20

30

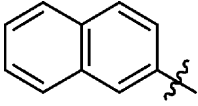
40

50

いくつかの態様では、 R_1 は



である。いくつかの態様では、 R_1 は



10

である。

【0161】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい8～12員ヘテロシクロアルキルである。

【0162】

いくつかの態様では、 R_1 はベンゾフラニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、ここで該ベンゾフラニルまたはジヒドロベンゾフラニルは1個または複数の R_6 で置換されていてもよい。

20

【0163】

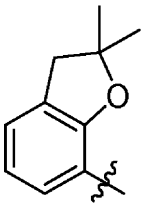
いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいベンゾフラニルである。

【0164】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいジヒドロベンゾフラニルである。

【0165】

いくつかの態様では、 R_1 は

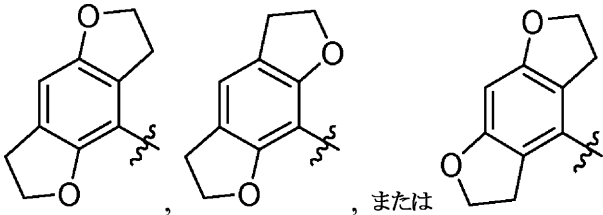


30

である。

【0166】

いくつかの態様では、 R_1 は



40

である。

【0167】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールである。

【0168】

50

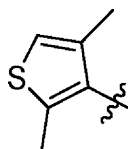
いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されていてもよいチオフェニルである。

【0169】

いくつかの態様では、 R_1 は、1個または複数の R_6 で置換されたチオフェニルである。

【0170】

いくつかの態様では、 R_1 は



10

である。

【0171】

いくつかの態様では、 R_3 はHである。

【0172】

いくつかの態様では、 R_3 はHではない。

【0173】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の R_7 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0174】

いくつかの態様では、 R_3 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

20

【0175】

いくつかの態様では、 R_3 はメチルである。

【0176】

いくつかの態様では、 R_3 はエチルである。

【0177】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の R_7 で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0178】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の R_7 で置換されたメチルである。

【0179】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されたメチルであり、ここで該 $C_1 \sim C_6$ アルコキシは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換されていてもよい。

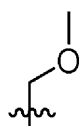
30

【0180】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のメトキシで置換されたメチルである。

【0181】

いくつかの態様では、 R_3 は



40

である。

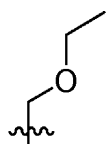
【0182】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のエトキシで置換されたメチルである。

【0183】

いくつかの態様では、 R_3 は

50



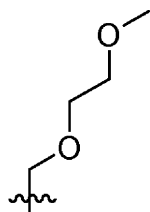
である。

【 0 1 8 4 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のエトキシで置換されたメチルであり、ここで該エトキシは1個または複数のメトキシで置換されている。

【 0 1 8 5 】

いくつかの態様では、 R_3 は



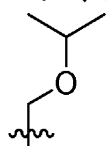
である。

【 0 1 8 6 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のプロポキシ(例えば*i*-プロポキシ)で置換されたメチルである。

【 0 1 8 7 】

いくつかの態様では、 R_3 は



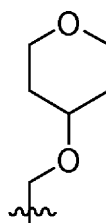
である。

【 0 1 8 8 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の-O-(5～7員ヘテロシクロアルキル)で置換されたメチルである。

【 0 1 8 9 】

いくつかの態様では、 R_3 は



である。

【 0 1 9 0 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の $C_5 \sim C_{10}$ アリールを有するメチルであり、ここで該 $C_5 \sim C_{10}$ アリールは1個または複数の5～10員ヘテロアリールまたは-CNで置換されていてもよい。

【 0 1 9 1 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のフェニルを有するメチルであり、ここで該フェニルは1個または複数の5～10員ヘテロアリールまたは-CNで置換されていてもよい

10

20

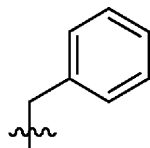
30

40

50

。

【0192】

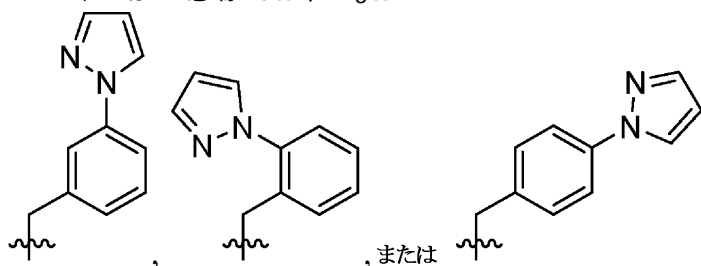
いくつかの態様では、 R_3 は

である。

【0193】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のフェニルを有するメチルであり、ここで該フェニルは1個または複数の5～10員ヘテロアリール(例えばピラゾリル)で置換されていてもよい。

【0194】

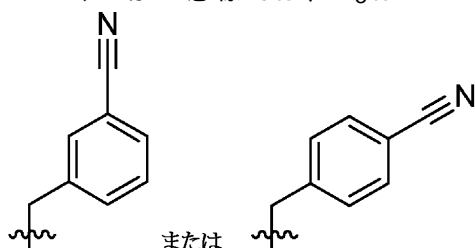
いくつかの態様では、 R_3 は

である。

【0195】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のフェニルを有するメチルであり、ここで該フェニルは1個または複数の-CNで置換されていてもよい。

【0196】

いくつかの態様では、 R_3 は

である。

【0197】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の5～10員ヘテロアリールで置換されたメチルであり、ここで該5～10員ヘテロアリールは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、-CN、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよい。

【0198】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルで置換されたメチルであり、ここで該ピリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、-CN、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよい。

【0199】

10

20

30

40

50

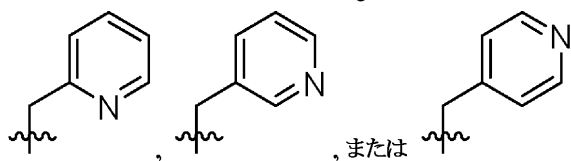
いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピリジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピリジニルは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよい。

【0200】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピリジニルで置換されたメチルである。

【0201】

いくつかの態様では、 R_3 は



10

である。

【0202】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピラゾリルで置換されたメチルであり、ここで該ピラゾリルは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよい。

【0203】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピラゾリルで置換されたメチルであり、ここで該ピラゾリルは1個または複数のメチル、メトキシ、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよい。

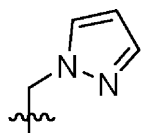
20

【0204】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピラゾリルで置換されたメチルである。

【0205】

いくつかの態様では、 R_3 は



30

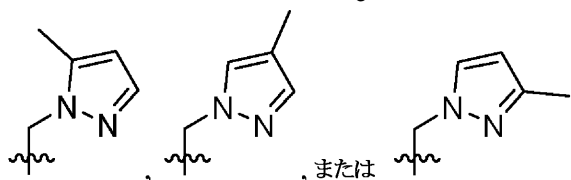
である。

【0206】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピラゾリルで置換されたメチルであり、ここで該ピラゾリルは1個または複数のメチル、メトキシ、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、または $-CF_3$ で置換されている。

【0207】

いくつかの態様では、 R_3 は



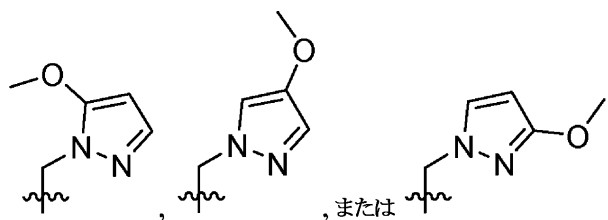
40

である。

【0208】

いくつかの態様では、 R_3 は

50



である。

【 0 2 0 9 】

いくつかの態様では、 R_3 は



である。

【 0 2 1 0 】

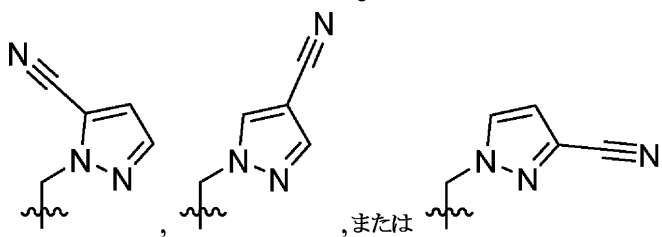
いくつかの態様では、 R_3 は



である。

【 0 2 1 1 】

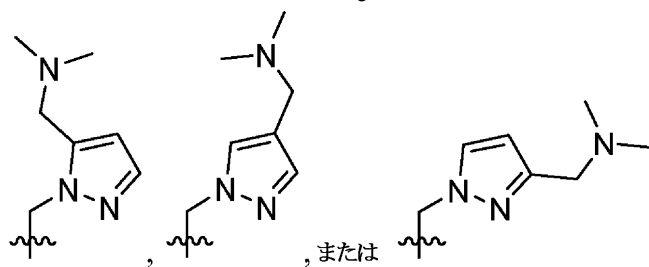
いくつかの態様では、 R_3 は



である。

【 0 2 1 2 】

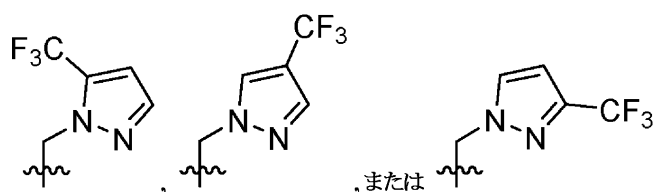
いくつかの態様では、 R_3 は



である。

【 0 2 1 3 】

いくつかの態様では、 R_3 は



である。

【 0 2 1 4 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のイミダゾリルで置換されたメチルであり、ここで該イミダゾリルは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 3}-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-\text{CF}_3$ で置換されていてもよい。

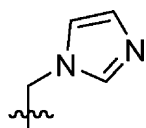
10

【 0 2 1 5 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のイミダゾリルで置換されたメチルである。

【 0 2 1 6 】

いくつかの態様では、 R_3 は



20

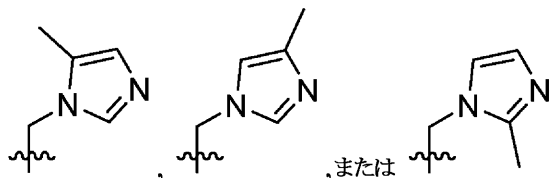
である。

【 0 2 1 7 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のイミダゾリルで置換されたメチルであり、ここで該イミダゾリルは1個または複数のメチルまたは $-\text{CN}$ で置換されている。

【 0 2 1 8 】

いくつかの態様では、 R_3 は

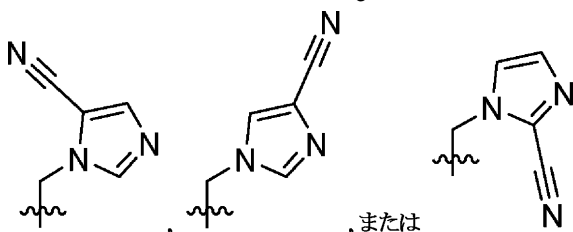


30

である。

【 0 2 1 9 】

いくつかの態様では、 R_3 は



40

である。

【 0 2 2 0 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピリダジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピリダジニルは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 3}-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-\text{CF}_3$ で置換されていてもよい。

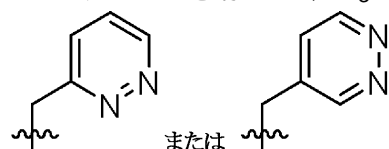
【 0 2 2 1 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピリダジニルで置換されたメチルである。

【 0 2 2 2 】

50

いくつかの態様では、 R_3 は



である。

【0223】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピリミジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピリミジニルは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 3}-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-\text{CF}_3$ で置換されていてもよい。

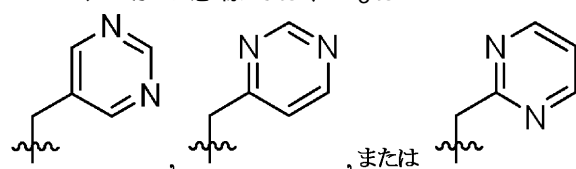
10

【0224】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピリミジニルで置換されたメチルである。

【0225】

いくつかの態様では、 R_3 は



20

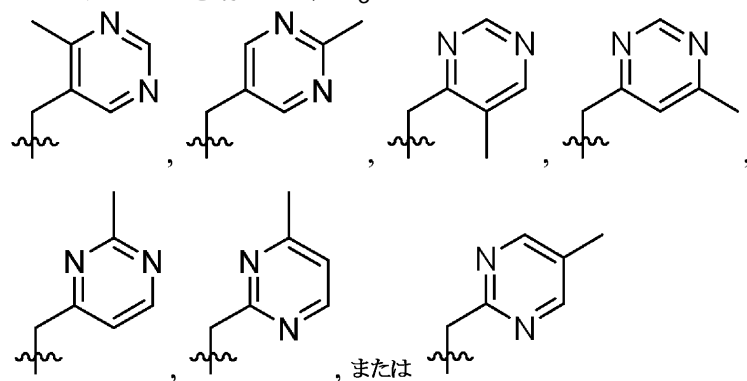
である。

【0226】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピリミジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピリミジニルは1個または複数のメチルまたは $-\text{CN}$ で置換されている。

【0227】

いくつかの態様では、 R_3 は



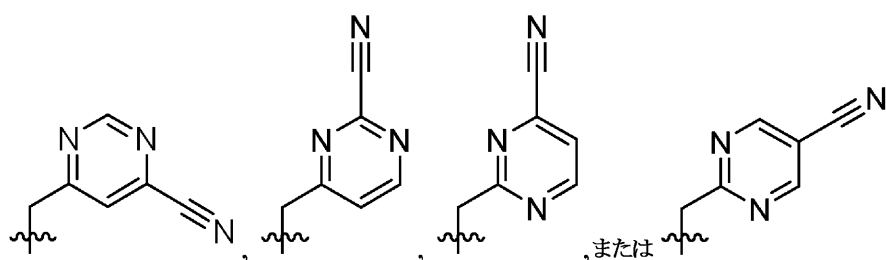
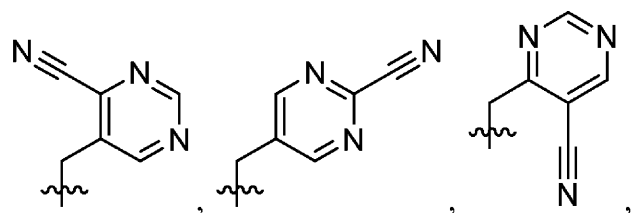
30

である。

【0228】

いくつかの態様では、 R_3 は

40



10

である。

【 0 2 2 9 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピラジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピラジニルは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよい。

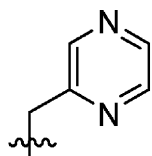
【 0 2 3 0 】

20

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピラジニルで置換されたメチルである。

【 0 2 3 1 】

いくつかの態様では、 R_3 は



である。

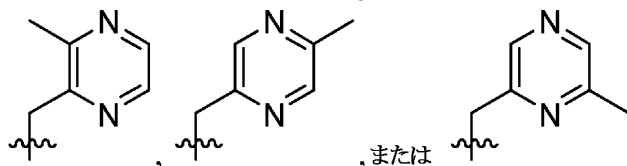
【 0 2 3 2 】

30

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のピラジニルで置換されたメチルであり、ここで該ピラジニルは1個または複数のメチルまたは $-CN$ で置換されている。

【 0 2 3 3 】

いくつかの態様では、 R_3 は

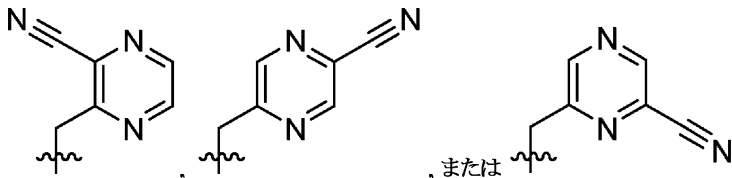


40

である。

【 0 2 3 4 】

いくつかの態様では、 R_3 は



である。

50

【 0 2 3 5 】

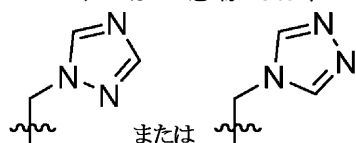
いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のトリアゾリルで置換されたメチルであり、ここで該トリアゾリルは1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、または $-CF_3$ で置換されていてもよい。

【 0 2 3 6 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のトリアゾリルで置換されたメチルである。

【 0 2 3 7 】

いくつかの態様では、 R_3 は



10

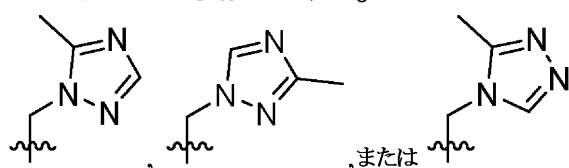
である。

【 0 2 3 8 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のトリアゾリルで置換されたメチルであり、ここで該トリアゾリルは1個または複数のメチルまたは $-CN$ で置換されている。

【 0 2 3 9 】

いくつかの態様では、 R_3 は

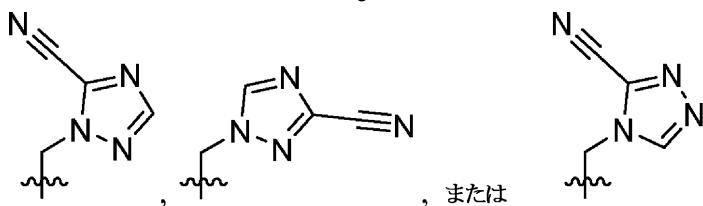


20

である。

【 0 2 4 0 】

いくつかの態様では、 R_3 は



30

である。

【 0 2 4 1 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の R_7 で置換されたエチルである。

【 0 2 4 2 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数の $C_5 \sim C_{10}$ アリアルで置換されたエチルである。

40

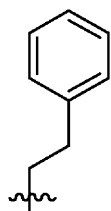
【 0 2 4 3 】

いくつかの態様では、 R_3 は、1個または複数のフェニルで置換されたエチルである。

【 0 2 4 4 】

いくつかの態様では、 R_3 は

50



である。

【 0 2 4 5 】

いくつかの態様では、 R_4 はHである。

【 0 2 4 6 】

いくつかの態様では、 R_4 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_0 \sim 3-(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、または $-(CH_2)_0 \sim 3-C_5 \sim C_6$ アリールである。

【 0 2 4 7 】

いくつかの態様では、 R_4 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 2 4 8 】

いくつかの態様では、 R_4 はメチル、エチル、プロピル、ブチルである。

【 0 2 4 9 】

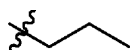
いくつかの態様では、 R_4 はメチルである。

【 0 2 5 0 】

いくつかの態様では、 R_4 はエチルである。

【 0 2 5 1 】

いくつかの態様では、 R_4 はプロピルである。いくつかの態様では、 R_4 は



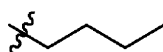
である。いくつかの態様では、 R_4 は



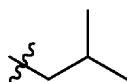
である。

【 0 2 5 2 】

いくつかの態様では、 R_4 はブチルである。いくつかの態様では、 R_4 は



である。いくつかの態様では、 R_4 は



である。いくつかの態様では、 R_4 は



である。

【 0 2 5 3 】

いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_0 \sim 3-(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)である。

【 0 2 5 4 】

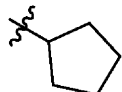
いくつかの態様では、 R_4 は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの態様では、 R_4 は



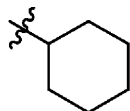
である。いくつかの態様では、 R_4 は



である。いくつかの態様では、 R_4 は



である。いくつかの態様では、 R_4 は



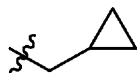
である。

【0255】

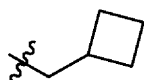
いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_{1 \sim 3}-(C_3 \sim C_6 \text{シクロアルキル})$ である。いくつかの態様では、 R_4 は $-CH_2-(C_3 \sim C_6 \text{シクロアルキル})$ である。いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_2-(C_3 \sim C_6 \text{シクロアルキル})$ である。いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_3-(C_3 \sim C_6 \text{シクロアルキル})$ である。

【0256】

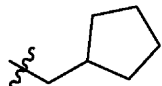
いくつかの態様では、 R_4 は



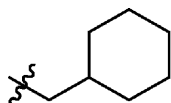
である。いくつかの態様では、 R_4 は



である。いくつかの態様では、 R_4 は



である。いくつかの態様では、 R_4 は



である。

【0257】

いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_{0 \sim 3}-C_5 \sim C_6 \text{アリール}$ である。

【0258】

いくつかの態様では、 R_4 は $C_5 \sim C_6 \text{アリール}$ である。いくつかの態様では、 R_4 は

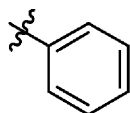
10

20

30

40

50



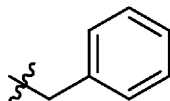
である。

【0259】

いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_{1-3}-C_5 \sim C_6$ アリールである。いくつかの態様では、 R_4 は $-CH_2-C_5 \sim C_6$ アリールである。いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_2-C_5 \sim C_6$ アリールである。いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_3-C_5 \sim C_6$ アリールである。

【0260】

いくつかの態様では、 R_4 は $-(CH_2)_{1-3}$ -フェニルである。いくつかの態様では、 R_4 は



である。

【0261】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【0262】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はメチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はエチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はプロピルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はブチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はペンチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はヘキシルである。

【0263】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はエテニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はプロベニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はブテニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はペンテニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はヘキセニルである。

【0264】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はメトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はエトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はプロポキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はブトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はペントキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はヘキソキシである。

【0265】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はシクロプロピルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はシクロブチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はシクロペンチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はシクロヘキシルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はシクロヘプチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はシクロオクチルである。

【0266】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はハロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。

【0267】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はハロである。いくつかの態様では、少なく

10

20

30

40

50

とも1個の R_6 はF、Cl、またはBrである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はFまたはClである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はFである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はClである。

【0268】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 はオキソである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は-OHである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は-CNである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は-NH₂である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は-NH(C₁~C₆アルキル)である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は-N(C₁~C₆アルキル)₂である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は-CH₂Fである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は-CHF₂である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_6 は-CF₃である。

10

【0269】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は-OR₈である。

【0270】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいC₁~C₆アルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいメトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいエトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいプロポキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいブトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいペントキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいヘキソキシである。

20

【0271】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-(5~7員ヘテロシクロアルキル)である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-ピロリジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-テトラヒドロフラニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-ピラゾリジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-イミダゾリジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-オキサゾリジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-イソオキサゾリジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-ジオキサニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-ピペリジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-テトラヒドロピラニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-ピペラジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-モルホリニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-ジオキサニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-トリアジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-トリオキサニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-アゼパニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい-O-ジアゼパニルである。

30

40

【0272】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_7 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていても

50

よいC₅～C₁₀アリールである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいフェニルである。

【0273】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールである。

【0274】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールである。

【0275】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよい5員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいピロリルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいピラゾリルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいイミダゾリルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいトリアゾリルである。

10

【0276】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよい6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいピリジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいジアジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいピリダジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいピリミジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいピラジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個または複数のR_{7S}で置換されていてもよいトリアジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇は、1個のR_{7S}で置換されていてもよいテトラジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR₇はペンタジニルである。

20

【0277】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、または5～10員ヘテロアリールである。

30

【0278】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はC₁～C₆アルキルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はメチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はエチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はプロピルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はブチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はペンチルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はヘキシルである。

【0279】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はC₁～C₆アルコキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はメトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はエトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はプロポキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はブトキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はペントキシである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はヘキソキシである。

40

【0280】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}は5～10員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}は5～6員ヘテロアリールである。

【0281】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}は5員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR_{7S}はピロリルである。いくつかの態様では、少なくとも1個のR

50

R_{7S} はピラゾリルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はイミダゾリルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はトリアゾリルである。

【0282】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は6員ヘテロアリアルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はピリジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はジアジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はピリダジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はピリミジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はピラジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はトリアジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はテトラジニルである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はペンタジニルである。

10

【0283】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はハロ、-OH、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。

【0284】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はハロである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はF、Cl、またはBrである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はFまたはClである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はFである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} はClである。

【0285】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は-OHである。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は-CNである。

20

【0286】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、または $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6アルキル)_2$ である。

【0287】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-NH_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{1-3}-NH_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-CH_2-NH_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_2-NH_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_3-NH_2$ である。

30

【0288】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6アルキル)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-NH(C_1-C_6アルキル)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-NH(CH_3)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{1-3}-NH(C_1-C_6アルキル)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{1-3}-NH(CH_3)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-CH_2-NH(C_1-C_6アルキル)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-CH_2-NH(CH_3)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_2-NH(C_1-C_6アルキル)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_2-NH(CH_3)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_3-NH(C_1-C_6アルキル)$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_3-NH(CH_3)$ である。

40

【0289】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6アルキル)_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $N(CH_3)_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{1-3}-N(C_1-C_6アルキル)_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_{1-3}-N(CH_3)_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-CH_2-N(C_1-C_6アルキル)_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-CH_2-N(CH_3)_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_2-N(C_1-C_6アルキル)_2$ で

50

ある。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_3-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ である。

【0290】

いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-CH_2F$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-CHF_2$ である。いくつかの態様では、少なくとも1個の R_{7S} は $-CF_3$ である。

【0291】

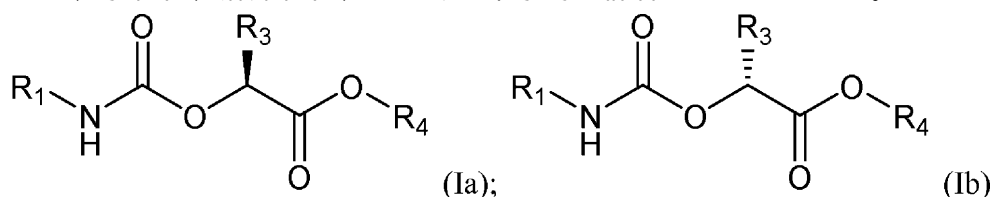
いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいメチルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいエチルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいプロピルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいブチルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいペンチルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいヘキシルである。

【0292】

いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよい5～7員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいピロリジニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいテトラヒドロフラニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいピラゾリジニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいイミダゾリジニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいオキサゾリジニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいイソオキサゾリジニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいジオキサニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいペリジニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいテトラヒドロピラニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいペラジニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいモルホリニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいジオキサニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいトリアジニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいトリオキサニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいアゼパニルである。いくつかの態様では、 R_8 は、1個または複数の R_{7S} で置換されていてもよいジアゼパニルである。

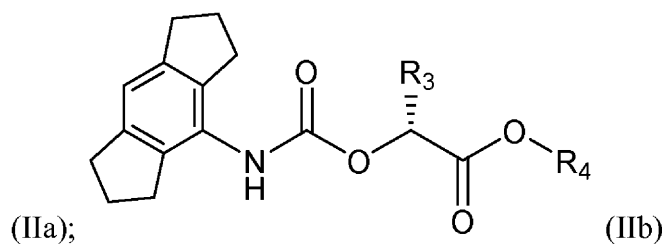
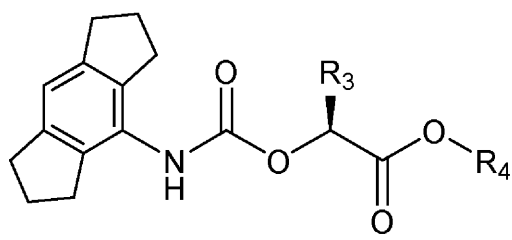
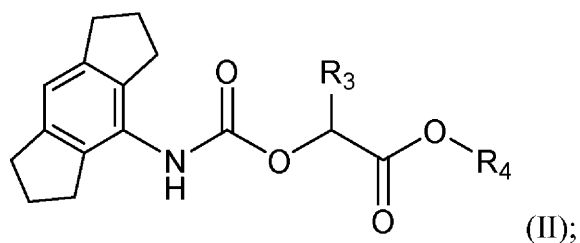
【0293】

いくつかの態様では、本化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)の化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。



【0294】

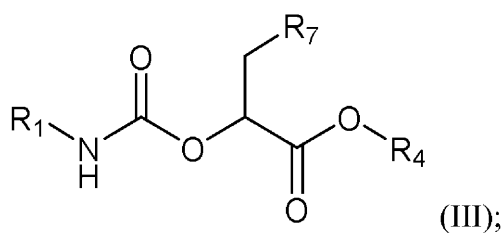
いくつかの態様では、本化合物は、式(II)、(IIa)、および(IIb)のうちいずれか1つの化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。



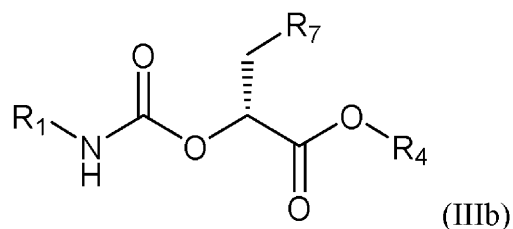
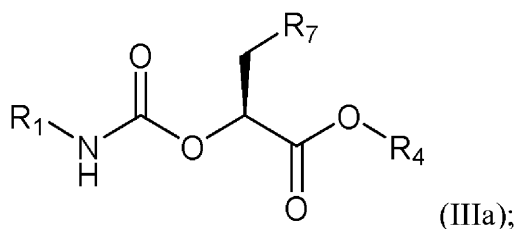
10

【 0 2 9 5 】

いくつかの態様では、本化合物は、式(III)、(IIIa)、および(IIIb)のうちいずれか1つの化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。



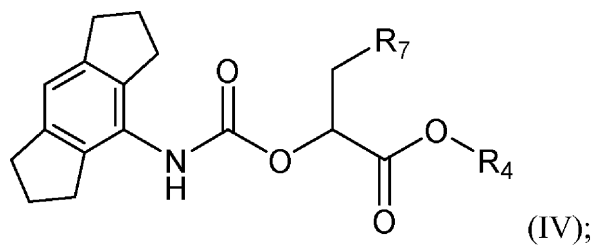
20



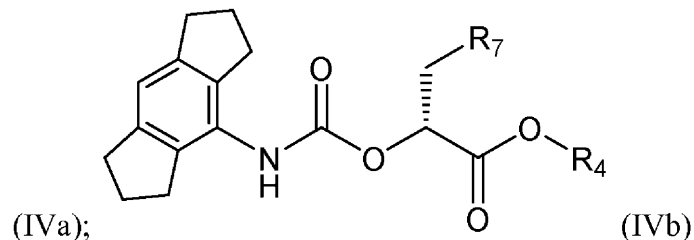
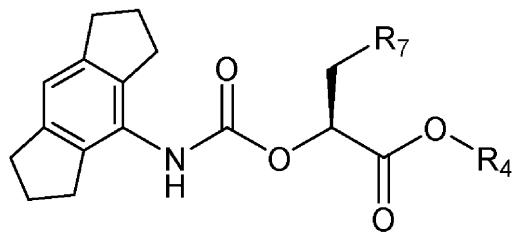
30

【 0 2 9 6 】

いくつかの態様では、本化合物は、式(IV)、(IVa)、および(IVb)のうちいずれか1つの化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。



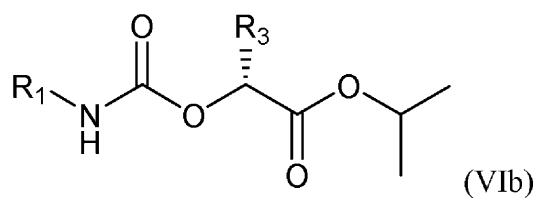
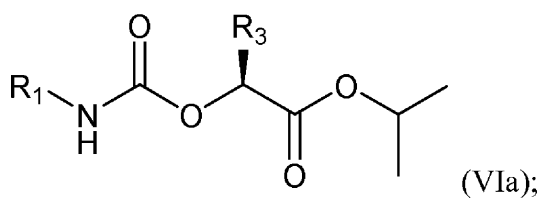
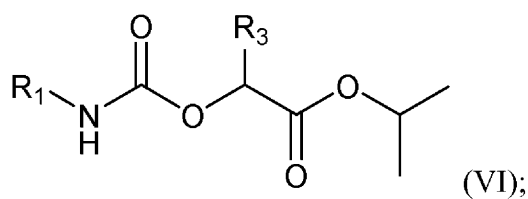
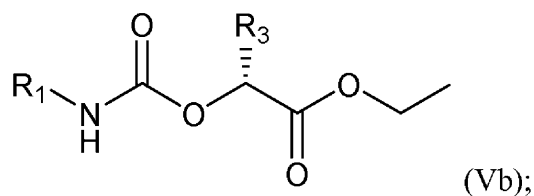
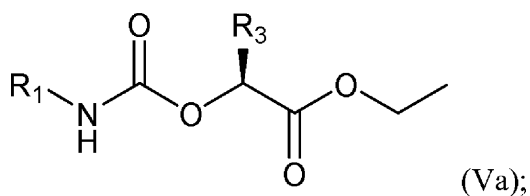
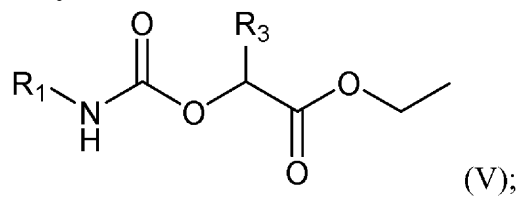
40



50

【 0 2 9 7 】

いくつかの態様では、本化合物は、式(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、および(VIb)のうちいずれか1つの化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。



【 0 2 9 8 】

いくつかの態様では、本化合物は、式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)、および(VIIIb)のうちいずれか1つの化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。

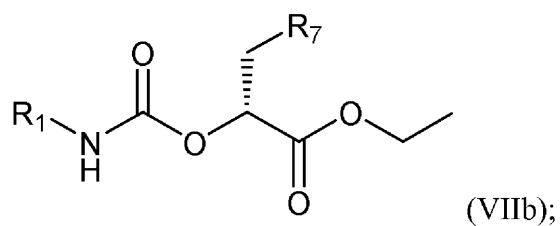
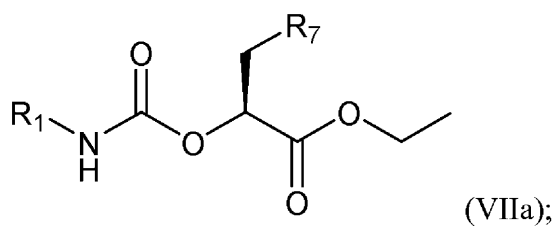
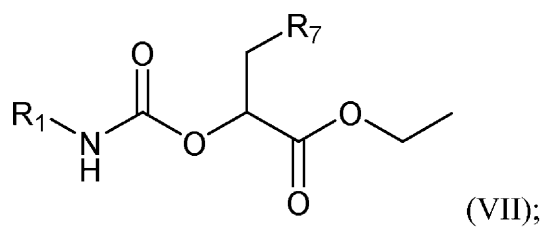
10

20

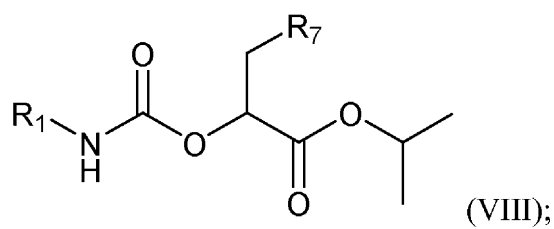
30

40

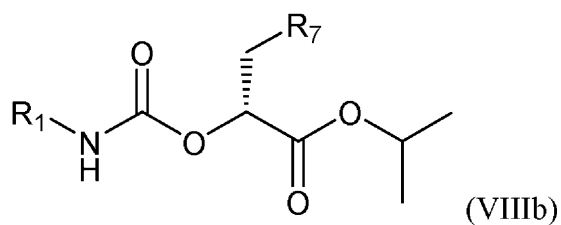
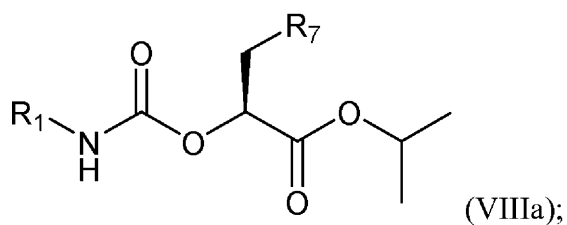
50



10



20



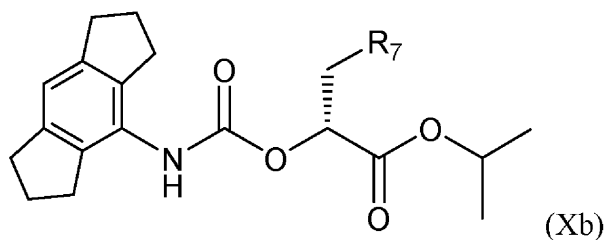
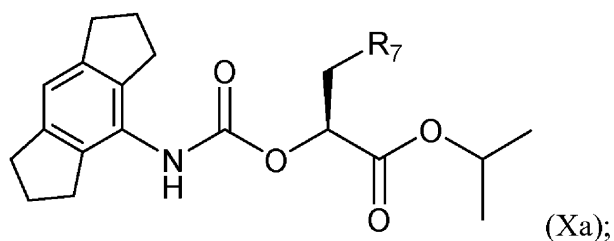
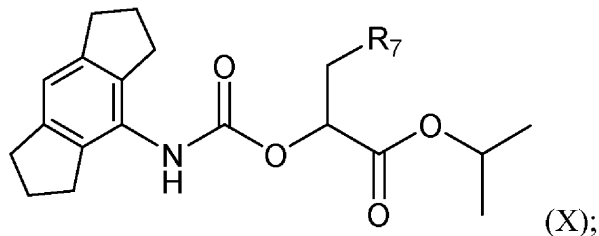
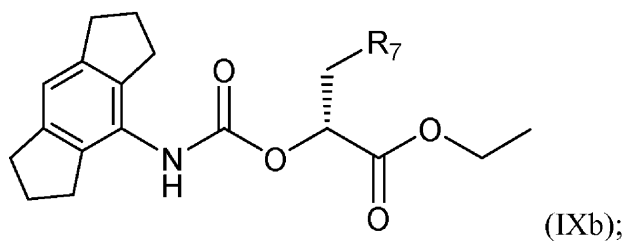
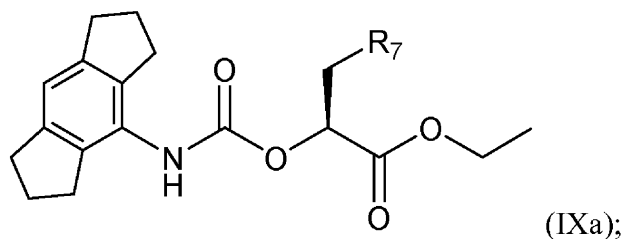
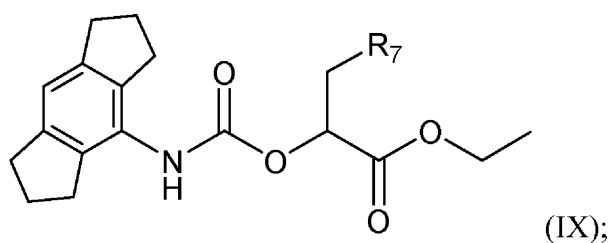
【 0 2 9 9 】

いくつかの態様では、本化合物は、式(IX)、(IXa)、(IXb)、(X)、(Xa)、および(Xb)のうちいずれか1つの化合物、またはそのプロドラッグ、水和物、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。

30

40

50



【 0 3 0 0 】

式(I) ~ (X)、(Ia) ~ (Xa)、および(Ib) ~ (Xb)のうちいずれか1つの化合物について、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 、および R_8 をそれぞれ本明細書に記載の基より適宜選択することができ、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 、および R_8 のうちいずれかについて本明細書に記載の任意の基を R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 、および R_8 の残りのうち1つまたは複数について本明細書に記載の任意の基と適宜組み合わせることができることが理解されよう。

【 0 3 0 1 】

いくつかの態様では、本化合物は、表1に記載の化合物ならびにそのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩より選択される。

【 0 3 0 2 】

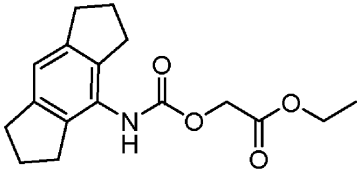
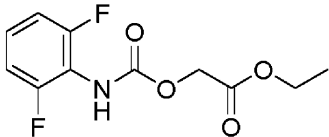
いくつかの態様では、本化合物は、表1に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩より選択される。

【 0 3 0 3 】

いくつかの態様では、本化合物は、表1に記載の化合物より選択される。

【 0 3 0 4 】

【表 1】

化合物番号	構造	名称
1		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
2		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
3		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
4		エチル 2-[(ナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
5		エチル 2-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート
6		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパノエート
7		エチル 2-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ]アセテート
8		エチル 2-[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
9		エチル 2-[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート
10		エチル 2-([2-(クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート

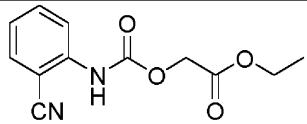
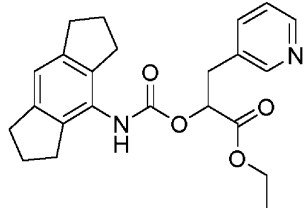
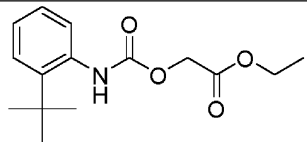
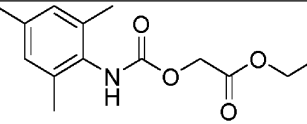
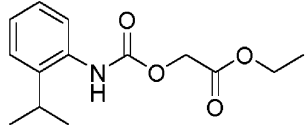
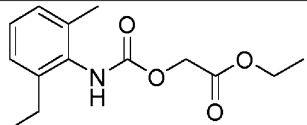
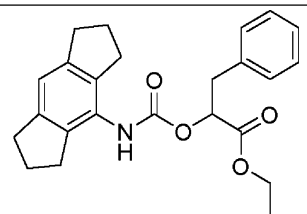
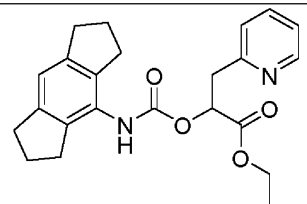
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
11		エチル 2-[(2-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
12		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート
13		エチル 2-[(2-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート
14		エチル 2-((メチルカルバモイル)オキシ)アセテート
15		エチル 2-(((2-イソプロピルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
16		エチル 2-(((2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート
17		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-フェニルプロパノエート
18		エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

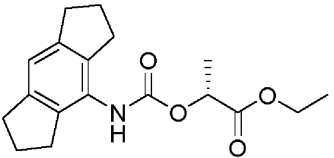
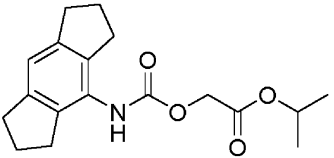
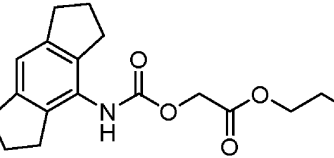
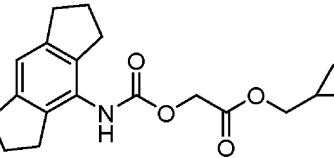
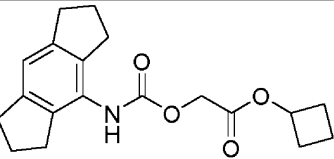
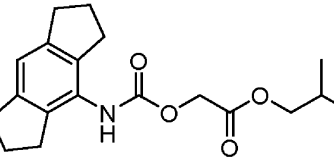
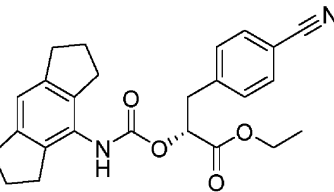
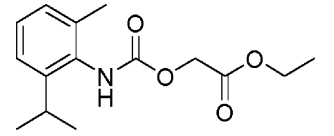
10

20

30

40

50

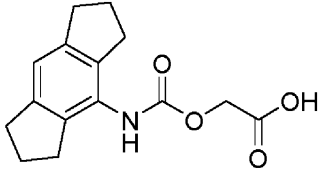
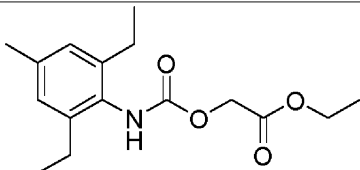
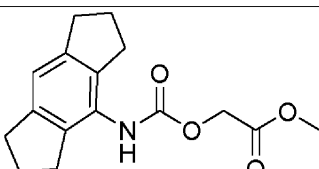
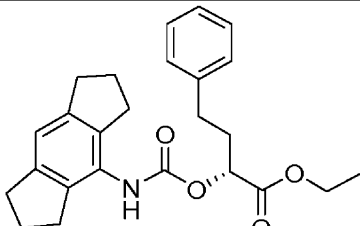
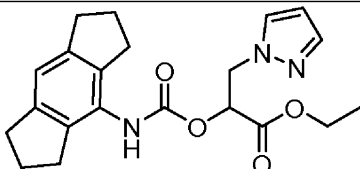
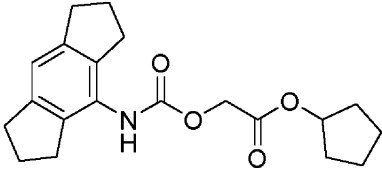
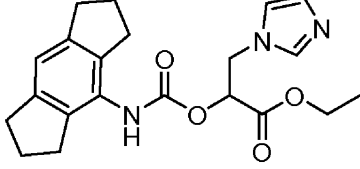
化合物番号	構造	名称
19		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
20		プロパン-2-イル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
21		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
22		シクロプロピルメチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
23		シクロブチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
24		2-メチルプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
25		エチル 3-(4-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
26		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
27		2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ酢酸
28		エチル 2-[(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシアセテート
29		メチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシアセテート
30		エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-4-フェニルブタノエート
31		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
32		シクロペンチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシアセテート
33		エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
34		エチル 2-([(2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
35		エチル 2-([(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
36		エチル 2-([(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
37		エチル 2-([(2,5-ジメチルフェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート
38		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
39		シクロプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)アセテート
40		2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
41		エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
42		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
43		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル] プロパノエート
44		エチル 2-([(2,6-ジフルオロフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
45		エチル 2-[(フェニルカルバモイル]オキシ] -3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
46		エチル 2-([(2-エチル-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
47		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
48		エチル 2-([(2,6-ジエチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
49		エチル 2-([(2-フルオロ-6-メチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
50		エチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
51		エチル 2-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
52		エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
53		エチル 2-[(シクロヘキシルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
54		エチル 2-[(シクロペンチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
55		エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
56		エチル 2-[(シクロヘプチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
57		エチル 2-[(2-シアノ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
58		エチル 2-([(2-シアノ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
59		エチル 2-([(2-クロロ-6-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
60		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
61		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
62		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート
63		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
64		ベンジル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
65		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

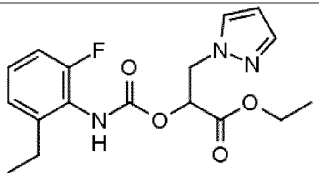
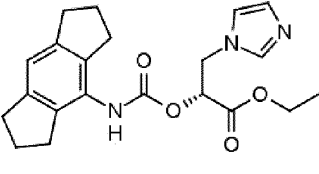
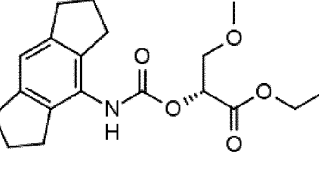
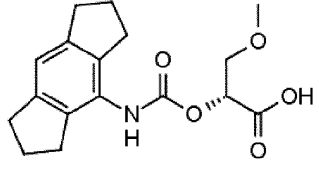
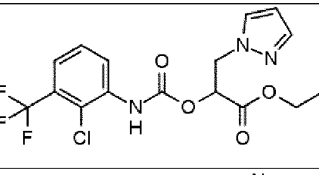
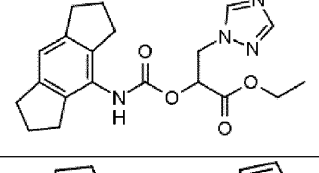
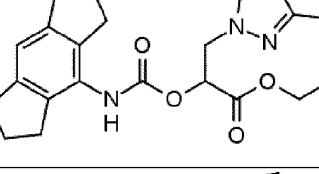
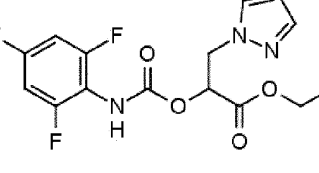
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
66		エチル 2-([(2-エチル-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
67		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート
68		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパノエート
69		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパン酸
70		エチル 2-([(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
71		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
72		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
73		エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(2,4,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
74		エチル 2-([(2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
75		エチル 2-([(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
76		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
77		ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート
78		エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
79		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸
80		エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
81		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
82		(2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン -4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパン酸
83		エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
84		エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ) -3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) プロパノエート
85		エチル 2-([(2-クロロ-6-エチルフェニル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
86		エチル 2-([(2-メチルナフタレン-1-イル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート
87		エチル 2-([(2-メチルシクロヘキシル) カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
88		エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
89		エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
90		エチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
91		エチル 2-([2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
92		エチル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
93		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
94		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
95		エチル (2R)-3-エトキシ-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
96		エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
97		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート
98		(2R)-3-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパン酸塩酸塩
99		エチル 2-[[(2,4-ジメチルチオフエン-3-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
100		エチル 2-[[(4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0 ^{3,7}]ドデカ-1,3(7),8-トリエン-2-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

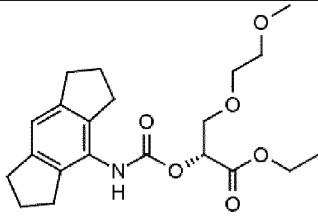
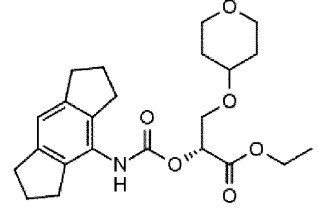
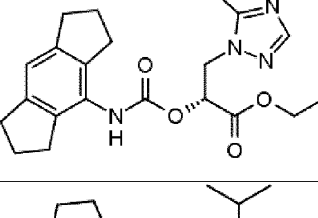
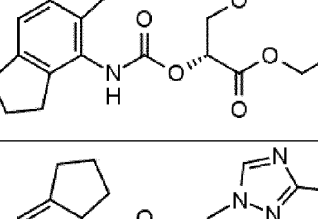
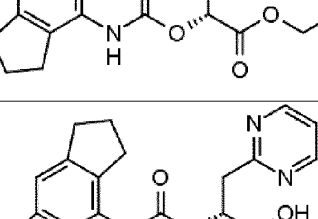
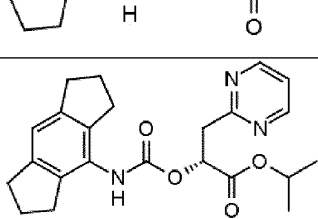

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
101		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート
102		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート
103		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
104		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート
105		エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
106		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸
107		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

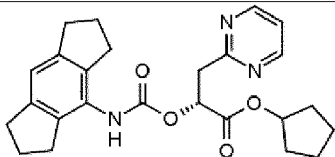
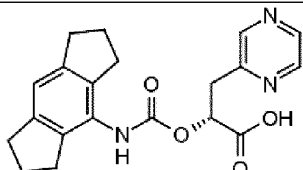
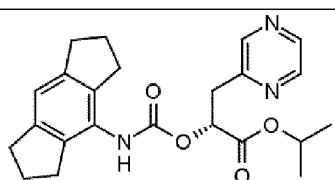
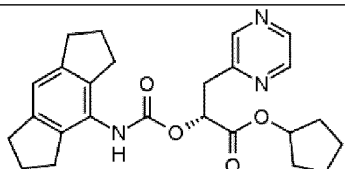
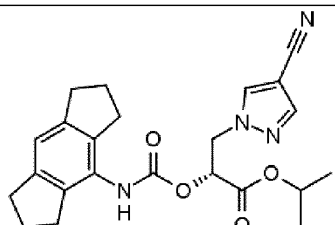
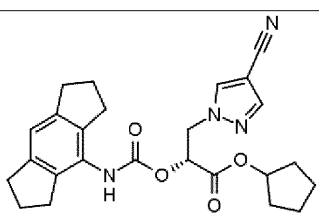
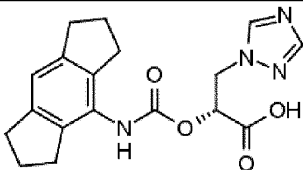
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
108		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
109		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸
110		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
111		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート
112		プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
113		シクロペンチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
114		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸

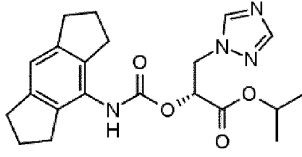
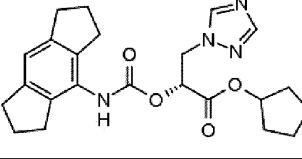
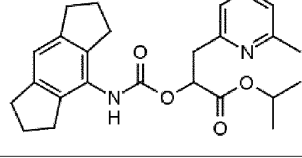
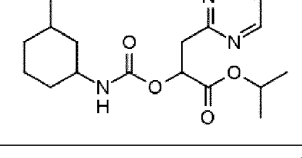
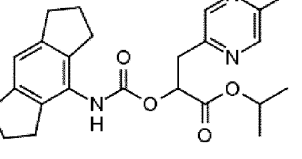
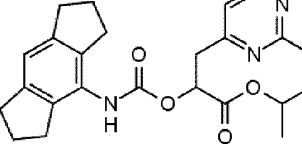
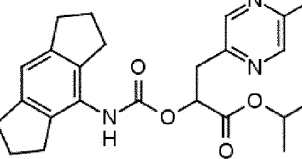
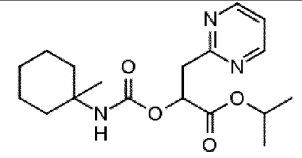
10

20

30

40

50

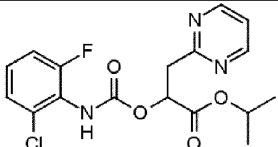
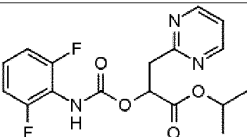
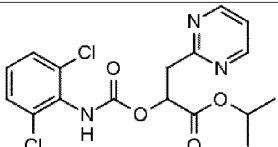
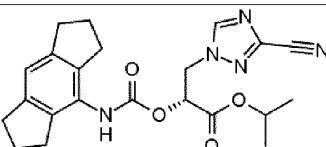
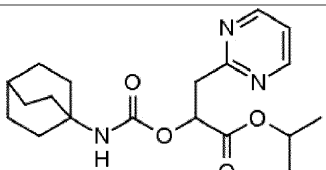
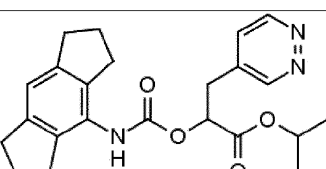
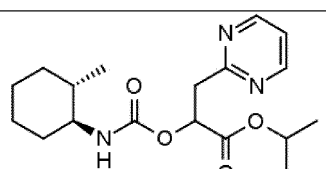
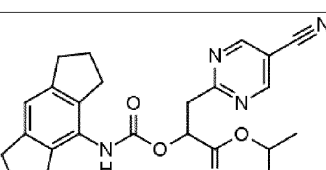
化合物番号	構造	名称
115		プロパン-2-イル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
116		シクロペンチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
117		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
118		プロパン-2-イル 2-[[(3-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
119		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート
120		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート
121		プロパン-2-イル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート
122		プロパン-2-イル 2-[[(1-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
123		プロパン-2-イル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
124		プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
125		プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
126		プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート
127		プロパン-2-イル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
128		プロパン-2-イル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート
129		プロパン-2-イル 2-[(trans-2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート
130		プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシプロパノエート

【 0 3 0 5 】

いくつかの態様では、本化合物は、以下からなる群より選択される：

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-[(ナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

10

20

30

40

50

エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパノエート

エチル 2-([2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}オキシ)アセテート

エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-([(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-([2-(クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-([(2-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート

10

エチル 2-([(2-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 2-((メシチルカルバモイル)オキシ)アセテート

エチル 2-(((2-イソプロピルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート

エチル 2-(((2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート

エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-フェニルプロパノエート

エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート

20

プロパン-2-イル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

シクロプロピルメチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

シクロブチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

2-メチルプロピル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル 3-(4-シアノフェニル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

30

エチル 2-([2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}オキシ)アセテート

2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)酢酸

エチル 2-([(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

メチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

エチル (2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-4-フェニルブタノエート

エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

40

シクロペンチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート; および

エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート。

【0306】

いくつかの態様では、本化合物は以下のうちいずれか1つではない:



【0314】

いくつかの態様では、本化合物は、表1に記載の化合物のうちいずれか1つの重水素標識化合物、ならびにそのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩である。

【0315】

いくつかの態様では、本化合物は、表1に記載の化合物のうちいずれか1つの重水素標識化合物、およびその薬学的に許容される塩である。

【0316】

いくつかの態様では、本化合物は、表1に記載の化合物のうちいずれか1つの重水素標識化合物である。

【0317】

重水素標識化合物が、0.015%である重水素の天然存在比を実質的に超える重水素存在比を示す、重水素原子を含むことが理解されよう。

【0318】

いくつかの態様では、重水素標識化合物は各重水素原子について少なくとも3500(各重水素原子において52.5%の重水素取り込み)、少なくとも4000(60%の重水素取り込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素取り込み)、少なくとも5000(75%の重水素)、少なくとも5500(82.5%の重水素取り込み)、少なくとも6000(90%の重水素取り込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素取り込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素取り込み)、少なくとも6600(99%の重水素取り込み)または少なくとも6633.3(99.5%の重水素取り込み)の、重水素濃縮係数を示す。本明細書において使用される「重水素濃縮係数」という用語は、重水素存在比と重水素の天然存在比との間の比を意味する。

【0319】

重水素標識化合物が、当技術分野において認識されている多様な技術のいずれかを使用して調製可能であることが理解されよう。例えば、重水素標識化合物は、非重水素標識試薬の代わりに重水素標識試薬を使用して、本明細書に記載のスキームおよび/または実施例に開示されている手順を行うことで一般に調製可能である。

【0320】

上記重水素原子を含む、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内である。さらに、より重い重水素(すなわち ^2H)による置換は、代謝安定性の増加によって得られる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加または所要投与量の減少を生じさせることができる。

【0321】

疑義を避けるために記すと、本明細書において、ある群が「本明細書に記載の」と述べられる場合、当該の群が、一義的かつ最も広範な定義、および当該の群のあらゆる特定の定義を包含することを理解すべきである。

【0322】

本開示の特定の化合物は、例えば式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、別途記載がない限り、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および任意の関連置換基はそれぞれいずれかの上記定義の意味を有する。

【0323】

通常、式(I)の化合物を構成する様々な官能基および置換基は、該化合物の分子量が1000ダルトンを超えないように選択される。より一般的には、該化合物の分子量は900ダルトン未満、例えば800ダルトン未満、または750ダルトン未満、または700ダルトン未満、または650ダルトン未満である。より好都合には、分子量は600ダルトン未満であり、例えば550ダルトン未満である。

【0324】

本開示の化合物の好適な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である本開示の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸など、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸、メタンスルホン酸、またはマレイン酸と

10

20

30

40

50

の酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本開示の化合物の好適な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩もしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩もしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または薬学的に許容されるカチオンを与える有機塩基との塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、もしくはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩である。

【0325】

式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物ならびにその任意の薬学的に許容される塩が、該化合物の立体異性体、立体異性体混合物、すべての異性形態の多形を含むことが理解されよう。

10

【0326】

本明細書において使用される「異性」という用語は、同一の分子式を有するが原子の結合順序または原子の空間配置が異なる化合物を意味する。原子の空間配置が異なる異性体を「立体異性体」と呼ぶ。互いの鏡像ではない立体異性体を「ジアステレオ異性体」と呼び、互いに重ね合わせられない鏡像である立体異性体を「鏡像異性体」、または時に光学異性体と呼ぶ。キラリティーが反対である等量の個々の鏡像異性形態を含む混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。

【0327】

本明細書において使用される「キラル中心」という用語は、4個の同一ではない置換基に結合した炭素原子を意味する。

20

【0328】

本明細書において使用される「キラル異性体」という用語は、少なくとも1個のキラル中心を有する化合物を意味する。2個以上のキラル中心を有する化合物は個々のジアステレオマー、または「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在しうる。1個のキラル中心が存在する場合、立体異性体はそのキラル中心の絶対配置(RまたはS)を特徴としうる。絶対配置とは、キラル中心に結合する置換基の空間配置を意味する。考慮されるキラル中心に結合する置換基はCahn、IngoldおよびPrelogの順位則に従って順位づけられる(Cahn et al, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

30

【0329】

本明細書において使用される「幾何異性体」という用語は、二重結合またはシクロアルキルリンカー(例えば1,3-シクロブチル)の周りの回転障害に起因して存在するジアステレオマーを意味する。これらの配置はシスおよびトランスまたはZおよびEという接頭辞によって名称が区別され、これら接頭辞は、Cahn-Ingold-Prelog則に従って複数の基が分子中の二重結合の同一側または反対側に存在することを示す。

【0330】

本開示の化合物を異なるキラル異性体または幾何異性体として示すことができることを理解すべきである。また、化合物がキラル異性形態または幾何異性形態を有する場合に、すべての異性形態が本開示の範囲に含まれるように意図されていること、および、該化合物の命名が任意の異性形態を排除するものではないことを理解すべきであり、すべての異性体と同レベルの活性を示すわけではないことがあることが理解されよう。

40

【0331】

本開示において説明される構造および他の化合物がすべてのそのアトロプ異性体を含むことを理解すべきである。また、すべてのアトロプ異性体と同レベルの活性を示すわけではないことがあることを理解すべきである。

【0332】

本明細書において使用される「アトロプ異性体」という用語は、2種の異性体の原子が異なって空間配置される立体異性体の一種のことである。アトロプ異性体は、中心結合の

50

周りの大きな基の回転障害によって引き起こされる回転制限に起因して存在する。これらのアトロプ異性体は通常、混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の最近の進展の結果として、限定的な場合に2つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能になった。

【0333】

本明細書において使用される「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在しかつ1つの異性形態から別の異性形態に容易に変換される、2つ以上の構造異性体のうちの1つである。この変換によって、隣接する共役二重結合の切り替えを伴う水素原子のホルマール移動が生じる。互変異性体は溶液中の一組の互変異性体の混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液中で、互変異性体の化学平衡に到達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、およびpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性体が互変異性化によって相互変換可能であるという概念を互変異性と呼ぶ。ありうる様々な種類の互変異性のうち2つが一般的に観察される。ケト-エノール互変異性では電子および水素原子の同時移動が生じる。グルコースが示すように、環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基(-CHO)が同一分子中の1個のヒドロキシ基(-OH)と反応することで該分子が環状(環形)形態になる結果として生じる。

10

【0334】

本開示の化合物を異なる互変異性体として示すことができることを理解すべきである。また、化合物が互変異性形態を有する場合に、すべての互変異性形態が本開示の範囲に含まれるように意図されていること、および、該化合物の命名が任意の互変異性形態を排除するものではないことを理解すべきである。特定の互変異性体が他の互変異性体よりも高レベルの活性を示すことがあることが理解されよう。

20

【0335】

同じ分子式を有するが原子の性質もしくは結合順序または原子の空間配置が異なる化合物を「異性体」と呼ぶ。原子の空間配置が異なる異性体を「立体異性体」と呼ぶ。互いの鏡像ではない立体異性体を「ジアステレオマー」と呼び、互いに重ね合わせられない鏡像である立体異性体を「鏡像異性体」と呼ぶ。例えば、化合物が不斉中心を有する場合、不斉中心は4個の異なる基に結合しており、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、不斉中心の絶対配置によって特徴づけることができ、CahnおよびPrelogのR-およびS-順位則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって記述され、右旋性または左旋性(すなわちそれぞれ(+))または(-)-異性体)と命名される。キラル化合物は個々の鏡像異性体またはその混合物として存在しうる。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。

30

【0336】

本開示の化合物は1個または複数の不斉中心を有しうる。したがって、該化合物を個々の(R)-もしくは(S)-立体異性体またはその混合物として生成することができる。別途指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記述および命名は、個々の鏡像異性体およびそのラセミ混合物または他の混合物の両方を含むように意図されている。立体異性体の立体化学配置確定および分離のための方法、例えば光学活性出発原料からの合成による方法またはラセミ体の分割による方法は、当技術分野において周知である("Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001の第4章における説明を参照)。本開示のいくつかの化合物は幾何異性中心を有しうる(E-およびZ-異性体)。本開示が、インフラマソーム阻害活性を有するすべての光学異性体、ジアステレオ異性体、および幾何異性体、ならびにそれらの混合物を包含することを理解すべきである。

40

【0337】

本開示はまた、1個または複数の同位体置換を含む本明細書に定義される本開示の化合物を包含する。

【0338】

本明細書に記載の任意の式の化合物が、該化合物それ自体、ならびにそれらの塩および

50

それらの溶媒和物を適宜含むことを理解すべきである。例えば、塩は置換ベンゼン化合物上でアニオンと正に帯電した基(例えばアミノ)との間で形成されうる。好適なアニオンとしては塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、スルファミン酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、グルタミン酸イオン、グルクロン酸イオン、グルタル酸イオン、リンゴ酸塩イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、トシル酸イオン、サリチル酸イオン、乳酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオン、および酢酸イオン(例えばトリフルオロ酢酸イオン)が挙げられる。

【0339】

本明細書において使用される「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するために好適なアニオンを意味する。同様に、塩は置換ベンゼン化合物上でカチオンと負に帯電した基(例えばカルボキシレート)の間でも形成されうる。好適なカチオンとしてはナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。また、置換ベンゼン化合物は、第四級窒素原子を含んだ塩を含む。

10

【0340】

本開示の化合物、例えば本化合物の塩が水和形態もしくは非水和(無水)形態で、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在しうることを理解すべきである。水和物の非限定的な例としては一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としてはエタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

20

【0341】

本明細書において使用される「溶媒和物」という用語は、化学量論的量または非化学量論の量の溶媒を含有する溶媒付加体を意味する。いくつかの化合物は、固定されたモル比の溶媒分子を結晶性固体中に捕捉することで溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコール和物である。水和物は、1個もしくは複数の水分子と、水が分子状態を H_2O としてその中で保持する物質の1個の分子との組み合わせによって形成される。

【0342】

本明細書において使用される「類似体」という用語は、別の化合物と構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる(例えば、1個の原子が異なる元素の原子で置き換えられているか、または特定の官能基が存在するか、または1個の官能基が別の官能基で置き換えられている)、化合物を意味する。したがって、類似体は、参照化合物と機能および外観が同様または同等であるが、構造または起源が同様または同等ではない、化合物である。

30

【0343】

本明細書において使用される「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有するが、本明細書に記載の様々な基で置換されている、化合物を意味する。

【0344】

本明細書において使用される「生物学的等価体」という用語は、原子または原子群を大体類似した別の原子または原子群に交換することで得られる化合物を意味する。生物学的等価体置換の目的は、親化合物と同様の生物特性を有する新規化合物を創製することにある。生物学的等価体置換は物理化学的または形態的なものでありうる。カルボン酸生物学的等価体の例としてはアシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホネート、およびホスホネートが挙げられるがそれに限定されない。例えばPatani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996を参照。

40

【0345】

また、式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの特定の化合物が溶媒和形、および例えば水和形などの非溶媒和形で存在しうることを理解すべきである。例えば、好適な薬学的に許容される溶媒和物は半水和物、一水和物、二水和物、または三水和物などの水和物である。本開示が、インフラマソーム阻害活性を有するすべてのこれ

50

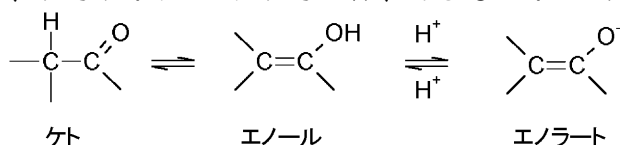
らの溶媒和形を包含することを理解すべきである。

【 0 3 4 6 】

また、式(I)～(X)、(Ia)～(Xa)、および(Ib)～(Xb)のうちいずれか1つの特定の化合物が多形性を示しうることを、および、本開示が、インフラマソーム阻害活性を有するすべてのこれらの形態またはその混合物を包含することを理解すべきである。結晶性材料がX線粉末回折分析、示差走査熱量測定、熱重量分析、拡散反射赤外フーリエ変換(DRIFT)分光法、近赤外(NIR)分光法、溶液および/または固体核磁気共鳴分光法などの従来の技術を使用して分析可能であることが一般に知られている。これらの結晶性材料の含水量はカルフイッシャー分析によって確定可能である。

【 0 3 4 7 】

式(I)～(X)、(Ia)～(Xa)、および(Ib)～(Xb)のうちいずれか1つの化合物はいくつかの異なる互変異性形態として存在することがあり、式Iの化合物への言及はすべてのこれらの形態を含む。疑義を避けるために記すと、化合物がいくつかの互変異性形態のうち1種として存在することがあり、かつ1種のみが特に記載または図示されている場合、すべての他の互変異性形態はそれでもやはり式(I)に包含される。互変異性形態の例としてはケト体、エノール体、およびエノラート体、例えば以下の互変異性対: ケト/エノール(以下に示す)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、およびニトロ/アシ-ニトロが挙げられる。



【 0 3 4 8 】

アミン官能基を含む式(I)～(X)、(Ia)～(Xa)、および(Ib)～(Xb)のうちいずれか1つの化合物はN-オキシドを形成してもよい。本明細書における、アミン官能基を含む式Iの化合物への言及は、N-オキシドも含む。化合物が数個のアミン官能基を含む場合、1個または複数の窒素原子は酸化されてN-オキシドを形成してもよい。N-オキシドの特定の例としては、窒素含有複素環の第三級アミンまたは窒素原子のN-オキシドがある。N-オキシドは、対応するアミンを過酸化水素または過酸(例えばペルオキシカルボン酸)などの酸化剤で処理することで形成可能である。例えばAdvanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages.を参照。より具体的には、N-オキシドは、アミン化合物とm-クロロペルオキシ安息香酸(mCPBA)とを例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中で反応させるL. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)の手順によって作製可能である。

【 0 3 4 9 】

式(I)～(X)、(Ia)～(Xa)、および(Ib)～(Xb)のうちいずれか1つの化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解されて本開示の化合物を放出するプロドラッグの形態で投与可能である。プロドラッグを使用することで本開示の化合物の物理特性および/または薬物動態特性を改変することができる。本開示の化合物が、特性改変基がそこに結合可能である好適な基または置換基を含む場合に、プロドラッグが形成されうる。プロドラッグの例としては、式(I)～(X)、(Ia)～(Xa)、および(Ib)～(Xb)のうちいずれか1つの化合物中のカルボキシ基またはヒドロキシ基において形成されうるインビボで開裂可能なエステル誘導体、ならびに式(I)～(X)、(Ia)～(Xa)、および(Ib)～(Xb)のうちいずれか1つの化合物中のカルボキシ基またはアミノ基において形成されうるインビボで開裂可能なアミド誘導体が挙げられる。

【 0 3 5 0 】

したがって、本開示は、有機合成によって利用可能になる場合の、およびそのプロドラッグの開裂によってヒトまたは動物の体内で利用可能になる場合の、上記定義の式(I)～(X)、(Ia)～(Xa)、および(Ib)～(Xb)のうちいずれか1つの化合物を含む。したがって、本開示は、有機合成手段によって生成される式(I)～(X)、(Ia)～(Xa)、および(Ib)～(Xb)のう

10

20

30

40

50

ちいずれか1つの化合物、ならびに、前駆体化合物の代謝によってヒトまたは動物の体内で生成される該化合物を含み、すなわち、式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物は合成によって生成される化合物または代謝によって生成される化合物でありうる。

【0351】

式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、ヒトまたは動物の身体への投与に好適であって、望ましくない薬理活性を伴わず、かつ過度の毒性を伴わないという、合理的な医学的判断に基づく、プロドラッグである。プロドラッグの様々な形態は例えば以下の文献に記載されている: a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; およびh) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

【0352】

カルボキシ基を有する式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えばそのインビボで開裂可能なエステルである。カルボキシ基を含む式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物のインビボで開裂可能なエステルは、例えばヒトまたは動物の体内で開裂して親酸を生成する薬学的に許容されるエステルである。カルボキシの好適な薬学的に許容されるエステルとしては、メチル、エチル、およびtert-ブチルなどのC₁~C₆アルキルエステル、メトキシメチルエステルなどのC₁~C₆アルコキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステルなどのC₁~C₆アルカノイルオキシメチルエステル、3-フタリジルエステル、シクロペンチルカルボニルオキシメチルエステルおよび1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステルなどのC₃~C₈シクロアルキルカルボニルオキシ-C₁~C₆アルキルエステル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチルエステルなどの2-オキソ-1,3-ジオキサレニルメチルエステル、ならびにメトキシカルボニルオキシメチルエステルおよび1-メトキシカルボニルオキシエチルエステルなどのC₁~C₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁~C₆アルキルエステルが挙げられる。

【0353】

ヒドロキシ基を有する式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えばそのインビボで開裂可能なエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含む式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物のインビボで開裂可能なエステルまたはエーテルは、例えばヒトまたは動物の体内で開裂して親ヒドロキシ化合物を生成する薬学的に許容されるエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基の好適な薬学的に許容されるエステル形成基としてはリン酸エステル(ホスホロアミド酸環状エステルを含む)などの無機エステルが挙げられる。ヒドロキシ基のさらなる好適な薬学的に許容されるエステル形成基としてはアセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ならびに置換ベンゾイル基および置換フェニルアセチル基などのC₁~C₁₀アルカノイル基、エトキシカルボニル基、N,N-(C₁~C₆アルキル)₂カルバモイル基、2-ジアルキルアミノアセチル基、および2-カルボキシアセチル基などのC₁~C₁₀アルコキシカルボニル基が挙げられる。フェニルアセチル基およびベンゾイル基上の環置換基の例としてはアミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N,N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチル、および4-(C₁~C₄アルキル)ピペラジン-1-イルメチルが挙げられる。ヒドロキシ基の好適な薬学的に許容

されるエーテル形成基としてはアセトキシメチル基およびピバロイルオキシメチル基などの -アシルオキシアルキル基が挙げられる。

【0354】

カルボキシ基を有する式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えばそのインビボで開裂可能なアミド、例えば、アンモニア、メチルアミンなどのC₁~4アルキルアミン、ジメチルアミン、N-エチル-N-メチルアミン、またはジエチルアミンなどの(C₁~C₄アルキル)₂アミン、2-メトキシエチルアミンなどのC₁~C₄アルコキシ-C₂~C₄アルキルアミン、ベンジルアミンなどのフェニル-C₁~C₄アルキルアミン、およびグリシンなどのアミノ酸またはそのエステルなどのアミンと共に形成されるアミドである。

10

【0355】

アミノ基を有する式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えばそのインビボで開裂可能なアミド誘導体である。アミノ基に由来する好適な薬学的に許容されるアミドとしては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ならびに置換ベンゾイル基および置換フェニルアセチル基などのC₁~C₁₀アルカノイル基と共に形成されるアミドが挙げられる。フェニルアセチル基およびベンゾイル基上の環置換基の例としてはアミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N,N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチル、および4-(C₁~C₄アルキル)ピペラジン-1-イルメチルが挙げられる。

【0356】

20

式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物のインビボ効果は、式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物の投与後にヒトまたは動物の体内に形成される1つまたは複数の代謝産物によって中程度に発揮されることがある。また、先に記載のように、式(I)~(X)、(Ia)~(Xa)、および(Ib)~(Xb)のうちいずれか1つの化合物のインビボ効果は、前駆体化合物(プロドラッグ)の代謝によって発揮されることがある。

【0357】

本開示は、任意的な、好ましい、もしくは好適な特徴によって、または特定の態様に関して他のやり方で本明細書に定義される任意の化合物または特定の化合物群に關しうが、本開示はまた、当該の任意的な、好ましい、もしくは好適な特徴、または特定の態様を特に排除する任意の化合物または特定の化合物群にも關しう。本開示の一特徴は、本明細書に定義される、特許請求の範囲に関連するR1の特定の構造基に関する。いくつかの場合では、特定の基が規定する構造は、本発明に関連性がなく、したがって放棄されう。R1が、1個のハロゲン基および1個のメチル基; 2個以上のハロゲン基; または2個のメチル基を含む少なくとも2個の基で直接置換されたフェニルに対応する、構造が放棄されう。

30

【0358】

好適には、本開示は、本明細書に定義される生物活性を有さない任意の個々の化合物を排除する。

【0359】

合成方法

40

いくつかの局面では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

【0360】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に記載の1つまたは複数の工程を含む、化合物の方法を提供する。

【0361】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に記載の化合物を調製するための方法によって得ることができるか、または得られるか、または直接得られる化合物を提供する。

【0362】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に記載の化合物を調製するための方法における使用に好適である、本明細書に記載の中間体を提供する。

50

【0363】

本開示の化合物を、当技術分野において公知である任意の好適な技術によって調製することができる。これらの化合物の調製のための特定の方法を付随する実施例においてさらに説明する。

【0364】

本明細書に記載の合成方法、および出発原料を調製するために使用される任意の言及される合成方法の記述においては、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間、およびワークアップ手順の選択を含むすべての提示される反応条件が当業者によって選択可能であることを理解すべきである。

【0365】

有機合成分野の当業者には、分子の様々な部分上に存在する官能基が、利用される試薬および反応条件に適合しなければならないことが理解されよう。

【0366】

本明細書に定義される方法における本開示の化合物の合成中に、または特定の出発原料の合成中に、特定の置換基を保護してそれらの望ましくない反応を防止することが望ましい場合があることが認識されよう。熟練した化学者は、その保護がいつ必要になるか、およびこれらの保護基をどのようにして配置し、後に除去することができるかを認識しているであろう。保護基の例については、本件に関する多くの一般的テキストの1つ、例えば Theodore Green『Protective Groups in Organic Synthesis』(出版社: John Wiley & Sons)を参照。問題となる保護基の除去のために適宜、保護基を、文献に記載されているかまたは熟練した化学者に公知である任意の好都合な方法によって除去することができ、これらの方法は、分子中の他の箇所の基に対する妨害を最小化しながら保護基の除去を実行するように選択される。したがって、反応物が例えばアミノ、カルボキシ、またはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に言及されるいくつかの反応において基を保護することが望ましいことがある。

【0367】

一例として、アミノ基またはアルキルアミノ基の好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えばアセチル、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、もしくはt-ブトキシカルボニル基、アリアルメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えばベンゾイルである。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変動する。したがって、例えば、アルカノイル基もしくはアルコキシカルボニル基またはアロイル基などのアシル基は、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの好適な塩基による加水分解によって除去可能である。あるいは、tert-ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば塩酸、硫酸、もしくはリン酸、またはトリフルオロ酢酸などの好適な酸による処理によって除去可能であり、ベンジルオキシカルボニル基などのアリアルメトキシカルボニル基は、例えばパラジウム炭素などの触媒上での水素添加、またはルイス酸、例えばボロントリス(トリフルオロアセテート)による処理によって除去可能である。第一級アミノ基の好適な代替の保護基は、例えばフタロイル基であり、これはアルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミン、またはヒドラジンによる処理によって除去可能である。

【0368】

ヒドロキシ基の好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えばアセチル、アロイル基、例えばベンゾイル、または、アリアルメチル基、例えばベンジルである。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変動する。したがって、例えば、アルカノイル基またはアロイル基などのアシル基は、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、またはアンモニアなどの好適な塩基による加水分解によって除去可能である。あるいは、ベンジル基などのアリアルメチル基は、例えばパラジウム炭素などの触媒上での水素添加によって除去可能である。

【0369】

10

20

30

40

50

カルボキシ基の好適な保護基は、例えばエステル化基、例えばメチル基またはエチル基であり、これは例えば水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解によって除去可能であり、あるいは、例えばt-ブチル基であり、これは例えば酸、例えばトリフルオロ酢酸などの有機酸による処理によって除去可能であり、あるいは、例えばベンジル基であり、これは例えばパラジウム炭素などの触媒上での水素添加によって除去可能である。

【0370】

式(I)の化合物が本明細書に定義されるいずれか1つの方法によって合成されたとき、該方法は以下のさらなる工程をさらに含む：(i) 存在する任意の保護基を除去する工程；(ii) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に変換する工程；(iii) その薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を形成する工程；および/または(iv) そのプロドラッグを形成する工程。

10

【0371】

得られた式(I)の化合物を、当技術分野において周知の技術を使用して単離および精製することができる。

【0372】

好都合には、該化合物の反応を、各反応条件下にて、好ましくは不活性である好適な溶媒の存在下で行う。好適な溶媒の例としてはヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、またはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム、またはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、またはtert-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などのグリコールエーテル；アセトン、メチルイソブチルケトン(MIBK)、またはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド(DMF)、またはN-メチルピロリジノン(NMP)などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルまたは酢酸メチルなどのエステル；あるいは該溶媒の混合物または水との混合物が挙げられるがそれに限定されない。

20

30

【0373】

反応温度は、使用される反応工程および条件に応じて、好適には約-100 ~ 300 である。

【0374】

一般に、反応時間は、各化合物の反応性および各反応条件に応じて、1分未満~数日の範囲である。好適な反応時間は当業者に公知の方法、例えば反応モニタリングによって容易に確定可能である。上記に示す反応温度に基づけば、好適な反応時間は一般に10分~48時間の範囲である。

【0375】

さらに、本明細書に記載の手順を当技術分野における通常の技量との組み合わせで利用することで、本開示のさらなる化合物を容易に調製することができる。当業者は、以下の調製手順の条件およびプロセスの公知の変形を使用してこれらの化合物を調製することができることを容易に理解するであろう。

40

【0376】

有機合成分野の当業者が理解するように、本開示の化合物は様々な合成経路によって容易に入手可能であり、そのうちいくつかを付随する実施例において例示する。当業者は、本開示の化合物を得るために、必要または有用である場合は常に、任意の特定の例において、どの種類の試薬および反応条件を使用すべきか、ならびにどのようにしてそれらを適用および応用すべきかを容易に認識するであろう。さらに、本開示の他の化合物を好適な条件下で反応させることで、例えば、還元反応、酸化反応、付加反応、または置換反応の

50

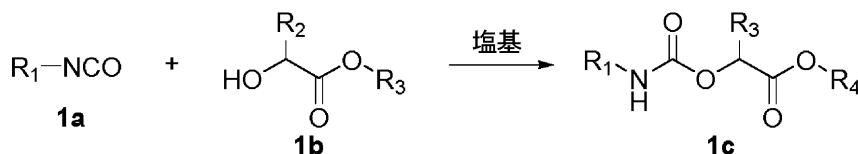
ような当業者に周知である標準的な合成方法を適用することによって本開示の化合物またはその好適な前駆体分子中に存在する1個の特定の官能基を別の官能基に変換することで、本開示のいくつかの化合物を容易に合成することができる。同様に、当業者は、必要または有用である場合は常に、合成保護基を適用するであろう。好適な保護基ならびにそれらを導入および除去するための方法は化学合成分野の当業者に周知であり、より詳しくは、例えばP.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)に記載されている。

【0377】

本出願の化合物の調製の一般的経路を本明細書のスキーム1～5において説明する。

【0378】

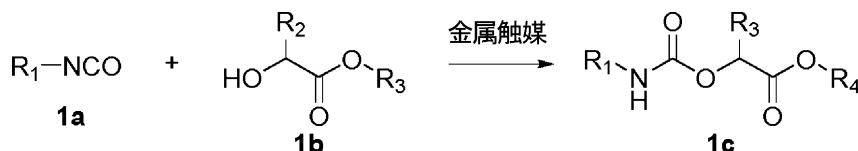
スキーム1



化合物1aと化合物1bとを溶媒(例えばアセトニトリル)中、塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下、場合によっては高温で反応させて化合物1cを得る。

【0379】

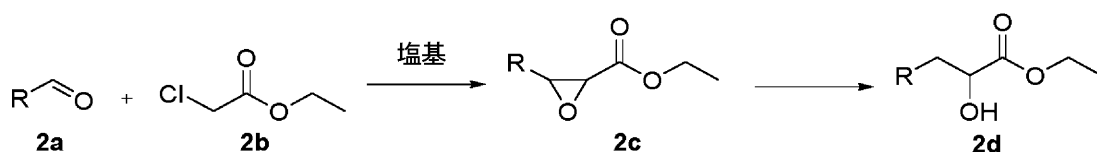
スキーム2



化合物1aと化合物1bとを溶媒(例えばジメチルホルムアミド)中、金属触媒(例えば塩化銅)の存在下、場合によっては高温で反応させて化合物1cを得る。

【0380】

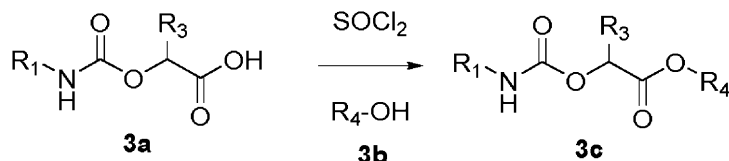
スキーム3



化合物2aと化合物2bとを溶媒(例えばテトラヒドロフラン)中、塩基(例えばナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド)の存在下、場合によっては低温(例えば-78℃)で反応させて化合物2cを得る。化合物2cを溶媒(例えば酢酸エチル)中、水素化用金属触媒(例えば10% Pd/C)の存在下、場合によっては高温で反応させて化合物2dを得る。

【0381】

スキーム4



化合物3aと化合物3bとを塩化チオニルの存在下、場合によっては低温(例えば0℃)で反応させて化合物3cを得る。

【0382】

上記に示す記載および式において、R₁～R₄およびRなどの様々な基が、別途指示がある場合を除いて、本明細書に定義の通りであることを理解すべきである。さらに、合成に関

10

20

30

40

50

して、スキーム中の化合物は、本明細書に開示される化合物の一般的な合成方法論を例示するための、選ばれた置換基を有する代表例でしかない。

【0383】

生物学的アッセイ

生成されたときに上記方法によって設計、選択、および/または最適化された化合物を、当業者に公知である種々のアッセイを使用して特性評価することで、該化合物が生物活性を有するか否かを確定することができる。例えば、以下に記載のアッセイを含むがそれ限定されない従来のアッセイによって分子を特性評価することで、それらが予測された活性、結合活性、および/または結合特異性を有するか否かを確定することができる。

【0384】

さらに、ハイスループットスクリーニングを使用することで、これらのアッセイを使用する分析の速度を上げることができる。結果として、当技術分野において公知の技術を使用して、本明細書に記載の分子を活性について速やかにスクリーニングすることが可能になりうる。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的方法論は例えばDevlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; および米国特許第5,763,263号に記載されている。ハイスループットアッセイでは、以下に記載の技術を含むがそれ限定されない1つまたは複数の異なるアッセイ技術を使用することができる。

【0385】

様々な生物学的インビトロまたはインビボアッセイが、本開示の化合物の効果を検出するために好適でありうる。これらの生物学的インビトロまたはインビボアッセイとしては酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存率アッセイ、および本明細書に記載のアッセイを挙げることができるがそれ限定されない。

【0386】

薬学的組成物

いくつかの局面では、本開示は、本開示の化合物を有効成分として含む、薬学的組成物を提供する。いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載のそれぞれの式の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。いくつかの態様では、本開示は、表1より選択される少なくとも1つの化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0387】

本明細書において使用される「組成物」という用語は、所定の成分を所定量で含む生成物、および、所定量での所定の成分の組み合わせによって直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含するように意図されている。

【0388】

本開示の化合物を経口投与用に錠剤、カプセル剤(いずれも持続放出製剤または時限放出製剤を含む)、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液剤、シロップ剤、および乳剤などの形態で製剤化することができる。また、本開示の化合物を、いずれも薬学分野の当業者に周知の形態を使用する静脈内(ボラスもしくは注入)投与、腹腔内投与、局所投与、皮下投与、筋肉内投与、または経皮(例えばパッチ)投与用に製剤化することができる。

【0389】

本開示の製剤は、水性媒体を含む水溶液の形態でありうる。水性媒体成分は水および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含みうる。好適な許容される賦形剤としては、溶解度向上剤、キレート剤、保存料、等張化剤、粘度調整剤/懸濁化剤、緩衝剤、およびpH調整剤、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される賦形剤が挙げられる。

【0390】

任意の溶解度向上剤を使用することができる。溶解度向上剤の例としてはシクロデキストリン、例えば、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、メチル-β-シクロデキス

10

20

30

40

50

トリン、ランダムメチル化 -シクロデキストリン、エチル化 -シクロデキストリン、トリアセチル- -シクロデキストリン、ペルアセチル化 -シクロデキストリン、カルボキシメチル- -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- -シクロデキストリン、2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル- -シクロデキストリン、グルコシル- -シクロデキストリン、硫酸化 -シクロデキストリン(S- -CD)、マルトシル- -シクロデキストリン、 -シクロデキストリンスルホブチルエーテル、分岐 -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、ランダムメチル化 -シクロデキストリン、およびトリメチル- -シクロデキストリン、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるシクロデキストリンが挙げられる。

【0391】

10

任意の好適なキレート剤を使用することができる。好適なキレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸およびその金属塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、およびエデト酸四ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるキレート剤が挙げられる。

【0392】

任意の好適な保存料を使用することができる。保存料の例としては、ハロゲン化ベンザルコニウム(好ましくは塩化ベンザルコニウム)などの四級アンモニウム塩、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化ベンジル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ネオデカン酸フェニル水銀、メルチオラート、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、プロピルアミノプロピルビグアナイド、p-ヒドロキシ安息香酸ブチル、およびソルビン酸、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される保存料が挙げられる。

20

【0393】

水性媒体は、浸透圧を調整するための等張化剤を含んでもよい。等張化剤はグリコール(例えばプロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール)、グリセロール、ブドウ糖、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、および塩化ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群より選択可能である。

【0394】

水性媒体は粘度調整剤/懸濁化剤を含んでもよい。好適な粘度調整剤/懸濁化剤としては、セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール(例えばポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400)、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびに架橋アクリル酸ポリマー(カルボマー)、例えばポリアルケニルエーテルまたはジビニルグリコールで架橋されたアクリル酸ポリマー(Carbopol 934、Carbopol 934P、Carbopol 971、Carbopol 974、およびCarbopol 974PなどのCarbopol)、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるものが挙げられる。

30

【0395】

製剤を許容されるpH(通常はpH範囲約5.0~約9.0、より好ましくは約5.5~約8.5、特に約6.0~約8.5、約7.0~約8.5、約7.2~約7.7、約7.1~約7.9、または約7.5~約8.0)に調整するために、製剤はpH調整剤を含みうる。通常、pH調整剤は鉱酸または金属水酸化物塩基であり、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、および塩酸、ならびにそれらの混合物、好ましくは水酸化ナトリウムおよび/または塩酸の群より選択される。これらの酸性および/または塩基性pH調整剤を加えることで、製剤を目標の許容されるpH範囲に調整する。したがって、酸および塩基の両方を使用することが必要ではないことがある。製剤によっては、混合物を所望のpH範囲にするために、酸または塩基の一方を加えれば十分なことがある。

40

【0396】

水性媒体はpHを安定化するための緩衝剤を含んでもよい。使用する場合、緩衝剤はリン酸緩衝剤(例えばリン酸二水素ナトリウムおよびリン酸水素二ナトリウム)、ホウ酸緩衝剤(

50

例えばホウ酸、または四ホウ酸二ナトリウムを含むその塩)、クエン酸緩衝剤(例えばクエン酸、またはクエン酸ナトリウムを含むその塩)、ならびに γ -アミノカプロン酸、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される。

【0397】

製剤は湿潤剤をさらに含んでもよい。好適なクラスの湿潤剤としては、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロック共重合体(ポロキサマー)、ポリエトキシ化ヒマシ油エーテル、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル(ポリソルベート)、オキシエチル化オクチルフェノールポリマー(Tyloxapol)、ステアリン酸ポリオキシル40、脂肪酸グリコールエステル、脂肪酸グリセリルエステル、ショ糖脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される湿潤剤が挙げられる。

10

【0398】

経口組成物は、不活性希釈剤または薬学的に許容される食用担体を一般に含む。経口組成物はゼラチンカプセル剤に封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよい。治療用経口投与の目的で、有効化合物を賦形剤と共に組み入れ、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で 사용할ことができる。また、洗口液として使用される経口組成物を流体担体を使用して調製することができる。洗口液では、流体担体中の本化合物が経口適用されて、すすがれて、吐き出されるかまたは飲み込まれる。薬学的に適合性のある結合剤および/または補助材料が組成物の一部として含まれる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分または同様の性質の化合物のいずれかを含みうる：結晶セルロース、トラガントゴム、もしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくは乳糖などの賦形剤；アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；ショ糖もしくはサッカリンなどの甘味料；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジフレーバーなどの香料。

20

【0399】

本開示のさらなる局面によれば、上記定義の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される希釈剤または担体との組み合わせを含む、薬学的組成物が提供される。

【0400】

本開示の組成物は、経口使用に好適な形態(例えば錠剤、舐剤、硬もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性懸濁液剤、乳剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、シロップ剤、またはエリキシル剤)、局所使用に好適な形態(例えばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性もしくは油性の溶液剤もしくは懸濁液剤)、吸入投与に好適な形態(例えば微粉散剤または液体エアロゾル剤)、吹送投与に好適な形態(例えば微粉散剤)、あるいは非経口投与に好適な形態(例えば静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、もしくは筋肉内投与用の滅菌水性もしくは油性溶液剤、または直腸投与用の坐薬)でありうる。

30

【0401】

本開示の組成物を、当技術分野において周知である従来の薬学的賦形剤を使用する従来の手順によって得ることができる。したがって、経口使用向けの組成物は、例えば1種または複数の着色料、甘味料、香料、および/または保存料を含みうる。

40

【0402】

治療における使用のための本開示の化合物の有効量とは、本明細書において言及されるインフラマソーム関連状態を処置もしくは予防するために、その進行を遅くするために、かつ/または該状態に関連する症状を減少させるために十分な量のことである。

【0403】

式Iの化合物の治療または予防目的での用量のサイズは、周知の医療原理に従って、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に応じて当然変動する。

【0404】

50

使用方法

いくつかの局面では、本開示は、インフラマソーム(例えばNLRP3インフラマソーム)活性を(例えばインビトロまたはインビボで)阻害する方法であって、細胞と有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩とを接触させる段階を含む方法を提供する。

【0405】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、該対象に治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

【0406】

いくつかの態様では、疾患または障害は、インフラマソーム活性の関与を伴う。いくつかの態様では、疾患または障害は、インフラマソーム活性が関与する疾患または障害である。

【0407】

いくつかの態様では、疾患または障害は自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんである。

【0408】

いくつかの態様では、疾患または障害は自己炎症性障害および/または自己免疫障害である。

【0409】

いくつかの態様では、疾患または障害はクリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS; 例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS))、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群、新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎疾患(CKD)、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにタンパク質ミスフォールディング疾患(例えばプリオン病)において生じる神経炎症より選択される。

【0410】

いくつかの態様では、疾患または障害は神経変性疾患である。

【0411】

いくつかの態様では、疾患または障害はパーキンソン病またはアルツハイマー病である。

【0412】

いくつかの態様では、疾患または障害はがんである。

【0413】

いくつかの態様では、がんは転移性がん、胃腸がん、皮膚がん、非小細胞肺がん、または結腸直腸腺がんである。

【0414】

いくつかの局面では、本開示は、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんを処置または予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、該対象に治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

【0415】

いくつかの局面では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS; 例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS))、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群、新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎疾患(CKD)、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにタンパク質ミスフォールディング疾患(例えばプリオン病)において生じる神経炎症より選択される自己炎症性障害および/または自己免疫障害を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であ

10

20

30

40

50

って、該対象に治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

【0416】

いくつかの局面では、本開示は、神経変性疾患(例えばパーキンソン病またはアルツハイマー病)を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、該対象に治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

【0417】

いくつかの局面では、本開示は、がんを処置または予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、該対象に治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

10

【0418】

いくつかの局面では、本開示は、インフラマソーム(例えばNLRP3インフラマソーム)活性を(例えばインビトロまたはインビボで)阻害することにおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的塩を提供する。

【0419】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置または予防することにおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的塩を提供する。

【0420】

いくつかの局面では、本開示は、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんを処置または予防することを必要とする対象においてそれを行うことにおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的塩を提供する。

20

【0421】

いくつかの局面では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS; 例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS))、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群/新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎疾患(CKD)、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにタンパク質ミスフォールディング疾患(例えばプリオン病)において生じる神経炎症より選択される自己炎症性障害および/または自己免疫障害を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行うことにおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的塩を提供する。

30

【0422】

いくつかの局面では、本開示は、神経変性疾患(例えばパーキンソン病またはアルツハイマー病)を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行うことにおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的塩を提供する。

【0423】

いくつかの局面では、本開示は、がんを処置または予防することを必要とする対象においてそれを行うことにおける使用のための、本開示の化合物またはその薬学的塩を提供する。

40

【0424】

いくつかの局面では、本開示は、インフラマソーム(例えばNLRP3インフラマソーム)活性を(例えばインビトロまたはインビボで)阻害するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。

【0425】

いくつかの局面では、本開示は、本明細書に開示される疾患または障害を処置または予防するための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。

【0426】

いくつかの局面では、本開示は、自己炎症性障害、自己免疫障害、神経変性疾患、またはがんを処置または予防することを必要とする対象においてそれを行うための医薬の製造

50

における、本開示の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。

【0427】

いくつかの局面では、本開示は、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS; 例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS))、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群/新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎疾患(CKD)、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにタンパク質ミスフォールディング疾患(例えばプリオン病)において生じる神経炎症より選択される自己炎症性障害および/または自己免疫障害を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行うための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。

10

【0428】

いくつかの局面では、本開示は、神経変性疾患(例えばパーキンソン病またはアルツハイマー病)を処置または予防することを必要とする対象においてそれを行うための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。

【0429】

いくつかの局面では、本開示は、がんを処置または予防することを必要とする対象においてそれを行うための医薬の製造における、本開示の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。

【0430】

本開示は、インフラマソーム活性阻害剤として機能する化合物を提供する。したがって、本開示は、インフラマソーム活性をインビトロまたはインビボで阻害する方法であって、細胞と有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩とを接触させる段階を含む方法を提供する。

20

【0431】

本開示の化合物の有効性は、当技術分野において記述されかつ現行の一般的知識において見られる、該有効性を解明する標準的慣行に従って、業界で受け入れられたアッセイ/疾患モデルによって確定可能である。

【0432】

本開示はまた、インフラマソーム活性が関与する疾患または障害を処置することを必要とする患者において該処置を行う方法であって、該患者に治療有効量の本明細書に定義される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

30

【0433】

一般的レベルでは、IL-1ファミリーのサイトカインの成熟を阻害する本開示の化合物は、サイトカインのIL-1ファミリーに属するサイトカインの活性型のレベル上昇を媒介するかまたはレベル上昇に関連するすべての治療適応症において有効である(Sims J. et al. *Nature Reviews Immunology* 10, 89-102 (February 2010))。

【0434】

例示的な疾患および対応する参考文献を以下に示す: CAPSのような自己炎症性疾患および自己免疫疾患(Dinarello CA. *Immunity*. 2004 Mar;20(3):243-4; Hoffman HM. a l. *Reumatologia* 2005; 21(3)), 痛風、関節リウマチ(Gabay C et al. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:230; Schett G. et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):14-24.), クローン病(Jung Mogg Kim *Korean J Gastroenterol* Vol. 58 No. 6, 300-310), COPD (Mortaz E. et al. *Tanaffos*. 2011; 10(2): 9-14.), 線維症(Gasse P. et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 May 15;179(10):903-13), 肥満、2型糖尿病((Dinarello CA. et al. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Aug;17(4):314-21)), 多発性硬化症(EAE-model in Coll RC. et al. *Nat Med*. 2015 Mar;21(3):248-55を参照)、および多くの他の疾患(Martinon F. et al. *Immunol*. 2009. 27: 229-65)、例えばパーキンソン病またはアルツハイマー病(Michael T. et al. *Nature* 4

40

50

93, 674-678 (31 January 2013); Halle A. et al., Nat Immunol. 2008 Aug;9(8): 857-65; Saresella M. et al. Mol Neurodegener. 2016 Mar 3;11:23)、さらにはいくつかの腫瘍学的障害。

【0435】

好適には、本開示の化合物を、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、およびがんからなる群より選択される疾患の処置に使用することができる。該自己炎症性疾患および自己免疫疾患は、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS)、例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群/新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱および非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、痛風、関節リウマチ、クローン病、COPD、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、ならびにプリオン病などのタンパク質ミスフォールディング疾患において生じる神経炎症からなる群より好適に選択される。該神経変性疾患はパーキンソン病およびアルツハイマー病より好適に選択される。

10

【0436】

したがって、本開示の化合物を、クリオピリン関連自己炎症性症候群(CAPS)、例えば家族性寒冷自己炎症性症候群(FCAS)、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、慢性乳児神経皮膚関節(CINCA)症候群/新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)、家族性地中海熱、痛風、関節リウマチ、クローン病、COPD、線維症、肥満、2型糖尿病、多発性硬化症、プリオン病などのタンパク質ミスフォールディング疾患において生じる神経炎症、パーキンソン病、アルツハイマー病、および腫瘍学的障害からなる群より選択される疾患の処置に使用することができる。

20

【0437】

がんにおける処置; インフラマソームとの関連

慢性炎症応答が様々な種類のがんに関連していることが観察されるようになって久しい。悪性形質転換またはがんの治療中にインフラマソームが危険シグナルに応答して活性化されることがあり、この活性化はがんにおいて有利でも有害でもありうる。

【0438】

IL-1 発現は種々のがん(乳がん、前立腺がん、結腸がん、肺がん、頭頸部がん、および黒色腫を含む)において上昇し、IL-1 産生腫瘍を有する患者は一般に予後が比較的悪い(Lewis, Anne M., et al. "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment." Journal of translational medicine 4.1 (2006): 48)。

30

【0439】

上皮細胞に由来するがん(癌)または腺上皮に由来するがん(腺癌)は不均一性であり、多くの異なる細胞型からなる。これは線維芽細胞、免疫細胞、脂肪細胞、内皮細胞、および周皮細胞を特に含むものであり、いずれもサイトカイン/ケモカイン分泌性でありうる(Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, and Michael Karin. "Immunity, inflammation, and cancer." Cell 140.6 (2010): 883-899)。これによって免疫細胞浸潤を通じたがん関連炎症が生じうる。腫瘍中の白血球の存在は公知であるが、炎症性微小環境がすべての腫瘍の必須構成要素であることが明らかになったのはつい最近のことである。大部分の腫瘍(90%超)は生殖細胞系列変異よりもむしろ体細胞変異または環境因子の結果であり、がんの多くの環境的原因是慢性炎症に関連している(がんの20%は慢性感染症に、30%は喫煙汚染物質/吸入汚染物質に、35%は食事因子に関連している(すべてのがんのうち20%は肥満に関連している))(Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalakshmi, and Bo kyung Sung. "Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe." Clinical Cancer Research 15.2 (2009): 425-430)。

40

【0440】

胃腸がん

胃腸(GI)管がんは慢性炎症にしばしば関連している。例えば、ピロリ菌(*H. pylori*)感染

50

症は胃がんに関連している(Amieva, Manuel, and Richard M. Peek. "Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer." *Gastroenterology* 150.1 (2016): 64-78)。結腸直腸がんは、炎症性腸疾患に関連している(Bernstein, Charles N., et al. "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease." *Cancer* 91.4 (2001): 854-862)。胃内の慢性炎症はIL-1および他のサイトカインの上方制御を生じさせ(Basso D, et al., (1996) *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. *Int J Clin Lab Res* 26:207-210)、IL-1 遺伝子の多形性は胃がんの危険性を増加させる(Wang P, et al., (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 120:552-562)。

10

【0441】

胃がんの症例の19%において、ステージ、リンパ節転移、および生存時間と関連するカスパーゼ1発現が減少している(Jee et al., 2005)。マイコプラズマ・ハイオリニス(*Mycoplasma hyorhinis*)は胃がんの発生に関連しており、それによるNLRP3インフラマソームの活性化はそれによる胃がん転移の促進に関連する(Xu et al., 2013)。

【0442】

皮膚がん

紫外線は皮膚がんの最大の環境リスクであり、皮膚がんはDNA損傷、免疫抑制、および炎症を引き起こすことで促進される。最も悪性度の高い皮膚がんである黒色腫は、いずれもIL-1 によって制御される炎症性サイトカインの上方制御を特徴とする(Lazar-Molnar, Eszter, et al. "Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma." *Cytokine* 12.6 (2000): 547-554)。全身炎症は、インビボでIL-1依存性機構による黒色腫細胞の転移および増殖の亢進を誘導する。チモキノンを使用することで、B16F10マウス黒色腫モデルにおける転移の障害がNLRP3インフラマソームの障害に依存することが示された(Ahmad, Israr, et al. "Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome." *Toxicology and applied pharmacology* 270.1 (2013): 70-76)。

20

【0443】

神経膠芽腫

NLRP3は神経膠腫における放射線療法抵抗性の一因である。電離放射線はNLRP3を発現しうるが、NLRP3阻害によって放射線療法後に腫瘍増殖が減少し、マウス生存時間が延長された。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害は、放射線抵抗性神経膠腫に対する治療戦略を実現しうる(Li, Lianling, and Yuguang Liu. "Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression." *American journal of cancer research* 5.1 (2015): 442)。

30

【0444】

転移

より広範には、本出願人らはNLRP3が転移の促進に関与すると考えており、したがってNLRP3の調節はおそらくこれを遮断するはずである。IL-1は腫瘍発生、腫瘍浸潤、腫瘍転移、腫瘍宿主相互作用(Apte, Ron N., et al. "The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions." *Cancer and Metastasis Reviews* 25.3 (2006): 387-408)、および血管新生(Voronov, Elena, et al. "IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.5 (2003): 2645-2650)に関与する。

40

【0445】

IL-1遺伝子は、いくつかの種類のヒトがんを有する患者からの転移においてしばしば発現される。例えば、IL-1 mRNAは、非小細胞肺癌、結腸直腸腺がん、および黒色腫の腫瘍試料を特に含むすべての試験された転移性ヒト腫瘍試料のうち半数超において高度に発現された(Elaraj, Dina M., et al. "The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts." *Clinical Cancer Research* 12.4 (2006): 10

50

88-1096)。IL-1RAはIL-1産生腫瘍中で異種移植片増殖を阻害するが、インビトロでは抗増殖効果を示さない。

【 0 4 4 6 】

さらに、IL-1シグナル伝達は、骨転移を発生させる危険性が増加した乳がん患者を予測するためのバイオマーカーとなる。マウスモデルにおいて、IL-1 およびその受容体は、骨に転移する乳がん細胞中で、骨に転移しない細胞に比べて上方制御される。マウスモデルにおいて、IL-1受容体アンタゴニストアナキニラは、骨ターンオーバーマーカーIL-1 およびTNF を減少させるという腫瘍環境に対する著しい効果を発揮したことに加えて、増殖および血管新生を減少させた(Holen, Ingunn, et al. "IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo." *Oncotarget* (2016))。

10

【 0 4 4 7 】

IL-18は、ヒト白血病細胞株HL-60中でMMP-9の産生を誘導することで、細胞外マトリックスの分解ならびにがん細胞の遊走および浸潤を促進した(Zhang, Bin, et al. "IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression." *Leukemia research* 28.1 (2004): 91-95)。さらに、IL-18は、肝類洞内皮上でVCAM-1の発現を誘導することで、肝臓中での腫瘍転移の発生を支援することがある(Carrascal, Maria Teresa, et al. "Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium." *Cancer Research* 63.2 (2003): 491-497)。

20

【 0 4 4 8 】

CD36

脂肪酸スカベンジャー受容体CD36は、pro-IL-1 の遺伝子転写をプライミングしかつNLRP3インフラマソーム複合体の構築を誘導するという二重の役割を果たす。CD36およびTLR4-TLR6ヘテロ二量体はoxLDLを認識し、oxLDLは、NLRP3およびpro-IL-1 の転写上方制御を生じさせるシグナル伝達経路を開始する(シグナル1)。また、CD36はリソソーム区画へのoxLDLの内部移行を媒介し、リソソーム区画において、リソソーム破裂およびNLRP3インフラマソーム活性化を誘導する結晶が形成される(シグナル2)(Kagan, J. and Horng T., "NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty." *Nature Immunology* 14.8 (2013): 772-774)。

30

【 0 4 4 9 】

ヒト口腔がん細胞の亜集団は、高レベルの脂肪酸スカベンジャー受容体CD36を発現するものであり、転移を開始する能力があるという点で独特である。パルミチン酸または高脂肪食はCD36+細胞の転写能をブーストした。ヒト口腔がんの同所性マウスモデルにおいて、抗CD36抗体を中和することで転移が遮断された。CD36+転移開始細胞の存在は、数多くの種類のがんの予後不良と関連している。食事脂質が転移を促進しうることが示唆される(Pasqual, G, Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-O, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L, and Benitah, SA. 2017 "Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36" *Nature* 541:41-45)。

40

【 0 4 5 0 】

肝細胞がんにおいて、外因性パルミチン酸は上皮間葉転換(EMT)様プログラムを活性化し、遊走を誘導した。この遊走はCD36阻害剤スルホ-N-スクシンイミジルオレエートによって減少した(Nath, Aritro, et al. "Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma." *Scientific reports* 5 (2015))。肥満度指数はEMTの程度に関連していなかった。このことは、実際に重要なのはCD36および遊離脂肪酸であるということを強調するものである。

【 0 4 5 1 】

がん幹細胞(CSC)は、それらの維持を促進するためにCD36を使用する。神経膠芽腫においてCD36のリガンドである酸化リン脂質が存在し、酸化LDLへの曝露によってCSCの増

50

殖が増加したが、非CSCの増殖は増加しなかった。また、CD36は患者の予後に相関していた。

【0452】

化学療法抵抗性

化学療法剤は、直接的な細胞毒性効果に加えて、抗腫瘍活性の一因である宿主免疫系を利用する。しかし、ゲムシタビンおよび5-FUは、骨髄由来サプレッサー細胞中でNLRP3を活性化することで、抗腫瘍有効性を減少させるIL-1 β の産生をもたらすことが示された。機能的に言えば、これらの剤はリソソームを不安定化してカテプシンBを放出することでNLRP3を活性化した。IL-1 β はCD4 $^{+}$ T細胞からのIL-17の産生を促進し、IL-17は化学療法の有効性を弱めた。NLRP3 $^{-/-}$ もしくはCaps1 $^{-/-}$ マウス、またはIL-1RAで処置されたWTマウスにおいて腫瘍が樹立された際に、ゲムシタビンおよび5-FUの両方の比較的高い抗腫瘍効果が観察された。したがって、骨髄由来サプレッサー細胞NLRP3の活性化は、ゲムシタビンおよび5-FUの抗腫瘍有効性を制限する。(Bruchard, Melanie, et al. "Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth." *Nature medicine* 19.1 (2013): 57-64.)。したがって、本開示の化合物は、一連のがんを処置するための化学療法において有用でありうる。

10

【0453】

本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、単剤療法として単独で投与してもよく、1種または複数の他の物質および/または処置薬と併せて投与してもよい。この併用療法は処置の個々の構成要素の同時投与、順次投与、または個別投与によって実現可能である。

20

【0454】

例えば、補助剤の投与によって治療有効性を向上させることができる(すなわち、補助剤は、それ自体では最小限の治療効果しか示さないことがあるが、別の治療剤との組み合わせで、個体に対する全体的な治療効果が向上する)。あるいは、単に一例として、式(I)の化合物を、やはり治療効果を示す別の治療剤(治療レジメンも含む)と共に投与することで、個体が経験する効果を増加させることができる。

【0455】

本開示の化合物を他の治療剤との組み合わせで投与する場合、本開示の化合物を他の治療剤と同じ経路で投与しなくてもよく、物理特性および化学特性が異なることから、異なる経路で投与してもよい。例えば、本開示の化合物を経口投与することでその良好な血中レベルを生成および維持することができ、一方、他の治療剤を静脈内投与することができる。当技術分野において公知である既定のプロトコルに従って初期投与を行うことができ、次に観察された効果に基づいて投与量、投与様式、および投与時間を熟練医が修正することができる。

30

【0456】

他の治療剤の特定の選択は、主治医の診断、ならびに個体の状態および適切な処置プロトコルに関する主治医の判断に依存する。本開示のこの局面によれば、上記定義の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と、別の好適な剤とを含む、インフラマソーム活性が関与する疾患の処置における使用のための組み合わせが提供される。

40

【0457】

本開示のさらなる局面によれば、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と、好適な薬学的に許容される希釈剤または担体との組み合わせを含む、薬学的組成物が提供される。

【0458】

式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩は、治療的医療におけるその使用に加えて、新規治療剤の模索の一部としてのイヌ、ウサギ、サル、ラット、およびマウスなどの実験動物におけるインフラマソーム阻害剤の効果の評価のための、インビトロおよびインビボ試験系の開発および標準化における薬理学的手段としても有用である。

50

【 0 4 5 9 】

本開示の上記の薬学的組成物、プロセス、方法、使用、医薬、および製造上の特徴のいずれかにおいて、本明細書に記載の本開示の巨大分子の代替態様のいずれかも適用される。

【 0 4 6 0 】

投与経路

本開示の化合物、またはこれらの化合物を含む薬学的組成物を、全身/末梢であれ、局所(すなわち所望作用の部位)であれ、任意の好都合な投与経路で対象に投与することができる。

【 0 4 6 1 】

投与経路としては経口(例えば経口摂取); 頬側; 舌下; 経皮(例えばパッチ剤、プラスター剤などを含む); 経粘膜(例えばパッチ剤、プラスター剤などを含む); 鼻腔内(例えば点鼻薬); 眼内(例えば点眼薬); 肺内(例えば、エアロゾル剤を例えば使用する、口または鼻を例えば通じた、吸入療法または吹送療法); 直腸(例えば坐薬または浣腸); 腔内(例えばペッサリー); 皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内を含む、非経口、例えば注射; 例えば皮下または筋肉内へのデポ-またはリザーバの埋め込みが挙げられるがそれに限定されない。

【 0 4 6 2 】

ここまで本開示を説明してきたが、以下の実施例を限定ではなく例示として提示する。

【実施例】

【 0 4 6 3 】

略語

ACN アセトニトリル

aq. 水性

AP 気圧

Ar アルゴン

DCM ジクロロメタン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO-d₆ ヘキサジウテロジメチルスルホキシド

eq. 当量

MS ES⁺ ポジティブエレクトロスプレーイオン化質量分析

EtOAc 酢酸エチル

FCC フラッシュカラムクロマトグラフィー

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

Min 分

NaHMDS ナトリウムヘキサメチルジシリルアジド

RM 反応混合物

rt 室温

sat. 飽和

SM 出発原料

TEA トリエチルアミン

TFA トリフルオロ酢酸

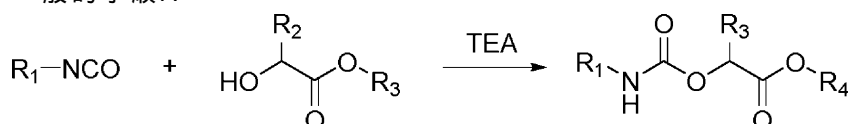
THF テトラヒドロフラン

TLC 薄層クロマトグラフィー

Y 収率

【 0 4 6 4 】

一般的手順A



10

20

30

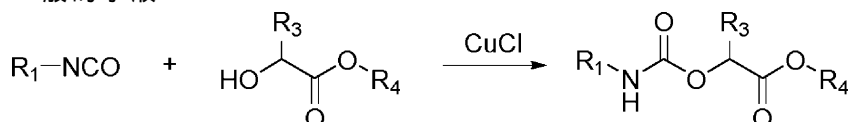
40

50

-ヒドロキシエステルまたは -ヒドロキシ酸(1当量)をACN(2ml/ -ヒドロキシエステルまたは -ヒドロキシ酸1mmol)に溶解させ、溶液を0℃に冷却した。TEA(1当量)を加えた後、イソシアネート(1.2当量)を滴下した。反応混合物を室温に昇温させ、攪拌をAr下で15時間続けた。反応混合物をDCMで希釈し、溶液を1M HClで洗浄した。水層をDCMで2回抽出し、一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をFCC(ヘキサン中DCMもしくはEtOAc勾配)または分取逆相HPLC(ACN水、0.1%ギ酸緩衝液)で精製した。

【0465】

一般の手順B

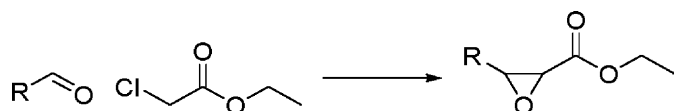


10

-ヒドロキシエステル(1当量)、イソシアネート(1.1当量)、CuCl(1当量)、DMF(4ml/-ヒドロキシエステル1mmol、Arを20分間吹き込んで予め脱気)を混合し、Ar下、室温で15時間攪拌した。次に混合物を水に注ぎ、得られた析出物を濾去し、水で洗浄した。それをMeOHに再溶解させ、溶液を蒸発させた。残渣をDCMに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、アルミナパッド上で濾過した。濾床をEtOAcで洗浄し、濾液を蒸発させた。残渣をFCC(ヘキサン中DCMまたはEtOAc勾配)で精製して所望の生成物を得た。

【0466】

一般の手順C

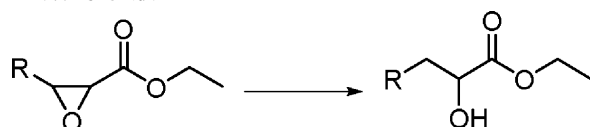


20

アルデヒド(1当量)およびクロロ酢酸エチル(1当量)の乾燥THF(3ml/アルデヒド1mmol)中攪拌溶液にTHF中1.0M NaHMDS溶液(1当量)をアルゴン雰囲気下、-78℃で滴下した。反応液を-78℃で30分間攪拌し、0℃に昇温させ、水で反応停止させ、濃縮した。残渣をジエチルエーテルと水との間で分配し、水層をジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機画分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0467】

一般の手順D

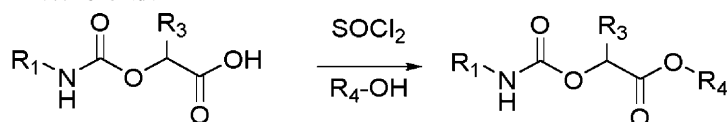


30

オキシラン(1当量)をEtOAc(10ml/オキシラン1mmol)に溶解させ、10% Pd/C(オキシランに対して10重量%)を加えた。反応混合物を水素雰囲気(AP)下、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通じて濾過し、濾床をEtOAcで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0468】

一般の手順E



40

カルボン酸(1当量)をアルコールR³-OH(6ml/酸1mmol)に溶解させ、溶液をAr下で0℃に冷却した。塩化チオニル(1.5当量)を0℃で滴下し、反応混合物をAr下、室温で15時間

50

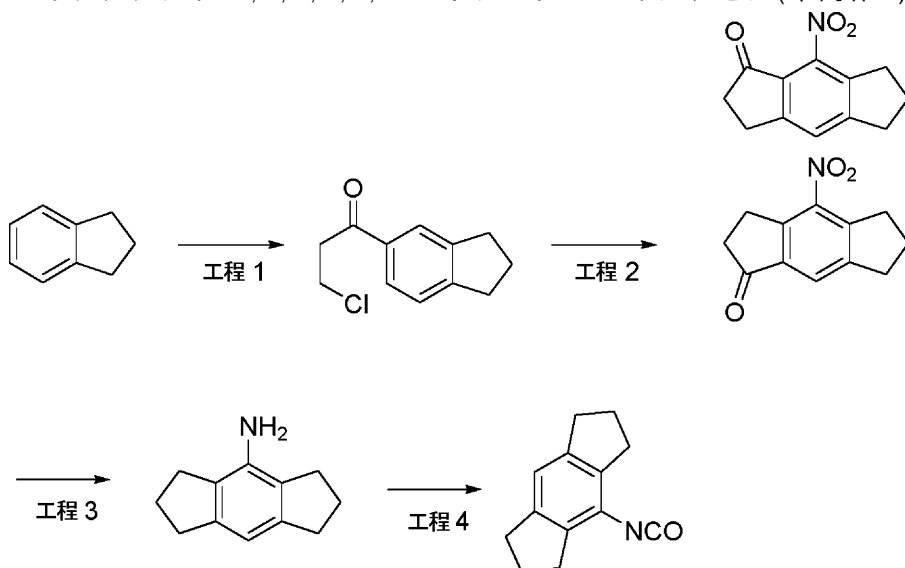
撈拌した。次にそれを蒸発乾固させ、シクロヘキサンと共蒸発させた(2回)。残渣をEt₂O/ヘキサン中でのトリチュレーション、またはFCC(ヘキサン中0~20% EtOAc)で精製した。

【0469】

実施例1

中間体の合成

4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(中間体A)



【0470】

工程1

3-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン-1-オン

塩化アルミニウム(12.4g、93mmol、1当量)のDCM(50ml)懸濁液をアルゴン雰囲気下で激しく撈拌しながら-10℃に冷却した。これに3-クロロプロピオニルクロリド(11g、93mmol、1当量)およびインダン(10g、85mmol、0.9当量)のDCM(15ml)溶液を0.5時間かけて滴下し、温度を-15℃~-5℃に維持した。反応液を室温に昇温させ、終夜撈拌した。反応混合物を冷(0℃)2M HClに30分かけて滴下し、温度を0℃~10℃に維持した。層を分離し、水相をDCM(3x30ml)で抽出した。一緒にした有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、およびブラインで順次洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、約30mlに減圧蒸発させた。ヘキサン(50ml)を加え、蒸発を続け、手順を2回繰り返した。ヘキサン(50ml)をさらに加えた後、スラリーを濾過し、乾燥させて3-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン-1-オンを黄褐色固体として得た。

Y = 81 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 (d,

1H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 2.09 – 2.01 (m, 2H)

【0471】

工程2

8-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オンおよび4-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オン

3-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン-1-オン(82g、0.39mol、1当量)を濃硫酸(71ml、1.34mol、3.4当量)に数回に分けて加えた。得られた混合物を60℃に2日間加熱した。RMを0℃に冷却し、硝酸(26ml、0.59mol、1.5当量)および濃硫酸(26ml、0.49mol、1.25当量)の混合物を滴下した。RMを1時間撈拌し、温度を0℃~5℃に維持した。RMを氷浴で冷却しながら水およびDCMの混合物にゆっくりと加えた。層を分離し、水層をDCMで抽出した。一緒にした有機層をブラインおよび飽和炭酸水素ナトリ

ウムで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。粗混合物をFCC(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。さらに、所望の生成物をMeOHからの結晶化によって精製した。

8-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オン:

Y = 36 %. MS ES^+ : 218. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67

(s, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 3.04 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 2H)

。4-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オン:

Y = 5 %. MS ES^+ : 218.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (s, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 3H), 3.02 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 2H)

【 0 4 7 2 】

工程3

1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

8-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オンおよび4-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オンの混合物(7.00g、32mmol、1当量)をMeOH(70ml)に懸濁させた。溶液を20%水酸化パラジウム炭素(50%水湿潤品。1.72g、12mmol、0.4当量)およびメタンスルホン酸(3.41g、35mmol、1.1当量)で処理した。混合物を35psiで5時間水素添加した。触媒をセライトパッドでの濾過によって除去し、濾床をMeOHで洗浄した。濾液を水(350ml)で希釈し、pHを2M NaOHで11に調整した。得られたスラリーを濾過し、粗固体をMeOH/水(9:1)から再結晶して1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミンを無色針状物として得た。

Y = 73 %. MS ES^+ : 174.1. ^1H NMR (400

MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.35 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.72 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.59 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.00 – 1.93 (m, 4H)

【 0 4 7 3 】

工程4

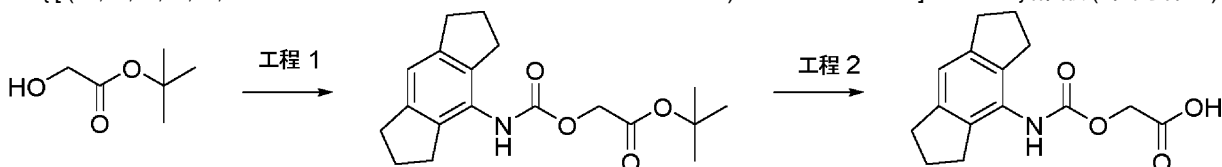
4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(中間体A)

1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(1.1g、6.35mmol、1当量)およびTEA(0.973ml、6.98mmol、1.1当量)のTHF(20ml)中攪拌溶液にトリホスゲン(0.64g、2.16mmol、3当量)を1回で加えた。混合物を還流温度に4時間加熱し、室温に冷却した。THFを蒸発させ、残渣をペンタンに取り込み、シリカゲルプラグを通じて濾過した。溶媒を減圧蒸発させて4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセンを白色固体として得た。

Y = 71 %. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 6.96 (s, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 8H), 2.22 – 2.03 (m, 4H)

【 0 4 7 4 】

2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ酢酸(中間体B)



10

20

30

40

50

【 0 4 7 5 】

工程1

tert-ブチル 2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

一般的手順Aに従って、グリコール酸tert-ブチルおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~100% DCM)で精製した。Y = 65 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 354.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.03 – 1.91 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

10

【 0 4 7 6 】

工程2

2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}酢酸

tert-ブチル 2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート(1.75g, 5.28mmol)を20% TFA-DCM溶液(100ml)に溶解させた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、蒸発乾固させた。残渣をシクロヘキサンと2回共蒸発させ、ヘキサンでトリチュレートした。得られた白色粉末を濾去し、ヘキサンで洗浄し、減圧乾燥させた。

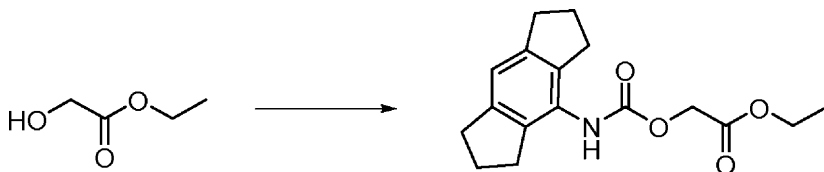
Y = 96 %. MS ES⁺: 276.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.04 – 1.89 (m, 4H)

20

【 0 4 7 7 】

実施例2

エチル 2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート



30

一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~100% DCM)で精製した。

Y = 40 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 326.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.05 – 1.88 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

40

【 0 4 7 8 】

実施例3

エチル 2-{{[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび1,3-ジフルオロ-2-イソシアナト

50

ベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~100% DCM)で精製した。

Y = 28 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 282.0. ¹H

NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 7 9 】

実施例4

エチル 2-{{(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル}オキシ}アセテート



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび1,3-ジクロロ-2-イソシアナトベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~25% EtOAc)で精製した。

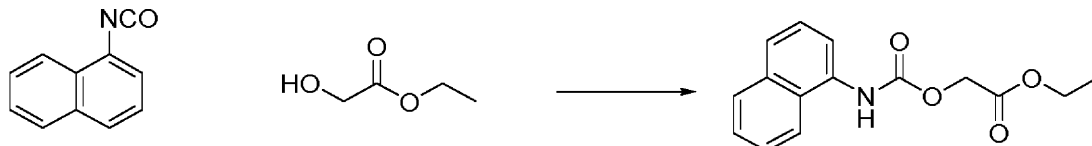
Y = 65 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 314.5. ¹H

NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 8 0 】

実施例5

エチル 2-{{(ナフタレン-1-イル)カルバモイル}オキシ}アセテート



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび1-イソシアナトナフタレンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~25% EtOAc)で精製した。

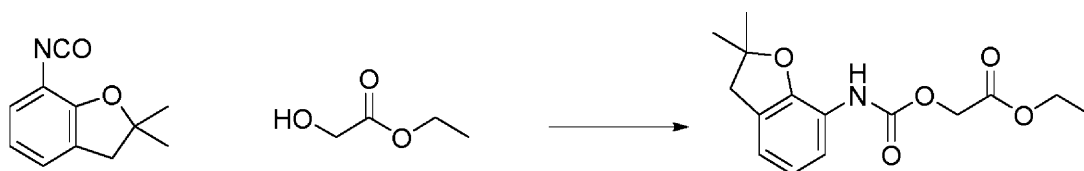
Y = 96 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 296.1. ¹H NMR

(400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 8 1 】

実施例6

エチル 2-{{(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルバモイル}オキシ}アセテート



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび7-イソシアナト-2,2-ジメチル-2

,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~20% EtOAc)で精製した。

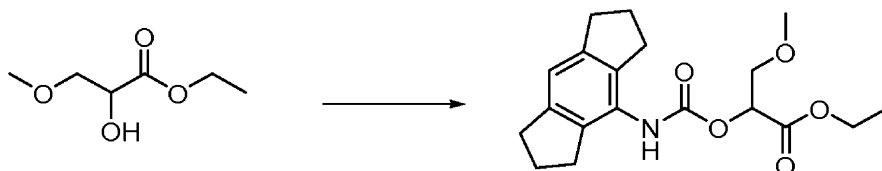
Y = 74 %. MS ES⁺

([M+Na]⁺): 316.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.75 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 8 2 】

実施例7

エチル 2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)-3-メトキシプロパノエート



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン酸エチルおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~25% EtOAc)で精製した。

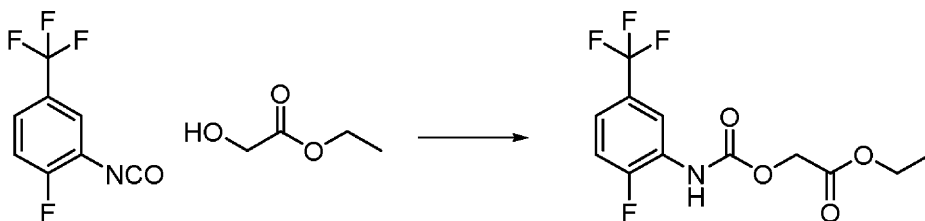
Y = 54 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 370.6

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.26 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 3.87 – 3.62 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 8 3 】

実施例8

エチル 2-([(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]オキシ)アセテート



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取TLC(ヘキサン中20% EtOAc)で精製した。

Y = 14 %. MS ES⁺

([M+Na]⁺): 332.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.11 – 8.09 (m, 1H), 7.68 – 7.38 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 8 4 】

実施例9

エチル 2-([(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ)アセテート

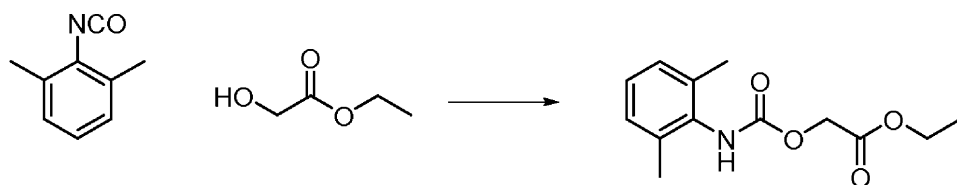
10

20

30

40

50



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび2,6-ジメチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc)で精製した。

Y = 38 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 274.1

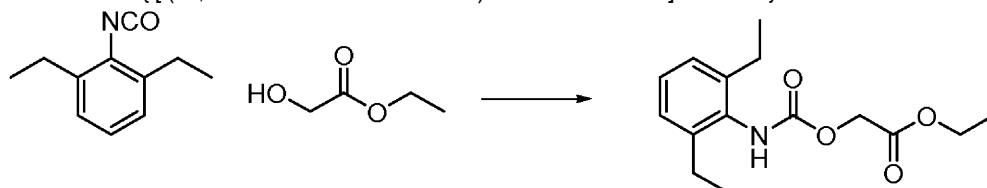
10

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.11 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.32 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 8 5 】

実施例 10

エチル 2-{{[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート



20

一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび2,6-ジエチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 100% DCM)で精製した。

Y = 57 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 302.5. ¹H NMR

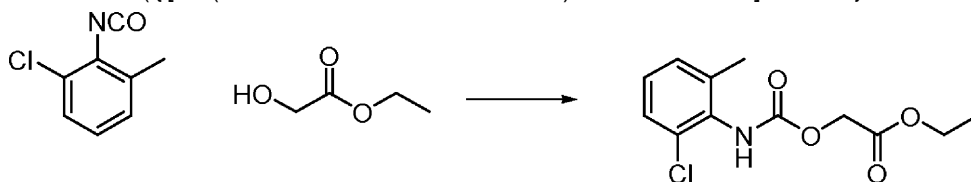
(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 8 Hz, 6H)

30

【 0 4 8 6 】

実施例 11

エチル 2-{{[2-(クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート



40

一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび2-クロロ-6-メチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 100% DCM)で精製した。

Y = 33 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 294.2. ¹H

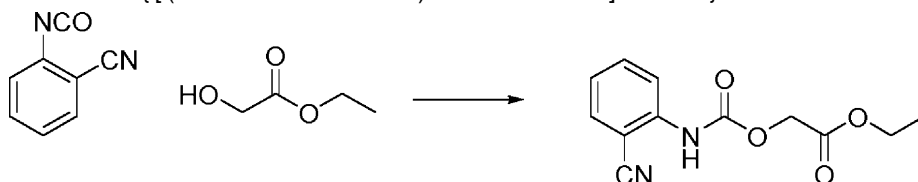
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 4H)

【 0 4 8 7 】

実施例 12

50

エチル 2-[[(2-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ]アセテート



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸エチルおよび2-イソシアナトベンゾニトリルを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~30% EtOAc)で精製した。

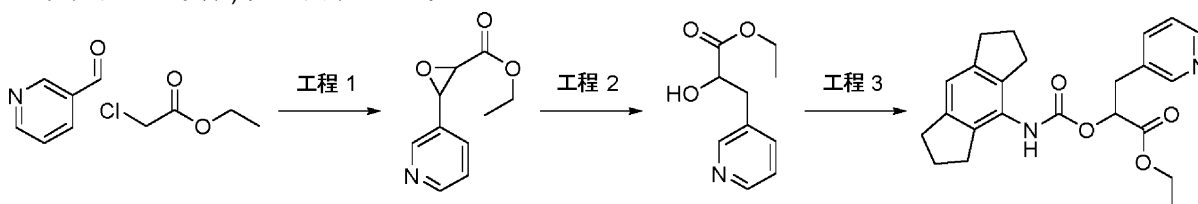
Y = 21 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 271.0. ¹H NMR

(400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.33 – 4.27 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 8 8 】

実施例 13

エチル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート



【 0 4 8 9 】

工程 1

エチル 3-(ピリジン-3-イル)オキシラン-2-カルボキシレート

一般的手順Cに従って、3-ピリジンカルボキシアリドを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。

Y = 41 %. MS ES⁺: 194.1. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.67 – 8.59 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 1.36 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 9 0 】

工程 2

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート

一般的手順Dに従って、エチル 3-(ピリジン-3-イル)オキシラン-2-カルボキシレートを

出発原料として使用して、標記化合物を調製した。

Y = 70 %. MS ES⁺: 196.2. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.50 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 9 1 】

工程 3

エチル 2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

一般の手順Aに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を逆相分取HPLCで精製した。

Y = 5 %. MS ES⁺: 395.4. ¹H NMR

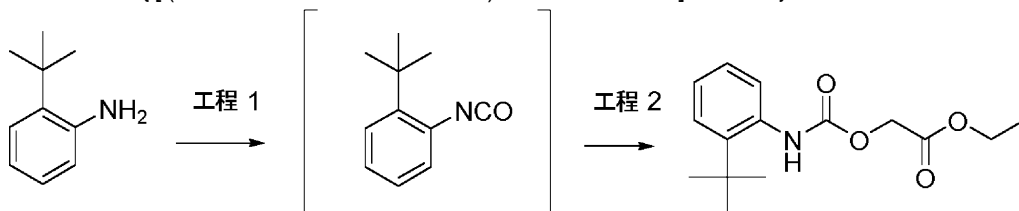
(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.31 – 5.05 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.71 – 2.56 (m, 4H), 2.09 – 1.78 (m, 4H), 1.14 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

10

【 0 4 9 2 】

実施例 14

エチル 2-[(2-tert-ブチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート



20

2-tert-ブチルアニリン(200mg、1.34mmol、1当量)を無水THF(10ml)に溶解させ、TEA(0.224ml、1.61mmol、1.2当量)を加えた。溶液をトリホスゲン(0.159mg、0.54mmol、0.4当量)で処理し、得られた混合物を60℃で4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、グリコール酸エチル(0.167ml、1.61mmol、1.2当量)およびTEA(0.163mg、1.61mmol、1.2当量)を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌し、セライトを通じて濾過し、濾床をEtOAcで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をFCC(ヘキサン中0～20% EtOAc)で精製した。

Y = 47 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 302.6. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (s, 1H),

7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.13 – 6.97 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H),

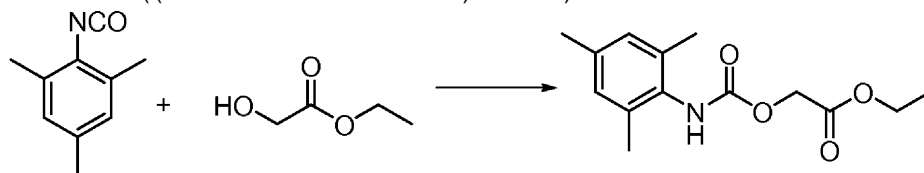
1.34 (s, 9H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

30

【 0 4 9 3 】

実施例 15

エチル 2-((メシチルカルバモイル)オキシ)アセテート



40

一般の手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2,4,6-トリメチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取TLC(ヘキサン中20% EtOAc)およびFCC(ヘキサン中0～100% DCM)で精製した。

Y = 57 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.92 (s, 2H), 6.19 (s,

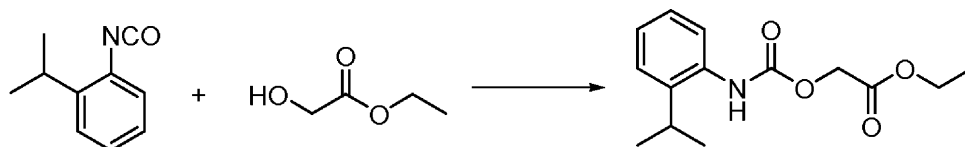
1H), 4.70 (s, 2H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 2.29 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 9 4 】

実施例 16

50

エチル 2-(((2-イソプロピルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート



一般的手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2-イソプロピルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0～20% EtOAc)で精製した。

Y = 49 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.2. ¹H NMR (400

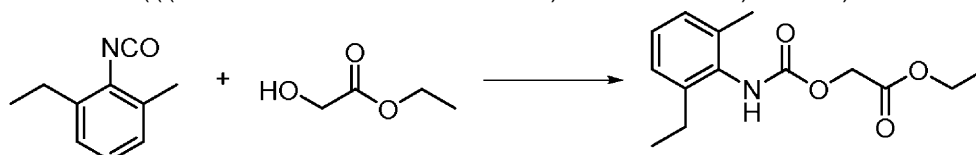
10

MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 7 Hz, 6H)

【 0 4 9 5 】

実施例 17

エチル 2-(((2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル)オキシ)アセテート



20

一般的手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2-エチル-6-メチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0～20% EtOAc)、続いて分取TLC(100% DCM)で精製した。

Y = 35 %. MS

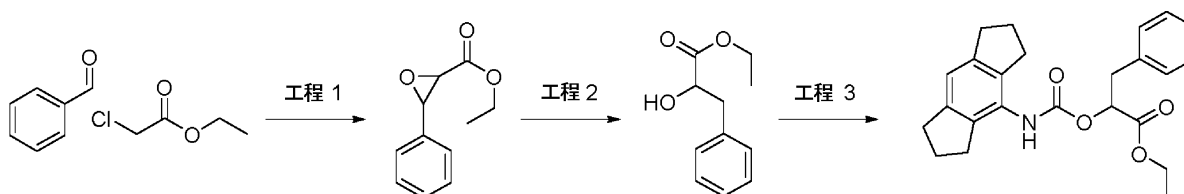
ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 主な配座異性体 : δ 9.00 (s, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.17

30

(s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 9 6 】

実施例 18

エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-フェニルプロパノエート

40

【 0 4 9 7 】

工程 1

エチル 3-フェニルオキシラン-2-カルボキシレート

一般的手順Cに従って、クロロ酢酸エチルおよびベンズアルデヒドを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0～10% EtOAc)で精製した。

50

Y = 45 %. MS

ES⁺ ([M+Na]⁺): 234.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 (s, 5H), 4.24 – 4.18 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 9 8 】

工程2

エチル 2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート

一般的手順Dに従って、エチル 3-フェニルオキシラン-2-カルボキシレートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。

Y = 96 %. MS ES⁺: 195.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 5.53 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 4 9 9 】

工程3

エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-フェニルプロパノエート

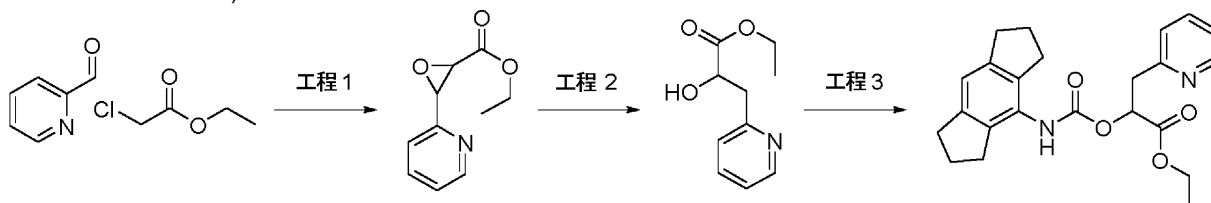
一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸エチルおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を2回の連続的なFCC精製(ヘキサン中0 ~ 100% DCMおよびヘキサン中0 ~ 20% EtOAc)で精製した。

Y = 21 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 416.8. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.40 – 7.03 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.26 – 5.09 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.28 – 3.09 (m, 2H), 2.97 – 2.82 (m, 4H), 2.80 – 2.53 (m, 4H), 2.12 – 1.94 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 0 0 】

実施例19

エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート



【 0 5 0 1 】

工程1

エチル 3-(ピリジン-2-イル)オキシラン-2-カルボキシレート

一般的手順Cに従って、クロロ酢酸エチルおよび2-ピリジンカルボアルデヒドを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 50% EtOAc勾配)で精製した。Y = 67%、ジアステレオ異性体混合物(75/25)。MS ES⁺: 194.1。ジアステレオ異性体1(主):

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 – 8.56 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 3H), 3.98 – 3.96 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

。ジアステレオ異性体2(副):

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 – 8.51 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 4.40 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 3.95 – 3.92 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

。

【 0 5 0 2 】

工程2

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Dに従って、エチル 3-(ピリジン-2-イル)オキシラン-2-カルボキシレート(両ジアステレオ異性体混合物の混合物)を出発原料として使用して、標記化合物を調製した。
Y = 85 %. MS ES^+ : 196.1. ^1H NMR

10

(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 – 8.46 (m, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 5.60 – 5.54 (m, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 5 0 3 】

工程3

エチル 2-(((1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル)オキシ)-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエート

20

一般的手順Aに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc)で精製した。
Y = 16 %. MS ES^+ : 395.4. ^1H

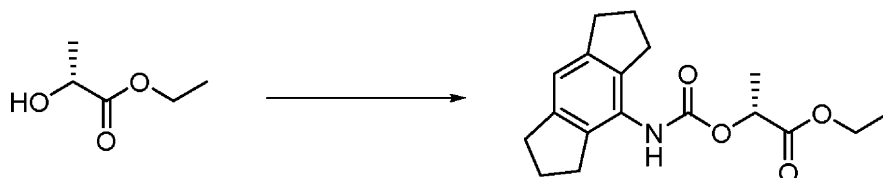
NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.41 – 5.33 (m, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.67 – 2.55 (m, 4H), 2.01 – 1.83 (m, 4H), 1.15 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

30

【 0 5 0 4 】

実施例20

エチル (2R)-2-{{{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル}オキシ}-プロパノエート



40

一般的手順Aに従って、(2R)-2-ヒドロキシプロパン酸エチルおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc)で精製した。

50

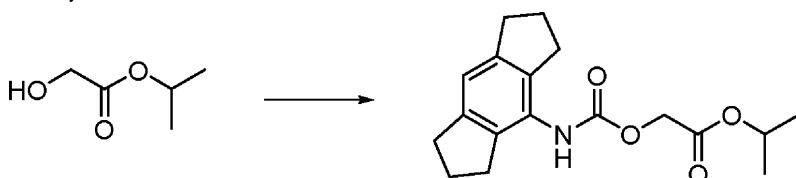
Y = 24 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 340.3. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.02 – 1.91 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 5 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 0 5 】

実施例 21

プロパン-2-イル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート



一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸プロパン-2-イルおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 100% DCM)で精製した。

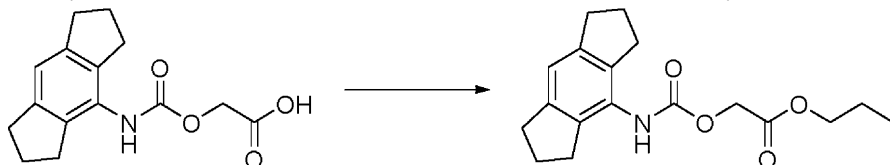
Y = 56 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 340.3. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.76 – 2.66 (m, 4H), 2.11 – 1.86 (m, 4H), 1.21 (d, *J* = 6 Hz, 6H)

【 0 5 0 6 】

実施例 22

2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート



2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}酢酸(中間体B、200mg、0.73mmol、1当量)をアセトン(2ml)に懸濁させ、TEA(152 μl、1.09mmol、1.5当量)を加えた。得られた溶液に1-ヨードプロパン(78 μl、0.8mmol、1.1当量)を加え、RMをAr下、室温で15時間攪拌した。RMをDCMで希釈し、溶液を1M HClで洗浄した。水層をDCMで2回抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をヘキサン中でのトリチュレーションによって精製して標記化合物を得た。

Y = 15 %. MS

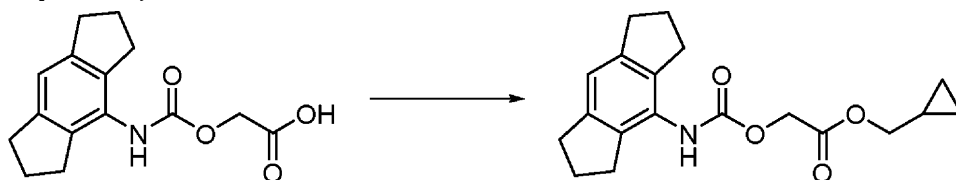
ES⁺ ([M+Na]⁺): 340.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.06 – 1.89 (m, 4H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 0 7 】

実施例 23

シクロプロピルメチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイ

ル]オキシ}アセテート



一般的手順Eに従って、中間体Bおよびシクロプロピルメタノールを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をEt₂O/ヘキサン中でのトリチュレーションによって精製した。

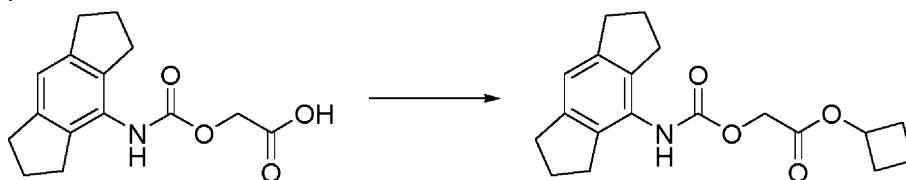
Y = 69 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 352.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*₆) δ 9.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.77 – 2.66 (m, 4H), 2.09 – 1.87 (m, 4H), 1.16 – 1.03 (m, 1H), 0.56 – 0.49 (m, 2H), 0.32 – 0.26 (m, 2H)

【 0 5 0 8 】

実施例 24

シクロブチル 2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート



一般的手順Eに従って、中間体Bおよびシクロブタノールを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をEt₂O/ヘキサンでのトリチュレーションによって精製した。

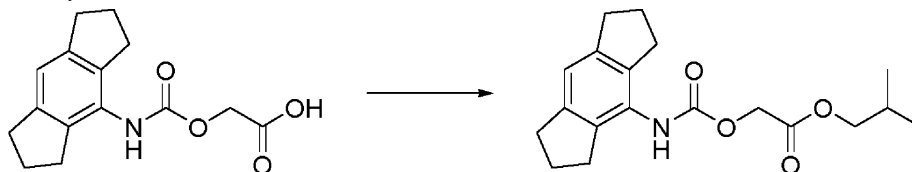
Y = 61 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 352.3. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 4H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 1H)

【 0 5 0 9 】

実施例 25

2-メチルプロピル 2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート



一般的手順Eに従って、中間体Bおよび2-メチルプロパン-1-オールを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をEt₂O/ヘキサンでのトリチュレーションによって精製した。

10

20

30

40

50

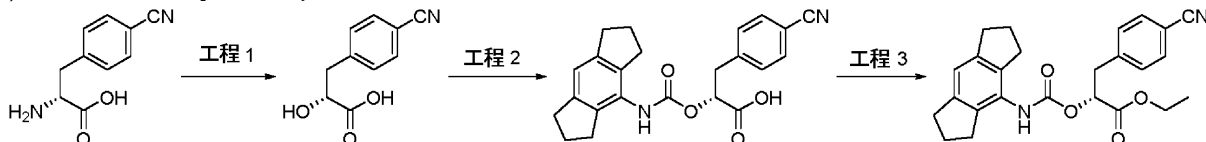
Y = 56 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 354.4. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.77 – 2.64 (m, 4H), 2.01 – 1.93 (m, 4H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 7 Hz, 6H)

【 0 5 1 0 】

実施例 26

エチル (2R)-3-(4-シアノフェニル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



10

【 0 5 1 1 】

工程 1

(2R)-3-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸

(2R)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)プロパン酸(500mg、2.63mmol、1当量)を4:1 脱イオン水:酢酸(30ml)に溶解させ、亜硝酸ナトリウム(544mg、7.89mmol、3当量)の水(5ml)溶液を0 で10分かけてゆっくりと加えた。RMを室温に昇温させ、15時間攪拌した。反応液を2MメチルアミンTHF溶液(2ml)で反応停止させ、得られた混合物を約3分の1量に減圧蒸発させた。それを飽和NaHCO₃水溶液でpH 9に塩基性化し、EtOAcで洗浄した。次に水層を2M HClでpH 3に酸性化した。混合物をDCMで4回抽出し、一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をEt₂O/ヘキサンでのトリチュレーションによって精製した。

20

Y = 43 %. MS ES⁺: 190.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

12.60 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.88 (m, 1H)

30

【 0 5 1 2 】

工程 2

(2R)-3-(4-シアノフェニル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパン酸

一般的手順Aに従って、(2R)-3-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸および中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をEt₂Oでのトリチュレーションによって精製した。Y = 55%. MS ES⁺: 391.0。

【 0 5 1 3 】

工程 3

エチル (2R)-3-(4-シアノフェニル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

40

(2R)-3-(4-シアノフェニル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパン酸(200mg、0.51mmol、1当量)をアセトン(2ml)に懸濁させ、TEA(107 μl、0.77mmol、1.5当量)で処理した。得られた溶液にヨウ化エチル(49 μl、0.61mmol、1.2当量)を加え、RMをAr下、室温で15時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、溶液を1M HClで洗浄した。水層をDCMで2回抽出し、一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 40% EtOAc)で精製した。

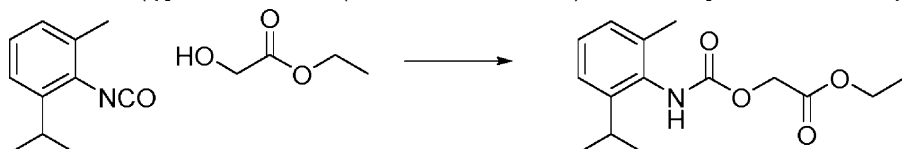
50

Y = 22 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 442.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.90 – 7.70 (m, 2H), 7.62 – 7.42 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.31 – 5.11 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.66 – 2.57 (m, 4H), 2.00 – 1.85 (m, 4H), 1.14 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 1 4 】

実施例 27

エチル 2-({[2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}オキシ)アセテート - 5Z



一般的手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2-イソプロピル-6-メチルフェニルイソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc勾配)で精製した。

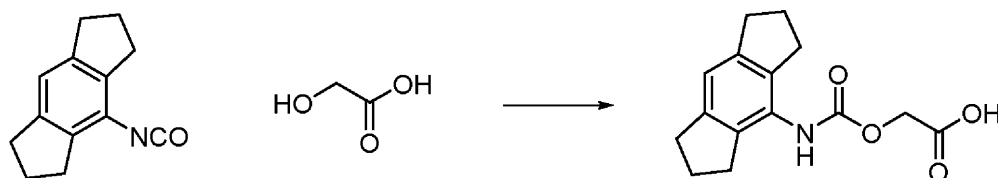
Y = 66 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺):

302.3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 7 Hz, 6H)

【 0 5 1 5 】

実施例 28

2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}酢酸



一般的手順Aに従って、グリコール酸および中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(DCM中0 ~ 10% MeOH)で精製した。

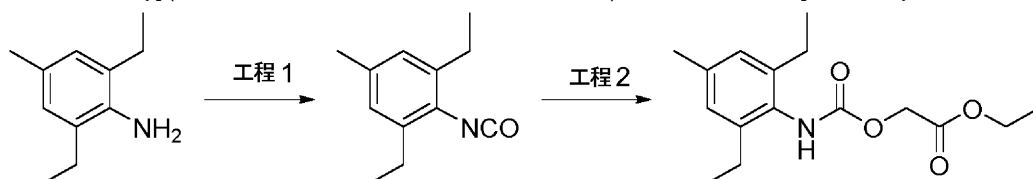
Y = 17 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 298.3. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ

12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.04 – 1.89 (m, 4H)

【 0 5 1 6 】

実施例 29

エチル 2-{{[(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート



【 0 5 1 7 】

工程 1

2,6-ジエチル-4-メチルフェニル イソシアネート

二炭酸ジ-tert-ブチル(702mg、3.22mmol、1.5当量)およびDMAP(131mg、0.11mmol、0.5当量)の乾燥ACN(5ml)中混合物を室温で5分間攪拌した。次に2,6-ジエチル-4-メチルアニリン(350mg、2.14mmol、1当量)の乾燥ACN(2ml)溶液を滴下した。30分後、室温で混合物を減圧濃縮し、乾燥ヘキサンに溶解させ、シリカゲルプラグを通じて濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をさらに精製せずに次の工程に使用した。

Y = 40 %. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.90 (s, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (t, J = 8 Hz, 6H)

10

【 0 5 1 8 】

工程2

エチル 2-{[(2,6-ジエチル-4-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}アセテート

一般的手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2,6-ジエチル-4-メチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を逆相分取HPLC(0.1%ギ酸緩衝液)で精製した。

Y = 50 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺):

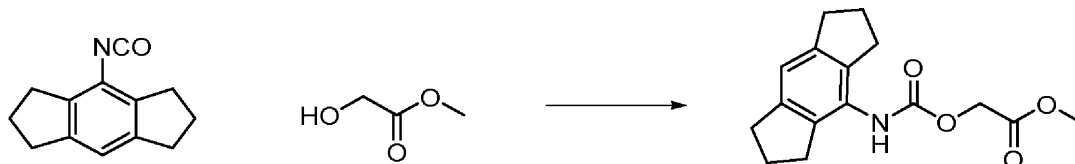
316.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.86 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7 Hz, 6H)

20

【 0 5 1 9 】

実施例30

メチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート



30

一般的手順Aに従って、グリコール酸メチルおよび中間体Aを出発原料とし、THFを反応溶媒として使用して、標記化合物を調製した。FCC(ヘキサン中0~25% EtOAc)で精製した。

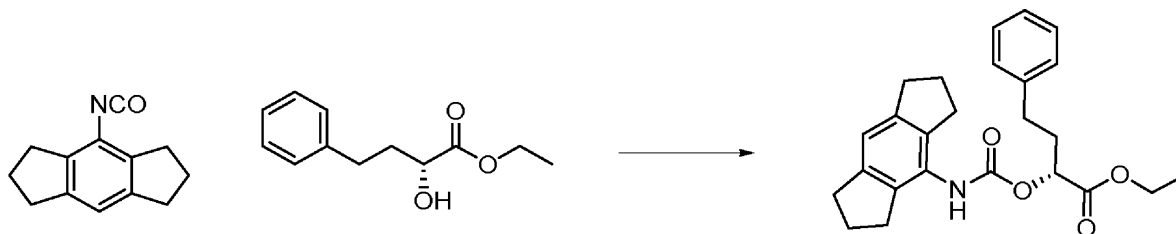
Y = 66 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 312.3. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.02 – 1.93 (m, 4H)

【 0 5 2 0 】

実施例31

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-4-フェニルブタノエート



50

一般的手順Aに従って、(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸エチルおよび中間体Aを出発原料とし、THFを反応溶媒として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取TLC(100% DCM)で精製した。

Y = 9 %. MS ES⁺

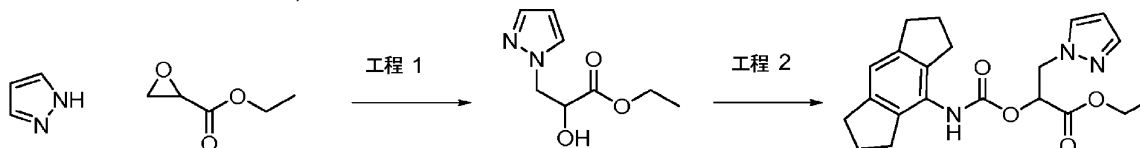
([M+Na]⁺): 430.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.79 – 4.72 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.86 – 2.66 (m, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 4H), 2.09 – 2.07 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 2 1 】

10

実施例32

エチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



【 0 5 2 2 】

20

工程1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

マイクロ波バイアルにピラゾール(293mg、4.30mmol、2.5当量)および2,3-エポキシプロパン酸エチル(200mg、1.72mmol、1当量)を加えた。基質を無水EtOH(3ml)にアルゴン雰囲気下で溶解させ、バイアルを密封した。反応液を90 (油浴)で3日間加熱し、TLCでモニタリングした。溶媒を減圧除去し、残渣をFCC(ヘキサン中0~15% EtOAc)で精製した。

Y = 96 %. MS ES⁺: 185.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 –

7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 6.21 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.85 – 5.81 (m, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

30

【 0 5 2 3 】

工程2

エチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用し、THFを反応溶媒として、標記化合物を調製した。粗生成物を分取TLC(DCM:EtOAc 9:1)で精製した。

Y = 18 %. MS ES⁺: 384.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H),

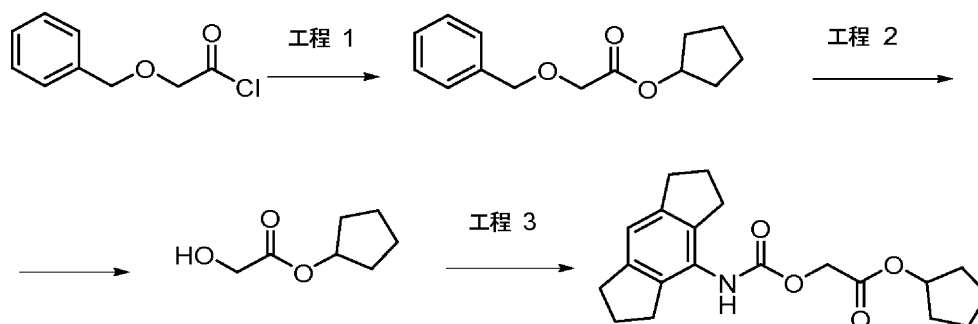
7.47 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.15 – 4.10 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.66 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 2.01 – 1.89 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

40

【 0 5 2 4 】

実施例33

シクロペンチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート



10

【 0 5 2 5 】

工程1

2-(ベンジルオキシ)酢酸シクロペンチル

シクロペンタノール(735mg、8.53mmol、1.05当量)を無水DCM(8ml)にAr下で溶解させ、溶液を0℃に冷却した。無水ピリジン(0.723ml、8.94mmol、1.1当量)を加えた後、ベンジルオキシアセチルクロリド(1.5mg、8.12mmol、1当量)を滴下した。混合物をAr下、室温で16時間攪拌した。反応液を水によって0℃で反応停止させ、層を分離した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をFCC(ヘキサン中0～10% EtOAc)で精製した。

Y = 97 %. ¹H NMR (400 MHz,

20

クロロホルム-*d*) δ 7.42 – 7.30 (m, 5H), 5.32 – 5.26 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 4H), 1.68 – 1.56 (m, 2H)

【 0 5 2 6 】

工程2

2-ヒドロキシ酢酸シクロペンチル

2-(ベンジルオキシ)酢酸シクロペンチル(1.93g、8.25mmol、1当量)を無水MeOH(40ml)に溶解させた。空気を真空ポンプを使用して除去し、フラスコをアルゴンで掃流した。Pd/C(10% w/w、190mg)を加え、Ar雰囲気をもH₂雰囲気で置き換えた。反応液を室温および大気圧で16時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通じて濾過し、濾床をMeOHで洗浄し、濾液を減圧蒸発させた。粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

Y = 57 %. ¹H NMR (400 MHz,

クロロホルム-*d*) δ 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 4H), 1.68 – 1.53 (m, 2H)

【 0 5 2 7 】

工程3

シクロペンチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

一般的手順Aに従って、2-ヒドロキシ酢酸シクロペンチルおよび中間体Aを出発原料とし、THFを反応溶媒として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0～80% DCM)で精製した。

40

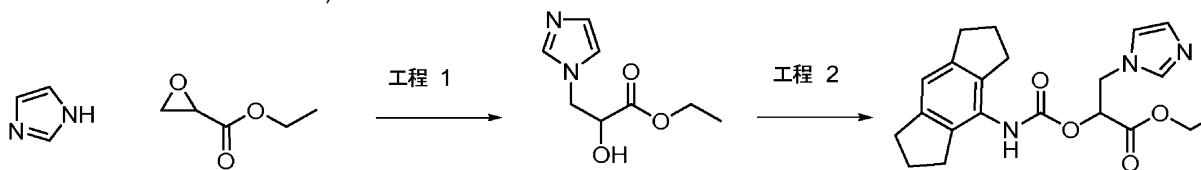
Y = 24 %. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 366.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.18 – 5.12 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.76 – 2.66 (m, 4H), 2.02 – 1.91 (m, 4H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.49 (m, 6H)

50

【 0 5 2 8 】

実施例 34

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート



10

【 0 5 2 9 】

工程 1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

マイクロ波バイアルに1H-イミダゾール(176mg、2.58mmol、1当量)および2,3-エポキシプロパン酸エチル(300mg、2.58mmol、1当量)を加え、基質を無水EtOH(3ml)にAr下で溶解させた。管を密封し、混合物を90 (油浴)で16時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残渣をFCC(DCM中0~10% MeOH)で精製して標記化合物を得た。

Y = 33 %. MS ES⁺: 185.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58 – 7.53 (m, 1H),

7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

20

【 0 5 3 0 】

工程 2

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料とし、THFを反応溶媒として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を逆相分取HPLC(0.1%ギ酸緩衝液)で精製した。

Y = 26 %. MS ES⁺: 384.4. ¹H NMR (300

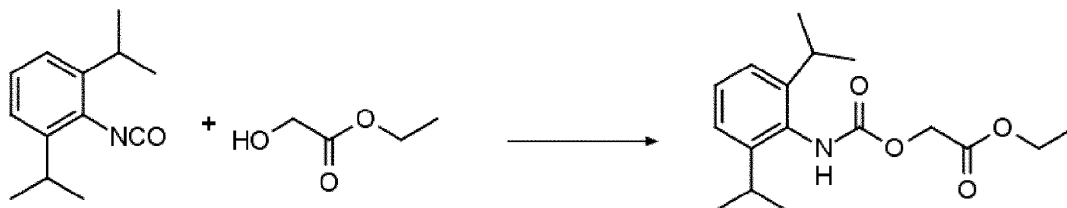
30

MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.30 – 5.21 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.72 – 2.60 (m, 4H), 2.03 – 1.90 (m, 4H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 3 1 】

実施例 35

エチル 2-([2,6-ビス(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ)アセテート



40

一般的手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2,6-ジイソプロピルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(4:1 ヘキサン/EtOAc)で精製した。

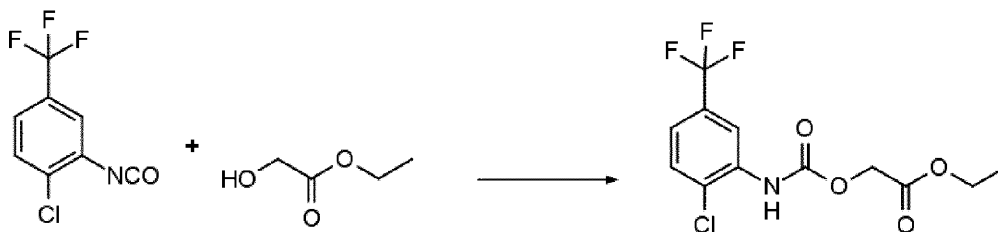
50

Y = 42 %. MS ES⁺: 308.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 1.23 – 1.20 (m, 3H), 1.18 – 1.06 (m, 12H)

【 0 5 3 2 】

実施例 36

エチル 2-([2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}オキシ)アセテート



10

一般的手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン/DCM)で2回精製した。

Y = 6 %. MS ES⁺: 348.6. ¹H NMR (400

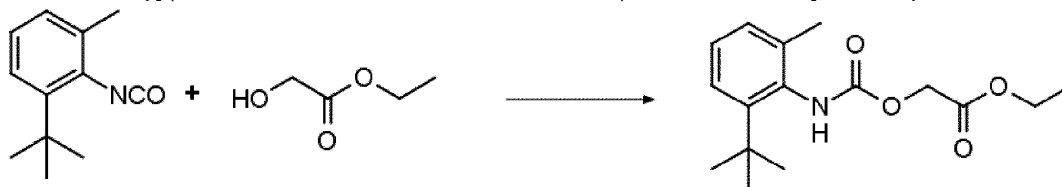
MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2, 8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

20

【 0 5 3 3 】

実施例 37

エチル 2-([(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル)カルバモイル}オキシ]アセテート



30

一般的手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2-tert-ブチル-6-メチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(4:1 ヘキサン/EtOAc)で精製した。

Y = 22 %. MS ES⁺ 316.2 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400

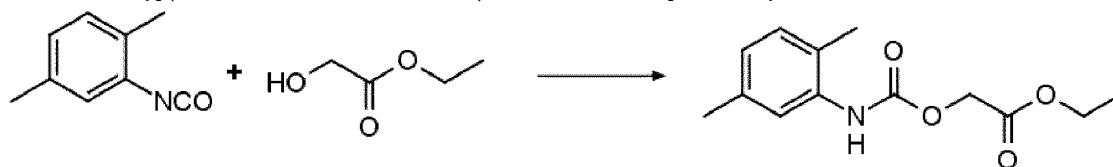
MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

40

【 0 5 3 4 】

実施例 38

エチル 2-([(2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル}オキシ]アセテート



一般的手順Aに従って、グリコール酸エチルおよび2,5-ジメチルフェニル イソシアネー

50

トを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン/EtOAc、次にヘキサン/DCM)で2回精製した。

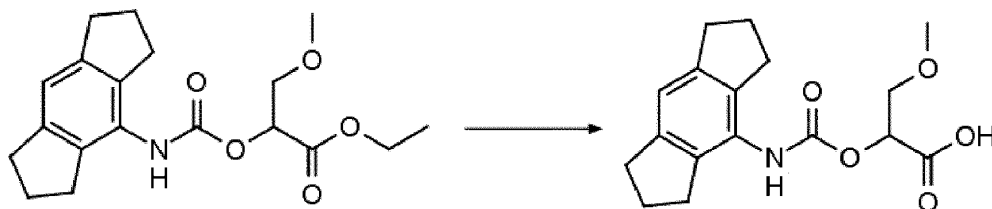
Y = 22 %. MS ES⁺ 274.2

[M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.62 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.29 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 3 5 】

実施例 39

2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパン酸



エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパノエート(実施例5F)(51mg、0.15mmol)を1:1 THF/水(1.5ml)に溶解させ、0 °C に冷却した。水酸化リチウム水和物(7mg、0.16mmol)を加え、反応液を30分間攪拌した。THFを減圧除去した。RMを1M HClでpH 3に酸性化し、EtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。出現した析出物を濾去し、9:1 DCM/MeOHで溶離する分取TLCで精製した。生成物スポットをTHFで抽出し、蒸発させて標記化合物を白色固体として得た。

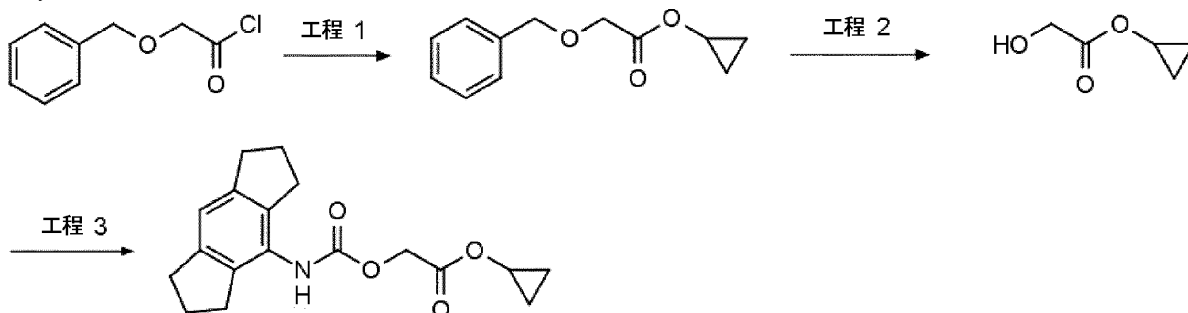
Y = 60 %. MS ES⁺: 320. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.69

(s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.00 – 1.88 (m, 4H)

【 0 5 3 6 】

実施例 40

シクロプロピル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]アセテート



【 0 5 3 7 】

工程 1

2-(ベンジルオキシ)酢酸シクロプロピル

シクロプロパノール(108 μl、1.71mmol)を乾燥DCM(8ml)に溶解させ、0 °C に冷却した。トリエチルアミン(294 μl、2.11mmol)を加えた後、2-ベンジルオキシアセチルクロ

リド(256 μ l、1.62 mmol)を滴下した。RMを室温で18時間攪拌した後、濃縮した。析出物を濾去し、濾液を蒸発乾固させて標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 100 %. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.41

– 7.30 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 0.81 – 0.70 (m, 4H)

【 0 5 3 8 】

工程2

2-ヒドロキシ酢酸シクロプロピル

2-(ベンジルオキシ)酢酸シクロプロピル(0.375g、1.82 mmol)をTHF(18 ml)に溶解させ、アルゴンで掃流した。10% Pd/C(40 mg)を加え、RMを掃流(アルゴン/真空サイクル)した後、水素雰囲気下で18時間攪拌した。RMをセライトを通じて濾過し、ACNで洗浄し、蒸発乾固させて標記化合物を得た。

Y = 67 %. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.32 (t, *J* = 7 Hz, 1H),

4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 0.74 – 0.56 (m, 4H)

【 0 5 3 9 】

工程3

シクロプロピル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}アセテート

一般的手順Aに従って、2-(ベンジルオキシ)酢酸シクロプロピルおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 15% EtOAc)、次に分取TLC(シリカ、100% DCM)で精製した。

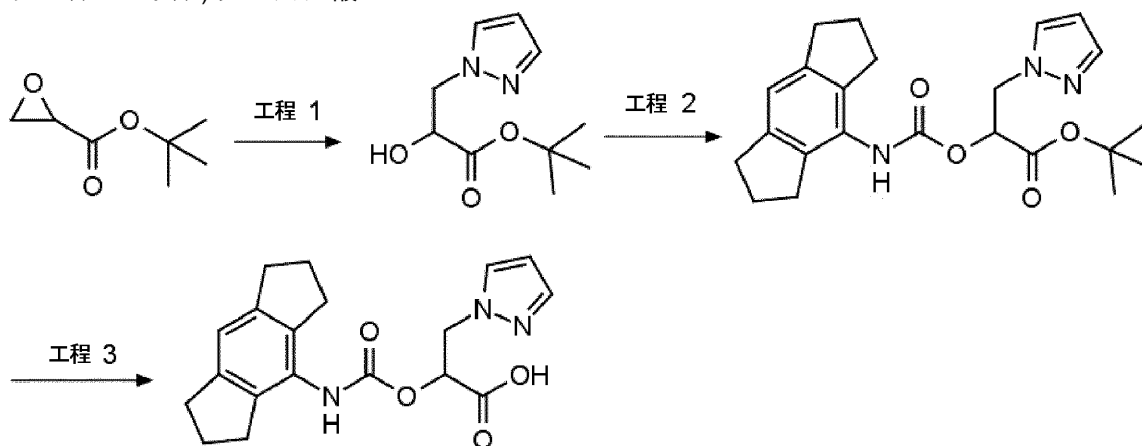
Y = 2 %. MS ES⁺: 315.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (s, 1H), 6.96

(s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 1.98 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 0.76 – 0.61 (m, 4H)

【 0 5 4 0 】

実施例41

2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸



【 0 5 4 1 】

工程1

tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

tert-ブチル オキシラン-2-カルボキシレート(10g、69.4 mmol)を乾燥無水EtOH(210

ml)に溶解させた。ピラゾール(11.8g、174.4mmol)を加え、反応液を80℃で16時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、トルエンと2回共蒸発させた。粗生成物をFCC(DCM中0～40% EtOAc)、続いて逆相FCC(C18、H₂O中5～90% ACN)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 19 %. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (dd, *J* = 2, 1 Hz,

1H), 7.43 (dd, *J* = 2, 1 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 3H),

1.39 (s, 9H)

【 0 5 4 2 】

10

工程2

tert-ブチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、tert-ブチル オキシラン-2-カルボキシレートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0～40% EtOAc)で精製した。Y = 22%. MS ES⁺: 412.

【 0 5 4 3 】

工程3

2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸

20

tert-ブチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(30mg、0.073mmol)を無水1,4-ジオキサン(0.3ml)に溶解させ、0℃に冷却した。4M HCl(0.5ml、2mmol)を加え、RMを0℃で16時間攪拌した。反応が完了しなかったため、溶媒を減圧除去し、20% TFA-DCM溶液(0.7ml)を加え、反応液を0℃で16時間攪拌した。RMを濃縮し、ヘキサンと共蒸発させた後、Et₂Oと3回共蒸発させた。得られた固体を濾過し、Et₂Oで洗浄し、乾燥させて標記生成物を灰色固体として得た。

Y = 46 %. MS

ES⁺: 356. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.26 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s,

30

1H), 6.94 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.22 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.63 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.03 – 1.86 (m, 4H)

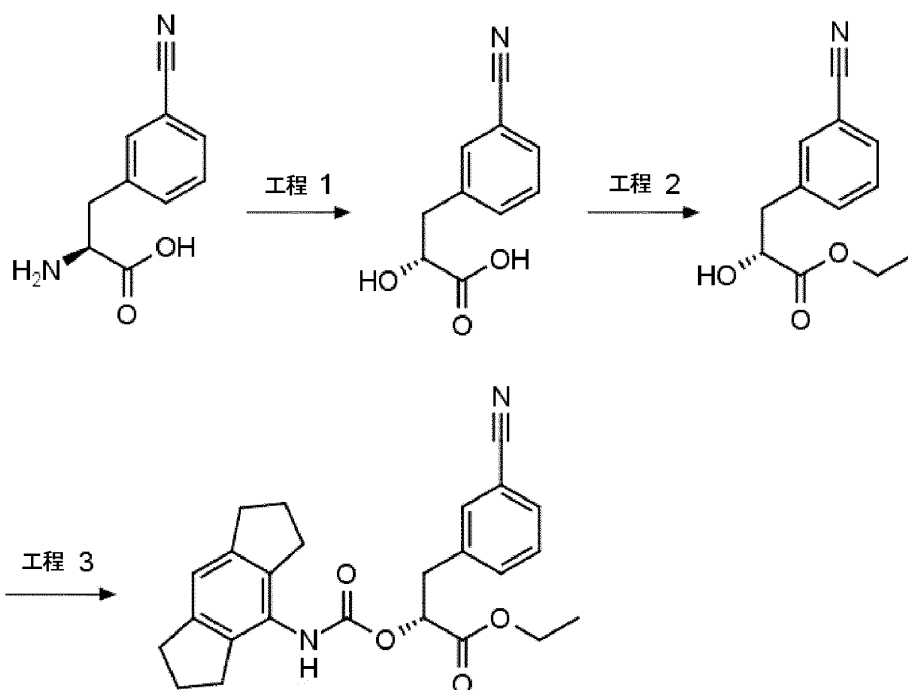
【 0 5 4 4 】

実施例41

エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

40

50



10

【 0 5 4 5 】

20

工程1

(2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸

D-3-シアノフェニルアラニン(0.30g、1.58mmol)を水(1.6ml)およびAcOH(0.4ml)に溶解させ、0 に冷却した。これに1M亜硝酸ナトリウム(水溶液)(2.4ml、3.16mmol)をゆっくりと加えた。RMを室温に昇温させ、16時間攪拌した。メチルアミン(40% H₂O溶液、0.285ml、4.73mmol)を加えて反応液を反応停止させた後、それを1M HClでpH約3に酸性化した。混合物をEtOAcで抽出し、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して橙色液体を得た。60% ACN(+ 0.1% TFA)水溶液を加え、混合物を凍結乾燥させて標記生成物を得た。

Y = 29 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 14, 4 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 14, 8 Hz, 1H)

30

。OHプロトンは見られず。

【 0 5 4 6 】

工程2

エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート

0 に冷却された、(2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸(0.22g、1.15 mmol)のEtOH(16ml)溶液に、塩化チオニル(48 μl、1.38mmol)を滴下した。RMを室温で1時間攪拌した後、減圧蒸発させた。粗生成物をFCC(シリカ、ヘキサン/EtOAc)で精製して標記化合物を淡黄色油状物として得た。

40

Y = 59 %. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.08 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.02 (dd, *J* = 14, 5 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14, 8 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 4 7 】

工程3

エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル

50

)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-3-(3-シアノフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中EtOAc)、続いて分取HPLCで精製した。

Y = 30 %. MS ES⁺: 419. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.87 – 7.62

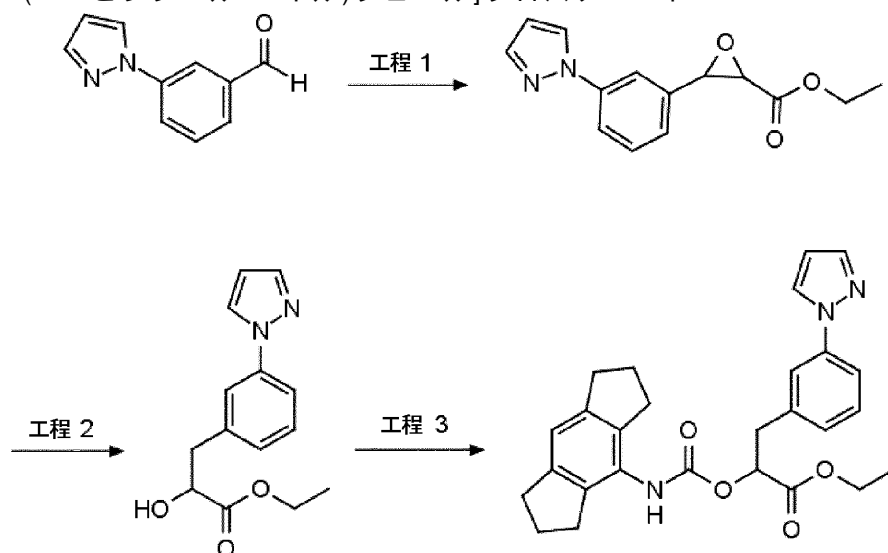
(m, 3H), 7.62 – 7.29 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.21 – 5.17 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 4H), 2.73 – 2.51 (m, 4H), 1.99 – 1.90 (m, 4H), 1.14 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

10

【 0 5 4 8 】

実施例42

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエート



20

30

【 0 5 4 9 】

工程1

エチル 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]オキシラン-2-カルボキシレート

3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(0.50g、2.90mmol)およびクロロ酢酸エチル(0.31ml、2.90mmol)を無水THF(12ml)にアルゴン下で溶解させ、-78℃に冷却した。これに1.0MナトリウムヘキサメチルジシラザンTHF溶液(2.90ml、2.90mmol)を滴下した。RMを-78℃で30分間攪拌した後、0℃に昇温させ、水で反応停止させた。RMを濃縮し、水とEt₂Oとの間で分配し、分離した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して標記化合物を得た。Y = 39%。MS ES⁺: 259.1。

40

【 0 5 5 0 】

工程2

エチル 2-ヒドロキシ-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエート

水素化フラスコ中で、エチル 3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]オキシラン-2-カルボキシレート(0.35g、1.36mmol)のEtOAc(15ml)溶液を10% Pd炭素(14mg)で処理した。RMを掃流した後、水素雰囲気下、室温および室圧で16時間攪拌した。RMをセライトを通じて濾過し、EtOAcで洗浄し、濃縮して標記化合物を黄色油状物として得た。Y = 83%。MS ES⁺: 261.1。

【 0 5 5 1 】

工程3

50

エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中EtOAc)で精製した。

Y = 48 %.

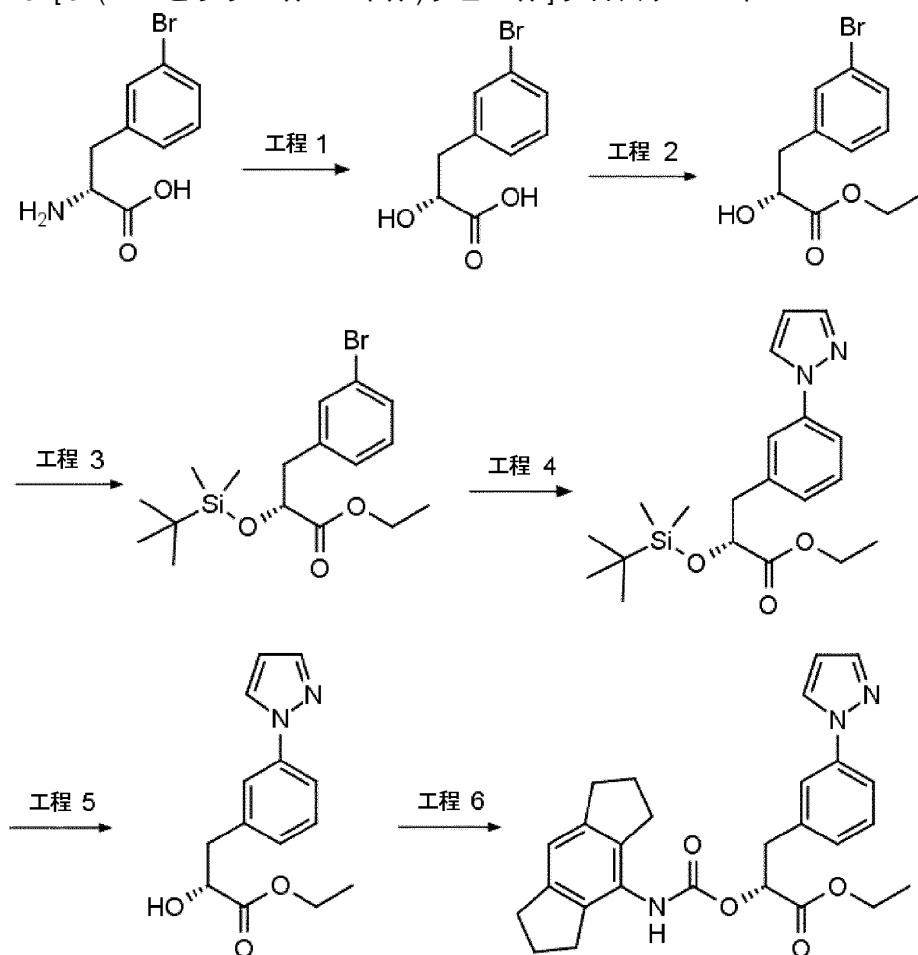
MS ES⁺: 460.6. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 – 7.63 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 – 6.44 (m, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 4H), 2.64 – 2.58 (m, 4H), 1.94 – 1.88 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

10

【 0 5 5 2 】

実施例 43

エチル (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエート



20

30

40

【 0 5 5 3 】

工程 1

(2R)-3-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸

(2R)-2-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロパン酸(1.0g、4.10mmol)を4:1水/AcOH(40ml)に溶解させ、0℃に冷却した。これに1M亜硝酸ナトリウム(8.2ml、8.2mmol)をゆっくりと加えた。反応液を室温で16時間攪拌し、40%メチルアミン水溶液(0.48ml、12.3mmol)で処理し、さらに10分間攪拌した。反応液を1M HClでpH 3に酸性化し、EtOAc

50

で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して標記化合物を黄色油状物として得た。
 $Y = 54\%$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 14, 4$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 14, 8$ Hz, 1H)

CO_2H プロトンは見られず。

【 0 5 5 4 】

工程2

エチル (2R)-3-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート

10

(2R)-3-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシプロパノ酸(0.93g、3.80mmol)のEtOH(16 ml)溶液を0 に冷却し、塩化チオニル(0.16ml、4.55mmol)を滴下して処理した。RMを室温に昇温させ、1時間攪拌した後、蒸発乾固させた。粗生成物をFCC(ヘキサン中EtOAc)で精製して標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$Y = 75\%$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 5.59 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 2H), 2.95 (dd, $J = 14, 5$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 14, 8$ Hz, 1H), 1.15 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

20

【 0 5 5 5 】

工程3

エチル (2R)-3-(3-ブロモフェニル)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパノエート

エチル (2R)-3-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシプロパノエート(0.75g、3.06mmol)およびイミダゾール(0.42g、6.12mmol)のDMF(16ml)溶液をtert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.55g、3.67mmol)で処理した。RMを室温で16時間攪拌した後、水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。一緒にした有機層をラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をFCC(ヘキサン中EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

30

$Y = 98\%$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48 – 7.38 (m, 2H),

7.28 – 7.20 (m, 2H), 4.40 (dd, $J = 9, 4$ Hz, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.76 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.23 (s, 3H)

【 0 5 5 6 】

工程4

エチル (2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエート

40

エチル (2R)-3-(3-ブロモフェニル)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパノエート(0.30g、0.77mmol)、ピラゾール(79mg、1.16mmol)、ヨウ化銅(I)(15mg、0.077mmol)、(S,S)-(+)-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミン(22mg、0.16mmol)、および炭酸カリウム(225mg、1.63mmol)の1,4-ジオキサン(15ml)溶液を加えた密封容器を脱気し、アルゴンを再充填した。反応液を100 で16時間攪拌した。RMをセライトを通じて濾過し、EtOAcで洗浄し、濃縮した。残渣を水とEtOAcとの間で分配した後、有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗生成物をFCC(EtOAc/ヘキサン)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。 $Y = 14\%$. MS ES^+ : 375.1。

【 0 5 5 7 】

工程5

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエート

50

エチル (2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエート(0.10g、0.27mmol)の乾燥THF(1ml)溶液にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩(0.52ml、3.2mmol)を加えた。RMを室温で16時間攪拌し、EtOAcで希釈し、希炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水相をEtOAcで抽出し、一緒にした有機相を水およびブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して標記化合物を黄色油状物として得た。Y = 57%。MS ES⁺: 261.3。

【0558】

工程6

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエート

10

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中EtOAc)で精製した。

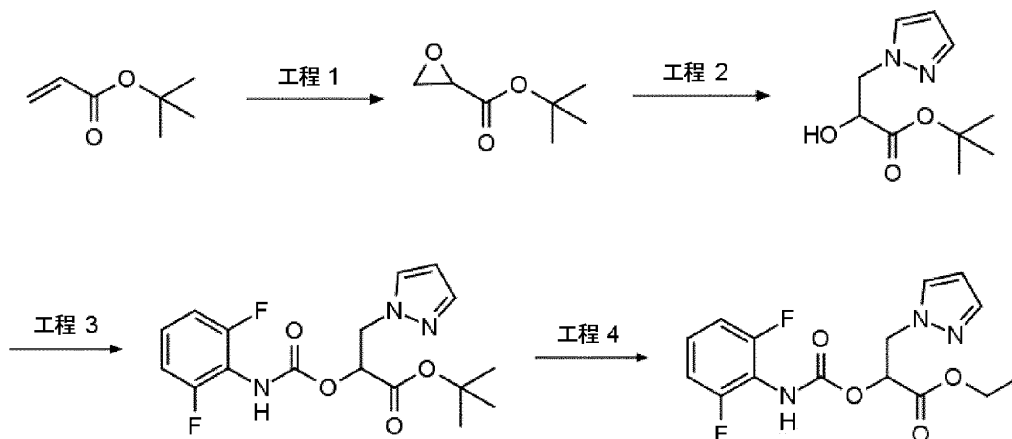
Y = 12%。MS ES⁺: 460.6。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.88 – 7.63 (m, 3H), 7.50 – 7.34 (m, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 – 6.44 (m, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 4H), 2.64 – 2.58 (m, 4H), 1.99 – 1.81 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【0559】

20

実施例44

エチル 2-{[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



30

【0560】

工程1

tert-ブチル オキシラン-2-カルボキシレート

アクリル酸tert-ブチル(30g、234mmol)をDCM(300ml)に溶解させた。m-クロロ過安息香酸(50.5g、293mmol)のDCM(420ml)溶液を加え、RMを還流温度で2日間加熱した。さらなるm-クロロ過安息香酸(67g、388mmol)を加え、反応液を還流温度でさらに4日間加熱した。RMを濾過した。濾液を氷水浴で冷却し、飽和Na₂S₂O₃を慎重に加えた。層を分離した。有機相を濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、再度濾過した。有機相をブラインで洗浄し、濾過した。濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンに懸濁させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して標記化合物を黄色油状物として得た。

40

Y = 47%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.34 (dd, *J* = 4, 3 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

50

【 0 5 6 1 】

工程2

tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

tert-ブチル オキシラン-2-カルボキシレート(10.0g、69.4mmol)を無水EtOH(210ml)に溶解させ、ピラゾール(11.8g、173mmol)で処理した。RMを80℃で18時間加熱した。溶媒を減圧除去した後、トルエンと共蒸発させた。FCC(DCM中0～40% EtOAc)、続いて逆相FCC(C18、H₂O中5～90% ACN)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 19 %. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (dd, *J* = 2, 1 Hz), 7.43 (dd, *J* = 2, 1 Hz), 6.21 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)

10

【 0 5 6 2 】

工程3

tert-ブチル 2-{[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび2,6-ジフルオロフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(DCM中0～10% MeOH)で精製した。Y = 69%. MS ES⁺: 368.

【 0 5 6 3 】

工程4

エチル 2-{[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

tert-ブチル 2-{[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.10g、0.27mmol)のEtOH(2.0ml)溶液を4M HClジオキサン溶液(0.10ml、0.4mmol)で処理し、還流温度に3時間加熱した。RMを蒸発乾固させ、FCC(DCM中0～10% MeOH)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 22 %. MS ES⁺: 340.3. ¹H

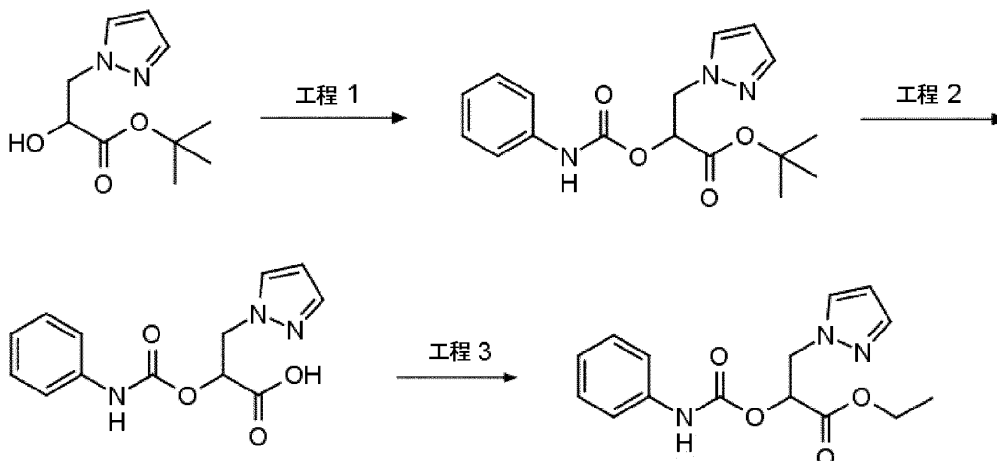
NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

30

【 0 5 6 4 】

実施例45

エチル 2-[(フェニルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



40

50

【 0 5 6 5 】

工程1

tert-ブチル 2-[(フェニルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
 一般的手順Aに従って、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよびフェニルイソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。
 粗生成物をFCC(ヘキサン中0~40% EtOAc)で精製した。

Y = 65 %. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

9.89 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.28 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 5.26 – 5.21 (m, 1H), 4.63 – 4.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

10

【 0 5 6 6 】

工程2

2-[(フェニルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸

tert-ブチル 2-[(フェニルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(218mg、0.66mmol)の4:1 DCM/TFA(5ml)溶液を室温で12時間攪拌した。RMを蒸発させ、ヘキサンと共蒸発させた後、逆相HPLCで精製して標記化合物を帯黄白色固体として得た。Y = 14%。MS ES⁺: 276.1。

20

【 0 5 6 7 】

工程3

エチル 2-[(フェニルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート
 一般的手順Eに従って、2-[(フェニルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸およびEtOHを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~40% EtOAc)、続いて分取TLC(ヘキサン40% EtOAc)で精製した。
 Y = 18 %。MS

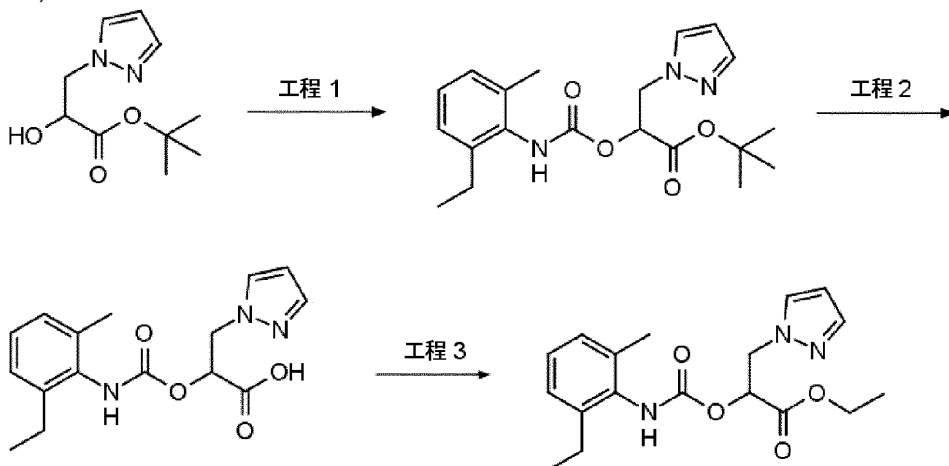
ES⁺: 304.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 6.30 – 6.26 (m, 1H), 5.37 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

30

【 0 5 6 8 】

実施例46

エチル 2-[(2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



40

50

【 0 5 6 9 】

工程 1

tert-ブチル 2-{[(2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび1-エチル-2-イソシアナト-3-メチルベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~40% EtOAc)で精製した。

Y = 50 %. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.40 – 1.36 (m, 11H), 1.07 (t, J = 8 Hz, 3H)

10

【 0 5 7 0 】

工程 2

2-{[(2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸

tert-ブチル 2-{[(2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.22g, 0.59mmol)の4:1 DCM/TFA(5ml)溶液を室温で2時間攪拌した。RMを蒸発させ、ヘキサンと共蒸発させた後、逆相HPLCで精製して標記化合物を帯黄白色固体として得た。Y = 11%. MS ES⁺: 318.4。

20

【 0 5 7 1 】

工程 3

エチル 2-{[(2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Eに従って、2-{[(2-エチル-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸およびEtOHを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~40% EtOAc)で精製した。

Y = 25 %. MS

ES⁺: 346.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 8 Hz, 3H)

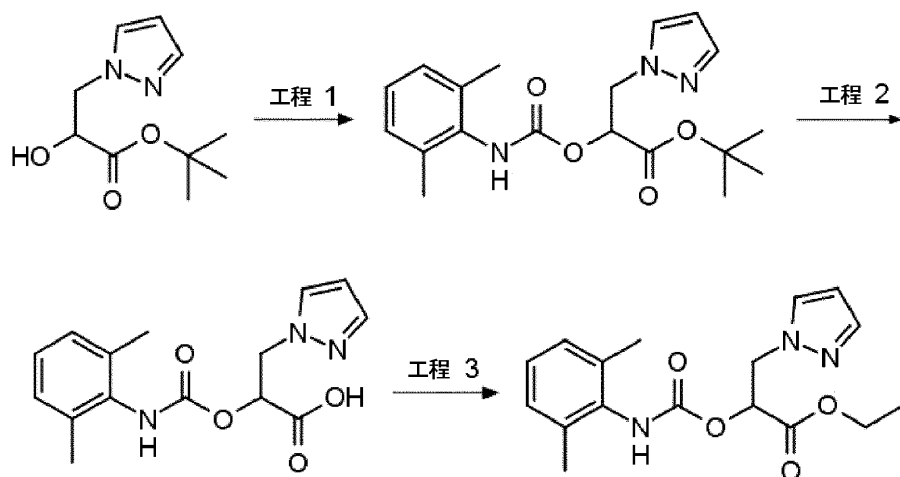
30

【 0 5 7 2 】

実施例 47

エチル 2-{[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

40



10

【 0 5 7 3 】

工程 1

tert-ブチル 2-[[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび2,6-ジメチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0～40% EtOAc)で精製した。

20

Y = 56

%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 3H), 6.29 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 5.17 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)

【 0 5 7 4 】

工程 2

2-[[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸
tert-ブチル 2-[[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.36g、1.00mmol)の4:1 DCM/TFA(5ml)溶液を室温で5時間攪拌した。RMを蒸発させ、ヘキサンと3回共蒸発させた後、分取TLC(10% MeOH、2% AcOH、88% DCM)で精製して標記化合物を帯黄白色固体として得た。Y = 7%。MS ES^+ : 304.2。

30

【 0 5 7 5 】

工程 3

エチル 2-[[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

40

一般的手順Eに従って、2-[[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸およびEtOHを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0～40% EtOAc)で精製した。

Y = 34 %。MS ES^+ :

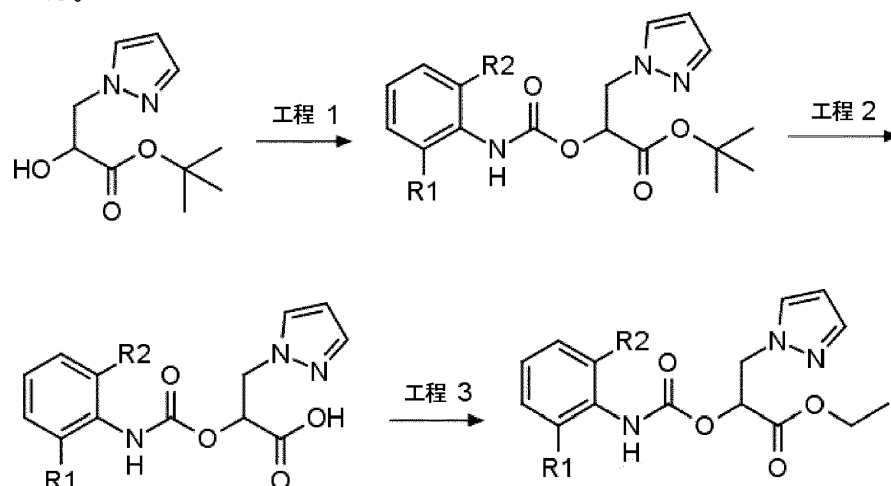
332.6. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.29 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.18 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 5 7 6 】

50

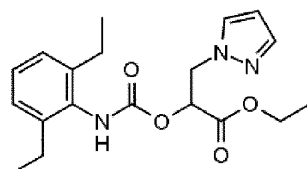
実施例 48

以下の化合物を、以下のスキームに従って、実施例 47 に類似の合成経路を使用して合成した。



【 0 5 7 7 】

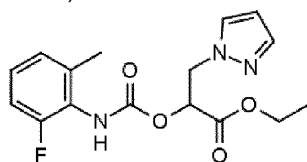
エチル 2-[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



MS ES⁺: 360.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 6.30 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 6H)

【 0 5 7 8 】

エチル 2-[(2-フルオロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



MS ES⁺: 336.5. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 6.97 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.38 – 5.20 (m, 1H), 4.75 – 4.52 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 5 7 9 】

エチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

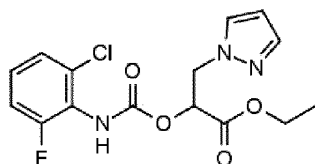
10

20

30

40

50

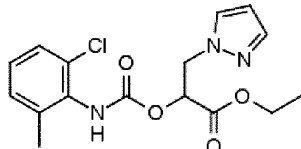


MS ES⁺: 356.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

10

【 0 5 8 0 】

エチル 2-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

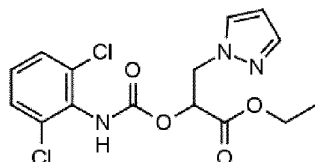


MS ES⁺: 352.5. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.32 – 6.26 (m, 1H), 5.31 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

20

【 0 5 8 1 】

エチル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



MS ES⁺: 372.8. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.52 – 5.44 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 2H), 4.27 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

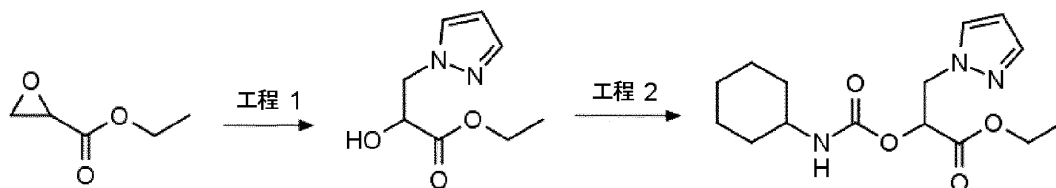
30

【 0 5 8 2 】

実施例 49

エチル 2-[(シクロヘキシルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

40



【 0 5 8 3 】

工程 1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

エチル-2,3-エポキシ プロパノエート(2g、17.2mmol)のエタノール(20ml)中攪拌溶液

50

にピラゾール(1.17g、17.2mmol)を室温に加えた。反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を水(100ml)に注ぎ、酢酸エチル(3x70ml)で抽出した。一緒にした有機相を水(5x70ml)で洗浄して過剰のピラゾールを除去した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して標記化合物を得た。Y = 35%。MS ES⁺: 185.2。

【0584】

工程2

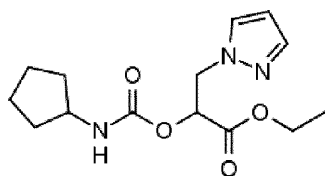
エチル 2-[(シクロヘキシルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

シクロヘキシルイソシアネート(0.067g、0.54mmol)のDMF(1.5ml)溶液にエチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.1g、0.54mmol)および塩化銅(I)(0.058g、5.90mmol)を室温に加えた。反応液を室温で10分間攪拌した。反応混合物を水(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(2x30mL)で抽出した。一緒にした有機相を冷水(5x30ml)、続いてブライン(30ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗材料をFCC(ヘキサン中20%酢酸エチル)で精製して標記化合物を無色液体として得た。Y = 55%。MS ES⁺: 310.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 - 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.25 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 5H), 1.28 - 1.19 (m, 8H)

【0585】

実施例50

エチル 2-[(シクロペンチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



実施例49と類似の合成経路を使用して合成した。

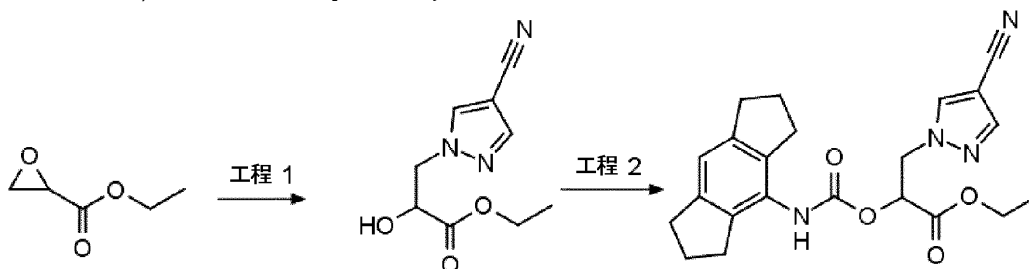
MS ES⁺: 296.2。 ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 6.25 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 4H), 1.30 - 1.26 (m, 3H)

【0586】

実施例51

エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート



10

20

30

40

50

【 0 5 8 7 】

工程 1

エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

エチル-2,3-エポキシ プロパノエート(0.75g、6.45mmol)の乾燥EtOH(5ml)溶液に4-シアノピラゾール(0.30g、3.22mmol)を加えた。封管中でRMを90 で16時間加熱した。RMを蒸発させて標記化合物を黄色液体として得て、さらに精製せずに使用した。MS ES⁺: 210.1。

【 0 5 8 8 】

工程 2

エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

10

一般的手順Bに従って、エチル 3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~30% EtOAc)で精製した。

Y =

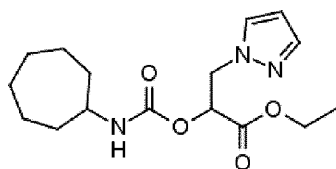
10 %. MS ES⁺: 409.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.68 – 8.61 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 4.71 (br. s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 4H), 2.73 – 2.58 (m, 4H), 2.03 – 1.89 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

20

【 0 5 8 9 】

実施例 52

エチル 2-[(シクロヘプチルカルバモイル)オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



30

実施例 49 と類似の合成経路を使用して合成した。

MS ES⁺: 324.3. ¹H NMR

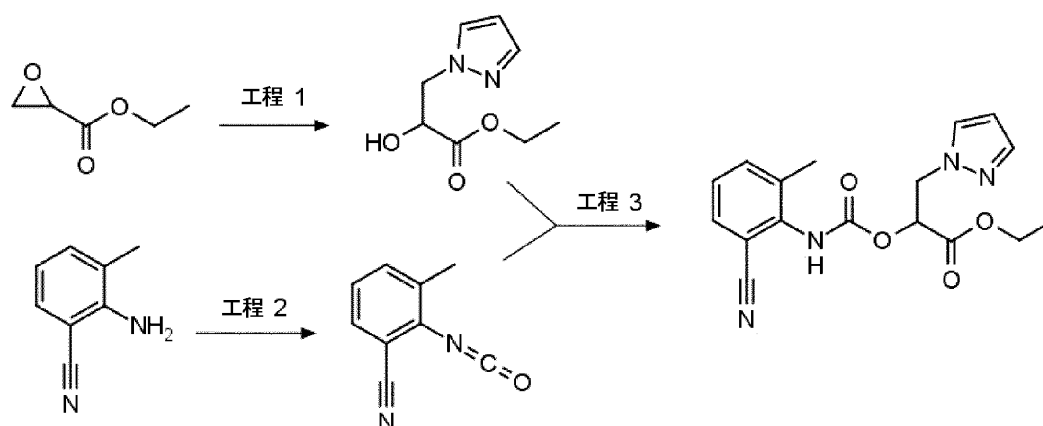
(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 2H), 6.25 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.52 – 4.51 (m, 2H), 4.11 – 4.06 (m, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 1.74 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.24 (m, 9 H), 1.17 – 1.13 (m, 3H)

【 0 5 9 0 】

実施例 53

エチル 2-[(2-シアノ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

40



10

【 0 5 9 1 】

工程1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

エチル-2,3-エポキシ プロパノエート(11g、94.7mmol)の乾燥EtOH(190ml)溶液にピラゾール(16.1g、236mmol)を加えた。密封反応器中でRMを90 で3日間加熱した。RMを蒸発させた。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~100% DCM、次にDCM中0~30% EtOAc)で精製した後、蒸発させて(55 、4mbar未満)、標記化合物を黄色油状物として得た。Y = 31 %.

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (dd, $J = 2, 1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2, 1$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4.45 – 4.20 (m, 3H), 4.10 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 5 9 2 】

工程2

2-イソシアナト-3-メチルベンゾニトリル

2-アミノ-3-メチルベンゾニトリル(0.85g、6.4mmol)のTHF(17ml)溶液にトリエチルアミン(0.99ml、7.1mmol)、続いてホスゲン(20%トルエン溶液、3.41ml、6.4mmol)を加えた。RMを還流温度で4時間加熱した後、RTに冷却した。THFを減圧蒸発させ、残渣を冷ペンタンで析出させた。得られた混合物を濾過し、濾液を蒸発させて標記化合物を黄色油状物として得た。Y = 74%。MS ES^+ : 232.0(化合物をジエチルアミン中で分析したところジエチル尿素が生じた)。

30

【 0 5 9 3 】

工程3

エチル 2-[(2-シアノ-6-メチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび2-イソシアナト-3-メチルベンゾニトリルを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~60% EtOAc)、続いて分取HPLCで精製した。Y = 14 %。MS ES^+ : 343. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.58 –

40

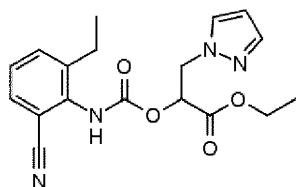
7.46 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.53 – 5.45 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.28 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 5 9 4 】

実施例54

エチル 2-[(2-シアノ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

50



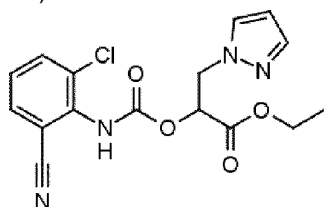
実施例53と類似の合成経路を使用して合成した。MS ES⁺: 357。

【0595】

実施例55

エチル 2-[[[(2-クロロ-6-シアノフェニル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10



実施例53と類似の合成経路を使用して合成した。

MS ES⁺: 363.0. ¹H NMR

20

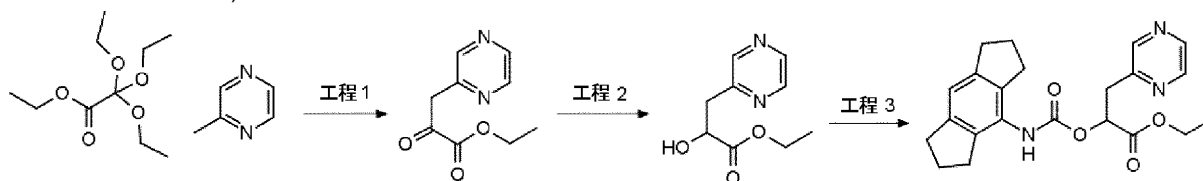
(300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.69 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m 1H), 7.34 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.31 – 6.24 (m, 1H), 5.52 (dd, *J* = 6, 5 Hz, 1H), 4.76 – 4.71 (m, 2H), 4.36 – 4.19 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.30 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【0596】

実施例56

エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

30



【0597】

工程1

エチル 2-オキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

不活性雰囲気下で-78℃に冷却した、THF/ヘキサン/エチルベンゼン中2M LDA(4.3ml、8.60mmol)の乾燥THF(5ml)溶液に、メチルピラジン(0.40g、4.25mmol)を加えた。RMを15分間攪拌した後、2,2,2-トリエトキシ酢酸エチル(1.03ml、4.68mmol)を加えた。溶液を室温に昇温させ、16時間攪拌した。RMを1M HClに注ぎ、1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃溶液で中和し、DCMで3回抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をFCC(DCM中0~90% EtOAc)で精製して標記化合物を橙色固体として得た。

40

Y = 87 %. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 13.01 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2 Hz, 1H),

8.49 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.45 – 8.41 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7

Hz, 3H)

50

【0598】

工程2

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

エチル 2-オキソ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート(0.20g、1.03mmol)のEtOH(40 ml)溶液を-78 に冷却し、NaBH₄(0.16g、4.1mmol)で処理した。RMを-78 で1時間攪拌した後、室温に昇温させ、さらに1時間攪拌した。RMを氷上に注ぎ、1M HClでpH 2に酸性化し、DCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をFCC(ヘキサン中EtOAc)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。Y = 30%。MS ES⁺: 197。

【0599】

工程3

エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

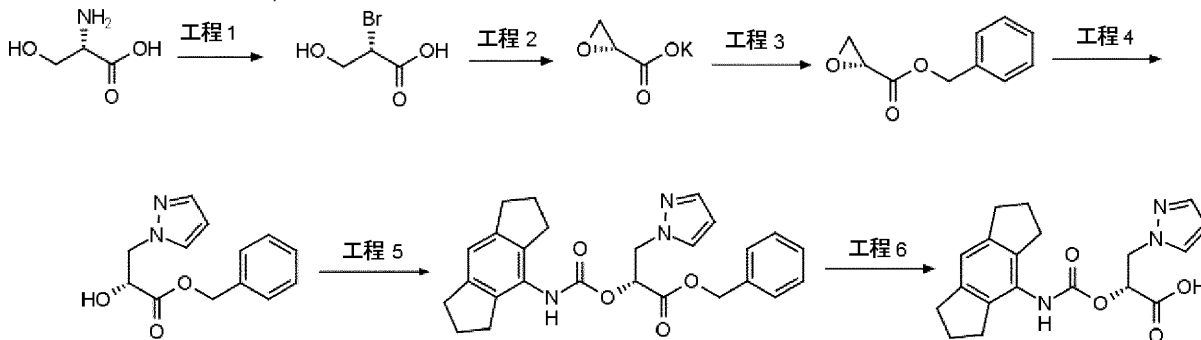
一般的手順Aに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~60% EtOAc)、続いて分取HPLCで精製した。Y = 7%。

MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR (300 MHz, アセトニトリル-*d*₃) δ 8.60–8.48 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.40–3.30 (br. s, 2H), 2.87 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.74–2.63 (m 4H), 2.09–2.01 (m, 4H), 1.24 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【0600】

実施例57

(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸



【0601】

工程1

(2S)-2-ブromo-3-ヒドロキシプロパン酸

L-セリン(52.5g、0.50mol)および臭化カリウム(202g、1.70mol)を水(400ml)に溶解させた。臭化水素酸(48%、123ml、1.0mol)を加え、RMをAr雰囲気下で-13 に冷却した。亜硝酸ナトリウム(43g、0.63mol)を数回に分けて(15分毎に約5g)ゆっくりと加えた。各添加後に、RMが褐色になった後、色がゆっくりと退色したが、溶液は完全には脱色しなかった。添加完了(約2.5時間)後、溶液を0 に昇温させ、Ar掃流を停止し、RMを6時間攪拌した。混合物にArを1時間吹き込んで過剰の窒素酸化物を除去した。溶液をジエチルエーテル(6x300ml)で抽出した。一緒にした有機層を0.5 lに減圧濃縮し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて標記化合物を淡黄色油状物として得て、さらに精製せずに使用した。

10

20

30

40

50

Y = 88 %. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.25 - 4.22,
(dd, $J = 8, 6$ Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (dd, $J = 11, 6$ Hz, 1H)

【 0 6 0 2 】

工程2

カリウム (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート

(2S)-2-ブromo-3-ヒドロキシプロパン酸(74.5g、0.45mol)を無水エタノール(300ml)に溶解させ、窒素下で-20 に冷却した。KOH(50g、0.89mol)の無水エタノール(300ml)中濾過溶液をゆっくりと加えた。2時間後、混合物を0 に昇温させ、この温度で14時間攪拌した。溶液を濾過し、濾液をさらに約半量に濃縮した。混合物を再度濾過した。一緒にした濾過固体を減圧乾燥させて標記化合物を白色固体として得た。

Y = 95 %. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.34 - 3.33 (dd, $J = 5, 3$ Hz, 1H), 2.93 - 2.90 (dd, $J = 6, 5$ Hz, 1H), 2.76 - 2.74 (dd, $J = 6, 3$ Hz, 1H)

【 0 6 0 3 】

工程3

ベンジル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート

カリウム (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(4.0g、32mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(7.3g、32mmol)、および臭化ベンジル(11.4ml、96mmol)のジクロロメタン(230ml)懸濁液を還流温度で16時間加熱した。溶媒を減圧除去した。得られた固体をジエチルエーテルで3回トリチュレートした。一緒にしたエーテル抽出物を濾過し、乾燥させ(MgSO_4)、減圧蒸発させた。粗生成物をFCC(10 ~ 50% EtOAc/石油エーテル)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

Y = 46 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.32 (m, 5H), 5.28 - 5.18 (m, 2H), 3.49 - 3.48 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H)

【 0 6 0 4 】

工程4

ベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

ベンジル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(3.00g、16.8mmol)を無水エタノール(32ml)に溶解させ、得られた溶液をピラゾール(2.87g、42mmol)で処理した。RMを90で16時間攪拌した後、減圧濃縮した。粗生成物をFCC(0 ~ 70% EtOAc/ヘキサン)で精製した後、高真空(3mbar未満、63)下で乾燥させて残留ピラゾールを除去した。標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 60 %. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 5 H), 6.21 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H)

【 0 6 0 5 】

工程5

ベンジル (2R)-2- $\{[(1,2,3,5,6,7\text{-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル})\text{カルバモイル}]\text{オキシ}\}$ -3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、ベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 50% EtOAc)で精製した。

10

20

30

40

50

Y = 78

%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.78 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.01 - 1.84 (m, 4H)

【 0 6 0 6 】

工程6

(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸

ベンジル (2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(1.4g、3.14mmol)、10% Pd/C(163mg、0.14mmol)、およびTHF(3ml)の混合物を掃流した後、水素雰囲気下で16時間攪拌した。溶液をQuadrasilプラグを通じて濾過した。濾過固体をアセトニトリル、エタノール、およびヘキサンで順次洗浄して抽出した。一緒にした濾液を蒸発させて標記化合物を白色固体として得た。

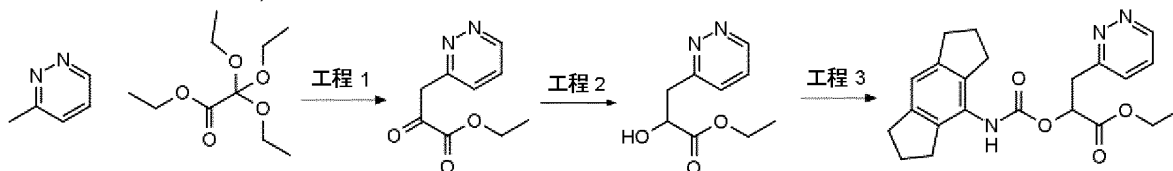
Y = 99 %. MS ES^+ : 356.2. ^1H NMR (400 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.79 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.65 (d, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 4H)

【 0 6 0 7 】

実施例58

エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート



【 0 6 0 8 】

工程1

エチル 2-オキシ-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート

不活性雰囲気下で-78 に冷却した、THF/ヘキサン/エチルベンゼン中2M LDA(2.2ml、4.4mmol)の乾燥THF(2.5ml)溶液に、2-メチルピリダジン(0.20g、2.1mmol)を加えた。RMを15分間攪拌した後、2,2,2-トリエトキシ酢酸エチル(0.51ml、2.3mmol)を加えた。溶液を室温に昇温させ、16時間攪拌した。RMを1M HClに注ぎ、1時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 溶液で中和し、DCMで3回抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をFCC(DCM中0~90% EtOAc)で精製して標記化合物を緑色固体として得た。

Y = 51 %. ^1H NMR (300 MHz, $\text{クロロホルム}-d$) δ 15.03 (s, 1H), 8.60 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 6 0 9 】

工程2

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート

エチル 2-オキシ-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート(0.22g、1.12mmol)のEtOH(40ml)溶液を-78 に冷却し、 NaBH_4 (0.17g、4.48mmol)で処理した。RMを-78 で1

時間攪拌した後、室温に昇温させ、さらに1.5時間攪拌した。RMを氷上に注ぎ、1M HClでpH 2に酸性化し、DCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をFCC(DCM中MeOH)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。Y = 11%。MS ES⁺: 197。

【0610】

工程3

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリダジン-3-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLCで精製した。

10

Y = 10 %。MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR

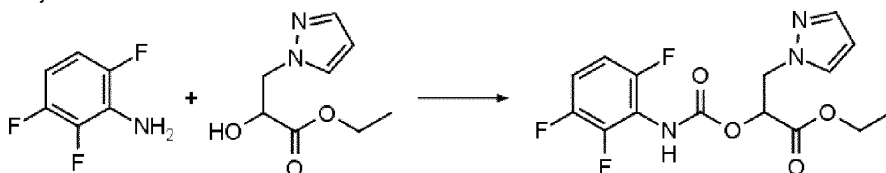
(300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.13 (s, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54 – 6.19 (m, 1H), 5.65 – 5.47 (m, 1H), 4.26 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.79 – 3.46 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 – 2.66 (m, 4H), 2.11 – 2.00 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【0611】

実施例59

20

エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-プロパノエート



2,3,6-トリフルオロフェニルアニリン(0.072ml、0.68mmol)およびエチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.15g、0.82mmol)(合成については実施例49を参照)THF(8ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.11ml、0.82mmol)で処理した。溶液をトリホスゲンで処理し、得られた混合物を60℃で4時間攪拌した。RMを蒸発させた後、DCMと3回共蒸発させた。粗生成物をFCC(DCM中0~5% MeOH)、続いて分取HPLCで精製して標記化合物を白色固体として得た。

30

Y = 24 %。MS ES⁺: 358.4

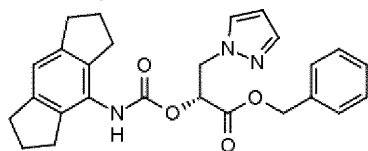
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.85 – 7.62 (m, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.31 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

40

【0612】

実施例60

ベンジル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



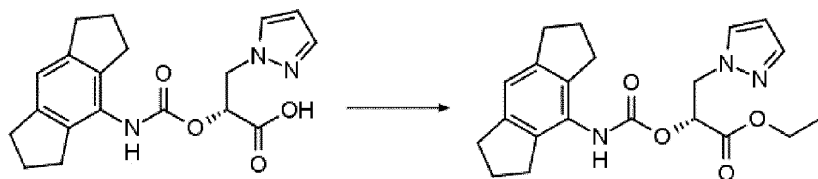
50

標記化合物を実施例57に記載の手順に従って合成する。

【0613】

実施例61

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



10

(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸(0.20g、0.56mmol)(合成については実施例57を参照)をEtOH(5ml)に溶解させ、0 に冷却した。塩化チオニル(82 μ l、1.13mmol)を加え、RMを室温で16時間攪拌した。RMを減圧濃縮し、得られた残渣を飽和NaHCO₃溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンに懸濁させ、濾過し、ヘキサンで徹底的に洗浄し、減圧乾燥させて標記化合物を白色固体として得た。

Y = 66 %. MS

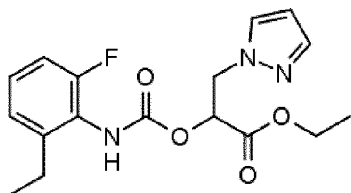
ES⁺: 384.3. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 2.79 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.18 - 1.98 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

20

【0614】

実施例62

エチル 2-{[(2-エチル-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



30

実施例53と類似の合成経路を使用して合成した。

Y = 63 %

MS ES⁺: 350

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

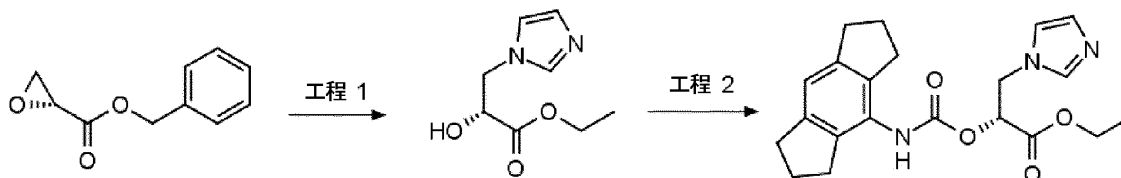
40

【0615】

実施例63

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

50



【 0 6 1 6 】

工程 1

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

ベンジル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(3.00g、16.8mmol)(合成については実施例5AJを参照)、イミダゾール(2.87g、42.1mmol)、およびエタノール(32ml)の混合物を90 で16時間加熱した。RMを減圧濃縮し、FCC(DCM中0~10% MeOH)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。Y = 31%。MS ES⁺: 185。

【 0 6 1 7 】

工程 2

エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

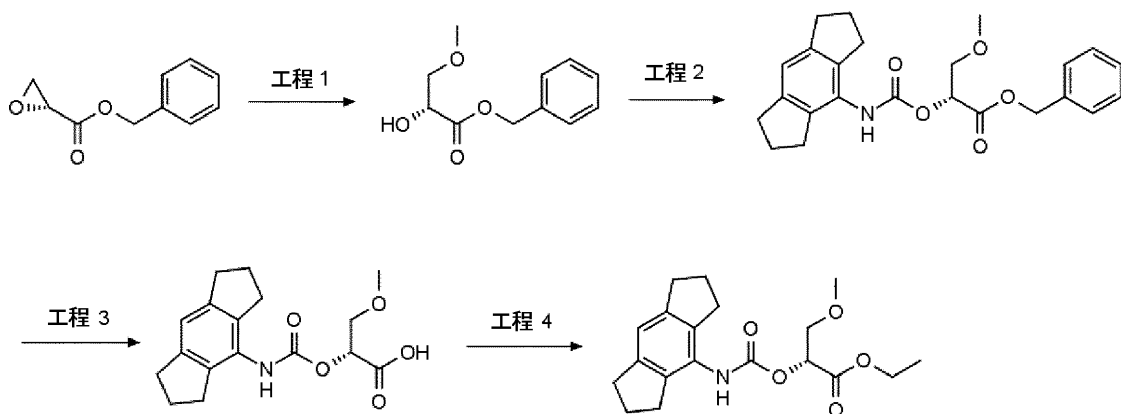
一般的手順Aに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~100%(95:5 EtOAc/EtOH))で精製した。

Y = 32%。MS ES⁺: 384.3。 ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H)

【 0 6 1 8 】

実施例 64

エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-メトキシプロパノエート



【 0 6 1 9 】

工程 1

ベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロパノエート

ベンジル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(1.36g、7.6mmol)(合成については実施例5AJを参照)、過塩素酸マグネシウム(0.43g、1.9mmol)、およびメタノール(0.37ml、9.2mmol)の混合物を-10 で10分間攪拌した後、45 で20時間加熱した。RMをFCC(ヘキサン中20~50% EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

10

20

30

40

50

Y = 60 %. ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ

7.43 – 7.35 (m, 5H), 5.36 – 5.21 (m, 2H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 3, 2$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 3, 2$ Hz, 1H)

【 0 6 2 0 】

工程2

ベンジル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-メトキシプロパノエート

一般的手順Bに従って、ベンジル (2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc)で精製した。Y = 64%。MS ES⁺: 410.1。

【 0 6 2 1 】

工程3

(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-メトキシプロパノ酸

ベンジル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-メトキシプロパノエート(0.89g、2.17mmol)、10% Pd/C(0.1g)、およびTHF(50ml)の混合物を掃流した後、水素雰囲気下で16時間攪拌した。溶液をセライトを通じて濾過し、濃縮した。粗生成物をEtOAcで希釈し、1M NaOHで抽出した。水相をpH 5に酸性化し、EtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて標記化合物を得た。Y = 63%。MS ES⁺: 342.1 [M+Na]⁺。

【 0 6 2 2 】

工程4

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-メトキシプロパノエート

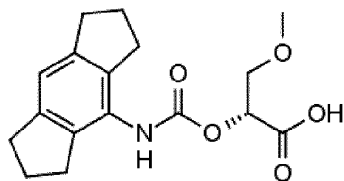
一般的手順Eに従って、(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-メトキシプロパノ酸およびエタノールを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc)で精製した。

Y = 71 %。MS ES⁺: 348.2。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.03 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.94 – 2.82 (m, 8H), 2.15 – 2.03 (m, 4H), 1.33 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 6 2 3 】

実施例65

(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-メトキシプロパノ酸



標記化合物を実施例64に記載の手順に従って合成する。

【 0 6 2 4 】

実施例66

エチル 2-({[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

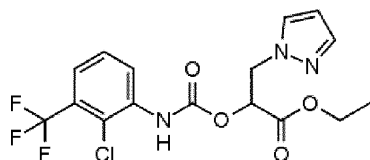
10

20

30

40

50



実施例59と類似の合成経路を使用して合成した。

Y = 45 %. MS ES⁺:

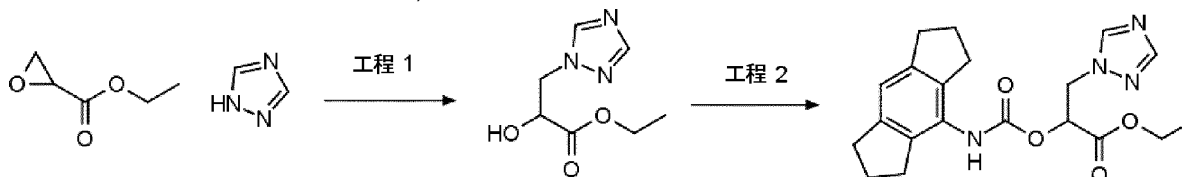
406.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 3H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 6.27 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

10

【 0 6 2 5 】

実施例67

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート



20

【 0 6 2 6 】

工程1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

1,2,4-トリアゾール(0.10g、1.45mmol)の乾燥DMF(1ml)溶液をNaH(60%ミネラルオイル溶液、58mg、1.45mmol)で処理した。これにエチル オキシラン-2-カルボキシレートのDMF(1ml)溶液を加えた。RMを60 で4時間攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈して溶液を得て、飽和NH₄Cl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物をFCC(DCM中0 ~ 5% MeOH)で精製して標記化合物を橙色油状物として得た。

30

Y = 30 %. MS ES⁺: 185.8. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.96

(s, 1H), 5.97 – 5.92 (m, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 3H), 4.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 2 7 】

工程2

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

40

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLCで精製した。

Y = 41 %. MS ES⁺: 385.2. ¹H NMR

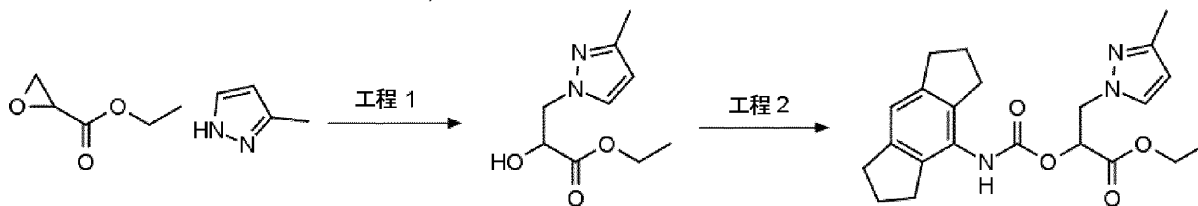
(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.71 – 2.59 (m, 4H), 1.90 – 1.80 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

50

【 0 6 2 8 】

実施例68

エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



10

【 0 6 2 9 】

工程1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

封管に3-メチル-1H-ピラゾール(0.50g、6.09mmol)、エチル オキシラン-2-カルボキシレート(1.41g、12.2mmol)、および無水エタノール(6ml)を加えた。RMを90 で16時間加熱した後、減圧濃縮した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~100% DCM)で精製して所望の生成物をエチル 2-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートと共に2:1比で得た。これをさらに精製せずに次の工程に使用した。Y = 98%。MS ES⁺: 199.4。

20

【 0 6 3 0 】

工程2

エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC、続いて結晶化(ヘキサンおよびジエチルエーテル)で精製した。

Y = 13 %。MS ES⁺: 398.1. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ

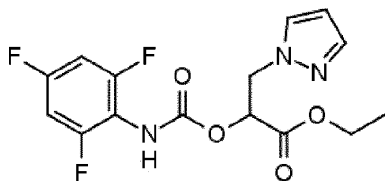
7.03 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.68 – 4.42 (m, 2H), 4.33 – 4.20 (m, 2H), 2.90 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 4H), 1.36 - 1.26 (m, 3H)

30

【 0 6 3 1 】

実施例69

エチル 3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[[(2,4,6-トリフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ]-プロパノエート



40

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび1,3,5-トリフルオロ-2-イソシアナトベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(DCM中0~5% MeOH)、続いて分取HPLCで精製した。

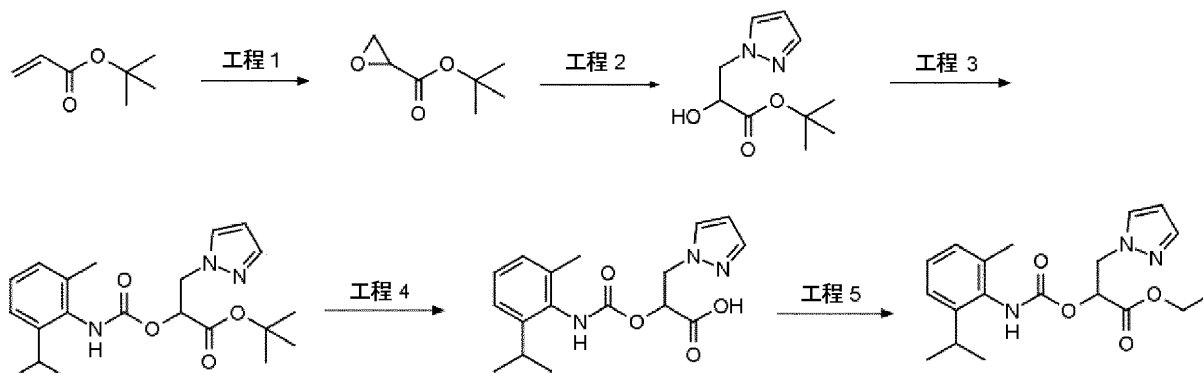
50

Y = 2 %. MS ES⁺: 358.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 3 2 】

実施例 70

エチル 2-({[2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



【 0 6 3 3 】

工程 1

tert-ブチル オキシラン-2-カルボキシレート

アクリル酸tert-ブチル(34.3ml、234mmol)をDCM(300ml)に溶解させた。mCPBA(50.5g、293mmol)のDCM(420ml)溶液を加え、RMを還流温度で2日間加熱した。さらなるmCPBA(67g、375mmol)を加え、RMを還流温度でさらに4日間加熱した。RMを濾過し、濾液を0℃に冷却した。飽和Na₂S₂O₃を滴下した後、層を分離した。有機相を濾過し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、濾過し、ブラインで洗浄し、濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を冷ヘキサンでトリチュレートし、濾過し、濾液を蒸発乾固させて標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 47 %. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 3.34 (dd, *J* = 4, 3 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

【 0 6 3 4 】

工程 2

tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

tert-ブチル オキシラン-2-カルボキシレート(4.80g、33mmol)の無水EtOH(100ml)溶液にピラゾール(5.67g、83mmol)を加えた。RMを80℃で18時間加熱し、濃縮し、トルエンと共蒸発させた。粗生成物をFCC(ヘキサン中0～30% EtOAc)、続いて逆相FCC(H₂O中5～40% MeCN)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 64 %. ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (dd, *J* = 2, 1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2, 1 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.72 – 5.61 (m, 1H), 4.37 – 4.16 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)

【 0 6 3 5 】

工程 3

tert-ブチル 2-({[2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル}オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般の手順Aに従って、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび2-イソシアナト-1-メチル-3-(プロパン-2-イル)ベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~50% EtOAc)で精製した。Y = 78%。MS ES⁺: 388.3。

【0636】

工程4

2-([2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸

tert-ブチル 2-([2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.36g, 0.92mmol)を1:4 TFA/DCM(10ml)に溶解させ、室温で18時間攪拌した。RMを濃縮し、ヘキサンと共蒸発させた。粗生成物を水に懸濁させ、NaHCO₃で塩基性化し、EtOAcで洗浄した。水相を1M HClでpH 5に酸性化し、EtOAcで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をFCC(ヘキサン + 1% AcOH)中0~20% EtOAc)、続いて分取HPLCで精製して標記化合物を白色固体として得た。Y = 23%。MS ES⁺: 332.3。

【0637】

工程5

エチル 2-([2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般の手順Eに従って、2-([2-メチル-6-(プロパン-2-イル)フェニル]カルバモイル)オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸およびエタノールを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLCで精製した。

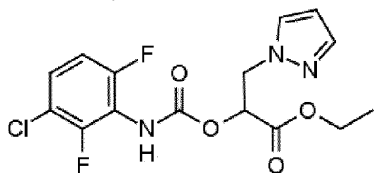
Y = 18%。MS

ES⁺: 360.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.40 – 5.30 (m, 1H), 4.72 – 4.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

【0638】

実施例71

エチル 2-([(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



実施例59と類似の合成経路を使用して合成した。

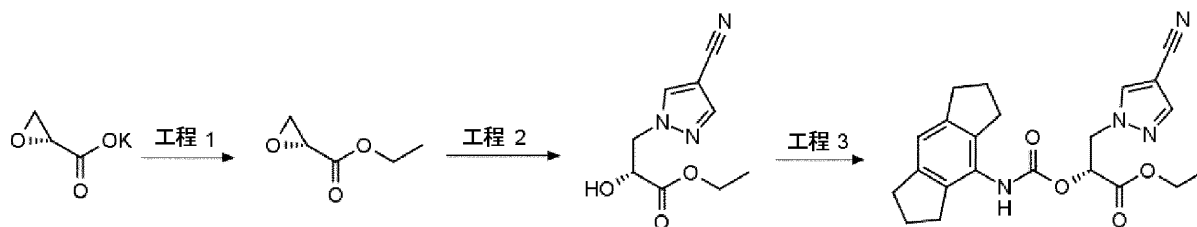
Y = 2%。MS ES⁺: 373.9

¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.77 – 7.66 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 5.38 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【0639】

実施例72

エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-([(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ)プロパノエート



【 0 6 4 0 】

工程 1

エチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート

カリウム (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(50.0g、396mmol)(合成については実施例5AJを参照)のジクロロメタン(250ml)中混合物に N_2 下、25℃でブromoエタン(172g、1.59mol)およびベンジル(トリエチル)アンモニウムクロリド(90.2g、396mmol)を1回で加えた。混合物を45℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。残渣を H_2O (300ml)に注ぎ、5分間攪拌した。水相をジクロロメタン(150ml)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(100ml)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をFCC(石油エーテル中0～50% EtOAc)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 9 %. 1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 4.23 - 4.28 (m, 2H), 3.42 - 3.44

(m, 1H), 2.93 - 2.98 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)

【 0 6 4 1 】

工程 2

エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

封管中で1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(2.00g、21.5mmol)およびエチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(1.00g、8.61mmol)をEtOH(7ml)に溶解させた。RMをマイクロ波照射を使用して100℃で180分間加熱した。RMを減圧濃縮し、分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μ m; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 10%～40%、20分)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 42 %. 1H NMR (400

MHz, クロロホルム- d) δ 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.50 - 4.54 (m, 3H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)

【 0 6 4 2 】

工程 3

エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

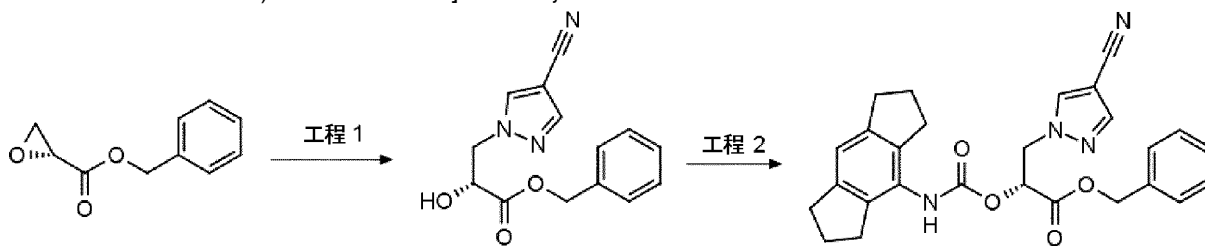
一般的手順Aに従って、エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μ m; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 50%～80%、20分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。Y = 18 %. MS ES^+ : 409.2. 1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 8H), 1.94 - 1.99 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)

【 0 6 4 3 】

実施例 73

ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



10

【 0 6 4 4 】

工程1

ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

封管中でベンジル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(0.50g、2.81mmol)および4-シアノピラゾール(0.52g、5.62mmol)のEtOH(1ml)混合物をマイクロ波照射下、120で1時間加熱した。RMを濃縮し、FCC(ヘキサン中EtOAc)で精製して標記化合物を得た。Y = 20%。MS ES⁺: 272.2。

【 0 6 4 5 】

工程2

ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、ベンジル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCCで精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 50%。MS ES⁺: 471。 ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78

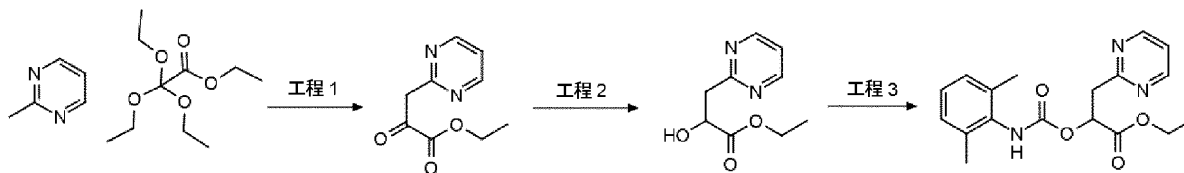
(s, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.30 – 5.16 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.80 – 2.68 (m, 4H), 2.12 – 2.02 (m, 4H)

20

【 0 6 4 6 】

実施例74

エチル 2-[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート



30

【 0 6 4 7 】

工程1

エチル 2-オキソ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

不活性雰囲気下で-78 に冷却した、THF/ヘキサン/エチルベンゼン中2M LDA(6.4ml、12.8mmol)の乾燥THF(15ml)溶液に、2-メチルピリミジン(0.60g、6.4mmol)を加えた。RMを1時間攪拌した後、2,2,2-トリエトキシ酢酸エチル(1.31ml、7.0mmol)を加えた。溶液を室温に昇温させ、3日間攪拌した。RMを1M HClに注ぎ、1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃溶液で中和し、EtOAcで3回抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をFCC(ヘキサン中0 ~ 50% EtOAc)で精製して標記化合物を黄色固体として得た。

40

50

Y =

35 %. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.63 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 6 4 8 】

工程2

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

エチル 2-オキソ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(0.42g、2.16mmol)のEtOH(20ml)溶液を-78 に冷却し、 NaBH_4 (0.33g、8.65mmol)で処理した。RMを-78 で1時間攪拌した後、室温に昇温させ、さらに1.5時間攪拌した。RMを氷上に注ぎ、1M HClでpH 2に酸性化し、EtOAc、nBuOH、および4:1 iPrOH/DCMで順次抽出した。一緒にした有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して標記化合物を黄色油状物として得た。Y = 41%。MS ES^+ : 197.0。

【 0 6 4 9 】

工程3

エチル 2-{[(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエートおよび2,6-ジメチルフェニル イソシアネートを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(DCM中0 ~ 20% MeOH)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

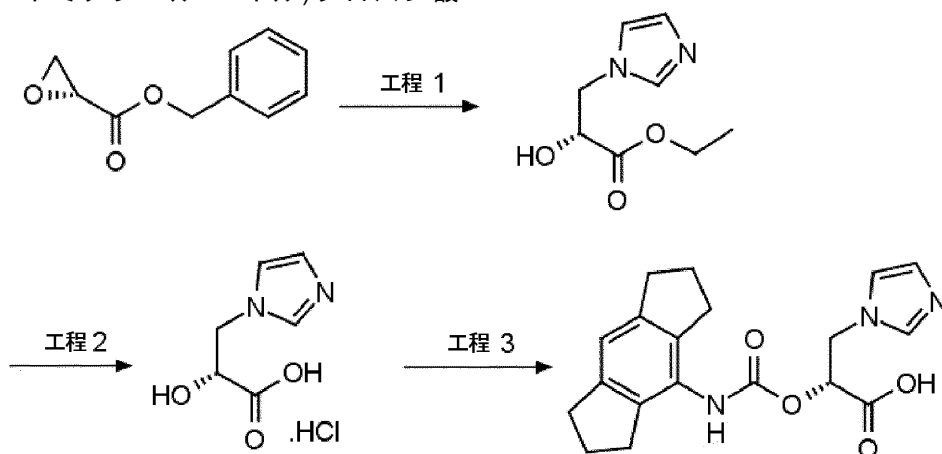
Y = 2%。MS ES^+ : 344.0。 ^1H NMR (300 MHz,メタノール- d_4) δ

8.78 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 8.74 – 8.61 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 7.13 – 7.01 (m, 3H), 5.73 – 5.63 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.63 – 3.44 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.28 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 6 5 0 】

実施例75

(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸



【 0 6 5 1 】

工程1

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

ベンジル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(3.00g、16.8mmol)(合成については実施例5AJを参照)をEtOH(32ml)に溶解させた。イミダゾール(2.87g、42.1mmol)を加え、封管中でRMを90 で16時間加熱した。RMを濃縮し、FCC(0 ~ 10% MeOH/DCM)

で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 31 %. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.05 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 6 5 2 】

工程2

(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸塩酸塩

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート(0.97g、5.3 mmol)を1:1 THF/水(20ml)に溶解させ、0 に冷却した。水酸化リチウム水和物(0.23g、5.5mmol)を加え、RMを0 で30分間、次に室温で1時間攪拌した。THFを減圧除去し、RMを2M HClでpH約3に酸性化した。溶液をEtOAcで洗浄した後、凍結乾燥させて標記化合物を白色固体として得た。Y = 93%. MS ES^+ : 157。

【 0 6 5 3 】

工程3

(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸

(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸塩酸塩(96mg、0.50mmol)、トリエチルアミン(0.154ml、0.11mmol)、およびDMSO(3ml)の溶液を中間体A(0.10g、0.50mmol)で処理し、16時間攪拌した。粗生成物を分取HPLCで精製して標記化合物を白色固体として得た。

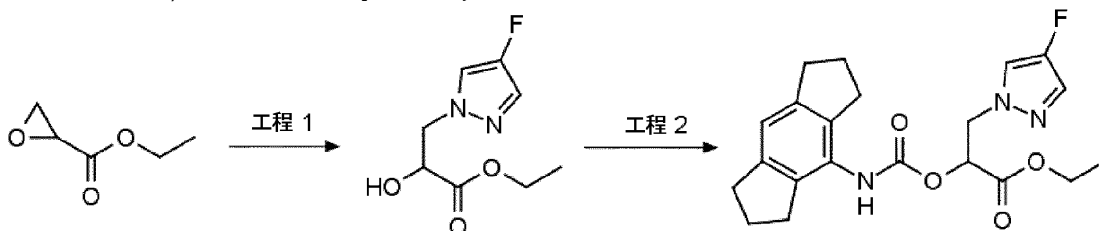
Y = 17 %. MS ES^+ : 356. $^1\text{H NMR}$

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.22 – 5.12 (m, 1H), 4.56 – 4.35 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 2.69 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 2.02 – 1.89 (m, 4H)

【 0 6 5 4 】

実施例76

エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



【 0 6 5 5 】

工程1

エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

エチル オキシラン-2-カルボキシレート(0.15g、1.3mmol)をEtOH(3ml)に溶解させた。ピラゾール(0.28g、3.2mmol)を加え、封管中でRMを90 で16時間加熱した。RMを低圧で蒸発させて過剰のピラゾールを除去し、標記化合物を得た。MS ES^+ : 203.1。

【 0 6 5 6 】

工程2

エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 3-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLCで精製して標記化合物を白色固体として得た。

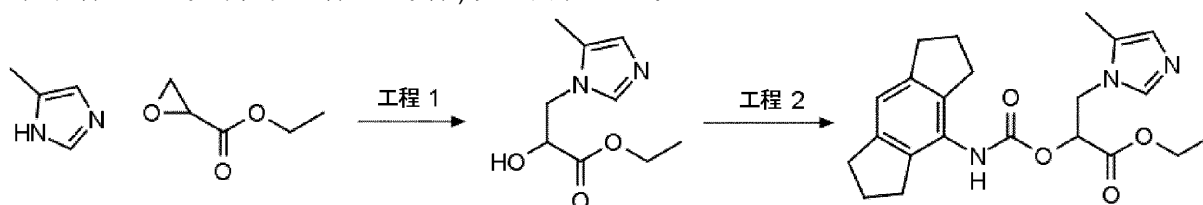
Y = 34 %. MS ES⁺: 402. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 1H) 7.94 (s,

1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.32 – 5.21 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.73 – 2.59 (m, 4H), 2.01 – 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 5 7 】

実施例77

エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート



【 0 6 5 8 】

工程1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

エチル オキシラン-2-カルボキシレート(0.10g、0.86mmol)をEtOH(1ml)に溶解させた。5-メチル-1H-イミダゾール(71mg、0.86mmol)を加え、RMをマイクロ波反応器中、120 °Cで1時間加熱した。RMを蒸発乾固させ、EtOAcと水との間で分配した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をFCC(DCM中0 ~ 7% MeOH)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。Y = 52%。MS ES⁺: 199。

【 0 6 5 9 】

工程2

エチル 2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(DCM中0 ~ 7% MeOH)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 23 %. MS ES⁺: 398.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 9.22 (s, 1H) 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 – 6.63 (m, 1H), 5.33 – 5.13 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 2.75 – 2.59 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 6 0 】

実施例78

(2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパン酸

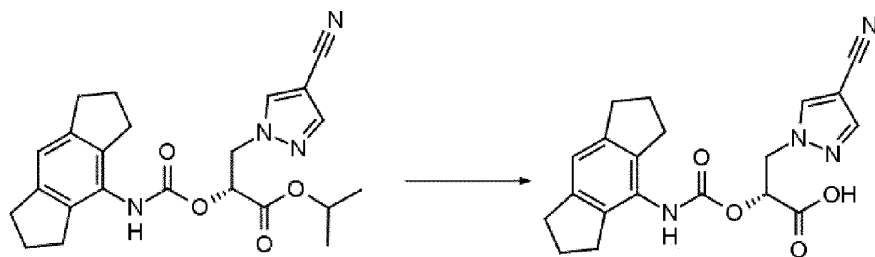
10

20

30

40

50



プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート(400mg、0.95mmol) (合成については実施例5CIを参照)のジオキサン(5ml)中混合物に20 で6M HCl(5ml)を1回で加えた。混合物を20 で48時間攪拌した。RMを減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 45% ~ 80%、20分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

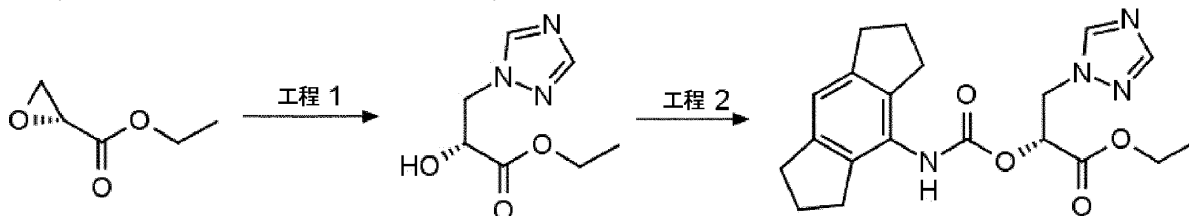
Y = 28 %. MS ES⁺: 381.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.40

(s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 8H), 1.98 - 1.91 (m, 4H)

【 0 6 6 1 】

実施例79

エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ} -3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート



【 0 6 6 2 】

工程1

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

封管中でエチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(1.00g、8.61mmol)(合成については実施例5AYを参照)および1,2,4-トリアゾール(1.49g、21.5mmol)をEtOH(10ml)に溶解させた。RMをマイクロ波反応器中、100 で3時間加熱した。RMを減圧濃縮し、分取HPLC(カラム: Agela Innoval ODS-2 250*80mm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 0% ~ 20%、20分)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 27 %. MS ES⁺: 186.1.

¹H NMR (400 MHz,メタノール-*d*₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 3H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 6 3 】

工程2

エチル (2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ} -3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μm; 移動相: [水(0.

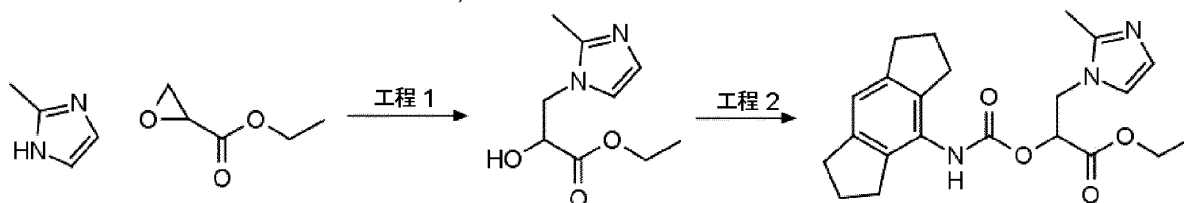
225% TFA) - ACN]; B%: 25 ~ 55%、20分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。
Y = 26 %. MS ES⁺: 385.3. ¹H NMR (400 MHz,

メタノール-*d*₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 8H), 2.07 - 1.99 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 6 4 】

実施例 80

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート



【 0 6 6 5 】

工程 1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

封管中でエチル オキシラン-2-カルボキシレート(212mg、1.83mmol)および2-メチルイミダゾール(150mg、1.83mmol)をEtOH(1 ml)に溶解させた。RMをマイクロ波反応器中、120 °Cで1時間加熱した。RMを減圧濃縮し、FCC(DCM中0 ~ 10% MeOH)で精製して標記化合物を橙色油状物として得た。Y = 58%。MS ES⁺: 199.2。

【 0 6 6 6 】

工程 2

エチル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(DCM中0 ~ 10% MeOH)で精製した後、分取HPLCでさらに精製して標記化合物を白色固体として得た。

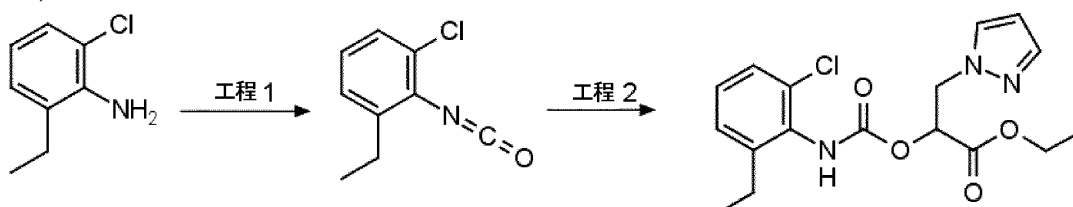
MS ES⁺: 398.6. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 6 7 】

実施例 81

エチル 2-[(2-クロロ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



10

20

30

40

50

【 0 6 6 8 】

工程1

1-クロロ-3-エチル-2-イソシアナトベンゼン

2-クロロ-6-エチルアニリン(0.25g、1.61mmol)のTHF(10ml)溶液にトリエチルアミン(0.246ml、1.77mmol)、続いてホスゲン(20%トルエン溶液、0.85ml、1.61mmol)を加えた。RMを60 で4時間加熱した後、RTに冷却した。THFを減圧蒸発させ、残渣を冷ペンタンで析出させた。得られた混合物を濾過し、濾液を蒸発させて標記化合物を赤色油状物として得た。Y = 93%。MS ES⁺: 227(化合物をジエチルアミン中で分析したところジエチル尿素が生じた)。

【 0 6 6 9 】

工程2

エチル 2-{[(2-クロロ-6-エチルフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(合成については実施例49を参照)および1-クロロ-3-エチル-2-イソシアナトベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(DCM中0~10% MeOH)で精製した後、分取TLCでさらに精製して標記化合物を帯黄白色固体として得た。

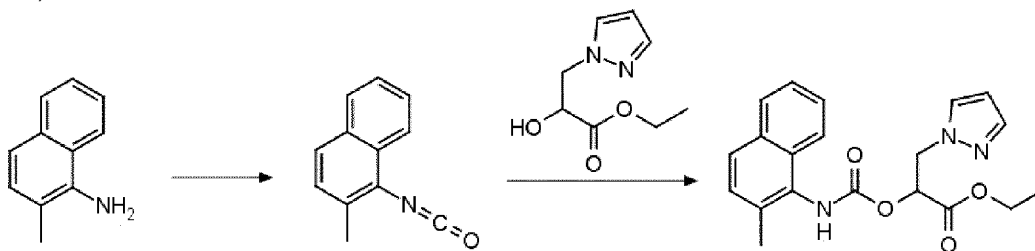
MS ES⁺: 366. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2

Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.29 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 8 Hz, 3H)

【 0 6 7 0 】

実施例82

エチル 2-{[(2-メチルナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



【 0 6 7 1 】

工程1

1-イソシアナト-2-メチルナフタレン

1-アミノ-2-メチルナフタレン(0.5g、3.18mmol)およびトリエチルアミン(0.353g、3.49mmol)のTHF(6ml)中混合物にトリホスゲン(0.47g、1.59mmol)を室温で滴下した。混合物を還流温度に4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、蒸発乾固させ、得られた残渣を濾過し、ペンタン(25ml)で洗浄した。濾液を減圧蒸発させて標記化合物を黄色液体として得た。この材料をさらに精製せずに直接使用した。

Y = 89%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 7.83 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)

【 0 6 7 2 】

工程2

10

20

30

40

50

エチル 2-[[(2-メチルナフタレン-1-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(合成については実施例49を参照)および1-イソシアナト-2-メチルナフタレンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~30% EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

MS ES⁺: 368.2. ¹H

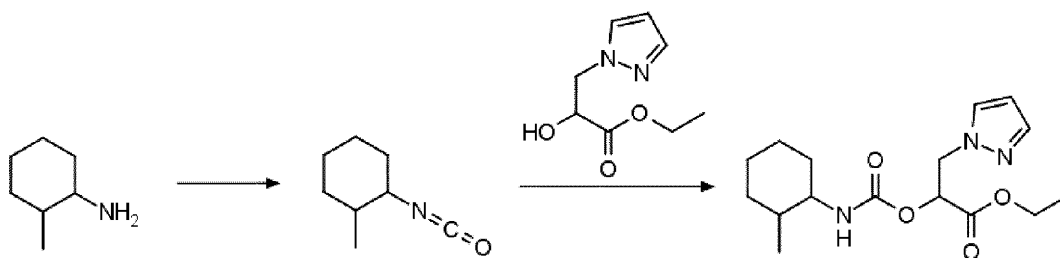
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 4H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.35 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 3H), 1.22 - 1.18 (m, 3H)

10

【0673】

実施例83

エチル 2-[[(2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



20

【0674】

工程1

1-イソシアナト-2-メチルシクロヘキサン

2-メチルシクロヘキサン-1-アミン(0.2g、1.77mmol)のトルエン(3ml)溶液に20%ホスゲントルエン溶液(1ml、2.12mmol)をN₂雰囲気下、0℃で加えた。反応混合物を80℃で4時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮して標記化合物を得て、これを次の工程に直接使用した。Y = 100%。

30

【0675】

工程2

エチル 2-[[(2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(合成については実施例49を参照)および1-イソシアナト-2-メチルシクロヘキサンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(ヘキサン中0~25% EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

40

Y = 10%. MS ES⁺:

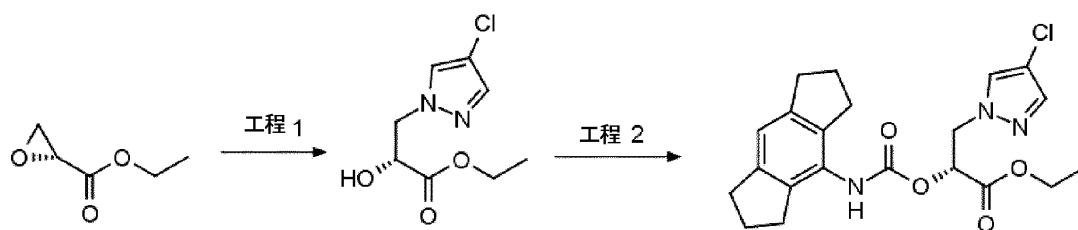
324.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 6.26 - 6.24 (m, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.54 - 4.56 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.45 - 1.09 (m, 8H), 0.98 - 0.81 (m, 3H)

【0676】

実施例84

エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]プロパノエート

50



【 0 6 7 7 】

工程1

エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

10

エチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(0.5g、4.31mmol)(合成については実施例5AYを参照)のEtOH(5ml)溶液にN₂下、80 で4-クロロ-1H-ピラゾール(1.10g、10.77mmol)を1回で加えた。混合物を80 で1時間攪拌した後、濾過し、減圧濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(石油エーテル中30% EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

Y = 21 %. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.71

(s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 3H)

20

【 0 6 7 8 】

工程2

エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取TLC(1:2 EtOAc/ヘキサン)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 18 %. MS ES⁺: 418.1. ¹H NMR (400

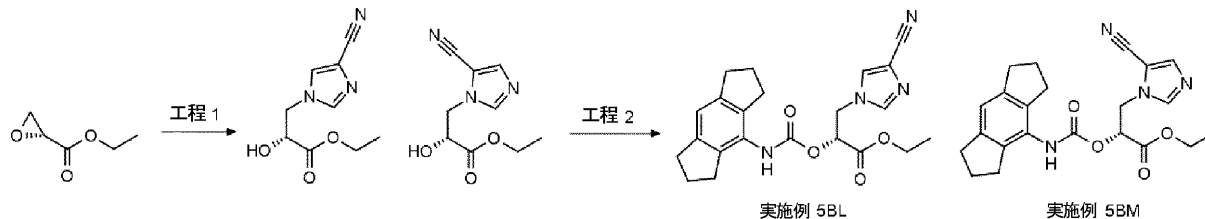
MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.52 - 7.38 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.99 - 2.65 (m, 8H), 2.10 - 2.03 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

30

【 0 6 7 9 】

実施例85

エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエートおよびエチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



40

【 0 6 8 0 】

工程1

エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよびエチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートの混合物4H-イミダゾール-5-カルボニトリル(2.00g、21.53mmol)のEtOH(10ml)溶液にN₂下

50

でエチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(1g、8.61mmol)(合成については実施例 5AYを参照)を数回に分けて加えた。混合物を95 で0.5時間攪拌した後、減圧濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(1:2 EtOAc/石油エーテル)で精製して(R)-エチル 3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート(収率28%)および(R)-エチル 3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート(収率28%)の混合物を黄色油状物として得た。

【0681】

工程2

エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエートおよびエチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

エチル (2S)-3-(4-シアノイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロパノエートおよびエチル (2R)-3-(5-シアノイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロパノエートの混合物(200mg、0.96mmol)を無水THF(2ml)に溶解させ、0 に冷却した。CuCl(47mg、478 μmol)を加え、混合物を30分間攪拌した後、4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(200mg、1.00mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を室温に昇温させ、攪拌を10時間続けた。反応混合物をH₂O(5ml)で希釈し、EtOAc(3x5ml)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して残渣を得た。残渣を分取TLC(1:2 EtOAc/石油エーテル)で精製して所望の生成物を白色固体として得た。さらに、この混合物をSFC(カラム: OD (250mm*30mm、5um); 移動相: EtOH; B%: 35%、12分)で分離した。化合物エチル (2R)-3-(5-シアノイミダゾール-1-イル)-2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイルオキシ)プロパノエート(5mg、収率2%)およびエチル (2R)-3-(4-シアノイミダゾール-1-イル)-2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイルオキシ)プロパノエート(5mg、収率2%)を白色固体として得た。エチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエートの分析: MS ES⁺: 409.1. ¹H NMR (400 MHz,

アセトニトリル-d₃) δ 7.81(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.30(s, 1H), 4.51(s, 2H), 4.20 - 4.15(m, 2H), 2.87(s, 4H), 2.73(s, 4H), 2.04 - 1.93(m, 4H), 1.22(t, J = 7 Hz, 3H)

。エチル (2R)-3-(5-シアノ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエートの分析:

MS ES⁺: 409.1. ¹H NMR (400 MHz,アセトニトリル-d₃)

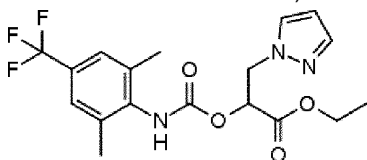
δ 7.85(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.32(s, 1H), 4.59(s, 2H), 4.25 - 4.18(m, 2H), 2.86(s, 4H), 2.72(s, 4H), 2.06 - 1.98(m, 4H), 1.25(t, J = 7 Hz, 3H)

。

【0682】

実施例86

エチル 2-({[2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}オキシ)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



実施例59と類似の合成経路を使用し、2,6-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)アニリン

およびエチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(合成については実施例49を参照)を使用して合成した。

Y = 26 %. MS ES⁺: 400.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 1H),

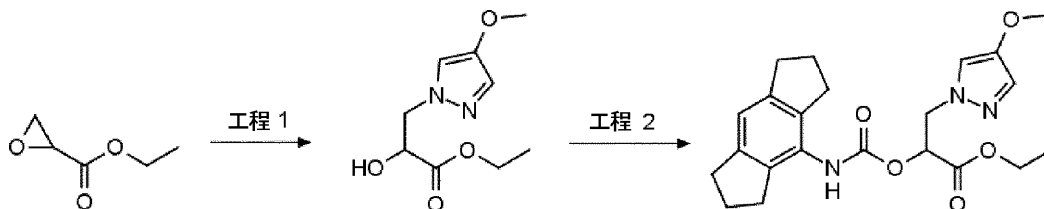
7.80 (s, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.38 – 5.15 (m, 1H), 4.70 – 4.32 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.27 – 2.03 (m, 6H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 8 3 】

実施例87

エチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

10



【 0 6 8 4 】

工程1

20

エチル 2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

封管中で4-メトキシ-1H-ピラゾール(0.150g、1.53mmol)およびエチル オキシラン-2-カルボキシレート(0.178g、1.53mmol)のEtOH(1ml)中混合物をマイクロ波反応器中、120 で1時間加熱した。さらなる1当量のエチル オキシラン-2-カルボキシレート(0.178g、1.53mmol)を加え、RMをマイクロ波反応器中、120 で1時間加熱した。RMを蒸発乾固させ、FCC(DCM中0 ~ 10% MeOH)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 96 %. ¹H NMR (300

MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

30

【 0 6 8 5 】

工程2

エチル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(EtOAc/ヘキサン)で精製した後、さらに分取HPLCで精製して標記化合物を得た。

40

Y = 1 %. MS ES⁺: 414.5. ¹H

NMR (300 MHz,クロロホルム-*d*) δ 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.14 – 2.04 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

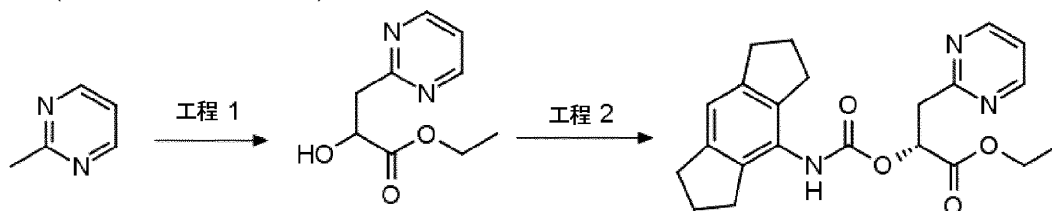
【 0 6 8 6 】

実施例88

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}

50

-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート



【 0 6 8 7 】

工程1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

2-メチルピリミジン(42.0g、446mmol)および2-オキソ酢酸エチル(118g、580mmol)の1,4-ジオキサン(290ml)溶液に10~20 でジアセトキシ鉄(3.88g、22mmol)を1回で加えた。混合物を101 に昇温させ、48時間攪拌した。RMを濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をFCC(0~50% EtOAc/石油エーテル)で精製して標記化合物を黄色固体として得た。

Y = 74 %. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.70 (d, *J* = 5 Hz,

2H), 7.22 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5.77 - 5.44 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.26 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.47

- 3.56 (m, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 8 8 】

工程2

エチル (2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物をFCC(0~60% EtOAc/ヘキサン)で精製してラセミ生成物を白色固体として得た。これをキラルSFC(カラム: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm、5 μm); 移動相: EtOH; B%: 22%、3.9分)で分離した。ピーク1は標記化合物を含む。

Y = 9 %. MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ

8.70 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.27 (br. s, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H),

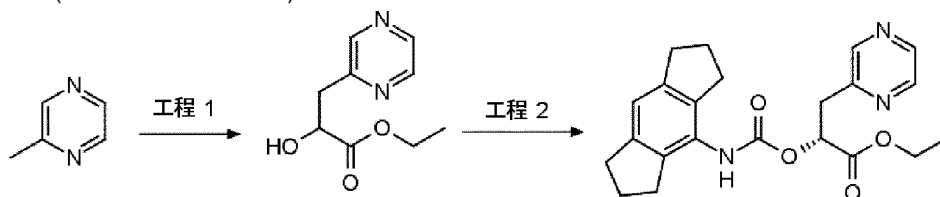
4.26 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 4H), 2.79 - 2.74 (m, 4H), 2.09 -

1.99 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 8 9 】

実施例89

エチル (2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート



【 0 6 9 0 】

工程1

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

2-メチルピラジン(20.0g、212mmol)の1,4-ジオキサン(140ml)溶液に2-オキソ酢酸エチル(56.4g、276mmol)およびジアセトキシ鉄(0.99g、6.4mmol)をN₂下で加えた。反応液を140℃で48時間加熱した。混合物を減圧濃縮した。残渣をFCC(0~10% EtOAc/石油エーテル)で精製して標記化合物を得た。

Y = 30 %. ¹H NMR (400

MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.54 – 8.48 (m, 3H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.26 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 9 1 】

10

工程2

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物(ラセミ混合物としての)を調製した。粗混合物をFCC(0~50% EtOAc/ヘキサン)で精製してラセミ生成物を白色固体として得た。これをキラルSFC(カラム: Daicel Chiralpak AD-H(250mm*30mm、5 μm); 移動相: EtOH; B%: 24%、5.5分)で分離した。ピーク2は標記化合物を含む。

Y = 34 %. MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22

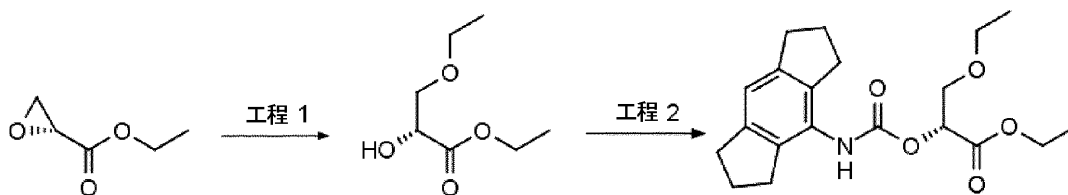
– 9.15 (br. s, 1H), 8.68 – 8.55 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.40 – 5.32 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

20

【 0 6 9 2 】

実施例90

エチル (2R)-3-エトキシ-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



30

【 0 6 9 3 】

工程1

エチル (2R)-3-エトキシ-2-ヒドロキシプロパノエート

エチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(100mg、0.86mmol)(合成については実施例5AYを参照)のEtOAc(1ml)溶液にエタノール(0.35ml、6.0mmol)、次にマグネシウム トリフルオロメタンスルホネート(444mg、1.38mmol)を加えた。混合物を60℃で24時間攪拌した。残渣をFCC(石油エーテル中5~20% EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

40

Y = 72 %. ¹H

NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 4.36 - 4.20 (m, 3H), 3.73 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 3.64 – 3.46 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 6 9 4 】

工程2

エチル (2R)-3-エトキシ-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモ

50

イル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-3-エトキシ-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(25% EtOAc/ヘキサン)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 10 %. MS ES⁺: 362.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ

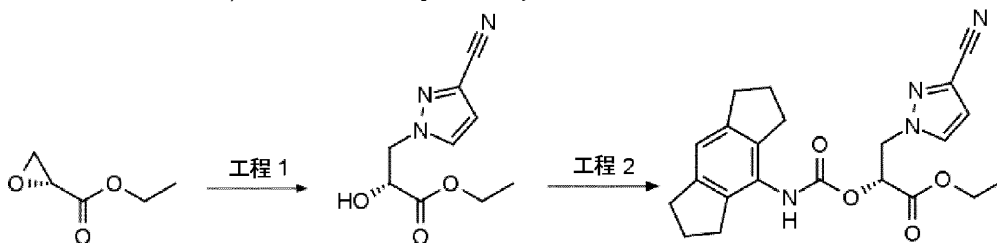
7.01 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.43 - 4.13 (m, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 3.01 - 2.76 (m, 8H), 2.17 - 1.98 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 3H)

【 0 6 9 5 】

10

実施例91

エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



20

【 0 6 9 6 】

工程1

エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(2.00g、21.5mmol)のEtOH(3ml)溶液にエチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(1.0g、8.61mmol)(合成については実施例5AYを参照)を数回に分けて加えた。次に混合物を90 °で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(1:2 EtOAc/石油)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

Y = 14 %. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.59 (d, *J* = 3 Hz,

30

1H), 6.65 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 3H)

【 0 6 9 7 】

工程2

エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-3-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(33% EtOAc/ヘキサン)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

40

Y = 10 %. MS ES⁺: 409.2

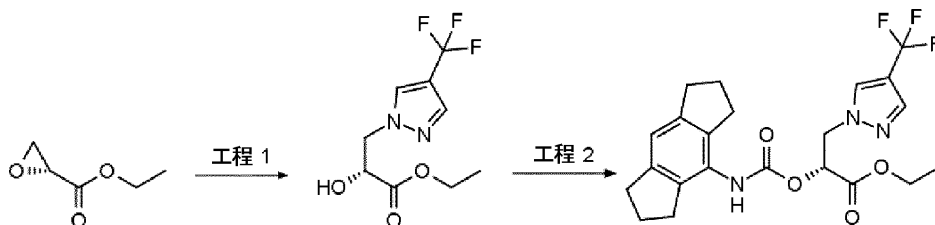
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 4H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7Hz, 3H)

【 0 6 9 8 】

実施例92

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート

50



【 0 6 9 9 】

工程1

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート

10

エチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(0.20g、1.72mmol)(合成については実施例5AYを参照)のEtOH(2ml)溶液に4-トリフルオロメチルピラゾール(586mg、4.31mmol)を加えた。溶液を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、H₂O(20ml)で希釈し、EtOAc(3x15ml)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(DCM中0~9% MeOH)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 58 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.65 – 13.55 (br. s, 1H), 8.39 (s,

1H), 7.90 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

20

【 0 7 0 0 】

工程2

エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(33% EtOAc/ヘキサン)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

30

Y = 12 %. MS ES⁺:

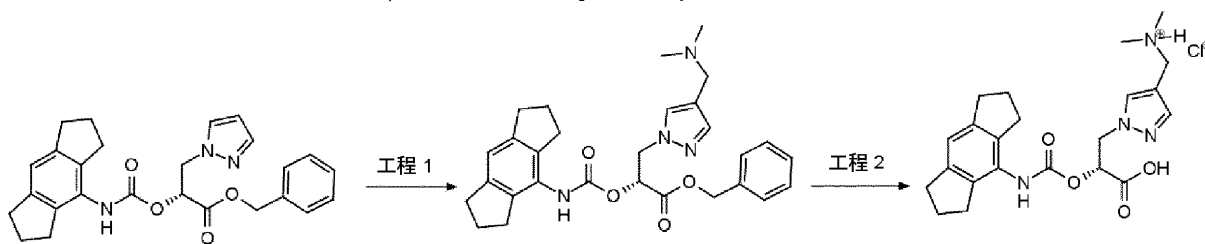
452.2. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 2.82 – 2.72 (m, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 4H), 1.30 (m, 3H)

【 0 7 0 1 】

実施例93

(2R)-3-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパン酸塩酸塩

40



【 0 7 0 2 】

50

工程1

ベンジル (2R)-3-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}-2-[[{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

ベンジル (2R)-2-[[{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.20g、0.45mmol)(合成については実施例5AMを参照)のアセトニトリル(2ml)およびDMF(1ml)溶液にN,N-ジメチルメチリデンアンモニウムヨード(0.33g、1.80mmol)を加えた。RMをアルゴンで掃流し、管中に密封した。RMを90 で16時間加熱した後、減圧濃縮した。残渣をFCC(ヘキサン中40% EtOAc、次にDCM中0~10% MeOH)で精製して標記化合物を緑色固体として得た。Y = 20%。MS ES⁺: 504。

【0703】

工程2

(2R)-3-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}-2-[[{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパン酸塩酸塩

Parr反応器中でベンジル (2R)-3-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}-2-[[{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート(31mg、0.06mmol)をMeOH(5ml)に溶解させた。1,1,2-トリクロロエタン(6μl、0.07mmol)およびパラジウム炭素(10%、0.05g)を加えた。RMを窒素雰囲気下で16時間攪拌した。RMをセライトを通じて濾過し、MeOHで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を最小量のMeOHに溶解させ、ジエチルエーテルで析出させ、得られた固体を濾去して標記化合物を黄色固体として得た。

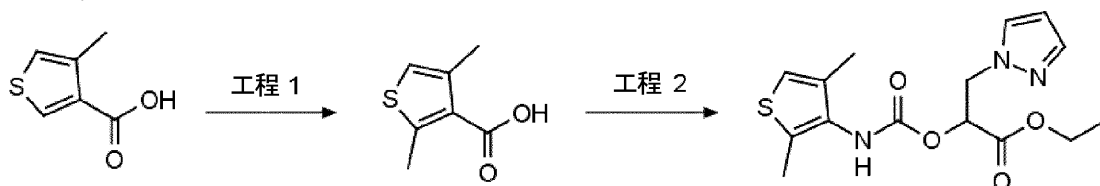
MS ES⁺: 413. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76–7.70 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.11–5.05 (m, 1H), 4.65–4.55 (m, 1H), 4.42–4.32 (m, 1H), 2.87–2.76 (m, 4H), 2.74–2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.00–1.86 (m, 4H)

【0704】

実施例94

エチル 2-[[{(2,4-ジメチルチオフエン-3-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



【0705】

工程1

2,4-ジメチルチオフエン-3-カルボン酸

4-メチルチオフエン-3-カルボン酸(0.5g、3.5mmol)のTHF(20ml)溶液にn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、5ml、8.0mmol)をN₂雰囲気下、-78 で滴下した。得られた反応混合物を-78 で30分間攪拌した。反応混合物にヨードメタン(0.24ml、3.8mmol)のTHF(20ml)溶液を滴下した。得られた反応混合物を-78 で30分間攪拌した後、室温に昇温させた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム(50ml)に注ぎ、得られた溶液/懸濁液を減圧濃縮した。水層をDCM(70ml)で抽出し、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮した。粗生成物を、ジエチルエーテル(2x20ml)を使用するトリチュレーションで精製した後、減圧濃縮して標記化合物を帯黄白色固体として得た。

10

20

30

40

50

Y = 74 %. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.64 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

【 0 7 0 6 】

工程2

エチル 2-[(2,4-ジメチルチオフェン-3-イル)カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

2,4-ジメチルチオフェン-3-カルボン酸(0.2g、1.28mmol)のトルエン(10ml)溶液にジフェニルホスホリルアジド(0.38g、1.41mmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.20g、1.53mmol)を N_2 雰囲気下、0 で加えた。RMを室温で1時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、エチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.20g、1.28mmol)(合成については実施例49を参照)のトルエン(5ml)溶液を加えた。1-(イソシアナトメチル)-2-メチルベンゼン(0.94g、5.12mmol)を0 で加え、RMを120 で5時間加熱した後、室温に冷却した。RMを減圧濃縮し、ジエチルエーテル(2x20 ml)でトリチュレートし、得られた固体を濾過した。さらに、これを分取HPLCで精製して標記化合物を黄色固体として得た。

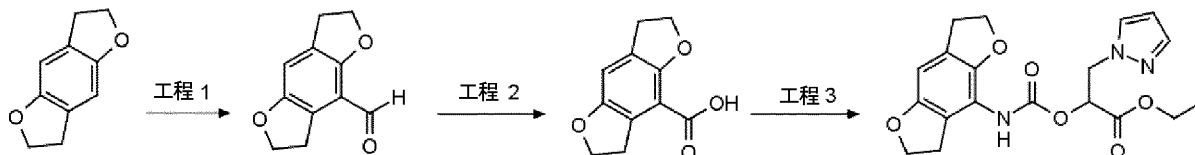
Y = 9 %. MS ES^+ : 338.1. ^1H NMR

(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 7 0 7 】

実施例95

エチル 2-[(4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7-トリエン-2-イル)-カルバモイル]オキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート



【 0 7 0 8 】

工程1

4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7-トリエン-2-カルボアルデヒド

4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1,3(7),8-トリエン(0.55g、3.39mmol)の乾燥DCM(11.5ml)中攪拌溶液に塩化スズ(IV)(1.11g、4.27mmol)を加え、RMを5分間攪拌した。ジクロロメチルメチルエーテル(0.39g、3.39mmol)のDCM(0.6ml)溶液を N_2 雰囲気下、0 で加えた。RMを0 で15分間攪拌した後、水(25ml)に注いだ。水相をDCM(2x30ml)で抽出し、一緒にした有機相を3M HCl(15ml)で洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。粗生成物をFCC(ヘキサン中0.5%酢酸エチル)で精製して標記化合物を黄色固体として得た。

Y = 49 %. ^1H NMR (400MHz,クロロホルム- d) δ 10.31 (s,

1H), 6.89 (s, 1H), 4.70 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 4.61 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 2H)

【 0 7 0 9 】

工程2

4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7-トリエン-2-カルボン酸

4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7-トリエン-2-カルボアルデヒド(0.32g、1.68mmol)のアセトン(3ml)中攪拌溶液にスルファミン酸(0.245g、2.52mmol)を0℃で加えた。亜塩素酸ナトリウム(0.196g、2.17mmol)の水(0.5ml)溶液を滴下し、RMを0℃で30分間攪拌した。RMを冷水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(3x30ml)で抽出した。一緒にした有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をペンタン(3x30ml)でトリチュレートし、濾過し、減圧乾燥させて標記化合物を褐色固体として得た。Y = 77%。MS ES⁺: 207.0。

【0710】

工程3

エチル 2-[(4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7-トリエン-2-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート

4,10-ジオキサトリシクロ[7.3.0.0^{3,7}]ドデカ-1(9),2,7-トリエン-2-カルボン酸(0.280g、1.35mmol)のトルエン(5ml)中攪拌溶液にトリエチルアミン(0.50ml、4.07mmol)およびエチル 2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(0.250g、1.35mmol)(合成については実施例49を参照)を加えた。5分間攪拌後、ジフェニルホスホリルアジド(1.11g、4.07mmol)を加え、RMをマイクロ波反応器中、100℃で加熱した。反応液を室温に冷却し、冷水(25ml)に注ぎ、酢酸エチル(3x30ml)で抽出した。一緒にした有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をFCC(ヘキサン中50%酢酸エチル)で精製し、分取HPLCでさらに精製して標記化合物を帯黄白色固体として得た。Y = 2%。MS ES⁺: 388.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

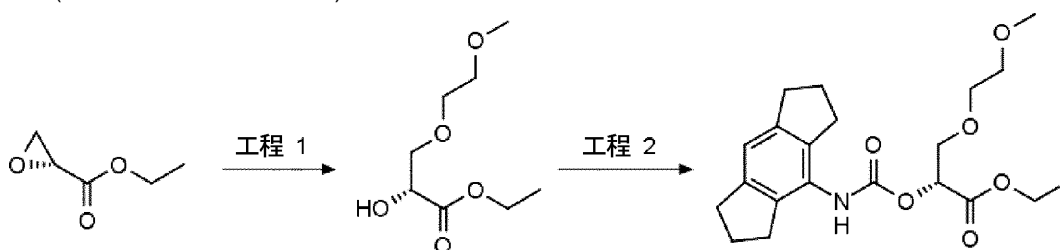
7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 3H)

2Hは溶媒ピークによって、不明瞭になった。

【0711】

実施例96

エチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート



【0712】

工程1

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート

エチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(100mg、0.86mmol)(合成については実施例5AYを参照)のEtOAc(1ml)溶液に2-メトキシエタノール(475 μl、6.0mmol)およびマグネシウム トリフルオロメタンスルホネート(444mg、1.38mmol)を加えた。混合物を60℃で12時間攪拌した。残渣をFCC(石油中9~25% EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

10

20

30

40

50

Y =

42 %. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 4.32 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 7 1 3 】

工程2

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエトキシ)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(33% EtOAc/ヘキサン)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

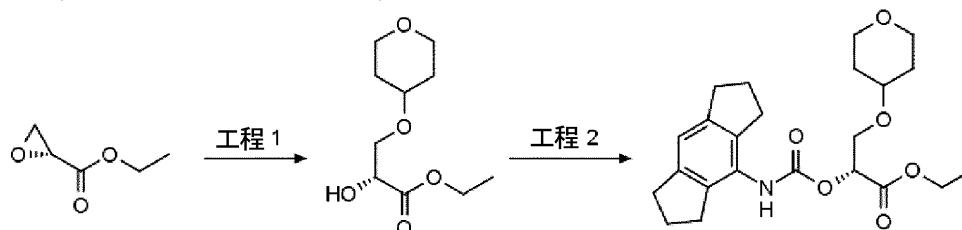
Y = 17 %. MS ES⁺: 392.1. ^1H NMR (400MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.01 (s, 1H), 6.50 - 6.42 (br. s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.78 - 3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 8H), 2.08 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 7 1 4 】

実施例97

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート



【 0 7 1 5 】

工程1

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート

エチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(150mg、1.29mmol)(合成については実施例5AYを参照)のEtOAc(1ml)溶液にテトラヒドロピラン-4-オール(155 μ l、1.55mmol)およびマグネシウム トリフルオロメタンスルホネート(666mg、2.07mmol)を加えた。混合物を60 で36時間攪拌した。残渣をFCC(石油中5 ~ 10% EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

Y =

14 %. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 4.34 - 4.18 (m, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 7 1 6 】

工程2

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(オキサン-4-イルオキシ)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分

取TLC(50% EtOAc/ヘキサン)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

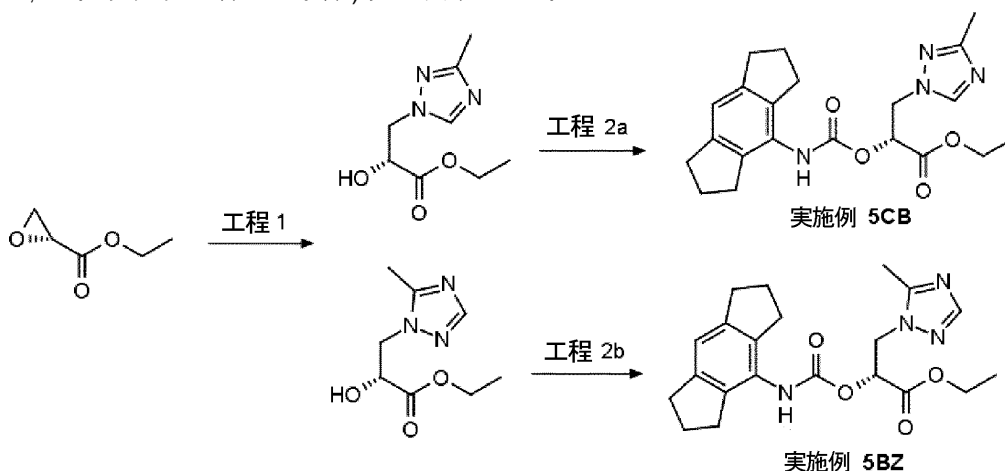
Y = 10 %. MS ES⁺: 418.3. ¹H NMR (400MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.01 (s, 1H), 6.50 – 6.46 (br. s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 4H), 3.65 - 3.33 (m, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 8H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

【 0 7 1 7 】

実施例 98

エチル (2R)-2-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートおよびエチル (2R)-2-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-*s*-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート



【 0 7 1 8 】

工程 1

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートおよびエチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

エチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(1.50g、12.9mmol)(合成については実施例5AYを参照)のEtOH(15ml)溶液に5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(2.68g、32.3mmol)およびDIPEA(5.40ml、31.00mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した後、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10um; 液相: [A - TFA/H₂O = 0.075% v/v; B - ACN] B%: 1% ~ 20%、20分)で精製してエチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(収率12%)を黄色油状物として、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート(収率10%)を黄色油状物として得た。エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートの分析:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (s, 1H),

5.70 – 5.30 (br. s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.13 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

。エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートの分析:

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 6.45 – 6.10 (br. s, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 3H), 4.11 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

。

【 0 7 1 9 】

工程 2a:

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物をFCC(0 ~ 17% EtOAc/ヘキサン)、続いて分取HPLC(カラム: Agela Duras hell C18 150*25、5 μm ; 液相: [A- 10mM NH_4HCO_3 - H_2O 溶液; B- ACN] B%: 39% ~ 69%、10分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 1%. MS ES^+ : 399.2. ^1H NMR (400MHz, $\text{クロロホルム}-d$) δ 8.26

(s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.28 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 2.83 – 2.74 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 4H), 1.32 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 7 2 0 】

実施例 2b

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(9% MeOH/DCM)で精製して標記化合物を淡黄色固体として得た。

。

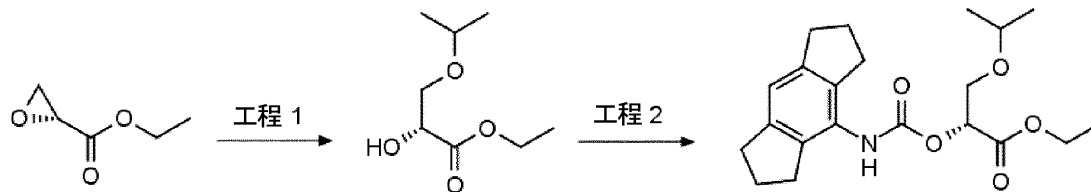
Y = 1%. MS ES^+ : 399.2. ^1H

NMR (400MHz, $\text{クロロホルム}-d$) δ 7.73 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 4H), 2.73 – 2.63 (br. s, 4H), 2.02 – 1.95 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

【 0 7 2 1 】

実施例 99

エチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート



【 0 7 2 2 】

工程 1

エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート

エチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(100mg、0.86mmol)(合成については実施例5AYを参照)のEtOAc(1ml)溶液にプロパン-2-オール(462 μl 、6.03mmol)およびマグネシウム トリフルオロメタンスルホネート(444mg、1.38mmol)を加えた。混合物を6

0 で24時間攪拌した。残渣をFCC(石油中5～17% EtOAc)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

Y = 69 %. ^1H

NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 4.35 - 4.16 (m, 3H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 6H)

【 0 7 2 3 】

工程2

エチル (2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエート

10

一般的手順Bに従って、エチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(石油中25% EtOAc)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 10 %. MS ES^+ : 376.3. ^1H NMR (400MHz,

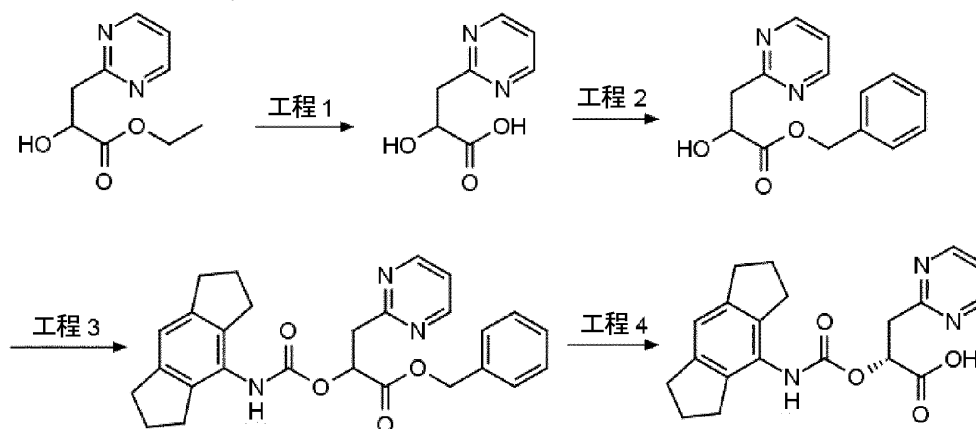
クロロホルム-*d*) δ 7.00 (s, 1H), 6.50 - 6.42 (br. s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 8H), 2.12 - 2.01 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.21 - 1.12 (br. s, 6H)

20

【 0 7 2 4 】

実施例100

(2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸



30

【 0 7 2 5 】

工程1

40

2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(26.0g、133mmol)(合成については実施例5BPを参照)THF(180ml)および H_2O (180ml)中混合物に10～20 でLiOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (7.31g、174mmol)を1回で加えた。RMを10～20 で16時間攪拌した。混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、水溶液を得た。これをEtOAc(3x40ml)で洗浄した。水層を1M HClでpH約3に酸性化した後、減圧濃縮して標記化合物を黄色固体として得た。Y = 定量。

50

^1H NMR (400 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ 8.70 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 14$, 4 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 14$, 10 Hz, 1H)

交換可能なプロトンは見られず。

【 0 7 2 6 】

工程2

ベンジル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸(10.0g、59mmol)およびベンジルアルコール(70ml)の混合物に10 ~ 20 で H_2SO_4 (317 μl 、5.9mmol)を1回で加えた。RMを45 に昇温させ、16時間攪拌した。混合物を濃縮し、FCC(石油エーテル中0 ~ 60%酢酸エチル)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

10

$Y = 19\%$. ^1H NMR (400MHz,

クロロホルム- d) δ 8.62 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.15 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.83 – 4.76 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H)

【 0 7 2 7 】

工程3

ベンジル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ- s -インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

20

一般的手順Bに従って、ベンジル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物をFCC(石油中0 ~ 60% EtOAc)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

$Y = 27\%$. MS ES^+ : 458.1. ^1H NMR (400MHz,クロロホルム- d)

δ 8.64 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 7.34 (s, 4H), 7.15 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.85 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 5.30 – 5.17 (m, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 4H), 2.11 – 1.93 (m, 4H)

30

【 0 7 2 8 】

工程4

(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ- s -インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸

ベンジル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ- s -インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(790mg、1.73mmol)のMeOH(20ml)溶液に10% Pd/C(1.73mmol)を N_2 下で加えた。混合物を H_2 (15psi)下、15 で2時間攪拌した。混合物をセライトを通じて濾過し、減圧濃縮して残渣を得た。残渣を逆相クロマトグラフィー(カラム: Waters Xbridge 150*25、5 μm ; 移動相: [水(10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 14% ~ 44%、12分)で精製してラセミ生成物を得た。これをキラルSFC(カラム: Daicel Chiralpak IC(250mm*30mm, 5 μm); 移動相: [EtOH中0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$]; B%: 45%、6分)で分離して標記化合物を白色固体として得た。所望の(R)-鏡像異性体はピーク1である。

40

$Y = 15\%$. MS ES^+ :

368.1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 – 5.45 (m, 1H), 3.58 – 3.38 (m, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 4H), 2.69 – 2.53 (m, 4H), 1.97 – 1.85 (m, 4H)

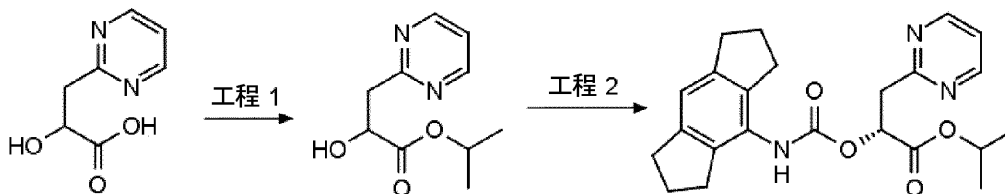
50

CO₂Hは見られず。

【 0 7 2 9 】

実施例101

プロパン-2-イル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート



10

【 0 7 3 0 】

工程1

プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸(10.0g、59.5mmol)(合成については実施例5CCを参照)のイソプロパノール(70ml)中混合物に10~20 でH₂SO₄(317μl、5.95mmol)を1回で加えた。RMを45 で16時間加熱した。RMをNaHCO₃水溶液でpH約8に塩基性化した後、減圧濃縮した。得られた水溶液/水性懸濁液をEtOAc(3x50ml)で抽出した。一緒にした有機相を減圧濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(0~50% EtOAc/石油エーテル)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

20

Y = 23 %. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.68

(d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.14 – 5.03 (m, 1H), 4.71 (br. s, 1H), 4.27 (br. s, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6 Hz, 3H)

【 0 7 3 1 】

工程2

プロパン-2-イル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物をFCC(石油中0~60% EtOAc)で精製して生成物のラセミ混合物を白色固体として得た。鏡像異性体をキラルSFC(カラム: Daicel Chiralpak AY-H(250mm*30mm、5μm); 移動相: EtOH; B%: 45%、8分)で分離して標記化合物を白色固体として得た。所望の(R)-鏡像異性体はピーク1である。

30

Y = 8

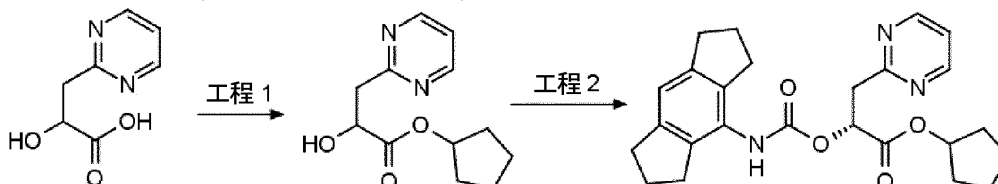
%. MS ES⁺: 410.2. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.70 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.26 (br. s, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 3.56 (br. s, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 4H), 2.80 – 2.70 (m, 4H), 2.10 – 1.98 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6 Hz, 3H)

40

【 0 7 3 2 】

実施例102

シクロペンチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート



50

【 0 7 3 3 】

工程 1

シクロペンチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパン酸(10.0g、59.5mmol)(合成については実施例5CCを参照)のシクロペンタノール(70ml)中混合物に10~20 で H_2SO_4 (317 μl 、5.95mmol)を1回で加えた。RMを45 で16時間加熱した。RMを NaHCO_3 水溶液でpH約8に塩基性化した後、減圧濃縮した。得られた水溶液/水性懸濁液をEtOAc(3x50ml)で抽出した。一緒にした有機相を減圧濃縮して残渣を得た。残渣をFCC(0~60% EtOAc/石油エーテル)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 15 %. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) 8.67

10

(d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 4.41 – 4.11

(m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.46 (m, 6H)

【 0 7 3 4 】

工程 2

シクロペンチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、シクロペンチル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物をFC C(石油中0~60% EtOAc)で精製して生成物のラセミ混合物を白色固体として得た。鏡像異性体をキラルSFC(カラム: Daicel Chiralpak AY-H(250mm*30mm、5 μm); 移動相: IPA; B%: 45%、20分)で分離して標記化合物を白色固体として得た。所望の(R)-鏡像異性体はピーク1である。

20

Y = 5 %. MS

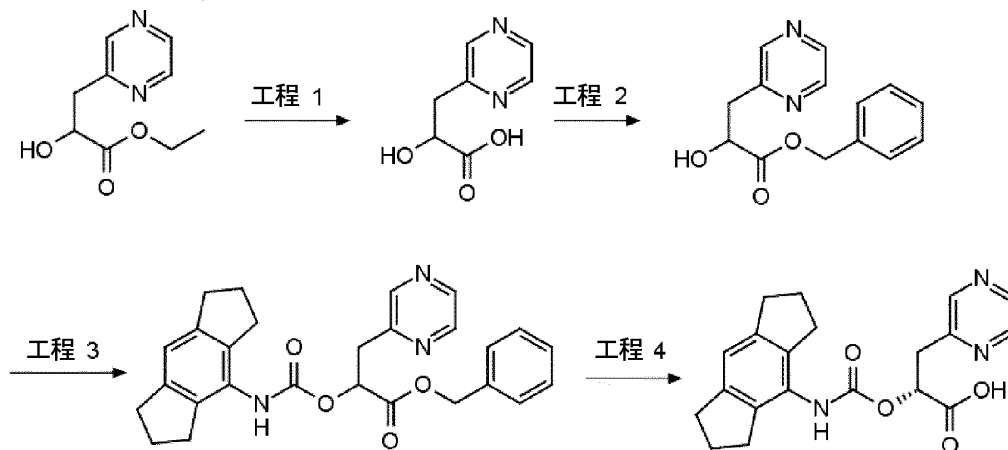
ES^+ : 436.2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (br. s, 1H), 8.77 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.54 – 5.44 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 3.40 (br. s, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 4H), 2.62 (br. s, 4H), 1.93 (br. s, 4H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 6H)

30

【 0 7 3 5 】

実施例 103

(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸



40

【 0 7 3 6 】

工程 1

2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸

50

エチル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート(6.00g、30.5mmol)(合成については実施例5BQを参照)のEtOH(42ml)溶液に2M NaOH(18.3ml、36.6mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して水溶液を得た。これを酢酸エチル(2x20ml)で洗浄し、水相をpH約2を調整し、減圧濃縮して標記化合物を褐色固体として得て、精製せずに使用した。Y = 定量。

^1H NMR (400

MHz, D_2O) δ 8.54 – 8.53 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H)

10

。交換可能なプロトンは見られず。

【0737】

工程2

ベンジル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸(10.0g、59mmol)およびベンジルアルコール(70ml)の混合物に10 ~ 20 で H_2SO_4 (317 μl 、5.9mmol)を1回で加えた。RMを45 に昇温させ、16時間攪拌した。混合物を濃縮し、FCC(石油エーテル中0 ~ 60%酢酸エチル)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

【0738】

工程3

20

ベンジル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、ベンジル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物をFCC(石油中0 ~ 50% EtOAc)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 22 %. MS ES^+ : 458.1. ^1H NMR (400MHz,クロロホルム- d) δ 8.50 – 8.42 (m,

3H), 7.35 (s, 5H), 7.00 (s, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 5.29 – 5.16 (m, 2H), 3.42 (br. s, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 4H)

30

。NHは見られず。

【0739】

工程4

(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸

ベンジル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート(400mg、0.87mmol)のMeOH(8ml)溶液に10% Pd/C(0.87mmol)を N_2 下で加えた。混合物を H_2 雰囲気下、室温で25分間攪拌した。混合物をセライトを通じて濾過し、減圧濃縮してラセミ生成物を得た。これをキラルSFC(カラム: Daicel Chiralpak IC(250mm*30mm, 5 μm); 移動相: [EtOH中0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$]; B%: 35%、8分)で分離して標記化合物を白色固体として得た。所望の(R)-鏡像異性体はピーク2である。

40

Y = 45 %. MS ES^+ : 368.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 8.88 (br. s, 1H), 8.65 – 8.50 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 4H), 1.97 – 1.82 (m, 4H)

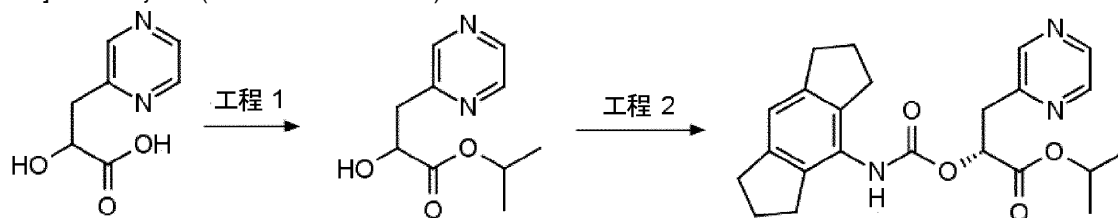
【0740】

実施例104

プロパン-2-イル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイ

50

ル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート



【 0 7 4 1 】

工程 1

プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸(4.00g、23.8mmol、1.0当量)(合成については実施例5CFを参照)のイソプロパノール(28ml)溶液に4-(ジメチルアミノ)ピリジン(290mg、2.38mmol)を加えた後、塩化オキサリル(2.29ml、26.2mmol)を滴下した。RMを室温で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をFCC(0~15% EtOAc/石油エーテル)で精製して標記化合物を褐色油状物として得た。

Y=24%. ¹H NMR

(400MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.53 - 8.49 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 6H)

【 0 7 4 2 】

工程 2

プロパン-2-イル (2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物をFCC(石油中0~50% EtOAc)で精製して生成物のラセミ混合物を白色固体として得た。鏡像異性体をキラルSFC(カラム: Daicel Chiralpak AD-H(250mm*30mm、5 μm); 移動相: EtOH; B%: 30%、6分)で分離して標記化合物を白色固体として得た。所望の(R)-鏡像異性体はピーク1である。

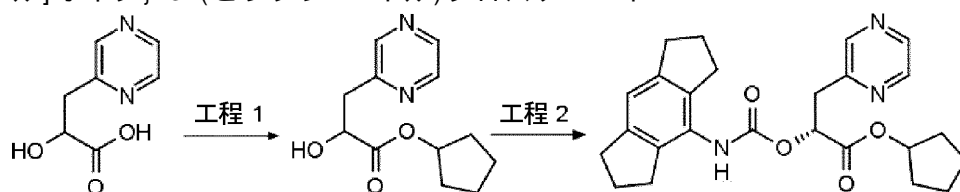
Y=31

%. MS ES⁺: 410.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (br. s, 1H), 8.72 - 8.51 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 4H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6 Hz, 3H)

【 0 7 4 3 】

実施例 105

シクロペンチル (2R)-2-{{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート



【 0 7 4 4 】

工程 1

シクロペンチル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

40

50

2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパン酸(4.00g、23.7mmol)(合成については実施例5CFを参照)シクロペンタノール(28ml)溶液にDMAP(290mg、2.38mmol)を加えた後、塩化オキサリル(2.29ml、26.1mmol)を滴下した。RMを室温で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をFCC(0~15% EtOAc/石油エーテル)で精製して標記化合物を褐色油状物として得た。

Y = 28 %. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.52 – 8.50

(m, 2H), 8.47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.64 – 4.59 (m, 1H), 3.39 – 3.26 (m, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 1.90 – 1.55 (m, 8H)

10

【 0 7 4 5 】

工程2

シクロペンチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、シクロペンチル 2-ヒドロキシ-3-(ピラジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物をFCC(石油中0~50% EtOAc)で精製して生成物のラセミ混合物を白色固体として得た。鏡像異性体をキラルSFC(カラム: Daicel Chiralpak AD-H(250mm*30mm、5 μm); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /MeOH]; B%: 26%、20分)で分離して標記化合物を白色固体として得た。所望の(R)-鏡像異性体はピーク2である。

20

Y = 35 %. MS ES⁺: 436.2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 – 9.06

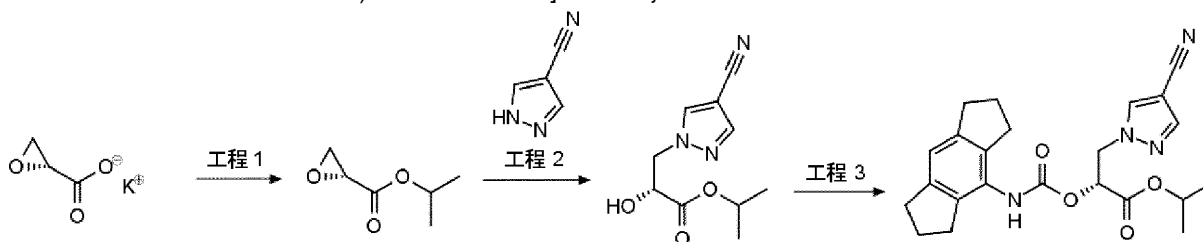
(br. s, 1H), 8.73 – 8.66 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 5.14 – 5.05 (m, 1H), 3.40 – 3.28 (m, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 4H), 2.66 – 2.59 (m, 4H), 2.00 – 1.88 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 6H)

【 0 7 4 6 】

実施例108

プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

30



【 0 7 4 7 】

工程1

40

プロパン-2-イル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート

カリウム (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(30.0g、237mmol)(合成については実施例5AJを参照)のDCM(150ml)中混合物に N_2 下、室温でベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(54.2g、238mmol)および2-ブロモプロパン(117g、951mmol)を1回で加えた。混合物を45℃で16時間攪拌した。RMを冷却し、 H_2O (500ml)に注ぎ、5分間攪拌した。水相をジクロロメタン(100 ml)で抽出した。有機相をブライン(200ml)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をFCC(0~50% EtOAc/石油)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

50

¹H NMR

(400MHz, クロロホルム-*d*) δ 5.16 – 5.04 (m, 1H), 3.39 – 3.37 (m, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 2H), 1.30 – 1.24 (m, 6H)

【 0 7 4 8 】

工程2

プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート
マイクロ波管中でプロパン-2-イル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(2.00g、15.4mmol)および4-シアノピラゾール(3.58g、38.4mmol)をイソプロパノール(10ml)に溶解させた。RMをマイクロ波反応器中、100 で3時間加熱した。RMを減圧濃縮した後、分取HPLC(カラム: Agela Innoval ODS-2 100mm*350mm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 5% ~ 25%、20分)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

10

MS ES⁺:

224.2. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 6H)

【 0 7 4 9 】

工程3

プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

20

一般的手順Aに従って、プロパン-2-イル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μ m; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 50% ~ 80%、20分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 26 %. MS ES⁺: 423.3. ¹H

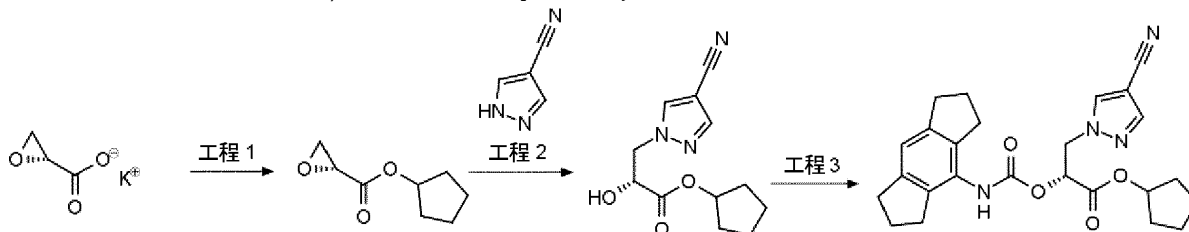
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 4H), 2.74 – 2.60 (m, 4H), 1.99 – 1.92 (m, 4H), 1.23 – 1.16 (m, 6H)

30

【 0 7 5 0 】

実施例109

シクロペンチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



40

【 0 7 5 1 】

工程1

シクロペンチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート

カリウム (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(50.0g、396mmol)(合成については実施例5AJを参照)および臭化シクロプロピル(236g、1.59mol) のジクロロメタン(250ml)

50

Y = 22 %. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 5.29 – 5.22 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 1.89 -1.58 (m, 8H)

10

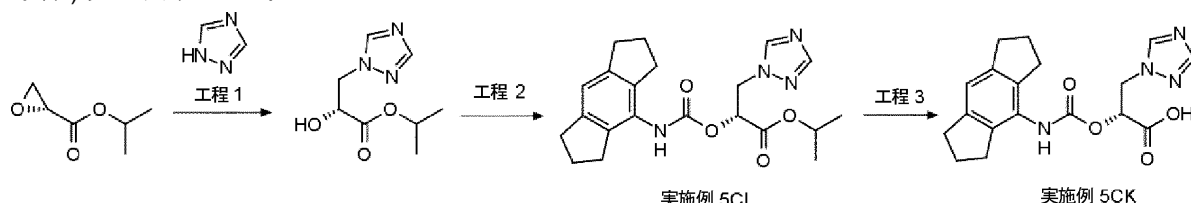
1H), 7.79 (s, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 1.95 – 1.55 (m, 8H)

工程 3

一般的手順Aに従って、シクロペンチル (2R)-3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 50% ~ 80%、20分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.13 – 5.08 (m, 2H), 4.73 – 4.67 (m, 2H), 2.90 – 2.77 (m, 4H), 2.73 – 2.62 (m, 4H), 1.99 – 1.94 (m, 4H), 1.77 – 1.54 (m, 8H)

实施例 110



【 0 7 5 5 】

工程 1

プロパン-2-イル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
マイクロ波管中でプロパン-2-イル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート (2.00g、15.4mmol) (合成については実施例5C1を参照) および1H-1,2,4-トリアゾール (2.65g、38.4mmol) をイソプロパノール (10ml) に溶解させた。RMをマイクロ波反応器中、100 で3時間加熱した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC (カラム: Agela Innoval ODS-2 250*80mm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 0% ~ 21%、30分) で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

MS ES⁺: 200.1. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ

10

8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 6H)

【 0 7 5 6 】

工程 2

プロパン-2-イル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、プロパン-2-イル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 45% ~ 75%、20分) で精製して標記化合物を白色固体として得た。

20

Y = 25 %. MS ES⁺: 399.3. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 4H), 2.70 – 2.61 (m, 4H), 2.00 – 1.90 (m, 4H), 1.24 – 1.17 (m, 6H)

【 0 7 5 7 】

工程 3

(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン酸

プロパン-2-イル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート (400mg、1.00mmol) の1,4-ジオキサン (5ml) 中混合物に室温で4M HCl (5ml) を1回で加えた。混合物を室温で48時間攪拌した。RMを減圧濃縮し、分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 20% ~ 55%、10分) で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 28 %. MS ES⁺: 357.0. ¹H

40

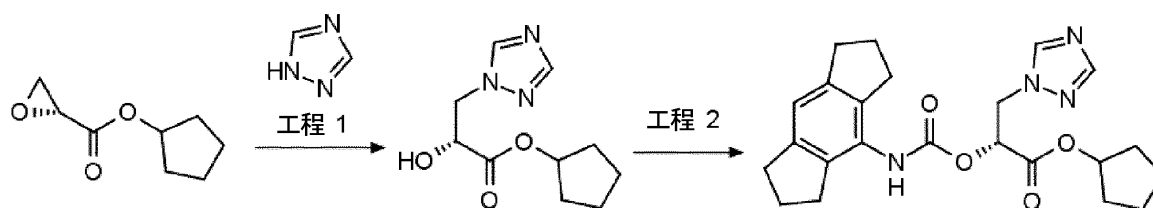
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.46 – 13.28 (br. s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 4H), 1.98 – 1.92 (m, 4H)

【 0 7 5 8 】

実施例 111

シクロペンチル (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

50



【 0 7 5 9 】

工程 1

シクロペンチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート
マイクロ波管中でシクロペンチル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(1.00g、6.40 mmol)(合成については実施例5CJを参照)および1H-1,2,4-トリアゾール(1.11g、16.0 mmol)をシクロペンタノール(7ml)に溶解させた。RMをマイクロ波反応器中、100 で3時間加熱した。RMを減圧濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% ~ 40%、20分)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。

Y = 46 %. ¹H NMR (400

MHz,メタノール-*d*₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.25 – 5.21 (m, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 3H), 1.89 – 1.61 (m, 8H)

【 0 7 6 0 】

工程 2

シクロペンチル (2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエート

一般的手順Aに従って、シクロペンチル (2R)-2-ヒドロキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 50% ~ 80%、20分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

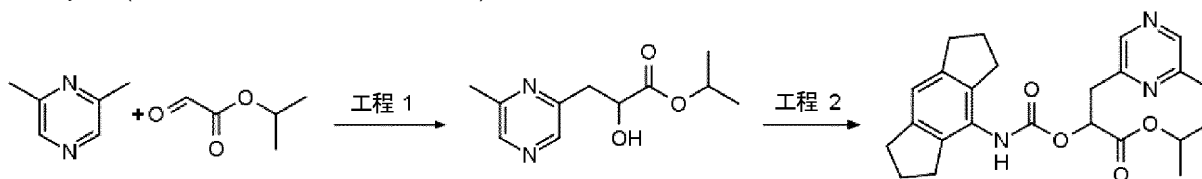
Y = 5 %. MS ES⁺: 425.1. ¹H

NMR (400 MHz,メタノール-*d*₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 4.83 – 4.75 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 4H), 2.80 – 2.71 (m, 4H), 2.06 – 2.00 (m, 4H), 1.87 – 1.61 (m, 8H)

【 0 7 6 1 】

実施例 112

プロパン-2-イル 2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート



【 0 7 6 2 】

工程 1

プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート

2-オキソ酢酸イソプロピル(1.13g、9.71mmol)のジオキサン(8ml)溶液に2,6-ジメチルピラジン(1.0g、9.25mmol)およびジアセトキシ鉄(80mg、462 μ mol)をN₂下に加えた。RMを120 で42時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をFCC(0~10% MeOH/DCM)で精製して標記化合物を褐色油状物として得た。

Y = 9 %. ¹H NMR

(400MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.18 - 4.99 (m, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 6H)

10

【 0 7 6 3 】

工程2

プロパン-2-イル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(6-メチルピラジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(石油中50% EtOAc)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 14 %. MS ES⁺: 424.4. ¹H NMR (400MHz,

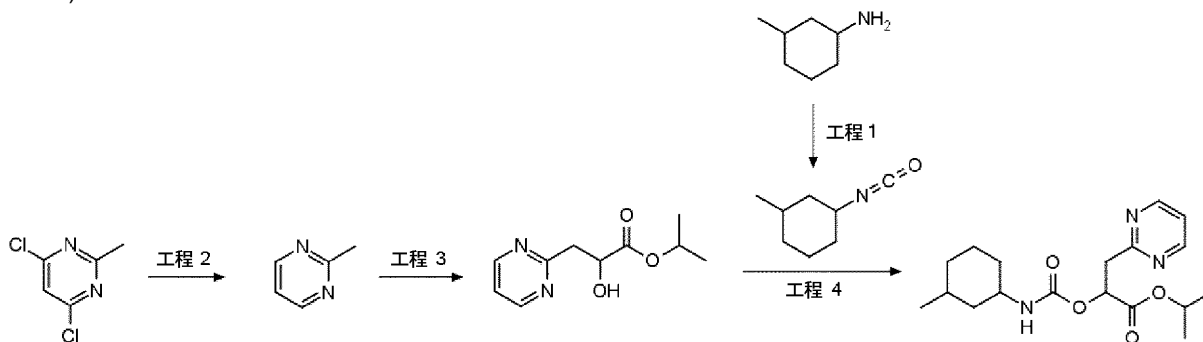
クロロホルム-*d*) δ 8.38 - 8.30 (br. s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.29 - 6.19 (br. s, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.80 - 2.70 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 4H), 1.29 - 1.25 (m, 6H)

20

【 0 7 6 4 】

実施例113

プロパン-2-イル 2-{[(3-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート



30

【 0 7 6 5 】

工程1

1-イソシアナト-3-メチルシクロヘキサン

トリホスゲン(655mg、2.21mmol)のDCM(3ml)溶液に3-メチルシクロヘキサンアミン(250mg、2.21mmol)およびトリエチルアミン(655 μ l、4.64mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮して標記化合物を黄色固体として得た。この化合物を次の工程に直接使用した。

【 0 7 6 6 】

工程2

2-メチルピリミジン

4,6-ジクロロ-2-メチル-ピリミジン(240g、1.47mol)のメタノール(1.32 l)およびH₂O(1.10 l)溶液に10% Pd/C(240g)およびMgO(240g、5.95mol)を加えた。RMをH₂雰

50

囲気(30psi)下、室温で1時間攪拌した。混合物をセライトを通じて濾過した。濾液をDCM(4x1 l)で抽出した。一緒にした有機相を1atmの圧力で蒸発させて39 でDCMを、65 でメタノールを除去することで標記化合物を褐色液体として得た。

Y = 28 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.66

(d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)

【 0 7 6 7 】

工程3

プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

10

2-メチルピリミジン(10g、106mmol)および2-オキソ酢酸イソプロピル(24.7g、212mmol)のジオキサン(100ml)溶液に10~20 でジアセトキシ鉄(924mg、5.3mmol)を1回で加えた。混合物を140 で48時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮して残渣を得た。これをFCC(石油中10~50% EtOAc)で精製して標記化合物を黄色固体として得た。

Y = 22 %. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロロホルム- d) δ 8.70 (d, $J = 5$ Hz,

2H), 7.22 (t, $J = 5$ Hz, 1H) 5.20 - 5.07 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6$ Hz, 3H)

【 0 7 6 8 】

20

工程4

プロパン-2-イル 2-{[(3-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエートおよび1-イソシアナト-3-メチルシクロヘキサンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(2:1 EtOAc/石油、 $R_f = 0.3$)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 52 %. MS ES^+ : 350.2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

クロロホルム- d) δ 8.69 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 5$ Hz, 1H) 5.68 - 5.58 (m, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 2.06 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 3$ Hz, 3H), 0.87 - 0.69 (m, 2H)

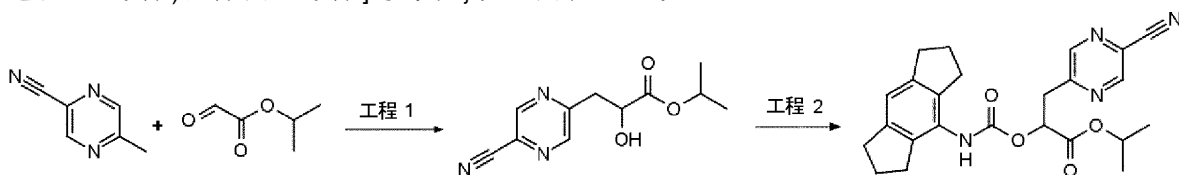
30

【 0 7 6 9 】

実施例114

プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

40



【 0 7 7 0 】

工程1

プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

5-メチルピラジン-2-カルボニトリル(1.0g、8.39mmol)のジオキサン(7ml)溶液に2-オキソ酢酸イソプロピル(1.17g、10.07mmol)およびジアセトキシ鉄(73mg、419 μmol)

50

をN₂雰囲気下で加えた。RMを120℃で48時間加熱した。溶媒を減圧除去した。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 5 ~ 35、20分)で精製して標記化合物を明黄色油状物として得た。

Y = 23 %. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.19

- 5.05 (m, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 6 Hz, 6H)

【 0 7 7 1 】

工程2

プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 3-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取HPLC(カラム: Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250*50mm; 移動相: [水(10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 47 ~ 70、20分)で精製して標記化合物を黄色固体として得た。

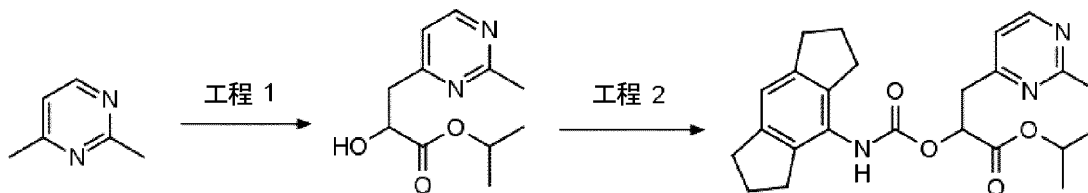
Y = 8 %. MS ES⁺: 435.3

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.48 – 5.42 (m, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 4H), 2.76 – 2.68 (m, 4H), 2.07 – 1.95 (m, 4H), 1.29 – 1.23 (m, 6H)

【 0 7 7 2 】

実施例115

プロパン-2-イル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート



【 0 7 7 3 】

工程1

プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート

2,4-ジメチルピリミジン(1.00g、9.25mmol)のジオキサン(7ml)溶液に2-オキソ酢酸イソプロピル(1.18g、10.17mmol)およびジアセトキシ鉄(80mg、0.46mmol)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を窒素下、120℃で48時間撹拌した。溶媒を減圧除去した。残渣をFCC(33 ~ 100% EtOAc/石油)で精製して標記化合物を明褐色油状物として得た。

Y = 14 %. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ

ppm 8.53 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 1H), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 6H)

【 0 7 7 4 】

工程2

プロパン-2-イル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取HPLC(カラム: Xtimate C18 10 μ 250mm*50mm; 移動相: [水(10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 40 ~ 60、25分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。
Y = 2 %. MS ES^+ : 424.3. ^1H NMR

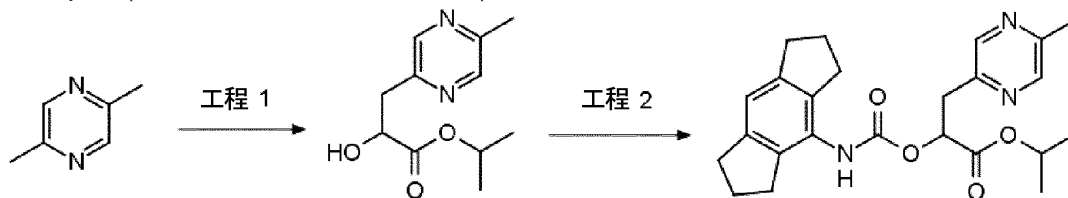
(400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (br. s, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (br. s, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 4 H), 2.77 - 2.61 (m, 9H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.27 - 1.23 (m, 6H)

【 0 7 7 5 】

10

実施例 116

プロパン-2-イル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート



【 0 7 7 6 】

20

工程 1

プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート

2-オキソ酢酸イソプロピル(564mg、4.85mmol)のジオキサン(5ml)溶液に2,5-ジメチルピラジン(0.50g、4.62mmol)およびジアセトキシ鉄(24mg、0.14mmol)を N_2 下で加えた。反応液を140 で48時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、分取HPLC、続いてFCC(DCM中9% MeOH)で精製して標記化合物を黄色油状物として得た。

Y = 17 %. ^1H

NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 3.67 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.35 - 3.09 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 6H)

30

【 0 7 7 7 】

工程 2

プロパン-2-イル 2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(1:1 EtOAc/石油)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 18 %. MS ES^+ : 424.2. ^1H NMR (400 MHz,

クロロホルム- d) δ ppm 8.43 (br. s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.27 (br. s, 1H) 5.50 - 5.42 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 4H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.28 - 1.24 (m, 6H)

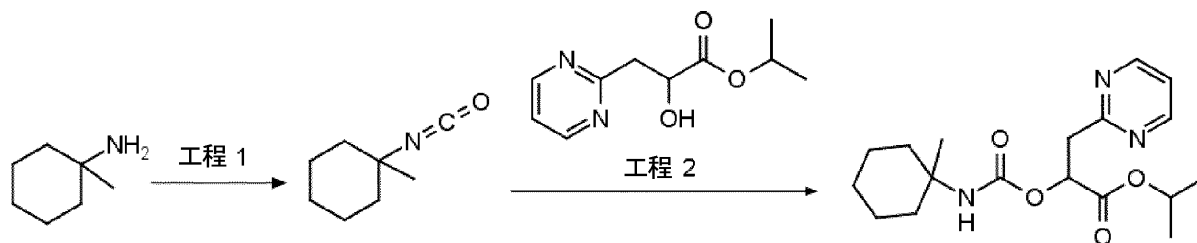
40

【 0 7 7 8 】

実施例 117

プロパン-2-イル 2-{[(1-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

50



【 0 7 7 9 】

工程 1

1-イソシアナト-1-メチルシクロヘキサン

窒素下で0℃に冷却した、トリホスゲン(393mg、1.33mmol)のDCM(2ml)中混合物に、1-メチルシクロヘキサンアミン(150mg、1.33mmol)およびトリエチルアミン(369μl、2.65mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去して標記化合物を白色固体として得て、次の工程に直接使用した。Y = 100%。

【 0 7 8 0 】

工程 2

プロパン-2-イル 2-{{(1-メチルシクロヘキシル)カルバモイル}オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(合成については実施例5C0を参照)および1-イソシアナト-1-メチルシクロヘキサンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(2:1 EtOAc/石油)で精製して標記化合物を無色ゴム状物として得た。

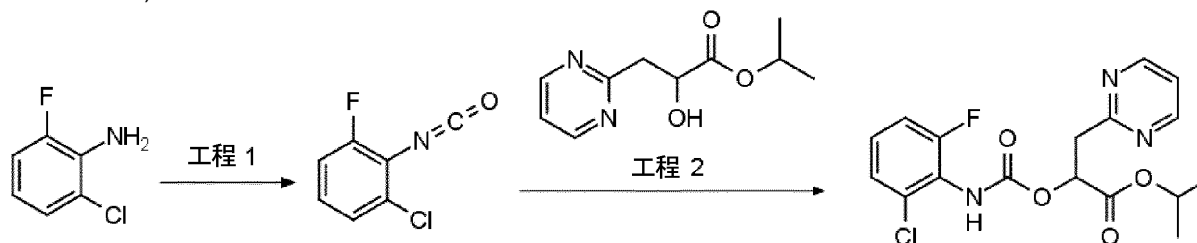
Y = 9%. MS ES⁺:

350.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.69 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5.63 – 5.57 (m, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 8H), 1.29 – 1.25 (m, 6H), 1.22 (d, *J* = 6 Hz, 3H)

【 0 7 8 1 】

実施例 118

プロパン-2-イル 2-{{(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル}オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート



【 0 7 8 2 】

工程 1

1-クロロ-3-フルオロ-2-イソシアナトベンゼン

トリホスゲン(408mg、1.37mmol)のDCM(3ml)溶液に2-クロロ-6-フルオロ-アニリン(200mg、1.37mmol)を加えた。RMを0℃に冷却し、トリエチルアミン(402μl、2.89mmol)で処理した。RMを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去して所望の生成物を白色固体として得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS ES⁺: 204.2 (メタノール中)。

【 0 7 8 3 】

工程2

プロパン-2-イル 2-{[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(合成については実施例5COを参照)および1-クロロ-3-フルオロ-2-イソシアナトベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(1:1 EtOAc/石油、 $R_f = 0.4$)で精製して標記化合物を無色ゴム状物として得た。

Y = 28

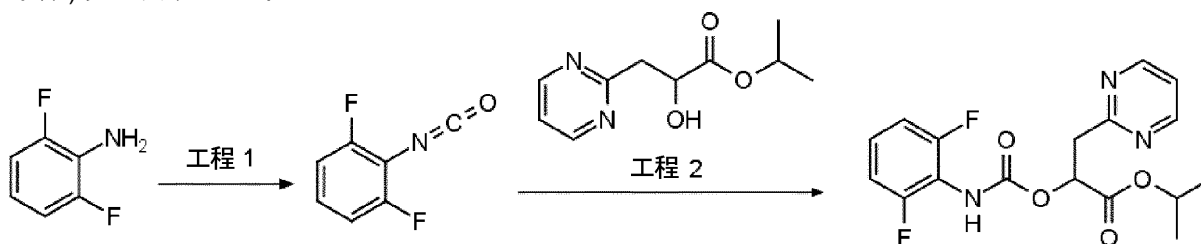
%. MS ES⁺: 382.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.70 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.79 - 5.75 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6$ Hz, 3H)

10

【 0 7 8 4 】

実施例119

プロパン-2-イル 2-{[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート



20

【 0 7 8 5 】

工程1

1,3-ジフルオロ-2-イソシアナトベンゼン

トリホスゲン(460mg、1.55mmol)のDCM(3ml)溶液に2,6-ジフルオロ-アニリン(200mg、1.55mmol)を加えた。RMを0 に冷却し、トリエチルアミン(453 μ l、3.25mmol)で処理した。RMを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去して所望の生成物を白色固体として得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS ES⁺: 188.3 (メタノール中)。

30

【 0 7 8 6 】

工程2

プロパン-2-イル 2-{[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(合成については実施例5COを参照)および1,3-ジフルオロ-2-イソシアナトベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(1:1 EtOAc/石油、 $R_f = 0.4$)で精製して標記化合物を無色ゴム状物として得た。

40

Y = 12 %.

MS ES⁺: 366.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.70 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6$ Hz, 3H)

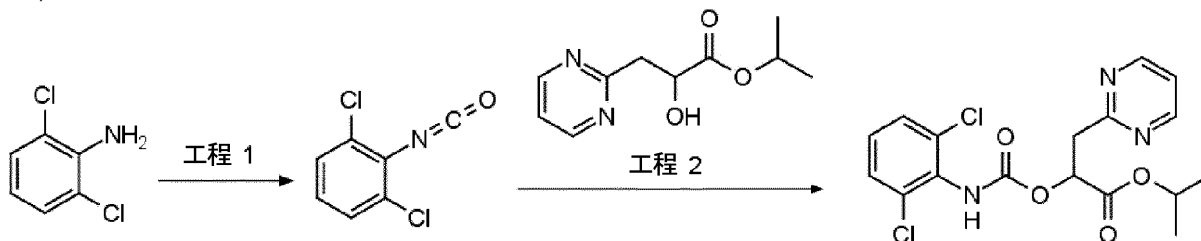
【 0 7 8 7 】

実施例120

プロパン-2-イル 2-{[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イ

50

ル)プロパノエート



【 0 7 8 8 】

10

工程1

1,3-ジクロロ-2-イソシアナトベンゼン

トリホスゲン(366mg、1.23mmol)のDCM(3ml)溶液に2,6-ジクロロ-アニリン(200mg、1.23mmol)を加えた。RMを0 に冷却し、トリエチルアミン(361μl、2.59mmol)で処理した。RMを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去して所望の生成物を白色固体として得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS ES⁺: 220.2 (メタノール中)。

【 0 7 8 9 】

工程2

プロパン-2-イル 2-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

20

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(合成については実施例5COを参照)および1,3-ジクロロ-2-イソシアナトベンゼンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(1:1 EtOAc/石油、R_f = 0.4)で精製して標記化合物を無色ゴム状物として得た。

Y = 28 %.

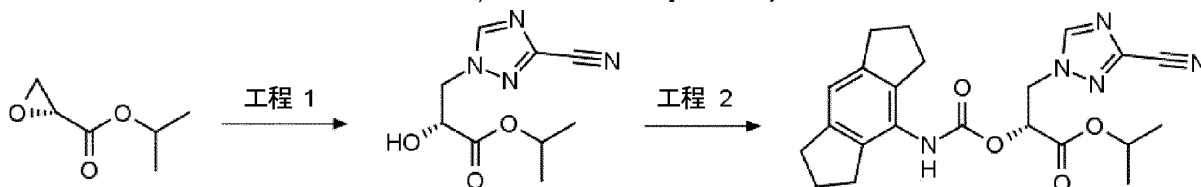
MS ES⁺: 398.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.70 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.48 - 6.35 (br. s, 1H), 5.82 - 5.76 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6 Hz, 3H)

30

【 0 7 9 0 】

実施例121

プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



40

【 0 7 9 1 】

工程1

プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

イソプロピル (2R)-オキシラン-2-カルボキシレート(0.4g、3.07mmol)(合成については実施例5CIを参照)のEtOH(10ml)溶液に1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル(723mg、7.68mmol)およびDIPEA(1.28ml、7.38mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 5 ~ 35、20分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

50

Y = 27 %. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.60 (s, 1H),

5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 3H), 1.36 - 1.26 (m, 6H)

【 0 7 9 2 】

工程2

プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル (2R)-3-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*50 10 μm ; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 47 ~ 67、12分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。Y = 8 %. MS ES⁺:

10

424.1. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.46 (s, 1H),

5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 4H),

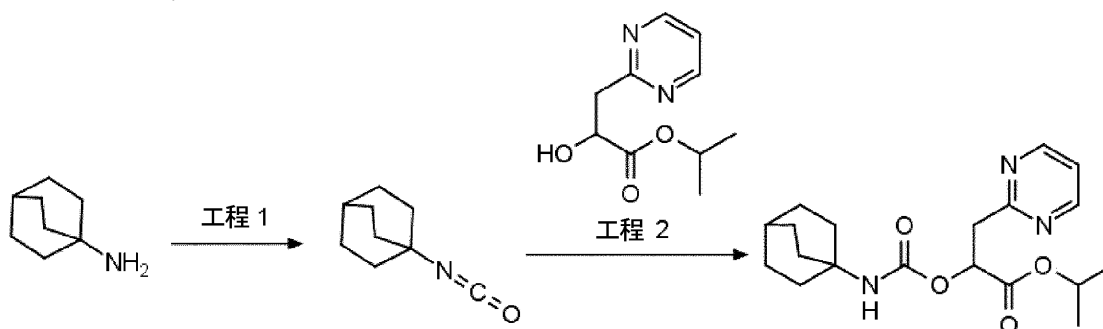
1.29 (t, J = 6 Hz, 6H)

【 0 7 9 3 】

20

実施例122

プロパン-2-イル 2-[[(ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート



30

【 0 7 9 4 】

工程1

1-イソシアナトピシクロ[2.2.2]オクタン

0 に冷却した、トリホスゲン(119mg、399 μmol)のDCM(2ml)溶液に、ピシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン(50mg、399 μmol)、次にEt₃N(0.167ml、1.20mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧除去して標記化合物を白色固体として得た。生成物を次の工程に直接使用した。Y = 99%. MS ES⁺: 184.1 (メタノール中)。

40

【 0 7 9 5 】

工程2

プロパン-2-イル 2-[[(ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバモイル]オキシ]-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(合成については実施例5COを参照)および1-イソシアナトピシクロ[2.2.2]オクタンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取TLC(1:1 EtOAc/石油、 R_f = 0.35)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

50

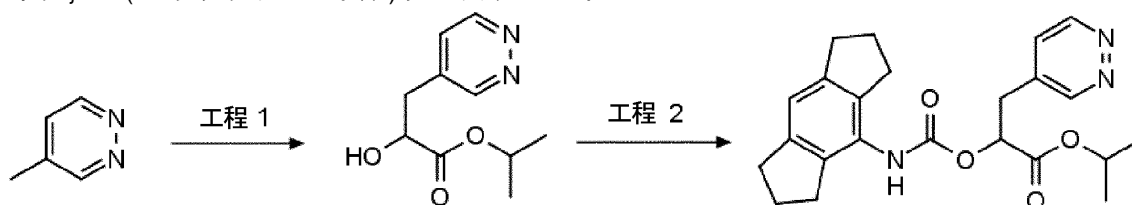
Y = 19 %. MS

ES⁺: 362.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄ + D₂O) δ 8.72 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 1.76 - 1.50 (m, 13H), 1.26 - 1.17 (m, 6H)

【 0 7 9 6 】

実施例 123

プロパン-2-イル 2-{{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル}オキシ}-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート



【 0 7 9 7 】

工程 1

プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート

4-メチルピリダジン(500mg、5.31mmol)のジオキサン(5ml)溶液に2-オキソ酢酸イソプロピル(1.23g、10.62mmol)およびジアセトキシ鉄(46mg、0.27mmol)をN₂雰囲気下で加えた。反応混合物を100℃で24時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 1~20、20分)で直接精製して標記化合物を桃色油状物として得た。

Y = 38 %. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.28 - 9.20 (m, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 6H)

【 0 7 9 8 】

工程 2

プロパン-2-イル 2-{{(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル}オキシ}-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリダジン-4-イル)プロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取HPLC(カラム: Nano-micro Kromasil C18 100*30mm 5μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 40~55、10分)で精製して標記化合物を褐色固体として得た。

Y = 1 %. MS ES⁺: 410.2. ¹H NMR (400 MHz,

クロロホルム-*d*) δ 9.24 - 9.12 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 3.35 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.48 (m, 8H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.95 - 1.12 (m, 6H)

【 0 7 9 9 】

実施例 124

プロパン-2-イル 2-{{(trans-2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル}オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

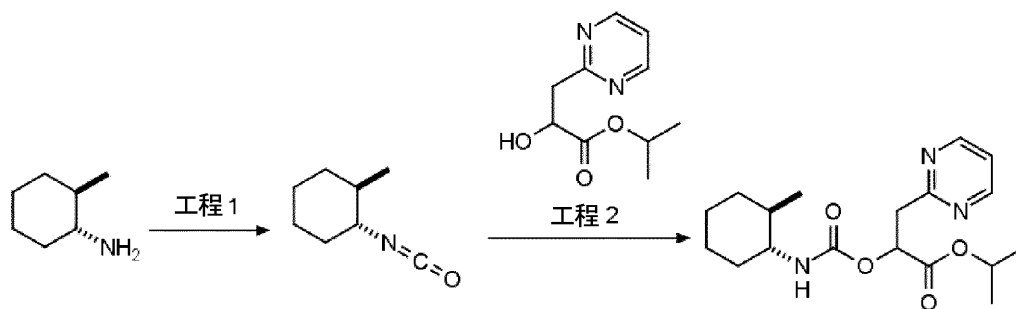
10

20

30

40

50



【 0 8 0 0 】

10

工程 1

trans-1-イソシアナト-2-メチルシクロヘキサン

トリホスゲン(131mg、0.44mmol)のDCM(1ml)中混合物にN₂雰囲気下、0℃でtrans-2-メチルシクロヘキサンアミン(50mg、0.44mmol)およびEt₃N(89mg、0.88mmol)を数回に分けて加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去して標記化合物を白色固体として得た。Y = 100%。

【 0 8 0 1 】

工程 2

プロパン-2-イル 2-{[(trans-2-メチルシクロヘキシル)カルバモイル]オキシ}-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート

20

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 2-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)プロパノエート(合成については実施例5C0を参照)およびtrans-1-イソシアナト-2-メチルシクロヘキサンを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗混合物を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*50mm、10 μm; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 30 ~ 60、12分)で精製して標記化合物を白色固体として得た。Y = 5%. MS ES⁺:

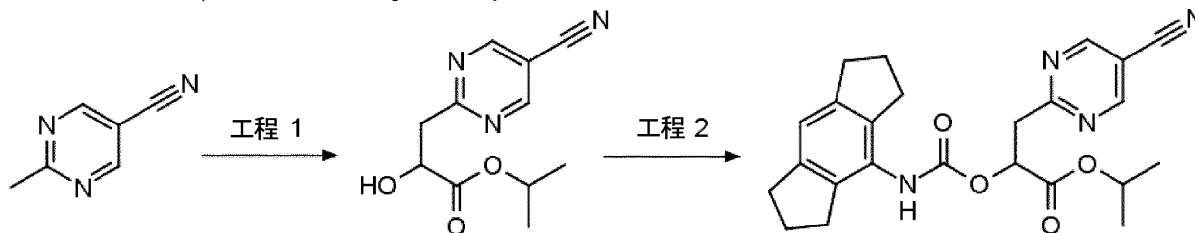
350.2. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.70 (d, *J* = 5 Hz, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.62 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 6H), 1.21 - 1.02 (m, 5H), 0.99 - 0.88 (m, 3H)

30

【 0 8 0 2 】

実施例 125

プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-{[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート



40

【 0 8 0 3 】

工程 1

プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパノエート

2-メチルピリミジン-5-カルボニトリル(200mg、1.68mmol)および2-オキソ酢酸イソプロピル(585mg、5.04mmol)のジオキサン(3ml)中混合物にN₂下でジアセトキシ鉄(29mg、0.17mmol)を1回で加えた。混合物を100℃で48時間攪拌した。混合物をH₂O(25

50

ml)に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチル(3x20ml)で抽出した。一緒にした有機相をブライン(10ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をFCC(石油中0~100% EtOAc)で精製して標記化合物を白色固体として得た。

Y = 30 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 6 Hz,

1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 6H)

【 0 8 0 4 】

工程2

プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-[(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)カルバモイル]オキシ}プロパノエート

一般的手順Bに従って、プロパン-2-イル 3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパノエートおよび中間体Aを出発原料として使用して、標記化合物を調製した。粗生成物を分取TLC(SiO₂, 1:1 EtOAc/石油)で精製して標記化合物を無色油状物として得た。Y = 34 %. MS ES⁺: 435.2

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.95 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.27 - 6.17 (br. s, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.30 - 1.21 (m, 6H)

【 0 8 0 5 】

実施例126

本開示の化合物の生物活性

本開示の化合物の生物活性を、本明細書に記載のアッセイを利用して確定した。

【 0 8 0 6 】

PBMC IC50確定アッセイ

本開示の化合物を、末梢血単核細胞(PBMC)におけるNLRP3活性化時のIL-1 放出に対する阻害活性について試験した。

【 0 8 0 7 】

PBMCをバフィーコートからHistopaque-1077(Sigma、カタログ番号10771)での密度勾配遠心分離によって単離した。単離細胞を96ウェルプレートのウェル中に播種し、リポ多糖(LPS)と共に3時間インキュベートした。培地交換後、本開示の化合物を加え(ウェル当たり1種の化合物)、細胞を30分間インキュベートした。次に細胞をATP(5mM)またはナイジェリシン(10 μM)で1時間刺激し、ウェルから細胞培地をさらなる分析のために収集した。

【 0 8 0 8 】

培地中へのIL-1 の放出を、eBioscienceカタログ番号88-7261-88のIL-1 酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)Ready-SET-Go!を使用する、培地中でのIL-1 の定量的検出によって確定した。簡潔に言えば、第1の段階で、高親和性結合プレート(Corning Costar 9018またはNUNC Maxisorpカタログ番号44-2404)を、キットに含まれる特異的捕捉抗体(抗ヒトIL-1 ref. 14-7018-68)によって4 で終夜コーティングした。続いて、プレートをブロッキング緩衝液によって室温(rt)で1時間ブロッキングし、緩衝液(0.05% Tween-20入りのPBS)で洗浄後、タンパク質標準物質および培地と共にインキュベートした。室温で2時間インキュベート後、プレートを洗浄し、キットに含まれるビオチン化検出抗体(抗ヒトIL-1 ビオチンref. 33-7110-68)と共に室温で1時間インキュベートした。プレートを洗浄し、HRP-ストレプトアビジンと共に室温で30分間インキュベートし、再度洗浄した。3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン-ペルオキシダーゼ(TMB)の添加後、色が出現するまでシグナルを発生させ、2M H₂SO₄で反応を停止させた。マイクロプレート分光光度計(BioTek)を使用して450nmのシグナルを検出した。IL-1 ELISAの検出範囲は2 ~

10

20

30

40

50

150ng/mlであった。

【 0 8 0 9 】

IC₅₀値の確定をGraph Pad Prismソフトウェアを使用して行った。本開示の化合物のIC₅₀測定値を以下の表2に示す(「A」はIC₅₀ 10nM未満を意味し;「B」はIC₅₀範囲10nM~100nMを意味し;「C」はIC₅₀範囲100nM~1μMを意味し;「D」はIC₅₀範囲1μM超~10μMを意味し;「E」はIC₅₀ 10μM超を意味する)。これらの結果は、本開示の化合物がインフラマソーム活性化時にIL-1 放出を阻害可能であることを示す。

【 0 8 1 0 】

【表2】

化合物番号	PBMC IC ₅₀ (μM)	化合物番号	PBMC IC ₅₀ (μM)	化合物番号	PBMC IC ₅₀ (μM)
1	C	45	E	89	C
2	D	46	C	90	D
3	C	47	C	91	D
4	D	48	C	92	C
5	E	49	C	93	A
6	B	50	C	94	A
7	D	51	D	95	C
8	C	52	D	96	C
9	C	53	D	97	C
10	D	54	D	98	D
11	D	55	A	99	C
12	B	56	E	100	D
13	D	57	E	101	C
14	D	58	D	102	C
15	D	59	E	103	B
16	C	60	B	104	D
17	C	61	C	105	B
18	C	62	C	106	C
19	D	63	C	107	A
20	C	64	C	108	A
21	C	65	C	109	C
22	C	66	C	110	A
23	C	67	C	111	A
24	C	68	D	112	A
25	C	69	C	113	A
26	C	70	D	114	C
27	D	71	B	115	A
28	D	72	B	116	A
29	D	73	C	117	A
30	C	74	C	118	D
31	B	75	C	119	A
32	C	76	A	120	B
33	C	77	B	121	B
34	D	78	C	122	E (60% 阻害)
35	E	79	D	123	C
36	D	80	B	124	C
37	C	81	D	125	D
38	D	82	B	126	B
39	D	83	A	127	D
40	C	84	D	128	C
41	B	85	B	129	D
42	C	86	B	130	B
43	C	87	D		
44	C	88	B		

【 0 8 1 1 】

等価物

本開示の1つまたは複数の態様の詳細が、上記の付随する説明に記載されている。本開示に記載のものと類似または同等の任意の方法および材料を本発明の実施および試験に使用することができるが、好ましい方法および材料がここに記載されている。本開示の他の特徴、目的、および利点は、説明および特許請求の範囲から明らかになる。本明細書および添付の特許請求の範囲においては、文脈上別途明らかな指示がない限り、単数形は複数の参照対象を含む。別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書において引用されるすべての特許および刊行物は参照により組み入れられる。

10

【 0 8 1 2 】

上記の説明は、例示目的でのみ提示されており、開示される正確な形態に本開示を限定するようには意図されておらず、本開示は、本明細書に添付される特許請求の範囲によって限定されるものである。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 241/12 (2006.01)
 C 0 7 D 249/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415(2006.01)
 A 6 1 K 31/4196(2006.01)
 A 6 1 K 31/505(2006.01)
 A 6 1 K 31/4164(2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155(2006.01)
 A 6 1 K 31/4965(2006.01)
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 11/08 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 C 0 7 C 271/28 (2006.01)

F I

C 0 7 D 241/12
 C 0 7 D 249/08
 C 0 7 D 249/08 5 1 5
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/4164
 C 0 7 D 409/12
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/50
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 11/08
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 C 0 7 C 271/28

弁理士 井上 隆一
 (74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光
 (74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一
 (74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦
 (74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人
 (74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥
 (72)発明者 ボック マーク ジー .

アメリカ合衆国 0 2 1 1 6 - 5 2 9 6 マサチューセッツ州 ポストン コロンバス アベニュー
 2 8 5 # 7 0 4

(72)発明者 ワット アラン ポール

英国 シービー 1 0 1 エックスエル エセックス サフロン ワルデン リトル チェスターフォード
 チェスターフォード リサーチ パーク ザ マンション スイート 8

(72)発明者 ポーター ロデリック アラン

英国 エスジー 7 5 ピージー ハートフォードシャー バルドック アシュウェル バック ストリート 8 9

(72)発明者 ハリソン デイビッド

英国 シービー 1 0 1 エックスエル エセックス サフロン ワルデン リトル チェスターフォード
 チェスターフォード リサーチ パーク ザ マンション スイート 8

- (72)発明者 ブータル ニコラ フェリクス ピエール
ポーランド共和国 30 - 348 クラクフ ウリツァ ボブジンスキエゴ 14 パーク ライフ サ
イエンス ケア オブ セルピータ エス・アー・
- (72)発明者 レベネッツ オレクサンドル
ポーランド共和国 30 - 348 クラクフ ウリツァ ボブジンスキエゴ 14 パーク ライフ サ
イエンス ケア オブ セルピータ エス・アー・
- (72)発明者 ファブリティウス シャルル - アンリ ロベール イヴ
ポーランド共和国 60 - 480 ポズナン アドミラルスカ 34
- (72)発明者 トボルニツキ グジェゴシュ ヴィトルト
ポーランド共和国 41 - 940 ピェカルィ シロンスキエ ビトムスカ 51 / 4

審査官 小森 潔

- (56)参考文献 国際公開第96 / 011927 (WO, A1)
欧州特許出願公開第00555537 (EP, A2)
国際公開第2014 / 081856 (WO, A2)
特表2017 - 501978 (JP, A)
特表2004 - 515538 (JP, A)
欧州特許出願公開第00520336 (EP, A2)
スイス国特許発明第00281649 (CH, A)
特表2006 - 510604 (JP, A)
特開昭63 - 163828 (JP, A)
西独国特許出願公開第01953431 (DE, A)
特開平02 - 085269 (JP, A)
特開昭56 - 008356 (JP, A)
特開昭54 - 024870 (JP, A)
英国特許出願公告第00789445 (GB, A)
YAN WANG, DIPEPTIDYL ASPARTYL FLUOROMETHYLKETONES AS POTENT CASPASE IN
HIBITORS: PEPTIDOMIMETIC 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTER
S, NL, 2005年03月, VOL:15, NR:5, PAGE(S):1379 - 1383, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.01.007>, REPLACEMENT OF THE P2 -AMINO ACID BY A -HYDROXY ACID
FUJINAMI AKIRA, STUDIES ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF CYCLIC IMIDE COMPOUNDS,
AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, 1971年11月, VOL:35, NR:11, PAGE(S):
1707 - 1719, https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb1961/35/11/35_11_1707/_pdf/-char/en, <http://dx.doi.org/10.1080/00021369.1971.10860144>
HARADA KOICHIRO, IDENTIFICATION OF OXAZOLIDINEDIONES AND THIAZOLIDINEDIO
NES AS POTENT 17 -以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, NL
, ELSEVIER, 2011年11月12日, VOL:22, NR:1, PAGE(S):504 - 507, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.095>, HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 3 INHIBITORS
RUSSELL BUCHMAN, DESIGN, SYNTHESIS, AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF RIGID ACETAN
ILIDE HERBICIDES, JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 米国, AMERI
CAN CHEMICAL SOCIETY, 1981年11月, VOL:29, NR:6, PAGE(S):1285 - 1286, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf00108a045>
GEORGE D. K., RELATIVE HERBICIDAL AND GROWTH-MODIFYING ACTIVITY OF SEVERAL
ESTERS OF N/-以下備考, AGRICULTURAL & FOOD CHEMISTRY, 1954年09月15日, VOL:
2, NR:19, PAGE(S):990 - 995, <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jf60039a006>, (3-C
HLOORPHENYL)-CARBAMIC ACID
Shapiro, Seymour L. et al., Pyridyloxazolidinediones and related compounds, Journal of O
rganic Chemistry, 1959年, Vol.24, p1606-1607
RN 2028047-16-5 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2016
年11月09日, 検索日: 22 Jun 2020
RN 2007828-65-9 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2016

年10月07日，検索日：22 Jun 2020

RN 2006793-78-6 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2016

年10月06日，検索日：22 Jun 2020

RN 2004483-87-6 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2016

年10月03日，検索日：22 Jun 2020

RN 2002521-33-5 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2016

年09月30日，検索日：22 Jun 2020

RN 1998532-72-1 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2016

年09月23日

RN 1998532-01-6 REGISTRY，DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN，2016

年09月23日，検索日：22 Jun 2020

(58)調査した分野 (Int.Cl.，D B 名)

C 0 7 C

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)