

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7677983号

(P7677983)

(45)発行日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(24)登録日 令和7年5月7日(2025.5.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 K 31/437(2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/451(2006.01)

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4709(2006.01)

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 20 (全295頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-543489(P2022-543489)

(86)(22)出願日 令和3年1月22日(2021.1.22)

(65)公表番号 特表2023-511084(P2023-511084
A)

(43)公表日 令和5年3月16日(2023.3.16)

(86)国際出願番号 PCT/US2021/014783

(87)国際公開番号 WO2021/151014

(87)国際公開日 令和3年7月29日(2021.7.29)

審査請求日 令和6年1月19日(2024.1.19)

(31)優先権主張番号 62/965,062

(32)優先日 令和2年1月23日(2020.1.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/007,755

(32)優先日 令和2年4月9日(2020.4.9)

最終頁に続く

(73)特許権者 522283675

マイオフォルテ セラピューティクス,
インク.アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
ニア州 サン・ディエゴ ハイ・ブラフ・
ドライブ 1 2 6 7 0 シーオー レイサム
アンド ワトキンス エルエルビー

(74)復代理人 110003797

弁理士法人清原国際特許事務所

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 ライ, ロッパ

アメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォル
ニア州 サン・カルロス クリフトン・ア
ベニュー 2 3 7

最終頁に続く

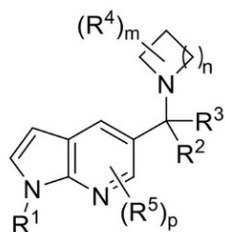
(54)【発明の名称】 P G D H阻害剤、およびその作製と使用の方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I q :

【化1】



式 IIq

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R¹は、C₆₋₁₀アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選

択で置換され、

R^2 は H であり、 R^3 は $-CF_3$ であり、あるいは

R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成し、

各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、あるいは

2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^8 は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

n は、1、2、3、または 4 であり、

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり、ならびに

p は 0、1、または 2 である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

各 R^4 は、独立してハロである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

m は、0、1、または 2 であり、 n は、2 または 3 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

各 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

p は 0 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

R¹ は、C₆₋₁₀ アリールおよび 5～10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、および 5～10 員ヘテロアリールから独立して選択される 1～3 個の置換基により任意選択で置換される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

R¹ は、C₆₋₁₀ アリールおよび 5～10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、および -C(O)NR⁶R⁷ から独立して選択される 1～3 個の置換基により任意選択で置換される、請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

R¹ は C₆₋₁₀ アリールである、請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

アリールはフェニルである、請求項 11 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

R¹ は 5～10 員ヘテロアリールである、請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

ヘテロアリールは、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、プリーニル (purinyl)、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニルから選択される、請求項 13 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

10

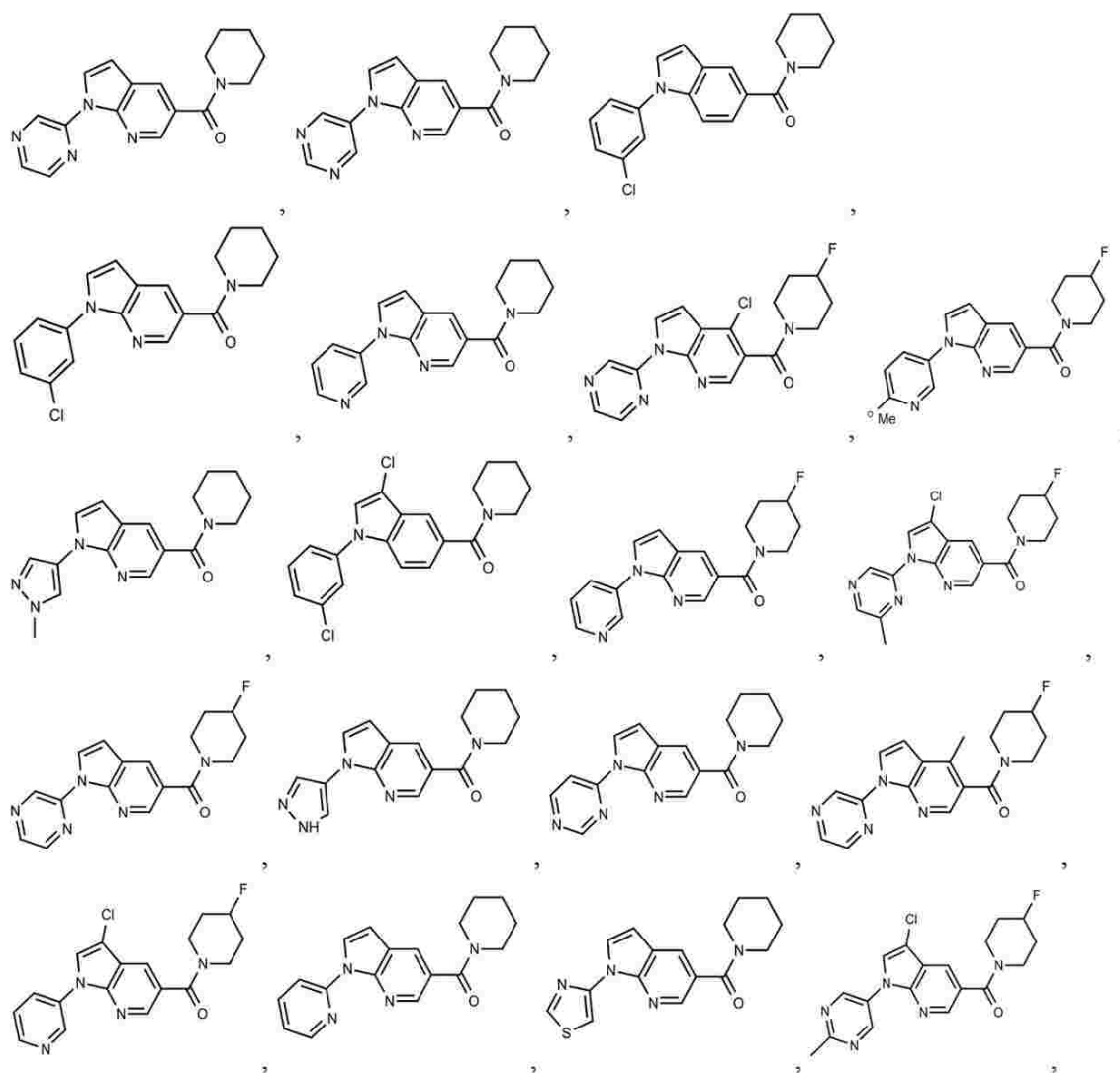
20

30

40

50

【化 2】



10

20

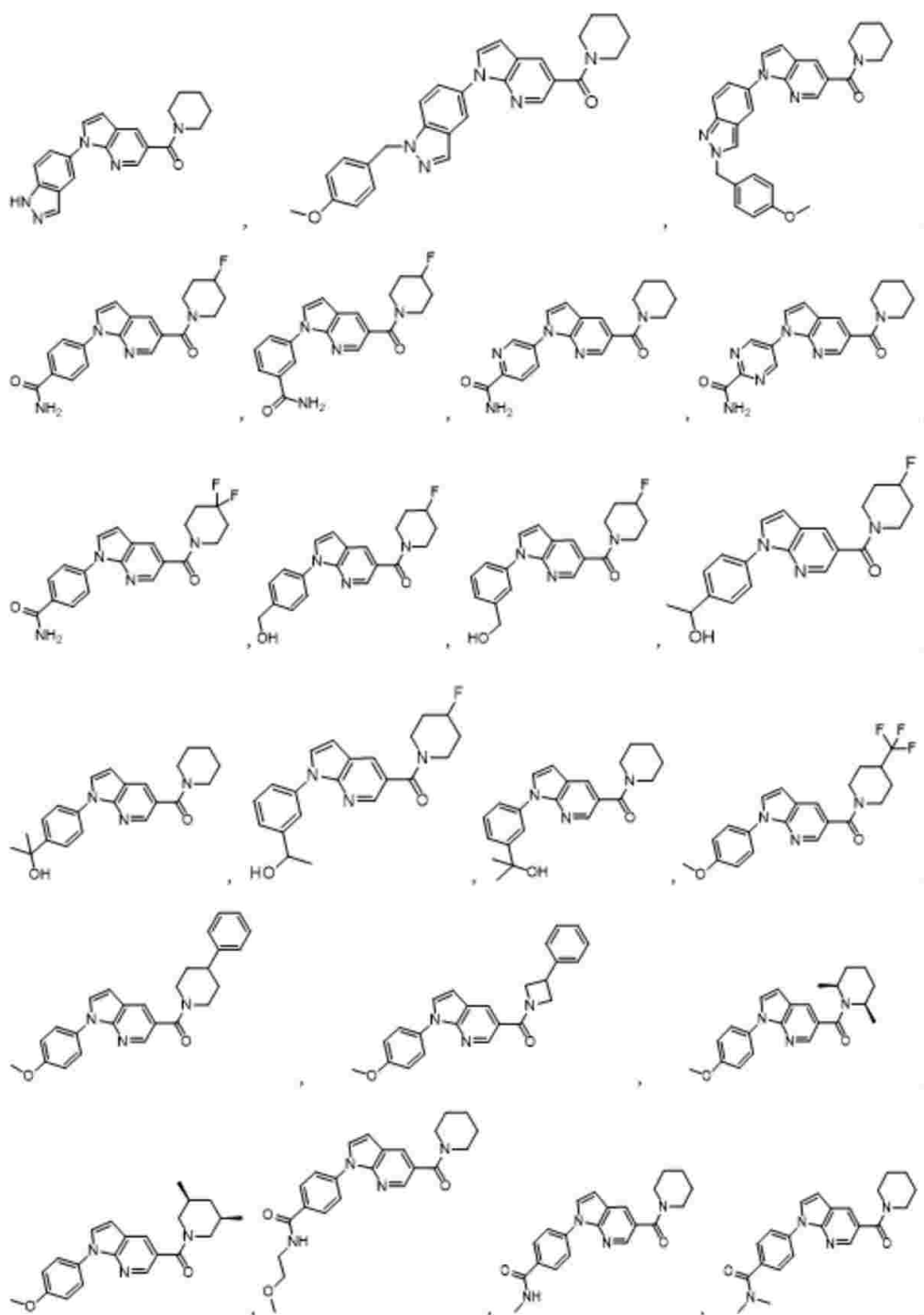
30

40

50

50

【化 4】



10

20

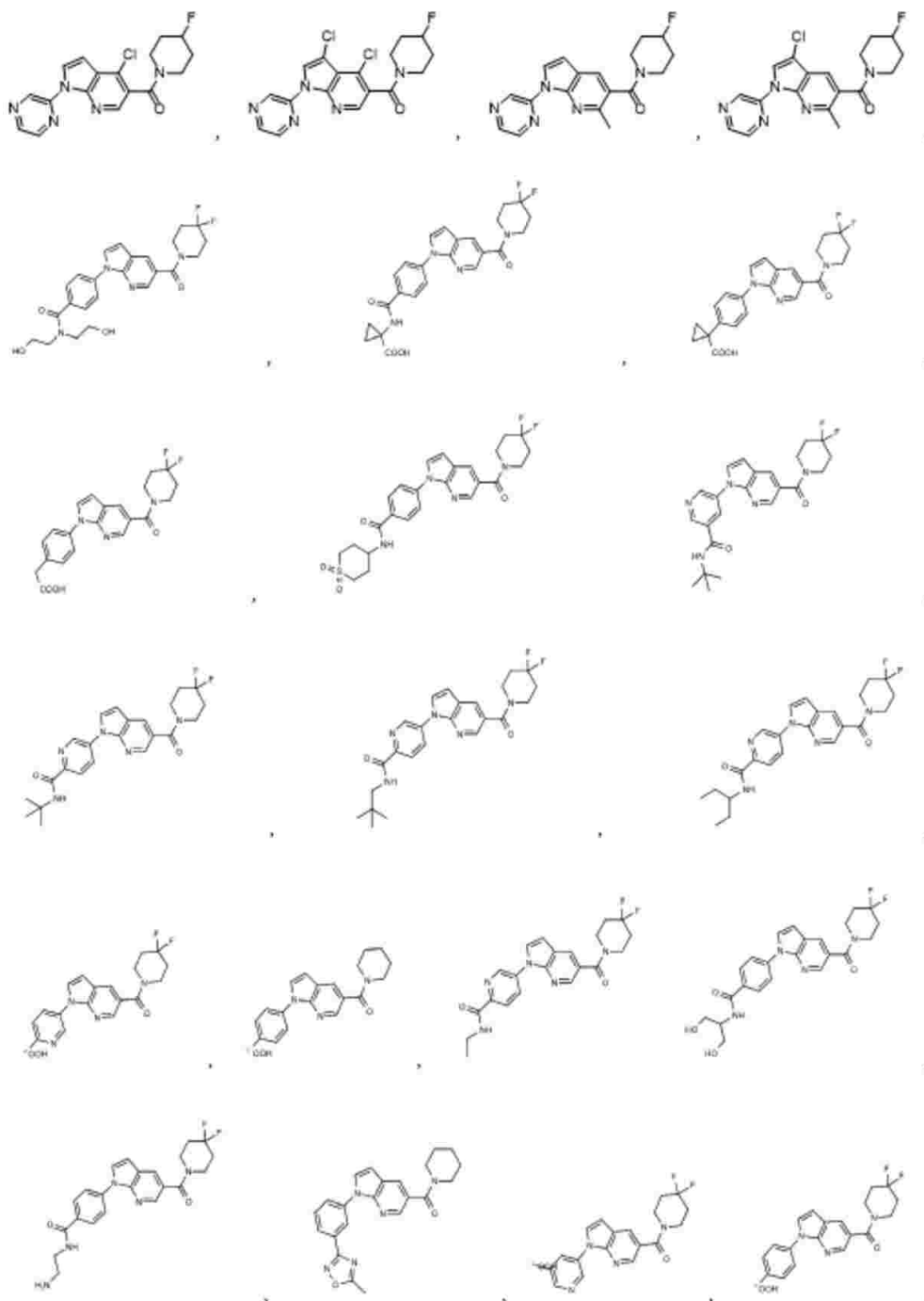
30

40

50

40

【化 6】



10

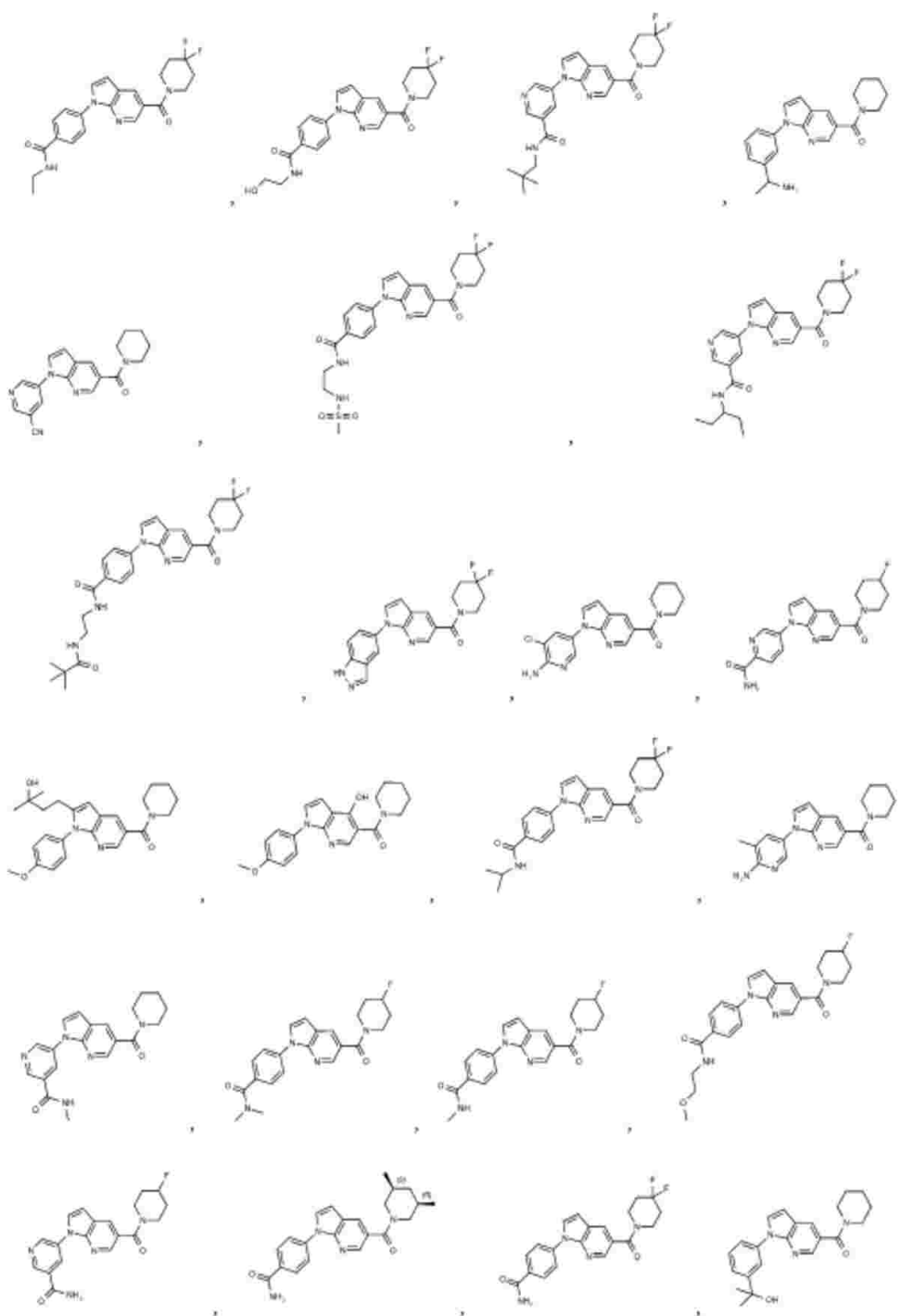
20

30

40

50

【化 7】



10

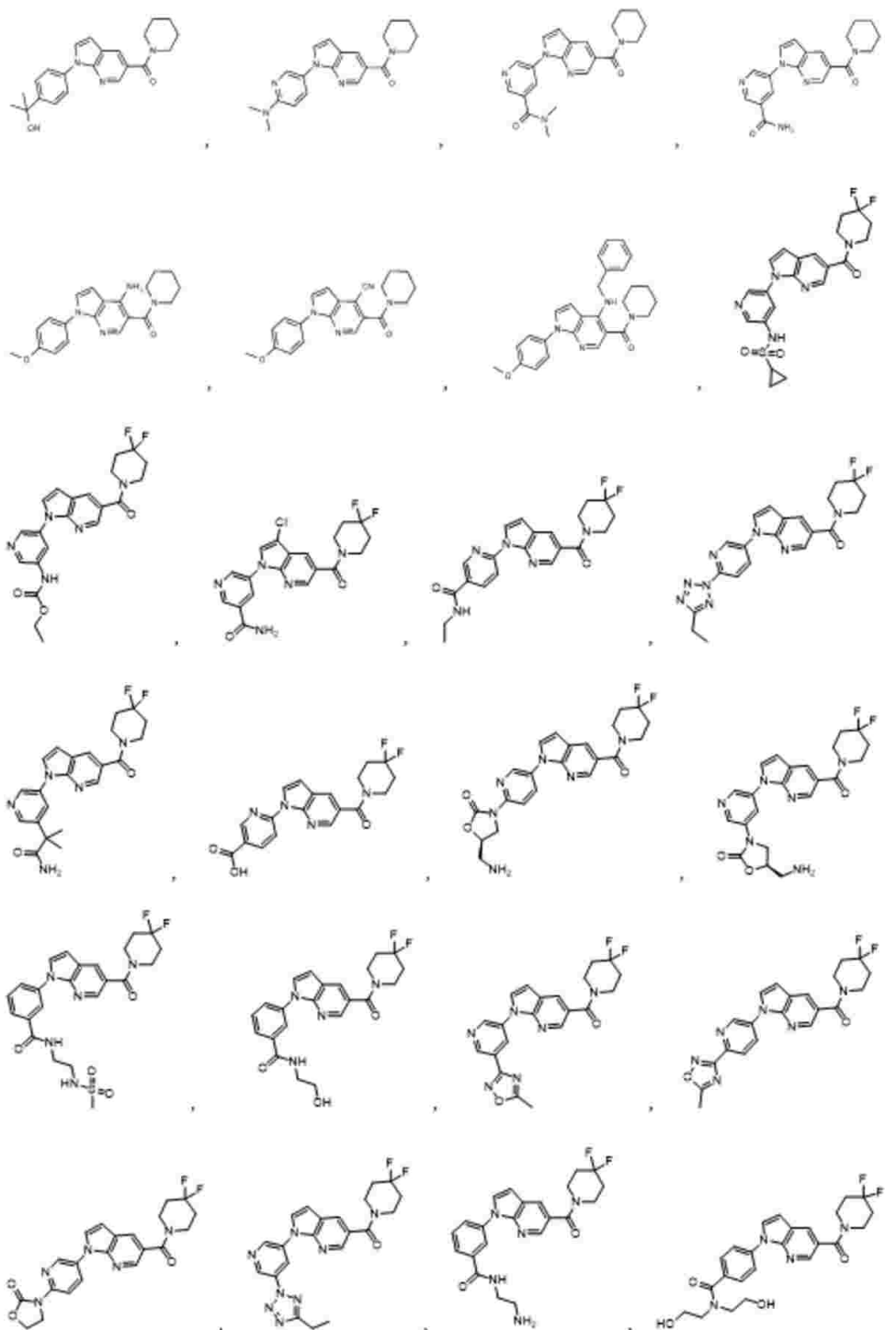
20

30

40

50

【化 8】



10

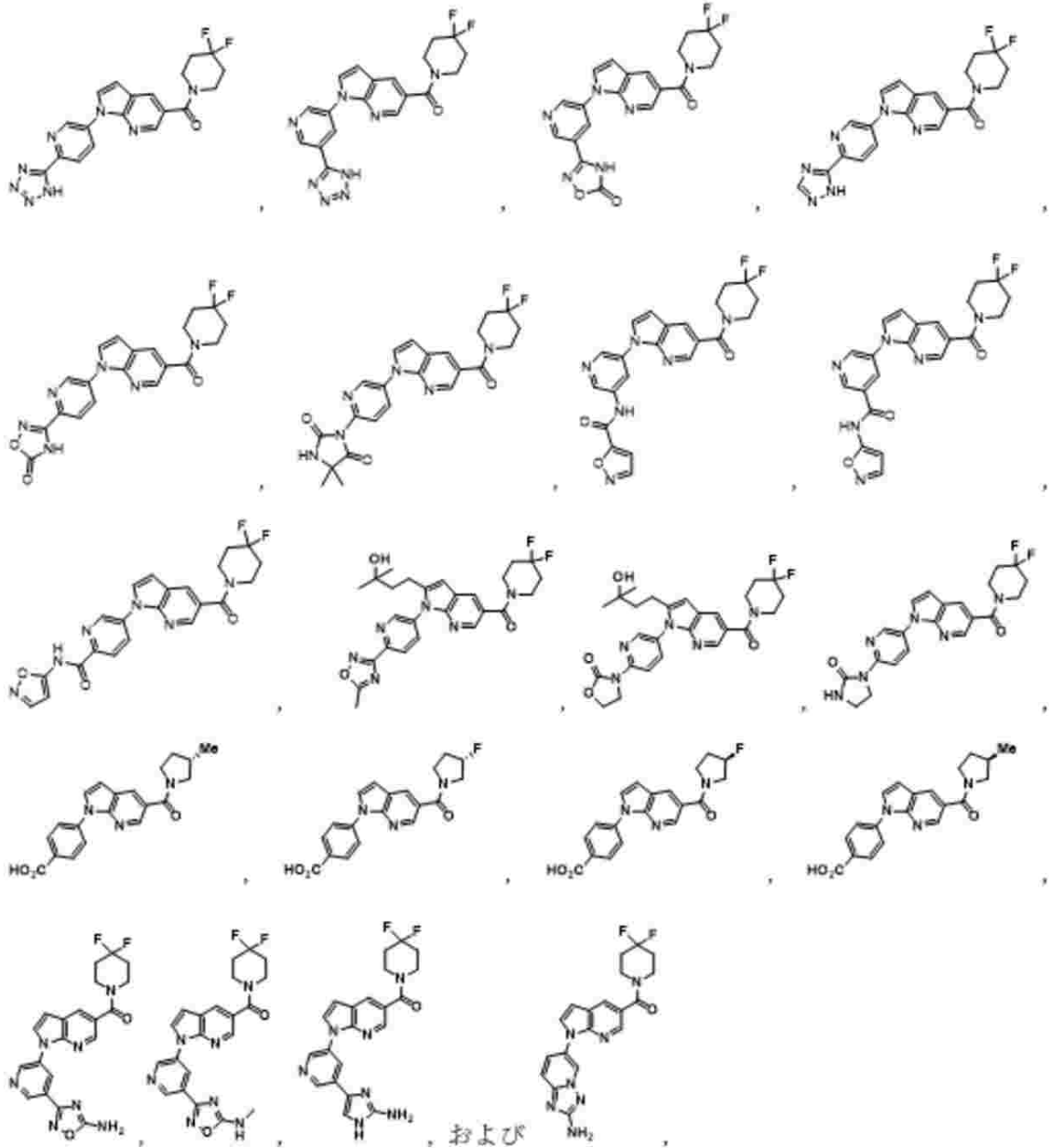
20

30

40

50

【化 9】



からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

阻害を必要とする対象の 15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ (15-PGDH) を阻害するための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 8】

筋障害、筋損傷、または筋萎縮症の処置および／または予防を必要とする患者の筋障害、筋損傷、または筋萎縮症を処置および／または予防する方法で使用するための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 9】

前記方法により、損傷後の筋再生と筋修復が可能になる、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

10

20

30

40

50

前記筋障害は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、末梢型筋ジストロフィー、遺伝性ミオパシー、筋緊張型筋ジストロフィー、眼球咽頭型筋ジストロフィー、末梢型筋ジストロフィー、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー、先天性緊張症、ミトコントリア性ミオパシー、ミオチューブ様ミオパシー、重症筋無力症、周期性麻痺、多発性筋炎、横紋筋変性、皮膚筋炎、癌悪液質、AIDS悪液質、ストレス誘導型尿失禁、尿道括約筋欠損症、またはサルコペニアである、請求項18に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

相互参照

本出願は、2020年1月23日出願の米国仮特許出願第62/965,062号、2020年4月9日出願の米国仮特許出願第63/007,755号、2020年5月22日出願の米国仮特許出願第63/029,184号、2020年10月15日出願の米国仮特許出願第63/092,116号、2020年11月6日出願の米国仮特許出願第63/110,803号、および2021年1月5日出願の米国仮特許出願第63/133,965号に基づく利益を主張するものであり、これら出願はそれぞれ、参照により本明細書に引用される。

【背景技術】

20

【0002】

プロスタグランジンは、血管拡張、血小板凝集の阻害、気管支拡張、気管支収縮、免疫応答、胃腸平滑筋の収縮と弛緩、胃酸分泌、胃粘液分泌、子宮収縮、脂肪分解阻害、神経伝達、凝結、痛覚過敏、発熱を含む多様な生物学的作用を持つ生理的に活性な脂質化合物の群である。

【0003】

疾患または障害の処置には、プロスタグランジンの活性化、またはプロスタグランジンの不活性化の阻害が必要な場合がある。15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)などのヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼは、プロスタグランジンの不活性化に関与する。そのため、プロスタグランジンに関連する疾患／障害は、15-PGDHの阻害剤などのヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤を用いて予防、処置、および／または管理することができる。

30

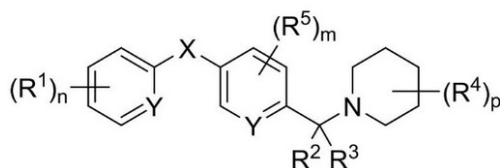
【発明の概要】

【0004】

本明細書中の一態様では、阻害を必要とする対象の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)を阻害する方法であって、式I：

【0005】

【化1】



式I

40

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を治療上有効量で対象に投与する工程を含み、式中、

Xは、-OCH₂-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -C(O)NMe-, -NMeC(O)-, -SCH₂-, -S(O)CH₂-, -SO₂CH₂-から選択され、

50

Yは、それぞれ独立してNおよび R^{11} から選択され、

各 R^1 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ であり、または

R^2 と R^3 は、一体となってオキソもしくはチオを形成し、

各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^{11} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

nは、0、1、2、3、4、または5であり、

mは、0、1、2、3、または4であり、ならびに

pは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、

但し、式Iの化合物が、

[0006]

10

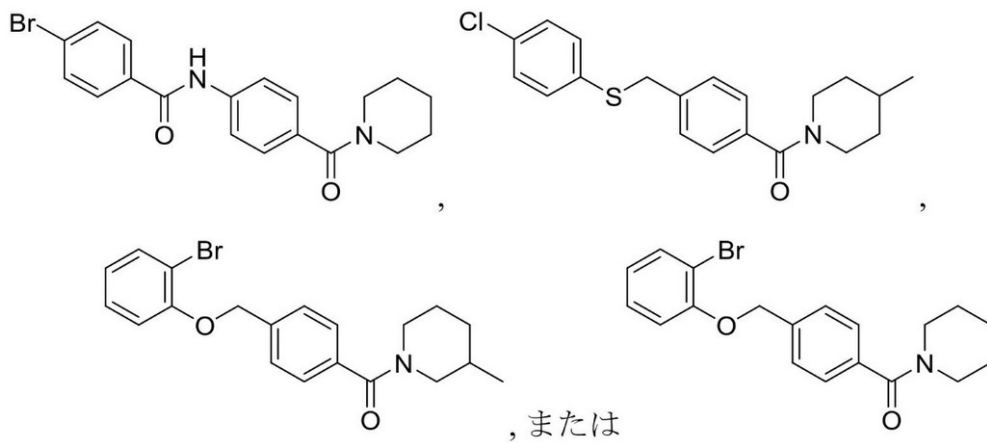
20

30

40

50

【化 2】



10

ではないことを前提とする、方法が提供される。

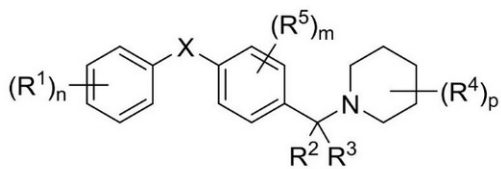
【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I a :

【 0 0 0 8 】

20

【化 3】



式 Ia

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

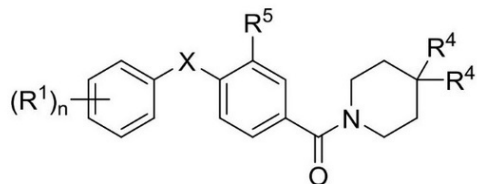
30

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I b :

【 0 0 1 0 】

【化 4】



式 Ib

40

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

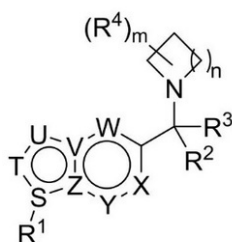
【 0 0 1 1 】

本明細書中の別の態様では、阻害を必要とする対象の 15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ (15-PGDH) を阻害する方法であって、式 I I :

【 0 0 1 2 】

50

【化 5】



式 II

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、治療上有効量で対象に投与する工程を含み、式中、

T、U、W、X、およびYは、独立してNおよびC R⁵から選択され、

S、V、およびZは、独立してNおよびCから選択され、

R¹は、C₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–10シクロアルキル、C₆–10アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロ、–NR⁶R⁷、–OR⁸、–C(O)R⁸、–C(O)OR⁸、–C(O)NR⁶R⁷、–SOR⁹、–SO₂R⁹、–SO₂NR⁶R⁷、–NR¹⁰C(O)R⁸、–NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、–NR¹⁰SO₂R⁸、–NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–10シクロアルキル、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、

20

R²はHであり、R³は–CF₃であり、または

R²とR³は、一体となってオキソもしくはチオを形成し、

各R⁴は、独立してハロ、–NR⁶R⁷、–OR⁸、–C(O)R⁸、–C(O)OR⁸、–C(O)NR⁶R⁷、–SOR⁹、–SO₂R⁹、–SO₂NR⁶R⁷、–NR¹⁰C(O)R⁸、–NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、–NR¹⁰SO₂R⁸、–NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆–10アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

30

2つのR⁴は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることでC₃–10シクロアルキルを形成し、残りすべてのR⁴は、独立してハロ、–NR⁶R⁷、–OR⁸、–C(O)R⁸、–C(O)OR⁸、–C(O)NR⁶R⁷、–SOR⁹、–SO₂R⁹、–SO₂NR⁶R⁷、–NR¹⁰C(O)R⁸、–NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、–NR¹⁰SO₂R⁸、–NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆–10アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各R⁵は、独立してH、ハロ、–NR⁶R⁷、–OR⁸、–C(O)R⁸、–C(O)OR⁸、–C(O)NR⁶R⁷、–SOR⁹、–SO₂R⁹、–SO₂NR⁶R⁷、–NR¹⁰C(O)R⁸、–NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、–NR¹⁰SO₂R⁸、–NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–10シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆–10アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

40

R⁶とR⁷は、それぞれ出現する際に独立してH、C₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル、およびC₃–10シクロアルキルから選択され、

各R⁸は、独立してH、C₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–10シクロアルキル、C₆–10アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各R⁹は、独立してC₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル

50

、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、および

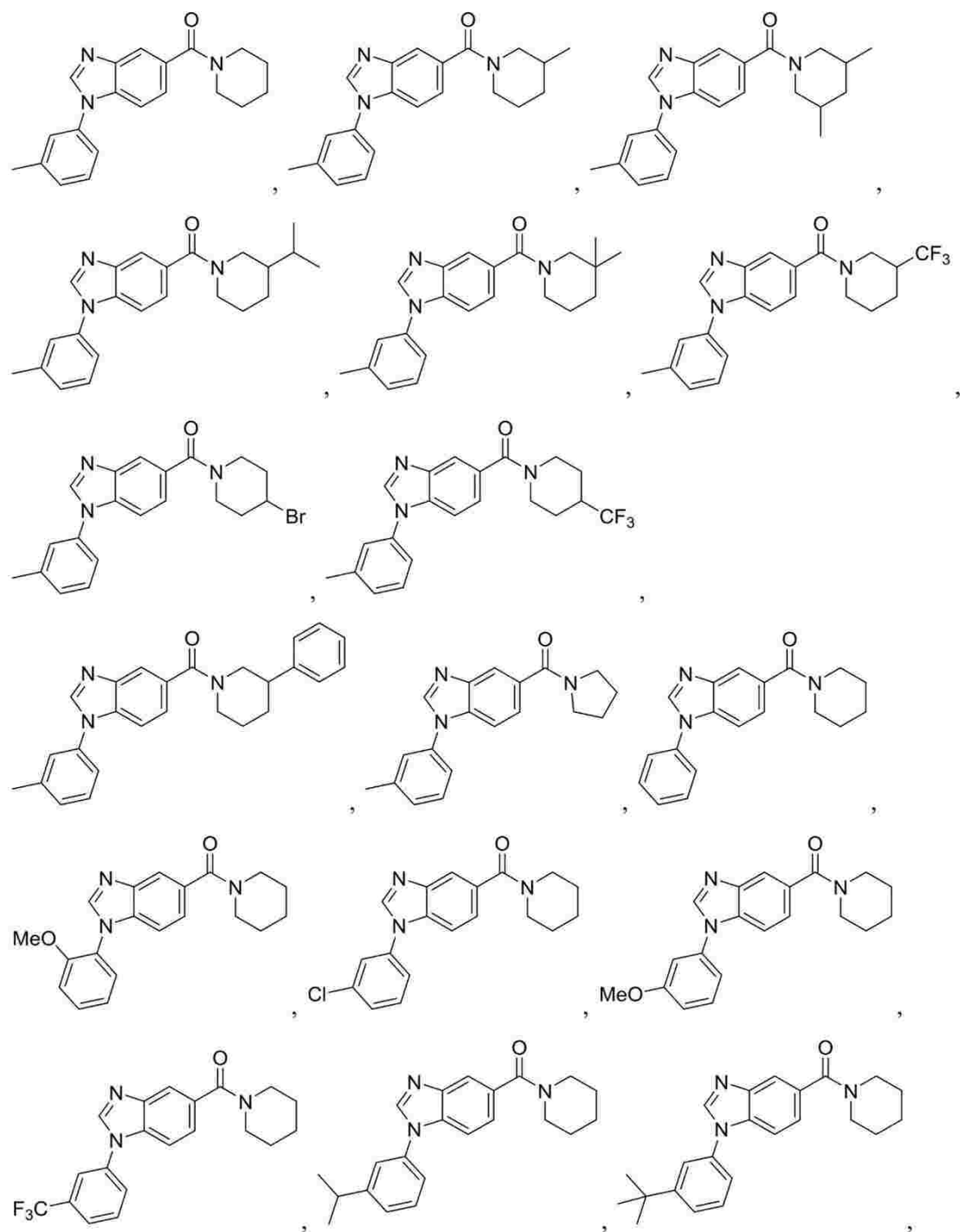
n は、1、2、3、または4であり、ならびに

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、

但し、式IIの化合物が、

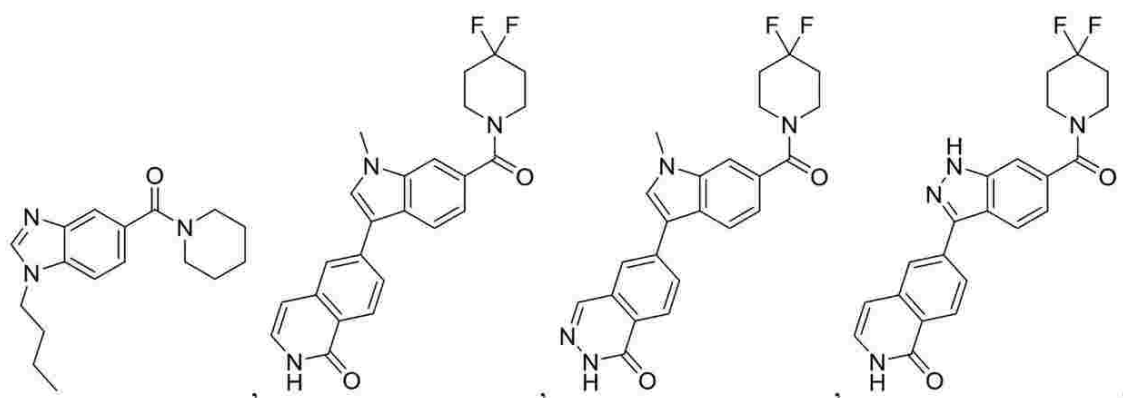
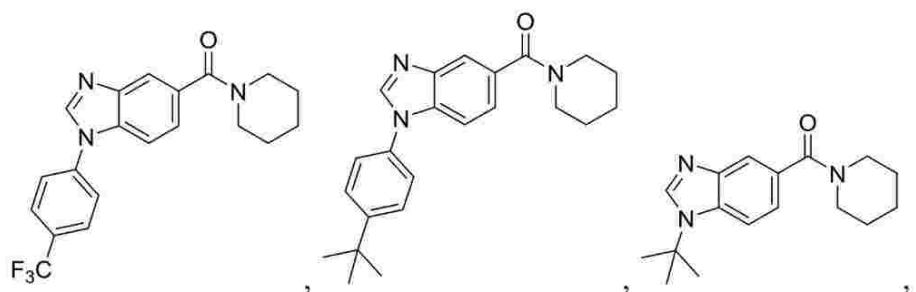
【0013】

【化6】



【0014】

【化 7】



【 0 0 1 5 】

10

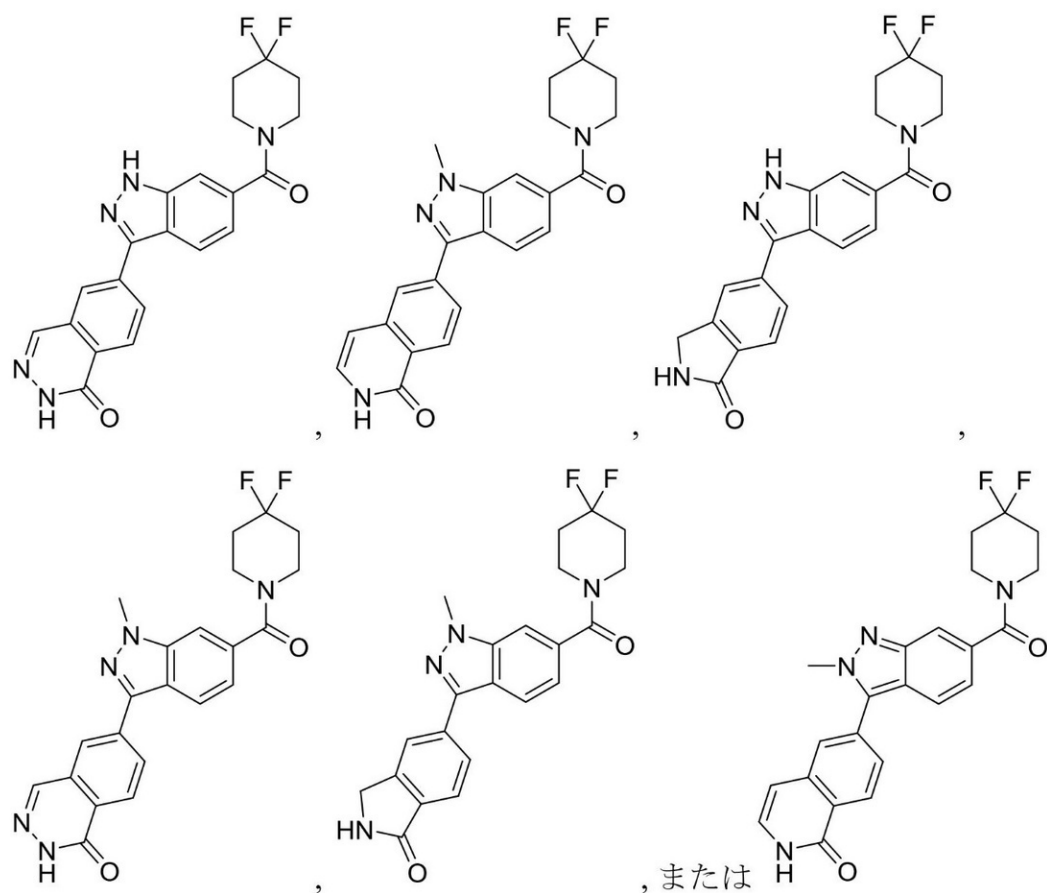
20

30

40

50

【化 8】



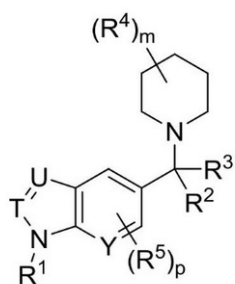
ではないことを前提とする、方法が提供される。

【 0 0 1 6】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I I a :

【 0 0 1 7】

【化 9】



式 IIa

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、p は 0、1、または 2 である。

【 0 0 1 8】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I I b :

【 0 0 1 9】

10

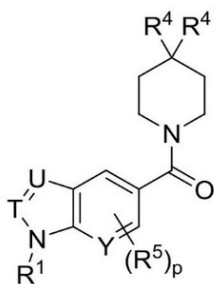
20

30

40

50

【化 1 0】



式 IIb

10

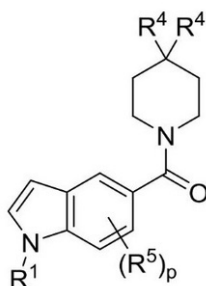
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、または 2 である。

【0 0 2 0】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I I c :

【0 0 2 1】

【化 1 1】



式 IIc

20

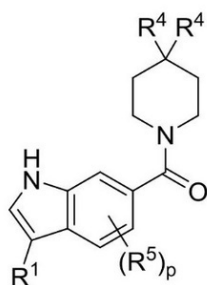
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、4、または 5 である。

【0 0 2 2】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I I d :

【0 0 2 3】

【化 1 2】



式 IId

40

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

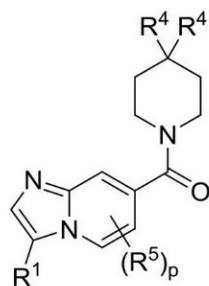
【0 0 2 4】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I I e :

【0 0 2 5】

50

【化 1 3】



式 IIe

10

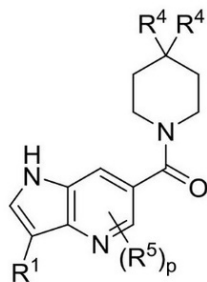
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

【0026】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 II f :

【0027】

【化 1 4】



式 II f

20

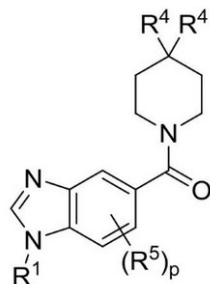
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、または 3 である。

【0028】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 II g :

【0029】

【化 1 5】



式 II g

40

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

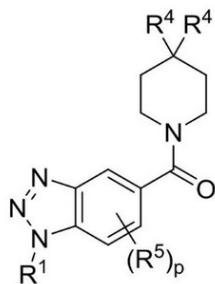
【0030】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 II h :

【0031】

50

【化 1 6】



式 IIIh

10

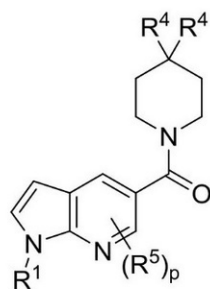
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、または 3 である。

【0032】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I I i :

【0033】

【化 1 7】



式 IIIi

20

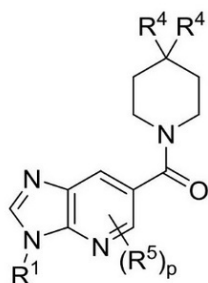
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

【0034】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I I j :

【0035】

【化 1 8】



式 IIj

40

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、または 3 である。

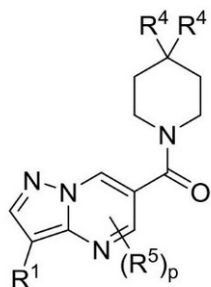
【0036】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I I n :

【0037】

50

【化 19】



式 IIIn

10

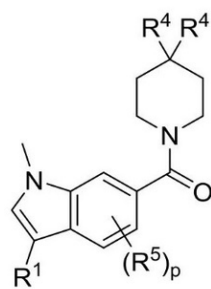
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、または 3 である。

【0038】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 I Ip :

【0039】

【化 20】



式 IIp

20

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

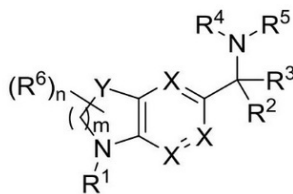
30

【0040】

本明細書中の別の態様では、阻害を必要とする対象の 15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ (15-PGDH) を阻害する方法であって、式 I II :

【0041】

【化 21】



式 III

40

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、治療上有効量で対象に投与する工程を含み、式中、

各 X は、独立して N および CR^7 から選択され、

Y は、 O 、 S 、 SO_2 、および $C(R^8)_2$ から選択され、

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5~10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9$

50

R^{10} 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、

R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ であり、または

R^2 と R^3 は、一体となってオキソもしくはチオを形成し、

R^4 と R^5 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルは、それぞれ独立して、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立に選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、あるいは

R^4 と R^5 は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される3～10員ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

同じ炭素原子に結合される2つの R^6 は、一体となることで、オキソ、チオ、または C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^7 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^8 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

2つの R^8 は、一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-10 シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立に選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される C_3-10 シクロアルキルを形成することができ、

R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、および C_3-10 シクロアルキルから選択され、

各 R^{11} は、独立してH、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-10 シクロアルキル、 C_6-10 アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{12} は、独立して C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-10 シクロアルキル、 C_6-10 アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{13} は、独立してH、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、および C_3-10 シクロアルキルから選択され、

m は、1または2であり、ならびに

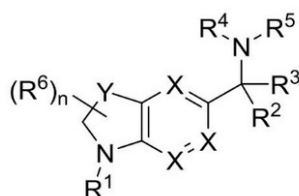
n は0、1、2、3、または4である、方法が提供される。

【0042】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式IIIa：

【0043】

【化22】



式 IIIa

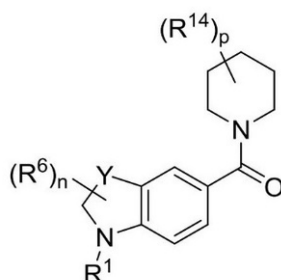
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0044】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式IIIb：

【0045】

【化23】



式 IIIb

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、

各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$

、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、ならびに

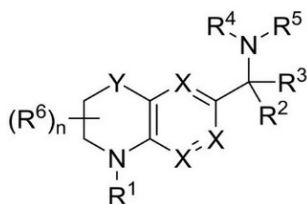
pは0、1、2、または3である。

【0046】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式IIIc：

【0047】

【化24】



式 IIIc

10

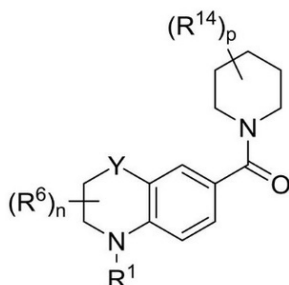
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0048】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式III d：

【0049】

【化25】



式 III d

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、

各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、ならびに

pは0、1、2、または3である。

【0050】

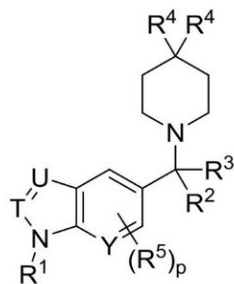
本明細書中の別の態様では、式III k：

【0051】

40

50

【化 2 6】



式 IIIk

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

T、U、およびNは、独立してNおよびCR⁶から選択されるが、UがNであるとき、TとYのうち少なくとも1つはNであることを前提とし、

R¹は、C₆₋₁₀アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁷R⁸、-OR⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁷R⁸、-NR¹¹C(O)R⁹、-NR¹¹C(O)NR⁷R⁸、-NR¹¹SO₂R⁹、-NR¹¹SO₂NR⁷R⁸、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、

20

R²はHであり、R³は-CF₃であり、あるいは

R²とR³は、一体となってオキソを形成し、

各R⁴は、独立してHおよびハロから選択され、

R⁵は、ハロ、-NR⁷R⁸、-OR⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁷R⁸、-NR¹¹C(O)R⁹、-NR¹¹C(O)NR⁷R⁸、-NR¹¹SO₂R⁹、-NR¹¹SO₂NR⁷R⁸、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

30

R⁶は、H、ハロ、-NR⁷R⁸、-OR⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁷R⁸、-NR¹¹C(O)R⁹、-NR¹¹C(O)NR⁷R⁸、-NR¹¹SO₂R⁹、-NR¹¹SO₂NR⁷R⁸、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R⁷とR⁸は、それぞれ出現する際に独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルから選択され、

各R⁹は、独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

40

各R¹⁰は、独立してC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各R¹¹は、独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルから選択され、ならびに

pは、0、1、または2である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

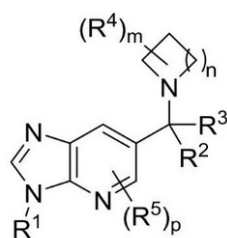
【0052】

本明細書中の別の態様では、式III m：

50

【 0 0 5 3 】

【 化 2 7 】



式 IIIm

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび 5～10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、および 5～10 員ヘテロアリールから独立して選択される 1～3 個の置換基により任意選択で置換され、

R^2 は H であり、 R^3 は $-CF_3$ であり、あるいは

R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成し、

各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、あるいは

2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^8 は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

20

30

40

50

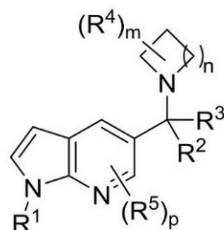
n は、1、2、3、または4であり、
 m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、ならびに
 p は0、1、2、または3である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0054】

本明細書中の別の態様では、式 II q :

【0055】

【化28】



式 IIq

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R¹ は、C₆₋₁₀アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換され、

20

R² はHであり、R³ は-CF₃であり、あるいは

R² とR³ は、一体となってオキソを形成し、

各R⁴ は、独立してハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

30

2つのR⁴ は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることでC₃₋₁₀シクロアルキルを形成し、残りすべてのR⁴ は、独立してハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、

40

R⁵ は、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、

R⁶ とR⁷ は、それぞれ出現する際に独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₃₋₁₀シクロアルキルから選択され、

各R⁸ は、独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリール

50

から選択され、

各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

n は、1、2、3、または 4 であり、

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり、ならびに

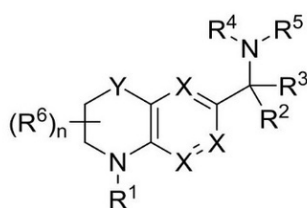
p は 0、1、2、または 3 である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0056】

本明細書中の別の態様では、式 IIIc :

【0057】

【化29】



式 IIIc

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

各 X は、独立して N および CR^7 から選択され、

Y は、O、S、 SO_2 、および $C(R^8)_2$ から選択され、

R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび 5～10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、および 5～10 員ヘテロアリールから独立して選択される 1～3 個の置換基により任意選択で置換され、

R^2 は H であり、 R^3 は $-CF_3$ であり、あるいは

R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成し、

R^4 と R^5 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルはそれぞれ独立して、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから独立に選択される 1～3 個の置換基により任意選択で置換され、あるいは

R^4 と R^5 は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから独立して選択される 1～3 個の置換基

により任意選択で置換される3～10員ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

同じ炭素原子に結合される2つの R^6 は、一体となることでオキソを形成し、残りすべての R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^7 と R^8 は、それぞれ独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、

各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{13} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ならびに

n は0、1、2、3、または4である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0058】

本明細書中の別の態様では、

【0059】

10

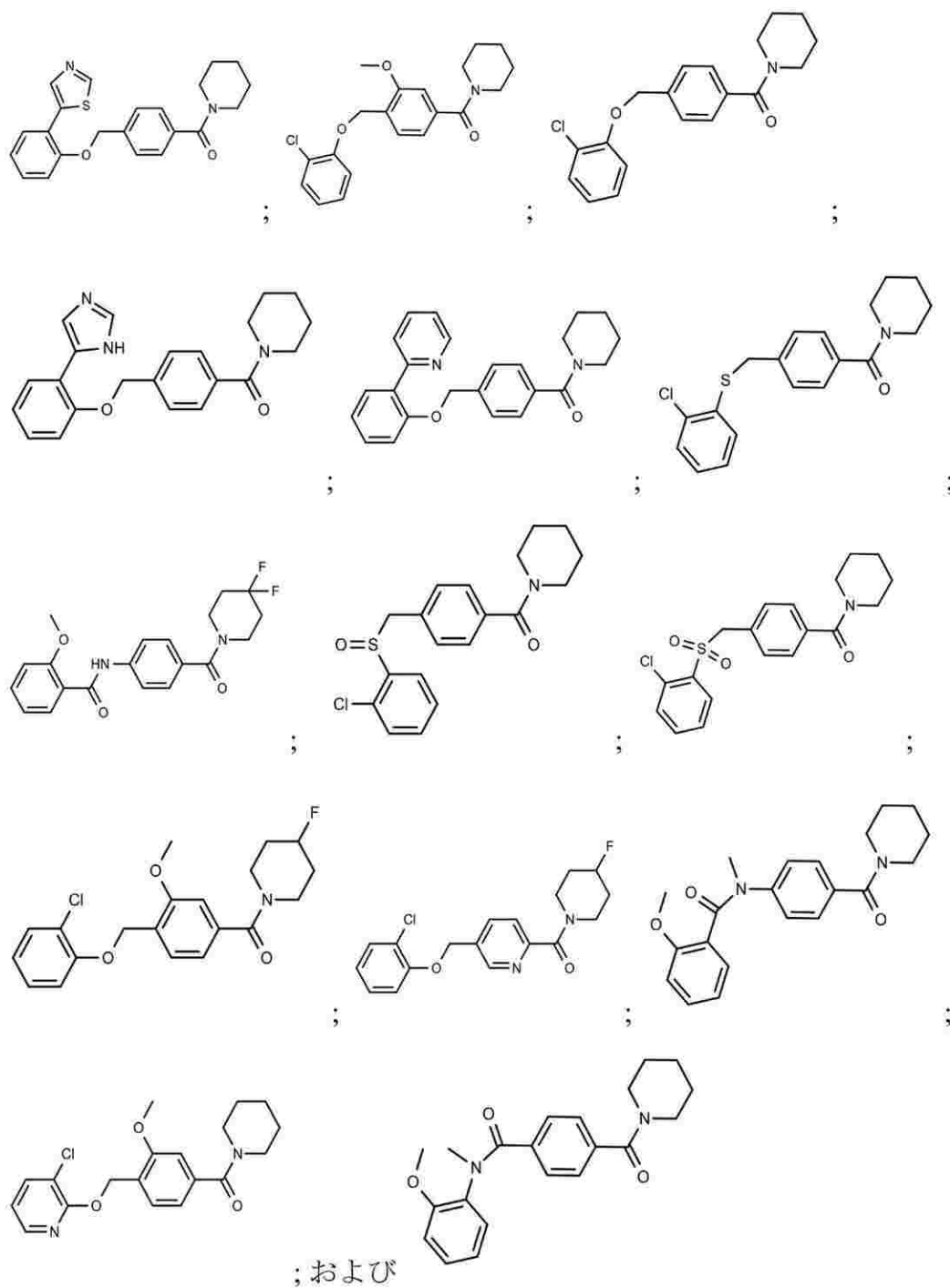
20

30

40

50

【化 3 0】



; および

からなる群から選択される化合物を含む組成物が、提供される。

【 0 0 6 0】

本明細書中の別の態様では、

【 0 0 6 1】

10

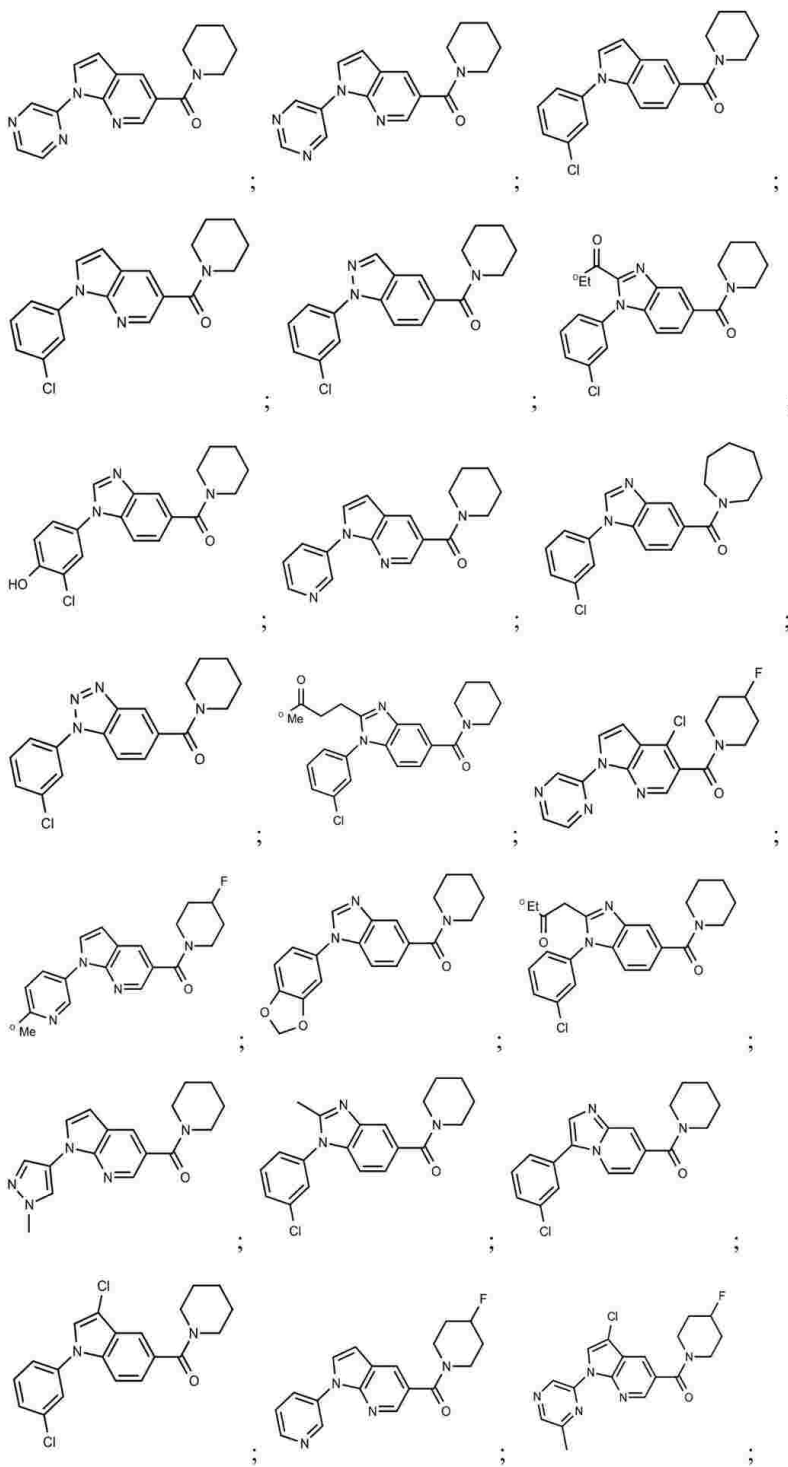
20

30

40

50

【化 3 1】



10

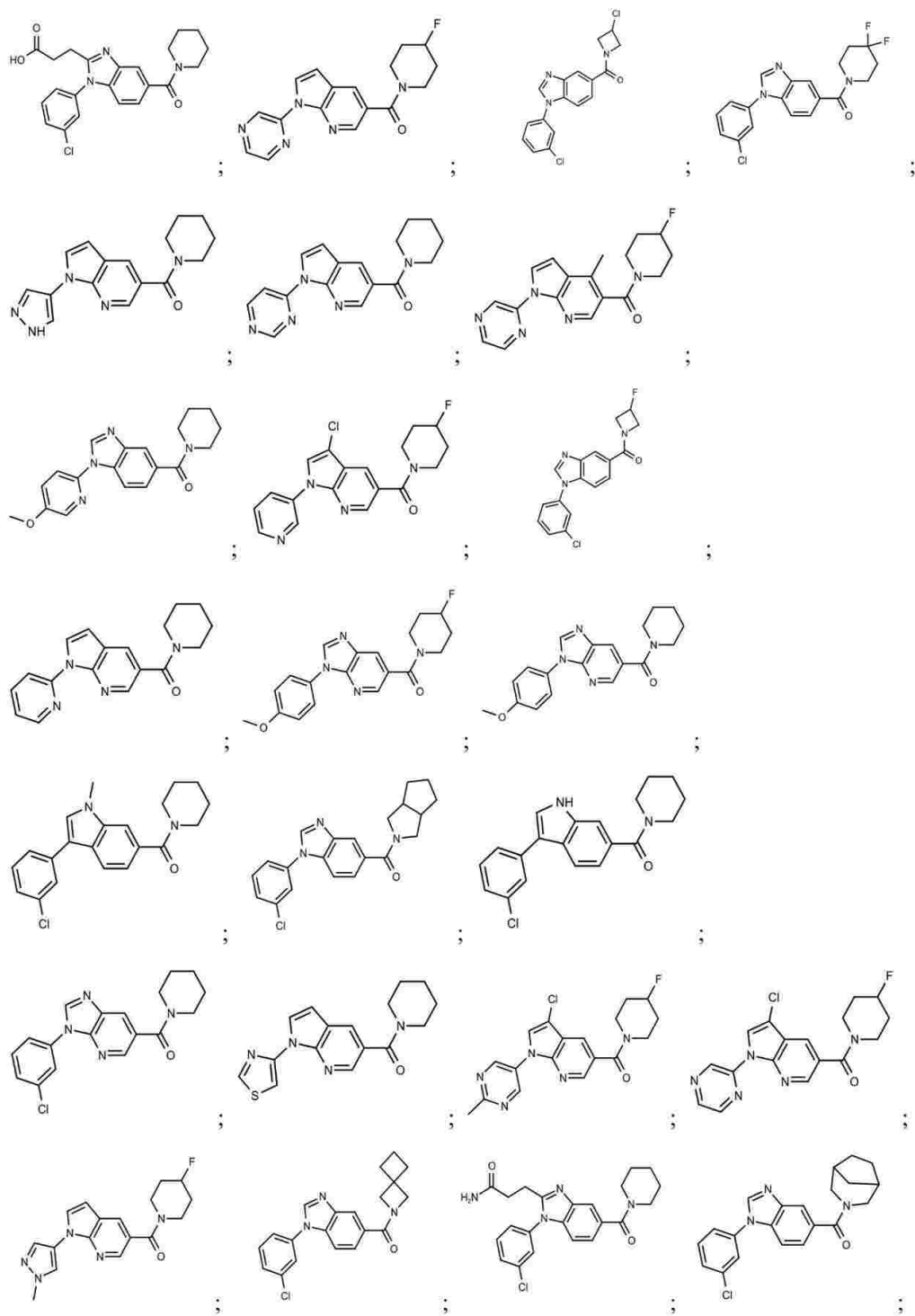
20

30

40

【 0 0 6 2 】

【化 3 2】



【0 0 6 3】

10

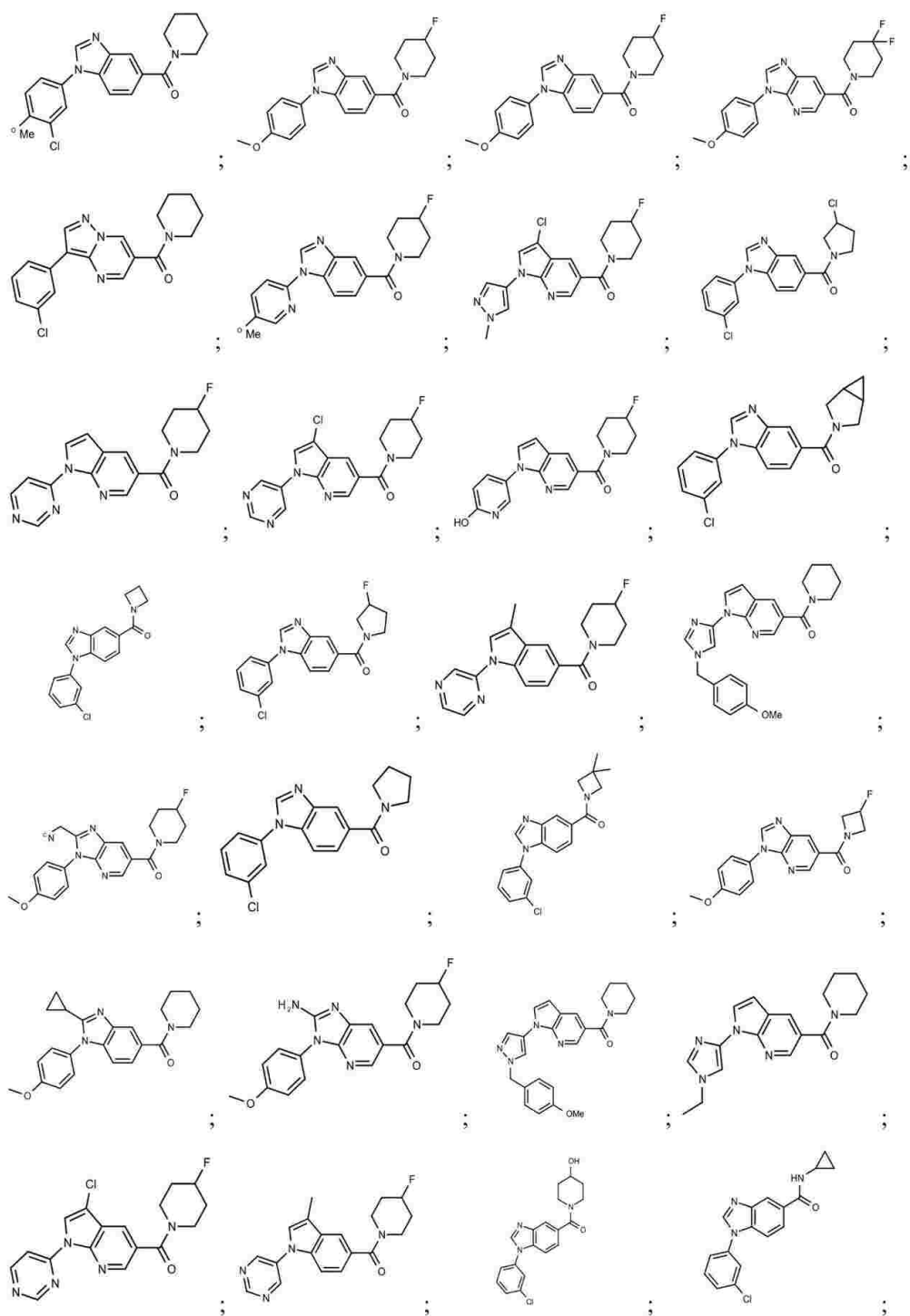
20

30

40

50

【化 3 3】



10

20

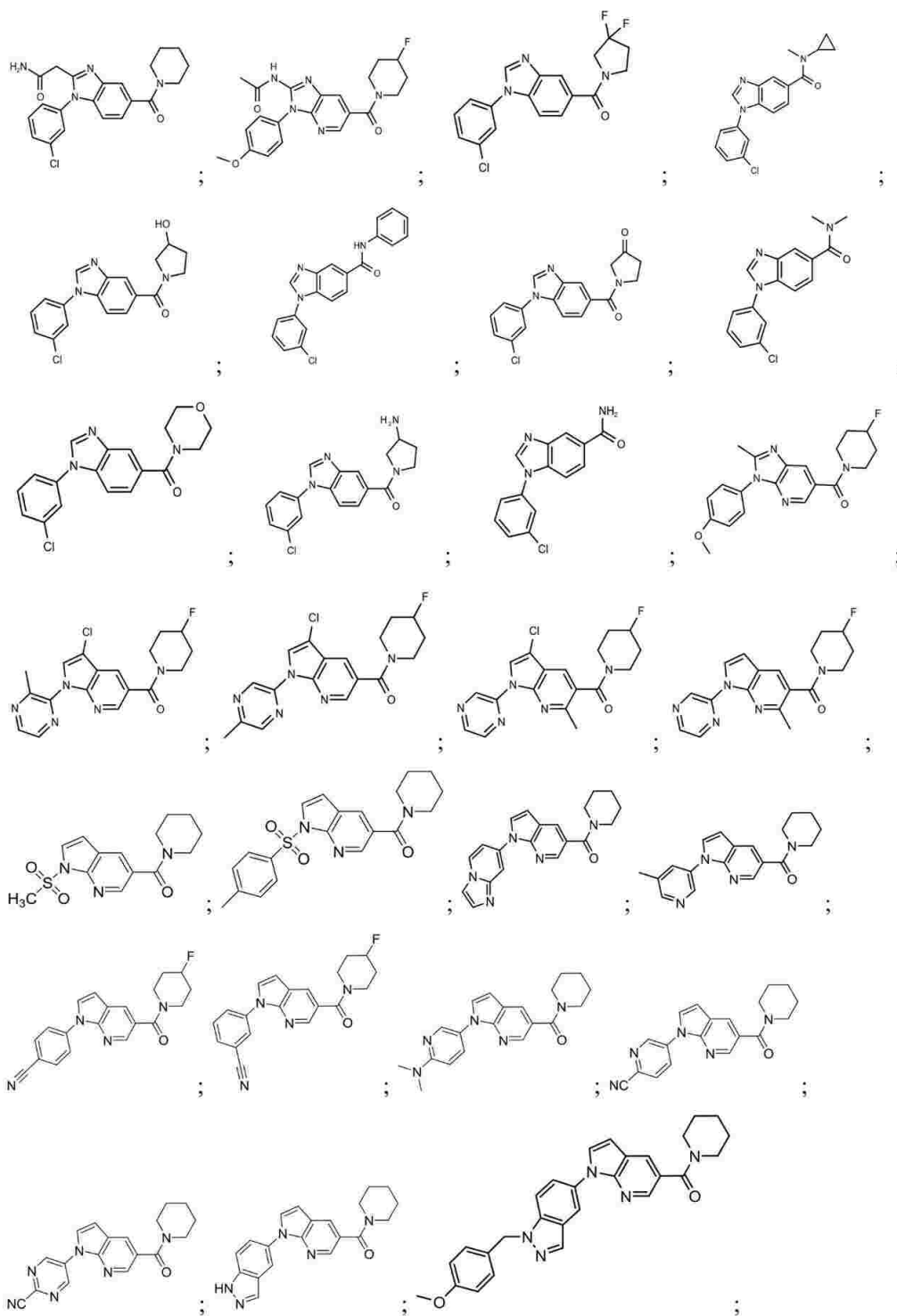
30

40

【0 0 6 4】

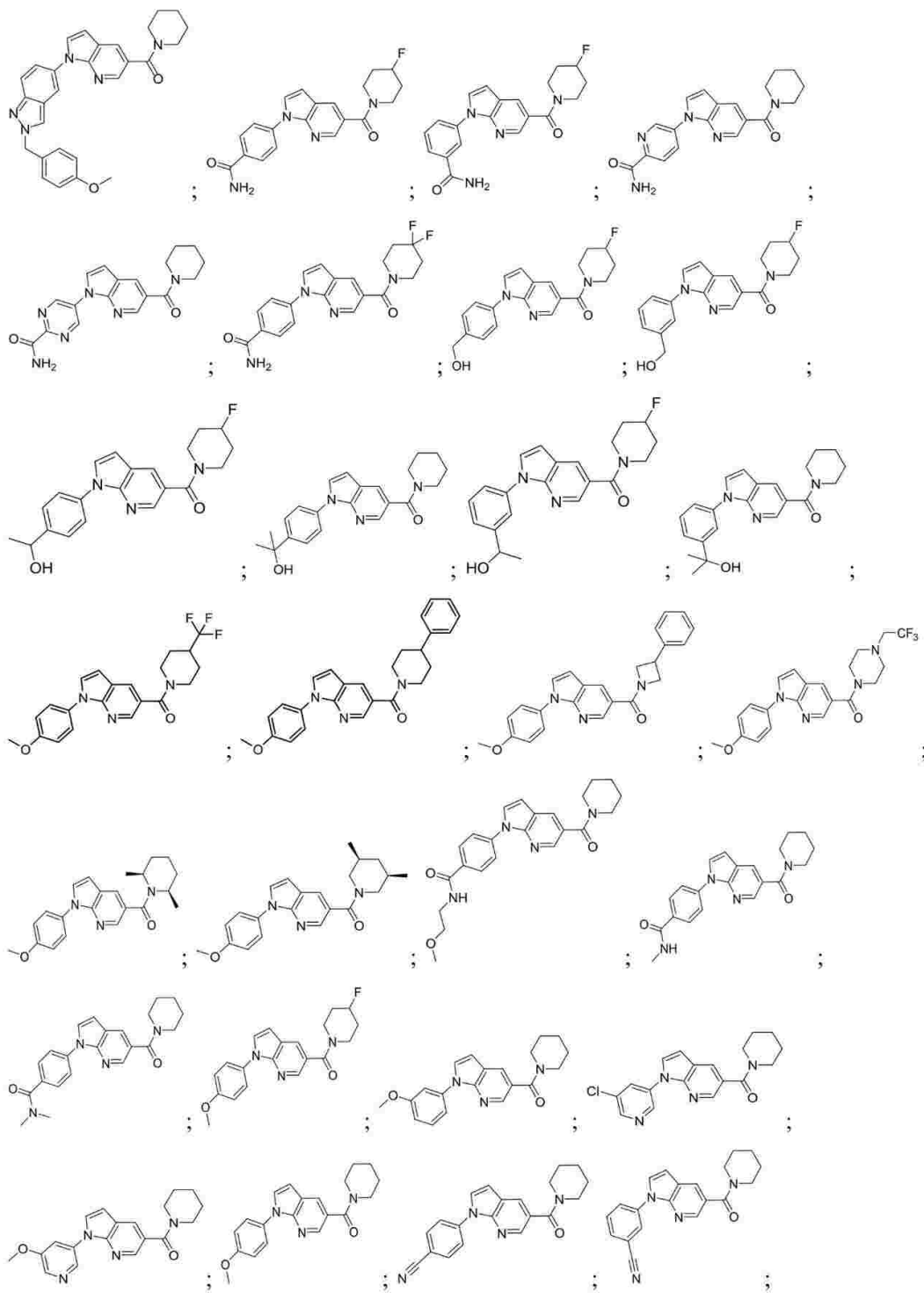
50

【化 3 4】



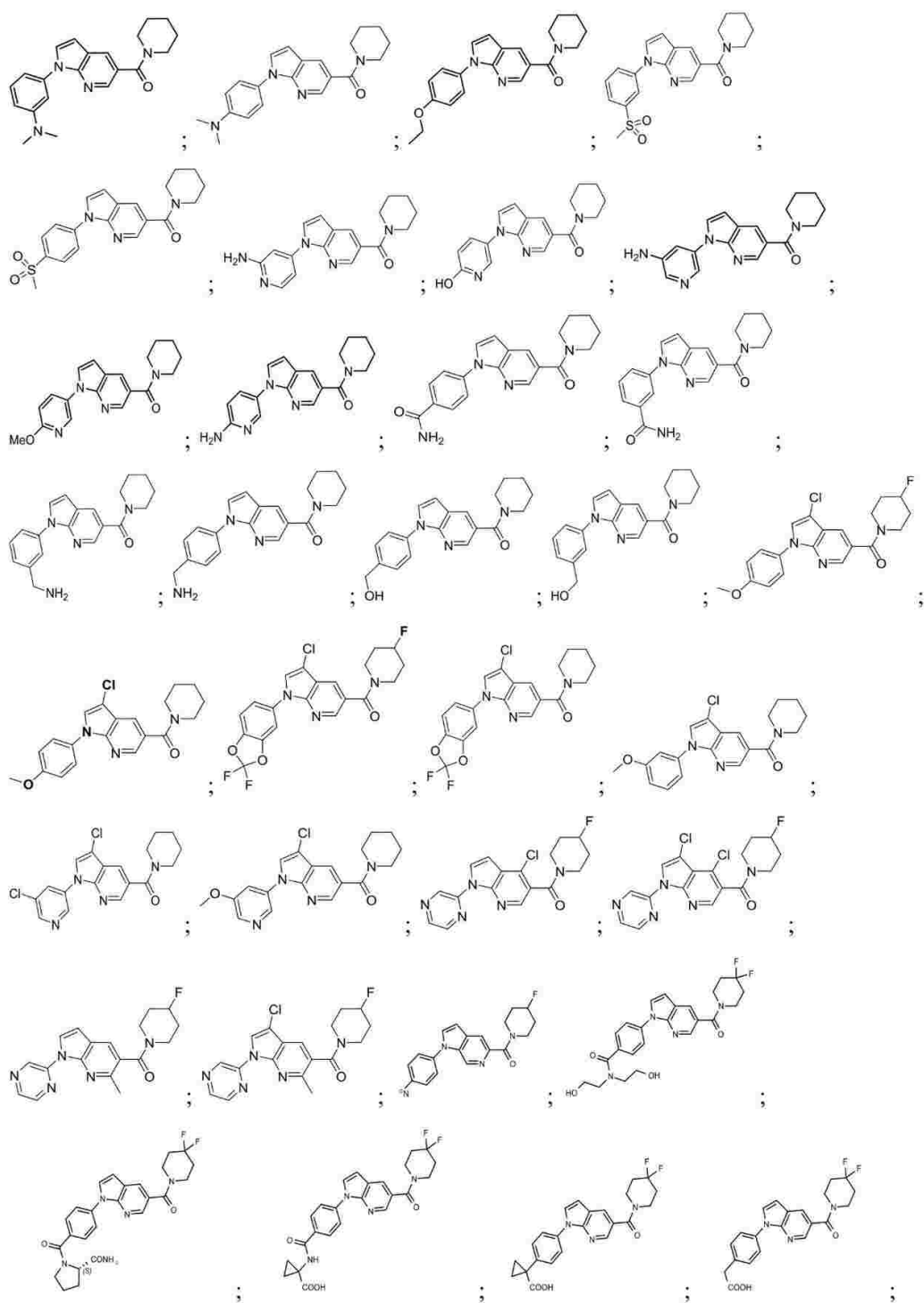
【 0 0 6 5】

【化 3 5】



【 0 0 6 6 】

【化 3 6】



【0 0 6 7】

10

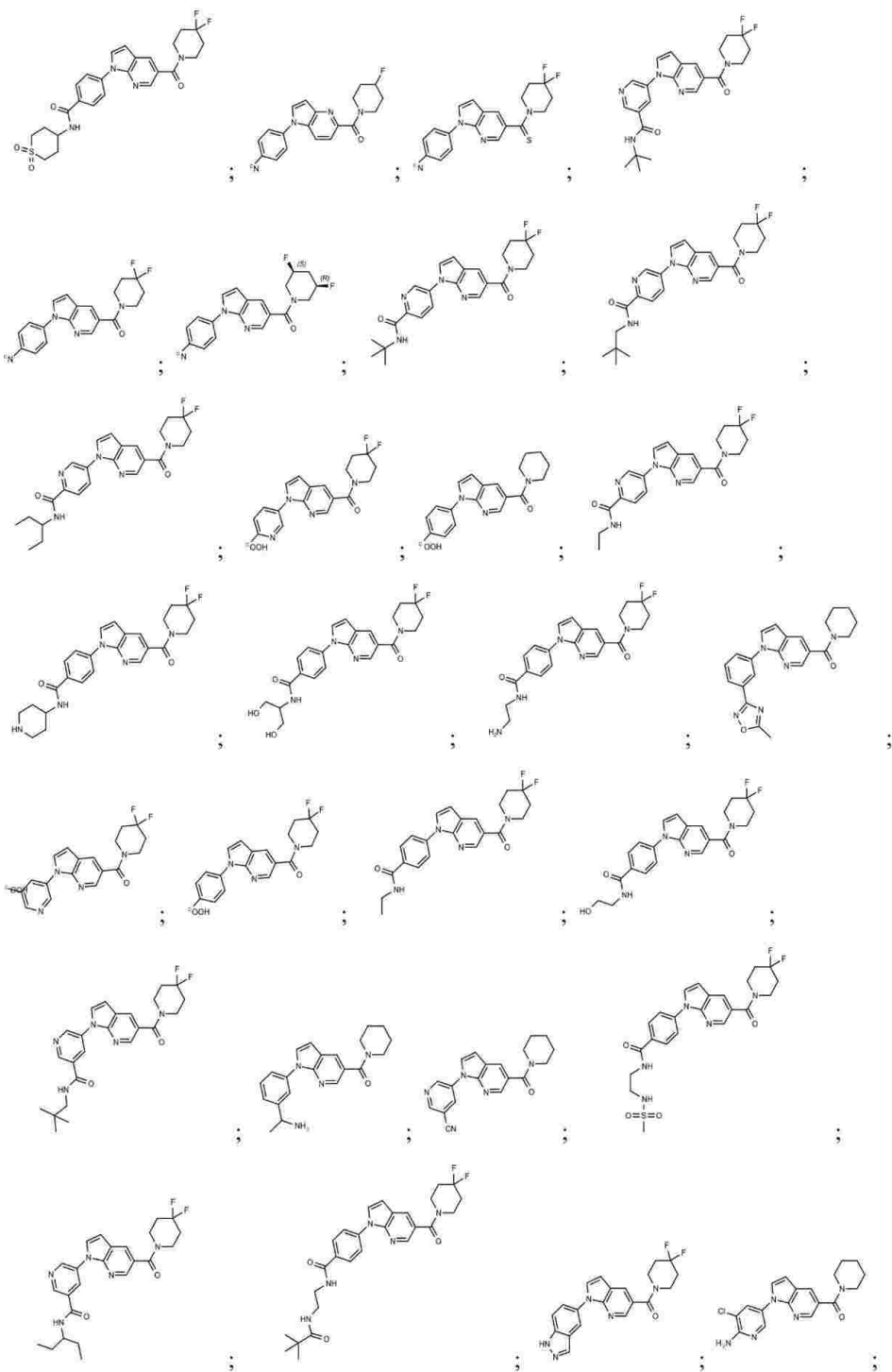
20

30

40

50

【化 3 7】



10

20

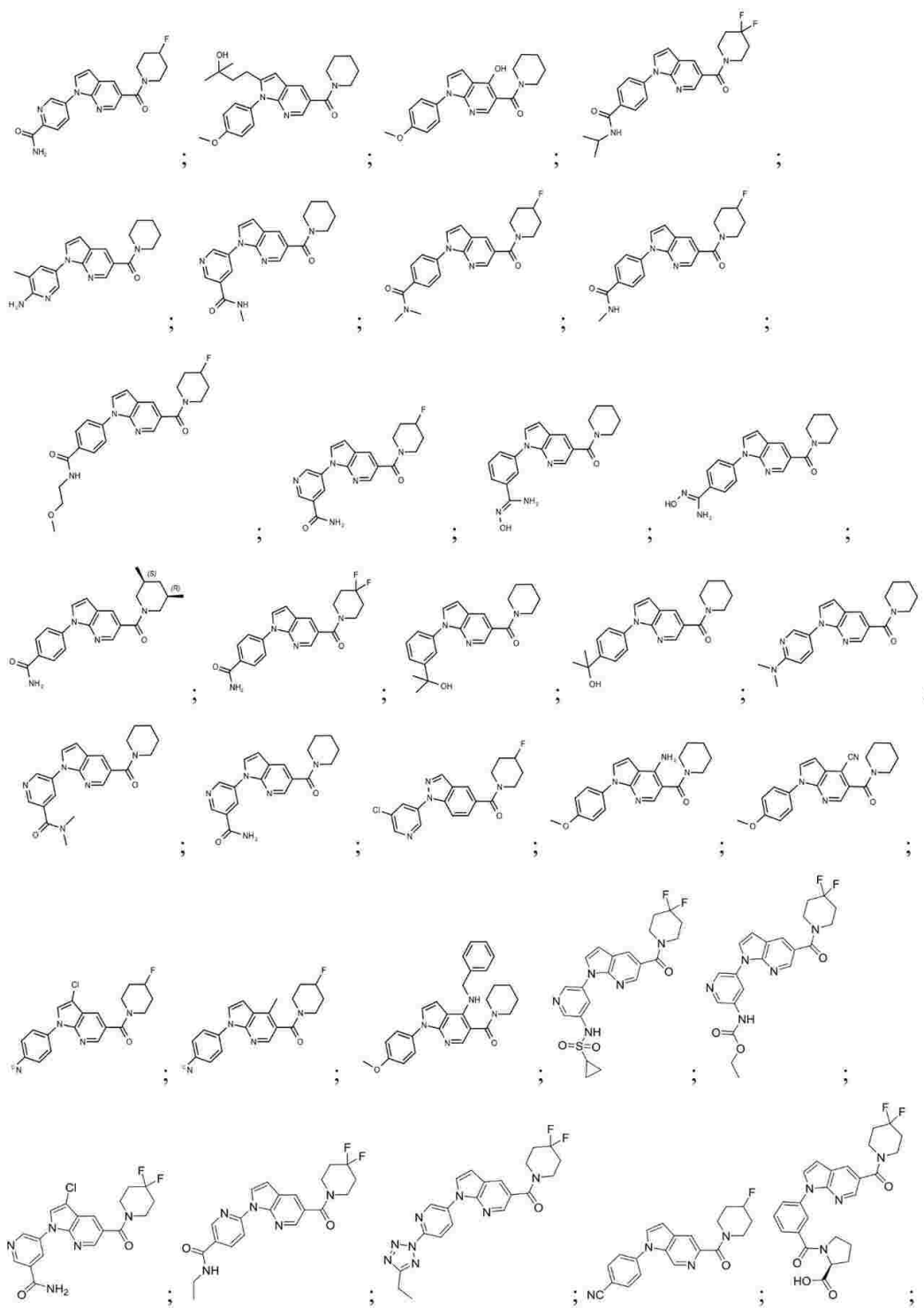
30

40

【0 0 6 8】

50

【化 3 8】



10

20

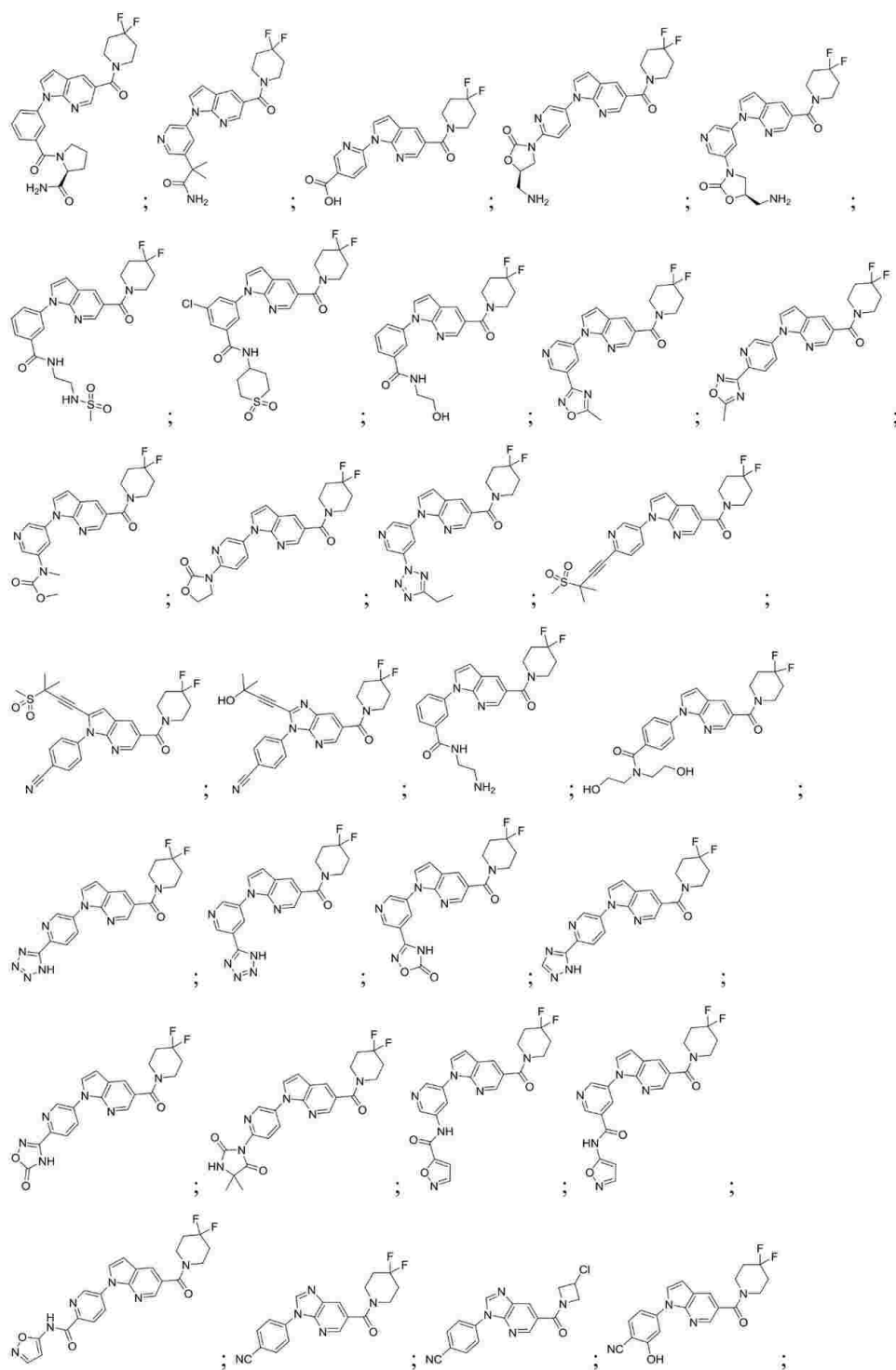
30

40

【0069】

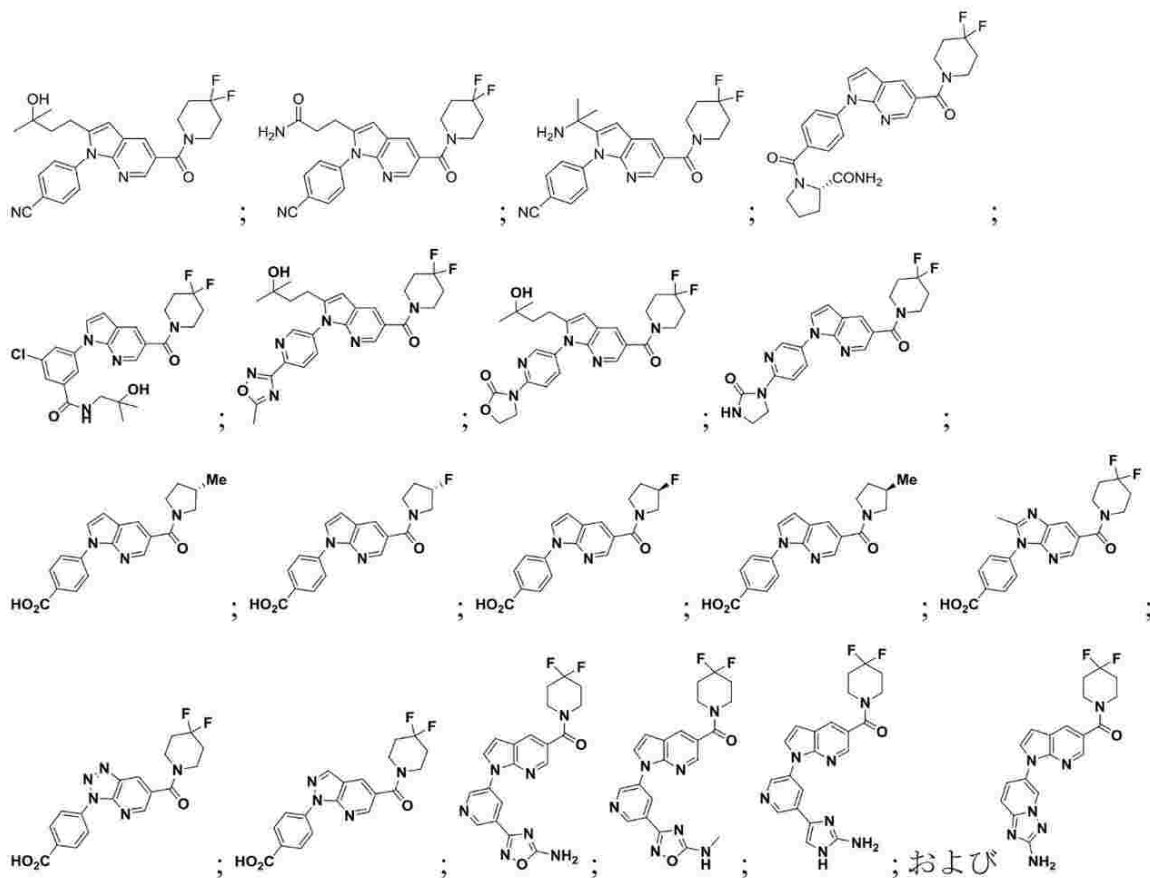
50

【化 3 9】



【0 0 7 0】

【化 4 0】



10

20

からなる群から選択される化合物を含む組成物が、提供される。

【 0 0 7 1】

本明細書中の別の態様では、

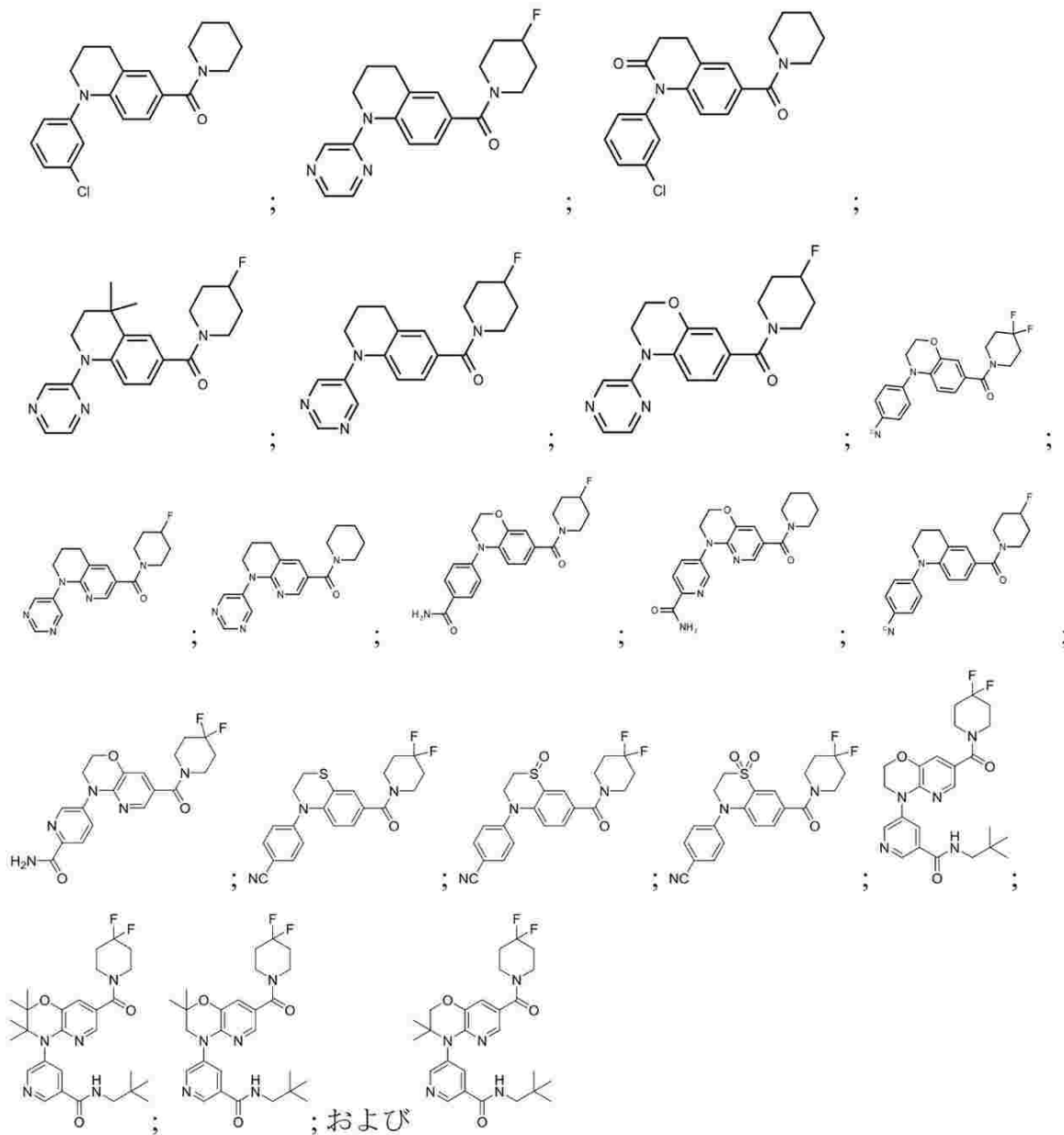
【 0 0 7 2】

30

40

50

【化 4 1】



からなる群から選択される化合物を含む組成物が、提供される。

【0073】

本明細書中の別の態様では、皮膚色素沈着を促進および／または刺激する方法であって、促進および／または刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0074】

本明細書中の別の態様では、脱毛を阻害する方法であって、阻害を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0075】

皮膚の炎症および／もしくは損傷を処置ならびに／または予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0076】

本明細書中の別の態様では、血管不全を予防および／または処置する方法であって、予防および／または処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与

10

20

30

40

50

する工程を含む方法が、提供される。

【0077】

本明細書中の別の態様では、うっ血性心不全、心筋症を予防、処置、最小化、および／または回復させる方法であって、予防、処置、最小化、および／または回復を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0078】

本明細書中の別の態様では、心駆出率を低下させる方法であって、低下を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0079】

本明細書中の別の態様では、胃腸疾患を予防および／または処置する方法であって、予防および／または処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

10

【0080】

本明細書中の別の態様では、腎機能障害を予防および／または処置する方法であって、予防および／または処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0081】

本明細書中の別の態様では、骨吸収および骨形成を刺激する方法であって、刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

20

【0082】

本明細書中の別の態様では、刺激により組織再生を刺激する方法であって、刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0083】

本明細書中の別の態様では、子宮頸部熟化を調節する方法であって、調節を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0084】

本明細書中の別の態様では、神経保護を促進および／または神経再生を刺激する方法であって、促進および／または刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

30

【0085】

本明細書中の別の態様では、神経障害、神経精神障害、神経損傷、神経毒性障害、神経障害性疼痛、または神経変性障害を処置および／または予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0086】

本明細書中の別の態様では、線維性もしくは接着性疾患、障害、または疾病を処置および／あるいは予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

40

【0087】

本明細書中の別の態様では、瘢痕形成を低減および／または予防する方法であって、低減および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0088】

本明細書中の別の態様では、筋障害、筋損傷、および／もしくは筋萎縮症を処置ならびに／または予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0089】

本明細書中の別の態様では、線維症を処置および／または予防する方法であって、処置

50

および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0090】

本明細書中の別の態様では、特発性肺線維症を処置および／または予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0091】

本明細書中の別の態様では、腎線維症を処置および／または予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0092】

本明細書中の別の態様では、筋肉再生を刺激する方法であって、刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0093】

本明細書中の別の態様では、臓器適応を促進する方法であって、促進を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0094】

本明細書中の別の態様では、創傷治癒を促進する方法であって、促進を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0095】

本明細書中の別の態様では、急性腎損傷を処置する方法であって、処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0096】

本明細書中の別の態様では、筋肉減少症を処置する方法であって、処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0097】

本明細書中の別の態様では、神経筋疾患を処置する方法であって、処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

【0098】

参照による引用

本明細書で言及される刊行物、特許、および特許出願はすべて、あたかも個々の刊行物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により引用されるように具体的かつ個々に指示されるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に引用される。

【図面の簡単な説明】

【0099】

本発明の新規な特徴を、具体的に添付の特許請求の範囲と共に説明する。本発明の特徴と利点は、本発明の原理が用いられる例示的实施形態を説明する以下の詳細な説明と添付図面とを参照することにより理解することができる。

【0100】

【図1】例示的な化合物に対する細胞ベースのアッセイの結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0101】

定義

別段の定めのない限り、本明細書に使用される技術用語と科学用語はすべて、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0102】

本明細書で使用する時、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明確に指示していない限り、複数の指示対象を含む。

【0103】

「C_{x-y}」という用語は、アルキル、ハロアルキル、またはヘテロアルキルなどの化学

10

20

30

40

50

部分と組み合わせて使用するとき、鎖の中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する群を含むように意図される。例えば、「 C_{1-6} アルキル」という用語は、1～6 個の炭素を含有する直鎖アルキル基および分枝鎖アルキル基を含む置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。 $-C_{x-y}$ アルキレン-という用語は、アルキレン鎖に $x \sim y$ 個の炭素を含む置換または非置換アルキレン鎖を指す。例えば、 $-C_{1-6}$ アルキレン-は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンから選択されてよく、それらのいずれか 1 つは任意選択で置換される。

【0104】

「アルキル」は、直鎖アルキル基および分枝鎖アルキル基を含む置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。アルキル基は、1～8 個の炭素原子 (C_{1-8} アルキル) または 1～6 個の炭素原子 (C_{1-6} アルキル) などの 1～12 個の炭素原子 (例えば C_{1-12} アルキル) を含有してよい。例示的なアルキル基として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、セプチル、オクチル、ノニル、デシルが挙げられる。アルキル基は、単結合により分子の残部に結合する。本明細書に別段の定めのない限り、アルキル基は、本明細書に記載の置換基などの 1 つ以上の置換基により任意選択で置換される。

【0105】

「ハロアルキル」は、1 個以上のハロゲンにより置換されるアルキル基を指す。例示的なハロアルキル基として、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルが挙げられる。

【0106】

「ヘテロアルキル」は、炭素以外の原子から選択される 1 つ以上の骨格鎖原子を有する置換または非置換アルキル基を表す。炭素以外の原子から選択される例示的な骨格鎖原子として、例えば O、N、P、Si、S、またはそれらの組合せが挙げられ、窒素原子、リン原子、および硫黄原子は任意選択で酸化されてよく、窒素ヘテロ原子は任意選択で四級化されてよい。与えられる場合、数値範囲は合計の鎖長を表す。例えば、3～8 員ヘテロアルキルには、3～8 の原子の鎖長がある。分子の残部への接続は、ヘテロアルキル鎖中のヘテロ原子または炭素のいずれかを介して行われてよい。本明細書に別段の定めのない限り、ヘテロアルキル基は、本明細書に記載の置換基などの 1 つ以上の置換基により任意選択で置換される。

【0107】

「アリール」は、環を形成する原子がそれぞれ炭素原子である芳香族環を表す。アリール基は、任意選択で置換される場合がある。アリール基の例として、フェニルやナフチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。アリール基は、構造に応じてモノラジカルまたはジラジカル (すなわちアリーレン基) であってよい。本明細書中で特に別段の定めのない限り、「アリール」という用語または「ar-」(「アラルキル」におけるものなど) という接頭辞は、任意選択で置換されるアリールラジカルを含むことを意味する。

【0108】

「ヘテロアリール」は、各ヘテロ原子が独立して N、O、および S から選択され得る少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 3～12 員芳香族環を指す。本明細書で使用する時、ヘテロアリール環は、単環式または二環式で縮合または架橋された環系から選択され、環系中の環の少なくとも 1 つは芳香族であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従った環状の非局在化した $(4n+2)$ π -電子系を含有する。ヘテロアリール中のヘテロ原子は、任意選択で酸化されてよい。1 つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロアリールは、ヘテロアリールの炭素原子または窒素原子など、原子価が許容するヘテロアリールのあらゆる原子を介して、分子の残部に結合される場合がある。ヘテロアリールの例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリ

10

20

30

40

50

ル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [d] チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ [3, 2-d] ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ [d] ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、5, 6-ジヒドロベンゾ [h] シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ [1, 2-c] ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ [3, 2-c] ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5, 8-メタノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル (naphthyridinyl)、1, 6-ナフチリジノニル (naphthyridinonyl)、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル (phenothiazinyl)、フェノキサジニル (phenoxazinyl)、フタラジニル、プテリジニル (pteridinyl)、プリニル (purinyl)、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル、ピリジニル、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 5-c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] ピリジニル、チオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書に別段の定めのない限り、ヘテロアリールは、本明細書に記載の置換基など1つ以上の置換基により任意選択で置換される。

【0109】

「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを表すものであり、環を形成する原子（骨格原子）はそれぞれ炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、飽和されるか、部分的に不飽和である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、芳香族環に縮合される（その場合、シクロアルキルは非芳香族環炭素原子を介して結合する）。シクロアルキル基は、環原子が3～10個の基を含む。代表的なシクロアルキルとして、3～10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または3～5個の炭素原子を有するシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。単環式シクロアルキルラジカルとして、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。多環式ラジカルとして、例えば、アダマンチル、1, 2-ジヒドロナフタレニル、1, 4-ジヒドロナフタレニル、テトライニル (tetra inyl)、デカリニル、3, 4-ジヒドロナフタレニル-1 (2H)-オン、スピロ [2. 2] ペンチル、ノルボルニル、ビスイクル [1. 1. 1] ペンチルが挙げられる。本明細書中で特に別

段の定めのない限り、シクロアルキル基は任意選択で置換されてよい。

【0110】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を表す。本明細書中で特に別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式または二環式の環系であってよく、縮合環系（アリール環またはヘテロアリール環と縮合したときに、ヘテロシクロアルキルは、非芳香族環原子を介して結合される）または架橋環系を含む場合がある。ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子、炭素原子、または硫黄原子は、任意選択で酸化されてよい。窒素原子は、任意選択で四級化されてよい。ヘテロシクロアルキルは、部分的または完全に飽和されてよい。ヘテロシクロアルキルラジカルの例として、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ヘテロシクロアルキルという用語は、単糖類、二糖類、オリゴ糖類を含むがこれらに限定されない炭水化物のすべての環形も含む。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは、環に2～12個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子数は、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子数を表すとき、ヘテロシクロアルキルを構築する原子（ヘテロ原子を含む）（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。本明細書中で特に別段の定めが無い限り、ヘテロシクロアルキル基は任意選択で置換されてよい。

【0111】

用語「置換された」は、構造の1つ以上の炭素原子またはヘテロ原子上で水素を置き換える置換基を有する部分を表す。「置換」または「～で置換された」は、かかる置換が、置換された原子および置換基の許容原子価に従い、安定した化合物、例えば再編成、環化、脱離などにより形質転換を自発的に受けない化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが、理解される。本明細書で使用する時、「置換された」という用語は、有機化合物の許容可能な置換基すべてを含むことが企図される。広範な態様では、許容可能な置換基として、有機化合物の非環式および環式置換基、分枝および未分枝置換基、炭環式および複素環式置換基、芳香族および非芳香族置換基が挙げられる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上のび同じまたは異なるものであってよい。本開示の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす水素置換基および／または本明細書に記載の有機化合物の許容可能な置換基を有してよい。置換基は、本明細書に記載のあらゆる置換基、例えば、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、炭素環、複素環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、芳香部分、複素芳香部分を含む場合がある。

【0112】

適切な場合、置換基自体が置換可能であることが当業者により理解されるであろう。「非置換」として具体的に明示されない限り、本明細書中の化学部分への言及は、置換された変異体を含むと理解される。例えば、「ヘテロアリール」の基または部分への言及は、置換変異体と非置換変異体の両方を暗示的に含む。

【0113】

置換基は、左から右に書かれるそれら従来の化学式によって明記される場合、構造を右から左に書くことによって生じるであろう化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ は $-\text{OCH}_2-$ と等価である。

【0114】

「任意選択の」または「任意選択で」は、後に記載された事象または状況が生じる場合も生じない場合もあること、ならびに、本記載がその事象または状況が生じた際の例と生じない際の例を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換したアリール」は、アリール基が置換される場合も置換されない場合もあること、ならびに、その記載が、置換されたアリール基と置換を有していないアリール基の両方を含むことを意味する。

10

【0115】

本開示の化合物はまた、それら化合物、および同じ種類の活性を有する先の化合物の薬学的に許容可能な塩および活性代謝物の結晶形態ならびに非晶質形態、例えば、化合物の多形体、疑似多形体、溶媒和物、水和物、不溶媒和多形体（無水物を含む）、高次構造多形体、非晶質の形態のほか、それらの混合物を含む。

【0116】

本明細書に記載の化合物は、その天然の同位体存在度を呈する場合があり、あるいは、原子の1つ以上は、同じ原子数を有するが自然に優勢的に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特定の同位元素で人為的に富化される場合もある。本開示の化合物の同位体変形はすべて、放射性であろうとなかろうと、本開示の範囲内に包含される。例えば、水素は、 ^1H （プロチウム）、 ^2H （重水素）、および ^3H （トリチウム）で表される3つの自然発生の同位元素を有する。プロチウムは、自然で最も豊富な水素同位元素である。重水素化における富化により、*in vivo*半減期および／または曝露の増加などの治療上の利点が見られる場合もあれば、薬物の排泄と代謝の *in vivo* 経路を調べるのに有用な化合物が見られる場合もある。同位体的に富化された化合物は、当業者に周知の従来技術によって調製されてよい。

20

【0117】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間に配置されるという点でのみ相違する異性体である。「エナンチオマー」は、互いに重ね合うことのできない鏡像である一対の立体異性体である。一対のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。「(±)」という用語は、適切な場合にラセミ混合物を示すために使用される。「ジアステレオ異性体」または「ジアステレオマー」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが互いに鏡像関係にない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従い特定される。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各不斉炭素の立体化学は、RまたはSにより特定可能である。絶対配置が把握されていない分解された化合物は、ナトリウムD線の波長にて平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて(+)または(-)と示すことができる。本明細書に記載のある化合物は、1つ以上の不斉中心を含有しているため、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性形態を生じさせることができ、それらの不斉中心は、絶対立体化学の観点から(R) -または(S) -として定義することができる。本化学物質、医薬組成物、および方法は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態、ジアステレオマーの混合物、中間体混合物を含む、先のような生じ得る立体異性体すべてを含むことが意図される。光学的に活性な(R) 異性体および(S) 異性体は、キラルシントムもしくはキラル試薬を使用して調製可能であり、または従来技術を使用して分解可能である。化合物の光学活性は、キラルクロマトグラフィーおよび旋光分析を含むがこれらに限定されないあらゆる適切な方法により解析可能であり、他の異性体に対する1つの立体異性体の優位度を判定することができる。

30

40

【0118】

炭素炭素二重結合または炭素窒素二重結合を有する化学実体は、Z-形態またはE-形態（あるいはシス-形態またはトランス-形態）で存在する場合がある。さらに、一部の

50

化学実体は、様々な互変異性形態で存在する場合もある。別段の定めのない限り、本明細書に記載の化学実体は、Z-形態、E-形態、および互変異性形態をすべて同様に含むことが意図される。

【0119】

本明細書に記載の化学実体および中間体に対する単離と精製は、望ましい場合、あらゆる適切な分離または精製手順、例えば濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、厚層クロマトグラフィー、またはこれら手順の組合せなどにより達成可能である。適切な分離と単離の手順の具体例は、以下の実施例を参照して提供することができる。しかし、その他同等の分離または単離手順も使用可能である。

【0120】

立体化学が特定されないとき、本明細書に記載のある小分子としては、可能な場合に、慣例的な実験により当業者によって実施可能となる程度にまで、エナンチオマーやジアステレオマー、エナンチオマーの混合物といった小分子の異性体（ラセミ体、ジアステレオマーの混合物、およびそれらの他の混合物を含む）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。そのような状況では、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマー、すなわち光学的に活性な形態は、不斉合成により、またはラセミ体もしくはジアステレオマーの混合物の分解により得ることができる。ラセミ体もしくはジアステレオマーの混合物の分解は、可能な場合、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを用いた分割剤の存在下での結晶化、すなわちクロマトグラフィーなどの従来の方法により達成可能である。さらに、2個のうち1個において富化された2個のエナンチオマーからなる混合物は、再結晶および／またはトリチュレーションにより主要なエナンチオマーのさらに光学的に豊富な形態を提供するべく精製することができる。加えて、かかる特定の小分子は、炭素炭素二重結合または炭素窒素二重結合を伴う特定の小分子のZ-形態およびE-形態（あるいはシス-形態およびトランス-形態）を含む。本明細書に記載のある小分子が様々な互変異性形態で存在する場合、「ある小分子」という用語は、ある小分子の互変異性形態すべてを含むように意図される。

【0121】

「塩」または「薬学的に許容可能な塩」という用語は、当該技術分野で周知の様々な有機カウンターイオンおよび無機カウンターイオンに由来する塩を表す。薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸と有機酸で形成することができる。塩が由来し得る無機酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩が由来し得る有機酸として、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機塩基と有機塩基で形成することができる。塩が由来し得る無機塩基として、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられる。塩が由来し得る有機塩基として、例えば、一級アミン、二級アミン、三級アミン、自然発生の置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換レジンなどを含む置換アミン、具体的には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩から選択される。

【0122】

「薬学的に許容可能な賦形剤」または「薬学的に許容可能な担体」という句は、本明細書で使用する時、液体もしくは固形充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分に適合可能であるとともに患者に有害でないという意味で「許容可能」である必要がある。薬学的に許容可能な担体として機能可能な材料の一部の例として、（1）ラクトース、グルコース、スクロースなどの糖、（2）トウモロコシデンプンやジャガイモデンプン

10

20

30

40

50

ブンなどのデンプン、(3)カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、(4)トラガント粉末、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)ココアバターや座剤用ワックスなどの賦形剤、(9)落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、ダイズ油などの油、(10)プロピレングリコールなどのグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコールなどのポリオール、(12)オレイン酸エチルやラウリン酸エチルなどのエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝化剤、(15)アルギン酸、(16)発熱物質を含まない水、(17)等張生理食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝液、ならびに(21)医薬製剤に利用される他の非毒性の適合性物質が挙げられる。

10

【0123】

「有効量」または「治療上有効量」という用語は、以下に定義されるように、疾患の処置を含むがこれに限定されない意図した用途を達成するのに十分な、本明細書に記載の化合物の量を表す。治療上有効量は、意図した処置用途(in vivo)、または処置されている対象および疾患の状態、例えば、対象の体重と年齢、疾患状態の重症度、投与の方法などに応じて変動する場合があります、これらは当業者により容易に判定可能である。この用語はまた、標的細胞中の特定の反応、例えば血小板付着および／または細胞移動の低減を誘導し得る投与にも適用される。特定の投与は、選択される特定の化合物、その後続く投与レジメン、特定の化合物が他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、化合物が投与される組織、および化合物が運ばれる物理的な送達系に応じて変動する場合があります。

20

【0124】

本明細書で使用する時、「処置」または「処置すること」は、治療利益および／または予防利益を含むがこれらに限定されない、疾患、障害、または健康状態に対する有益または所望の結果を得るための手法を表す。治療利益は、例えば、処置されている根本的な障害の根絶または寛解を含む場合がある。さらに治療利益は、例えば、対象が根本的な障害による影響を依然として受ける可能性があることにもかかわらず、対象に改善が観察されるような、根本的な障害に関連した生理学的症状のうち1つ以上の根絶または改善を含む場合がある。ある実施形態では、予防利益では、組成物は、特定の疾患が診断されなかったとしても、この疾患を進行する危険のある対象に、または疾患における1つ以上の生理学的症状を報告する対象に投与される。

30

【0125】

「治療効果」という用語は、本明細書で使用する時、上記のような治療利益および／または予防利益を包含する。予防効果として、疾患もしくは疾病の発症を遅らせるか排除すること、疾患もしくは疾病の症状の出現を遅らせるか排除すること、疾患もしくは疾病の進行を遅らせるか、停止させるか、または逆転させること、あるいはそれらのあらゆる組合せが挙げられる。

【0126】

「同時投与」、「～と組み合わせて投与される」という用語、およびそれらの文法上の同等物は、本明細書で使用する時、2つの薬剤および／またはそれらの代謝産物が同時に対象に存在するように、ヒトを含む動物に対する2以上の薬剤の投与を包含する。同時投与は、別個の組成物における同時投与、別個の組成物における異なる時間での投与、または2つの薬剤が存在する組成物における投与を含む。

40

【0127】

「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は、交換可能に使用されるものであり、標的タンパク質または酵素の生物学的機能(例えば活性、発現、結合、タンパク質間相互作用)の阻害能を有する化合物を表す。したがって、「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は、標的タンパク質の生物学的な役割の観点から定義される。本明細書中の好ましいアンタゴニストは、特異的に標的と相互作用する(例えば、結合する)一方で

50

、標的タンパク質が一員となるシグナル伝達経路における他の員との相互作用により標的タンパク質の生物活性を阻害する化合物も、この定義内で特異的に含まれる。アンタゴニストにより阻害される好ましい生物活性は、腫瘍の発達、増殖、または拡散に関連付けられる。

【0128】

本明細書でタンパク質が言及される場合は常に、1つのタンパク質が様々な名称により表される場合があることを理解されたい。例えば、「15-PGDH」、「PGDH」、および「hPGDH」はすべて、同じタンパク質、すなわち15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼを表す。

【0129】

15-PGDHを阻害する方法

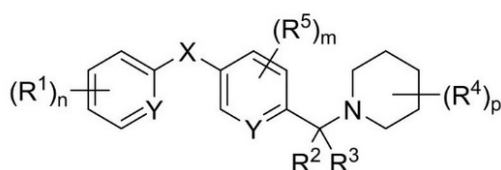
本明細書には、15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（15-PGDH）を阻害する方法が提供される。

【0130】

本明細書中の一態様では、阻害を必要とする対象の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（15-PGDH）を阻害する方法であって、式I：

【0131】

【化42】



式I

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を治療上有効量で対象に投与する工程を含み、式中、

Xは、 $-OCH_2-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NMe-$ 、 $-NMeC(O)-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ から選択され、

Yは、それぞれ独立してNおよび R^{11} から選択され、

各 R^1 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ であり、または

R^2 と R^3 は、一体となってオキソもしくはチオを形成し、

各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^{11} は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

n は、0、1、2、3、4、または5であり、

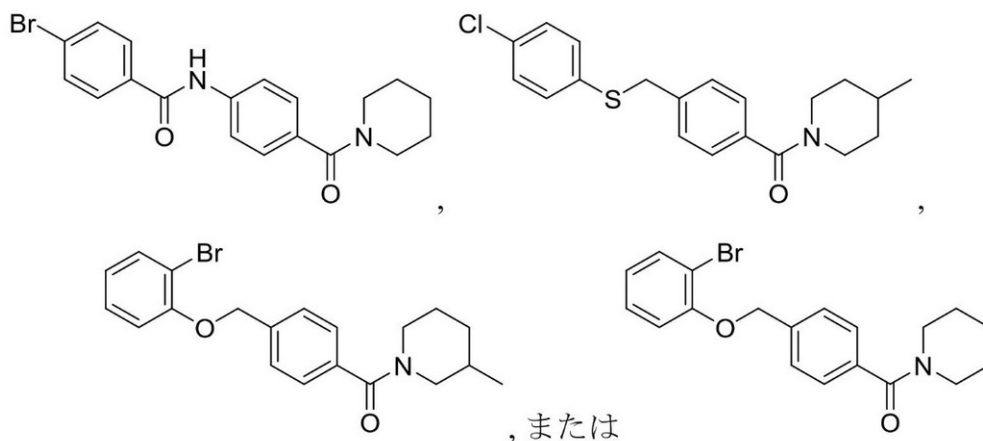
m は、0、1、2、3、または4であり、ならびに

p は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、

但し、式Iの化合物が、

【0132】

【化43】



ではないことを前提とする、方法が提供される。

【0133】

いくつかの実施形態では、 X は、 $-OCH_2-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NMe-$ 、 $-NMeC(O)-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、および $-SO_2CH_2-$ から選択される。いくつかの実施形態では、 X は $-OCH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-C(O)NH-$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-NHC(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-C(O)NMe-$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-NMeC(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-SCH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-S(O)CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 X は $-SO_2CH_2-$ である。

【0134】

いくつかの実施形態では、各 Y は、独立してNおよび CR^{11} から選択される。いくつかの実施形態では、各 Y はNである。いくつかの実施形態では、各 Y は CR^{11} である。いくつかの実施形態では、一方の Y がNであり、他方の Y が CR^{11} である。

【0135】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、および $-C(O)OR^8$ から選択される。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 は、一体となってチオを形成する。

【0137】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、および $-C(O)OR^8$ から選択される。

20

30

【0138】

いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、および $-C(O)OR^8$ から選択される。

40

【0139】

50

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0140】

いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0141】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキルから選択される。

【0142】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0143】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、および $-C(O)OR^8$ から選択される。

【0144】

いくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、3、4、または5である。いくつかの実施形態では、 n は0である。いくつかの実施形態では、 n は1である。いくつかの実施形態では、 n は2である。いくつかの実施形態では、 n は3である。いくつかの実施形態では、 n は4である。いくつかの実施形態では、 n は5である。

【0145】

いくつかの実施形態では、 m は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 m は0である。いくつかの実施形態では、 m は1である。いくつかの実施形態で

は、 m は2である。いくつかの実施形態では、 m は3である。いくつかの実施形態では、 m は4である。

【0146】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。いくつかの実施形態では、 p は0である。いくつかの実施形態では、 p は1である。いくつかの実施形態では、 p は2である。いくつかの実施形態では、 p は3である。いくつかの実施形態では、 p は4である。いくつかの実施形態では、 p は5である。いくつかの実施形態では、 p は6である。いくつかの実施形態では、 p は7である。いくつかの実施形態では、 p は8である。いくつかの実施形態では、 p は9である。いくつかの実施形態では、 p は10である。

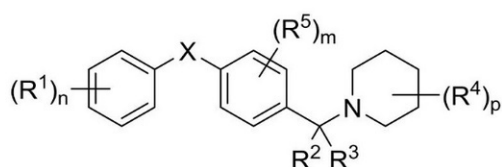
10

【0147】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式I a：

【0148】

【化44】



式 I a

20

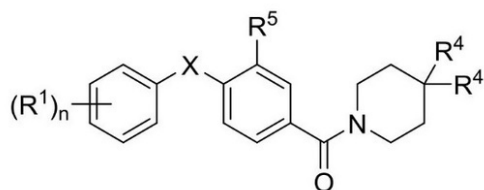
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0149】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式I b：

【0150】

【化45】



式 I b

30

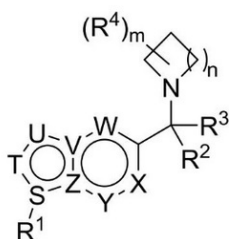
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0151】

本明細書中の別の態様では、阻害を必要とする対象の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（15-PGDH）を阻害する方法であって、式II：

【0152】

【化46】



式 II

40

50

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を治療上有効量で対象に投与する工程を含み、式中、

T、U、W、X、およびYは、独立してNおよびC R⁵から選択され、

S、V、およびZは、独立してNおよびCから選択され、

R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換され、

R²はHであり、R³は-CF₃であり、または

R²とR³は、一体となってオキソもしくはチオを形成し、

各R⁴は、独立してハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

2つのR⁴は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることでC₃₋₁₀シクロアルキルを形成し、残りすべてのR⁴は、独立してハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、

各R⁵は、独立してH、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、

R⁶とR⁷は、それぞれ出現する際に独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₃₋₁₀シクロアルキルから選択され、

各R⁸は、独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、

各R⁹は、独立してC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、

各R¹⁰は、独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₃₋₁₀シクロアルキルから選択され、および

nは、1、2、3、または4であり、ならびに

mは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、

但し、式IIの化合物が、

[0153]

10

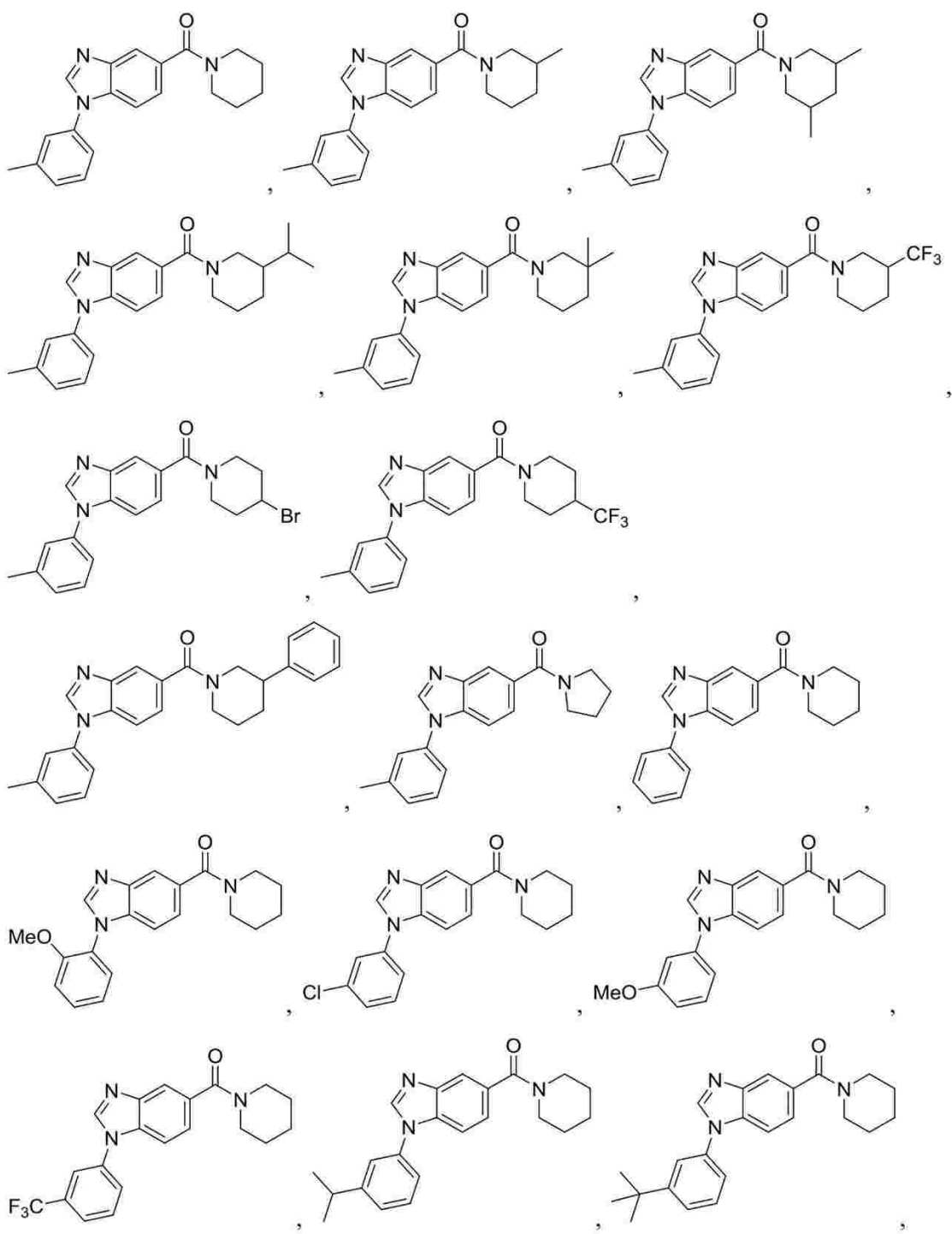
20

30

40

50

【化 4 7】



10

20

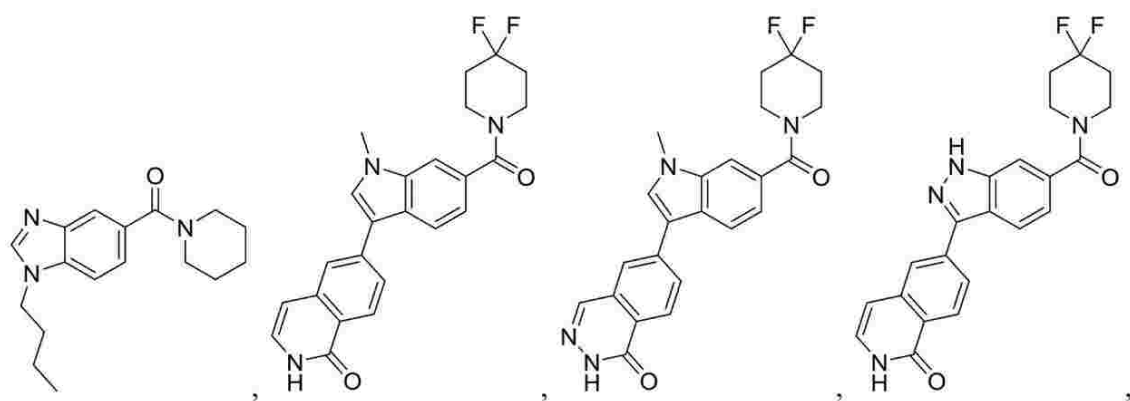
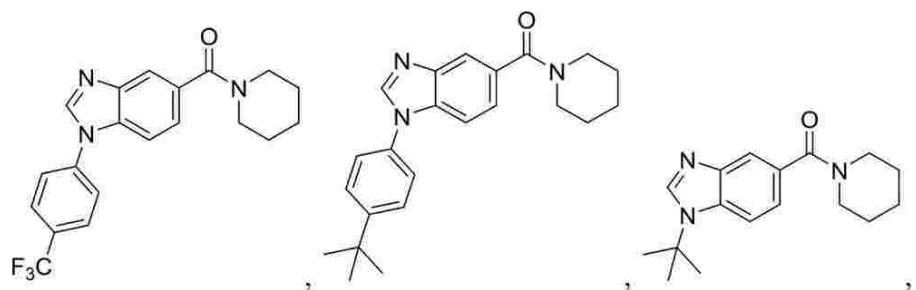
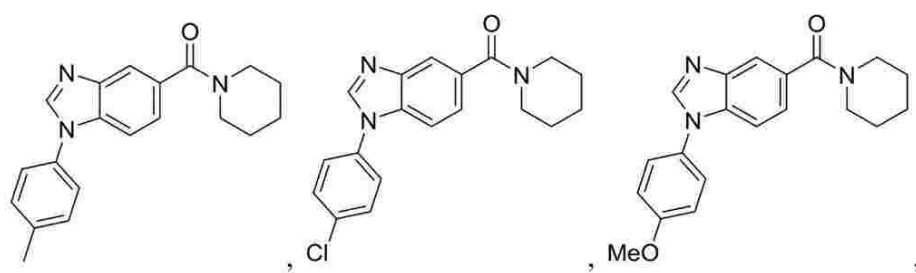
30

40

【 0 1 5 4】

50

【化 4 8】



【 0 1 5 5】

10

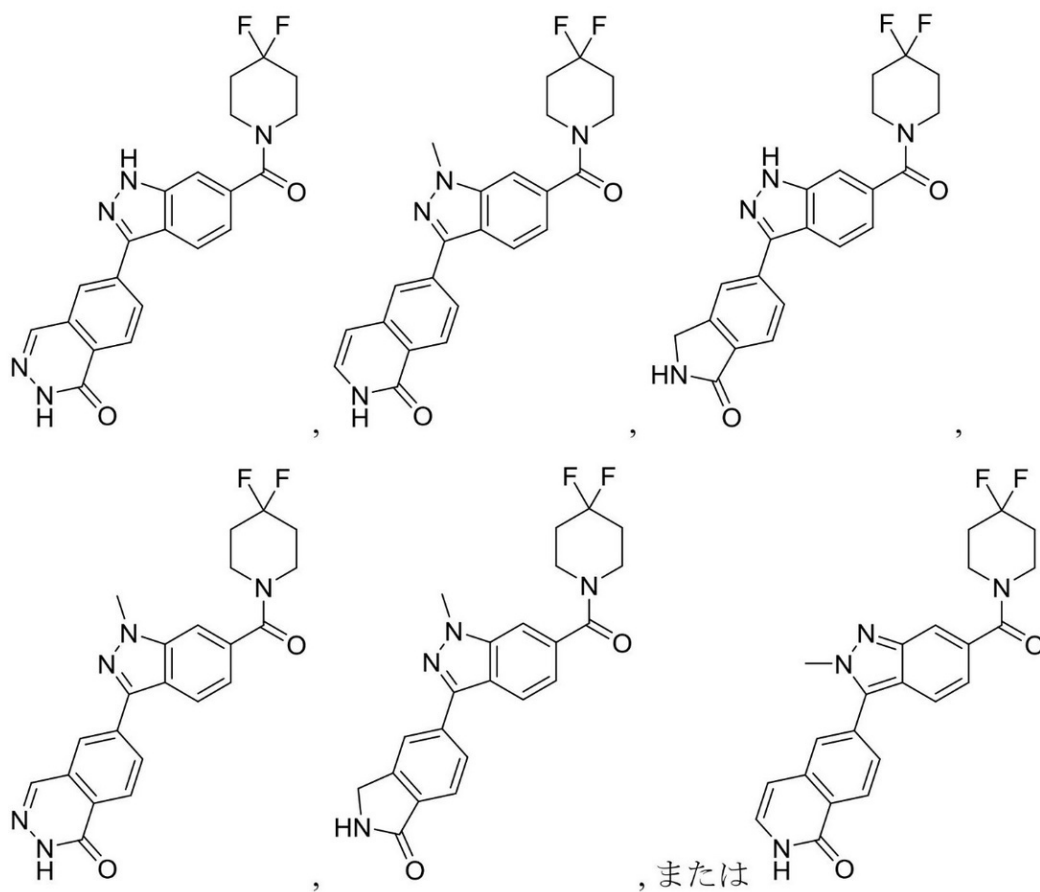
20

30

40

50

【化 4 9】



ではないことを前提とする、方法が提供される。

【0156】

いくつかの実施形態では、T、U、W、X、およびYは、独立してNおよびCR⁵から選択される。いくつかの実施形態では、T、U、W、X、およびYのうち少なくとも1つはNであり、残りはCR⁵である。いくつかの実施形態では、T、U、W、X、およびYのうち少なくとも2つはNであり、残りはCR⁵である。いくつかの実施形態では、T、U、W、X、およびYのうち少なくとも3つはNであり、残りはCR⁵である。いくつかの実施形態では、T、U、W、X、およびYのうち少なくとも4つはNであり、残りはCR⁵である。いくつかの実施形態では、T、U、W、X、およびYは、Nである。

【0157】

いくつかの実施形態では、S、V、およびZは、独立してNおよびCから選択される。いくつかの実施形態では、S、V、およびZのうち少なくとも1つはNであり、残りはCである。いくつかの実施形態では、S、V、およびZのうち少なくとも2つはNであり、残りはCである。いくつかの実施形態では、S、V、およびZは、Nである。いくつかの実施形態では、S、V、およびZは、Cである。

【0158】

いくつかの実施形態では、R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁

-6アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、R¹は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、R¹は、C₆₋₁₀アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、R¹は、C₆₋₁₀アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、および-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、R¹は、C₆₋₁₀アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、および-C(O)NR⁶R⁷から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される。

【0159】

いくつかの実施形態では、R²はHであり、R³は-CF₃である。いくつかの実施形態では、R²とR³は、一体となってオキソを形成する。いくつかの実施形態では、R²とR³は、一体となってチオを形成する。

【0160】

いくつかの実施形態では、各R⁴は、独立してハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各R⁴は、独立してハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各R⁴は、独立してハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)NR⁶R⁷、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁶R⁷、-NR¹⁰C(O)R⁸、-NR¹⁰C(O)NR⁶R⁷、-NR¹⁰SO₂R⁸、および-NR¹⁰SO₂NR⁶R⁷から選択される。いくつかの実施形態では、各R⁴は、独立してハロ、-NR⁶R⁷、-OR⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、および-C(O)NR⁶R⁷から選択される。いくつかの実施形態では、各R⁴はフルオロである。

【0161】

いくつかの実施形態では、2つのR⁴は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる

介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキル選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロから選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 はフルオロである。

【0162】

いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してH、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してH、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してH、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してH、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立してHおよびハロから選択される。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0164】

いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立して H および C_{1-6} アルキルから選択される。

【0165】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキルから選択される。

【0166】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して H、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して H および C_{1-6} アルキルから選択される。

【0167】

いくつかの実施形態では、 n は、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、 n は 2 である。いくつかの実施形態では、 n は 3 である。いくつかの実施形態では、 n は 4 である。

【0168】

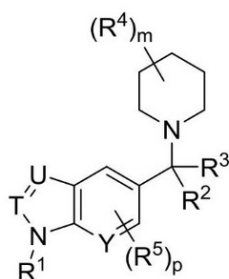
いくつかの実施形態では、 m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である。いくつかの実施形態では、 m は 0 である。いくつかの実施形態では、 m は 1 である。いくつかの実施形態では、 m は 2 である。いくつかの実施形態では、 m は 3 である。いくつかの実施形態では、 m は 4 である。いくつかの実施形態では、 m は 5 である。いくつかの実施形態では、 m は 6 である。いくつかの実施形態では、 m は 7 である。いくつかの実施形態では、 m は 8 である。いくつかの実施形態では、 m は 9 である。いくつかの実施形態では、 m は 10 である。

【0169】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 IIa：

【0170】

【化50】



式 IIa

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、または 2 である。

【0171】

いくつかの実施形態では、 p は 0、1、または 2 である。いくつかの実施形態では、 p

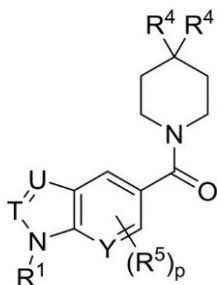
は0である。いくつかの実施形態では、pは1である。いくつかの実施形態では、pは2である。

【0172】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式IIb：

【0173】

【化51】



式IIb

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、pは0、1、または2である。

【0174】

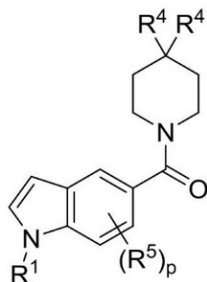
いくつかの実施形態では、pは0、1、または2である。いくつかの実施形態では、pは0である。いくつかの実施形態では、pは1である。いくつかの実施形態では、pは2である。

【0175】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式IIc：

【0176】

【化52】



式IIc

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、pは0、1、2、3、4、または5である。

【0177】

いくつかの実施形態では、pは、0、1、2、3、4、または5である。いくつかの実施形態では、pは0である。いくつかの実施形態では、pは1である。いくつかの実施形態では、pは2である。いくつかの実施形態では、pは3である。いくつかの実施形態では、pは4である。いくつかの実施形態では、pは5である。

【0178】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式II d：

【0179】

10

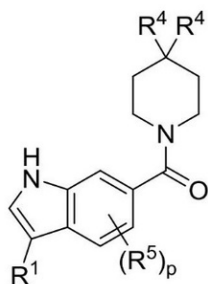
20

30

40

50

【化 5 3】



式 IIId

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

【0180】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 4 である。

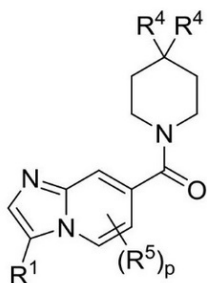
【0181】

20

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 II e :

【0182】

【化 5 4】



式 IIe

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

【0183】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 4 である。

40

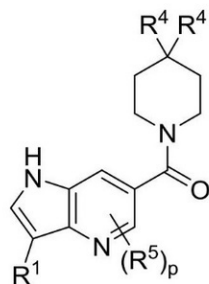
【0184】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 II f :

【0185】

50

【化 5 5】



式 II f

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、または 3 である。

【0186】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。

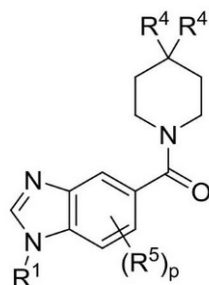
【0187】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 II g :

20

【0188】

【化 5 6】



式 II g

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

【0189】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 4 である。

40

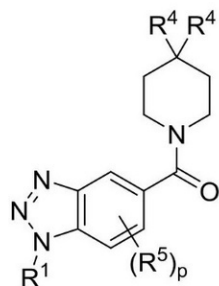
【0190】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 II h :

【0191】

50

【化 5 7】



式 IIIh

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、または 3 である。

【0192】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。

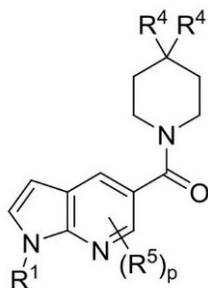
【0193】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 III i :

20

【0194】

【化 5 8】



式 IIIi

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

【0195】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 4 である。

40

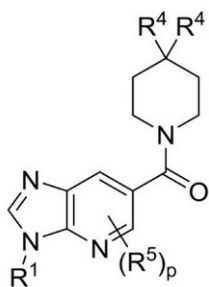
【0196】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 III j :

【0197】

50

【化 5 9】



式 IIj

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、または 3 である。

【0198】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。

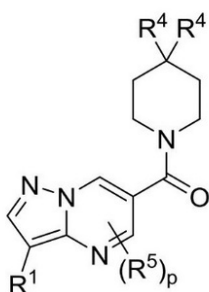
【0199】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 IIn :

20

【0200】

【化 6 0】



式 IIn

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、または 3 である。

【0201】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。

【0202】

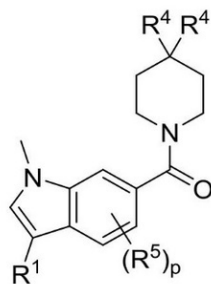
いくつかの実施形態では、上記化合物は、式 IIp :

40

【0203】

50

【化 6 1】



式 IIp

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 p は 0、1、2、3、または 4 である。

【0204】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 p は 0 である。いくつかの実施形態では、 p は 1 である。いくつかの実施形態では、 p は 2 である。いくつかの実施形態では、 p は 3 である。いくつかの実施形態では、 p は 4 である。

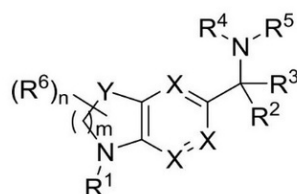
【0205】

20

本明細書中の別の態様では、阻害を必要とする対象の 15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ (15-PGDH) を阻害する方法であって、式 IIII :

【0206】

【化 6 2】



式 III

30

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を治療上有効量で対象に投与する工程を含み、式中、

各 X は、独立して N および CR^7 から選択され、

Y は、 O 、 S 、 SO_2 、および $C(R^8)_2$ から選択され、

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5~10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9$ 、 R^{10} 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5~10 員ヘテロアリールから独立して選択される 1~3 個の置換基により任意選択で置換され、

40

R^2 は H であり、 R^3 は $-CF_3$ であり、または

R^2 と R^3 は、一体となってオキソもしくはチオを形成し、

R^4 と R^5 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、

50

ハロアルキル、およびシクロアルキルは、それぞれ独立して、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立に選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、あるいは

R^4 と R^5 は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される3～10員ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

同じ炭素原子に結合される2つの R^6 は、一体となることで、オキソ、チオ、または C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^7 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^8 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

2つの R^8 は、一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立に選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される C_{3-10} シクロアルキルを形成することができ、

R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアル

キル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{13} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

mは、1または2であり、ならびに

nは0、1、2、3、または4である、方法が提供される。

【0207】

いくつかの実施形態では、各Xは、独立してNおよび CR^7 から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのXはNであり、残りは CR^7 である。いくつかの実施形態では、少なくとも2つのXはNであり、残りは CR^7 である。いくつかの実施形態では、各XはNである。いくつかの実施形態では、各Xは CR^7 である。

【0208】

いくつかの実施形態では、Yは、O、S、 SO_2 、および $C(R^8)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、YはOである。いくつかの実施形態では、YはSである。いくつかの実施形態では、Yは SO_2 である。いくつかの実施形態において、Yは $C(R^8)_2$ である。

【0209】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置

10

20

30

40

50

換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。

【0210】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 は、一体となってチオを形成する。

【0211】

いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルは、それぞれ独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立に選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、各シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから独立に選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、各シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、各シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、各シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。

【0212】

いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C$

(O) NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C
(O) R¹¹、-NR¹³C (O) NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される3~10員ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R⁴とR⁵は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される3~10員ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R⁴とR⁵は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、および-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される3~10員ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、R⁴とR⁵は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、および-C(O)NR⁹R¹⁰から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される3~10員ヘテロシクロアルキルを形成する。

[0213]

いくつかの実施形態では、各R⁶は、独立してハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各R⁶は、独立してハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各R⁶は、独立してハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、および-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰から選択される。いくつかの実施形態では、各R⁶は、独立してハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、および-C(O)NR⁹R¹⁰から選択される。

[0214]

いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合される2つのR⁶は、一体となることで、オキソ、チオ、またはC₃₋₁₀シクロアルキルを形成し、残りすべてのR⁶は、独立してハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合される2つのR⁶は、一体となることで、オキソ、チオ、またはC₃₋₁₀シクロアルキルを形成し、残りすべてのR⁶は、独立してハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹

、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合される2つの R^6 は、一体となることで、オキソ、チオ、または C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合される2つの R^6 は、一体となることで、オキソ、チオ、または C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から選択される。

[0215]

いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から選択される。

[0216]

いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から選択される。

[0217]

いくつかの実施形態では、2つの R^8 は、一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される C_{3-10} シクロアルキルを形成することができる。いくつかの実施形態では、2つの R^8 は、一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される C_{3-10} シクロアルキルを形成することができる。いくつかの実施形態では、2つの R^8 は、一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される C_{3-10} シクロアルキルを形成することができる。いくつかの実施形態では、2つの R^8 は、一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される C_{3-10} シクロアルキルを形成することができる。

【0218】

いくつかの実施形態では、 R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0219】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0220】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキルから選択される。

【0221】

いくつかの実施形態では、各 R^{13} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{13} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{13} は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0222】

いくつかの実施形態では、mは、1または2である。いくつかの実施形態では、mは1である。いくつかの実施形態では、mは2である。

【0223】

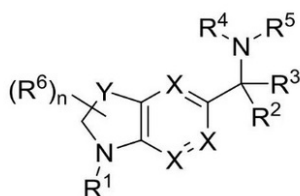
いくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 n は0である。いくつかの実施形態では、 n は1である。いくつかの実施形態では、 n は2である。いくつかの実施形態では、 n は3である。いくつかの実施形態では、 n は4である。

【0224】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式IIIa：

【0225】

【化63】



式 IIIa

10

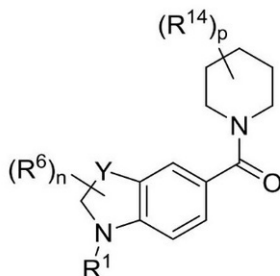
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0226】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式IIIb：

【0227】

【化64】



式 IIIb

20

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、

各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、ならびに

p は0、1、2、または3である

40

【0228】

いくつかの実施形態では、各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。

50

$O_2NR^9R^{10}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、および C_1-6 ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 はハロである。いくつかの実施形態では、各 R^4 はフルオロである。

【0229】

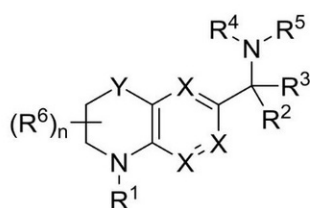
いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 p は0である。いくつかの実施形態では、 p は1である。いくつかの実施形態では、 p は2である。いくつかの実施形態では、 p は3である。

【0230】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式IIIc：

【0231】

【化65】



式 IIIc

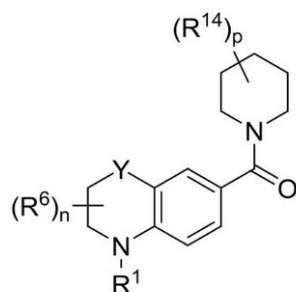
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0232】

いくつかの実施形態では、上記化合物は、式III d：

【0233】

【化66】



式 III d

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、

各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-10 シクロアルキル、 C_6-10 アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、ならびに

p は0、1、2、または3である

【0234】

いくつかの実施形態では、各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{14} は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{14} は独立してハロである。いくつかの実施形態では、各 R^{14} は独立してフルオロである。

【0235】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 p は0である。いくつかの実施形態では、 p は1である。いくつかの実施形態では、 p は2である。いくつかの実施形態では、 p は3である。

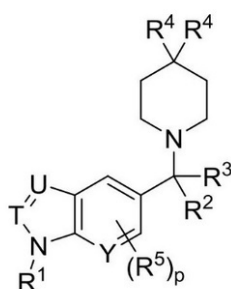
【0236】

化合物

本明細書中の一態様では、式 II k :

【0237】

【化67】



式 IIk

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

T、U、およびNは、独立してNおよび CR^6 から選択されるが、UがNであるとき、TとYのうち少なくとも1つはNであることを前提とし、

R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキルまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、

R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ であり、あるいは

R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成し、

各 R^4 は、独立してHおよびハロから選択され、

R^5 は、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、

R^6 は、H、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、

10

R^7 と R^8 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、

各 R^9 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、

20

各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ならびに

pは、0、1、または2である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0238】

いくつかの実施形態では、T、U、およびNは、独立してNおよび CR^6 から選択されるが、UがNであるとき、TとYのうち少なくとも1つはNであることを前提とする。いくつかの実施形態では、T、U、およびYのうち1つはNであり、残りは CR^6 である。いくつかの実施形態では、T、U、およびYのうち2つはNであり、残りは CR^6 である。いくつかの実施形態では、T、U、およびYのうち1つは CR^6 であり、残りはNである。いくつかの実施形態では、T、U、およびYのうち2つは CR^6 であり、残りはNである。いくつかの実施形態では、T、U、およびYは、Nである。いくつかの実施形態では、T、U、およびYは、 CR^6 である。

30

【0239】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、および $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選

40

50

択され、ここで、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、および $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリーールおよび5～10員ヘテロアリーールから選択され、ここで、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、および $-C(O)NR^7R^8$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。

【0240】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成する。

【0241】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してHおよびハロから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してHおよびフルオロから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、各 R^4 はフルオロである。いくつかの実施形態では、1つの R^4 はHであり、1つの R^4 はフルオロである。

【0242】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、および5～10員ヘテロアリーールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、および $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、および $-C(O)NR^7R^8$ から選択される。

【0243】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、および5～10員ヘテロアリーールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}C(O)R^9$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^{11}SO_2R^9$ 、および $-NR^{11}SO_2NR^7R^8$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、ハロ、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、および $-C(O)NR^7R^8$ から選択される。

【0244】

いくつかの実施形態では、 R^7 と R^8 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 と R^8 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 と R^8 は、それぞれ出現する際に独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0245】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

10

【0246】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して C_{1-6} アルキルから選択される。

20

【0247】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0248】

いくつかの実施形態では、 p は0、1、または2である。いくつかの実施形態では、 p は0である。いくつかの実施形態では、 p は1である。いくつかの実施形態では、 p は2である。

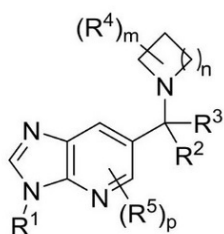
【0249】

本明細書中の別の態様では、式IIIm：

30

【0250】

【化68】



式IIIm

40

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、

50

R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ であり、あるいは

R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成し、

各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

n は、1、2、3、または4であり、

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、ならびに

p は0、1、2、または3である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0251】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択さ

【 0 2 5 2 】

10

20

30

40

50

7、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される。

【0255】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される。

【0256】

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0257】

いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0258】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキルから選択される。

【0259】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0260】

いくつかの実施形態では、 n は、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 n は1である。いくつかの実施形態では、 n は2である。いくつかの実施形態では、 n は3である。いくつかの実施形態では、 n は4である。

【0261】

いくつかの実施形態では、 m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。いくつかの実施形態では、 m は0である。いくつかの実施形態では、 m は1で

ある。いくつかの実施形態では、 m は2である。いくつかの実施形態では、 m は3である。いくつかの実施形態では、 m は4である。いくつかの実施形態では、 m は5である。いくつかの実施形態では、 m は6である。いくつかの実施形態では、 m は7である。いくつかの実施形態では、 m は8である。いくつかの実施形態では、 m は9である。いくつかの実施形態では、 m は10である。

【0262】

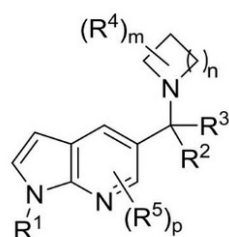
いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 p は0である。いくつかの実施形態では、 p は1である。いくつかの実施形態では、 p は2である。いくつかの実施形態では、 p は3である。

【0263】

本明細書中の別の態様では、式IIq：

【0264】

【化69】



式IIq

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、

R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ であり、あるいは

R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成し、

各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリー

ルから選択され、

R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、

nは、1、2、3、または4であり、

mは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり、ならびに

pは0、1、2、または3である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0265】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。

【0266】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成する。

【0267】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$

、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立してハロから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^4 はフルオロである。

【0268】

いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^4 は、それらが結合される炭素原子およびあらゆる介在原子と一体となることで C_{3-10} シクロアルキルを形成し、残りすべての R^4 は、独立してハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される。

【0269】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}C(O)R^8$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^{10}SO_2R^8$ 、および $-NR^{10}SO_2NR^6R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロ、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、および $-C(O)NR^6R^7$ から選択される。

【0270】

いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} ア

ルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 と R^7 は、それぞれ出現する際に独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0271】

いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^8 は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

10

【0272】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して C_{1-6} アルキルから選択される。

【0273】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

20

【0274】

いくつかの実施形態では、 n は、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 n は1である。いくつかの実施形態では、 n は2である。いくつかの実施形態では、 n は3である。いくつかの実施形態では、 n は4である。

【0275】

いくつかの実施形態では、 m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。いくつかの実施形態では、 m は0である。いくつかの実施形態では、 m は1である。いくつかの実施形態では、 m は2である。いくつかの実施形態では、 m は3である。いくつかの実施形態では、 m は4である。いくつかの実施形態では、 m は5である。いくつかの実施形態では、 m は6である。いくつかの実施形態では、 m は7である。いくつかの実施形態では、 m は8である。いくつかの実施形態では、 m は9である。いくつかの実施形態では、 m は10である。

30

【0276】

いくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 p は0である。いくつかの実施形態では、 p は1である。いくつかの実施形態では、 p は2である。いくつかの実施形態では、 p は3である。

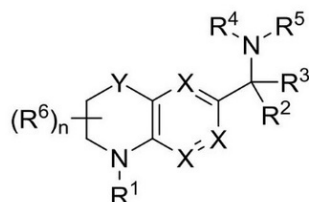
【0277】

本明細書中の別の態様では、式IIIIc：

【0278】

40

【化 70】



式 IIIc

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

各Xは、独立してNおよびC R⁷から選択され、

Yは、O、S、SO₂、およびC(R⁸)₂から選択され、

R¹は、C₆₋₁₀アリールおよび5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換され、

R²はHであり、R³は-CF₃であり、あるいは

R²とR³は、一体となってオキソを形成し、

R⁴とR⁵は、独立してC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₃₋₆シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルはそれぞれ独立して、ハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから独立に選択される1~3個の置換基により任意選択で置換され、あるいは

R⁴とR⁵は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される3~10員ヘテロシクロアルキルを形成し、

各R⁶は、独立してハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

同じ炭素原子に結合される2つのR⁶は、一体となることでオキソを形成し、残りすべてのR⁶は、独立してハロ、-NR⁹R¹⁰、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR⁹R¹⁰、-NR¹³C(O)R¹¹、-NR¹³C(O)NR⁹R¹⁰、-NR¹³SO₂R¹¹、-NR¹³SO₂NR⁹R¹⁰、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール

ル、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^7 と R^8 は、それぞれ独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、

各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{13} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ならびに

n は0、1、2、3、または4である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0279】

いくつかの実施形態では、各 X は、独立してNおよび CR^7 から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの X はNであり、残りは CR^7 である。いくつかの実施形態では、少なくとも2つの X はNであり、残りは CR^7 である。いくつかの実施形態では、各 X はNである。いくつかの実施形態では、各 X は CR^7 である。

【0280】

いくつかの実施形態では、 Y は、O、S、 SO_2 、および $C(R^8)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 Y はOである。いくつかの実施形態では、 Y はSである。いくつかの実施形態では、 Y は SO_2 である。いくつかの実施形態において、 Y は $C(R^8)_2$ である。

【0281】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、および5～10員ヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールおよび5～10員ヘテロアリールか

ら選択され、ここで、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。

【0282】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHであり、 R^3 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 は、一体となってオキソを形成する。

【0283】

いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルは、それぞれ独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、および5～10員ヘテロアリーールから独立に選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、各シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、および5～10員ヘテロアリーールから独立に選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、各シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、各シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、独立して C_{3-10} シクロアルキルから選択され、ここで、各シクロアルキルは、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される。

【0284】

いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、および5～10員ヘテロアリーールから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換される3～10員ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$

、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、および C_1-6 ハロアルキルから独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される3~10員ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、それらが結合される窒素原子と一体となることで、ハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から独立して選択される1~3個の置換基により任意選択で置換される3~10員ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^4 と R^5 は、それらが結合される窒素原子と一体となること

10

【0285】

いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-10 シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、および C_1-6 ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から選択される。

20

30

【0286】

いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合される2つの R^6 は、一体となることでオキソを形成し、残りすべての R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-10 シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合される2つの R^6 は、一体となることでオキソを形成し、残りすべての R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合され

40

50

る2つの R^6 は、一体となることでオキソを形成し、残りすべての R^6 は、独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から選択される。

【0287】

いくつかの実施形態では、 R^7 と R^8 は、それぞれ独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 と R^8 は、それぞれ独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 と R^8 は、それぞれ独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{11}$ 、および $-NR^{13}SO_2NR^9R^{10}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 と R^8 は、それぞれ独立してハロ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、および $-C(O)NR^9R^{10}$ から選択される。

【0288】

いくつかの実施形態では、 R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^9 と R^{10} は、それぞれ出現する際に独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0289】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0290】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立して C_{1-6} アルキルから選択される。

【0291】

いくつかの実施形態では、各 R^{13} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{13} は、独立してH、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{13} は、独立してHおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0292】

いくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 n は0である。いくつかの実施形態では、 n は1である。いくつかの実施形態では、 n は2である。いくつかの実施形態では、 n は3である。いくつかの実施形態では、

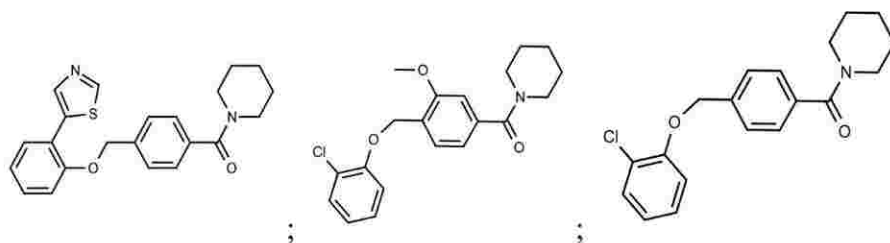
n は 4 である。

【 0 2 9 3 】

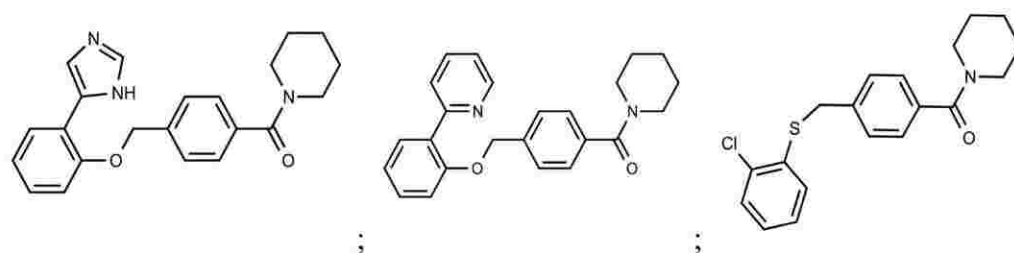
本明細書中の別の態様では、

【 0 2 9 4 】

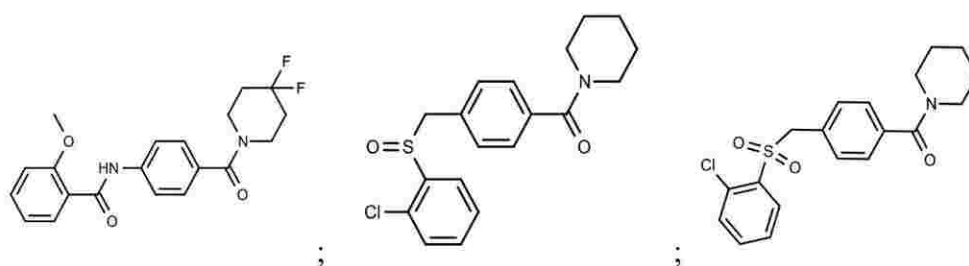
【 化 7 1 】



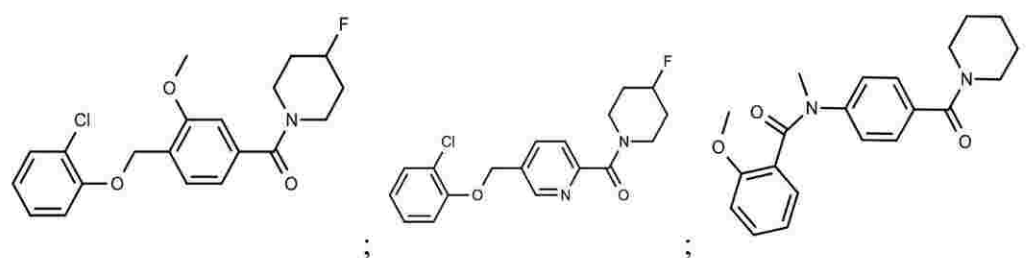
10



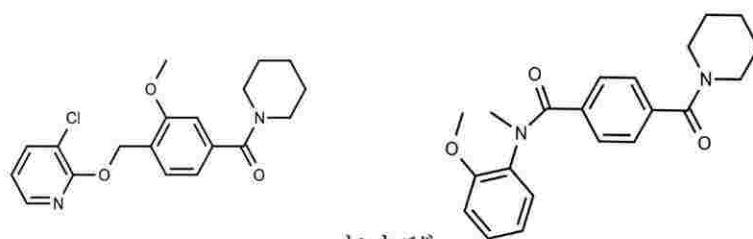
20



30



40



;および

からなる群から選択される化合物を含む組成物が、提供される。

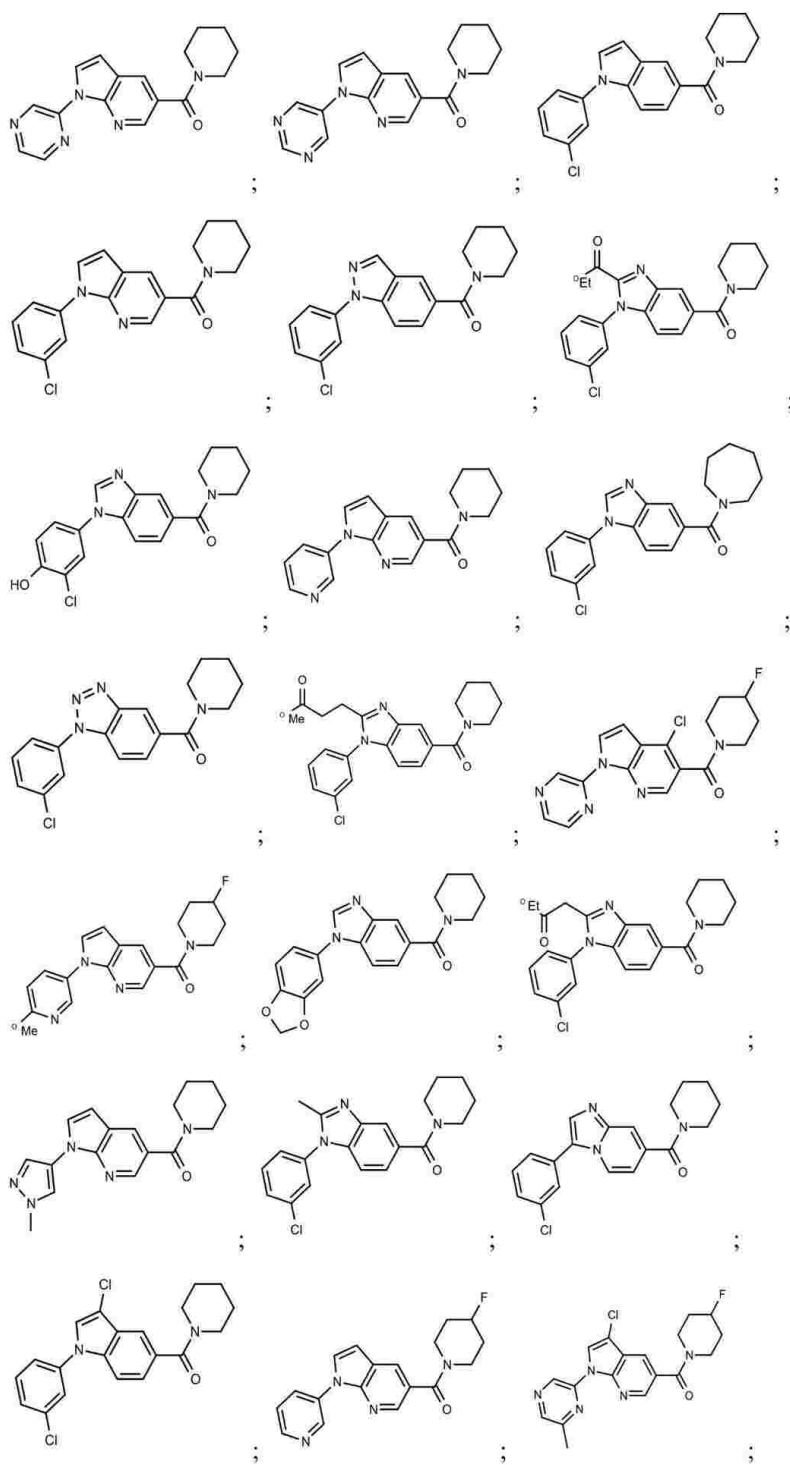
【 0 2 9 5 】

本明細書中の別の態様では、

【 0 2 9 6 】

50

【化 7 2】



10

20

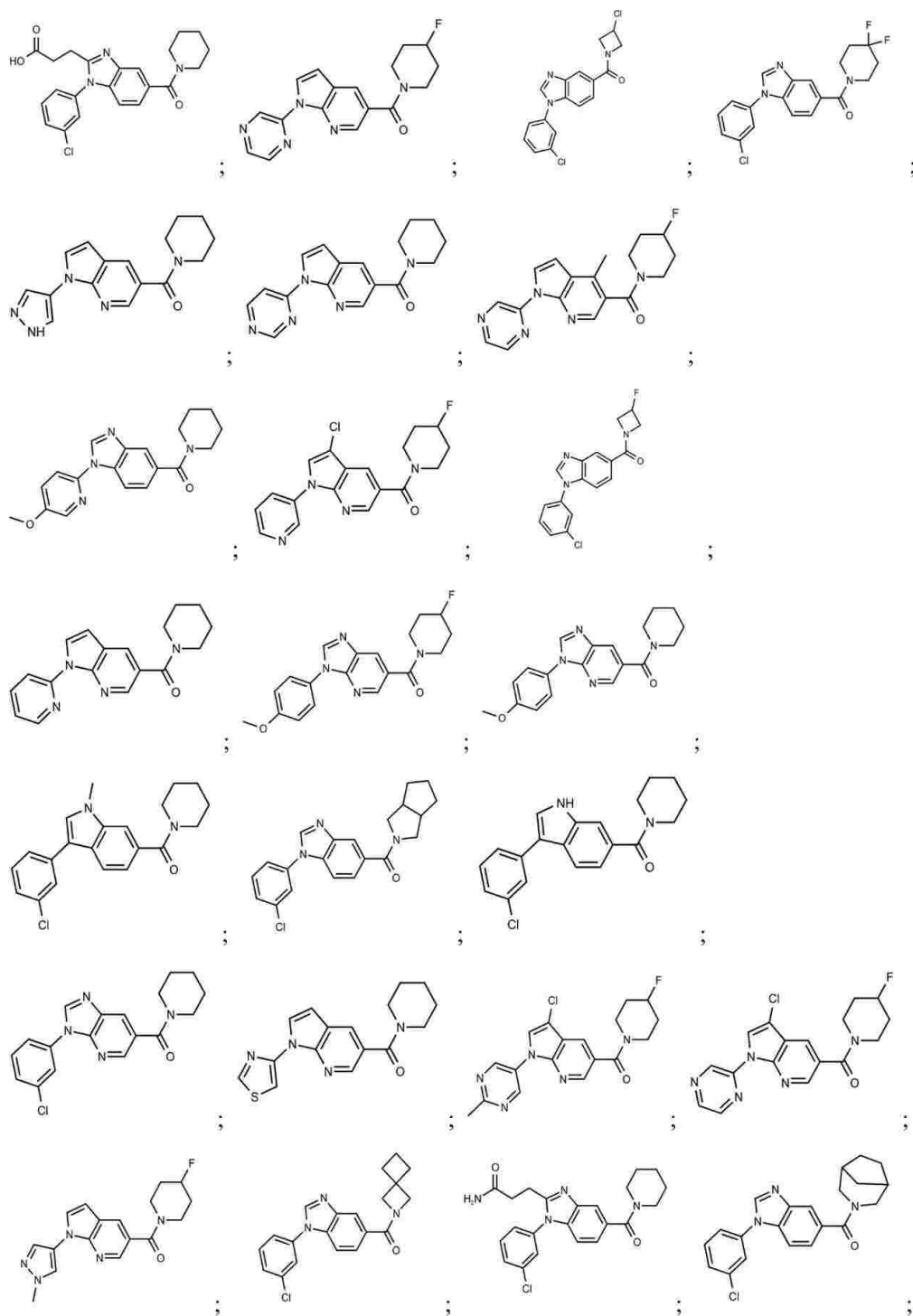
30

40

【 0 2 9 7 】

50

【化 7 3】



10

20

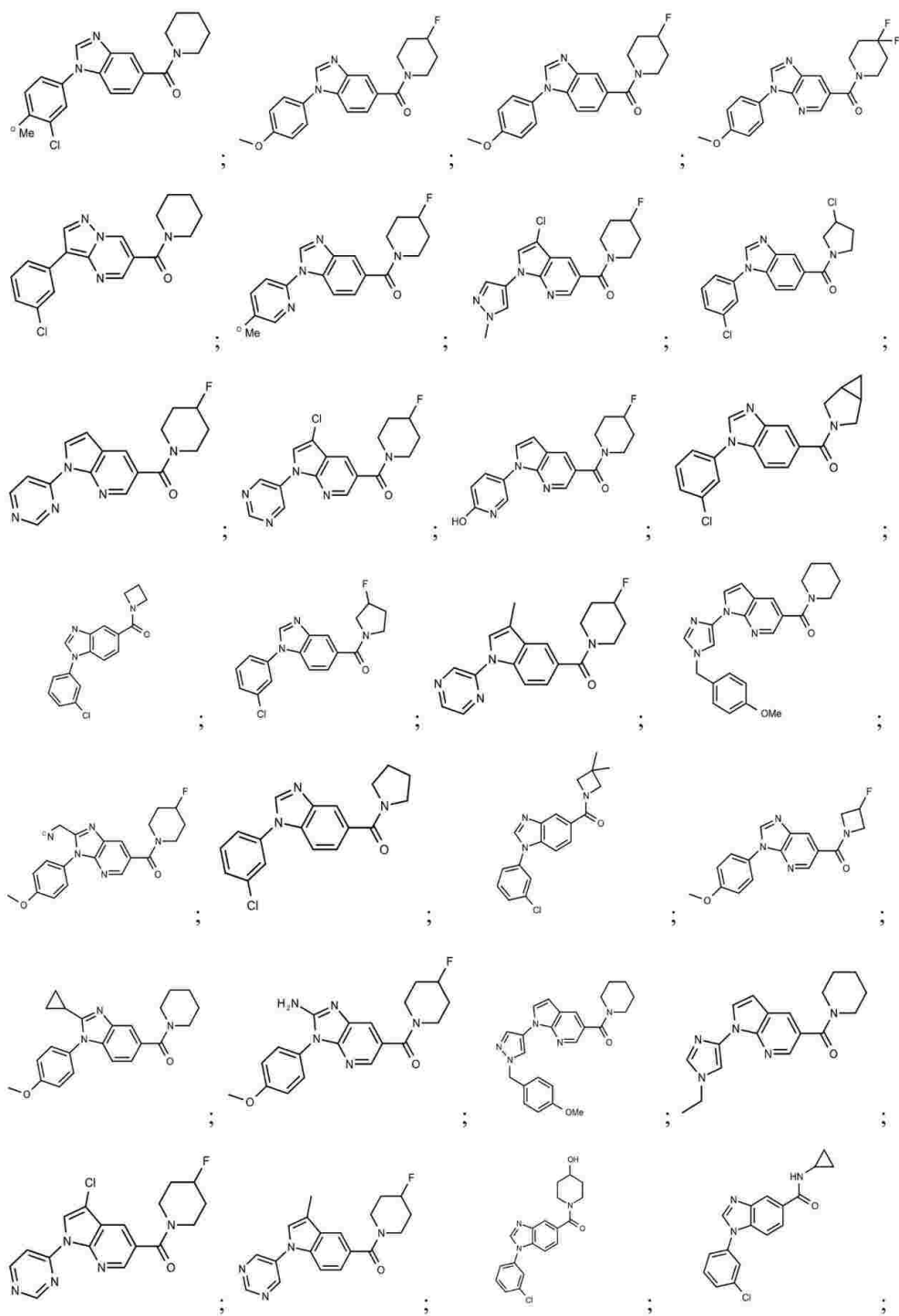
30

40

【 0 2 9 8 】

50

【化 7 4】



10

20

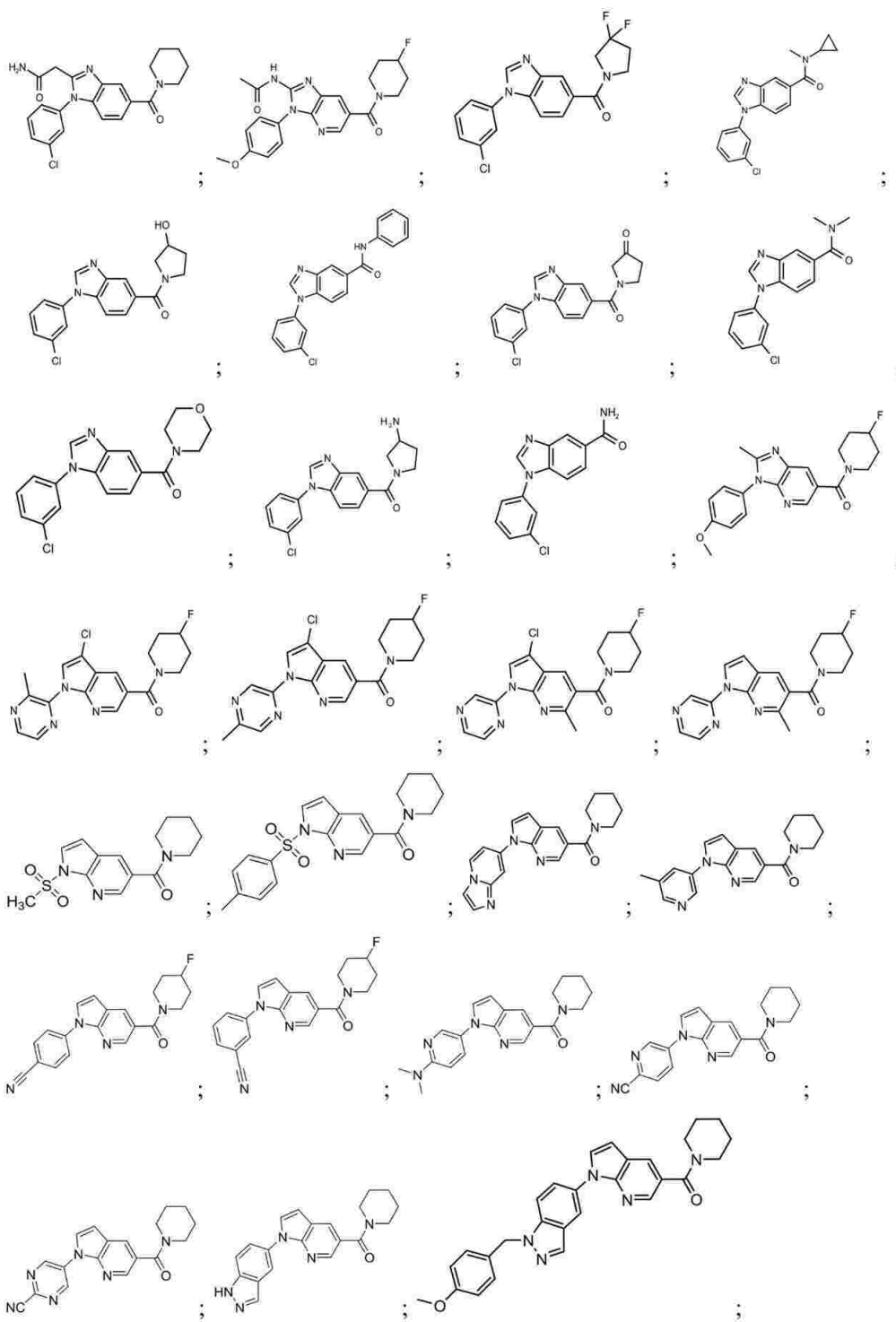
30

40

【 0 2 9 9 】

50

【化 7 5】



10

20

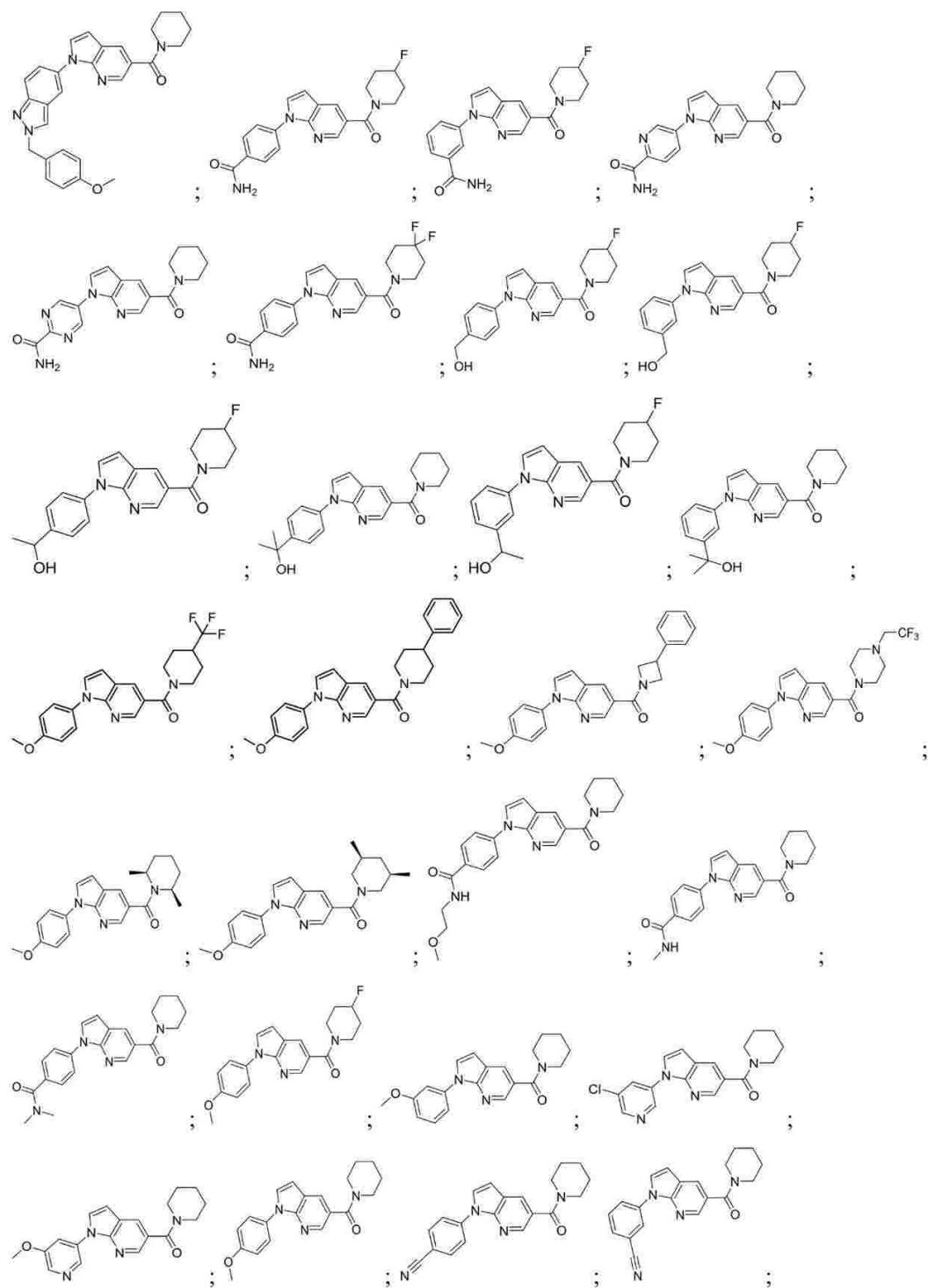
30

40

【0 3 0 0】

50

【化 7 6】



【0 3 0 1】

10

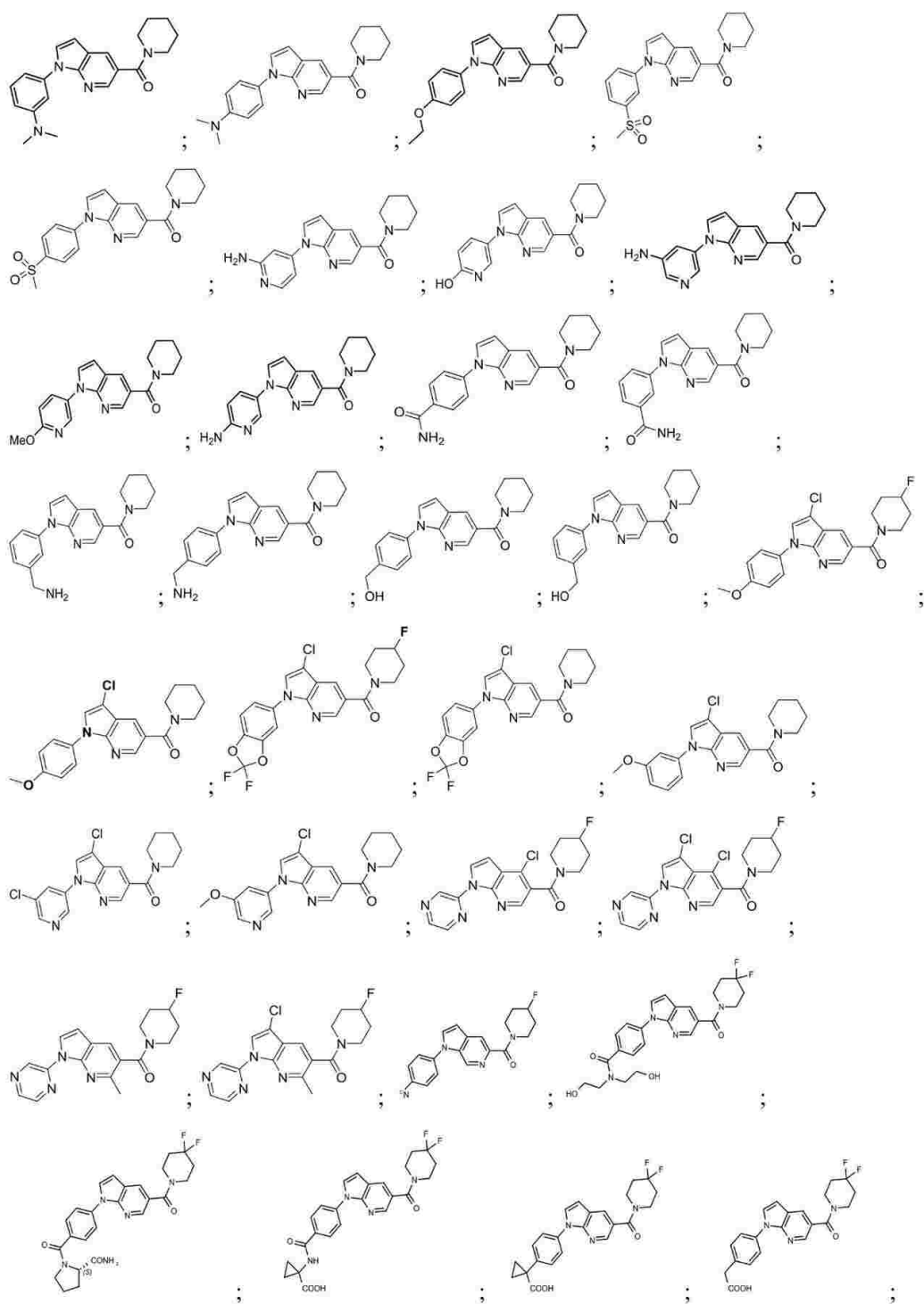
20

30

40

50

【化 7 7】



【0 3 0 2】

10

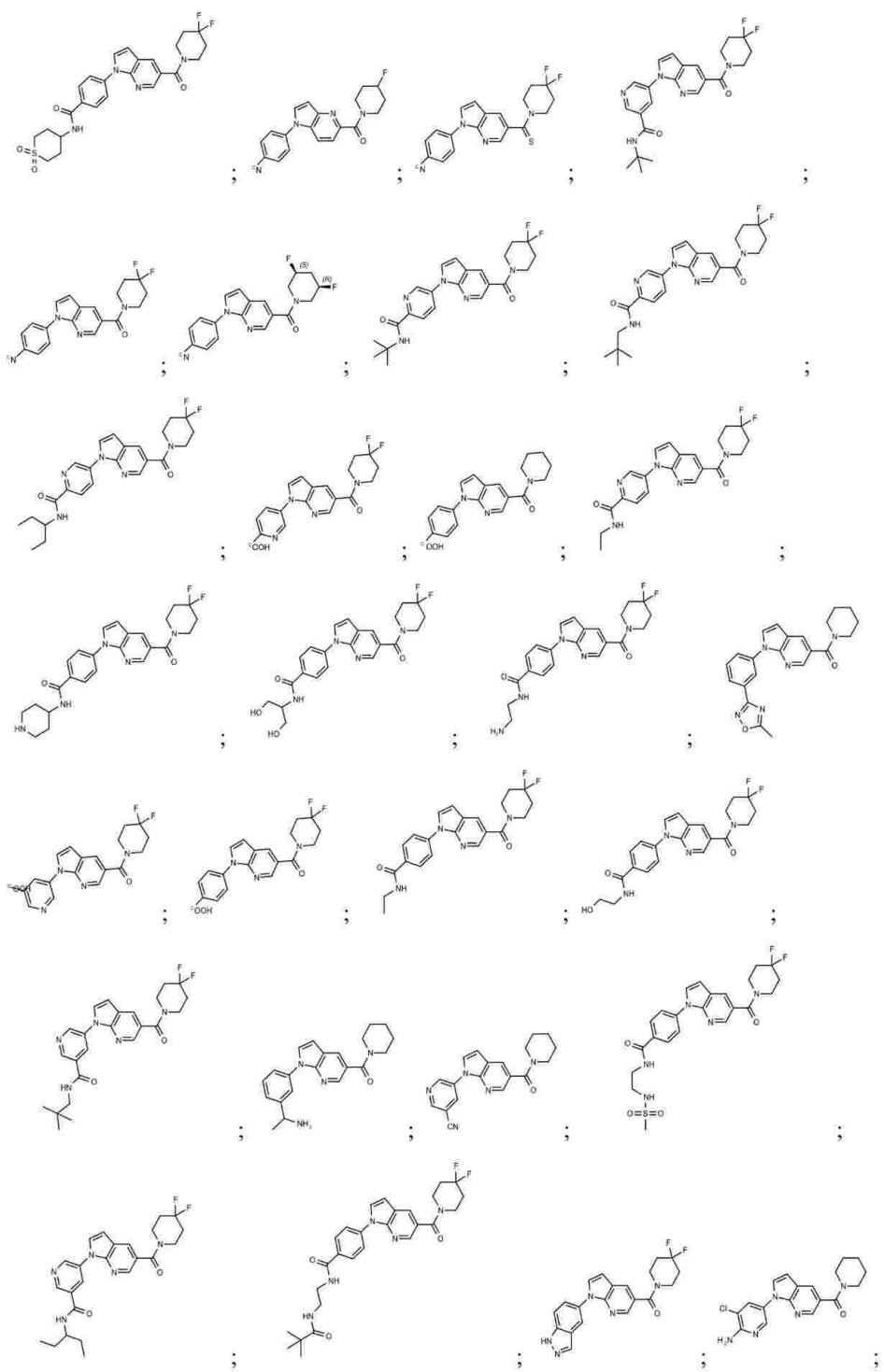
20

30

40

50

【化 7 8】



【 0 3 0 3 】

10

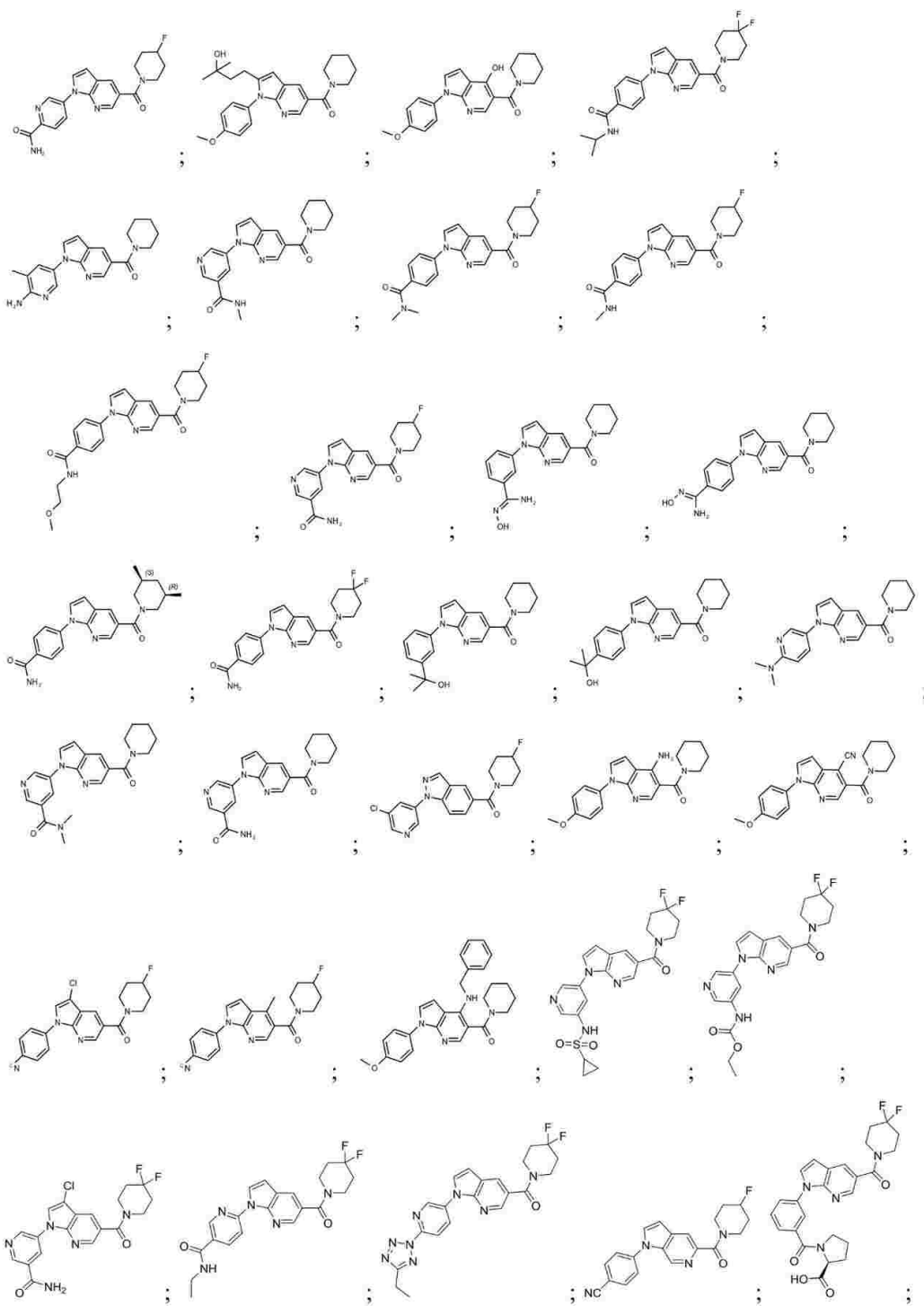
20

30

40

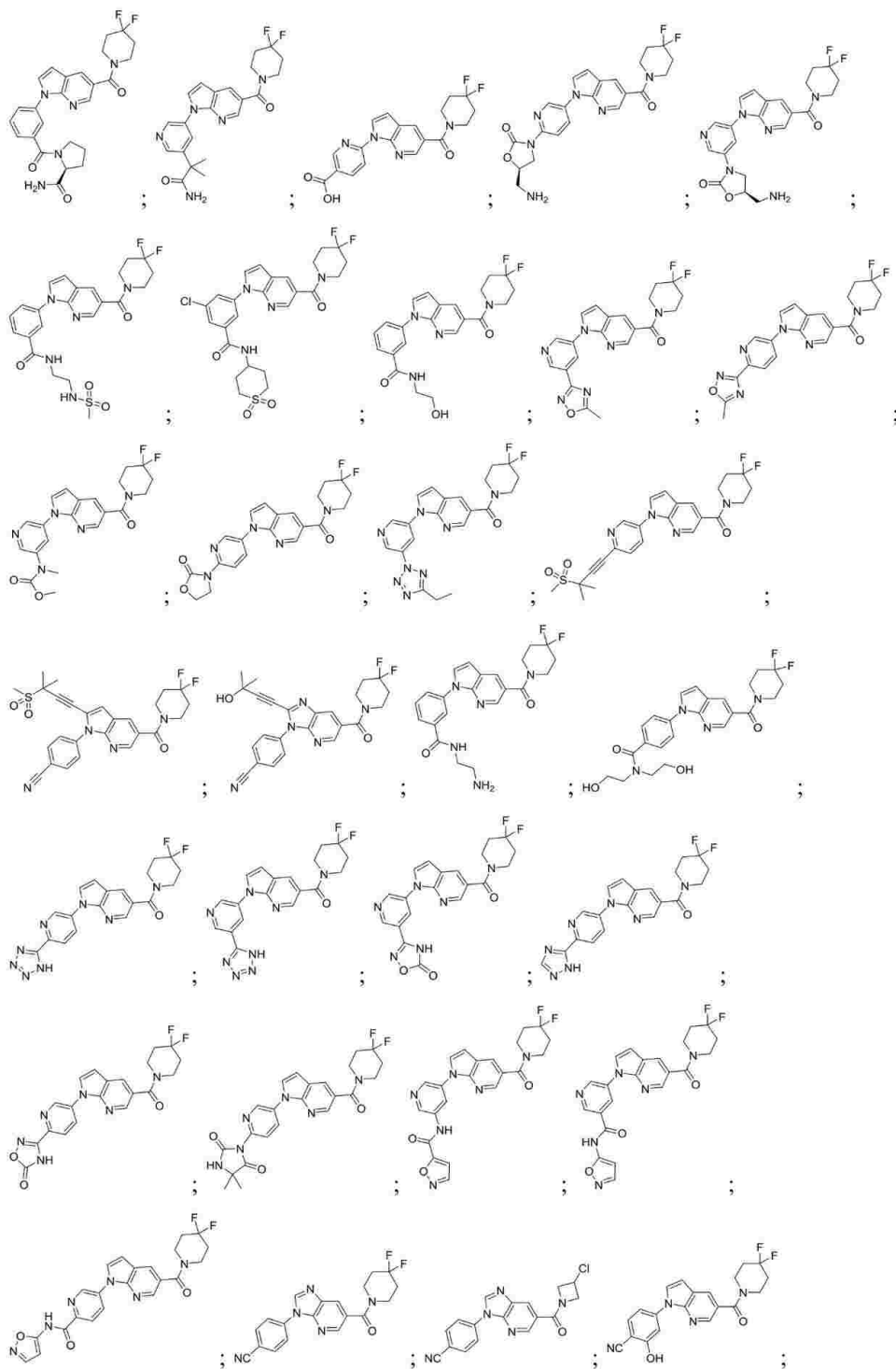
50

【化 7 9】



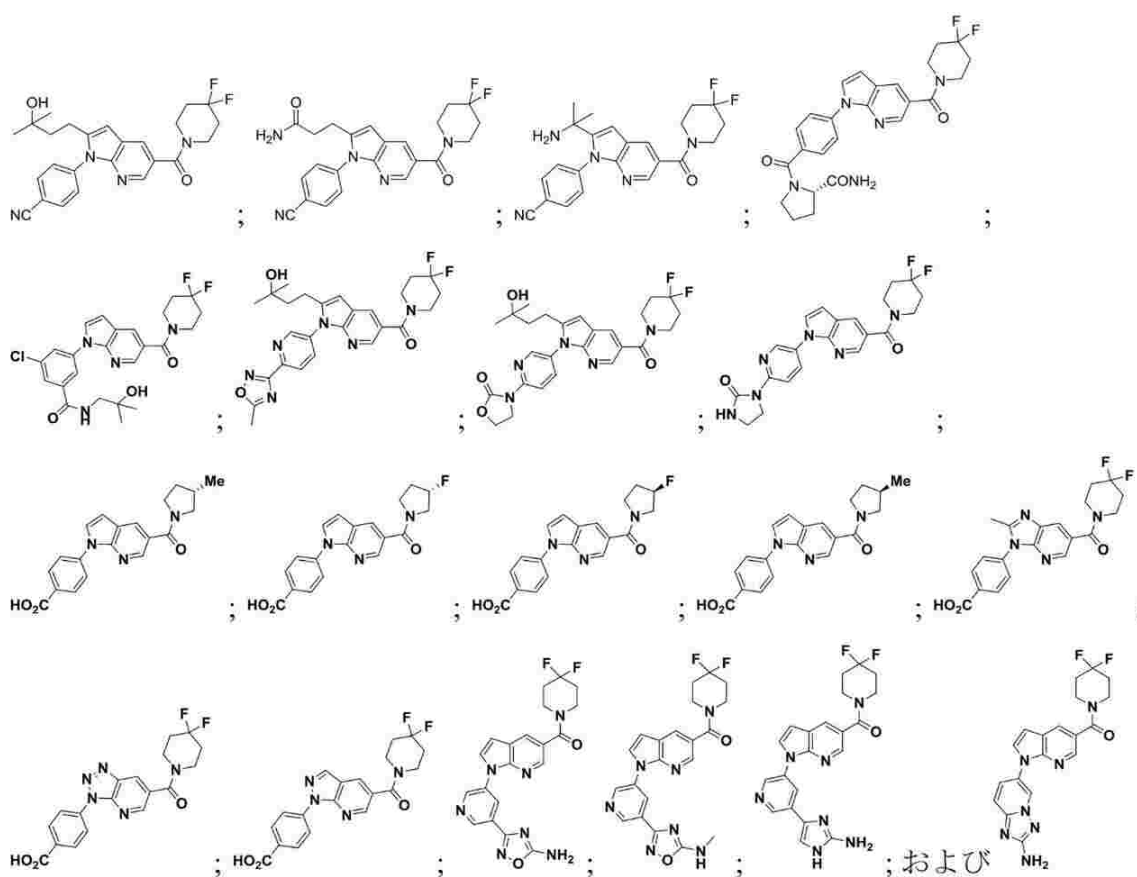
【 0 3 0 4】

【化 8 0】



【 0 3 0 5】

【化 8 1】



からなる群から選択される化合物を含む組成物が、提供される。

【 0 3 0 6 】

本明細書中の別の態様では、

【 0 3 0 7 】

10

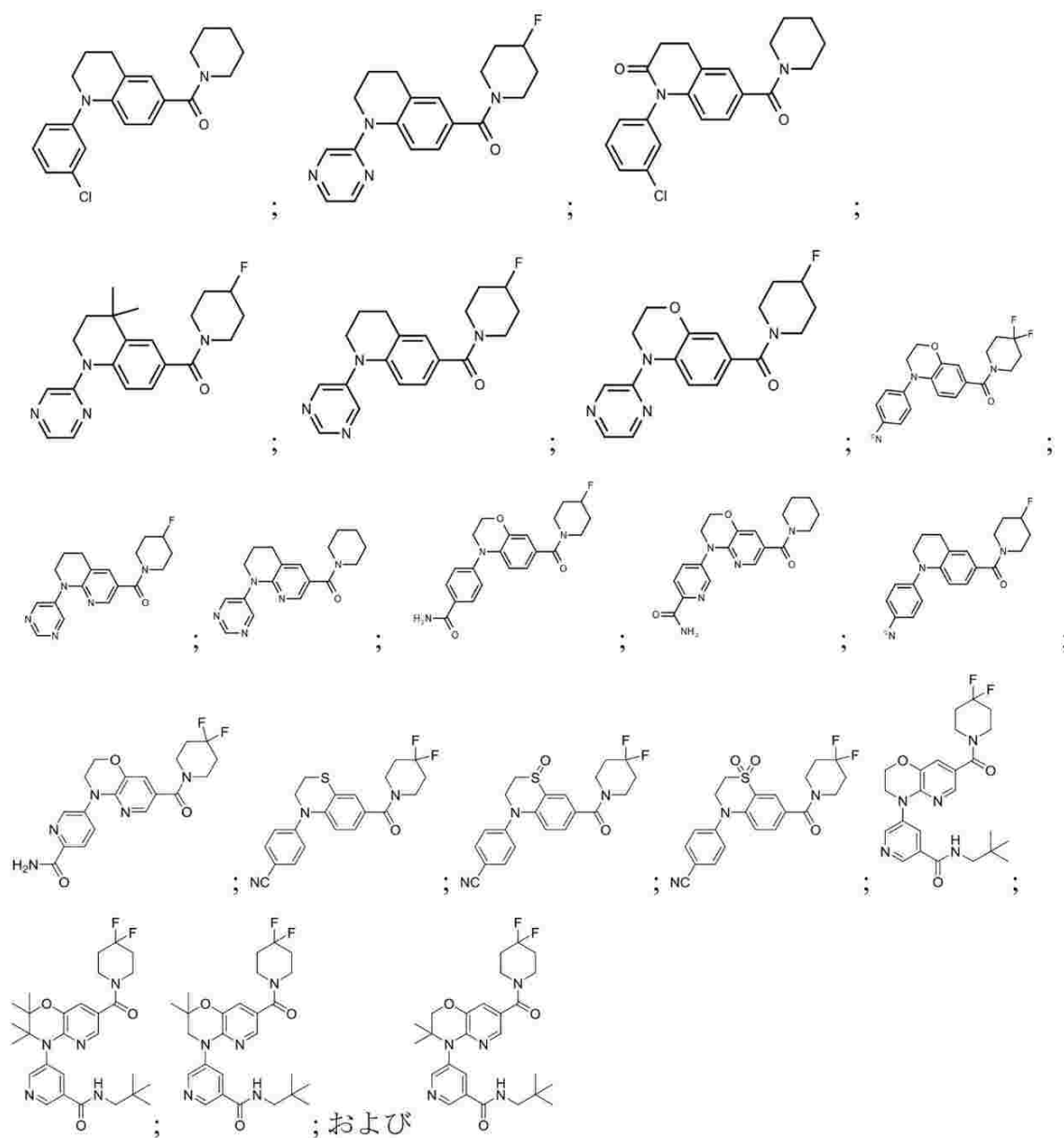
20

30

40

50

【化 8 2】



からなる群から選択される化合物を含む組成物が、提供される。

【0308】

場合により、阻害剤の溶解度とhPGDH IC50は、表1と表2に示すように特徴解析される。

【0309】

10

20

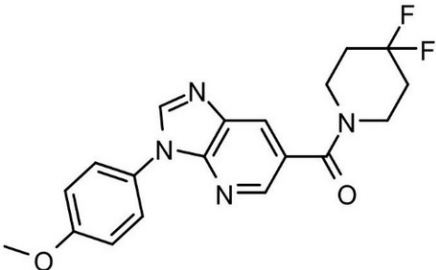
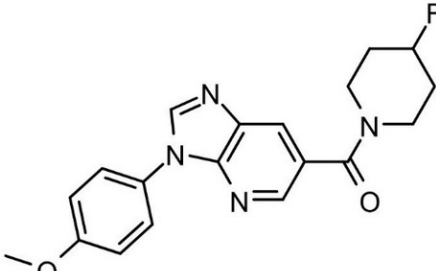
30

40

50

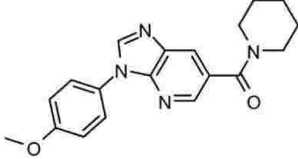
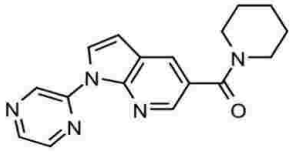
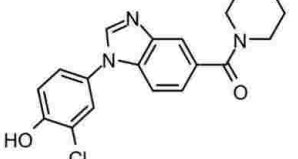
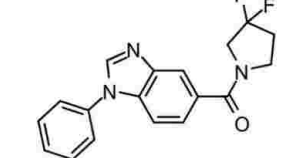
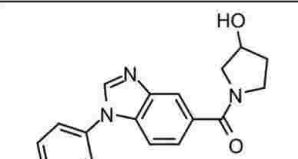
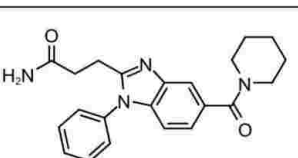
【表 1 - 1】

表 1: 6-5 環の中心を伴う PGDH 阻害剤の特徴

構造	hPGDH: IC50 (μ M)	pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
	0.0574	140
	0.0195	140

【 0 3 1 0 】

【表 1 - 2】

構造	hPGDH: IC50 (μM)	pH 7.4 での 溶解度 (μM)
	0.0201	160
	0.0006	
	0.0025	
	1.2593	
	2.8696	
	0.0449	

【 0 3 1 1 】

10

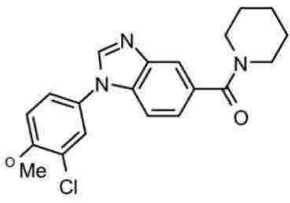
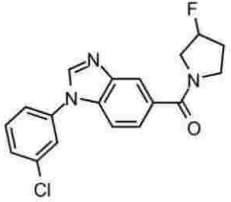
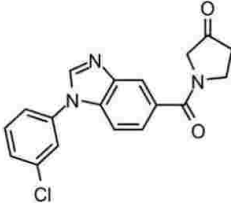
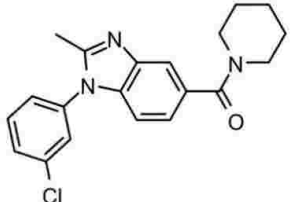
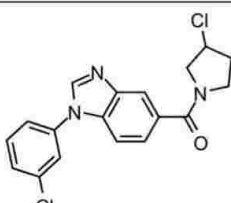
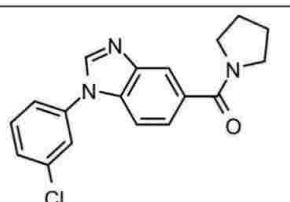
20

30

40

50

【表 1 - 3】

構造	hPGDH: IC50 (uM)	pH 7.4 での 溶解度 (μM)
	0.0471	
	0.1579	
	4.5407	
	0.0056	
	0.0647	
	0.2736	

【 0 3 1 2 】

10

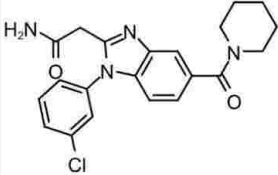
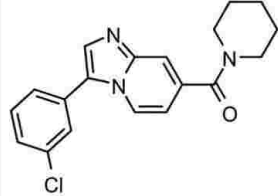
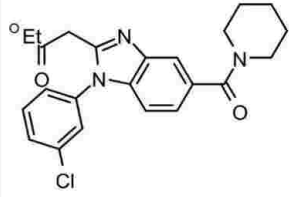
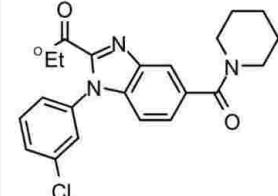
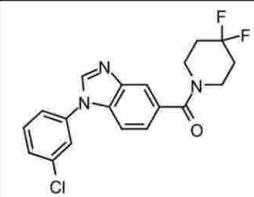
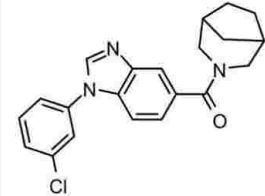
20

30

40

50

【表 1 - 4】

構造	hPGDH: IC50 (μM)	pH 7.4 での 溶解度 (μM)
	0.5757	
	0.0057	
	0.0052	
	0.0018	34
	0.0122	
	0.0466	

【 0 3 1 3 】

10

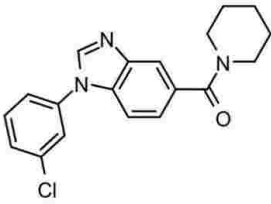
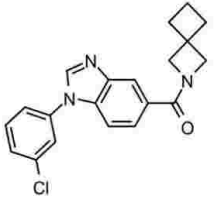
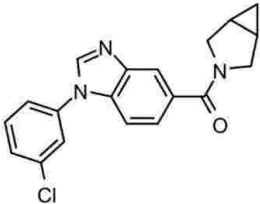
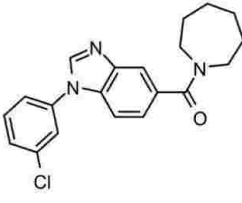
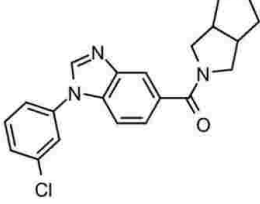
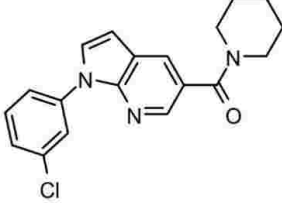
20

30

40

50

【表 1 - 5】

構造	hPGDH: IC50 (μ M)	pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
	0.0027	120
	0.0439	16
	0.1164	
	0.0032	
	0.0249	33
	0.0015	21

【 0 3 1 4 】

10

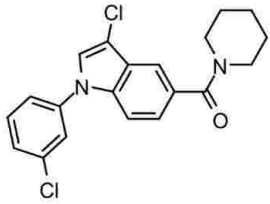
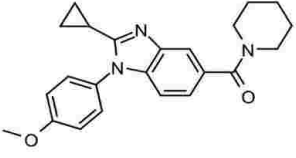
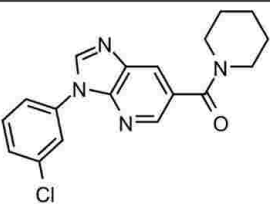
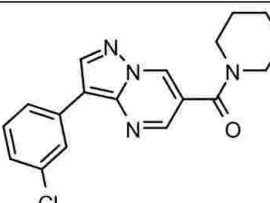
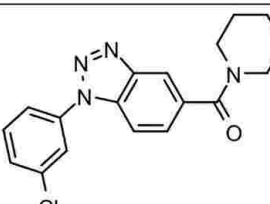
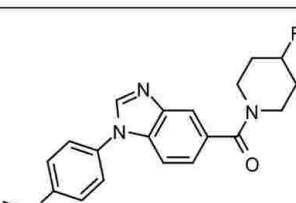
20

30

40

50

【表 1 - 6】

構造	hPGDH: IC50 (μ M)	pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
	0.0106	
	0.1968	45
	0.0128	150
	0.0493	< 5.0
	0.0031	68
	0.0437	160

【 0 3 1 5 】

10

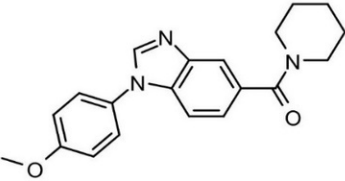
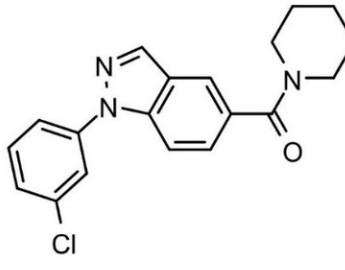
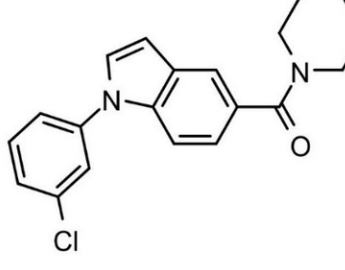
20

30

40

50

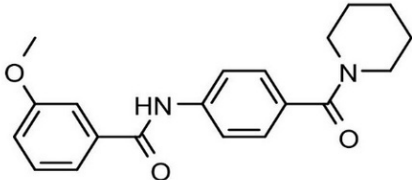
【表 1 - 7】

構造	hPGDH: IC50 (μ M)	pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
	0.0064	150
	0.0058	6.9
	0.0005	< 5.0

【 0 3 1 6 】

【表 2 - 1】

表 2: フェニル中心を伴う PGDH 阻害剤の特徴

構造	hPGDH: IC50 (μ M)	pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
	0.135	

【 0 3 1 7 】

10

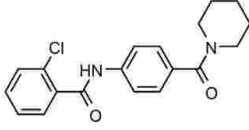
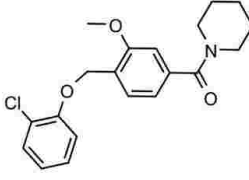
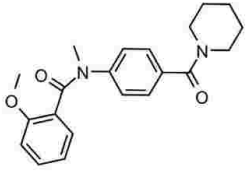
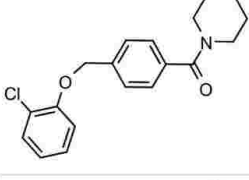
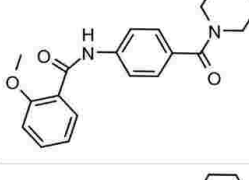
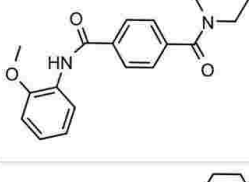
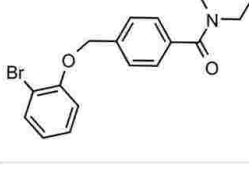
20

30

40

50

【表 2 - 2】

構造	hPGDH: IC50 (μ M)	pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
	0.2772	
	0.0085	
	2.2838	160
	0.0186	38
	0.0271	29
	0.5933	88
	0.0031	6.3

【 0 3 1 8 】

表 3 には、本明細書に記載の阻害剤の一部に対する解析データを提供する。

【 0 3 1 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3: 選択した阻害剤の解析データ

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-PGDH-015		10.5% / 98.06%	365.13 for C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O / 366.0 (M+1)	δ 8.69 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =1.5, 8.4 Hz, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.37 (br d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.61-2.68 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 3H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.29-1.41 (m, 1H).
MF-PGDH-016		8.6% / 98.08%	353.13 for C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O / 354.0 (M+1)	δ 8.69 (s, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 4H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 3.59 (br t, <i>J</i> =5.3 Hz, 2H), 3.37 (br s, 2H), 1.75 (br s, 2H), 1.52-1.62 (m, 6H).
MF-PGDH-017		9.8% / 98.72%	337.10 for C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O / 338.0 (M+1)	δ 8.69-8.69 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> =1.5, 8.4 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.72 (br d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 1.56 (br d, <i>J</i> =1.3 Hz, 2H), 0.62-0.68 (m, 1H), 0.12 (q, <i>J</i> =4.1 Hz, 1H).
MF-PGDH-018		13.7% / 97.46%	365.13 for C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O / 366.0 (M+1)	δ 8.68 (s, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =1.4, 8.4 Hz, 1H), 4.29-4.43 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 1H), 2.76-3.00 (m, 1H), 2.04-2.33 (m, 2H), 1.49-1.67 (m, 5H), 1.31-1.45 (m, 1H).
MF-PGDH-019		16.6% / 92.94%	351.11 for C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O / 352.0 (M+1)	δ 8.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.60-7.74 (m, 5H), 4.35 (br s, 2H), 4.07 (br s, 2H), 2.19 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 4H), 1.76-1.83 (m, 2H).
MF-PGDH-023		4.8% / 98.86%	339.11 for C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O / 340.00 (M+1)	δ 8.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63-7.73 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 3.35-3.70 (br s, 4H), 1.45-1.70 (m, 6H).

【 0 3 2 0 】

10

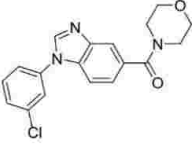
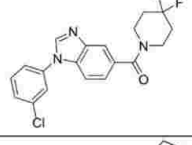
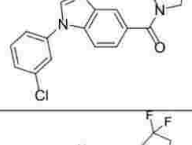
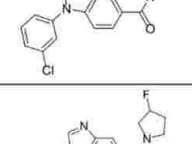
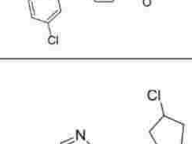
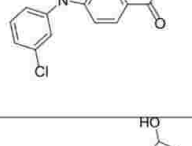
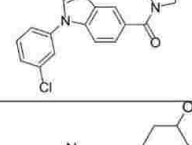
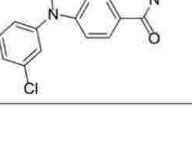
20

30

40

50

【表 3 - 2】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-PGDH-025		4.6% / 99.70%	341.09 for C ₁₈ H ₁₆ ClN 3O ₂ / 342.0 (M+1)	δ 8.70 (s, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> =1.5, 8.4 Hz, 1H), 3.62 (br s, 5H), 3.55 (br d, <i>J</i> =9.9 Hz, 3H).
MF-PGDH-026		8.8% / 98.37%	375.09 for C ₂₃ H ₂₈ ClF ₃ N 4O ₃ / 376.0 (M+1)	δ 8.70 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 3.52-3.73 (m, 4H), 2.07 (br d, <i>J</i> =5.1 Hz, 4H).
MF-PGDH-046		23.3% / 99.32%	325.10 for C ₁₈ H ₁₆ ClN 3O / 326.2 (M+1)	δ 8.69 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 4H), 1.78-1.93 (m, 4H).
MF-PGDH-047		23.46% / 99.75%	361.08 for C ₁₈ H ₁₄ ClF 2N ₃ O / 362.2 (M+1)	δ 8.72 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> =0.98 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.54-7.62 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.76 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H).
MF-PGDH-048		23.2% / 99.56%	343.09 for C ₁₈ H ₁₅ ClF N ₃ O / 344.2 (M+1)	δ 8.71 (s, 1H), 7.96 (br d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.64-7.74 (m, 3H), 7.51-7.62 (m, 2H), 5.22-5.48 (m, 1H), 3.51-3.97 (m, 4H), 2.03-2.26 (m, 2H).
MF-PGDH-049		57% / 99.51%	359.06 for C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O / 360.1 (M+1)	δ 8.71 (s, 1H), 7.95 (br d, <i>J</i> =13.6 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 4.72-4.87 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 2H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H).
MF-PGDH-050		64% / 99.53%	341.09 for C ₁₈ H ₁₆ ClN 3O ₂ / 342.2 (M+1)	δ 8.70 (s, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 4.91-5.03 (m, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 3.41-3.67 (m, 4H), 1.78-1.99 (m, 2H).
MF-PGDH-052		11.34% / 99.89%	355.11 for C ₁₉ H ₁₈ ClN 3O ₂ / 356.2 (M+1)	δ 8.69 (s, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =1.5, 8.31 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 3.87-4.1 (m, 1H), 3.75 (dt, <i>J</i> =4.2, 8.16 Hz,

【 0 3 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				1H), 3.21 (br s, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.32-1.44 (m, 2H).
MF-PGDH-063		11.09% / 99.48%	311.08 for C ₁₇ H ₁₄ ClN 3O / 312.0 (M+1)	δ 8.70 (s, 1H), 8.50 (br d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 3H), 7.57-7.62 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 0.58-0.73 (m, 4H).
MF-PGDH-065		20.22% / 99.07%	347.08 for C ₂₀ H ₁₄ ClN 3O / 348.1 (M+1)	δ 10.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H).
MF-PGDH-103		7.58% / 99.74%	299.08 for C ₁₆ H ₁₄ ClN 3O / 300.2 (M+1)	δ 8.69 (s, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =1.5, 8.4 Hz, 1H), 3.00 (br s, 6H).
MF-PGDH-104		23.91% / 98.08%	311.08 for C ₁₇ H ₁₄ ClN 3O / 312.2 (M+1)	δ 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 7.58-7.73 (m, 5H), 4.36 (br t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 4.08 (br t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 2.24-2.31 (m, 2H).
MF-PGDH-105		11.5% / 99.69%	339.11 for C ₁₉ H ₁₈ ClN 3O / 340.0 (M+1)	δ 8.71 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 4H), 7.58-7.61 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.26 (s, 6H).
MF-PGDH-106		57% / 97.93%	329.07 for C ₁₇ H ₁₃ ClF N ₃ O / 330.1 (M+1)	δ 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.59-7.73 (m, 5H), 5.36-5.56 (m, 1H), 4.33-4.74 (m, 3H), 4.03-4.23 (m, 1H).
MF-PGDH-107		9.8% / 99.89%	345.04 for C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O / 345.9 (M+1)	δ 8.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87-7.88 (m, 1H), 7.64-7.74 (m, 4H), 7.59-7.62 (m, 1H), 4.88 (dd, <i>J</i> =4.0, 6.5 Hz, 2H), 4.61-4.69 (m, 1H), 4.43-4.52 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H).

【 0 3 2 2 】

10

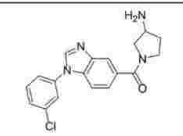
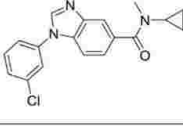
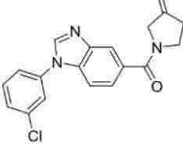
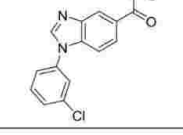
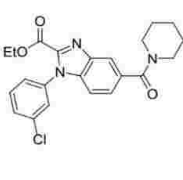
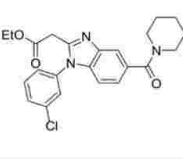
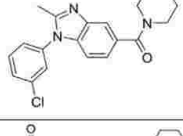
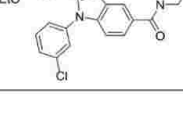
20

30

40

50

【表 3 - 4】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-PGDH-051		57% / 98.33%	340.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ 40 / 341.2 (M+1)	δ 8.70 (s, 1H), 7.85-7.96 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.49-7.61 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.15-3.27 (m, 1H), 1.97- 2.07 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H).
MF-PGDH-064		6.84% / 99.68%	325.10 for C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ 30 / 326.2 (M+1)	δ 8.68 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 0.40-0.56 (m, 4H).
MF-PGDH-090		3.85% / 91.38%	339.08 for C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ 30O ₂ / 340.2 (M+1)	CDCl₃ δ 8.19-8.19 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> =2.7, 4.9 Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 4.05- 4.16 (br s, 2H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 2.67 (br t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H).
MF-PGDH-102		69.51% / 99.99%	271.05 for C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ 30 / 272.1 (M+1)	δ 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 3H), 7.66-7.67 (m, 1H), 7.59 (br d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H).
MF-PGDH-027		7.55% / 99.90%	411.13 for C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ 30O ₃ / 412.0 (M+1)	δ 7.88-7.89 (m, 1H), 7.79 (t, <i>J</i> =1.77 Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =1.47, 8.56 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> =0.61, 8.44 Hz, 1H), 4.25 (q, <i>J</i> =7.09 Hz, 2H), 3.48-3.68 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 2H), 1.45-1.67 (m, 6H), 1.18 (t, <i>J</i> =7.09 Hz, 4H).
MF-PGDH-030		13.7% / 94.95%	425.15 for C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ / 426.0 (M+1)	δ 7.72-7.74 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.21- 7.29 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93- 3.99 (m, 2H), 3.37-3.68 (m, 4H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 4H), 1.05 (t, <i>J</i> =7.09 Hz, 3H).
MF-PGDH-091		2.9% / 98.92%	353.13 for C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ 30 / 354.2 (M+1)	δ 7.78-7.79 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.17- 7.23 (m, 2H), 3.41-3.65 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.59-1.64 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 4H).
MF-PGDH-033		7.1% / 97.95%	425.15 for C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ 30O ₃ / 426.0 (M+1)	δ 7.77-7.79 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.56- 7.61 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 2H),

【 0 3 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				2.89-3.01 (m, 4H), 1.46-1.66 (m, 6H).
MF-PGDH-034		3.6% / 95.15%	411.13 for C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ 303/426.0 (M+1)	δ 7.77-7.78 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.63-7.64 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 6.97-7.15 (m, 2H), 3.39-3.56 (m, 3H), 2.92-2.96 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 1.62 (br d, J=3.55 Hz, 2H), 1.51 (br s, 4H).
MF-PGDH-035		17.3% / 97.93%	410.15 for C ₂₂ H ₂₃ ClN ₃ 402/411.3 (M+1)	δ 7.79-7.80 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 3.34-3.61 (m, 4H), 2.89-2.94 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 1.47-1.65 (m, 6H).
MF-PGDH-008		13.5% / 96.97%	335.16 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ / 336.1 (M+1)	δ 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 6 H).
MF-PGDH-009		18.2% / 99.52%	353.15 for C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ / 354.0 (M+1)	δ 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, J=0.98 Hz, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.36 (dd, J=1.47, 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 4.83-5.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43-3.70 (m, 4H), 1.84-2.00 (m, 2H), 1.74 (br d, J=2.9 Hz, 2H).
MF-PGDH-021		14.6% / 99.43%	375.19 for C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ / 376.0 (M+1)	δ 7.50-7.54 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35-3.55 (m, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.45-1.65 (m, 6H), 1.21-1.28 (m, 1H), 1.10-1.14 (m, 2H), 0.98-1.03 (m, 2H).
MF-PGDH-022		51% / 99.72%	336.16 for C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ / 337.1 (M+1)	δ 8.92 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.93 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.93 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.37 (dd, J=1.53, 8.38 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56-3.37 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 6H).
MF-PGDH-024		45.3% / 99.10%	369.12 for C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ 302/ 370.2(M+1)	δ 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.50 - 3.46 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 6 H)

【 0 3 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-PGDH-062		23.6% / 97.72%	349.14 for C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ / 350.0 (M+1)	δ 8.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 3.53-3.41 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 6 H).
MF-DH-141		14.5% / 99.11%	325.13 for C ₁₉ H ₁₉ N ₄ O ₂ / 326.1 (M+1)	δ 9.12 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> =5.77 Hz, 1H), 8.54-8.52 (m, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> =1.92 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =3.84 Hz, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 1.99-1.75 (m, 6H).
MF-PGDH-061		34.8% / 98.88%	355.11 for C ₁₉ H ₁₈ ClN 3O ₂ / 356.2(M+1)	δ 10.83 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =0.5, 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 3.32 (s, 3H) 1.63-1.53 (m, 6 H).
MF-PGDH-014		21.4% / 99.15%	339.11 for C ₁₉ H ₁₈ ClN 3O / 340.0 (M+1)	δ 8.39 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 3H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.67 - 3.38 (m, 4H), 1.68 - 1.43 (m, 6H)
MF-PGDH-067		21.0% / 99.65%	306.15 for C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O / 307.3 (M+1)	δ 8.85 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 1.0, 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (ddd, <i>J</i> = 2.0, 7.4, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 0.8, 4.9, 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.37 (m, 4H), 1.71 - 1.42 (m, 6H)
MF-PGDH-068		37.5% / 99.00%	306.15 for C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O / 307.2 (M+1)	δ 9.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 1.6, 2.8 Hz, 1H), 8.36 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 4H), 1.68 - 1.43 (m, 6H)
MF-PGDH-069		2.3% / 97.98%	307.14 for C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O / 308.2 (M+1)	δ 9.12 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 9.03 (dd, <i>J</i> = 1.3, 5.7 Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d,

【 0 3 2 5 】

10

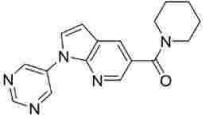
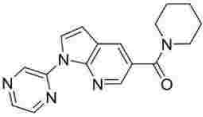
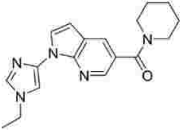
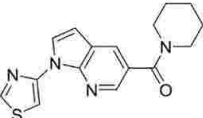
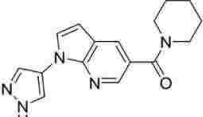
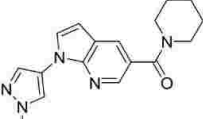
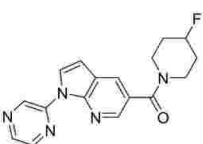
20

30

40

50

【表 3 - 7】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				<i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.35 (m, 4H), 1.71 - 1.40 (m, 6H)
MF-PGDH-070		15.2% / 99.91%	307.14 for C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O / 308.2 (<i>M</i> +1)	δ 9.47 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.37 (m, 4H), 1.74 - 1.40 (m, 6H)
MF-PGDH-071		19.3 %/ 99.50%	307.14 for C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O / 308.2 (<i>M</i> +1)	δ 10.10 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.69 - 8.58 (m, 2H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.39 (m, 4H), 1.75 - 1.43 (m, 6H)
MF-PGDH-073		31.5% / 95.38%	323.17 for C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O / 324.1 (<i>M</i> +1)	δ 8.37 (br s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.93 - 7.59 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.35 (m, 4H), 1.71 - 1.48 (m, 6H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
MF-PGDH-074		30.4% / 99.72%	312.10 for C ₁₆ H ₁₆ N ₄ OS / 313.0 (<i>M</i> +1)	δ 9.22 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.36 (m, 4H), 1.78 - 1.36 (m, 6H)
MF-PGDH-075		26.8% / 99.41%	295.14 for C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O / 296.0 (<i>M</i> +1)	δ 13.34 - 12.77 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.41 (m, 4H), 1.73 - 1.46 (m, 6H)
MF-PGDH-076		34.5% / 98.55%	309.16 for C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O / 310.1 (<i>M</i> +1)	δ 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 - 3.37 (m, 4H), 1.77 - 1.39 (m, 6H)
MF-DH-123		30.9% / 99.52%	325.13 for C ₁₇ H ₁₆ FN ₅ O / 326.1 (<i>M</i> +1)	δ 10.11 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 1H), 3.85 - 3.54 (m, 4H), 2.07 - 1.73 (m, 4H)

【 0 3 2 6 】

10

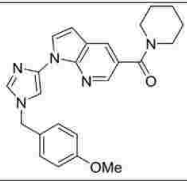
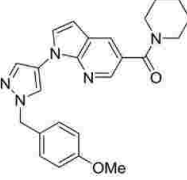
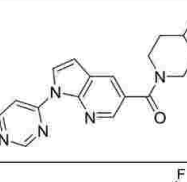
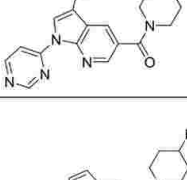
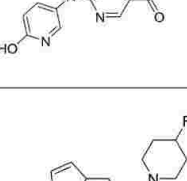
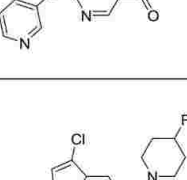
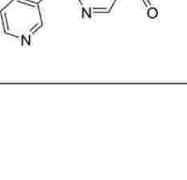
20

30

40

50

【表 3 - 8】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-128		48.2% / 99.68%	415.20 for C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₂ / 416.1 (M+1)	δ 8.36 (br s, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.83 (br d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 - 3.37 (m, 4H), 1.79 - 1.43 (m, 6H)
MF-DH-129		45.8% / 99.17%	415.20 for C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₂ / 416.1 (M+1)	δ 8.52 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 1.4, 3.2 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.35 (m, 4H), 1.72 - 1.43 (m, 6H)
MF-DH-131		48.2% / 99.11%	325.13 for C ₁₇ H ₁₆ FN ₅ O / 326.1 (M+1)	δ 9.12 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.49 (m, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.81 (m, 1H), 3.83 - 3.36 (m, 4H), 2.04 - 1.64 (m, 4H)
MF-132		11.2% / 98.86%	359.09 for C ₁₇ H ₁₅ ClF N ₅ O / 360.0 (M+1)	δ 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.13 - 4.80 (m, 1H), 3.88 - 3.43 (m, 4H), 2.05 - 1.65 (m, 4H)
MF-133		2.02% / 92.41%	340.13 for C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ₂ / 341.0 (M+1)	CDCl ₃ δ 8.42 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.11 (br d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.96 (br d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 5.72 - 5.37 (m, 1H), 5.06 - 4.83 (m, 1H), 4.15 - 3.41 (m, 4H), 2.20 - 1.72 (m, 4H)
MF-134		19.7% / 99.09%	324.14 for C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O / 325.0 (M+1)	δ 9.15 (br s, 1H), 8.59 (br d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.46 - 8.34 (m, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 4.7, 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.11 - 4.80 (m, 1H), 3.79 - 3.39 (m, 4H), 2.09 - 1.64 (m, 4H)
MF-135		5.4% / 98.86%	358.10 for C ₁₈ H ₁₆ ClF N ₄ O / 359.0 (M+1)	δ 9.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, <i>J</i> = 1.3, 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 4.8, 8.3 Hz, 1H), 5.15 - 4.76 (m, 1H), 3.88 - 3.41 (m, 4H), 2.09 - 1.62 (m, 4H)

【 0 3 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	^1H NMR (DMSO- d_6 *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-139		12.2% / 99.18%	327.15 for C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O / 328.2 (M+1)	δ 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 - 3.43 (m, 4H), 2.03 - 1.67 (m, 4H)
MF-140		2.6% / 99.84%	361.11 for C ₁₇ H ₁₇ ClF N ₅ O / 362.0 (M+1)	δ 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.07 - 4.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 - 3.38 (m, 4H), 2.10 - 1.66 (m, 4H)
MF-145		36.5% / 98.03%	359.09 for C ₁₇ H ₁₅ ClF N ₅ O / 360.0 (M+1)	δ 9.43 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 2H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 - 4.74 (m, 1H), 3.85 - 3.39 (m, 4H), 2.10 - 1.59 (m, 4H)
MF-157		7.4% / 99.53%	354.15 for C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂ / 355.1 (M+1)	δ 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 8.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.10 - 4.77 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 - 3.44 (m, 4H), 2.05 - 1.68 (m, 4H)
MF-PGDH-020		13.7%/99.94%	340.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClN 4O / 341.0 (M+1)	δ 9.11 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 3.54-3.67 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.48-1.68 (m, 6H).
MF-PGDH-077		14.8%/99.66%	336.16 for C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ /337.2 (M+1)	δ 8.89 (s, 1H), 8.43 (d, J =1.83 Hz, 1H), 8.20 (d, J =1.96 Hz, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 1.49-1.67 (m, 6H).
MF-PGDH-078		15%/99.73%	354.15 for C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂ /355.2 (M+1)	δ 8.90 (s, 1H), 8.47-8.48 (d, J =1.83 Hz, 1H), 8.25-8.26 (d, J =1.96 Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 4.82-5.01 (m, 1H), 3.84-3.85 (s, 3H), 3.52-3.80 (m, 4H), 1.83-2.01 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H).

【 0 3 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-PGDH-079		5.5%/98.59%	372.14 for C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ /373.2 (M+1)	δ 8.90 (s, 1H), 8.50-8.51 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.30-8.31 (d, J=1.96 Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 3.84-3.85 (s, 3H), 3.55-3.70 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 4H).
MF-DH-138		13.1%/99.72%	326.12 for C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ O ₂ /327.0 (M+1)	δ 8.92 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.92 Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.92 Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.97 Hz, 2H), 5.38-5.55 (m, 1H), 4.41-4.71 (m, 3H), 4.09-4.19 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).
MF-DH-115		3.96% / 98.04%	369.16 for C ₁₉ H ₂₀ FN ₅ O ₂ / 370.1 (M+1)	δ 7.78 (d, J=1.83 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.83 Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.93 Hz, 2H), 6.64 (s, 2H), 4.75-4.94 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (br d, J=0.86 Hz, 4H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.67 (br d, J=2.20 Hz, 2H).
MF-DH-116		2.12% / 99.12%	411.17 for C ₂₁ H ₂₂ FN ₅ O ₃ / 410.1 (M-1)	δ 10.49-10.64 (m, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 2H), 4.77-4.94 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.48-3.62 (m, 4H), 1.82-1.94 (m, 7H).
MF-PGDH-036		2.05% / 99.77%	373.07 for C ₁₉ H ₂₀ BrN ₄ O ₂ / 375.9 (M+3)	δ 7.60 (dd, J=1.53, 7.89 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.07 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.21 (dd, J=1.22, 8.31 Hz, 1H), 6.91 (dt, J=1.28, 7.61 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.27 (br s, 2H), 1.39-1.65 (m, 6H).
MF-PGDH-037		2.1% / 99%	329.12 for C ₁₉ H ₂₀ ClN ₄ O ₂ / 330.1 (M+1)	δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.97 (dt, J=1.5, 7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 1.65-1.41 (m, 6H).
MF-PGDH-038		2.1% / 99.95%	359.13 for C ₂₀ H ₂₂ ClN ₄ O ₃ / 360.0 (M+1)	δ 7.40-7.53 (m, 2H), 7.29 (dd, J=1.53, 7.40 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.03 (d, J=1.10 Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48-3.66 (m, 2H), 3.19-3.30 (m, 2H), 1.39-1.66 (m, 6H).

【 0 3 2 9】

10

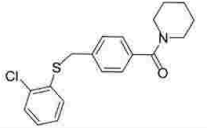
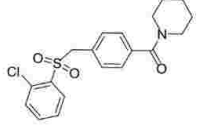
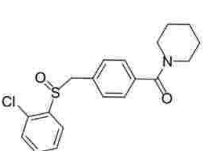
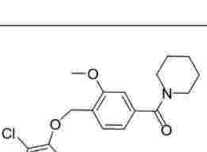
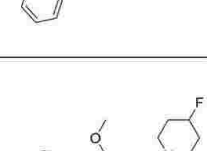
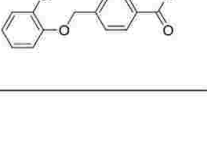
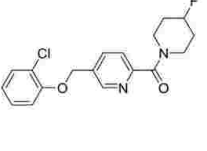
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-PGDH-039		1.4% / 98.03%	345.10 for C ₁₉ H ₂₀ ClN OS / 346.0 (M+1)	δ 7.69-7.78 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.08- 3.17 (m, 2H), 1.39-1.62 (m, 6H).
MF-PGDH-040		9.6% / 99.83%	377.09 for C ₁₉ H ₂₀ ClN O ₃ / 378.0 (M+1)	δ 7.69-7.78 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.25 (d, J=1.34 Hz, 4H), 4.89 (s, 2H), 3.54 (brs, 2H), 3.12 (brs, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.34-1.55 (m, 4H).
MF-PGDH-045		68% / 99.84%	361.09 for C ₁₉ H ₂₀ ClN O ₂ S / 362.0 (M+1)	δ 7.51-7.60 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.19- 7.22 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 3.47-3.61 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.38- 1.56 (m, 4H).
MF-PGDH-038		30.37%/99.95 %	359.13 for C ₂₀ H ₂₂ ClN O ₃ / 360.0 (M+1)	δ 7.40-7.53 (m, 2H), 7.29 (dd, J=1.53, 7.40 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.03 (d, J=1.10 Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48-3.66 (m, 2H), 3.19-3.30 (m, 2H), 1.39-1.66 (m, 6H).
MF-DH-118		14.6%/99.53%	377.12 for C ₂₀ H ₂₁ ClF NO ₃ / 378.0 (M+1)	δ 7.43-7.51 (m, 2H), 7.31 (dt, J=1.59, 7.83 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.08 (d, J=1.10 Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.82-5.01 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.34-3.76 (m, 4H), 1.62-2.02 (m, 4H).
MF-DH-121		61.4%/99.67%	348.10 for C ₁₈ H ₁₈ ClF N ₂ O ₂ / 349.0 (M+1)	δ 8.67-8.71 (m, 1H), 8.01 (dd, J=2.02, 8.01 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.95 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=1.47, 7.82 Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.00 (dt, J=1.59, 7.52 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.83-5.02 (m, 1H), 3.70 (br t, J=5.50 Hz, 2H), 3.43- 3.55 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 1.64-2.03 (m, 4H).
MF-PGDH-095		12.4% / 99.23%	372.18 for C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂ / 373.1 (M+1)	δ 8.65-8.68 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.71- 7.74 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.19 Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.20-

【 0 3 3 0 】

10

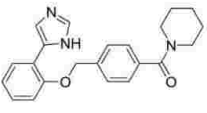
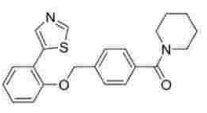
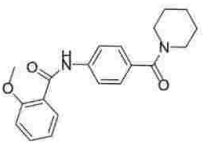
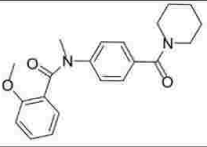
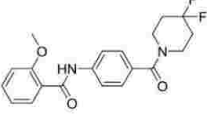
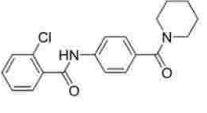
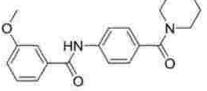
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				3.30 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.41-1.56 (m, 4H).
MF-PGDH-096		2.05% / 99.19%	378.14 for C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ / 379.0 (M+1)	δ 11.63-12.41 (m, 1H), 8.04 (br d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.07 Hz, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.99 (t, <i>J</i> =7.21 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.57 (br d, <i>J</i> =2.32 Hz, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 1.43-1.65 (m, 6H).
MF-PGDH-097		30.9% / 99.72%	326.12 for C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ S / 327.0 (M+1)	δ 9.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (br d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.26- 7.29 (m, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> =7.34 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.20-3.34 (m, 2H), 1.43-1.65 (m, 6H).
MF-PGDH-041		3.53% / 98.91%	338.16 for C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ / 339.1 (M+1)	δ 10.28 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> =1.71, 7.58 Hz, 1H), 7.51 (ddd, <i>J</i> =1.83, 7.40, 8.38 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.07 (dt, <i>J</i> =0.86, 7.46 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48-3.63 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 2H), 1.61 (br d, <i>J</i> =4.16 Hz, 2H), 1.51 (br s, 4H).
MF-PGDH-042		16.71% / 99.67%	352.18 for C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ / 353.1 (M+1)	δ 7.04-7.27 (m, 6H), 6.67-6.89 (m, 2H), 3.42-3.59 (m, 5H), 3.31 (br s, 3H), 2.99-3.12 (m, 2H), 1.31-1.57 (m, 6H).
MF-PGDH-087		4.77% / 92.51%	374.14 for C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N O ₃ / 375.0 (M+1)	δ 10.30 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> =1.71, 7.58 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.47-3.68 (m, 4H), 1.98- 2.10 (m, 4H).
MF-PGDH-088		66.1% / 98.39%	342.11 for C ₁₉ H ₁₉ ClN O ₂ / 343.2 (M+1)	δ 10.67 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.44-7.61 (m, 4H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 3.36-3.68 (m, 4H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 4H).
MF-PGDH-089		2.49% / 93.52%	338.16 for C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ / 339.2 (M+1)	δ 10.36 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.15- 7.19 (m, 1H), 3.84-3.85 (s, 3H),

【 0 3 3 1】

10

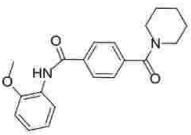
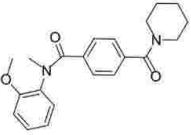
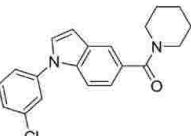
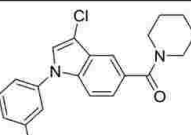
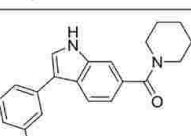
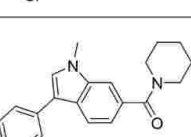
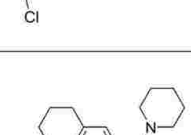
20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				3.34-3.64 (m, 4H), 1.46-1.65 (m, 6H).
MF-PGDH-043		90% / 94.19%	338.16 for C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ / 339.1 (M+1)	δ 9.53 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (br s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 1.41-1.72 (m, 6H).
MF-PGDH-044		23.69% / 99.96%	352.18 for C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ / 353.1 (M+1)	δ 7.08-7.31 (m, 6H), 6.93 (br d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 6.84 (br t, <i>J</i> =7.46 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.00-3.13 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.24-1.52 (m, 4H).
MF-PGDH-004		2.7% / 99.50%	338.12 for C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O / 339.0 (M+1)	δ 7.79 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> =0.6, 3.3 Hz, 1H), 3.48 (br s, 4H), 1.62 (br d, <i>J</i> =4.4 Hz, 2H), 1.52 (br s, 4H).
MF-PGDH-005		3.5% / 99.35%	372.08 for C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O / 372.9 (M+1)	δ 8.08 (s, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.59 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 3.34-3.65 (m, 4H), 1.62 (br d, <i>J</i> =3.9 Hz, 2H), 1.44-1.58 (m, 4H).
MF-PGDH-053		2% / 98.66%	338.12 for C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O / 339.2 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.65 (br s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 4H), 1.68-1.43 (m, 6H).
MF-PGDH-054		81.4% / 99.81%	352.13 for C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O / 353.2 (M+1)	δ 7.93-7.88 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, <i>J</i> =0.9, 2.1, 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =1.3, 8.19 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66-3.40 (m, 4H), 1.67-1.48 (m, 6H).
MF-PGDH-057		7.0% / 95.07%	354.15 for C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O / 355.2 (M+1)	δ 7.42-7.37 (m, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, <i>J</i> =0.9, 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.17 (ddd, <i>J</i> =0.9, 2.0, 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.44 (br s, 4H), 2.81-2.77 (m, 2H), 1.99-

【 0 3 3 2】

10

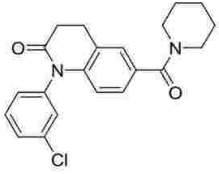
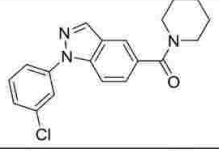
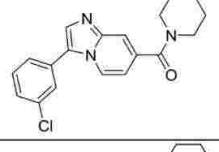
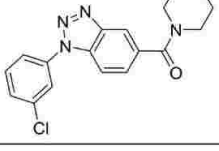
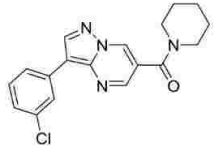
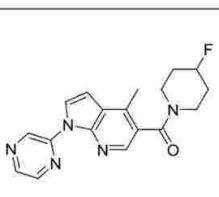
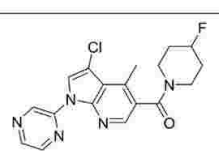
20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				1.92 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.48 (br d, J=3.7 Hz, 4H).
MF-PGDH-058		8.2% / 98.34%	368.13 for C ₂₁ H ₂₁ ClN 2O ₂ / 369.0 (M+1)	δ 7.60-7.52 (m, 2H), 7.46 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.25 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.69-3.35 (m, 4H), 3.07 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.55- 1.42 (m, 4H).
MF-PGDH-006		4.41% / 99.75%	339.11 for C ₁₉ H ₁₈ ClN 3O / 340.0 (M+1)	δ 8.49 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 3.69-3.31 (m, 4H), 1.71- 1.42 (m, 6H).
MF-PGDH-007		15.7% / 98.0%	339.11 for C ₁₉ H ₁₈ ClN 3O / 340.0 (M+1)	δ 8.64-8.61 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.69-3.35 (m, 4H), 1.69-1.45 (m, 6H).
MF-PGDH-011		45.29% / 97.16%	340.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClN 4O / 341.0 (M+1)	δ 8.21 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 3.73-3.52 (m, 2H), 1.70-1.21 (m, 8H).
MF-PGDH-012		9.9% / 98.76%	340.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClN 4O / 341.0 (M+1)	δ 9.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.28 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.49 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.34- 7.30 (m, 1H), 3.66-3.43 (m, 4H), 1.67-1.54 (m, 6H).
MF-DH-150		35.7% / 99.98%	339.15 for C ₁₈ H ₁₈ FN ₅ O / 340.1 (M+1)	δ 10.10 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.58- 8.64 (m, 2H), 8.36 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.02 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.82-5.02 (m, 1H), 3.64- 3.90 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.11-3.26 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.60-2.08 (m, 4H).
MF-DH-151		6.1% / 99.45%	373.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClF N ₅ O / 374.0 (M+1)	δ 9.98 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.82-5.04 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.65- 3.76 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.70-2.03 (m, 4H).

【 0 3 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-161		17.0%/99.13%	408.16 for C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₄ 40 / 409.1 (M+1)	δ 8.39-8.43 (m, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 8.16 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.52-5.60 (m, 1H), 4.82-5.01 (m, 1H), 3.36-3.71 (m, 4H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 1.67-2.04 (m, 6H).
MF-DH-164		18.6% / 92.70%	340.17 for C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O / 341.1 (M+1)	δ 8.89 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 4.80-4.96 (m, 1H), 3.66 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 2.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.86-2.00 (m, 4H), 1.65-1.72 (m, 2H).
MF-DH-162		7.5% / 99.77%	354.19 for C ₂₀ H ₂₃ FN ₄ O / 355.1 (M+1)	δ 8.55 (s, 1H), 8.24-8.32 (m, 1H), 8.08 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.17 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 4.82-5.01 (m, 1H), 3.83 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.38-3.67 (m, 4H), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.81-2.01 (m, 2H), 1.58-1.79 (m, 3H), 1.29 (d, J=7.0 Hz, 3H).
MF-DH-160		16.7% / 98.63%	368.20 for C ₂₁ H ₂₅ FN ₄ O / 369.1 (M+1)	δ 8.53-8.58 (s, 1H), 8.27-8.30 (s, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 4.82-5.00 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.41-3.71 (m, 4H), 1.81-1.98 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 4H), 1.29 (s, 6H).
MF-DH-167		16.5%/99.68%	373.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClF N ₅ O / 374.0 (M+1)	δ 9.82 (s, 1H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.50-8.56 (m, 2H), 8.18 (d, J=1.83 Hz, 1H), 4.85-5.04 (m, 1H), 3.40-3.88 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.69-2.05 (m, 4H).
MF-DH-168		9.5% / 98.46%	373.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClF N ₅ O / 374.0 (M+1)	δ 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.15-8.23 (m, 2H), 4.83-5.02 (m, 1H), 3.38-3.79 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.85-2.02 (m, 2H), 1.69-1.83 (m, 2H).
MF-DH-159		5.48% / 99.36%	342.15 for C ₁₈ H ₁₉ FN ₄ O ₂ / 343.1 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.64 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.86-7.00 (m, 2H), 4.81-5.01 (m, 1H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.02 (br d, J=4.2 Hz, 2H),

【 0 3 3 4】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				3.39-3.67 (m, 4H), 1.82-1.99 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 2H).
MF-DH-207		30.3% / 99.84%	366.16 for C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ / 367.2 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 6.89-7.00 (m, 2H), 6.69-6.82 (m, 3H), 6.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.24-4.33 (m, 2H), 3.57-3.69 (m, 2H), 3.42 (br s, 4H), 1.59 (br d, J=4.4 Hz, 2H), 1.40-1.53 (m, 4H).
MF-DH-209		2.2% / 93.69%	352.18 for C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ / 353.2 (M+1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.24 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.00 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.43 (br s, 4H), 1.59 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 1.47 (br s, 4H).
MF-DH-203		20.36% / 99.43%	303.17 for C ₁₇ H ₂₂ FN ₃ O / 304.1 (M+1)	δ 8.33 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (brd, J=8.4 Hz, 1H), 4.82-5.01 (m, 1H), 3.37- 3.68 (m, 4H), 1.82-1.99 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 11H).
MF-DH-165		7.2% / 97.23%	326.15 for C ₁₈ H ₁₉ FN ₄ O / 327.1 (M+1)	δ 8.26-8.37 (m, 3H), 8.11 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23- 7.30 (m, 1H), 4.82-5.00 (m, 1H), 4.18 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.41-3.66 (m, 4H), 3.22-3.28 (m, 2H), 1.81- 1.99 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H).
MF-DH-311		61.3% / 99.78%	307.10 for C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S / 308.1 (M+1)	δ 8.49 - 8.42 (m, 1H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 - 3.47 (m, 2H), 1.67 - 1.45 (m, 6H).
MF-DH-312		46.4% / 99.99%	383.13 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S / 384.1 (M+1)	δ 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 3H), 7.43 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.65 - 1.42 (m, 6H).
MF-DH-318		34.1% / 97.63%	345.16 for C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O / 346.2 (M+1)	δ 9.19 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 3.78 - 3.36 (m, 4H), 1.69 - 1.48 (m, 6H).

【 0 3 3 5】

10

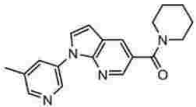
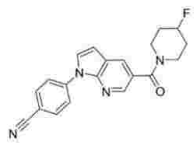
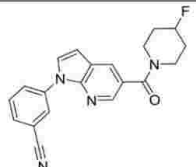
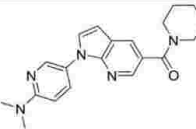
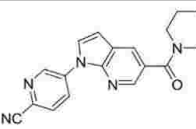
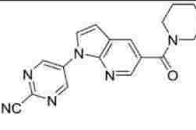
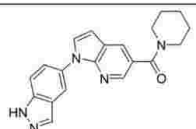
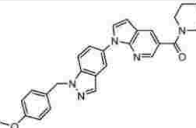
20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-320		3.5% / 99.12%	320.16 for C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O/321.2 (M+1)	δ 8.95 (s, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 2H), 8.21 - 8.08 (m, 3H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.37 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.68 - 1.50 (m, 6H).
MF-DH-342		43.6% / 99.48%	348.14 for C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O/349.0 (M+1)	δ 8.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 8.23 - 8.18 (m, 2H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 3.84 - 3.39 (m, 4H), 2.05 - 1.69 (m, 4H).
MF-DH-344		39.6% / 99.64%	348.14 for C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O/349.2 (M+1)	δ 8.50 - 8.47 (m, 1H), 8.44 - 8.42 (m, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 2H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.77 - 3.36 (m, 4H), 2.02 - 1.70 (m, 4H).
MF-DH-366		63.9% / 99.68%	349.19 for C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O/350.2 (M+1)	δ 8.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 3.69 - 3.34 (m, 4H), 3.09 (s, 6H), 1.67 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-389		51.0% / 99.81%	331.14 for C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O/332.2 (M+1)	δ 9.44 - 9.36 (m, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.59 - 3.25 (m, 4H), 1.58 - 1.38 (m, 6H).
MF-DH-397		54.6% / 99.77%	332.14 for C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O/333.2 (M+1)	δ 9.82 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.33 (m, 4H), 1.68 - 1.46 (m, 6H).
MF-DH-319		30.5% / 99.93%	345.16 for C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O/346.1 (M+1)	δ 13.25 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 3H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.72 - 3.42 (m, 4H), 1.71 - 1.42 (m, 6H).
MF-DH-337		33.3% / 98.99%	465.22 for C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ /466.1 (M+1)	δ 8.31 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.80 - 6.77 (m, 1H),

【 0 3 3 6 】

10

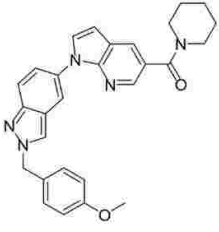
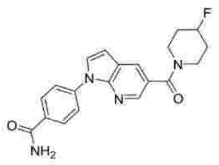
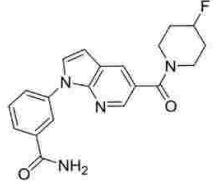
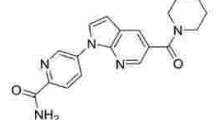
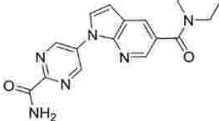
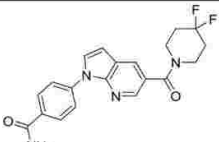
20

30

40

50

【表 3 - 1 8】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				5.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.64 - 3.34 (m, 4H), 1.68 - 1.45 (m, 6H).
MF-DH-340		34.1% / 99.35%	465.22 for C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ /466.2 (M+1)	δ 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (br d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 2H), 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.76 (br d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.33 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.37 (m, 4H), 1.69 - 1.47 (m, 6H).
MF-DH-343		27.5% / 98.89%	366.15 for C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₂ /367.1 (M+1)	δ 8.42 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 8.06 (s, 5H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.75 - 3.36 (m, 4H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H).
MF-DH-345		21.4% / 99.38%	366.15 for C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₂ /367.1 (M+1)	δ 8.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.77 - 3.37 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H).
MF-DH-365		20.5% / 96.50%	349.15 for C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ /350.2 (M+1)	δ 9.27 (brs, 1H), 8.62 (brd, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 4H), 7.69 (br s, 1H), 6.90 (br d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.40 (m, 4H), 1.68 - 1.50 (m, 6H).
MF-DH-384		43.6% / 99.72%	350.15 for C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₂ /351.2 (M+1)	δ 9.63 (s, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 1.70 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-394		40.3% / 96.60%	384.14 for C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ /385.2 (M+1)	δ 8.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 5H), 7.43 (br s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.52 (m, 4H), 2.08 (br s, 4H).

【 0 3 3 7 】

10

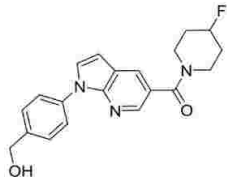
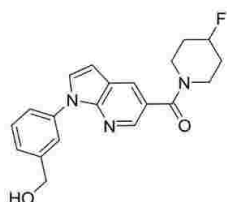
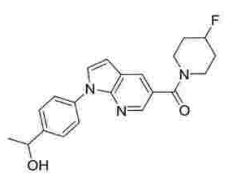
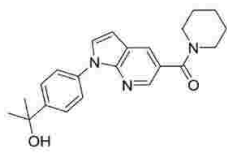
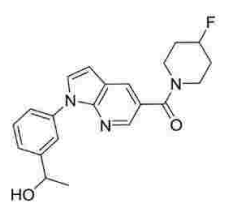
20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-347		14.2% / 99.30%	353.15 for C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ /354.2 (M+1)	δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.43 (m, 4H), 2.03 - 1.70 (m, 4H).
MF-DH-348		28.0% / 97.73%	353.15 for C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ /354.2 (M+1)	δ 8.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.13 (m, 1H), 5.03 - 4.85 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.71 - 3.38 (m, 4H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 2H).
MF-DH-370		63.0% / 99.30%	353.15 for C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ /354.2 (M+1)	δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.43 (m, 4H), 2.03 - 1.70 (m, 4H).
MF-DH-371		34.6% / 95.05%	363.19 for C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ /364.2 (M+1)	δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.64 - 3.33 (m, 4H), 1.68 - 1.51 (m, 6H), 1.49 (s, 6H).
MF-DH-374		56.3% / 97.83%	353.15 for C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ /354.2 (M+1)	δ 8.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.13 (m, 1H), 5.03 - 4.85 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.71 - 3.38 (m, 4H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 2H).

【 0 3 3 8 】

10

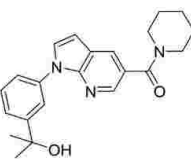
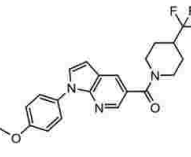
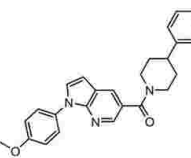
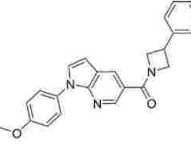
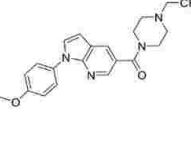
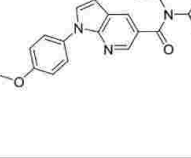
20

30

40

50

【表 3 - 20】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-375		38.65% / 96.62%	363.19 for C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ /364.1 (M+1)	δ 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.66 - 3.35 (m, 4H), 1.67 - 1.51 (m, 6H), 1.49 (s, 6H).
MF-DH-324		14.6% / 99.78%	403.15 for C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N 3O ₂ /404.1 (M+1)	δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.27 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.14 - 2.78 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H).
MF-DH-325		32.0% / 99.14%	411.19 for C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ /412.1 (M+1)	δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 4.82 - 4.38 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.20 - 2.89 (m, 2H), 2.88 - 2.58 (m, 2H), 1.92 - 1.62 (m, 4H).
MF-DH-326		24.5% / 98.96%	383.16 for C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ /384.1 (M+1)	δ 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.39 (m, 3H), 4.13 - 3.91 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).
MF-DH-327		21.2% / 99.33%	418.16 for C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N 4O ₂ /419.2 (M+1)	δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 - 3.39 (m, 4H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 4H).
MF-DH-328		11.2% / 91.01%	363.19 for C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ /364.1 (M+1)	δ 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.17 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.32 (m, 3H), 1.27 - 1.09 (m, 7H).

【0 3 3 9】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-329 (シス)		54.6% / 98.52%	363.19 for C22H25N3 O2/364.1 (M+1)	δ 8.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 1H), 1.80 (br d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 0.95 - 0.66 (m, 7H).
MF-DH-367		7.34% / 98.31%	406.20 for C23H26N4 O3/407.3 (M+1)	δ 8.58 (br s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 6H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.38 (m, 8H), 3.27 (s, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 6H).
MF-DH-368		24.2% / 99.85%	362.17 for C21H22N4 O2/363.2 (M+1)	δ 8.51 (br d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 6H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.35 (m, 4H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 4H).
MF-DH-369		18.5% / 98.31%	376.19 for C22H24N4 O2/377.2 (M+1)	δ 8.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.35 (m, 4H), 3.04 - 2.96 (m, 6H), 1.67 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-285		43.4% /99.84%	353.15 for C20H20FN3 O2/354.2 (M+1)	δ 8.36 - 8.34 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.13 - 7.10 (m, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 5.01 - 4.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 - 3.52 (m, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.01 - 1.73 (m, 4H).
MF-DH-294		34.13% / 98.52%	335.16 for C20H21N3 O2/336.2 (M+1)	δ 8.34 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 - 3.37 (m, 4H), 1.66 - 1.51 (m, 6H).
MF-DH-295		40.2% /99.52%	340.11 for C18H17ClN 4O/341.1 (M+1)	δ 9.23 - 9.21 (m, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 2H), 8.41 - 8.39 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 3.68 - 3.40 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 6H).

【 0 3 4 0 】

10

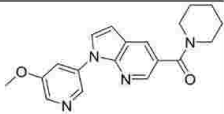
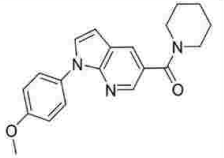
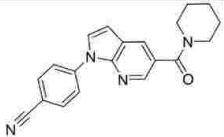
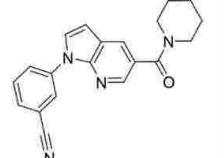
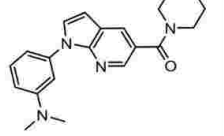
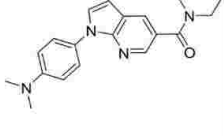
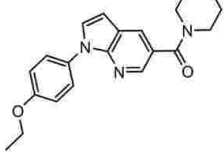
20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-296		52.7% /97.61%	336.16 for C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ /337.2 (M+1)	δ 8.81 (s, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68 - 3.35 (m, 4H), 1.68 - 1.47 (m, 6H).
MF-DH-297		45.8% /99.26%	335.16 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ /336.1 (M+1)	δ 8.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.74 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 - 3.35 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 6H).
MF-DH-298		31.4% /99.99%	330.15 for C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O/331.1 (M+1)	δ 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.33 - 8.25 (m, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 8.04 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.34 (m, 4H), 1.67 - 1.47 (m, 6H).
MF-DH-300		61.4% /99.46%	330.15 for C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O/331.1 (M+1)	δ 8.48 (s, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.35 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 6H).
MF-DH-302		57.5% /99.57%	348.45 for C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O/349.2 (M+1)	δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 3.66 - 3.34 (m, 4H), 2.97 (s, 6H), 1.67 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-305		18.4% /99.14%	348.20 for C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O/349.2 (M+1)	δ 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.58 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.37 (m, 4H), 2.96 (s, 6H), 1.67 - 1.47 (m, 6H).
MF-DH-306		14.2% /99.73%	349.18 for C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ /350.2 (M+1)	δ 8.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.36 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 6H), 1.39 - 1.34 (m, 3H).

【 0 3 4 1】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 3】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-309		68.3% /99.16%	383.13 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S/384.2 (M+1)	δ 8.50 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.34 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 1.67 - 1.46 (m, 6H).
MF-DH-310		57.3% /99.25%	383.13 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S/384.1 (M+1)	δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.21 - 8.08 (m, 4H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.34 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.68 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-317		17.5% /96.14%	321.16 for C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O/322.2 (M+1)	δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.67 - 3.34 (m, 4H), 1.68 - 1.50 (m, 6H).
MF-DH-321		11.5% /93.50%	322.14 for C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ /323.1 (M+1)	δ 11.97 - 11.85 (m, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (br d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H), 6.73 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 3.71 - 3.36 (m, 4H), 1.67 - 1.44 (m, 6H).
MF-DH-322		21.4% /99.58%	321.16 for C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O/322.2 (M+1)	δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 2H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.66 - 3.34 (m, 4H), 1.68 - 1.47 (m, 6H).
MF-DH-323		69.0% /99.53%	336.16 for C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ /337.2 (M+1)	δ 8.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 - 3.35 (m, 4H), 1.67 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-336		35.5% /98.03%	321.16 for C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O/322.2 (M+1)	δ 8.36 - 8.17 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 6.78 - 6.67 (m, 1H), 6.59 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.15 (br s, 2H), 3.75 - 3.35 (m, 4H), 1.71 - 1.40 (m, 6H).

【 0 3 4 2】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-299		42.2% / 99.76%	348.16 for C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ /349.2 (M+1)	δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 8.06 (s, 5H), 7.42 (br s, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.33 (m, 4H), 1.68 - 1.47 (m, 6H).
MF-DH-301		47.4% / 99.94%	348.16 for C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ /349.1 (M+1)	δ 8.39 - 8.28 (m, 2H), 8.18 - 8.03 (m, 4H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.34 (m, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 6H).
MF-DH-303		8.4% / 98.61%	334.18 for C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O/335.2 (M+1)	δ 8.33 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (br d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.66 - 3.38 (m, 4H), 1.66 - 1.52 (m, 6H).
MF-DH-304		9.6% / 95.06%	334.18 for C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O/335.1 (M+1)	δ 8.33 - 8.32 (m, 1H), 8.12 - 8.11 (m, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.82 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 3.83 - 3.82 (m, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 6H).
MF-DH-307		36.6% /99.38%	335.16 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ /336.2 (M+1)	δ 8.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.33 (m, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 6H).
MF-DH-308		70.4% /97.68%	335.16 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ /336.2 (M+1)	δ 8.34 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 5.32 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.35 (m, 4H), 1.75 - 1.35 (m, 6H).

【 0 3 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-191		67.5% /95.24%	387.11 for C ₂₀ H ₁₉ ClF N ₃ O ₂ /388.0 (M+1)	δ 8.43 (d, <i>J</i> =1.71 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1H), 7.72 (br d, <i>J</i> =8.93 Hz, 2H), 7.12 (br d, <i>J</i> =8.93 Hz, 2H), 5.03-4.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75-3.38 (m, 4H), 2.02-1.69 (m, 4H).
MF-DH-239		11.5% /99.59%	369.12 for C ₁₇ H ₂₂ FN ₃ O /370.1 (M+1)	δ 8.41 - 8.01 (m, 3H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 - 3.33 (m, 4H), 1.68 - 1.46 (m, 6H).
MF-DH-250		27.0% /98.63%	437.08 for C ₂₀ H ₁₅ ClF 3N ₃ O ₃ /438.0 (M+1)	δ 8.47 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 3.88 - 3.39 (m, 4H), 2.02 - 1.69 (m, 4H).
MF-DH-251		31.6% /99.67%	419.08 for C ₂₀ H ₁₆ ClF 2N ₃ O ₃ /420.1 (M+1)	δ 8.43 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.69-3.33 (m, 4H), 1.68 - 1.46 (m, 6H).
MF-DH-273		42.8% /99.80%	369.12 for C ₂₀ H ₂₀ ClN 3O ₂ /370.1 (M+1)	δ 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 - 3.33 (m, 4H), 1.68 - 1.45 (m, 6H).
MF-DH-274		57.2% /99.89%	374.07 for C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O /375.0 (M+1)	δ 9.18 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.68-8.61 (m, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.71-3.33 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 6H).
MF-DH-275		43.3% /99.42%	370.12 for C ₁₉ H ₁₉ ClN 4O ₂ /371.1 (M+1)	δ 8.80 - 8.79 (m, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 2H), 8.35 - 8.33 (m, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.33 - 3.33 (s, 3H), 1.67 - 1.51 (m, 6H).
MF-DH-146		11.23% /99.67%	359.09 for C ₁₇ H ₁₅ ClF N ₅ O /360.3 (M+1)	δ 10.00 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.50 - 8.44 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.06 - 1.81 (m, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 1H).

【 0 3 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 6】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-147		7.5% / 94.04%	393.06 for C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ FN ₅ O/394.0 (M+1)	δ 9.90 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.86 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 1H).
MF-DH-148		22.4% /99.72%	339.15 for C ₁₈ H ₁₈ FN ₅ O/340.1 (M+1)	δ 10.18 (s, 1H), 8.62 - 8.59 (m, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 3.90 - 3.65 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.57 - 2.56 (m, 3H), 2.05 - 1.76 (m, 4H).
MF-DH-149		11.2% /99.40%	373.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClF N ₅ O/374.0 (M+1)	δ 10.10 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.02 - 1.68 (m, 4H).
MF-PGDH-020		13.7%/99.94%	340.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClN 4O/341.0 (M+1)	δ 9.11 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 3.54-3.67 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.48-1.68 (m, 6H).
MF-PGDH-077		14.8%/99.66%	336.16 for C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ /337.2 (M+1)	δ 8.89 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 1.49-1.67 (m, 6H).
MF-PGDH-078		15%/99.73%	354.15 for C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂ /355.2 (M+1)	δ 8.90 (s, 1H), 8.47-8.48 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1H), 8.25-8.26 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 4.82-5.01 (m, 1H), 3.84-3.85 (s, 3H), 3.52-3.80 (m, 4H), 1.83-2.01 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H).
MF-PGDH-079		5.5%/98.59%	372.14 for C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N 4O ₂ /373.2 (M+1)	δ 8.90 (s, 1H), 8.50-8.51 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1H), 8.30-8.31 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 3.84-3.85 (s, 3H), 3.55-3.70 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 4H).

【 0 3 4 5】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-201		18%/99.77%	318.19 for C17H23FN4 O /319.3 (M+1)	δ 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.76 - 3.45 (m, 4H), 2.11 - 1.92 (m, 6H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 6H).
MF-DH-214		18.7%/97.08%	342.13 for C18H16F2N 4O /343.1 (M+1)	δ 8.97 - 8.96 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.76 - 3.48 (m, 4H), 2.02 - 1.76 (m, 4H).
MF-DH-215		19%/98.20%	324.14 for C18H17FN4 O /325.1 (M+1)	δ 8.97 - 8.95 (m, 1H), 8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 3.69 - 3.38 (m, 4H), 1.67 - 1.50 (m, 6H).
MF-DH-216		19.15%/99.63 %	360.12 for C18H15F3N 4O /361.2 (M+1)	δ 9.03 - 9.00 (m, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.30 - 8.28 (m, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 3.76 - 3.43 (m, 4H), 2.02 - 1.76 (m, 4H).
MF-DH-217		20.74%/98.35 %	342.13 for C18H16F2N 4O /343.1 (M+1)	δ 9.02 - 9.00 (m, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 3.72 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 6H).
MF-DH-218		12%/87.77%	408.12 for C19H16F4N 4O2 /409.2 (M+1)	δ 9.04 - 9.02 (m, 1H), 8.52 - 8.50 (m, 1H), 8.31 - 8.29 (m, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 3.80 - 3.54 (m, 4H), 2.00 - 1.76 (m, 4H).
MF-DH-219		18%/97.93%	390.13 for C19H17F3N 4O2 /391.1 (M+1)	δ 9.04 - 9.00 (m, 1H), 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.65 (brd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.40 (m, 4H), 1.67 - 1.51 (m, 6H).
MF-DH-222		14.2%/99.99%	390.13 for C19H17F3N 4O2 /391.1 (M+1)	δ 8.99 - 8.98 (m, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.79 - 3.47 (m, 4H), 2.04 - 1.76 (m, 4H).

【 0 3 4 6 】

10

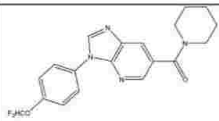
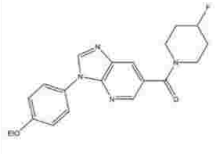
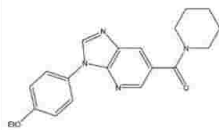
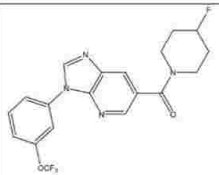
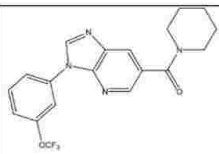
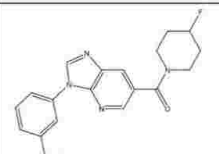
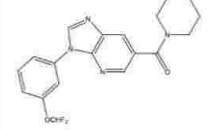
20

30

40

50

【表 3 - 2 8】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-223		16.6%/99.68%	372.14 for C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N 4O ₂ /373.1 (M+1)	δ 8.99 - 8.95 (m, 1H), 8.47 - 8.44 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 3H), 3.74 - 3.33 (m, 4H), 1.67 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-224		28.5%/99.38%	366.13 for C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N 4O /367.2 (M+1)	δ 8.91 - 8.87 (m, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.80 - 3.40 (m, 4H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.37 (br t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
MF-DH-225		24.2%/97.80%	350.17 for C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ /351.2 (M+1)	δ 8.90 - 8.85 (m, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.12 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 6H), 1.37 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
MF-DH-226		15.07%/97.09 %	408.12 for C ₁₉ H ₁₆ F ₄ N 4O ₂ /409.1 (M+1)	δ 9.10 - 9.07 (m, 1H), 8.55 - 8.52 (m, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.09 (br d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.81 - 3.40 (m, 4H), 2.03 - 1.73 (m, 4H).
MF-DH-227		11.61%/98.05 %	390.13 for C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N 4O ₂ /391.1 (M+1)	δ 9.09 - 9.07 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 3.78 - 3.50 (m, 4H), 1.69 - 1.53 (m, 6H).
MF-DH-228		29.1%/98.28%	390.13 for C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N 4O ₂ /391.1 (M+1)	δ 9.07 - 9.04 (m, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 1H), 8.30 - 8.28 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.56 - 7.18 (m, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.80 - 3.39 (m, 4H), 2.03 - 1.72 (m, 4H).
MF-DH-229		5.3%/95.11%	372.14 for C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N 4O ₂ /373.1 (M+1)	δ 9.06 - 9.03 (m, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 2H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 1.67 - 1.51 (m, 6H).

【 0 3 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-236		47.3%/99.81%	300.20 for C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O /301.2 (M+1)	δ 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 3.72 - 3.35 (m, 4H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.66 - 1.49 (m, 6H), 0.73 - 0.67 (m, 6H).
MF-DH-238		15%/99.77%	340.13 for C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ₂ /341.2 (M+1)	δ 9.83 - 9.81 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.80 - 3.40 (m, 4H), 2.01 - 1.75 (m, 4H).
MF-DH-442		28.77%/97.51 %	367.12 for C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₂ SO /368.2 (M+1)	δ 9.17 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.36 - 8.28 (m, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.44 (m, 4H), 2.16 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-443		31.25%/98.35 %	337.07 for C ₁₇ H ₁₂ ClN ₂ SO /338.1 (M+1)	δ 9.18 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.73 - 4.51 (m, 2H), 4.16 (br s, 1H).
MF-DH-464		67.3%/99.47%	385.14 for C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ SO ₂ /386.2 (M+1)	δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 5H), 7.49 (br s, 1H), 3.86 - 3.42 (m, 4H), 2.17 - 2.00 (m, 4H).
MF-DH-176		9.37%/99.23%	368.16 for C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂ /369.1 (M+1)	δ 8.29 - 8.26 (m, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 5.00 - 4.85 (m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 3H), 3.80 - 3.36 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.01 - 1.71 (m, 4H).
MF-DH-205		20.79%/99.72 %	350.17 for C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ /351.1 (M+1)	δ 8.25 - 8.22 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.46 (br s, 3H), 1.67 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-117		28.6%/97.00%	439.20 for C ₂₃ H ₂₆ FN ₅ O ₃ /440.1 (M+1)	δ 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.46 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 3H), 3.76

【 0 3 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
				- 3.44 (m, 6H), 2.89 (br t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 5H).
MF-DH-130		40%/98.58%	393.16 for C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ /391.8 (M-1)	δ 8.37 - 8.35 (m, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.87 - 3.85 (m, 3H), 3.78 - 3.51 (m, 4H), 1.99 - 1.76 (m, 4H).
MF-DH-184		27%/97.46%	382.18 for C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ /383.1 (M+1)	δ 8.29 - 8.26 (m, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 - 3.47 (m, 4H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.01 - 1.75 (m, 4H), 1.28 - 1.25 (m, 3H).
MF-DH-185		1.96%/91.31%	412.19 for C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₃ /413.1 (M+1)	δ 8.32 - 8.29 (m, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 3H), 3.73 - 3.71 (m, 4H), 3.21 - 3.18 (m, 3H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.01 - 1.72 (m, 6H).
MF-DH-195		26%/99.27%	450.17 for C ₂₂ H ₂₂ F ₄ N ₄ O ₂ /451.1 (M+1)	δ 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 3.88 - 3.85 (m, 3H), 3.74 - 3.47 (m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 4H).
MF-DH-267		10%/93.70%	394.20 for C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃ /395.2 (M+1)	δ 8.26 - 8.23 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.66 - 3.44 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 7H).
MF-DH-268		22%/98.27%	432.18 for C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ /433.1 (M+1)	δ 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.46 - 3.44 (m, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 6H).

【 0 3 4 9 】

10

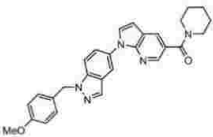
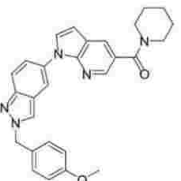
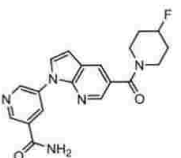
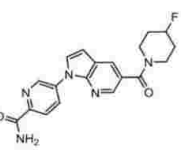
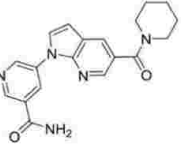
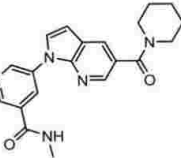
20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-337		32.7%/98.99%	465.22 for C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ /466.1(M +1)	δ 8.31 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.64 - 3.34 (m, 4H), 1.68 - 1.45 (m, 6H).
MF-DH-340		34.2%/99.35%	465.22 for C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ /466.2(M +1)	δ 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (br d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 2H), 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.76 (br d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.33 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.37 (m, 4H), 1.69 - 1.47 (m, 6H).
MF-DH-351		21.4%/99.26%	367.14 for C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₂ /368.2(M+1)	δ 9.33 - 9.31 (m, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.73 (m, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.76 - 3.56 (m, 4H), 1.99 - 1.75 (m, 4H).
MF-DH-355		38.7%/90.57%	367.14 for C ₁₉ H ₁₈ FN ₅ O ₂ /368.2 (M+1)	δ 9.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 3H), 8.20 - 8.05 (m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.79 - 3.46 (m, 4H), 2.03 - 1.74 (m, 4H).
MF-DH-361		53.1%/99.56%	349.15 for C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ /350.2(M +1)	δ 9.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.74 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.37 (m, 4H), 1.68 - 1.50 (m, 6H).
MF-DH-362		46.6%/95.07%	363.17 for C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ /364.2(M +1)	δ 9.32 - 9.29 (m, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.75 (br d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.72 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 3.70 - 3.44 (m, 4H), 2.87 - 2.83 (m, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 4H).

【 0 3 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-363		34.2%/98.79%	377.19 for C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂ /378.2(M +1)	δ 9.33 - 9.18 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 2H), 6.87 (br d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.37 (m, 4H), 3.09 - 2.97 (m, 6H), 1.67 - 1.44 (m, 6H).
MF-DH-364		32.7%/97.33%	331.14 for C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O/332.2(M+ 1)	δ 9.58 - 9.55 (m, 1H), 9.01 - 8.95 (m, 2H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 3.68 - 3.34 (m, 4H), 1.68 - 1.50 (m, 6H).
MF-DH-365		51.5%/96.50%	349.15 for C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ /350.2(M +1)	δ 9.27 (br s, 1H), 8.62 (br d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 4H), 7.69 (br s, 1H), 6.90 (br d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.40 (m, 4H), 1.68 - 1.50 (m, 6H).
MF-DH-366		44.7%/99.68%	349.19 for C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O/350.2(M+ 1)	δ 8.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 3.69 - 3.34 (m, 4H), 3.09 (s, 6H), 1.67 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-376		12.5%/99.64%	348.20 for C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O/349.2(M+ 1)	δ 8.34 - 8.32 (m, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.79 - 3.33 (m, 6H), 1.68 - 1.51 (m, 6H), 1.36 - 1.30 (m, 3H).
MF-DH-380		38.2%/99.26%	380.16 for C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₂ /381.2(M +1)	δ 8.19 (s, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 6H), 7.41 (br s, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 1H), 3.88 - 3.65 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.52 (br s, 3H), 2.06 - 1.57 (m, 4H).
MF-DH-382		70.1%/99.58%	400.11 for C ₂₀ H ₁₈ ClF N ₄ O ₂ /401.2 (M+1)	δ 8.51 - 8.42 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 5.01 - 4.80 (m, 1H), 3.81 - 3.40 (m, 4H), 2.03 - 1.72 (m, 4H).
MF-DH-383		39.5%/97.76%	382.12 for C ₂₀ H ₁₉ ClN O ₂ /383.1 (M+1)	δ 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.43 - 8.41 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 6H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 3.72 - 3.40 (m, 4H), 1.67 - 1.52 (m, 6H).

【 0 3 5 1】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-385		50.6%/99.68%	440.22 for C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₂ /441.3 (M+1)	δ 7.77 (br s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.72 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (br s, 4H), 1.60 - 1.42 (m, 6H).
MF-DH-387		38.4%/99.79%	362.15 for C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O/363.2 (M+1)	δ 8.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 5.02 - 4.82 (m, 1H), 3.88 - 3.64 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 3H), 2.06 - 1.58 (m, 4H).
MF-DH-388		16.66%/99.83 %	382.10 for C ₂₀ H ₁₆ ClF N ₄ O/383.2 (M+1)	δ 8.50 - 8.46 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 4.99 - 4.80 (m, 1H), 3.89 - 3.43 (m, 4H), 1.99 - 1.65 (m, 4H).
MF-DH-392		6.84%/95.06%	335.17 for C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O/336.2 (M+1)	δ 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 6H).
MF-DH-393		16.5%/98.32%	355.12 for C ₁₈ H ₁₈ ClN 5O/356.2 (M+1)	δ 8.33 - 8.30 (m, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 7.93 - 7.91 (m, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 1.67 - 1.53 (m, 6H).
MF-DH-395 (Cis-relative)		13.7%/99.97%	376.19 for C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ /377.2 (M+1)	δ 8.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 8.10 - 8.02 (m, 5H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 3H), 1.29 - 1.17 (m, 6H).
MF-DH-396		68.1%/99.29%	381.14 for C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N 5O/382.2 (M+1)	δ 13.26 (br s, 1H), 8.41 - 8.40 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 4H).

【 0 3 5 2】

10

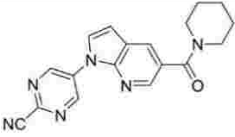
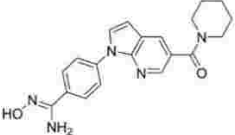
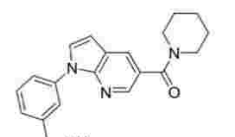
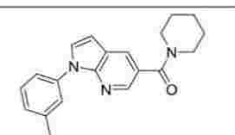
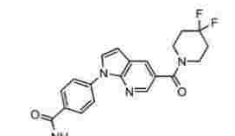
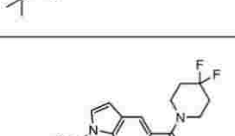
20

30

40

50

【表 3 - 3 4】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-397		68.9%/99.77%	332.14 for C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O/333.2 (M+1)	δ 9.82 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.33 (m, 4H), 1.68 - 1.46 (m, 6H).
MF-DH-399		36.05%/95.01 %	363.17 for C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ /364.2 (M+1)	δ 9.70 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.68 - 3.37 (m, 4H), 1.68 - 1.50 (m, 6H).
MF-DH-400		19.2%/92.70%	363.17 for C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ /364.2 (M+1)	δ 9.75 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 3H), 7.96 - 7.84 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.75 - 3.40 (m, 4H), 1.69 - 1.51 (m, 6H).
MF-DH-402		31.2%/99.68%	387.17 for C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂ /388.3 (M+1)	δ 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.00 - 7.99 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.62 (m, 2H), 3.37 (br s, 2H), 1.71 (br s, 6H).
MF-DH-403		45.4%/98.95%	511.24 for C ₂₇ H ₃₁ F ₂ N O ₃ /512.3 (M+1)	δ 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.51 (m, 4H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.09 (s, 9H).
MF-DH-404		18.1% /99.02%	426.19 for C ₂₃ H ₂₄ F ₂ N O ₂ /427.2 (M+1)	δ 8.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.24 - 8.22 (m, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 4H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.76 - 3.50 (m, 4H), 2.15 - 2.01 (m, 4H), 1.21 - 1.18 (m, 6H).

【 0 3 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 6】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-413		18.1%/95.26%	428.17 for C ₂₂ H ₂₂ F ₂ N 4O ₃ /429.2 (M+1)	δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.47 - 8.44 (m, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 6H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 4H).
MF-DH-417 (シス-相対的)		54.34%/99.38 %	366.13 for C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N 4O /367.2 (M+1)	δ 8.43 - 8.38 (m, 1H), 8.30 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.05 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.08 - 4.63 (m, 3H), 4.13 - 3.84 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 1.98 (m, 1H).
MF-DH-418		48.5 %/97.93 %	412.17 for C ₂₂ H ₂₂ F ₂ N 4O ₂ /413.2 (M+1)	δ 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 4H), 6.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 4H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 4H), 1.18 - 1.13 (m, 3H).
MF-DH-419		19.7%/99.55%	467.21 for C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N 5O ₂ /468.3 (M+1)	δ 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.37 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.09 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.67 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 4H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H).
MF-DH-420		8.5%/98.08%	439.18 for C ₂₃ H ₂₃ F ₂ N 5O ₂ /440.0 (M+1)	δ 8.93 - 8.86 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 6.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 3.82 - 3.44 (m, 8H), 2.15 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-421		13.7%/97.62%	516.16 for C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N 4O ₄ S /516.9	δ 8.51 - 8.47 (m, 1H), 8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.25 - 8.22 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 4H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.84 - 3.37 (m, 6H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 8H).

【 0 3 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 7】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ * 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-422		46.72%/93.38 %	413.17 for C ₂₁ H ₂₁ F ₂ N 502 /414.2 (M+1)	δ 9.28 - 9.26 (m, 1H), 8.85 - 8.80 (m, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 3H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 4H), 1.19 - 1.13 (m, 3H).
MF-DH-426		56.5%/90.34%	399.14 for C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N 303 /400.0 (M+1)	δ 12.48 - 12.15 (m, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.51 (m, 6H), 2.15 - 1.98 (m, 4H).
MF-DH-427		31.3%/98.54%	425.16 for C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N 303 /426.0 (M+1)	δ 12.55 - 12.22 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 4H), 2.14 - 2.01 (m, 4H), 1.50 (br d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H).
MF-DH-428		21.3%/98.9%	462.12 for C ₂₁ H ₂₀ F ₂ N 404S /463.2 (M+1)	δ 12.27 - 12.14 (m, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 4H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.53 (m, 4H), 3.42 - 3.40 (m, 3H), 2.08 (br s, 4H).
MF-DH-429		27.6%/98.97%	468.16 for C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N 404 /469.0 (M+1)	δ 12.43 - 12.28 (m, 1H), 9.07 - 8.99 (m, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 3.75 - 3.53 (m, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 4H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).
MF-DH-430		30.1%/98.97%	468.16 for C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N 404 /469.0 (M+1)	δ 12.43 - 12.28 (m, 1H), 9.07 - 8.99 (m, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 3.75 - 3.53 (m, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 4H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H).

【 0 3 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 8】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-431		4.9%/95.80%	484.19 for C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N 404/455.2 (M+1)	δ 12.12 - 11.99 (m, 1H), 8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.24 - 8.22 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 3H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.54 (m, 4H), 2.84 - 2.80 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 4H), 1.49 - 1.45 (m, 6H).
MF-DH-432		6.8%/99.48%	482.18 for C ₂₅ H ₂₄ F ₂ N 404/483.2 (M+1)	δ = 8.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 6H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.97 - 1.80 (m, 3H).
MF-DH-433		78.1%/99.82%	349.14 for C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ /350.1 (M+1)	δ 13.08 - 12.95 (m, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 6H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.40 (m, 4H), 1.69 - 1.50 (m, 6H)
MF-DH-434		53.2%/94.01%	386.12 for C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N 403 /387.1 (M+1)	δ 13.73 - 12.61 (m, 1H), 9.36 - 9.34 (m, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.50 (m, 4H), 2.15 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-437		61.3%/94.05%	455.21 for C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N 502 /456.2 (M+1)	δ 9.28 - 9.25 (m, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 3H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.75 - 3.48 (m, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 4H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 6H).
MF-DH-438		42.7%/95.24%	455.21 for C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N 502 /456.2 (M+1)	δ 9.31 - 9.27 (m, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 2H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 3H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 3.81 - 3.44 (m, 4H), 3.19 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).

【 0 3 5 7 】

10

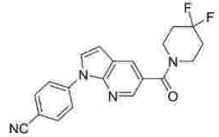
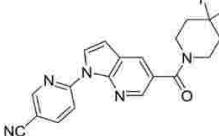
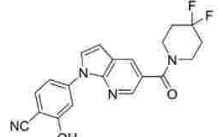
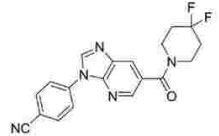
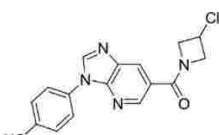
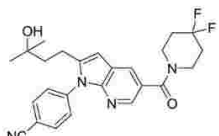
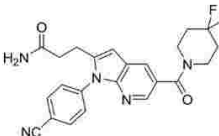
20

30

40

50

【表 3 - 3 9】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-439		41.6%/95.51%	366.13 for C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N 4O /367.1 (M+1)	δ 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 2H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 3.77 - 3.48 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-440		37.5%/98.38%	367.12 for C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N 5O/368.1 (M+1)	δ 9.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.38 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H)
MF-DH-441		32.4%/96.34%	382.12 for C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N 4O2/383.1 (M+1)	δ 9.44 - 9.41 (m, 1H), 9.27 - 9.23 (m, 1H), 9.15 - 9.10 (m, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.35 - 8.32 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 4H), 2.22 - 2.12 (m, 4H).
MF-DH-442		28.7%/97.51%	367.12 for C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N 5O/368.2 (M+1)	δ 9.17 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.36 - 8.28 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.44 (m, 4H), 2.16 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-443		31.2%/98.35%	337.07 for C ₁₇ H ₁₂ ClN 5O/338.1 (M+1)	δ 9.18 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.73 - 4.51 (m, 2H), 4.16 (br s, 1H).
MF-DH-444		7.2%/99.93%	452.2 for C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N 3O2 /453.2 (M+1)	δ 8.24 - 8.20 (m, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 4H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 4H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.04 - 1.01 (m, 6H).
MF-DH-446		3.5%/91.47%	437.17 for C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N 5O2 /438.2 (M+1)	δ 8.24 - 8.22 (m, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 3H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.58 - 6.56 (m, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 4H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 4H).

【 0 3 5 8 】

10

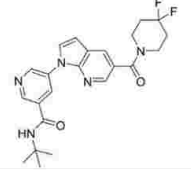
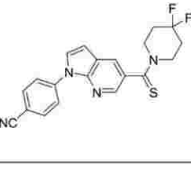
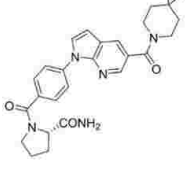
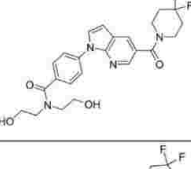
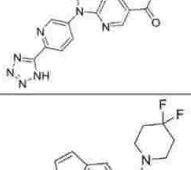
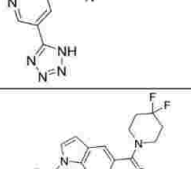
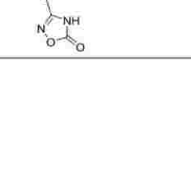
20

30

40

50

【表 3 - 4 0】

標の番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-448		35.1%/97.53%	441.20 for C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N 5O ₂ /442.2 (M+1)	δ 9.30 - 9.27 (m, 1H), 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 1.45 - 1.40 (s, 9H).
MF-DH-449		12.8%/94.14%	382.11 for C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N 4S /383.1 (M+1)	δ 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 2H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H).
MF-DH-450		31.3%/92.56%	481.19 for C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N 5O ₃ /482.0 (M+1)	δ 8.46 - 8.43 (m, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.59 - 7.40 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 3.75 - 3.45 (m, 6H), 2.25 - 2.03 (m, 5H), 1.97 - 1.77 (m, 3H).
MF-DH-451		32.78%/95.52 %	472.19 for C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N 4O ₄ /473.0 (M+1)	δ 8.48 - 8.42 (m, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 14H), 2.15 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-452		45.3%/94.26%	410.14 for C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N 8O /411.1 (M+1)	δ 9.41 - 8.99 (m, 1H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.41 - 8.32 (m, 2H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 3.81 - 3.50 (m, 4H), 2.13 - 2.03 (m, 4H).
MF-DH-453		32.6%/98.39%	410.14 for C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N 8O /409.2 (M-1)	δ 9.44 - 9.41 (m, 1H), 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.14 - 9.12 (m, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 4H).
MF-DH-454		13.3%/94.20%	426.13 for C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N 6O ₃ /425.2 (M-1)	δ 9.33 - 9.29 (m, 1H), 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 4H).

【 0 3 5 9 】

10

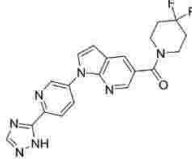
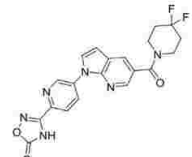
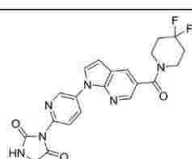
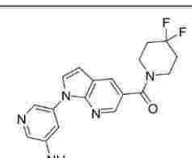
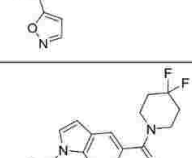
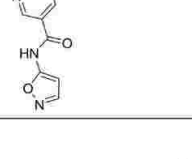
20

30

40

50

【表 3 - 4 1】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	^1H NMR (DMSO- d_6^* , 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-455		5.8%/91.76%	409.15 for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}$ 70/ 410.2 ($M+1$)	δ 9.32 - 9.28 (m, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 4H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 3.84 - 3.51 (m, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 4H).
MF-DH-456		37.7%/92.01%	426.13 for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}$ 603/427.12 ($M+1$)	δ 13.29 - 13.14 (m, 1H), 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 2H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 6.94 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.55 (m, 4H), 2.08 (br d, J = 3.5 Hz, 4H).
MF-DH-457		19.1%/97.36%	468.17 for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}$ 603/469.3 ($M+1$)	δ 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.72 - 8.69 (m, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 3.79 - 3.54 (m, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 6H).
MF-DH-458		23.8%/99.36%	452.14 for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}$ 603/453.2 ($M+1$)	δ 11.25 - 11.22 (m, 1H), 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.92 - 8.89 (m, 1H), 8.87 - 8.84 (m, 2H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 3.74 - 3.45 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-459		39.3%/99.82%	452.14 for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}$ 603/451.2 ($M-1$)	δ 12.42 - 12.37 (m, 1H), 9.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.14 - 9.12 (m, 1H), 8.93 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 6.93 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.48 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-460		8.5%/95.03%	452.14 for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}$ 603/453.2 ($M+1$)	δ 12.23 - 12.19 (m, 1H), 9.45 - 9.42 (m, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.55 - 8.53 (m, 1H), 8.51 - 8.49 (m, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.33 - 8.31 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.50 - 6.47 (m, 1H), 3.79 - 3.56 (m, 4H), 2.16 - 2.04 (m, 4H).

【 0 3 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 2】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-462		38.5%/99.52%	348.14 for C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O /349.1 (M+1)	δ 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 5.03 - 4.85 (m, 1H), 3.79 - 3.44 (m, 4H), 2.06 - 1.67 (m, 4H).
MF-DH-463		42.1%/99.89%	348.14 for C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O /349.0 (M+1)	δ 8.98 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 8.01 - 7.92 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.78 - 3.43 (m, 4H), 2.01 - 1.66 (m, 4H).
MF-DH-464		46.5%/99.47%	385.14 for C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₂ /386.2 (M+1)	δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 5H), 7.49 (br s, 1H), 3.84 - 3.42 (m, 4H), 2.16 - 2.03 (m, 4H).
MF-DH-465		61.3%/99.17%	486.15 for C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₃ S/487.2 (M+1)	δ 8.98 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.61 (m, 4H), 3.22 - 3.19 (m, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.69 (s, 6H).
MF-DH-467		16.8%/99.17%	427.18 for C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N ₂ O ₂ /428.2 (M+1)	δ 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.85 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.44 (m, 6H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 4H).
MF-DH-468		53.2%/99.80%	428.17 for C ₂₂ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₃ /429.2 (M+1)	d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-469		41.5%/96.50%	386.12 for C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃ /387.2 (M+1)	δ 13.62 - 13.07 (m, 1H), 9.09 - 9.00 (m, 2H), 8.58 - 8.50 (m, 3H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.49 (m, 4H), 2.16 - 2.01 (m, 4H).

【 0 3 6 1 】

10

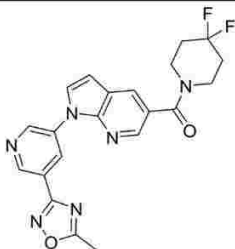
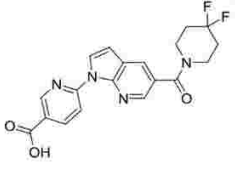
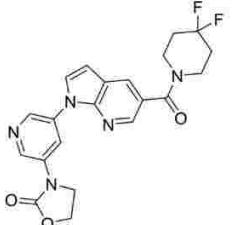
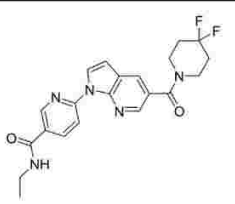
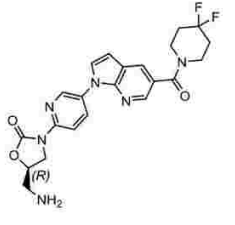
20

30

40

50

【表 3 - 4 3】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-470		24.3%/99.63%	424.41 for C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N 6O ₂ /425.2 (M+1)	δ 9.35 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.48 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-471		46.3%/99.45%	424.15 for C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N 4O ₃ /425.2 (M+1)	δ 9.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.65 (br d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.16 - 2.00 (m, 4H).
MF-DH-472		52.8%/98.32%	428.1 for C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N 5O ₃ /427.15 (M-1)	δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.78 - 3.48 (m, 4H), 2.15 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-477		12.4%/99.8%	413.17 for C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N 5O ₃ /414.2 (M+1)	δ 9.01 - 8.95 (m, 2H), 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 2H), 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.50 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 4H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
MF-DH-478		33.6%/99.73%	456.17 for C ₂₂ H ₂₂ F ₂ N 6O ₃ /457.2 (M+1)	δ 8.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.21 (m, 2H), 8.21 - 8.11 (m, 3H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 4H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 4H).

【 0 3 6 2 】

10

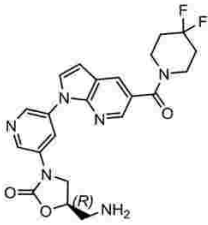
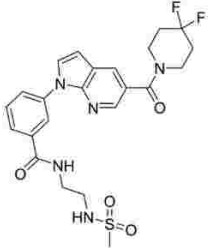
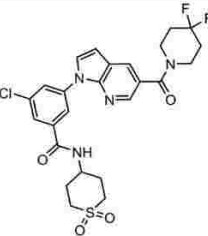
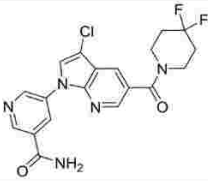
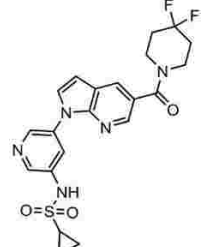
20

30

40

50

【表 3 - 4 4】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-479		25.6.5%/94.32 %	456.17 for C ₂₂ H ₂₂ F ₂ N 6O ₃ /457.2 (M+1)	δ 8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 1H), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.14 (br d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 4H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.80 - 3.59 (m, 4H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-480		48.3%/97.43%	505.16 for C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N 5O ₃ /506.2 (M+1)	δ 8.71 - 8.68 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 8.74 - 7.68 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.76 - 3.49 (m, 4H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-481		35.0%/98.45%	550.13 for C ₂₅ H ₂₅ ClF 2N ₄ O ₄ S/55 1.2 (M+1)	δ 8.62 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.75 - 3.50 (m, 4H), 3.35 (brs, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 8H).
MF-DH-482		61.4%/99.74%	419.1 for C ₁₉ H ₁₆ ClF 2N ₅ O ₂ /420. 1 (M+1)	δ 9.36 - 9.21 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.58 - 8.46 (m, 2H), 8.32 - 8.20 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 3.86 - 3.44 (m, 4H), 2.09 (br s, 4H).
MF-DH-484		34.7%/99.58%	461.13 for C ₂₁ H ₂₁ F ₂ N 5O ₃ S/462.2 (M+1)	δ 10.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (br s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.46 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 4H), 1.06 - 0.99 (m, 4H).

【 0 3 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 5】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-485		64.6%/99.52%	429.16 for C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N 5O ₃ /430.2 (M+1)	δ 10.14 - 10.10 (m, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.76 - 3.49 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
MF-DH-486		23.4%/99.55%	481.19 for C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N 5O ₃ /482.3 (M+1)	δ 8.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.15 - 7.97 (m, 3H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 3.74 - 3.46 (m, 6H), 2.24 - 2.02 (m, 5H), 1.93 - 1.76 (m, 3H).
MF-DH-487		41.8%/99.22%	427.18 for C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N 5O ₂ /428.2 (M+1)	δ 9.04 - 8.99 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 3.79 - 3.54 (m, 4H), 2.13 - 2.04 (m, 4H), 1.58 - 1.55 (m, 6H).
MF-DH-489		17.5%/96.47%	482.18 for C ₂₅ H ₂₄ F ₂ N 4O ₄ /483.2 (M+1)	δ 12.77 - 12.14 (m, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.99 (br d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.77 - 3.51 (m, 6H), 2.14 - 2.01 (m, 4H), 1.98 - 1.83 (m, 3H).
MF-DH-495		8.1%/95.00%	420.11 for C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N 4O ₂ /421.1 (M+1)	δ 8.46 - 8.41 (m, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.53 (m, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 4H).

【 0 3 6 4 】

10

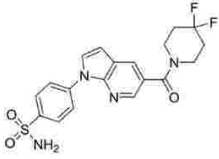
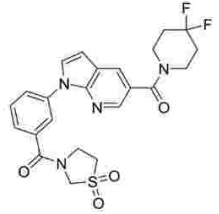
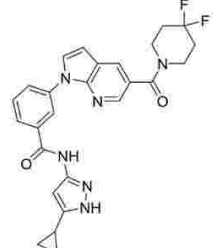
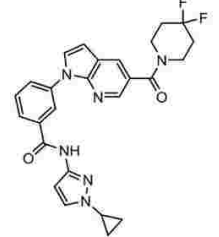
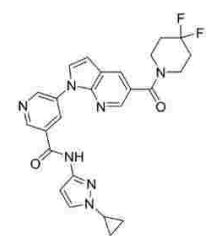
20

30

40

50

【表 3 - 4 6】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-496		12.2%/99.75%	420.11 for C ₁₈ H ₁₈ F ₂ N 402/421.1 (M+1)	δ 8.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 3H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.49 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-497		21.0%/99.02%	488.13 for C ₂₃ H ₂₂ F ₂ N 404S/489.1 (M+1)	δ 8.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (br d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 3H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.77 - 3.57 (m, 4H), 3.52 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 4H).
MF-DH-498		44.0%/99.46%	490.19 for C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N 602/491.2 (M+1)	δ 8.49 - 8.42 (m, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (br d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.74 - 3.49 (m, 4H), 2.14 - 2.01 (m, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.68 - 0.62 (m, 2H).
MF-DH-499		53.7%/99.19%	490.19 for C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N 602/491.2 (M+1)	δ 11.07 - 10.99 (m, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 2H), 8.28 - 8.16 (m, 3H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 5H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H).
MF-DH-500		46.0%/99.61%	491.19 for C ₂₅ H ₂₃ F ₂ N 702/492.2 (M+1)	δ 11.26 (s, 1H), 9.41 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.90 - 8.86 (m, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.68 (br dd, <i>J</i> = 7.3, 3.5 Hz, 5H), 2.08 (br s, 4H), 1.03 (br d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).

【 0 3 6 5】

10

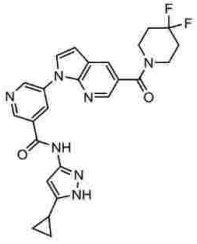
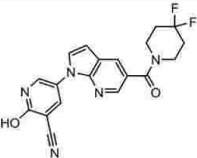
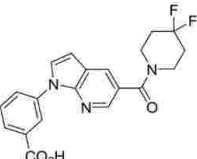
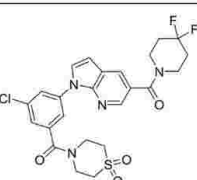
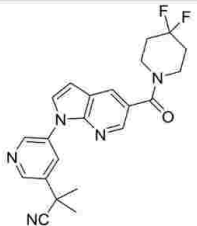
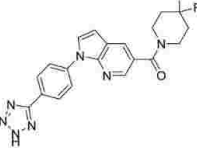
20

30

40

50

【表 3 - 4 7】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	^1H NMR (DMSO- d_6^* , 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-501		23.9%/92.56%	491.19 for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5$ 503/492.2 ($M+1$)	δ 9.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.94 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.81 - 3.49 (m, 4H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 0.88 - 0.83 (m, 2H), 0.70 - 0.66 (m, 2H).
MF-DH-502		3.5%/96.91%	483.12 for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_5$ 502/383.95 ($M+1$)	δ 13.13 - 12.91 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 6.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.51 (m, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 4H).
MF-DH-507		62.5%/97.07%	385.12 for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5$ 303/386.1 ($M+1$)	δ 13.39 - 12.96 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.76 - 3.51 (m, 4H), 2.13 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-508		21.8%/99.24%	536.11 for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_3$ 2N4O4S/53 7.2 ($M+1$)	δ 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.86 - 3.46 (m, 6H), 3.39 - 3.31 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-509		44.5%/98.82%	409.17 for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5$ 50/409.95 ($M+1$)	δ 9.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 2H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.79 - 3.49 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.82 (s, 6H).
MF-DH-514		23.5%/99.40%	409.15 for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5$ 70/410.1 ($M+1$)	δ 8.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 5H), 6.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.79 - 3.53 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H).

【 0 3 6 6 】

10

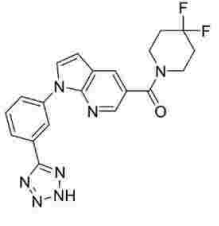
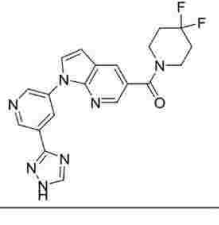
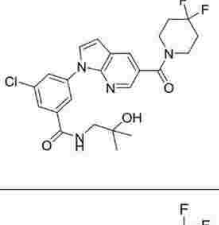
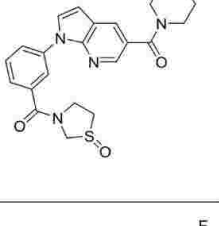
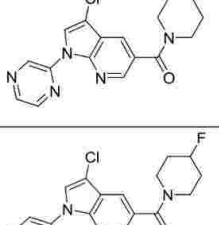
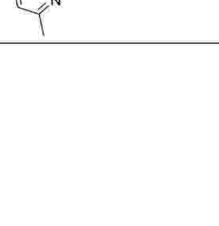
20

30

40

50

【表 3 - 4 8】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-515		3.5%/99.37%	409.15 for C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N 7O/410.1 (M+1)	δ 8.51 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-516		8.1%/91.09%	409.15 for C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N 7O/410.1 (M+1)	δ 9.19 - 9.13 (m, 2H), 8.99 - 8.95 (m, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 2H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 2.13 - 2.05 (m, 4H).
MF-DH-521		4.8%/98.07%	490.16 for C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N 7O/491.1 (M+1)	δ 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (br d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.76 - 3.54 (m, 4H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 4H), 1.15 - 1.11 (m, 6H).
MF-DH-527		11.0%/99.12%	472.14 for C ₂₃ H ₂₂ F ₂ N 4O ₃ S/491.1 (M+1)	δ 8.47 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.93 - 4.64 (m, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.48 - 3.93 (m, 4H), 3.89 - 3.76 (m, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 4H).
MF-DH-124		8.5%/99.91%	359.09 for C ₁₇ H ₁₅ ClF N ₅ O/360.0 (M+1)	δ 10.02 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 2H), 8.62 - 8.60 (m, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.04 - 4.85 (m, 1H), 3.84 - 3.44 (m, 4H), 2.06 - 1.74 (m, 4H).
MF-DH-166		49.1%/95.19%	373.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClF N ₅ O/374.0 (M+1)	δ 9.80 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.05 - 4.84 (m, 1H), 3.82 - 3.38 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.04 - 1.71 (m, 4H).

【 0 3 6 7 】

10

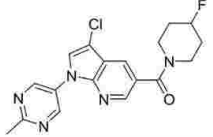
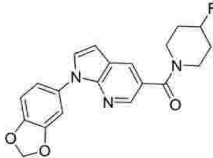
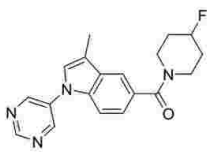
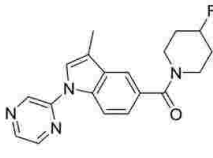
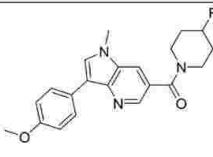
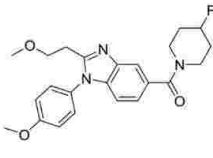
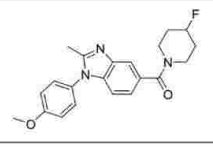
20

30

40

50

【表 3 - 4 9】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-169		51.1%/99.91%	373.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClF N ₅ O/374.0 (M+1)	δ 9.26 (s, 2H), 8.51 - 8.49 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 3.80 - 3.41 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.04 - 1.72 (m, 4H).
MF-DH-175		15.1%/99.0%	367.13 for C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₃ /368.1 (M+1)	δ 8.37 - 8.35 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 3.78 - 3.38 (m, 4H), 2.00 - 1.72 (m, 4H).
MF-DH-178		16.1%/95.85%	338.15 for C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O /339.1 (M+1)	δ 9.18 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 3.71 - 3.35 (m, 4H), 2.33 (d, <i>J</i> = 0.98 Hz, 3H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H).
MF-DH-180		9.1%/99.31%	338.15 for C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O /339.1 (M+1)	δ 9.14 (d, <i>J</i> = 1.22 Hz, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> = 2.51, 1.53 Hz, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 2H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.10 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.62, 1.53 Hz, 1H), 5.02, 4.83 (m, 1H), 3.76, 3.38 (m, 4H), 2.35 (d, <i>J</i> = 0.73 Hz, 3H), 2.01 - 1.66 (m, 4H).
MF-DH-181		6.1%/99.94%	367.17 for C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ O ₂ /368.2 (M+1)	δ 8.48 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 3H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 - 3.76 (m, 3H), 3.72 - 3.43 (m, 4H), 2.03 - 1.71 (m, 4H).
MF-DH-186		10.6%/99.77%	411.20 for C ₂₃ H ₂₆ FN ₃ O ₃ /412.1 (M+1)	δ 7.81 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.8 Hz, 3H), 5.01 - 4.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.31 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.00 - 1.66 (m, 4H).
MF-DH-187		61.9%/99.32%	367.17 for C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ O ₂ /368.1 (M+1)	δ 7.81 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.19 (m, 4H), 5.00 - 4.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.99 - 1.68 (m, 4H).

【 0 3 6 8 】

10

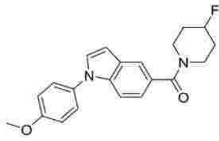
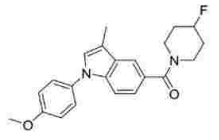
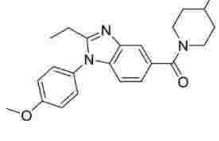
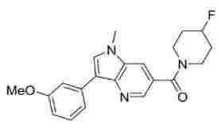
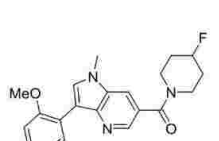
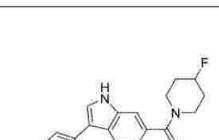
20

30

40

50

【表 3 - 5 0】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-189		12.6%/99.27%	352.16 for C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₂ /353.1 (M+1)	δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.83 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 - 3.36 (m, 4H), 1.99 - 1.65 (m, 4H).
MF-DH-190		28.2%/99.47%	366.17 for C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ O ₂ /367.2 (M+1)	δ 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.22 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.01 - 4.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 - 3.46 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.99 - 1.69 (m, 4H).
MF-DH-193		35.1%/95.66%	381.19 for C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₂ /382.1 (M+1)	δ 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.19, 1.10 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.36 (m, 4H), 2.72 (q, <i>J</i> = 7.54 Hz, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.46 Hz, 3H).
MF-DH-199		17.1%/91.40%	367.17 for C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ O ₂ /368.1 (M+1)	δ 8.51 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.47 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.95 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.13, 2.14 Hz, 1H), 5.04 - 4.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 - 3.44 (m, 4H), 2.03 - 1.70 (m, 4H).
MF-DH-200		27.1%/99.91%	367.17 for C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ O ₂ /368.1 (M+1)	δ 8.57 (s, 1H), 8.52 - 8.40 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 7.28 (br d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.40 Hz, 1H), 5.04 - 4.87 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 - 3.51 (m, 4H), 2.04 - 1.72 (m, 4H).
MF-DH-204		17.1%/97.52%	353.15 for C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ /354.1 (M+1)	δ 11.89 (br s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.47 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.69 Hz, 1H), 8.09 (br d, <i>J</i> = 8.68 Hz, 2H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 4H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.77 (br d, <i>J</i> = 2.08 Hz, 2H).

【 0 3 6 9 】

10

20

30

40

【表 3 - 5 1】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-206		16.1%/99.65%	349.18 for C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ /350.2 (M+1)	δ 7.59 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.32 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.70-1.42 (m, 6H).
MF-DH-237		3.3%/99.58%	299.20 for C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O/300.3 (M+1)	δ 9.29 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.55 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.21 (m, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 4H), 1.66 - 1.37 (m, 6H), 0.79 - 0.70 (m, 6H).
MF-DH-242		52.1%/99.77%	354.15 for C ₁₈ H ₁₉ FN ₄ O ₂ /355.1 (M+1)	δ 8.23 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.03 - 4.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 - 3.35 (m, 4H), 2.02 - 1.68 (m, 4H).
MF-DH-243		24.1%/99.17%	336.16 for C ₁₉ H ₂₁ FN ₄ O/337.2 (M+1)	δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 - 3.34 (m, 4H), 1.70 - 1.44 (m, 6H).
MF-DH-245		48.2%/98.74%	335.16 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ /336.2 (M+1)	δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66 - 3.34 (m, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 6H).
MF-DH-246		38.8%/97.11%	387.11 for C ₂₀ H ₁₉ ClF N ₃ O ₂ /388.1 (M+1)	δ 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.16 (br d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 - 3.34 (m, 4H), 2.02 - 1.66 (m, 4H).
MF-DH-247		58.4%/95.80%	369.12 for C ₂₀ H ₂₀ ClN O ₂ /370.1 (M+1)	δ 7.81 - 7.79 (m, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 - 3.34 (m, 4H), 1.71 - 1.42 (m, 6H).
MF-DH-249		10.1%/98.21%	385.12 for C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N O ₃ /386.2 (M+1)	δ 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 6H).

【 0 3 7 0 】

10

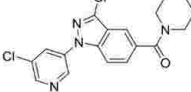
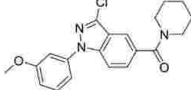
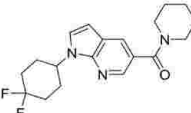
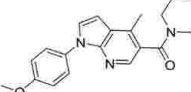
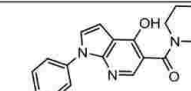
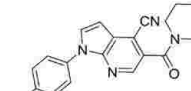
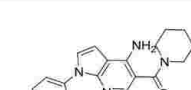
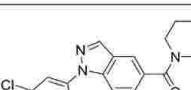
20

30

40

50

【表 3 - 5 2】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-271		26.7%/95.09%	374.07 for C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O/375.0 (M+1)	δ 9.03 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.34 (m, 4H), 1.68 - 1.49 (m, 6H).
MF-DH-272		51.1%/98.82%	369.12 for C ₂₀ H ₂₀ ClN O/370.2 (M+1)	δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 - 3.33 (m, 4H), 1.69 - 1.45 (m, 6H).
MF-DH-284		6.6%/97.83%	347.18 for C ₁₉ H ₂₃ F ₂ N O/348.2 (M+1)	δ 8.29 - 8.27 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 6.57 - 6.55 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 4H), 2.16 (br d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 6H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 6H).
MF-DH-287		60.4%/99.06%	349.18 for C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ /350.2 (M+1)	δ 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.16 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.60 (br s, 4H), 1.53 - 1.32 (m, 2H).
MF-DH-288		15.1%/96.48%	351.16 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ /352.2 (M+1)	δ 11.16 - 10.98 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (br s, 4H), 1.64 - 1.51 (m, 6H).
MF-DH-289		37.1%/99.94%	360.16 for C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ /361.1 (M+1)	δ 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.58 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 6H).
MF-DH-290		39.9%/94.39%	350.17 for C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ /351.2 (M+1)	δ 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.47 - 6.43 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 4H), 1.63 - 1.51 (m, 6H).
MF-DH-292		19.3%/99.93%	340.11 for C ₁₈ H ₁₇ ClN O/341.1 (M+1)	δ 9.06 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (br d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.55 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 6H).

【 0 3 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 3】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (m/z)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-330		46.6%/99.04%	421.24 for C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₃ /422.3 (M+1)	δ 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 - 3.46 (m, 4H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 8H), 1.04 (s, 6H).
MF-DH-389		3.5%/99.81%	331.14 for C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O/332.2 (M+1)	δ 9.44 - 9.36 (m, 1H), 8.70 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 6.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.59 - 3.25 (m, 4H), 1.58 - 1.38 (m, 6H).
MF-DH-346		34.2%/99.29%	366.19 for C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O/367.1 (M+1)	δ 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.03 - 4.82 (m, 1H), 3.78 - 3.37 (m, 4H), 2.98 (s, 6H), 2.03 - 1.65 (m, 4H).
MF-DH-241		24.2%/89.16%	335.16 for C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ /336.2 (M+1)	δ 8.48 - 8.46 (m, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 - 3.35 (m, 4H), 1.67 - 1.42 (m, 6H).
MF-DH-424		47.3%/94.90%	385.12 for C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃ /386.2 (M+1)	δ 13.42 - 12.82 (m, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 5H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 3.80 - 3.52 (m, 4H), 2.18 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-425		42.0%/98.59%	386.12 for C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₃ O ₃ /387.2 (M+1)	δ 13.82 - 13.42 (m, 1H), 9.34 - 9.32 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 3.82 - 3.52 (m, 4H), 2.18 - 2.01 (m, 4H).
MF-DH-476		34.0%/88.98%	449.17 for C ₂₄ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₂ /450.2 (M+1)	δ 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 3.83 - 3.44 (m, 4H), 2.14 - 2.03 (m, 4H), 1.39 (s, 6H).

【 0 3 7 2 】

10

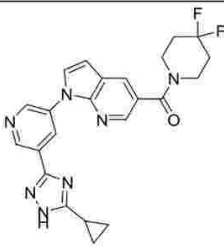
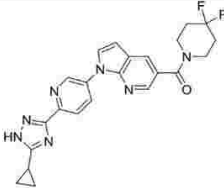
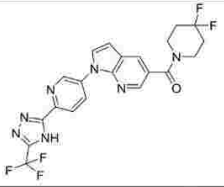
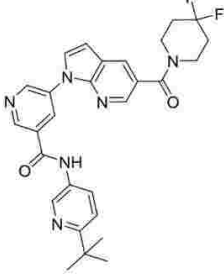
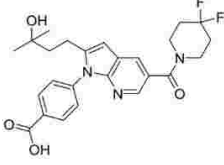
20

30

40

50

【表 3 - 5 4】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-517		8.0%/96.91%	449.18 for C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N 7O /450.1 (M+1)	δ 13.97 - 13.91 (m, 1H), 9.13 - 9.09 (m, 2H), 8.84 - 8.82 (m, 1H), 8.49 - 8.46 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 3.78 - 3.53 (m, 4H), 2.18 - 2.05 (m, 5H), 1.13 - 0.98 (m, 4H).
MF-DH-518		12.0%/96.52%	449.18 for C ₁₃ H ₂₁ F ₂ N 7O /450.1 (M+1)	δ 14.15 (s, 1H), 9.41 - 9.13 (m, 1H), 8.66 - 8.41 (m, 2H), 8.31 - 8.17 (m, 3H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 4H), 2.18 - 2.02 (m, 5H), 1.05 - 0.79 (m, 4H).
MF-DH-519		8.0 %/91.47%	477.13 for C ₂₁ H ₁₆ F ₅ N 7O /478.1 (M+1)	δ 15.75 - 15.70 (m, 1H), 9.40 - 9.38 (m, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.51 - 8.49 (m, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 3.83 - 3.57 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 4H).
MF-DH-520		13.4%/98.9%	518.22 for C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N 6O ₂ /519.2 (M+1)	δ 10.70 - 10.67 (m, 1H), 9.41 - 9.39 (m, 1H), 9.13 - 9.11 (m, 1H), 8.89 - 8.83 (m, 2H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.33 - 1.32 (m, 9H).
MF-DH-538		43.0%/94.34%	471.20 for C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N 3O ₄ /472.2 (M+1)	δ 12.46 - 12.12 (m, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.75 - 3.46 (m, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 4H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.01 (s, 6H).

【 0 3 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 5】

標的番号	構造	収率 / 純度	Mass Spec. Calculated / Mass Spec. Found (<i>m/z</i>)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ *, 400 MHz) (*別段の定めのない限り)
MF-DH-542		35.0%/90.64%	509.22 for C ₁₇ H ₂₉ F ₂ N 5O ₃ /510.2 (M+1)	δ 8.24 - 8.17 (m, 3H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.72 - 3.46 (m, 4H), 2.79 - 2.65 (m, 5H), 2.12 - 1.98 (m, 4H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.03 - 0.99 (m, 6H).
MF-DH-544		13.0%/99.40%	477.20 for C ₂₆ H ₂₅ F ₂ N 5O ₂ /478.2 (M+1)	δ 8.22-8.20 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 3.81 - 3.52 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 4H), 1.59 - 1.54 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).
MF-DH-562		49.3%/97.41%	363.16 for C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ /364.2 (M+1)	δ 13.18 - 12.81 (m, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 6H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 3.09 - 2.69 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.40 (m, 3H), 1.36 - 1.01 (m, 2H), 0.98 - 0.64 (m, 3H).
MF-DH-574 (絶対立体化学 判定されず)		43.6%/99.22%	334.12 for C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O /335.1 (M+1)	δ 8.58 (brs, 1H), 8.38 - 8.25 (m, 3H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.23 (m, 1H), 4.06 - 3.58 (m, 4H), 2.27 - 2.02 (m, 2H).
MF-DH-575 (絶対立体化学 判定されず)		43.6%/98.76%	334.12 for C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O /335.1 (M+1)	δ 8.58 (brs, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 3H), 8.28 - 8.16 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 4.04 - 3.58 (m, 4H), 2.29 - 2.02 (m, 2H).

【 0 3 7 4 】

使用方法

本明細書の一態様では、処置を必要とする対象の様々な障害を処置する方法であって、本明細書に記載の化合物を前記対象に投与する工程を含む方法が、提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（15-PGDHなど）および／もしくは低レベルのプロスタグランジンに関連する疾患または障害の予防あるいは処置のために使用されてよい。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、疾患または障害を抱える対象のプロスタグランジンレベルを上昇させることが望ましい疾患または障害の予防あるいは処置のために使用されてよい。

【 0 3 7 5 】

いくつかの実施形態では、障害を治療する方法は、対象に 15-PGDH 阻害剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物が 15-PGDH 阻害剤である。いくつかの実施形態では、式 I、式 II、または式 III を有する化合物は、15-PGDH 阻害剤である。いくつかの実施形態では、上記方法は、本明細書に記載の化合物を治療上有効量で含む。いくつかの実施形態では、上記方法は、式 I、式 II、または式 III を有する化合物を治療上有効量で投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、15-PGDH 阻害剤である。いくつかの実施形態では、式 I、式 II、または式 III を有する化合物は、15-PGDH 阻害剤である。いくつかの実施形態では、投与は *in vitro* で行われる。いくつかの実施形態では、投与は *in vivo* で行われる。

10

【0376】

本明細書で使用するとき、15-PGDH 阻害剤の治療上有効量は、本明細書に定義されるように、疾患の処置を含むがこれらに限定されない意図した用途を達成するに十分な量を指す。また上記方法では、意図した疾患状態を処置するための副次的な治療量の 15-PGDH 阻害剤の使用が企図される。

【0377】

投与される 15-PGDH の量は、意図した用途 (*in vitro* または *in vivo*)、または処置されている対象と疾患状態、例えば、対象の体重と年齢、疾患状態の重症度、投与の様式などに応じて変動する場合があります、量の変動は当業者が容易に決定することができる。

20

【0378】

15-PGDH の生物学的効果に対する阻害の測定は、対象から得た試料などの生体試料にアッセイを行うことを含む場合がある。様々な試料のうちいずれかが、アッセイに応じて選択され得る。試料の例として、血液試料（例えば血漿または血清）、吐息の凝縮試料、気管支肺胞洗浄液、痰試料、尿試料、組織試料が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0379】

15-PGDH 阻害剤で処置される対象は、処置の有効性を判定するためにモニタリングされることがあり、処置レジメンは、対象の処置に対する生理反応に基づき調整されることがある。例えば、15-PGDH の生物学的効果に対する阻害が閾値を超えるか下回る場合、投与の量または頻度が、それぞれ低減または増加される場合がある。上記方法は、治療が有効と判定される場合に治療を継続させることをさらに含んでよい。上記方法は、治療が有効と判定される場合に治療における化合物の投与量を維持するか、漸減するか、低減するか、または停止することを含んでよい。上記方法は、治療が有効でないと判定される場合に治療における化合物の投与量を増大させることを含んでよい。代替的に、上記方法は、治療が有効でないと判定される場合に治療を停止することを含んでよい。いくつかの実施形態では、15-PGDH 阻害剤による処置は、生物学的効果に対する阻害が反応または副作用が存在しない状態などで閾値を超えるか下回る場合に、中止される。生物学的効果は、様々な生理学的指標のいずれかにおける変化の場合がある。

30

【0380】

概して、15-PGDH 阻害剤は、15-PGDH の 1 つ以上の生物学的効果を阻害する化合物である。かかる生物学的効果は、約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、またはそれより多く阻害される場合がある。

40

【0381】

他のいくつかの実施形態では、上記方法は、15-PGDH に関連する疾患状態を処置するのに有用である。15-PGDH の異常な活性もしくは発現のレベルに直接または間接的に起因するいかなる疾患状態も、意図した疾患状態の可能性がある。

【0382】

本明細書中の一態様では、皮膚色素沈着を促進および／または刺激する方法であって、促進および／または刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち 1 つ以上を投

50

与する工程を含む方法が、提供される。15-PGDHの阻害剤は、皮膚色素沈着を促進すると知られている(Markowitz et. al., WO2015/065716)。本明細書に記載のヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、皮膚および／もしくは皮膚付属器の色素沈着を促進かつ／または誘導かつ／または刺激するために、ならびに／あるいは皮膚および／もしくは皮膚付属器の脱色および／または白化を防止かつ／または制限するための薬剤、具体的には白毛症を防止かつ／または制限するための薬剤として使用可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される15-PGDH阻害剤は、皮膚の色素沈着および／もしくは発毛を促進かつ／または刺激する、脱毛を阻害する、ならびに／あるいは物理的もしくは化学的な刺激および／またはUV曝露により生じた皮膚損傷などの皮膚の障害または炎症を処置するために、例えば局所適用において対象の皮膚に適用可能である。

10

【0383】

本明細書中の別の態様では、脱毛を阻害する方法であって、阻害を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。プロスタグランジンは発毛に重要な役割を果たすことが知られている。プロスタグランジンA1、F2a、およびE2などのプロスタグランジンは、毛包または隣接する皮膚環境に蓄えられており、毛髪密度を維持するとともに増大させるのに不可欠であると知られている(Colombe L et. al., 2007, Exp. Dermatol, 16(9), 762-9)。15-PGDHは、毛包の真皮乳頭に存在するプロスタグランジンの分解に関与するものであり、プロスタグランジン、特にPGF2aおよびPGE2を不活性化して、頭皮損傷および脱毛症を生じさせることが報告されている(Michellet J F et. al., 2008, Exp. Dermatol, 17(10), 821-8)。このため、本明細書に記載のヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤には、15-PGDHに対する鎮静または阻害活性があり、頭皮損傷を改善し、脱毛症を予防し、発毛を促進し、かつ、脱毛症予防と発毛促進のための医薬組成物に使用することができる。

20

【0384】

本明細書中の別の態様では、皮膚の炎症および／または損傷を予防および／または処置する方法であって、予防および／または処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。

30

【0385】

本明細書中の別の態様では、血管不全を予防および／または処置する方法であって、予防および／または処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。体内で産生されるプロスタグランジンホモログを含むプロスタグランジンは、血管壁の適正な作用を維持する、具体的には血流における血管拡張に寄与することで、血小板凝集を防止し、血管壁を囲む平滑筋の増殖を調節すると知られている(Yan. Cheng et. al., 2006, J. Clin. Invest)。加えて、プロスタグランジン産生の阻害、またはプロスタグランジンの活性の損失により、血管壁中の内皮の変性、血小板凝集、および平滑筋中の細胞メカニズムの機能障害が生じる。とりわけ、血管中のプロスタグランジン産生は、肺動脈高血圧症を含む高血圧症の患者では少ないと示された。本明細書に記載の15-PGDH阻害剤は、レイノー病、バージャー病、糖尿病性神経障害、肺動脈高血圧症などの血管不全の循環器疾患および／または疾患の予防ならびに／あるいは処置のための医薬組成物に使用可能である。

40

【0386】

本明細書中の別の態様では、うっ血性心不全、心筋症を予防、処置、最小化、および／または回復させる方法であって、予防、処置、最小化、および／または回復を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。本明細書中の別の態様では、心駆出率を低下させる方法であって、低下を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。15-PGDH阻害剤の投与は、うっ血性心不全、心筋症、心駆出率低下を処置、予防、

50

最小化、および／または逆転させるために使用可能である (Markowitz et al., WO2018/187810)。そのため、本明細書に記載のヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、うっ血性心不全、心筋症、心駆出率低下を処置、予防、最小化、および／または逆転させることを必要とする対象に投与可能である。

【0387】

本明細書中の別の態様では、胃腸疾患を予防および／または処置する方法であって、予防および／または処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。プロスタグランジンは、胃粘膜を保護して守るためのメカニズムを維持するのに不可欠である (Wallace J L., 2008, *Physiol Rev.*, 88 (4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56 (5))。本明細書に記載のヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、胃粘膜を保護するプロスタグランジンを分解する15-PGDHに対する鎮静または阻害活性を呈するものである。そのため、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、胃腸疾患、とりわけ胃炎や胃潰瘍の処置に有効な可能性がある。加えて、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、放射線療法および／または化学療法から生じる毒性や、化学療法誘導型粘膜炎を含む他の形態の腸障害を予防ならびに／あるいは処置するために使用されてよい。

【0388】

加えて、15-PGDH阻害剤の投与は、単独で、またはコルチコステロイドおよび／もしくはTNF阻害剤と組み合わせると、口腔潰瘍、歯周病、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患、クローン病などの腸管 (intestinal) 障害、胃腸障害、または腸 (bowel) 障害を処置することができる (Markowitz et al., WO2018/102552)。そのため、本明細書で提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、口腔潰瘍、歯周病、胃炎、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、炎症性腸疾患、クローン病などの腸管障害、胃腸障害、または腸障害を処置および／あるいは予防するために使用可能である

【0389】

本明細書中の別の態様では、腎機能障害を予防および／または処置する方法であって、予防および／または処置を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。腎臓では、プロスタグランジンは腎血流を調節し、腎血管作用と尿細管作用両方による尿形成を調節する役目を果たす場合がある。臨床試験では、プロスタグランジンの阻害剤は、慢性腎疾患患者のクレアチニークリアランスを改善するため、腎移植患者の移植拒絶反応およびシクロスポリン毒性を防止するため、糖尿病腎症患者の尿中アルブミン排泄率およびN-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ値を下げるために使用されている (Porter, Am., 1989, *J. Cardio l.*, 64: 22E-26E)。さらに、プロスタグランジンは腎臓において血管拡張剤として機能することから、腎臓でのプロスタグランジン産生の阻害により腎機能障害が生じると報告されている (Hao. C M, 2008, *Annu Rev Physiol*, 70, 357. about. 77)。本明細書に記載のヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤には、プロスタグランジンを分解する15-PGDHに対する鎮静または阻害活性があり、腎機能障害に関連するある腎疾患の予防および／または処置に使用可能である。

【0390】

本明細書中の別の態様では、骨吸収および骨形成を刺激する方法であって、刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。プロスタグランジンは、骨の体積と強度を増大させるために骨吸収および骨形成を刺激すると示されている (H. Kawaguchi et al., *Clinical Orthop. Rel. Res.*, 313, 1995; J. Keller et al., *Eur. Jr. Exp. Musculoskeletal Res.*, 1, 1992, 8

692)。さらに、15-PGDHの阻害により、骨折後にカルスの大きさと無機質化が増大する。15-PGDHが上述のようなプロスタグランジン活性を阻害することを考慮すると、15-PGDH活性の阻害は、15-PGDHにより阻害される骨吸収と骨形成の促進をもらす場合がある。このため、本明細書に記載のヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、15-PGDH活性の阻害による骨吸収と骨形成の促進に有効な可能性がある。本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、骨密度を増大させるため、骨粗鬆症を処置するため、骨折の治癒を促進するため、骨手術または関節置換術後の治癒を促進するため、および／あるいは骨インプラント、人工インプラント、歯科インプラント、および骨移植片への骨の癒合を促進するためにも使用可能である。

10

【0391】

本明細書中の別の態様では、刺激により組織再生を刺激する方法であって、刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。プロスタグランジンPGE2は、様々なタイプの組織幹細胞の拡張を支持する。15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)、すなわちプロスタグランジン分解酵素の阻害は、複数の器官の組織再生を強化する。試験では、15-PGDHの阻害により、骨髄および他の組織のプロスタグランジンPGE2値が上昇し、骨髄移植後に造血回復が早まり、結腸損傷および肝損傷の組織再生を促進することが示されている(Zhang, Y. et al. Science 2015, 348(6240))。本明細書で提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、組織幹細胞の拡張を支持することによる組織再生に使用可能である。

20

【0392】

本明細書中の別の態様では、子宮頸部熟化を調節する方法であって、調節を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。プロスタグランジンE2(PGE2)は、ヒト頸部間質細胞にあるEP2-受容体-シグナル伝達経路を媒介する既知の頸部熟化剤であり、COX-2およびPTGESの発現を増大させることによりそれ自体の合成を標的とし、およびその分解性酵素である15-PGDHの損失により代謝を低下させる(Word et al., WO2019010482)。15-PGDHのダウンレギュレーションも、PGE2誘導型頸部熟化および早産に重要であると見出された。15-PGDH活性の調節は、頸部熟化を調節し、早産を誘導または防止するために使用可能である。ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、頸部熟化および早産を誘導するために、単独で、または別の早産誘導剤と組み合わせて使用可能である。

30

【0393】

本明細書中の別の態様では、神経保護を促進および／または神経再生を刺激する方法であって、促進および／または刺激を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。プロスタグランジンは、その特異的なGタンパク質結合受容体を介して、中枢神経系に様々な生理機能を有している。主要なプロスタグランジンであるプロスタグランジンE2(PGE2)は、受容体型EP1、2、3、および4を活性化することができる。EP2受容体およびEP4受容体の活性化により、アデニレートシクラーゼ、および3',5'-環状アデノシンリン酸(cAMP)の生成を調節でき、一方でEP1受容体およびEP3受容体の活性化により、Ca²⁺シグナル伝達を調節できる。試験では、ニューロンや小膠細胞のほか、大脳皮質、線条体、および海馬のニューロンにもEP1受容体およびEP2受容体が発現されることが示されている。加えて、PGE2によるEP2受容体の活性化は、長期シナプス可塑性と認知機能に関与する(Chemtob et al. Semin Perinatol. 1994 Feb;18(1):23-9; Yang et al., J Neurochem. 2009 Jan;108(1):295-304)。試験ではさらに、活性化の後、様々なPGE2受容体が、N-メチル-D-アスパルテート(NMDA)神経毒性および虚血性脳卒中に寄与するか、これらを回避することができると示されている(Ahmad et al.

40

50

、Exp Transl Stroke Med. 2010 Jul 8; 2 (1) : 12)。他の試験では、EP2受容体の活性化により、ニューロンがin vitroでアミロイドβペプチド神経毒性を回避したことが示されている (Echeverria et al., Eur J Neurosci. 2005 Nov; 22 (9) : 2199-206)。様々な試験で、PGE2が神経保護をもたらすメカニズムはEP2受容体またはEP4受容体を介するものであり、理由として両受容体がcAMPを増加させ、続いてプロテインキナーゼA (PKA) 依存型経路を増加させるためであることが裏付けられている (Echeverria et al., Eur J Neurosci. 2005 Nov; 22 (9) : 2199-206; McCullough et al., J Neurosci. 2004 Jan 7; 24 (1) : 257-68)。本明細書に記載の15-PGDHを阻害可能なヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤など、15-PGDH活性を阻害し、低減し、および／または拮抗する化合物の投与による、PGE2を伴う上記受容体の刺激により、損傷後の軸索変性、神経細胞死、および／または膠細胞損傷からの対象における神経保護を促進し、神経シグナル伝達による基礎的な学習と記憶を拡大させ、損傷後の神経再生を刺激し、ならびに／あるいは神経系の疾患、障害、および／または疾病を処置することができる。

【0394】

本明細書中の別の態様では、神経障害、神経精神障害、神経損傷、神経毒性障害、神経障害性疼痛、または神経変性障害を処置および／または予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。いくつかの実施形態では、神経系の疾患、障害、および／または疾病は、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤により処置可能なものであり、神経障害、神経精神障害、神経損傷、神経毒性障害、神経障害性疼痛、または神経変性障害のうち少なくとも1つを含む可能性がある。例えば、神経障害は、外傷性脳損傷、卒中、脳動脈瘤、脊髄損傷などの末梢性神経、脳神経、脊髄、または脳への精神的な外傷または毒性損傷のうち少なくとも1つを含む可能性がある。神経障害はまた、アルツハイマー病、アルツハイマー病関連痴呆症、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、老人性痴呆、ハンチントン病、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、遺伝性運動感覚ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、進行性核上性麻痺、てんかん、またはクロイツフェルト・ヤコブ病 (Jakob-Creutzfeldt disease) のうち少なくとも1つを含む可能性がある。

【0395】

いくつかの実施形態では、神経損傷は、てんかん、脳血管疾患、自己免疫疾患、睡眠障害、自律神経障害、膀胱障害、異常代謝状態、筋系障害、感染症、寄生生物症、新生物、内分泌疾患、栄養疾患、代謝疾患、免疫疾患、血液疾患、造血器官疾患、精神障害、神経系疾患、感覚器官疾患、循環系疾患、呼吸器系疾患、消化器系疾患、泌尿生殖系疾患、皮膚疾患、皮下組織疾患、筋骨格系疾患、結合組織疾患、先天性異常、または周産期に生じる疾病により生じるか、それらに関連付けられる可能性がある。

【0396】

ある実施形態では、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、ニューロン、具体的には中枢神経系 (CNS)、脳、脳ニューロン、および海馬ニューロンの生存、成長、発達、ならびに／または機能を促進するために、対象または対象のニューロンに投与可能である。ある実施形態では、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、海馬の神経新生を刺激して、(限定されないが) 統合失調症、大うつ病、双極性障害、正常な加齢、てんかん、外傷性脳損傷、外傷後ストレス障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ダウン症候群、脊髄小脳失調、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳卒中、放射線療法、慢性ストレス、およびアルコール、アヘン剤、メタンフェタミン、フェンシクリジン、コカインなどの神経刺激薬の乱用を含む神経精神病的疾患および神経変性疾患を処置するために使用可能である。

【0397】

本明細書中の別の態様では、線維性もしくは接着性疾患、障害、または疾病を処置および／あるいは予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。15-PGDH阻害剤などの短鎖デヒドロゲナーゼ活性の阻害剤は、コラーゲン沈着、コラーゲン蓄積、コラーゲン繊維形成、炎症性サイトカイン発現、炎症性細胞浸潤などの線維性症状を減少させて、細胞外マトリクス内の線維性物質の過剰産生、またはマトリクス関連成分の異常な、非機能的な、および／もしくは過剰な蓄積による正常組織要素の置換を含む、線維性物質の過剰産生を全体的もしくは部分的に特徴とする様々な線維性疾患、障害、および疾病を処置かつ／または予防するために、上記阻害剤を必要とする対象に投与可能である (Markowitz et. al., WO2016/144958)。

10

【0398】

線維性物質の過剰産生を全体的または部分的に特徴とする線維性疾患、障害、および疾病として、全身性硬化症、結合組織増殖症候群、腎形成性全身性線維症、強皮症（斑状強皮症、全身性斑状強皮症、または線状強皮症を含む）、強皮症 (scleroderma t o u s) 移植片対宿主病、腎線維症（糸球体硬化症、腎尿細管間質性線維症、進行性腎疾患、または糖尿病腎症を含む）、心線維症（例えば心筋線維症）、肺線維症（例えば肺線維症、糸球体硬化症肺線維症、特発性肺線維症、珪肺症、石綿肺症、間質性肺疾患、間質性線維性肺疾患、および化学療法／放射線両方誘導型線維症）、口腔線維症、心内膜心筋線維症、三角線維症、膵臓炎、炎症性腸疾患、クローン病、結節形成、好酸球性筋膜炎、様々な程度の線維組織による正常筋組織の置換を特徴とする線維症候群 (g e n e r a l f i b r o s i s s y n d r o m e)、後腹膜線維症、肝線維症、肝硬変、慢性腎不全；骨髓線維症（骨髓線維症）、薬物誘導型麦角中毒、骨髓異形成症候群、骨髓増殖性症候群、コラーゲン蓄積大腸炎、急性線維症、臓器特異的線維症などを挙げることができる。本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、線維性疾患、障害、または疾病を処置または予防するため使用可能である。

20

【0399】

本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、腎不全、カテーテル配置、腎症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、慢性腎不全、急性腎傷害、末期腎疾患もしくは腎不全、またはそれらの組合せの後の透析から結果として生じる腎線維症を含む腎線維症を処置または予防するために使用可能である。

30

【0400】

本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、慢性肝炎、ウイルス誘導型肝硬変、B型肝炎ウイルス感染症、C型肝炎ウイルス感染症、D型肝炎ウイルス感染症、住血吸虫症、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝臓疾患もしくは非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、N A S H関連型肝硬変肥満症、糖尿病、タンパク栄養不良、冠動脈疾患、自己免疫性肝炎、膵嚢胞性線維症、 α -1-抗トリプシン欠乏症、原発性胆汁性肝硬変、薬物反応、毒素への曝露、またはそれらの組合せから結果として生じる肝線維症を含む肝線維症を処置または予防するために使用可能である。

【0401】

本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、心線維症、心内膜心筋線維症、特発性肺線維症、腎線維症などの心臓線維症を処置または予防するために使用可能である。

40

【0402】

本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、全身性硬化症を処置または予防するために使用可能である。

【0403】

本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、術後接着形成により生じる線維性疾患、障害、または疾病を処置または予防するために使用可能である。

50

【0404】

本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、線維性疾患、障害、もしくは疾病、または他の関連する疾患、障害、もしくは疾病の1つ以上の症状または特徴の強度、重症度、または頻度を低減する、および／あるいは1つ以上の症状または特徴の発症を遅らせるために使用可能である。

【0405】

本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、肺、肝臓、腸管、結腸、皮膚、心臓などの組織または器官におけるコラーゲン分泌、コラーゲン沈着、コラーゲン繊維蓄積、またはそれらの組合せを減少あるいは低減するために使用可能である。

【0406】

試験では、15-PGDH阻害により、肺線維症の炎症性症状と線維症が改善したことが示されている (Smith et. al., bioRxiv 2019.12.16.878215; Barnthaler et. al., J. Allergy Clin. Immunol. 2019, 145 (3), 818-833)。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、肺線維症、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、特発性肺線維症、サルコイドーシス、肺嚢胞性線維症、家族性肺線維症、珪肺症、石綿肺症、炭坑夫塵肺、炭素塵肺症 (carbon pneumoconiosis)、過敏性肺炎、無機粉塵の吸入により生じる肺線維症、感染因子により生じる肺線維症、毒ガス、エアロゾル、化学粉塵、臭気、または蒸気の吸入により生じる肺線維症、薬剤性間質性肺疾患、肺高血圧症、およびそれらの組合せを含む肺線維症を処置または予防するために使用可能である。

【0407】

本明細書中の別の態様では、瘢痕形成を低減および／または予防する方法であって、低減および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、対象の瘢痕形成を低減または予防するために使用可能である。本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、皮膚の瘢痕形成または強皮症を低減または予防するために使用可能である。

【0408】

本明細書中の別の態様では、筋障害、筋損傷、および／もしくは筋萎縮症を処置ならびに／または予防する方法であって、処置および／または予防を必要とする対象に本明細書に記載の組成物のうち1つ以上を投与する工程を含む方法が、提供される。試験では、15-PGDHなどのPGE2分解酵素の阻害により、損傷後の筋再生と筋修復が可能になることが示されている (Ho et al., PNAS 2017; Dong et al., Stem cell research and therapy 2020)。本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、対象の筋障害、筋損傷、および／または筋萎縮を処置するために使用可能である。場合により、筋障害、筋損傷、および／または筋萎縮を患う対象は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)、ベッカー型筋ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD)、肢帯型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕筋ジストロフィー (FHM)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、末梢型筋ジストロフィー (DD)、遺伝性ミオパシー、筋緊張型筋ジストロフィー (MDD)、眼球咽頭型筋ジストロフィー、末梢型筋ジストロフィー、エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー、先天性緊張症、ミトコンドリア性ミオパシー (DD)、ミオチューブ様ミオパシー (MM)、重症筋無力症 (MG)、周期性麻痺、多発性筋炎、横紋筋変性、皮膚筋炎、癌悪液質、AIDS悪液質、ストレス誘導型尿失禁、尿道括約筋欠損症、サルコペニア、またはそれらの組合せを有する場合がある。

【0409】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒド

10

20

30

40

50

ロゲナーゼの阻害剤は、サルコペニアを処置するために使用可能である。別の実施形態では、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、人工呼吸器の使用が原因の横隔膜萎縮症または四肢筋萎縮を処置するために使用可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、遺伝障害や脊髄筋萎縮症（SMA）などの神経筋障害を処置するために使用可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、下垂症、回旋筋蓋筋萎縮、固定化関連型筋萎縮、外科手術関連型筋萎縮、サルコペニア、またはそれらの組合せを処置するために使用可能である。

【0410】

医薬組成物

ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤は、本明細書に記載の疾患および障害を治療するために医薬組成物へと製剤化可能である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に提供されるヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの1つ以上の阻害剤を治療上有効量で含んでよい。

【0411】

本明細書に記載の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤（それぞれ、徐放製剤または持続放出製剤を含む）、丸剤、粉末剤、微粉化組成物、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、軟膏、蒸気、リポソーム粒子、ナノ粒子、シロップ剤、エマルジョンなどの経口投与形態で投与されてよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物はまた、静脈内（ボラスまたは注入）、皮下注射、坐薬、腹腔内、局所（例えば、表皮、経皮）、点眼などの眼内、鼻腔内、皮下、吸入、筋肉内、経皮（例えばパッチ）の形態で投与されてもよく、すべて医薬品分野の当業者に周知の形態を用いる。

【0412】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、本明細書に提供される化合物とともに同時または連続して、1つ以上の第2の薬剤（例えば、1、2、3、4、5、またはそれより多くの第2の薬剤）を投与する工程を含む治療レジメンの一部として投与することができる。本明細書に提供される化合物は、連続して投与されるとき、1つ以上の第2の薬剤の前または後に投与されてよい。本明細書に提供される化合物と1つ以上の第2の薬剤は、同時に投与されるとき、同じ経路（例えば、同じ位置への注射、錠剤を同時に服用）により、異なる経路（例えば、静脈注入中に一方の錠剤を服用）により、または同じ組み合わせの一部（例えば、本明細書に提供される化合物および1つ以上の第2の薬剤を含む溶液）として、投与されてよい。

【0413】

本開示に係る併用処置は、幅広い用量範囲にわたり有効な場合がある。例えば、成人のヒトの処置では、0.01~1000mg/日、0.5~100mg/日、1~50mg/日、および5~40mg/日の用量が、使用され得る用量の例である。正確な用量は、選択される薬剤、投与経路、化合物が投与される形態、処置される対象、処置される対象の体重、および主治医の嗜好性と経験に左右されることになる。

【実施例】

【0414】

実施例1：化合物の合成と特徴解析

別の態様では、本明細書に記載の阻害剤を作成する方法を本明細書に提供する。場合により、この阻害剤は、1つ以上の植物から単離または抽出する。場合により、1つ以上の植物から得た阻害剤をさらに修飾してもよい。場合により、阻害剤は、1つ以上の植物から単離した後さらに精製してもよい。

【0415】

本明細書に記載のフェニル中心を伴う阻害剤に関する例示的な合成スキームは、

【0416】

10

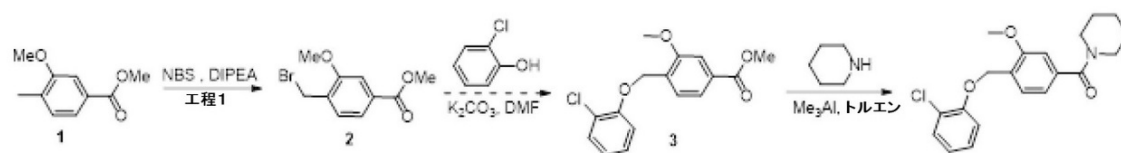
20

30

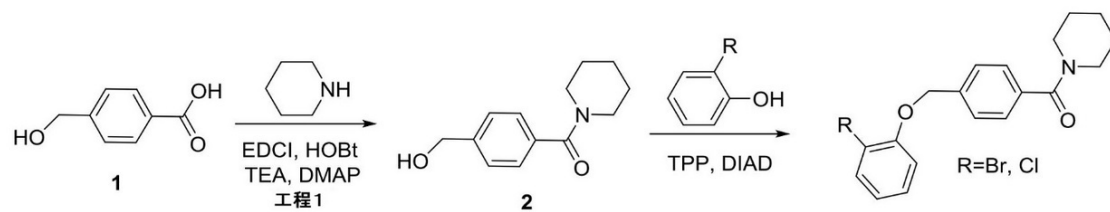
40

50

【化 8 3】



, および



10

を含む。

【 0 4 1 7 】

本明細書に記載の 6 - 5 環中心を伴う阻害剤に関する例示的な合成スキームは、

【 0 4 1 8 】

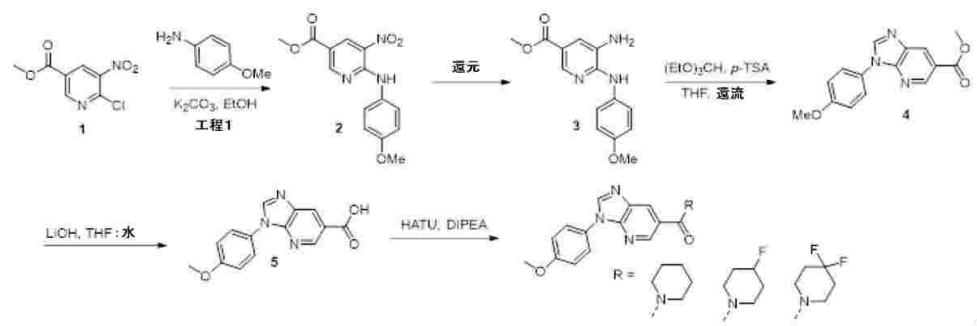
20

30

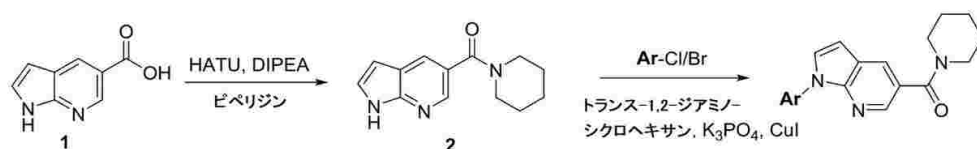
40

50

【化 8 4】

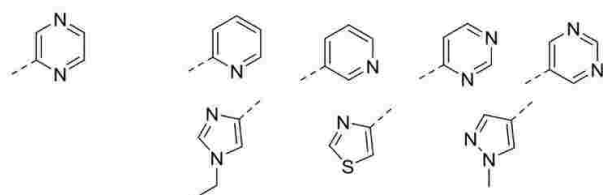


10

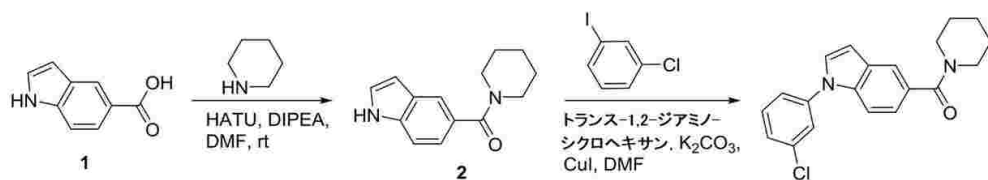


例示:

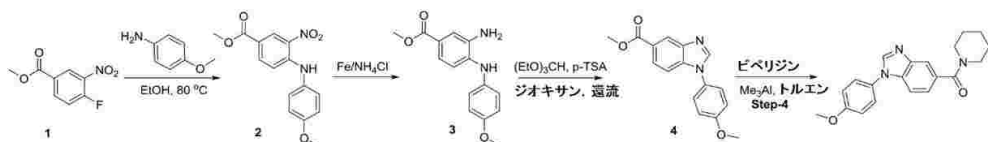
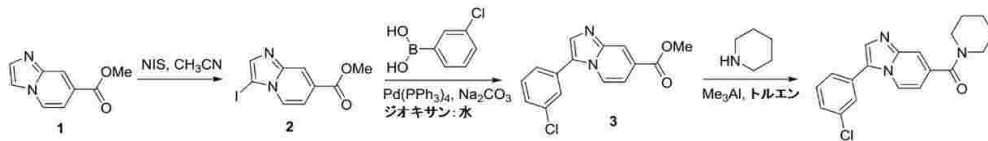
作製される他のアナログ:



20



30

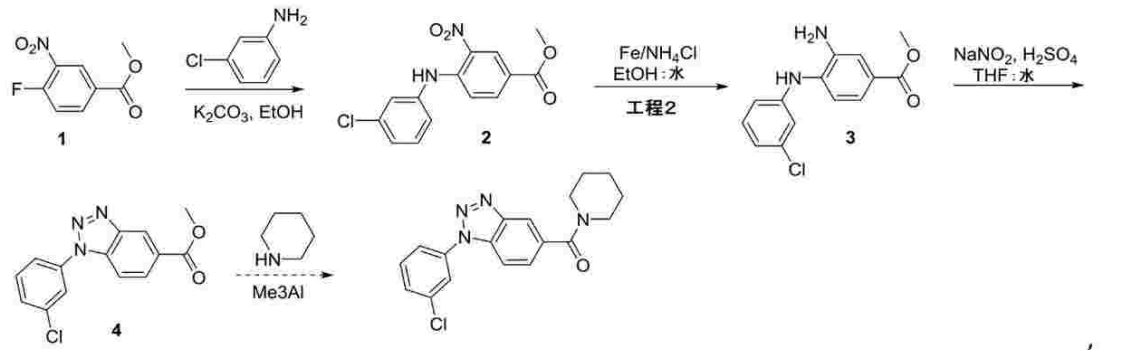


40

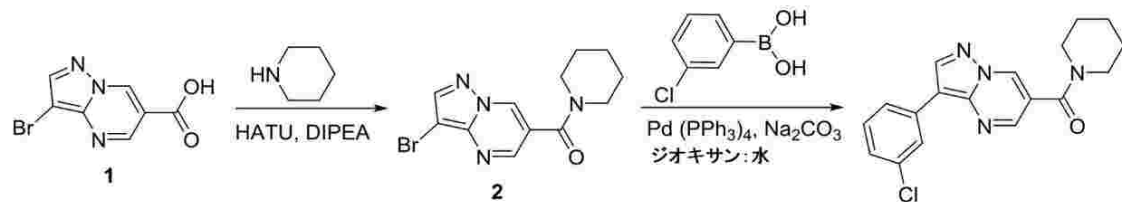
【 0 4 1 9 】

50

【化 8 5】

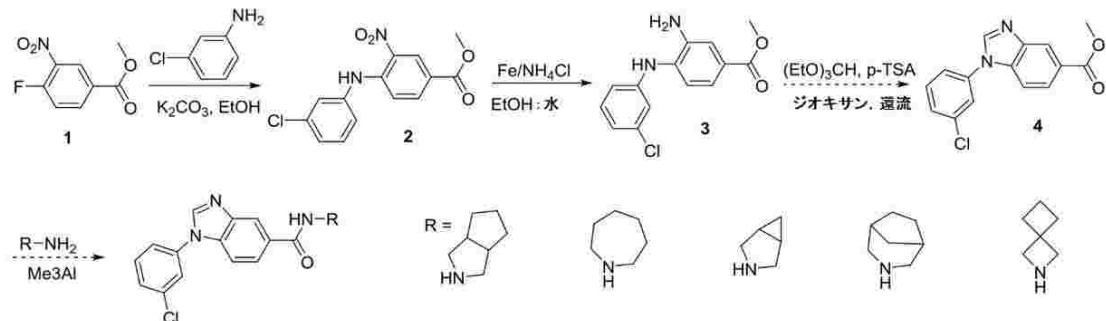


10



および

20



30

を含む。

【0420】

場合により、合成スキームは、本明細書に提供される阻害剤を産生するための合成スキーム全体であってよい。他の場合、合成スキームは、本明細書に提供される阻害剤を産生するための部分的スキームであってよい。

【0421】

本明細書には、本明細書に記載の阻害剤の合成に使用可能である例示的な合成スキームが記載される。以下の略語が使用される。

【0422】

40

50

【表 4】

略語	説明
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル
DCM	ジクロロメタン
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIPEA	<i>N,N'</i> -ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	ジメチルホルムアミド
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾロ[4,5- <i>b</i>]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
<i>m</i> -CPBA	メタ-クロロペルオキシ安息香酸
NBS	<i>N</i> -ブロモスクシンイミド
NCS	<i>N</i> -クロロスクシンイミド
NIS	<i>N</i> -ヨードスクシンイミド
<i>p</i> -TSA	パラ-トルエンスルホン酸
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
TPP	トリフェニルホスフィン
mmol	ミリモル
vol	体積
g	グラム
kg	キログラム
L	リットル
mL	ミリリットル
°C	摂氏度
TLC	薄層クロマトグラフィー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
min	分
h	時間
eq	当量
RT	室温
R _f	保持因子
RP	逆相
NMR	核磁気共鳴
Ppm	パート・パー・ミリオン

【0423】

アミド変動を伴うベンズイミダゾール-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド変動を伴うベンズイミダゾール-5-カルボキシアミドアナログを合成するための例示的なスキームを提供する。

【0424】

10

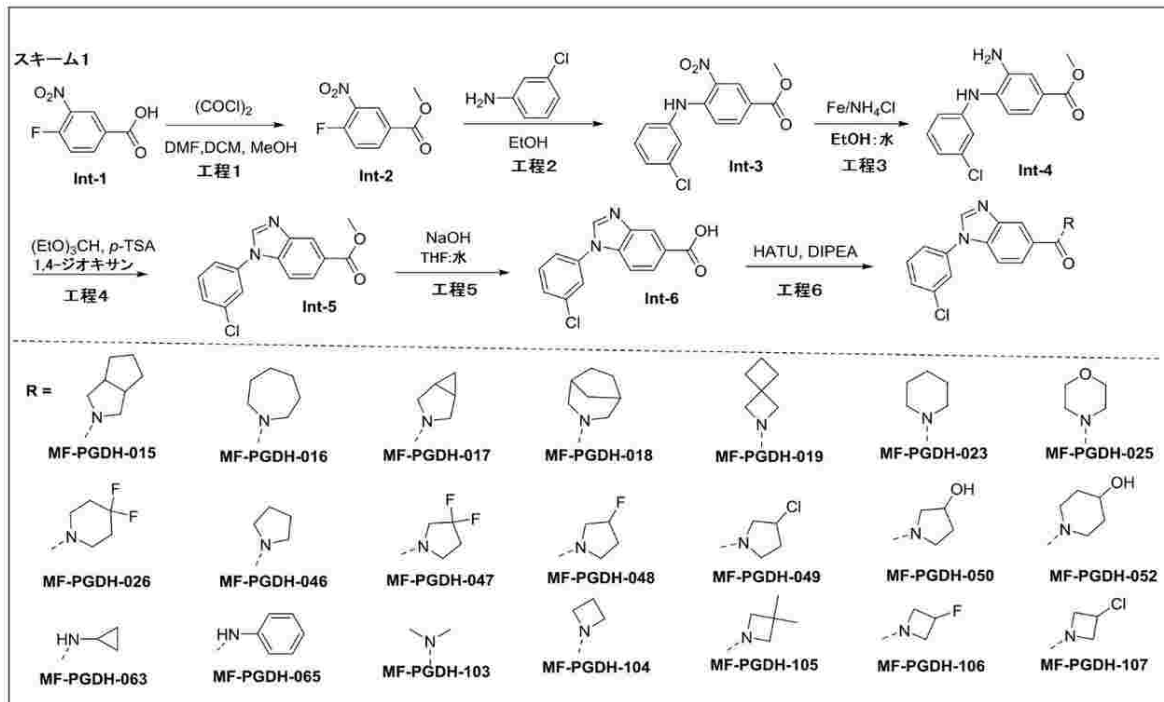
20

30

40

50

【化 8 6】



スキーム 1

【0 4 2 5】

工程 1：メチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (Int-2) の合成：メチル 4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (10 g、54.02 mmol) を DCM (100 mL) に溶かした攪拌溶液に塩化オキサリル (9.42 mL、108.04 mmol、2 eq) を添加し、続いて DMF (1 mL) を 0℃ で添加した。RM を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応を TLC によりモニタリングし、反応の完了後、メタノール (20 mL) でクエンチし、室温で 1 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) とブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで、メチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (10.4 g、96.7%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS：75.82%，m/z = 199.8 [M+H]⁺；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)：δ 8.75 (dd, J = 2.20, 7.21 Hz, 1H), 8.32 (ddd, J = 2.2, 4.3, 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 10.2 Hz, 1H), 3.97–3.99 (m, 3H)。

【0 4 2 6】

工程 2：メチル 4-((3-クロロフェニル)アミノ)-3-ニトロベンゾエート (Int-3) の合成 (SNAr 反応 #1 の一般手順)：密封耐圧容器 (sealed bomb) の中、メチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (10 g、50.21 mmol、1 eq) を EtOH (100 mL) に溶かした攪拌溶液に、3-クロロアニリン (7.68 g、60.25 mmol、1.2 eq) を室温で添加した。鋼製耐圧容器キャップ (Steel bomb cap) で強く封をし、次いで結果生じる反応混合物を 16 時間かけて 100℃ に加温した。反応を LCMS / TLC によりモニタリングし、反応の完了後に室温に冷まし、揮発物質を蒸発させ、飽和 NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行い (50 mL で 3 回)、組み合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで粗製物を得て、これをジエチルエーテル (100 mL) でトリチュレートすることにより、メチル 4-((3-クロロフェニル)アミノ)-3-ニトロベンゾエート (8.2 g、53.24%) を黄色固形物として得た。LCMS：95.95%，m/z = 307.1 [M+

H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.73 (br s, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=1.8, 8.9 Hz, 1H), 7.36–7.41 (m, 1H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。

【0427】

工程3：メチル3-アミノ-4-((3-クロロフェニル)アミノ)ベンゾエート (Int-4) の合成 (Feを用いるアリールニトロ還元的一般手順)：メチル4-((3-クロロフェニル)アミノ)-3-ニトロベンゾエート (8.2 g、26.79 mmol、1 eq) を EtOH/水 (1:1、160 mL) に溶かした攪拌溶液に、鉄粉 (10.47 g、187.55 mmol、7 eq) と NH₄Cl (10.03 g、187.55 mmol、7 eq) を室温で添加した。結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加温した。反応をLCMS/TLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過してEtOAcで洗浄した (100 mLで2回)。揮発物質を蒸発させ、飽和NaHCO₃ (100 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行い (50 mLで3回)、組み合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。50% EtOAc/ヘプタンを用いるゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチル3-アミノ-4-((3-クロロフェニル)アミノ)ベンゾエート (7.1 g、96.07%) を粘性の液体として得た。LCMS: 67.71%, m/z = 277.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45–7.50 (m, 2H), 7.14–7.19 (m, 2H), 6.86–6.91 (m, 2H), 6.77 (td, J=1.2, 8.8 Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H)。

【0428】

工程4：メチル1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (Int-5) の合成：メチル3-アミノ-4-((3-クロロフェニル)アミノ)ベンゾエート (7.1 g、25.72 mmol、1 eq) とオルトギ酸トリエチル (19.06 g、128.62 mmol、5 eq) を1,4-ジオキサン (80 mL) に溶かした攪拌溶液に、PTSA (884 mg、5.144 mmol、0.2 eq) を室温で添加した。粗製LCMS/TLCによりSMの消費を認めるまで、結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加温した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した (100 mLで2回)。揮発物質を蒸発させ、飽和NaHCO₃ (100 mL) で洗浄し、EtOAcで抽出処理を行った (100 mLで3回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。40% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチル1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (5.8 g、78.6%) を薄茶色固形物として得た。LCMS: 89.6%, m/z = 287.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (dd, J=1.5, 8.6 Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 3H), 7.42–7.51 (m, 2H), 3.97 (s, 3H)。

【0429】

工程5：1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (Int-6) の合成、NaOHを用いるエステル加水分解的一般手順：メチル1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (5.8 g、20.23 mmol、1 eq) をTHF/水 (8:2、60 mL) またはMeOH/水 (8:2、60 mL) に溶かした攪拌溶液に、NaOH (1.21 g、30.34 mmol、1.5 eq) を室温で添加し、次いで室温で16時間、攪拌を継続した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、揮発物質を蒸発さ

せ、1 N HClでpH=7まで中和した。固形物を濾過し、Et₂O (200 mL) で洗淨し、真空下で乾燥することで、1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (4.5 g、81.66%) を薄茶色固形物として得た。LCMS: 99.58%, m/z=273.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 12.44-13.20 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H)。

【0430】

工程6: HATUを用いたアミドカップリングの一般手順: Int-6 (1 eq) をDMF (10 v) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、HATU (1.5 eq) を添加し、アミン (1.2 eq) を0℃で添加した。この攪拌溶液に、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (3 eq) を0℃で添加し、次いで室温で16時間、攪拌を継続した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (15 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (10 mLで2回) とブライン (10 mL) で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。40% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCにより粗製物を精製することで、スキーム1に示す生成物を得た。

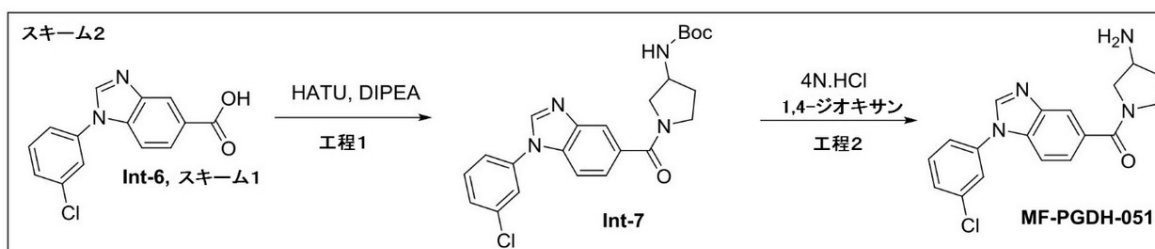
【0431】

(3-アミノピロリジン-1-イル) (1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) メタノンの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である(3-アミノピロリジン-1-イル) (1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) メタノン合成する例示的なスキームを提供する。

【0432】

【化87】



【0433】

工程1: tert-ブチル (1-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (Int-7) の合成: 上述のHATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、Int-6 (400 mg、1.47 mmol) を3-Bocアミノピロリジン (326 mg、1.76 mmol、1.2 eq) と反応させることで、tert-ブチル (1-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (280 mg、43%) を淡黄色液体として得た。LCMS: 81.8%, m/z=441.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.76 (s, 1H), 7.85-7.98 (m, 2H), 7.49-7.74 (m, 4H), 7.20-7.29 (m, 1H), 3.87-4.12 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.08-3.35 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 1H), 1.69-1.89 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 9H)。

【0434】

工程2：（3-アミノピロリジン-1-イル）（1-（3-クロロフェニル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）メタノン（MF-PGDH-051）の合成：Int-7（280mg、0.63mmol、1eq）をDCM（5mL）に溶かした攪拌溶液を0℃に冷却し、これに1，4-ジオキサン（5mL）中の4N HClを添加し、室温に温め、次いで室温で16時間、攪拌を継続した。反応をLCMS／TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を濃縮して水に溶解し、EtOAc（20mL）で洗浄し、次いで水層を飽和NaHCO₃溶液で塩基化し、EtOAcで抽出処理を行った（20mLで3回）。組み合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で乾燥することで、（3-アミノピロリジン-1-イル）（1-（3-クロロフェニル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）メタノン（120mg、収率57%）をオフホワイト固形物として得た。LCMS：m/z = 341.2 [M+H]⁺。

10

【0435】

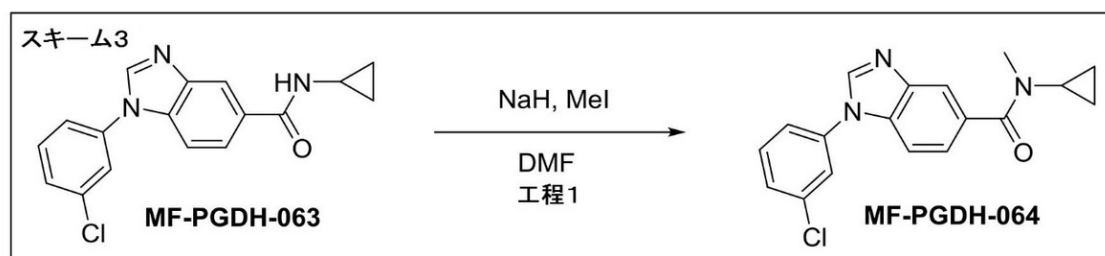
1-（3-クロロフェニル）-N-シクロプロピル-N-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（MF-PGDH-064）の合成：

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である1-（3-クロロフェニル）-N-シクロプロピル-N-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドを合成する例示的なスキームを提供する。

【0436】

【化88】

20



スキーム3

30

【0437】

工程1：1-（3-クロロフェニル）-N-シクロプロピル-N-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（MF-PGDH-064）の合成：1-（3-クロロフェニル）-N-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（200mg、0.641mmol、1eq）をDMF（3mL）に溶かした攪拌溶液を0℃に冷却し、NaH（鉱油中60%）（24mg、0.96mmol、1.5eq）を添加した。0℃で20分間の攪拌後、ヨウ化メチル（136.05mg、0.961mmol、1.5eq）を0℃で添加し、室温に温めて6時間攪拌した。反応をLCMS／TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（20mL）でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った（20mLで2回）。組み合わせた有機抽出物をブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。40% EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、1-（3-クロロフェニル）-N-シクロプロピル-N-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（14.31mg、収率6.84%）を茶色の液体として得た。LCMS：m/z = 326.1 [M+H]⁺。

40

【0438】

1-（1-（3-クロロフェニル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル）ピロリジン-3-オン（MF-PGDH-090）の合成

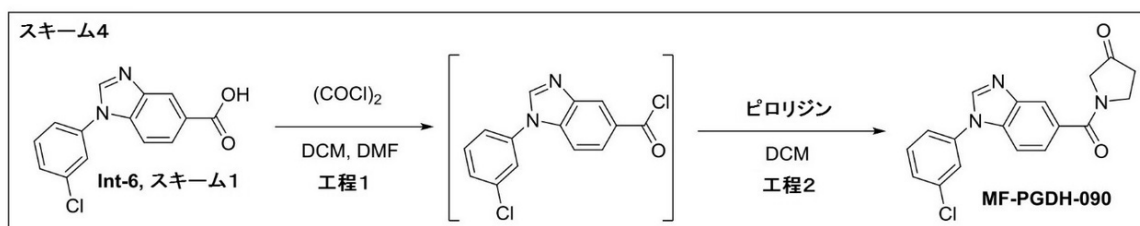
以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である1-（1-（3

50

ークロロフェニル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピロリジン-3-オンを合成する例示的なスキームを提供する。

【0439】

【化89】



10

【0440】

工程1と2：1-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピロリジン-3-オン (MF-PGDH-090) の合成：Int-6 (100 mg、0.367 mmol、1 eq) を DCM (2 mL) に溶かした攪拌溶液を 0℃ に冷却し、これに塩化オキサリル (92.73 mg、0.735 mmol、2.0 eq)、DMF (0.1 mL) を添加し、次いで 0℃ で 30 分間攪拌した。反応を TLC によりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を濃縮し、次の工程に移った。粗製物を DCM (2 mL) に溶解して 0℃ に冷却し、ピロリドン (53.60 mg、121.5 mmol、1.2 eq) を添加し、室温に温め、次いで室温で 16 時間、攪拌を続けた。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を真空下で濃縮することで粗製物を得た。粗製物を分取 HPLC 精製により精製することで、1-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル)ピロリジン-3-オン (MF-PGDH-090、4.8 mg、3.85% 収率) を茶色の液体として得た。

20

【0441】

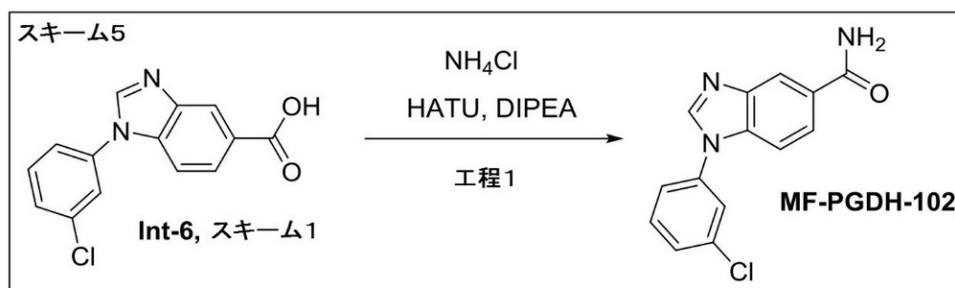
1-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (MF-PGDH-102) の合成

30

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である 1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドを合成する例示的なスキームを提供する。

【0442】

【化90】



40

【0443】

工程1：1-(1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (MF-PGDH-102) の合成：Int-6 (200 mg、0.733 mmol、1 eq) を DMF (5 mL) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、HATU (416 mg、1.093 mmol、1.5 eq)、NH₄Cl (196.33 mg、3.

50

669 mmol、5.0 eq) を0℃で添加した。この攪拌溶液にN, N'-ジイソプロピルエチルアミン (282 mg、2.177 mmol、3.0 eq) を0℃で添加し、次いで室温で16時間、攪拌を継続した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (15 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (10 mLで2回) とブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (138.52 mg、69.51%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS: $m/z = 272.1 [M+H]^+$ 。

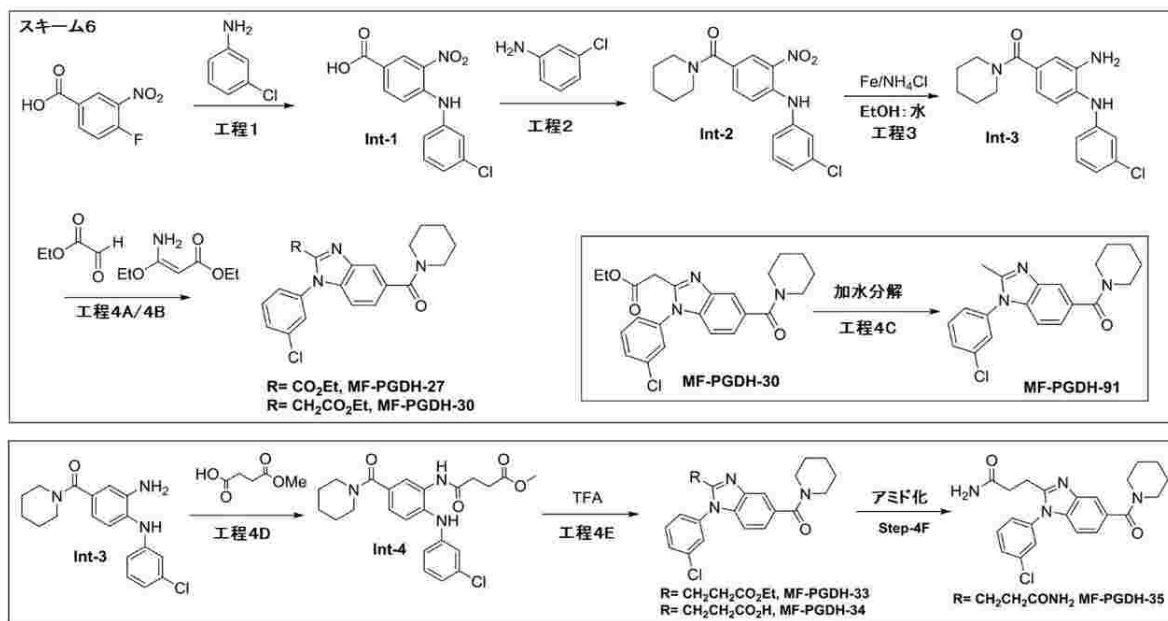
【0444】

2-置換基を伴うベンズイミダゾールアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、2-置換基を伴うベンズイミダゾールアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0445】

【化91】



スキーム 6

【0446】

工程1: 4-(3-クロロフェニル)アミノ-3-ニトロ安息香酸 (Int-1) の合成: 密封耐圧容器の中、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸 (5 g、27.02 mmol、1 eq) をエタノール (100 mL) に室温で溶かした攪拌溶液に、メタクロロアニリン (4.18 g、32.96 mmol、1.22 eq)、続いて炭酸カリウム (1.86 g、13.51 mmol、0.5 eq) を添加し、次いで16時間かけて80℃に加温した。反応をTLCによりモニタリングし、反応の完了後、室温に冷まして濾過し、固形物をエタノールで洗浄して乾燥することで、4-(3-クロロフェニル)アミノ-3-ニトロ安息香酸 (5.2 g、65.8%収率) をオフホワイト固形物として得た。LCMS: $m/z = 293.0 [M+H]^+$ 。

【0447】

工程2: 4-(3-クロロフェニル)アミノ-3-ニトロフェニル (ピペリジン-1-イル)メタノン (Int-2) の合成: Int-1 (4.5 g、15.41 mmol、1 eq) をDCM (45 mL) に溶かした攪拌溶液に、塩化オキサリル (5.83 g、46.23 mmol、3 eq) を0℃で滴加し、次いで0℃で1時間、攪拌を継続し、反応をTLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応物を室温に冷まし、揮発物

質を蒸発させた。これをDCM (45 mL) に溶解し、この攪拌溶液にピペリジン (1.57 g、18.49 mmol、1.2 eq) を添加し、室温で5時間攪拌し、真空下で濃縮することで粗製物を得た。5% MeOH / DCM を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、(4-((3-クロロフェニル)アミノ)-3-ニトロフェニル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (5.7 g、89% 収率) を黄色固形物として得た。LCMS: 87.89%, $m/z = 360.0$ [M+H]⁺。

【0448】

工程3: (3-アミノ-4-((3-クロロフェニル)アミノ)フェニル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (Int-3) の合成: Int-2 (7 g、19.44 mmol、1 eq) を EtOH: 水 (1: 1、120 mL) に溶かした攪拌溶液に、鉄粉 (7.6 g、136.11 mmol、7 eq) と NH₄Cl (7.4 g、136.11 mmol、7 eq) を室温で添加した。結果生じる反応混合物を16時間かけて90℃に加温した。反応をTLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過して EtOAc で洗浄した (50 mL で2回)。揮発物質を蒸発させ、水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (100 mL で3回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで粗製物を得た。粗製物をジエチルエーテル (20 mL) でトリチュレートすることにより、(3-アミノ-4-((3-クロロフェニル)アミノ)フェニル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (5 g、77.60%) を粘性の液体として得た。LCMS: $m/z = 330.0$ [M+H]⁺。

【0449】

工程4A: エチル1-(3-クロロフェニル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキシレート (MF-PGDH-027) の合成: 密封管の中、Int-3 (200 mg、0.606 mmol、1 eq)、グリオキシル酸エチル (186.2 mg、1.823 mmol、3 eq)、および PTSA (20 mg、0.116 mmol、0.2 eq) の攪拌溶液を室温で添加した。結果生じる反応混合物を16時間かけて70℃に加温した。反応をTLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、室温に冷まして真空下で濃縮することで粗製物を得た。50% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-PGDH-027 (18.82 mg、7.55% 収率) をオフホワイト固形物として得た。

【0450】

工程4B: エチル2-(1-(3-クロロフェニル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) アセテート (MF-PGDH-030) の合成: Int-3 (200 mg、0.606 mmol、1 eq) を DMF (3 mL) に溶かした攪拌溶液に、エチル(E)-3-アミノ-3-エトキシアクリレート (355 mg、1.818 mmol、3 eq) を室温で添加した。結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加温した。反応をTLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、室温に冷まして真空下で濃縮することで粗製物を得た。50% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-PGDH-030 (35.4 mg、13.7%) をオフホワイト固形物として得た。

【0451】

工程4C: MF-PGDH-091 の合成 (LiOH を用いたエステル加水分解の一般手順): MF-PGDH-30 (1 g、2.35 mmol、1 eq) を THF: 水 (1: 1、10 mL) に0℃で溶かした攪拌溶液に、LiOH・H₂O (235 mg、4.7 mmol、2 eq) を0℃で添加した。結果生じる反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、室温に冷まして真空下で濃縮することで粗製物を得た。50% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-PG

DH-091 (20.38 mg、2.9%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS : $m/z = 354.2$ [M+H]⁺。

【0452】

工程4D: メチル4-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタノエート(Int-4)の合成: Int-3 (500 mg、1.51 mmol、1 eq) を、HATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで、メチル4-((2-((3-クロロフェニル)アミノ)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタノエート(600 mg、89.1%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS : $m/z = 444.1$ [M+H]⁺。

10

【0453】

工程4E: エチル3-(1-(3-クロロフェニル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロパノエート(MF-PGDH-033)および3-(1-(3-クロロフェニル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピオン酸(MF-PGDH-034)の合成: Int-4 (1 g、2.252 mmol、1 eq) をDCE (20 mL) に溶かした攪拌溶液に、TFA (10 mL) を不活性雰囲気下、0℃で添加した。これをゆっくりと室温に温め、次いで16時間かけて80℃に加温した。反応をTLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を室温に冷まし、氷水(20 mL)で希釈した。10% NaHCO₃ 溶液で中和させ、EtOAcで抽出処理を行った(50 mL で2回)。組み合わせた有機抽出物を氷水(10 mL で2回)とブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで粗製物を得た。粗製物を分取HPLC精製により精製することで、MF-PGDH-033 (68.36 mg) とMF-PGDH-034 (33.41 mg) をオフホワイト固形物として得た。

20

【0454】

工程4F: 3-(1-(3-クロロフェニル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロパンアミド(MF-PGDH-035)の合成: MF-PGDH-034 (200 mg、2.252 mmol、1 eq) を鋼製耐圧容器(steel bomb)に溶かした攪拌溶液に、アンモニア水溶液(10 mL)をMeOHに溶かしたものを0℃で添加した。結果生じる反応混合物をゆっくりと室温に温め、次いで16時間かけて80℃に加温した。反応をTLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を室温に冷まし、真空下で濃縮することで粗製物を得た。粗製物を分取HPLC精製により精製することで、MF-PGDH-035 (33.27 mg、17.3%収率) をオフホワイト固形物として得た。

30

【0455】

アリール／アルキル／アミドの変動を伴うベンズイミダゾール-5-カルボキシアミドアナログの合成

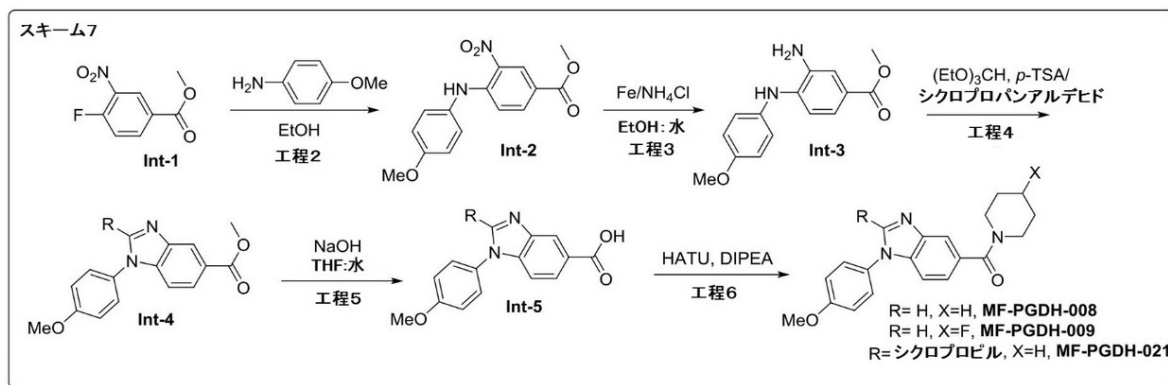
以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アリール／アルキル／アミドの変動を伴うベンズイミダゾール-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

40

【0456】

50

【化 9 2】



スキーム 7

【 0 4 5 7 】

Int-1 の合成は、上記スキーム 1 の 1 a に記載する。

【 0 4 5 8 】

工程 2：メチル 4-((4-メトキシフェニル)アミノ)-3-ニトロベンゾエート (Int-2) の合成：S_NA_r 反応 # 1 の一般手順を p-アニシジン (7.68 g、60.25 mmol、1.2 eq) とともに用いてメチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (10 g、50.21 mmol、1 eq) を EtOH (100 mL) に溶かしたものを、Int-2 に変換することで、メチル 4-((4-メトキシフェニル)アミノ)-3-ニトロベンゾエート (8.2 g、53.24%) を黄色固形物として得た。LCMS：96.47%，m/z = 303.1 [M+H]⁺。

【 0 4 5 9 】

工程 3：メチル 3-アミノ-4-((4-メトキシフェニル)アミノ)ベンゾエート (Int-3) の合成：Fe を用いたアリールニトロ還元的一般手順を使用して、メチル-((4-メトキシフェニル)アミノ)-3-ニトロベンゾエート (8.09 g、26.79 mmol) を、メチル 3-アミノ-4-((4-メトキシフェニル)アミノ)ベンゾエート (7.1 g、96.07%) に変換することで、Int-3 を粘性の液体として得た。LCMS：91.32%，m/z = 273.2 [M+H]⁺。

【 0 4 6 0 】

工程 4：メチル 1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート／メチル 2-シクロプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (Int-4 a／4 b) の合成：メチル 3-アミノ-4-((4-メトキシフェニル)アミノ)ベンゾエート (7.02 g、25.72 mmol、1 eq) とオルトギ酸トリエチル／シクロプロピナルデヒド (128.62 mmol、5 eq) を 1,4-ジオキサン (80 mL)／DMF に溶かした攪拌溶液に、PTSA (884 mg、5.144 mmol、0.2 eq)／Na₂S₂O₃ (1 eq) を室温で添加した。粗製 LCMS／TLC により SM の消費を認めるまで、結果生じる反応混合物を 16 時間かけて 90℃ に加温した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した (100 mL で 2 回)。揮発物質を蒸発させ、飽和 NaHCO₃ (100 mL) で洗浄し、EtOAc で抽出処理を行った (100 mL で 3 回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。40% EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチル 1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレートである Int-4 a (78.6% 収率、m/z = 283.3 [M+H]⁺)、およびメチル 2-シクロプロピル-3-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート (Int-4 b) (収率 53.40%、m/z = 323.3

3 [M+H]⁺)を得た。

【0461】

工程5：1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(Int-5a)/2-シクロプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(Int-5b)の合成：NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用してInt-4a/4b(1eq)を加水分解することで、Int-5a(4.5g、収率81.66%、LCMS:m/z=269.2[M+H]⁺)、およびInt-5b(230mg、収率64.5%、LCMS:m/z=309.0[M+H]⁺)を薄茶色固形物として得た。

【0462】

工程6：MF-DH-008、MF-DH-009、およびMF-DH-021の合成：Int-5a/5bを、HATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで、MF-DH-008、MF-DH-009、およびMF-DH-021を得た。

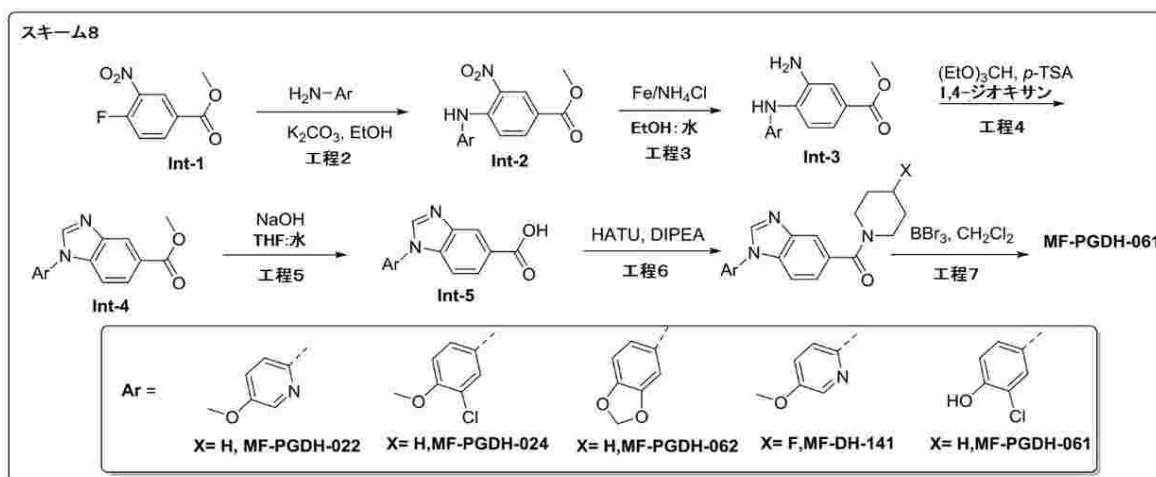
【0463】

アリール/アミドの変動を伴うベンズイミダゾール-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アリール/アミドの変動を伴うベンズイミダゾール-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0464】

【化93】



スキーム 8

【0465】

Int-1の合成は、スキーム1に記載する。

【0466】

工程2：Int-2の合成；SNA_{Ar}反応#2の一般手順：メチル4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート(2.5g、12.51mmol、1eq)をEtOH(100mL)に密封耐圧容器中で溶かした攪拌溶液に、5-メトキシピリジン-2-アミン/3-クロロ-4-メトキシアニリン(1.2eq)とK₂CO₃(1.726g、1eq)を室温で添加した。銅製耐圧容器に強く封をし、反応混合物を16時間かけて100℃に加温した。反応をLCMS/TLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を室温に冷まして濃縮した。残渣を飽和NH₄Cl(100mL)でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行い(50mLで3回)、組み合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮することで、粗製物を得た。粗製物をジエチルエーテル(100mL)でトリチュレートすることで、MF-PGDH-22とMF-DH-141についてInt-2a(収率50.5%、LCMS:m/z

= 304.1 [M+H]⁺) を黄色固形物として得た。

【0467】

Int-1を、MF-PGDH-24とMF-PGDH-61についてInt-2b (収率51.0%、m/z=337.2 [M+H]⁺) に変換した。

【0468】

Int-1を、SNAr#1の一般手順を用いてMF-PGDH-62についてInt-2c (収率59.0%、LCMS:m/z=317.1 [M+H]⁺) に変換した。

【0469】

工程3: アリールニトロ還元的一般手順を使用して、Int-3a、Int-3b、およびInt-3cの合成を達成することで、Int-3a (収率82.3%、LCMS:m/z=274.1 [M+H]⁺)、Int-3b (収率79.2%、LCMS:m/z=307.1 [M+H]⁺)、およびInt-3c (収率80.0%、LCMS:m/z=287.2 [M+H]⁺) を粘性の液体として得た。

【0470】

工程4: Int-4a、Int-4b、およびInt-4cの合成: Int-3a/Int-3b/Int-3c (1eq) とオルトギ酸トリエチル (19.06g、128.62mmol、5eq) を1,4-ジオキサン (80mL) /DMFに溶かした攪拌溶液に、PTSA (884mg、0.2eq) を室温で添加した。粗製LCMS/TLCによりSMの消費を認めるまで、結果生じる反応混合物を16時間かけて90℃に加温した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した (50mLで2回)。揮発物質を蒸発させ、飽和NaHCO₃ (20mL) で洗浄し、EtOAcで抽出処理を行い (30mLで3回)、組み合わせた有機抽出物をブライン (30mL) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮することで、粗製物を得た。40% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-4a (収率32.7%、LCMS:m/z=287.2 [M+H]⁺)、Int-4b (収率73.0%、LCMS:m/z=317.1 [M+H]⁺)、およびInt-4c (収率83.0%、LCMS:m/z=297.0 [M+H]⁺) を薄茶色固形物として得た。

【0471】

工程5: Int-5a、Int-5b、およびInt-5cの合成: NaOHを用いたエステル加水分解的一般手順を使用して、Int-4a、Int-4b、およびInt-4cをそれぞれInt-5a (収率65.2%、LCMS:m/z=270.1 [M+H]⁺)、Int-5b (収率70.5%、LCMS:m/z=303.2 [M+H]⁺)、およびInt-5c (収率81.4%、LCMS:m/z=282.1 [M+H]⁺) に変換し、すべて薄茶色固形物として得た。

【0472】

工程6: HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用してInt-5を適切なアミンとカップリングすることで、MF-PGDH-022、MF-PGDH-024、MF-PGDH-062、およびMF-DH-141を得た。

【0473】

工程7: (1-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンの合成: (1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン、MF-PGDH-024 (200mg、0.54mmol、1eq) をCH₂Cl₂ (10mL) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、BBr₃ (1.62mL、1.62mmol、3.0eq、CH₂Cl₂中で1M) を0℃で添加し、室温で16時間攪拌した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物をMeOH (10mL) でクエンチし、蒸発乾固を行い、次いで飽和NaHCO₃溶液 (5mL) でクエンチした。これに対しEtOAcで抽出処理を行い (15mLで2回)、組み合わせた有機抽出物をブライン (10mL) で洗浄し、硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、濾過し、真空下で乾燥することで、粗製物を得た。この粗製物を分取HPLCにより精製することで、1-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン、すなわちMF-PGDH-061(120mg、63%)をオフホワイト固形物として得た。

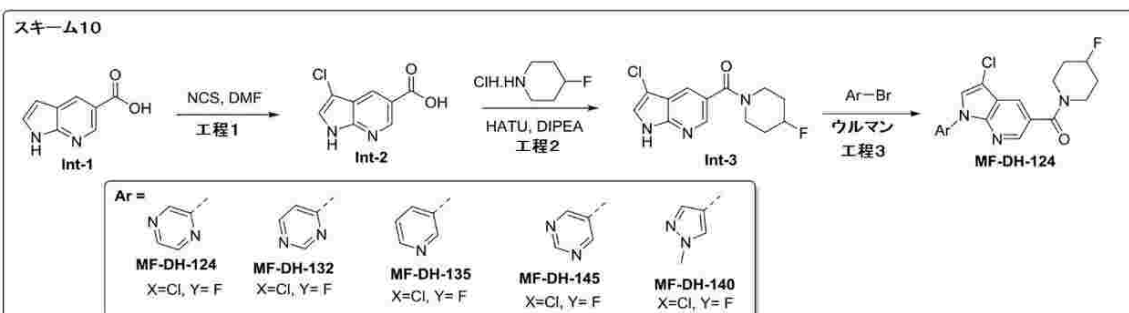
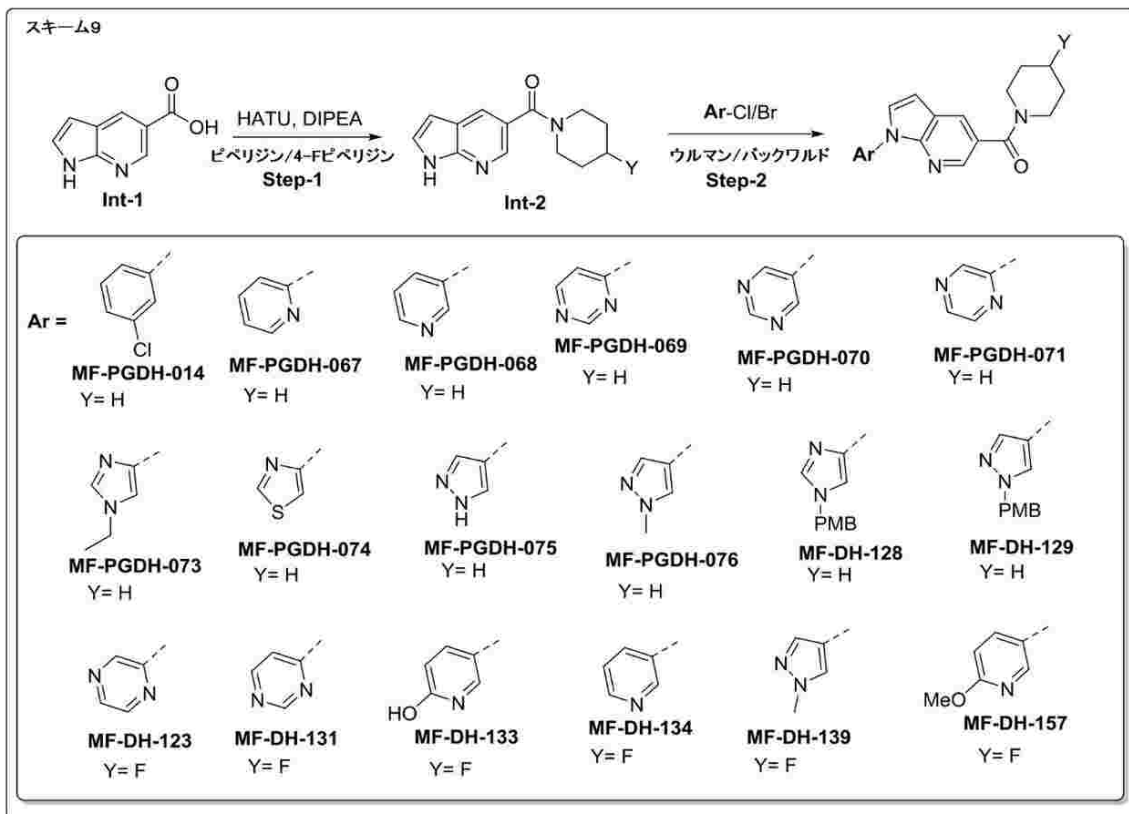
【0474】

アミド／アリアル／ヘテロアリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリアル／ヘテロアリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0475】

【化94】



スキーム9およびスキーム10

【0476】

スキーム9の工程1：スキーム9に示すように、前述のHATUを用いた適切なアミンとのアミドカップリングにInt-1をかけることで、Int-2を得た。

【0477】

ピペリジン-1-イル(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン：

10

20

30

40

50

(950 mg、収率：79%) ; LCMS : $m/z = 230.2$ [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 11.84$ (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (d, J=1.83 Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.89 Hz, 1H), 3.67–3.38 (m, 4H), 1.68–1.43 (m, 6H)。

【0478】

(4-フルオロピペリジン-1-イル) (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノン : (2.17 g、収率：69%) ; LCMS : 88.5%, $m/z = 248.1$ [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 11.83$ (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (d, J=1.84 Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.86 Hz, 1H), 3.76–3.35 (m, 4H), 1.98–1.54 (m, 4H)。

【0479】

(3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) (4-フルオロピペリジン-1-イル) メタノン : (1.15 g、収率：69%) ; LCMS : 85.2% $m/z = 282$ [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 13.11$ (br s, 1H), 12.35 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.03–4.80 (m, 1H), 3.82–3.33 (m, 4H), 2.04–1.64 (m, 4H)。

【0480】

スキーム9の工程2 : (MF-PGDH-071およびMF-DH-123、124)の合成の一般バックワード手順 : 密封管の中、ピペリジン-1-イル (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノン / (4-フルオロピペリジン-1-イル) (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノン (Int-2) (0.65 mmol、1 eq) をジオキサン (15 mL) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (422 mg、1.3 mmol、2.0 eq) と対応するクロロ / ブロモアレーン (arene) (1.2 eq) を室温で添加した。アルゴンガスを15分間バージし、次いで Xantphos (75.14 mg、0.13 mmol、0.2 eq) と Pd₂(dba)₃ (59.47 mg、0.065 mmol、0.1 eq) をアルゴン雰囲気下で添加した。密封管にキャップをして強く閉じ、結果生じる反応混合物を16時間かけて100°Cに加熱した。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を飽和 NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、セライトベッドに通して濾過し、EtOAc (10 mL) で洗浄した。混合物に対し EtOAc で抽出処理を行い (10 mL で2回)、組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。70% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC 精製により粗製物を精製することで、MF-PGDH-071 と MF-DH-123、124 を得た。

【0481】

スキーム10の工程1 : NCS を用いた塩素化の一般手順。3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (Int-2、スキーム10) の合成 : 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (Int-1) (1 g、6.17 mmol) を DMF (10 v) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、NCS (906 mg、6.68 mmol) を40°Cで添加した。結果生じる反応混合物を4時間かけて60°Cに加熱した。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を氷水 (20 mL) でクエンチし、固形物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した (10 mL で3回)。粗製生成物をトルエンで共沸乾燥し (10 mL で2回)、次いで2時間乾燥することで、3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (Int-2) を薄茶色固形物 (850 mg、収率：70%) として得た。LCMS : 88.2% $m/z = 195.0$ [M-H]⁻ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 13.18$ (br s, 1H), 12.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1

H), 8.45 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)。

【0482】

スキーム9の工程2とスキーム10の工程3：一般ウルマンカップリング手順：Int-2（スキーム9）／Int-3（スキーム10）（0.7mmol、1eq）をジオキサン（100mL）に溶かした攪拌溶液に、ヘテロアリアルブロミド（1.2eq）、2.0eqの K_3PO_4 、0.2eqのCuI、0.2eqのトランス-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミンを室温で添加した。反応混合物をアルゴンガスで15分間パージし、次いで100℃で16時間かけて反応を継続した。反応をTLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応物を飽和 NH_4Cl 溶液（10mL）でクエンチし、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル（10mL）で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液（50mL）とブライン溶液（50mL）で洗浄し、有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物を得た。粗製生成物を分取HPLCによりさらに精製することで、最終生成物としてMF-PGDH-014、MF-PGDH-067、MF-PGDH-069、MF-PGDH-070、MF-PGDH-073、MF-PGDH-074、MF-PGDH-075、MF-PGDH-076、MF-DH-128、MF-DH-129、MF-DH-131、MF-DH-132、MF-DH-133、MF-DH-134、MF-DH-135、MF-DH-139、MF-DH-140、MF-DH-145、およびMF-DH-157を得た。

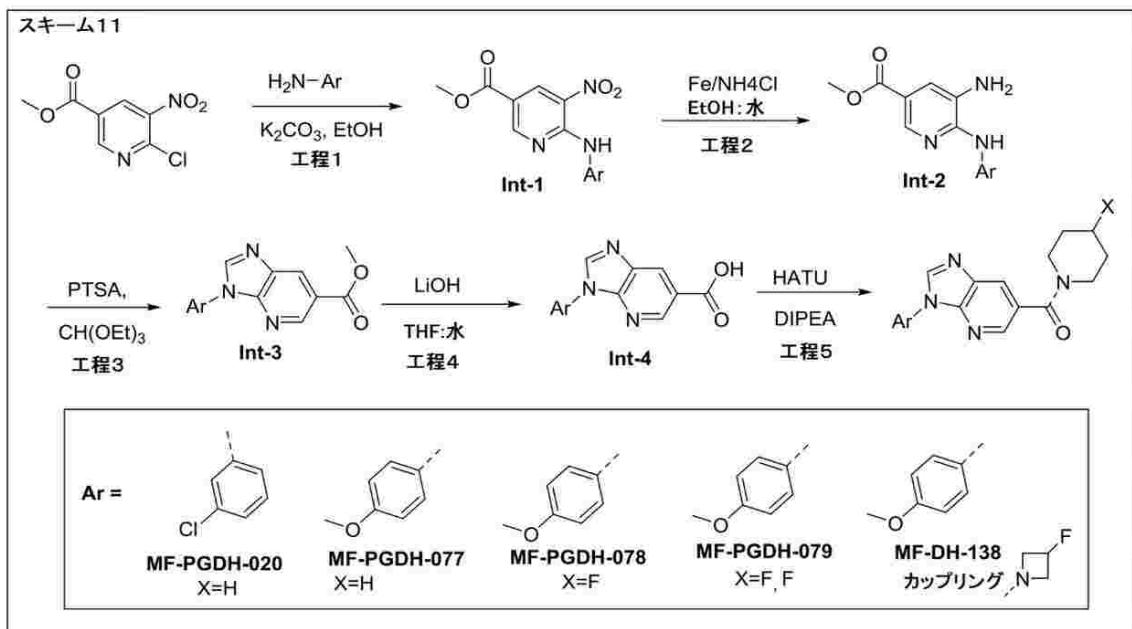
【0483】

アザベンズイミダゾールアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤であるアザベンズイミダゾールアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0484】

【化95】



スキーム 11

【0485】

工程1：Int-1の合成：6-クロロ-5-ニトロニコチネート（7g、32.31mmol、1eq）および3-Cl／4-メトキシアニリン（1eq）をSNAr#2条件にさらすことで、Int-1a（Ar=3-Clフェニル、収率95.2%、LCMS：m/z=308.2 [M+H]⁺）を黄色固形物として、Int-1b（Ar=4-O-Meフェニル、収率87.6%、LCMS：96.0%、m/z=304.2 [M+H]⁺）を得た。

⁺)を淡黄色固形物として得た。

【0486】

工程2: Int-2の合成: メチル-6-((4-メトキシフェニル) アミノ) -5-ニトロニコチネート/メチル-6-((3-クロロフェニル) アミノ) -5-ニトロニコチネート (Int-1) を、Feを用いたアリールニトロ還元的一般手順にかけた。60% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-2a (Ar=3-Clフェニル、収率97%、LCMS: m/z = 278.2 [M+H]⁺) を黄色固形物として、Int-2b (Ar=4-OMeフェニル、収率77%、LCMS: m/z = 272.4 [M+H]⁺) を淡黄色固形物として得た。

10

【0487】

工程3: Int-3の合成 (イミダゾールを形成するためのPTSA触媒環閉鎖の一般手順): メチル-5-アミノ-6-((4-メトキシフェニル) アミノ) ニコチネート/メチル-5-アミノ-6-((3-クロロフェニル) アミノ) ニコチネート (Int-2) (1g、1eq) およびオルトギ酸トリエチル (5eq) をジオキサン (20mL) に溶かした攪拌溶液に、PTSA (0.2eq) を室温で添加した。結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加温した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した (50mLで2回)。揮発物質を蒸発させ、飽和NaHCO₃溶液 (20mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (50mLで3回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (20mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。50% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-3a (Ar=3-Clフェニル、収率83%、LCMS: m/z = 288.2 [M+H]⁺) を黄色固形物として、Int-3b (Ar=4-OMeフェニル、収率71%、LCMS: m/z = 284.2 [M+H]⁺) を淡黄色固形物として得た。

20

【0488】

工程4: Int-4の合成、LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順: メチル3-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-カルボキシレート/メチル3-(3-クロロフェニル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-カルボキシレート (Int-3) (1g、1eq) をTHF/水 (1:1、20mL) またはMeOH/水 (1:1、20mL) に溶かした攪拌溶液に、LiOH (2.5eq) を室温で添加し、結果生じる反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を濃縮し、1N HClで中和させた。結果生じる固形物を濾過し、Et₂O (50mL) で洗浄し、真空下で乾燥することで、Int-4a (Ar=3-Clフェニル、収率65%、LCMS: m/z = 274.2 [M+H]⁺) をオフホワイト固形物として、Int-4b (Ar=4-OMeフェニル、収率90.5%、LCMS: m/z = 270.1 [M+H]⁺) をオフホワイト固形物として得た。

30

【0489】

工程5: MF-PGDH-020、MF-PGDH-077、MF-PGDH-078、MF-PGDH-079、およびMF-PGDH-138の合成: Int-4を、前述のHATUを用いた適切なアミンとのアミドカップリングにかけることで、粗製物を得て、これを、40% EtOAc:ヘプタン/5% MeOH:CH₂Cl₂を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により精製することで、MF-PGDH-020、MF-PGDH-077、MF-PGDH-078、MF-PGDH-079、およびMF-PGDH-138をオフホワイト固形物として得た。上記スキーム11の化合物は、この手順により合成した。

40

【0490】

2-置換アザベンズイミダゾールアナログMF-DH-115およびMF-DH-116

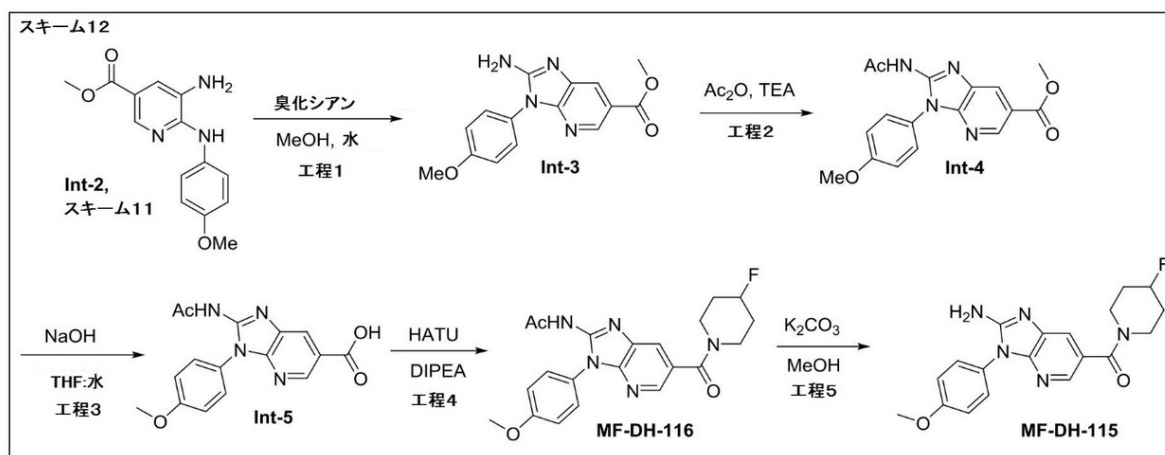
50

の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である2-置換アザベソイミダゾールアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0491】

【化96】



【0492】

工程1：メチル2-アミノ-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート（Int-3）の合成：メチル5-アミノ-6-（（4-メトキシフェニル）アミノ）ニコチネート（1g、3.54mmol、1eq）をMeOH／水（1：1、40mL）に溶かした攪拌溶液に、臭化シアン（1.1g、10.63mmol、3eq）を0℃で添加した。反応混合物をゆっくりと室温に温め、次いで16時間かけて80℃に加温した。反応を粗製LCMS／TLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応物を室温に冷まして水（10mL）でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行い（50mLで3回）、組み合わせた有機抽出物をブライン（50mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮することで、メチル2-アミノ-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート（1.08g、99%）を粘性の液体として得た。LCMS：80.63%， $m/z = 299.2$ [M+H]⁺。

【0493】

工程2：メチル2-アセトアミド-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート（Int-4）の合成：Int-3（800mg、2.68mmol、1eq）をDCM（8mL）に溶かした攪拌溶液に、トリエチルアミン（829mg、8.05mmol、3eq）を0℃で添加した。これを0℃で10分間攪拌し、次いで無水酢酸（821mg、8.05mmol、3eq）を添加した。反応混合物を室温に温め、次いで16時間攪拌した。反応を粗製LCMS／TLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応物を氷水（10mL）でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行い（50mLで3回）、組み合わせた有機抽出物をブライン（50mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で乾燥することで、粗製物を得た。20% EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチル2-アセトアミド-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート（550mg、60.3%）をオフホワイト固形物として得た。LCMS： $m/z = 341.0$ [M+H]⁺。

【0494】

工程3：2-アセトアミド-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸（Int-5）の合成：Int-4（450mg、1.

32 mmol、1 eq) を、NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、2-アセトアミド-3-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸(400 mg、96%)を薄茶色固形物として得た。LCMS: $m/z = 327.0$ [M+H]⁺。

【0495】

工程4: MF-DH-116の合成: Int-5(470 mg、1.44 mmol、1 eq)を、前述のHATUを用いた4-フルオロピペリジン(241 mg、1.73 mmol、1.2 eq)とのアミドカップリングにかけた。5% MeOH/DCMを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-DH-116(12.57 mg、2.12%)をオフホワイト固形物として得た。

10

【0496】

工程5: MF-DH-115の合成: MF-DH-116(350 mg、0.85 mmol、1 eq)をメタノール(5 mL)に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、K₂CO₃(235 mg、1.70 mmol、2.0 eq)を室温で添加した後、室温で16時間、攪拌を継続した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮することで、粗製物を得た。5% MeOH/DCMを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-DH-115(12.46 mg、3.96%)をオフホワイト固形物として得た。

20

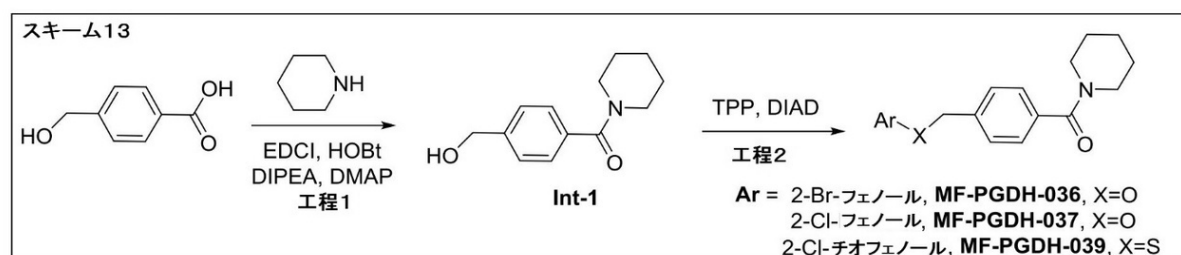
【0497】

ベンズアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤であるベンズアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0498】

【化97】



30

スキーム 13

【0499】

工程1: (4-(ヒドロキシメチル)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(Int-1)の合成: 4-(ヒドロキシメチル)安息香酸(2 g、13.15 mmol、1 eq)とピペリジン(1.12 g、13.5 mmol、1 eq)をCH₂Cl₂(20 mL)に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、EDCI(3.82 g、19.72 mmol、1.2 eq)、HOBT(2.13 g、15.78 mmol、1.2 eq)を0℃で添加した。この攪拌溶液に、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(373 mL、2.14 mol、3 eq)を0℃で添加し、次いで室温で16時間、攪拌を継続した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を氷水(50 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った(50 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物を氷水(20 mLで2回)とブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。40% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-1(1.6 g、57.1%)を淡黄色固形物として得た。LCMS: $m/z = 220.1$ [

40

50

M + H]⁺。

【0500】

工程2：MF-PGDH-036、MF-PGDH-037、およびMF-PGDH-039の合成：Int-1（250mg、1.13mmol、1eq）と2-ブロモフェノール／2-クロロフェノール／2-クロロチオフェノール（1.1eq）をTHF（10mL）に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、TPP（446mg、1.7mol、1.5eq）、続いてDIAD（460mg、1.07mmol、1.5eq）をTHF（5mL）中で連続添加し、次いで室温で16時間、攪拌を継続した。反応を粗製LCMS／TLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を氷水（10mL）でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った（10mLで2回）。組み合わせた有機抽出物をブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。40％EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-PGDH-036（収率：2.05％）、MF-PGDH-037（収率：2.1％）、およびMF-PGDH-039（収率：2.2％）をオフホワイト固形物として得た。

10

【0501】

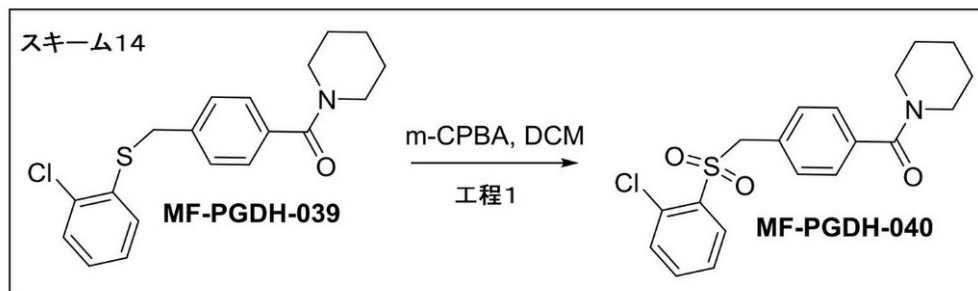
（4-（（（2-クロロフェニル）スルホニル）メチル）フェニル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（MF-PGDH-040）の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である（4-（（（2-クロロフェニル）スルホニル）メチル）フェニル）（ピペリジン-1-イル）メタノンを合成する例示的なスキームを提供する。

20

【0502】

【化98】



30

スキーム 14

【0503】

MF-PGDH-39（スキーム13のもの）（200mg、0.578mmol、1eq）をCH₂Cl₂（15mL）に溶かした攪拌溶液に、m-CPBA（196.1mg、1.15mmol、2eq）を添加した後、室温で16時間、攪拌を継続した。m-CPBAの追加のアリコートを追加した（1当量）。反応を粗製LCMS／TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を氷水（10mL）でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出処理を行った（10mLで2回）。組み合わせた有機抽出物をブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。40％EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、（4-（（（2-クロロフェニル）スルホニル）メチル）フェニル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（MF-PGDH-040）（21.1mg、9.6％）を茶色の液体として得た。

40

【0504】

（4-（（（2-クロロフェニル）スルフィニル）メチル）フェニル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（MF-PGDH-045）の合成

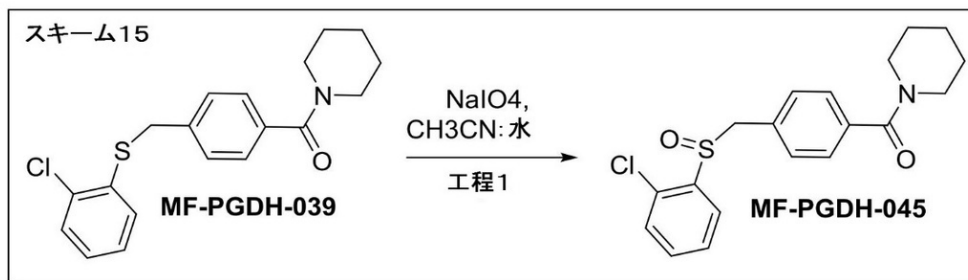
以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である（4-（（（2

50

ークロロフェニル) スルフィニル) メチル) フェニル) (ピペリジン-1-イル) メタノ
ンを合成する例示的なスキームを提供する。

【0505】

【化99】



10

スキーム 15

【0506】

MF-PGDH-39 (50 mg、0.144 mmol、1 eq) を CH₃CN:水に溶かした攪拌溶液に、NaIO₄ (61.99 mg、0.289 mmol、2 eq) を添加した後、室温で4時間、攪拌を継続した。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (10 mL で2回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮することで、粗製物を得た。40% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC 精製により粗製物を精製することで、35.8 mg の MF-PGDH-045 を茶色の液体として得た。

20

【0507】

MF-PGDH-38、MF-PGDH-098、MF-DH-118、および MF-DH-121 の合成

以下、下記のスキーム16にて MF-PGDH-38、MF-PGDH-098、MF-DH-118、および MF-DH-121 として標識したヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤を合成する例示的なスキームを提供する。

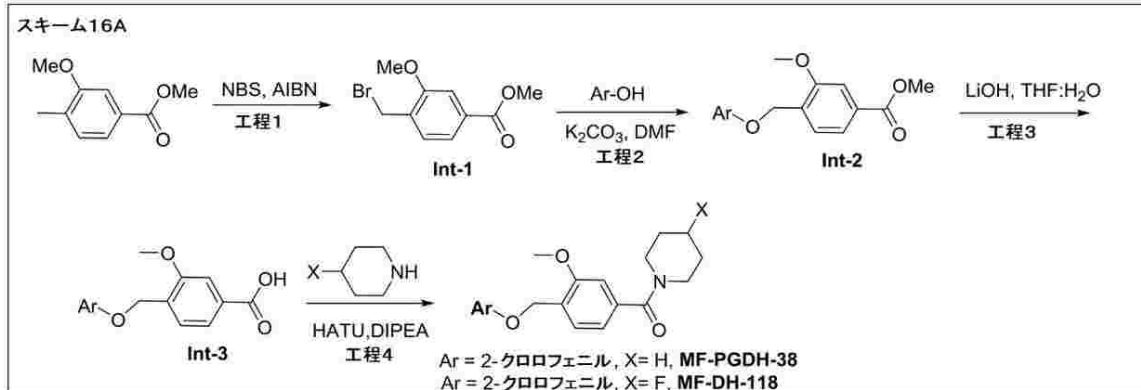
30

【0508】

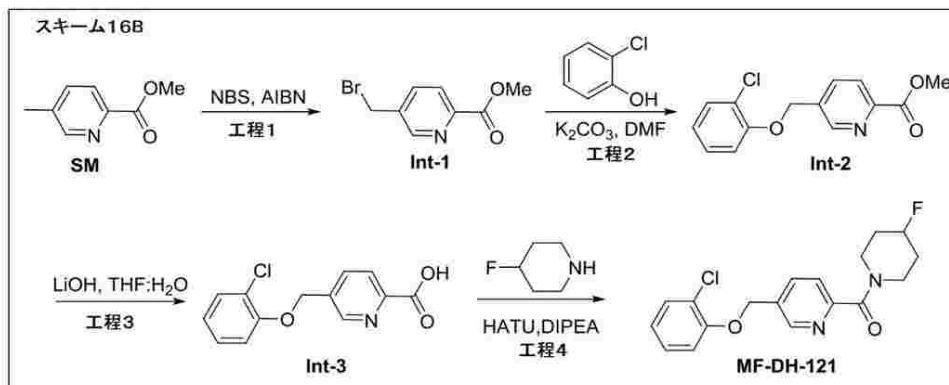
40

50

【化100】



10



20

スキーム 16

【0509】

スキーム16Aの工程1: メチル4-(ブロモメチル)-3-メトキシベンゾエート (Int-1) の合成: メチル3-メトキシ-4-メチルベンゾエート/メチル5-メチルピコリネート (2.5 g, 13.87 mmol, 1 eq) を $CHCl_3$ (20 mL) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、NBS (2.96 g, 16.66 mmol, 1.2 eq) とAIBN (0.45 g, 2.74 mmol, 0.2 eq) を室温で添加した後、結果生じる反応混合物を16時間加熱還流した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を飽和 $Na_2S_2O_3$ (10 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (20 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (30 mLで2回) とブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で乾燥することで、粗製物を得た。30% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチル4-(ブロモメチル)-3-メトキシベンゾエート (Int-1) (2.0 g, 55.7%) をオフホワイト固形物として得た。MS: $m/z = 261.1 [M+2]^+$ 。

30

【0510】

スキーム16Aの工程2: Int-2の合成: Int-1 (500 mg, 1.93 mmol, 1 eq)、2-クロロフェノール (1 eq) をDMF (10 mL) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、 K_2CO_3 (1.5 eq) を室温で添加した後、16時間加熱還流した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (15 mLで3回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (10 mLで2回) とブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。15% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-2 (430 mg, 収率: 71.83%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS: 91.35%: $m/z = 307.3 [M+H]^+$ 。

40

50

【0511】

スキーム16Aの工程3：Int-3の合成：LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、Int-2を加水分解することで、Int-3（収率：58.7%）を薄茶色固形物として得た。LCMS： $m/z = 293.2 [M+H]^+$ 。

【0512】

スキーム16Aの工程4：MF-PGDH-038、MF-DH-118の合成：前述のようにHATUをカップリング剤として使用して、Int-3（200mg、1eq）をピペリジン／4-フルオロピペリジン（1.2eq）とカップリングすることで、MF-PGDH-038、MF-DH-118をオフホワイト固形物として得た。

【0513】

スキーム16Bの工程1：メチル5-（ブロモメチル）ピコリネート（Int-1）：NBSを用いた先述の臭素化の一般手順を使用してメチル5-メチルピコリネートを臭素化することで、Int-1（収率：52%）をオフホワイト固形物として得た。LCMS： $m/z = 232.9 [M+2H]^+$ 。

【0514】

スキーム16Bの工程2：メチル5-（（2-クロロフェノキシ）メチル）ピコリネート（Int-2）の合成：2-クロロフェノールを用いた先述の置換反応の手順（スキーム16A）を使用してInt-1をInt-2に変換することで、Int-2（収率：66%）を淡黄色固形物として得た。LCMS： $m/z = 278.1 [M+H]^+$ 。

【0515】

スキーム16Bの工程3：4-（（2-クロロフェノキシ）メチル）安息香酸（Int-3）の合成：LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、Int-2を加水分解することで、Int-3（収率：84%）をオフホワイト固形物として得た。LCMS： $m/z = 264.1 [M+H]^+$ 。

【0516】

スキーム16Bの工程4：（5-（（2-クロロフェノキシ）メチル）ピリジン-2-イル）（4-フルオロピペリジン-1-イル）メタノン（MF-DH-121）の合成：前述のようにHATUをカップリング剤として使用してInt-3を4-フルオロピペリジンとカップリングすることで、MF-DH-121（収率：61%）をオフホワイト固形物として得た。LCMS：99.96%，MS： $m/z = 349.0 [M+H]^+$ 。

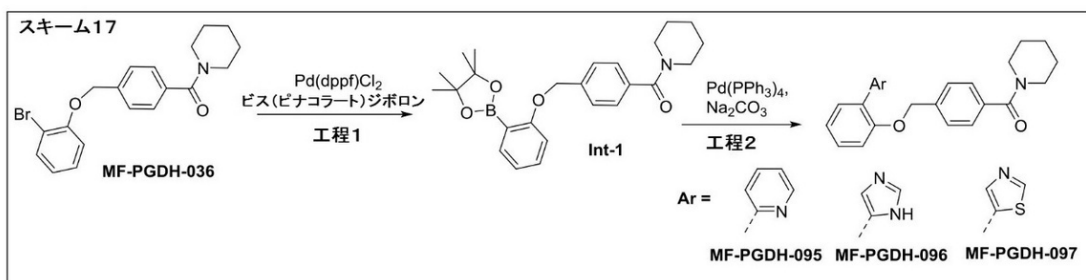
【0517】

MF-PGDH-095、MF-PGDH-096、およびMF-PGDH-097の合成

以下、下記のスキーム17にてMF-PGDH-095、MF-PGDH-096、およびMF-DH-097として標識したヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤を合成する例示的なスキームを提供する。

【0518】

【化101】



スキーム17

【0519】

工程1：ブロモ化合物MF-PGDH-036（5g、0.013mol、1eq）および対応するビス（ピナコラート）ジボロン（5.1g、0.02mol、1.5eq）

10

20

30

40

50

を1, 4-ジオキサン (5 V、50 mL / mmol) に溶かした攪拌溶液に、KOAc (3.82 g、0.04 mmol、3 eq.) を添加し、アルゴンで15分間パージした。この溶液に、PdCl₂(dppf)・DCM (1 g、0.0013 mmol、0.1 eq.) を添加し、アルゴンでさらに10分間パージした。結果生じる反応混合物を90℃で16時間攪拌した。反応の進行状況をTLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル中で取得し、水、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製することで、2.82 g (51%) のInt-1を得た。LCMS: m/z = 422.2 [M+H]⁺, 340.2 [M+H]⁺。【0520】

10

工程2: アリール／ヘテロアリールブロミド (2.1 mmol、1 eq.) とInt-1 (2.52 mmol、1.2 eq.) を1, 4-ジオキサン：水 (3:1、4.96 mL / mmol) に溶かした攪拌溶液に、Na₂CO₃ (6.5 mmol、3 eq.) を添加し、アルゴンで15分間パージした。この溶液に、Pd(PPh₃)₄ (0.21 mmol、0.1 eq.) を添加し、アルゴンでさらに10分間パージした。結果生じる反応混合物を90℃で16時間攪拌した。反応の進行状況をTLCによりモニタリングした。反応の完了後、混合物をセライトに通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル中で取得し、水、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCにより精製することで、MF-PGDH-095、MF-PGDH-096、およびMF-PGDH-097をオフホワイト固形物として得た。

20

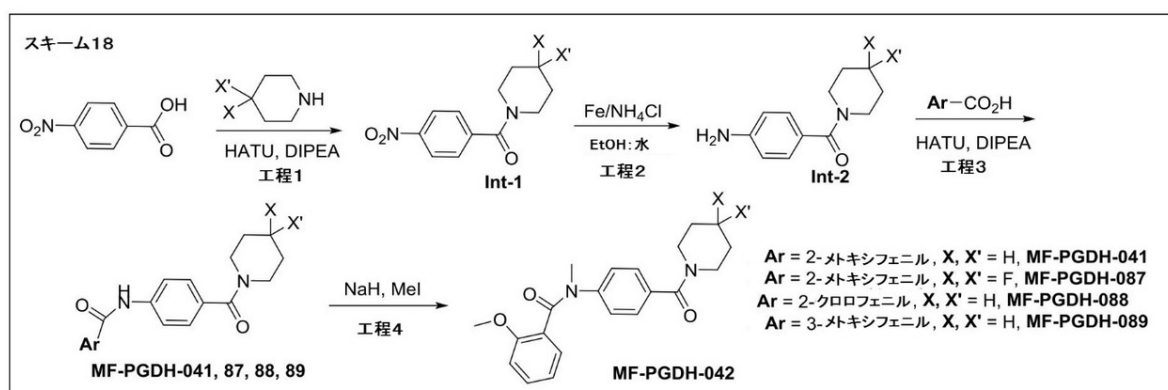
【0521】

MF-PGDH-041、MF-PGDH-042、MF-PGDH-087、MF-PGDH-088、およびMF-PGDH-089の合成

以下、下記のスキーム18にてMF-PGDH-041、MF-PGDH-042、およびMF-PGDH-087として標識したヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤を合成する例示的なスキームを提供する。

【0522】

【化102】



30

スキーム 18

40

【0523】

工程1: Int-1の合成: 前述のようにHATUを使用して4-ニトロ安息香酸 (2 g、1 eq) とピペリジン／4, 4-ジフルオロピペリジン (1.5 eq) をカップリングすることで、Int-1a (X, X' = F、収率85%、LCMS: m/z = 271.1 [M+H]⁺) とInt-1b (X, X' = H、収率91%、LCMS: m/z = 235.1 [M+H]⁺) を得た。

【0524】

工程2: Int-2の合成: 上述のようにFeを用いたアリールニトロの還元的一般手

50

順を使用して、Int-1 (1 eq) を Int-2 に変換することで、Int-2 a (X, X' = F、収率 51.7%、LCMS: m/z = 240.1 [M+H]⁺) と Int-2 b: (X, X' = H、収率 53.5%、LCMS: m/z = 205.2 [M+H]⁺) を得た。

【0525】

工程3: Int-3の合成: 前述のようにHATUを使用して、Int-2 (1 eq) と2-メトキシフェニル/2-クロロフェニル/3-メトキシフェニルカルボン酸 (0.7 eq) をカップリングすることで、MF-PGDH-041、MF-PGDH-087、MF-PGDH-088、およびMF-PGDH-089をオフホワイト固形物として得た。

【0526】

工程4: MF-PGDH-042 (アミドに対するN-メチル化の一般手順): MF-PGDH-041 (140 mg、0.414 mmol、1 eq) をTHF (5 mL) に溶かした攪拌溶液に、NaH (鉱油中60%) (30 mg、0.625 mmol、1.5 eq) を0℃～室温で1時間かけて添加した。この攪拌懸濁液に、MeI (88.18 mg、0.625 mmol、1.5 eq) を添加した後、結果生じる反応混合物を6時間攪拌した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を飽和NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (50 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。50% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-PGDH-042 (24.42 mg、16.71%) を薄茶色固形物として得た。

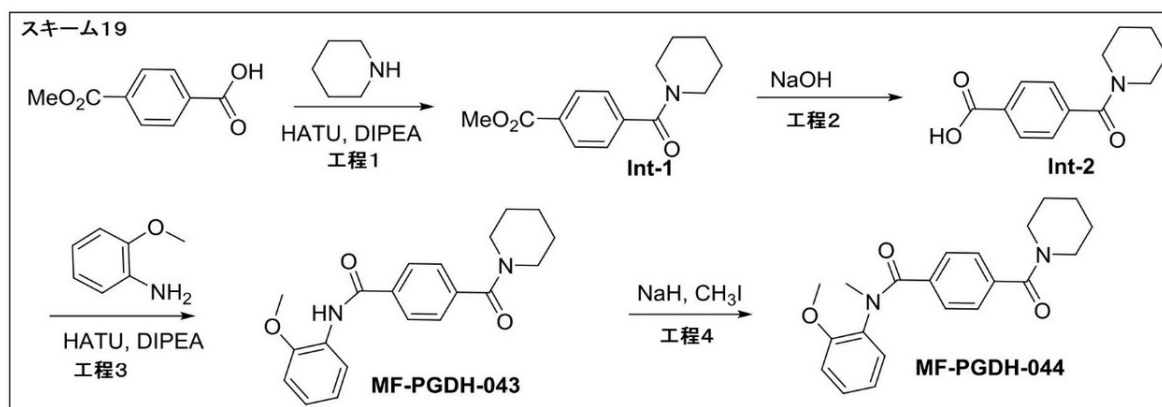
【0527】

MF-PGDH-043とMF-PGDH-044の合成

以下、下記のスキーム19にてMF-PGDH-043およびMF-PGDH-044として標識したヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤を合成する例示的なスキームを提供する。

【0528】

【化103】



スキーム 19

【0529】

工程1: メチル4-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンゾエート (Int-1) の合成: 4-(メトキシカルボニル)安息香酸 (2 g、11.09 mmol、1 eq) とピペリジン (1.3 mL、13.31 mmol、1.5 eq) をDMF (20 mL) に溶かしたものを、前述のようにHATUを使用してカップリングすることで、Int-1 (2.6 g、収率: 92%) を淡黄色固形物として得た。MS: m/z = 248.1 [M+H]⁺

+

【0530】

工程2：4-（ピペリジン-1-カルボニル）安息香酸（Int-2）の合成：NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、Int-1（2.8g）を加水分解することで、Int-2（1.8g、収率：58%）をオフホワイト固形物として得た。MS： $m/z = 234.0$ [M+H]⁺。

【0531】

工程3：N-（2-メトキシフェニル）-4-（ピペリジン-1-カルボニル）ベンズアミド（MF-PGDH-043）の合成：前述のようにHATU（2g、5.14mol、1.5eq）を使用して、4-（ピペリジン-1-カルボニル）安息香酸（800mg、3.43mmol、1eq）を2-メトキシアニリン（0.5mL、4.12mol、1.2eq）とカップリングすることで、MF-PGDH-043（1g、収率：90%）を淡黄色固形物として得た。

【0532】

工程4：N-（2-メトキシフェニル）-N-メチル-4-（ピペリジン-1-カルボニル）ベンズアミド（MF-PGDH-044）：アミドに対するN-メチル化の一般手順を使用して、MF-PGDH-043（300mg）をMeIでメチル化することで、MF-PGDH-044（64.44mg、23.69%）を薄茶色の固形物として得た。

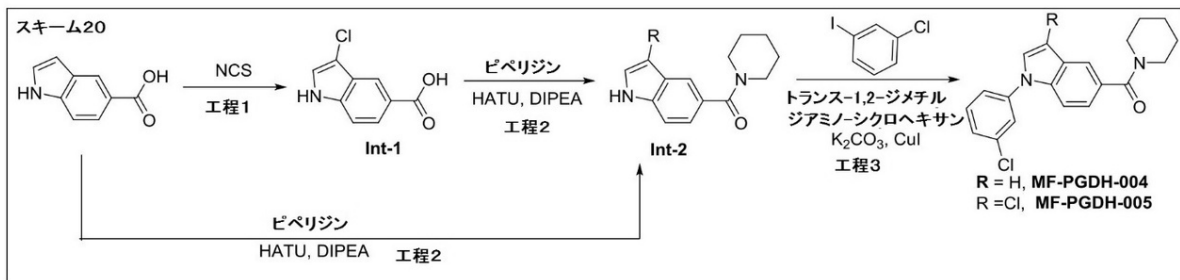
【0533】

インドールMF-PGDH-004とMF-PGDH-005の合成

以下、下記のスキーム20にてMF-PGDH-004およびMF-PGDH-005として標識したヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤を合成する例示的なスキームを提供する。

【0534】

【化104】



スキーム 20

【0535】

工程1：Int-1の合成：上記スキーム1のR=Clにおいて、NCSを用いた塩素化の一般手順を使用して1H-インドール-5-カルボン酸（2g）をInt-1（2.3g、収率：95%）に変換した。MS： $m/z = 196.01$ [M+H]⁺。

【0536】

工程2：Int-2の合成：HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、Int-1／1H-インドール-5-カルボン酸をピペリジンとカップリングすることで、Int-2a（R=H、収率71%、MS： $m/z = 229.1$ [M+H]⁺）とInt-2b（R=Cl、収率68%、MS： $m/z = 263.6$ [M+H]⁺）を得た。

【0537】

工程3：MF-PGDH-004とMF-PGDH-005の合成：Int-2a／Int-2b（1eq）をDMF（10mL）に溶かした攪拌溶液に、3-クロロヨードベンゼン（1.2eq）、K₂CO₃（2eq）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンガスで15分間パージした。この攪拌溶液に、CuI（0.2eq）とトランス-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（0.2eq）を添加した後、100℃で16時間

、攪拌を継続した。反応をTLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、飽和NH₄Cl溶液（10mL）でクエンチし、濾過し、EtOAcで洗浄した。EtOAcで抽出処理を行い、氷水（30mLで2回）とブライン溶液（50mL）で洗浄し、有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗製物を得て、これを分取HPLCによりさらに精製することで、MF-PGDH-004とMF-PGDH-005をオフホワイト固形物として得た。

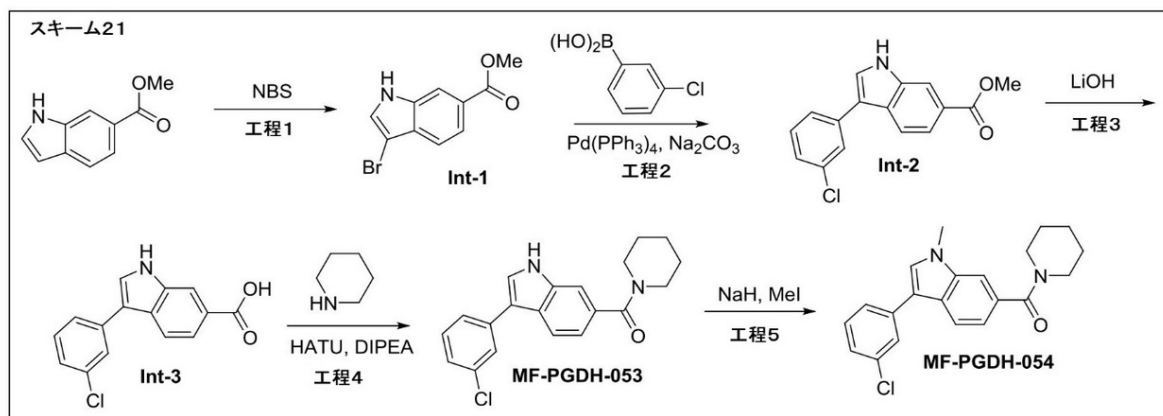
【0538】

MF-PGDH-053とMF-PGDH-054の合成

以下、下記のスキーム21にてMF-PGDH-053およびMF-DH-054として標識したヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤を合成する例示的なスキームを提供する。

【0539】

【化105】



スキーム 21

【0540】

工程1：メチル3-ブromo-1H-インドール-6-カルボキシレート（Int-1）の合成：メチル1H-インドール-6-カルボキシレート（2g、11.42mmol、1eq）をDMF（40mL）に溶かした攪拌溶液に、NBS（3.04g、17.14mmol、1.5eq）を添加した後、室温で2時間攪拌した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、反応の完了後、混合物を氷水（10mL）でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った（50mLで2回）。組み合わせた有機抽出物を氷水（30mLで2回）とブライン（20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。30%EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-1（1.51g、53%）を薄茶色固形物として得た。MS：m/z=256.1[M+2]⁺。

【0541】

工程2：メチル3-（3-クロロフェニル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（Int-2）の合成、スズキカップリングの一般手順：メチル3-ブromo-1H-インドール-6-カルボキシレート（2.3g、9.05mmol、1eq.）、（3-クロロフェニル）ボロン酸（2.11g、13.58mmol、1.5eq.）を1，4-ジオキサン：水（3：1、20mL）に溶かした攪拌溶液に、Na₂CO₃（2.39g、22.63mmol、2.5eq）を添加した後、混合物をアルゴンで15分間パージした。この溶液に、Pd(PPh₃)₄（1.04g、0.90mmol、0.1eq）をアルゴン下で添加した。結果生じる反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行状況をTLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル中で取得し、水、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。40%EtOAc／ヘプタンを用い

るカラムクロマトグラフィーにより粗製生成物を精製することで、Int-2 (550 mg、22%) を茶色固形物として得た。MS: $m/z = 287.1 [M+2]^+$ 。

【0542】

工程3: 3-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (Int-3) の合成: LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル3-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート (550 mg) をInt-3 (500 mg、95.7%) へと、薄茶色の固形物として変換した。MS: $m/z = 270.1 [M-H]^+$ 。

【0543】

工程4: (3-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-6-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンすなわちMF-PGDH-053の合成: HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、3-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (500 mg) をMF-PGDH-053へと、オフホワイト固形物として変換した。

【0544】

工程5: (3-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンすなわちMF-PGDH-054の合成: MF-PGDH-053 (20 mg、0.059 mmol、1 eq) をTHF (0.2 mL) に溶かした攪拌溶液に、NaH (鉱油中60%) (3 mg、0.11 mmol、2 eq) を0℃～室温で1時間かけて添加した。この攪拌懸濁液に、MeI (16 mg、0.11 mmol、2 eq) を添加した後、結果生じる反応混合物を2時間攪拌した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の消費後、反応混合物を飽和NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (20 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。50% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-PGDH-054 (16.94 mg、81.4%) をオフホワイト固形物として得た。

【0545】

(1-(3-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンすなわちMF-PGDH-057の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である(1-(3-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンすなわちMF-PGDH-057を合成する例示的なスキームを提供する。

【0546】

10

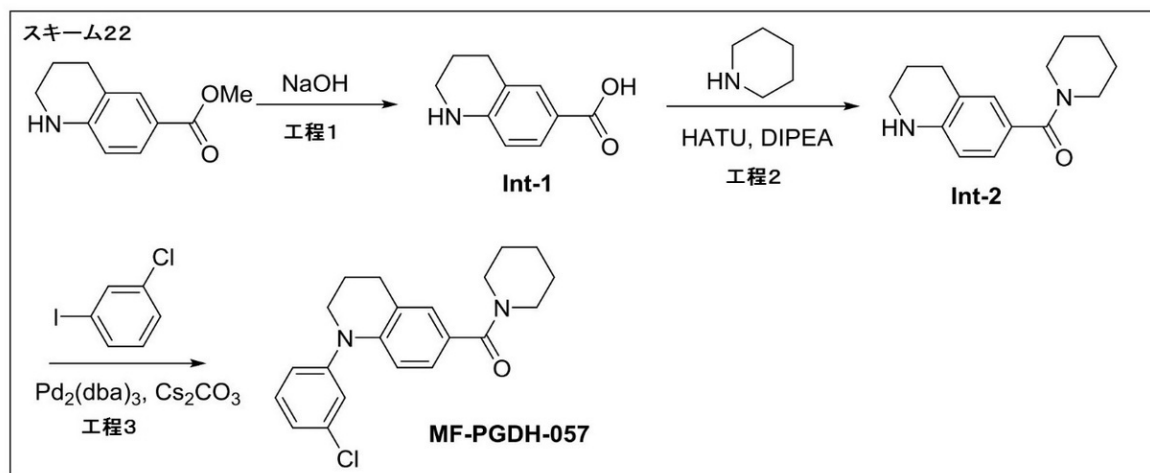
20

30

40

50

【化 1 0 6】



10

【0 5 4 7】

工程 1：1，2，3，4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸（Int-1）の合成：NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル1，2，3，4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキシレート（1 g）をInt-1（800 mg、86.9%）へと、茶色固形物として変換した。MS： $m/z = 178.1 [M+H]^+$ 。

20

【0 5 4 8】

工程 2：ピペリジン-1-イル（1，2，3，4-テトラヒドロキノリン-6-イル）メタノン（Int-2）の合成：HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、1，2，3，4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸（800 mg）をInt-2（309 mg、48%）へと、茶色固形物として変換した。MS： $m/z = 245.2 [M+H]^+$ 。

【0 5 4 9】

工程 3：（1-（3-クロロフェニル）-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン-6-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンすなわちMF-PGDH-057の合成：ピペリジン-1-イル（1，2，3，4-テトラヒドロキノリン-6-イル）メタノン（200 mg、0.819 mmol、1 eq.）、1-クロロ-3-ヨードベンゼン（234 mg、0.983 mmol、1.2 eq.）を1，4-ジオキサン（4 mL）に溶かした攪拌溶液に、Cs₂CO₃（800 mg、2.45 mmol、3 eq.）を添加した後、アルゴンで15分間パージした。この溶液に、Pd₂(dba)₃（37.5 mg、0.0409 mmol、0.1 eq.）とxantphos（47.37 mg、0.0819 mmol、0.1 eq.）を添加し、アルゴンでさらに10分間パージした。結果生じる反応混合物を90℃で16時間攪拌した。反応の進行状況をLCMS/TLCによりモニタリングした。反応の完了後、混合物をセライトに通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル中で取得し、水、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させることで粗製物を得た。粗製物を分取HPLCにより精製することで、MF-PGDH-057（20.4 mg、7.0%）をオフホワイト固形物として得た。

30

40

【0 5 5 0】

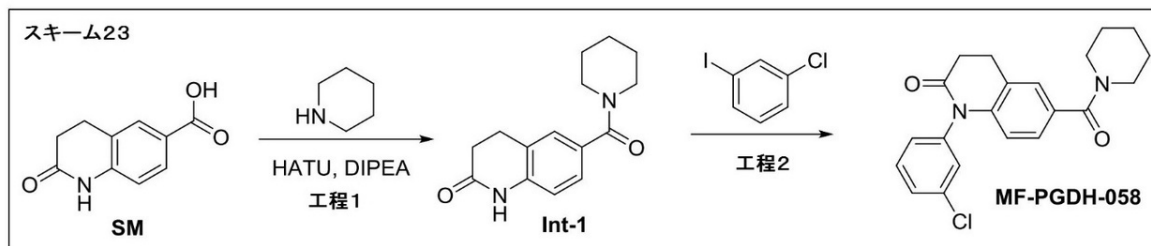
1-（3-クロロフェニル）-6-（ピペリジン-1-カルボニル）-3，4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オンすなわちMF-PGDH-058の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である1-（3-クロロフェニル）-6-（ピペリジン-1-カルボニル）-3，4-ジヒドロキノリン-2（1H）-オンすなわちMF-PGDH-058を合成する例示的なスキームを提供する。

【0 5 5 1】

50

【化107】



スキーム 23

10

【0552】

工程1：6-(ピペリジン-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(Int-1)の合成：HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸(1.5g)をピペリジン(806mg、9.46mmol、1.2eq)とカップリングすることで、Int-1(1.7g、84.1%)を茶色固形物として得た。MS： $m/z = 259.1 [M+H]^+$ 。

【0553】

工程2：1-(3-クロロフェニル)-6-(ピペリジン-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンすなわちMF-PGDH-058の合成：6-(ピペリジン-1-カルボニル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(200mg、0.775mmol、1eq.)と1-クロロ-3-ヨードベンゼン(277mg、1.162mmol、1.5eq.)を、ウルマンカップリングの一般手順にかけた。粗製物を分取HPLCにより精製することで、MF-PGDH-058(23.5mg、8.2%)をオフホワイト固形物として得た。

20

【0554】

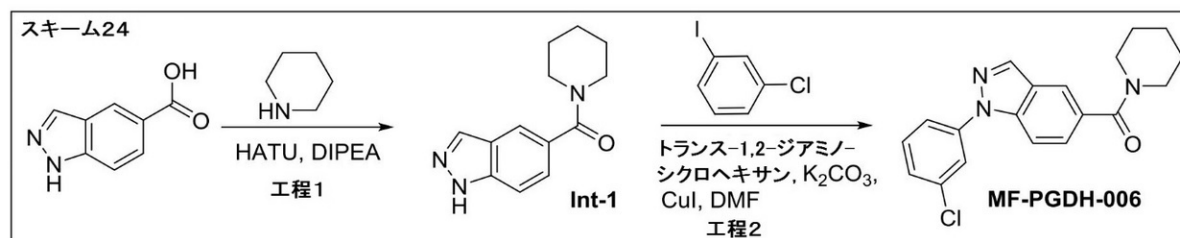
(1-(3-クロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-PGDH-006の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である(1-(3-クロロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-PGDH-006を合成する例示的なスキームを提供する。

30

【0555】

【化108】



スキーム 24

40

【0556】

工程1：(1H-インダゾール-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(Int-1)の合成：HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、1H-インダゾール-5-カルボン酸(500mg)をInt-1(610mg、86.28%)に変換することで、表題化合物を茶色固形物として得た。MS： $m/z = 230.1 [M+H]^+$ 。

【0557】

50

工程2：MF-PGDH-006の合成：（1H-インダゾール-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（610mg、2.66mmol、1eq.）と1-クロロ-3-ヨードベンゼン（623mg、2.66mmol、1eq.）をDMF（5mL）に溶かした攪拌溶液に、 K_2CO_3 （734mg、5.32mmol、2eq）を添加した後、アルゴンで15分間パージした。この溶液に、ヨウ化銅（101mg、0.532mmol、0.2eq）とトランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（126mg、0.532mmol、0.2eq）をアルゴン下で添加し、さらに10分間パージした。結果生じる反応混合物を90℃で16時間加温した。反応の進行状況をLCMS／TLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトを通して濾過し、蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチル中で取得し、水、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させることで粗製物を得た。粗製物を分取HPLCにより精製することで、MF-PGDH-006（40mg、4.41%）を粘性の液体として得た。

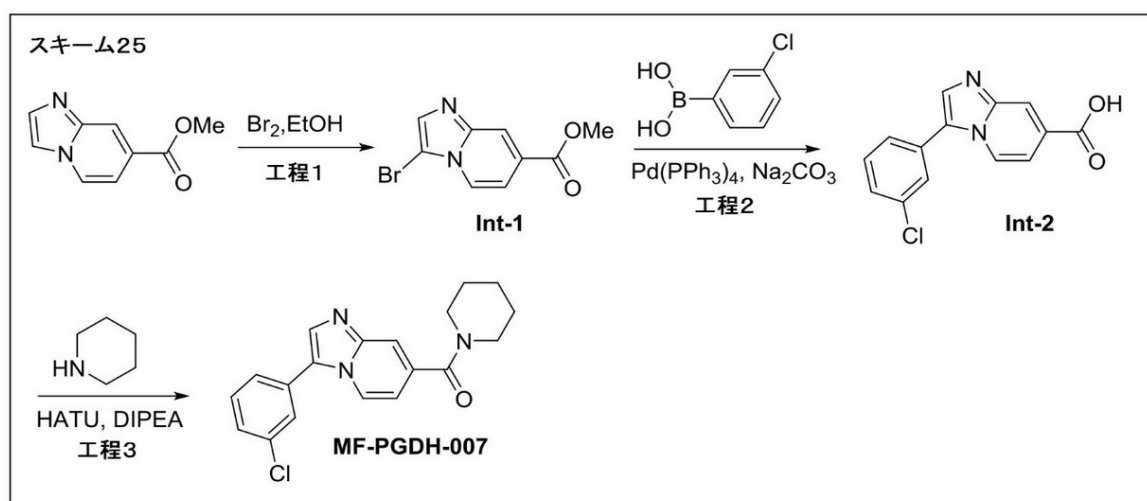
【0558】

（3-（3-クロロフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンすなわちMF-PGDH-007の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である（3-（3-クロロフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンすなわちMF-PGDH-007を合成する例示的なスキームを提供する。

【0559】

【化109】



スキーム 25

【0560】

工程1：メチル3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキシレート（Int-1）の合成：メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキシレート（1g、5.68mmol、1eq）をエタノール（10mL）に溶かした攪拌溶液に、酢酸ナトリウム（931mg、11.36mmol、2eq）、KBr（675mg、5.68mmol、1eq）、続いて臭化物（897mg、11.36mmol、2eq）を0℃で添加した後、混合物を1時間かけて室温に温めた。反応を粗製LCMS／TLCによりモニタリングし、反応の完了後、混合物を飽和 $Na_2S_2O_3$ （10mL）でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った（20mLで2回）。組み合わせた有機抽出物を氷水（30mLで2回）とブライン（20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、Int-1（900mg、62%）を薄茶色固形物として得た。MS： m/z = 256.1 $[M+H]^+$ 。

【0561】

工程 2：3-（3-クロロフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-7-カルボン酸（Int-2）の合成：スズキカップリングの一般手順を使用して、メチル 3-ブロモイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-7-カルボキシレート（600mg、2.38mmol、1eq.）と（3-クロロフェニル）ボロン酸（371mg、2.38mmol、1eq.）をカップリングすることで、Int-2（150mg、23%）を茶色固形物として得た。MS：m/z = 273.1 [M+H]⁺。

【0562】

工程 3：（3-（3-クロロフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-7-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンすなわち MF-PGDH-007 の合成：HATU を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、3-（3-クロロフェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-7-カルボン酸（150mg）を MF-PGDH-007（29.28mg、15.7%）へと変換し、オフホワイト固形物を得た。

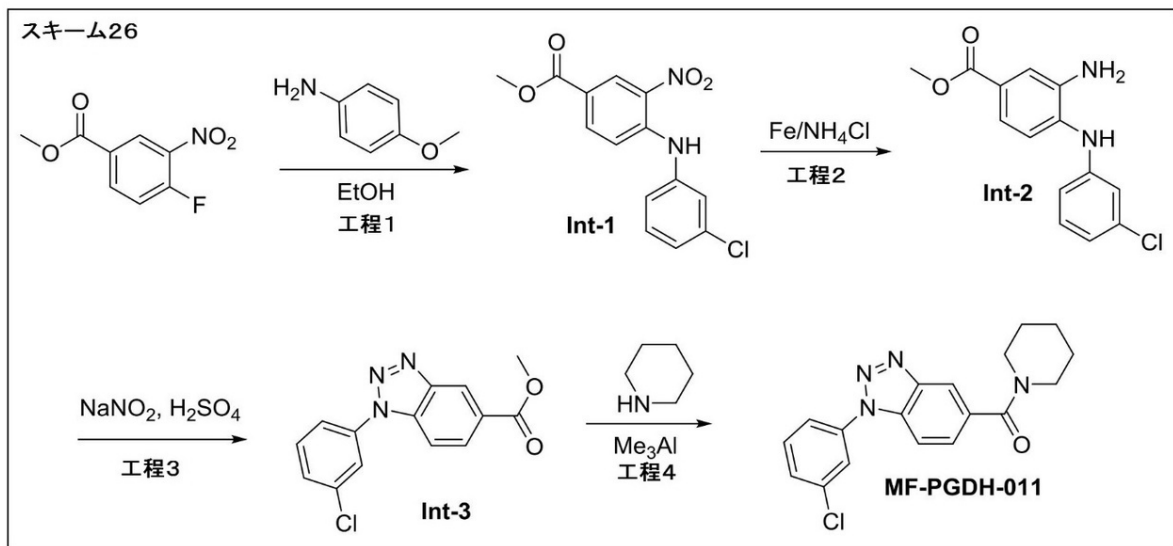
【0563】

（1-（3-クロロフェニル）-1H-ベンゾ〔d〕〔1，2，3〕トリアゾール-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンすなわち MF-PGDH-011 の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である（1-（3-クロロフェニル）-1H-ベンゾ〔d〕〔1，2，3〕トリアゾール-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンすなわち MF-PGDH-011 を合成する例示的なスキームを提供する。

【0564】

【化110】



スキーム 26

【0565】

工程 1：メチル 4-（（3-クロロフェニル）アミノ）-3-ニトロベンゾエート（Int-1）の合成：メチル 4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート（2.5g、13.50mmol、1eq.）をエタノール（25mL）に溶かした攪拌溶液に、4-メトキシアニリン（1.72g、13.50mmol、1eq.）を室温で添加した後、16時間かけて 80℃に加熱した。反応を粗製 LCMS/TLC によりモニタリングし、反応の完了後、混合物を濾過することで、Int-1（2.10g、56.5%）を薄茶色固形物として得た。MS：m/z = 307.1 [M+H]⁺。

【0566】

工程 2：メチル 3-アミノ-4-（（3-クロロフェニル）アミノ）ベンゾエート（Int-2）の合成：Fe を用いたアリールニトロ還元的一般手順を使用して、Int-1

(2 g) を Int-2 (1.20 g、66.6%) に変換し、これを粘性の液体として得た。MS: $m/z = 277.2$ $[M+H]^+$ 。

【0567】

工程3: メチル1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキシレート (Int-3) の合成: メチル3-アミノ-4-(3-クロロフェニル) アミノ) ベンゾエート (700 mg、2.545 mmol、1 eq)、 NaNO_2 (175 mg、2.545 mmol、1 eq) を THF: 水 (1:1、10 mL) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、6N H_2SO_4 (2 mL) を0℃でゆっくりと15分かけて添加した後、徐々に室温とし、12時間加熱還流した。反応を粗製 TLC によりモニタリングし、反応の完了後、混合物を飽和 NaHCO_3 (10 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (20 mL で2回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (30 mL で2回) とブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。30% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-3 (300 mg、収率: 41.26%) をオフホワイト固形物として得た。MS: $m/z = 288.1$ $[M+H]^+$ 。

【0568】

工程4: (1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンすなわち MF-PGDH-011 の合成: メチル1-(3-クロロフェニル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキシレート (300 mg、1.045 mmol、1 eq) をトルエン (7 mL) に溶かした攪拌溶液に、ピペリジン (107 mg、1.256 mmol、1.2 eq)、続いてトリメチルアルミニウム (1.5 mL、5.22 mmol、5 eq) を0℃でゆっくりと添加した後、16時間かけてゆっくりと60℃に加温した。反応を TLC によりモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (30 mL で2回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (30 mL で2回) とブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。粗製物を分取 HPLC により精製することで、MF-PGDH-011 (161.2 mg、45.29%) をオフホワイト固形物として得た。

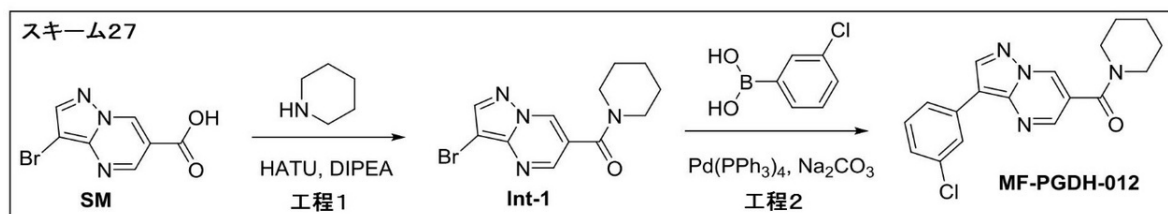
【0569】

(3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンすなわち MF-PGDH-012 の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノンすなわち MF-PGDH-012 を合成する例示的なスキームを提供する。

【0570】

【化111】



スキーム 27

【0571】

工程1: (3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (Int-1) の合成: HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (500 mg) をピペリジン (212 mg、2.49 mmol、1.2 eq) とカップリングす

ることで、Int-1 (309 mg、48%) を茶色固形物として得た。MS: $m/z = 310.1 [M+2H]^+$ 。

【0572】

工程2: (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-PGDH-012の合成: スズキカップリングの一般手順を使用して、(3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(300 mg、0.97 mmol、1 eq.)と(3-クロロフェニル)ボロン酸(227 mg、1.455 mmol、1.5 eq.)をカップリングすることで、MF-PGDH-012(32.78 mg、9.9%)をオフホワイト固形物として得た。

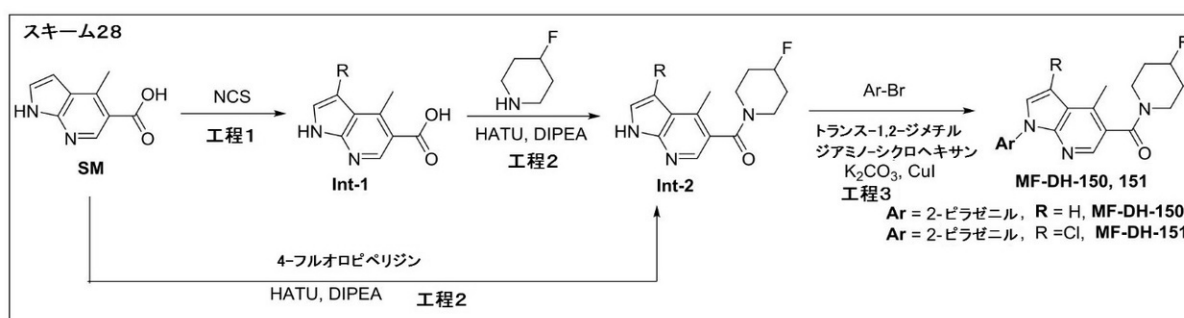
【0573】

(4-フルオロピペリジン-1-イル)(4-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノンすなわちMF-DH-150と(3-クロロ-4-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-151の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、(4-フルオロピペリジン-1-イル)(4-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノンすなわちMF-DH-150と(3-クロロ-4-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-151を合成する例示的なスキームを提供する。

【0574】

【化112】



スキーム 28

【0575】

工程1: Int-1の合成: NCSを用いた塩素化の一般手順を使用して、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(500 mg、2.83 mmol、1 eq)をDMF(15 mL)に溶かした溶液を、Int-1(450 mg、収率: 75.37%)に変換することで、粘性の液体を得た。MS: $m/z = 212.2 [M+H]^+$ 。

【0576】

工程2: Int-2の合成: Int-1(300 mg、1.43 mmol、1 eq)を、HATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで、Int-2(250 mg、62%)を茶色の液体として得た。MS: $m/z = 278.1 [M+H]^+$ 。

【0577】

工程3: MF-DH-150とMF-DH-151の合成: ウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-2(1 eq)と2-ブロモピラジン(1.2 eq)をMF-DH-150(収率35.7%)とMF-DH-151(収率6.1%)に変換し、これらをオフホワイト固形物として単離した。

【0578】

10

20

30

40

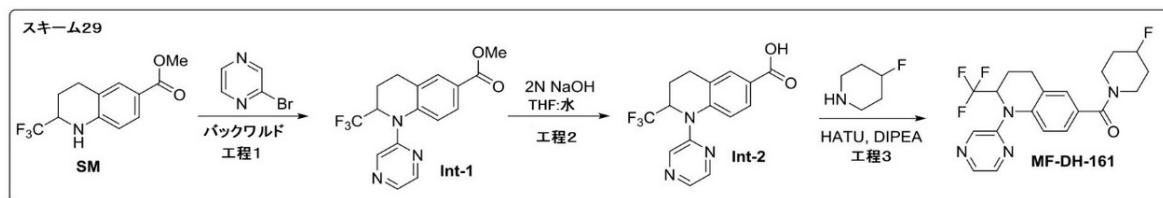
50

(4-フルオロピペリジン-1-イル) (1-(ピラジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノンすなわち MF-DH-161 の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である (4-フルオロピペリジン-1-イル) (1-(ピラジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノンすなわち MF-PGDH-012 を合成する例示的なスキームを提供する。

【0579】

【化113】



スキーム 29

【0580】

工程1：メチル1-(ピラジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキシレート (Int-1) の合成：密封管の中、メチル2-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキシレート (SM) (300mg、1.16mmol、1eq) をジオキサン (15mL) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、 Cs_2CO_3 (1.130g、3.47mmol、3.0eq) と2-ブロモピラジン (220mg、1.38mmol、1.2eq) を室温で添加した。アルゴンガスを15分間パージし、次いで Xantphos (133.7mg、0.234mmol、0.2eq) と $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (105.8mg、0.115mmol、0.1eq) をアルゴン雰囲気下で添加した。密封管にキャップをして強く閉じ、結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加温した。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、反応の完了後、混合物を飽和 NH_4Cl (10mL) でクエンチし、セライトベッドに通して濾過し、 EtOAc (10mL) で洗浄した。混合物に対し EtOAc で抽出処理を行い (10mL で2回)、組み合わせた有機抽出物をブライン (10mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮することで、粗製物を得た。70% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-1 (220mg、56.4%) を得た。MS: $m/z = 338.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0581】

工程2：1-(ピラジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸 (Int-2) の合成：Int-1 (220mg、0.652mmol、1eq) をメタノール：水 (1：1、10mL) に溶かしたものを、NaOH を用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、Int-2 (120mg、57.1%) を茶色固形物として得た。MS: $m/z = 324.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0582】

工程3：(4-フルオロピペリジン-1-イル) (1-(ピラジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) メタノン (MF-DH-161) の合成：Int-2 (120mg、0.372mmol、1eq) を DMF (5v) に溶かした攪拌溶液を、HATU を用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで、MF-DH-161 (収率17.0%) を半固形物として得た。

【0583】

(4,4-ジメチル-1-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) (4-フルオロピペリジン-1-イル) メタノンすなわち MF-DH-

10

20

30

40

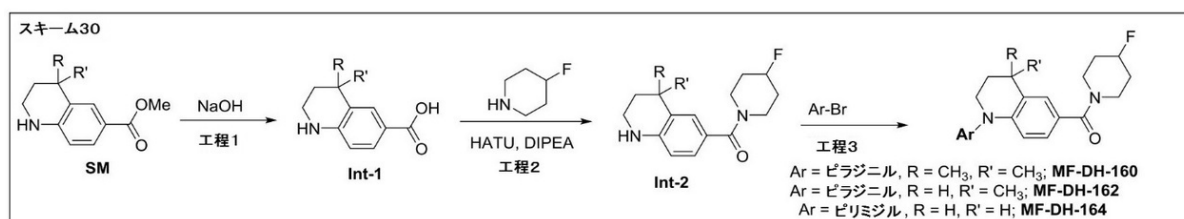
50

160、((4-フルオロピペリジン-1-イル)(4-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)メタノンすなわちMF-DH-162、および((4-フルオロピペリジン-1-イル)(1-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)メタノンすなわちMF-DH-164の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、(4,4-ジメチル-1-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-160)、((4-フルオロピペリジン-1-イル)(4-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)メタノン(MF-DH-162)、および((4-フルオロピペリジン-1-イル)(1-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)メタノン(MF-DH-164)を合成する例示的なスキームを提供する。

【0584】

【化114】



スキーム 30

【0585】

工程1: Int-1の合成: SM (1 g、5.00 mmol、1 eq) をメタノール: 水 (1:1、10 mL) に溶かしたものを、NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、Int-1a (R, R' = CH₃、収率86.9%、MS: 206.1 [M+H]⁺)、Int-1b (R = H, R' = CH₃、収率74.0%、MS: 192.1 [M+H]⁺)、およびInt-1c (R, R' = H、収率73.4%、MS: 176.1 [M-H]⁻)を得た。

【0586】

工程2: (Int-2)の合成: Int-1 (1.563 mmol、1 eq) をDMF (10 mL) に溶かした攪拌溶液を、HATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで、Int-2a (R, R' = CH₃、800 mg、収率86.9%、MS: 291.1 [M+H]⁺)、Int-2b (R = H, R' = CH₃、650 mg、収率75.9%、MS: 277.1 [M+H]⁺)、およびInt-2c (R, R' = H、収率73.4%、MS: 263.1 [M-H]⁻)を無色の液体として得た。

【0587】

工程3: MF-DH-160、MF-DH-162、およびMF-DH-164の合成 (バックワルドカップリングの一般手順): Int-2a/2b/2c (1.26 mmol、1 eq.)、2-ブロモピラジン/5-ブロモピリジン (1.2 eq.) を1,4-ジオキサン (4 mL) に溶かした攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (3 eq) を添加した後、アルゴンで15分間パージした。この溶液に、Pd₂(dba)₃ (0.1 eq) と xanthos (0.1 eq) を添加し、アルゴンでさらに10分間パージした。結果生じる反応混合物を90℃で16時間攪拌した。抽出型後処理により粗製物を得て、これをカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLCにより精製することで、MF-DH-160 (収率16.7%)、MF-DH-162 (収率7.5%)、およびMF-DH-164 (収率18.6%) をオフホワイト固形物/半固形物として得た。

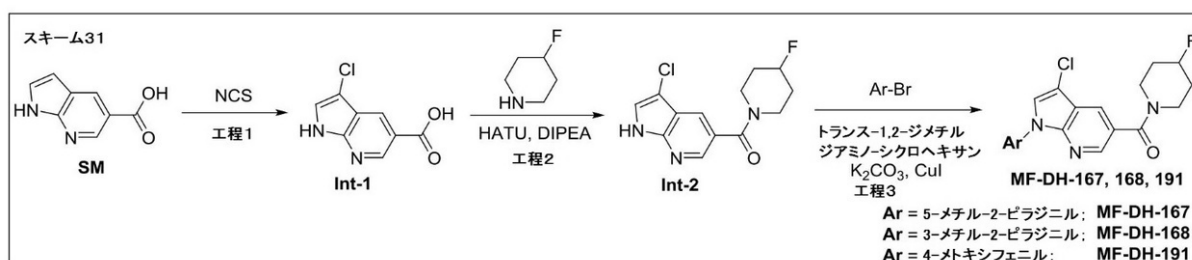
【0588】

(3-クロロ-1-(5-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-167、(3-クロロ-1-(3-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-168、および(3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-191の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、(3-クロロ-1-(5-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-167、(3-クロロ-1-(3-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-168、および(3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-191を合成する例示的なスキームを提供する。

【0589】

【化115】



スキーム 31

【0590】

工程1: Int-1の合成: NCSを用いた塩素化の一般手順を使用して、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(1g、6.16mmol、1eq)をInt-1(850mg、収率:70.1%)に変換することで、淡黄色固形物を得た。MS: $m/z = 197.01 [M+H]^+$ 。

【0591】

工程2: Int-2の合成: SM/Int-1(1g、5.12mmol、1eq)をDMF(10mL)に溶かした攪拌溶液を、HATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで、Int-2(1.1g、76%)を茶色固形物として得た。MS: $m/z = 282.2 [M+H]^+$ 。

【0592】

工程3: MF-DH-167、MF-DH-168、およびMF-DH-191の合成の一般手順: Int-2(1eq)をジオキサン(10mL)に溶かした攪拌溶液に、5-メチル-2-ブロモピラジン/3-メチル-2-ブロモピラジン/4-ブロモアニソール(1.2mmol、1.2eq)、 K_3PO_4 (630mg、3mmol、3eq)を室温で添加した。反応混合物をアルゴンガスで15分間パージした。この攪拌溶液に、CuI(38.1mg、0.2mmol、0.2eq)とトランスジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(28.44mg、0.2mmol、0.2eq)を添加した後、100℃で16時間、攪拌を継続した。反応をTLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、飽和 NH_4Cl 溶液(10mL)でクエンチし、濾過し、EtOAcで洗浄した。これに対しEtOAcで抽出処理を行い、氷水(30mLで2回)とブライン(50mL)で洗浄し、有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗製物を得た。粗製物を分取HPLCによりさらに精製することで、MF-DH-1

67 (収率16.5%)、MF-DH-168 (収率9.5%)、およびMF-DH-191 (収率16.9%) をオフホワイト固形物として得た。

【0593】

(4-フルオロピペリジン-1-イル)(4-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)メタノンすなわちMF-DH-159、(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-207、および(4-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-209の合成

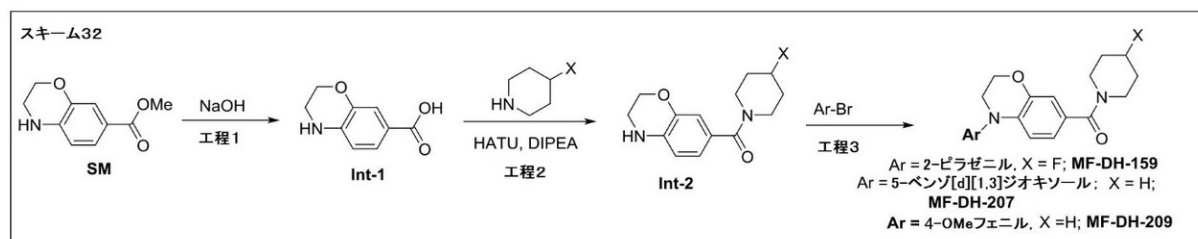
10

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、(4-フルオロピペリジン-1-イル)(4-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)メタノンすなわちMF-DH-159、(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-207、および(4-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-209を合成する例示的なスキームを提供する。

【0594】

【化116】

20



スキーム 32

【0595】

30

工程1：3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボン酸(Int-1)の合成：メチル3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート(500mg、2.59mmol、1eq)をTHF：水(1：1、10mL)に溶かしたものを、NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、Int-1(300mg、64.7%)を茶色固形物として得た。同じ反応を500mgスケールで繰り返すことで、310mgのInt-1を得た。MS： $m/z = 179.9 [M+H]^+$ 。

【0596】

工程2：(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン／(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノン(Int-2)の合成：Int-1(1.67mmol、1eq)をDMF(10mL)に溶かした攪拌溶液を、HATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、Int-2a(X=H、収率95%、MS： $m/z = 247.1 [M+H]^+$)とInt-2b(X=F、収率63.3%、MS； $m/z = 265.1 [M+H]^+$)を得た。

40

【0597】

工程3：(1-(3-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-159、MF-DH-207、およびMF-DH-209の合成：バックワルドカップリングの一般手順を使用

50

して、Int-2 (0.56 mmol, 1 eq.) と 2-ブロモピラジン / 5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソール / 4-ブロモアニソール (1.2 eq.) を MF-DH-159 (収率 5.48%)、MF-DH-207 (収率 30.3%)、および MF-DH-209 (収率 2.2%) に変換し、これらを精製後にオフホワイト固形物として単離した。

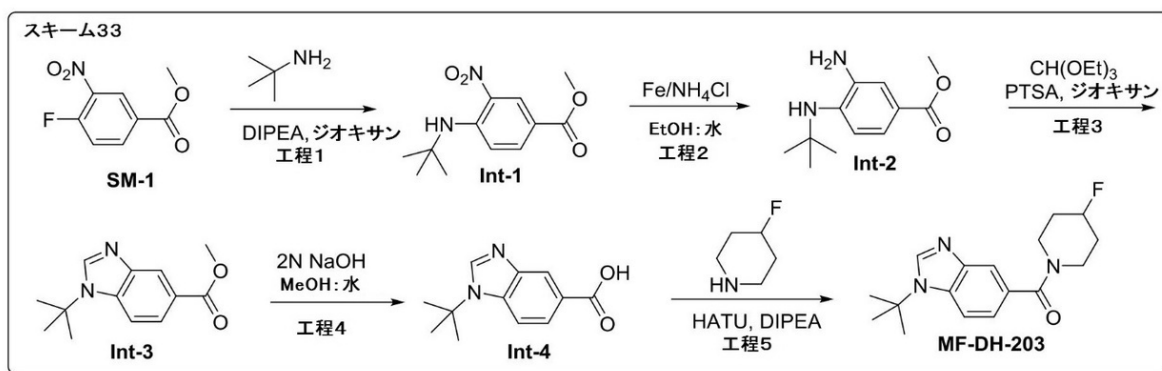
【0598】

(1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノン (MF-DH-203) の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である (1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわち MF-DH-203 を合成する例示的なスキームを提供する。

【0599】

【化117】



スキーム 33

【0600】

工程1：メチル4-(tert-ブチルアミノ)-3-ニトロベンゾエート (Int-1) の合成：メチル4-フルオロ-3-ニトロベンゾエート (2.5 g, 12.56 mmol, 1 eq) を EtOH (100 mL) に溶かした攪拌溶液に、tert-ブチルアミン (918 mg, 12.56 mmol, 1 eq) を密封耐圧容器の中、室温で添加した。キャップをして強く閉じ、結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加熱した。反応をLCMS/TLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応物を室温に冷ました。揮発物質を蒸発させ、飽和NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行い (50 mLで3回)、組み合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで粗製物を得た。ジエチルエーテル (100 mL) でのトリチュレーションによりメチル4-(tert-ブチルアミノ)-3-ニトロベンゾエート (Int-1, 1.2 g, 38.10%) を黄色固形物として得た。MS: m/z = 253.1 [M+H]⁺。

【0601】

工程2：メチル3-アミノ-4-(tert-ブチルアミノ)ベンゾエート (Int-2) の合成：Int-1 (1.2 g, 4.70 mmol, 1 eq) を EtOH/水 (1:1, 50 mL) に溶かした攪拌溶液に、鉄粉 (1.33 g, 23.8 mmol, 5 eq)、NH₄Cl (1.27 g, 23.8 mmol, 5 eq) を室温で添加した。結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加熱した。反応をLCMS/TLCによりモニタリングし、反応の完了後、混合物をセライトベッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した (30 mLで1回)。揮発物質を蒸発させ、飽和NaHCO₃ (20 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (30 mLで3回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで

、粗製物を得た。50% EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチル3-アミノ-4-(tert-ブチルアミノ)ベンゾエート(Int-2、1.0g、95.07%)を粘性の液体として得た。MS:m/z=223.1[M+H]⁺。

【0602】

工程3:メチル1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート(Int-3)の合成: Int-2(1g、4.23mmol、1eq)とオルトギ酸トリエチル(3.1g、21.18mmol、5eq)を1,4-ジオキサン(80mL)に溶かした攪拌溶液に、PTSA(145mg、0.84mmol、0.2eq)を室温で添加した。粗製LCMS/TLCによりSMの消費を認めるまで、結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加温した。揮発物質を蒸発させ、飽和NaHCO₃(50mL)で洗浄し、EtOAcで抽出処理を行った(30mLで3回)。組み合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。50% EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチル1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート(Int-3、600mg、収率61.1%、MS:m/z=233.1[M+H]⁺)を薄茶色固形物として得た。

【0603】

工程4:1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(Int-4)の合成: Int-3(600mg、2.43mmol、1eq)をTHF/水(8:2、20mL)に溶かしたものを、NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(Int-4、320mg、60.2%、MS:m/z=219.2[M+H]⁺)を薄茶色の粘着性固形物として得た。

【0604】

工程5:(1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-203)の合成:1-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(320mg、1.46mmol、1eq)をDMF(10v)に溶かした攪拌溶液を、HATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけることでMF-DH-203(収率20.4%)をオフホワイト固形物として得た。

【0605】

(4-フルオロピペリジン-1-イル)(1-(ピラジン-2-イル)インドリン-5-イル)メタノンすなわちMF-DH-165の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である(4-フルオロピペリジン-1-イル)(1-(ピラジン-2-イル)インドリン-5-イル)メタノンすなわちMF-DH-165を合成する例示的なスキームを提供する。

【0606】

10

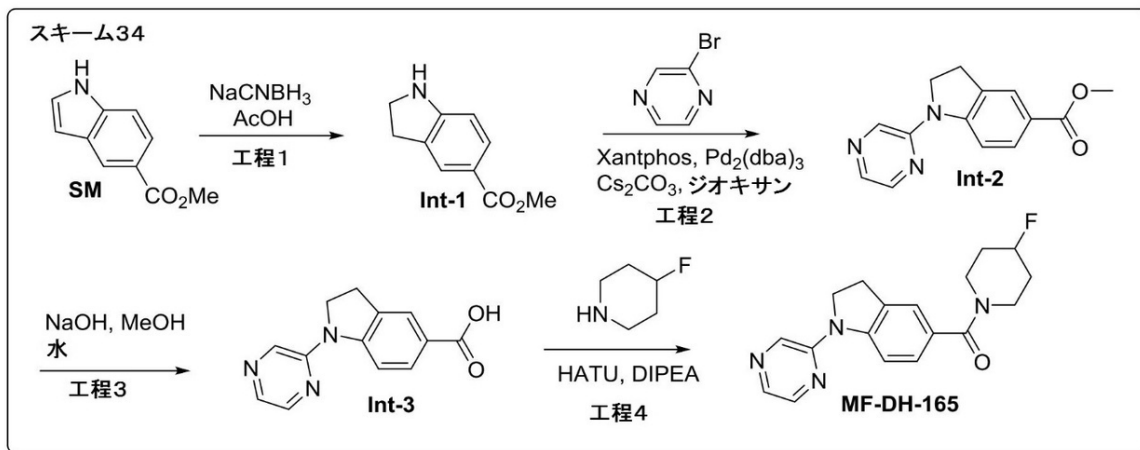
20

30

40

50

【化 1 1 8】



【0 6 0 7】

工程 1：メチルインドリン-5-カルボキシレート (Int-1) の合成：SM (2 g、11.42 mmol、1 eq) を酢酸 (20 mL) に溶かした攪拌溶液に、NaCNBH₃ (2.15 g、34.27 mmol、3 eq) を 15 分かけて 0℃ で添加した。結果生じる反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。揮発物質を蒸発させ、NaHCO₃ で中和して pH = 7 とした。混合物に対し EtOAc で抽出処理を行った (20 mL で 2 回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチルインドリン-5-カルボキシレートすなわち Int-1 (1.65 g、81.6%) を茶色固形物として得た。LCMS：97.65%，m/z = 178.2 [M+H]⁺。

【0 6 0 8】

工程 2：メチル 1-(ピラジン-2-イル)インドリン-5-カルボキシレート (Int-2) の合成：バックワルドカップリングの一般手順を使用して、メチルインドリン-5-カルボキシレート (Int-1) (500 mg、2.83 mmol、1 eq) と 2-クロロピラジン (355 mg、3.10 mmol、1.2 eq) を Int-2 (310 mg、42.9%) に変換した。LCMS：95.10%，m/z = 257.1 [M+H]⁺。

【0 6 0 9】

工程 3：1-(ピラジン-2-イル)インドリン-5-カルボン酸 (Int-3) の合成：メチル 1-(ピラジン-2-イル)インドリン-5-カルボキシレート (110 mg、0.43 mmol、1 eq) を MeOH/水 (8:2、10 mL) に溶かしたものを、NaOH を用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、1-(ピラジン-2-イル)インドリン-5-カルボン酸 (80 mg、77.2%) を薄茶色の粘着性固形物として得た。MS：m/z = 242.2 [M+H]⁺。

【0 6 1 0】

工程 4：((4-フルオロピペリジン-1-イル)(1-(ピラジン-2-イル)インドリン-5-イル)メタノン (MF-DH-165) の合成 (EDCI を用いたアミドカップリングの一般手順)：1-(ピラジン-2-イル)インドリン-5-カルボン酸 (80 mg、0.32 mmol、1 eq) を DCM (10 v) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、EDCI (92 mg、0.48 mmol、1.5 eq) と HOBt (52 mg、0.38 mmol、1.2 eq) を添加した。混合物を 0℃ に冷却し、4-フルオロピペリジン (44 mg、0.32 mmol、1.0 eq) を添加した。この攪拌溶液に、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.96 mmol、3 eq)、DM

AP (5 mg) を 0℃ で添加し、次いで混合物を温め、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (15 mL で 2 回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (10 mL で 2 回) とブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC により精製することで、MF-DH-165 (収率 7.2%) をオフホワイト固形物として得た。

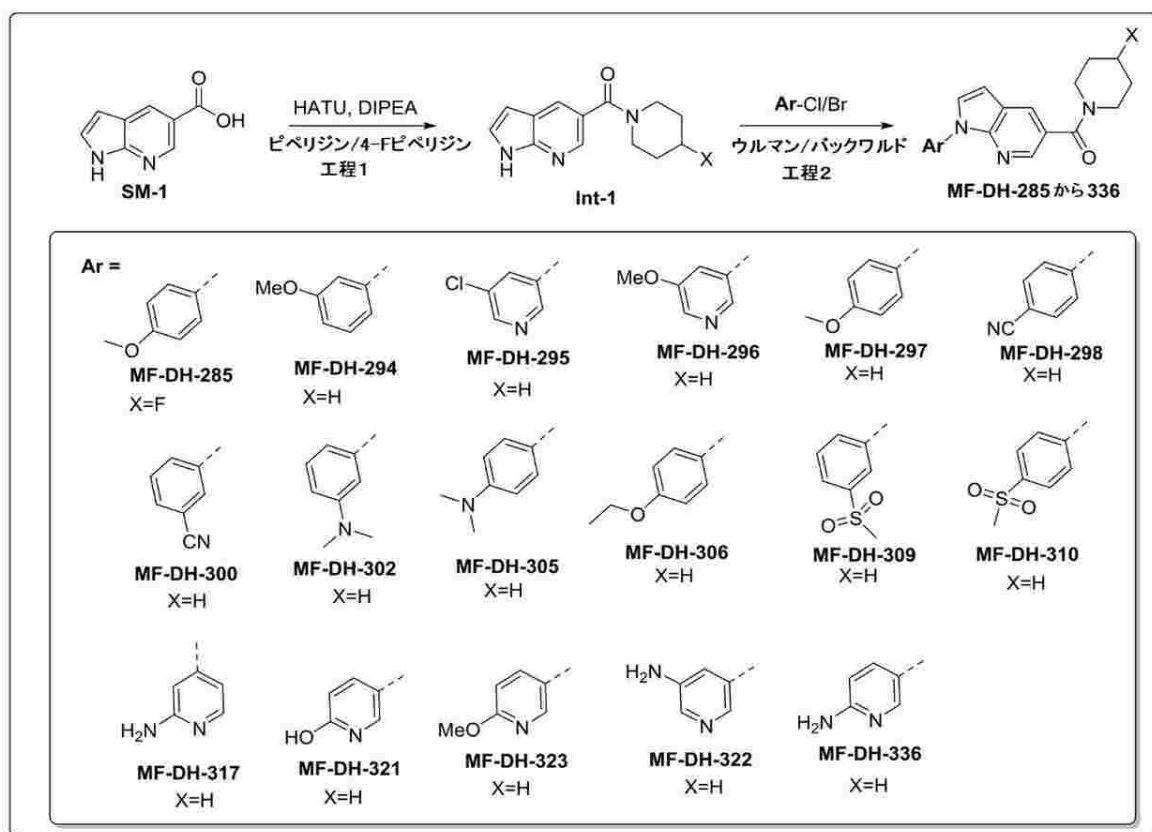
【0611】

アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0612】

【化119】



スキーム 35

【0613】

工程 1: Int-1a (X=H) と Int-1b (X=F) の合成: Int-1a と Int-1b の合成は、スキーム 9 と 10 に記載する。

【0614】

工程 2: ウルマン反応の一般手順: MF-DH-239、285、294、295、296、297、298、300、302、305、306、309、310、317、321、322、および MF-DH-336 の合成: Int-1a と Int-1b を、適切なアリアルブロミドを用いたウルマンカップリングの一般手順にかけた。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、MF-DH-285、MF-DH-294、MF-DH-295、MF-DH-296、MF-DH-297、MF-DH-298、MF-DH-300、MF-DH-302、MF-DH-305、MF-DH-306、MF-DH-309、MF-DH-310、MF-DH-317、MF-DH-

321、MF-DH-322、およびMF-DH-336を得た。

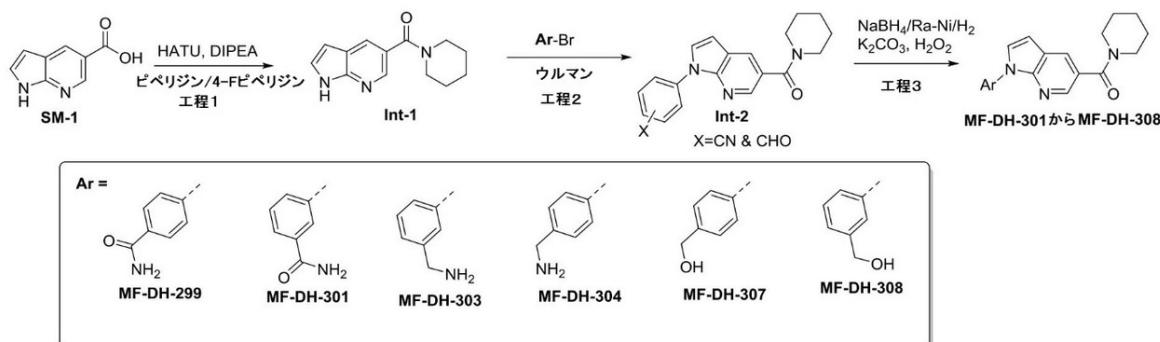
【0615】

N-アリール変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、N-アリール変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0616】

【化120】



スキーム 36

【0617】

ニトリルの酸化の一般手順 (MF-DH-299とMF-DH-301)

Int-2 (0.5 mmol, 1 eq) を DMSO (10 mL) に溶かした攪拌溶液に、 K_2CO_3 (2.0 eq)、 H_2O_2 (2 eq) を好気条件下、室温で添加した。反応混合物を16時間かけて80℃に加熱した。反応をLCMS/TLCによりモニタリングし、反応の完了後、氷水 (20 mL) でクエンチし、Celite (登録商標) ベッドに通して濾過し、EtOAc (20 mL) で洗浄した。有機質相を分離し、水相に対し酢酸エチルで抽出処理を行った (10 mL で2回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で精製することで粗製生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製することで、MF-DH-299とMF-DH-301を得た。

【0618】

ニトリルの還元的一般手順 (MF-DH-303とMF-DH-304)

ニトリル Int-2 (0.5 mmol, 1 eq) を MeOH (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、Ra-Ni (20 mol%) を窒素雰囲気下、室温で添加した。反応混合物を水素バルーン雰囲気下、16時間攪拌した。反応をLCMS/TLCによりモニタリングし、反応の完了後、固形物をCelite (登録商標) ベッドに通して濾過し、EtOAc (20 mL) で洗浄し、揮発物質を蒸発させた。水相に対し酢酸エチルで抽出処理を行い (10 mL で2回)、組み合わせた有機抽出物をブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、MF-DH-303とMF-DH-304を得た。

【0619】

アルデヒドの還元的一般手順 (MF-DH-307とMF-DH-308)

アルデヒド Int-2 (0.5 mmol, 1 eq) を MeOH (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、 $NaBH_4$ (5 eq) を0℃で15分かけて少量ずつ添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応をLCMS/TLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を飽和 NH_4Cl (20 mL) でクエンチし、揮発物質を蒸発させた。水相に対し酢酸エチルで抽出処理を行い (20 mL で2回)、組み合わせた有機抽出物をブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮するこ

とで粗製生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製することで、MF-DH-307とMF-DH-308を得た。

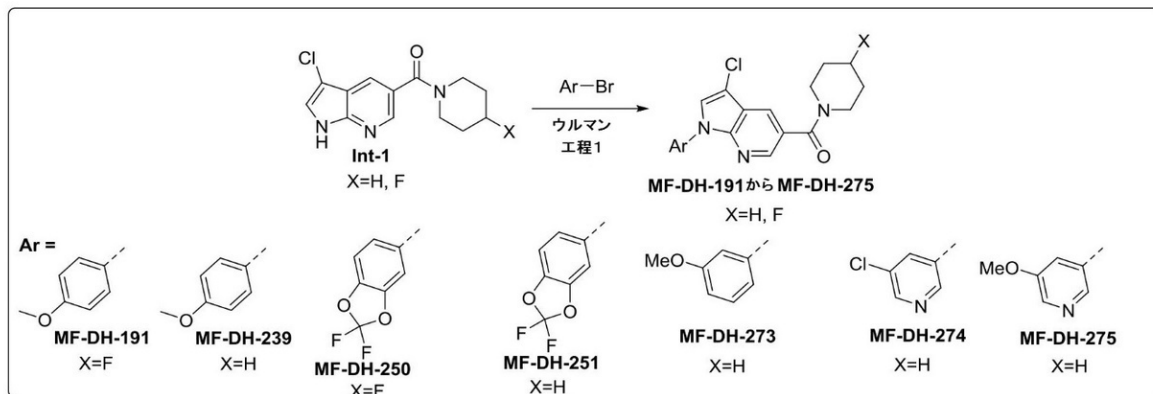
【0620】

アミド／アリール／ヘテロアリールの変動を伴う3-クロロ-ピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリール／ヘテロアリールの変動を伴う3-クロロ-ピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0621】

【化121】



スキーム 37

【0622】

Int-1a (X=H) の合成はスキーム9に記載する。Int-1b (X=F) の合成はスキーム31に記載する。

【0623】

工程1：MF-DH-191、MF-DH-250、MF-DH-251、MF-DH-273、MF-DH-274、およびMF-DH-273の合成：適切なアリールブロミドを用いたウルマンカップリングの一般手順に従いInt-1を変換することで、表題化合物を得た。

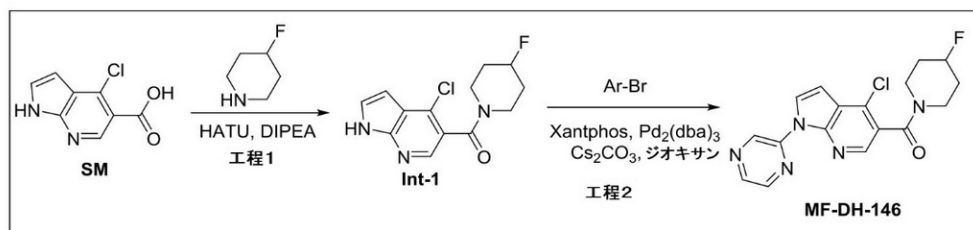
【0624】

MF-DH-146の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤であるMF-DH-146を合成する例示的なスキームを提供する。

【0625】

【化122】



スキーム 38

【0626】

工程1：HATUカップリングの一般手順を使用して、SM 4-クロロ1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸をInt-1に変換することで、Int-1 (

70%)を茶色固形物として得た。MS： $m/z = 282.2 [M+H]^+$ 。

【0627】

工程2：バックワルドカップリングの一般手順を使用して、Int-2をMF-DH-146に変換することで、MF-DH-146をオフホワイト固形物として得た。

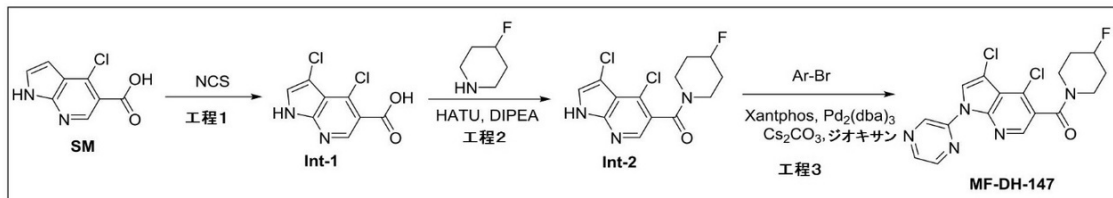
【0628】

MF-DH-147の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤であるMF-DH-147を合成する例示的なスキームを提供する。

【0629】

【化123】



スキーム 39

【0630】

工程1：NCSを用いた塩素化の一般手順を使用して、SMをInt-1に変換することで、Int-1 (334mg、収率：70.1%)を淡黄色固形物として得た。MS： $m/z = 231.10 [M+H]^+$ 。

【0631】

工程2：HATUカップリングの一般手順を使用してInt-1をInt-2に変換することで、Int-2 (323mg、76%)を茶色固形物として得た。MS： $m/z = 299.2 [M+2H]^+$ 。

【0632】

工程3：バックワルドカップリングの一般手順を使用してInt-2をMF-DH-147に変換することで、MF-DH-147をオフホワイト固形物として得た。

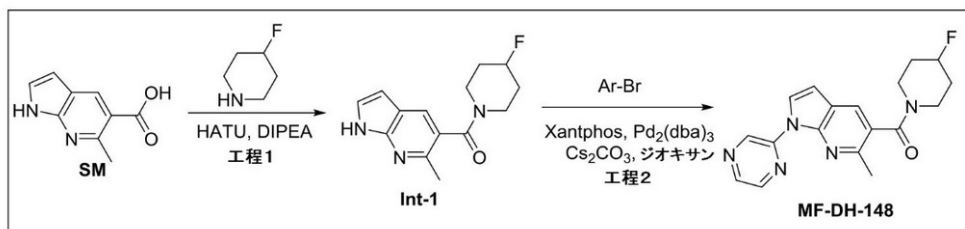
【0633】

MF-DH-148の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤であるMF-DH-148を合成する例示的なスキームを提供する。

【0634】

【化124】



スキーム 40

【0635】

工程1：HATUカップリングの一般手順を使用して、SM 6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸をInt-1に変換することで、Int-1 (60%)を茶色の液体として得た。MS： $m/z = 262.1 [M+H]^+$ 。

【0636】

10

20

30

40

50

工程2：MF-DH-148の合成：バックワルドカップリングの一般手順を使用して、Int-1（0.95 mmol、1 eq）と2-ブロモピラジン（183 mg、1.14 mmol、1.2 eq）を反応させることで粗製生成物を得て、70% EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製生成物を精製することで、MF-DH-148を得た。

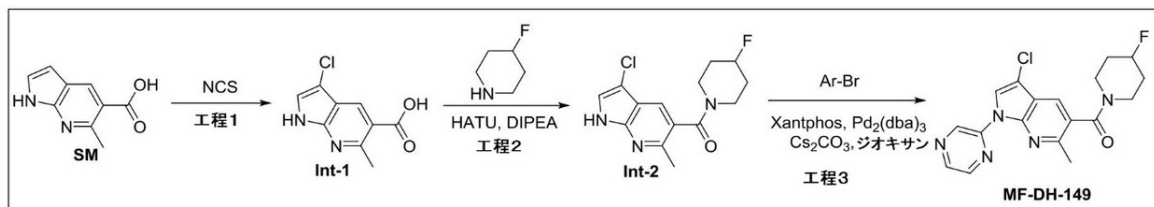
【0637】

MF-DH-149の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤であるMF-DH-149を合成する例示的なスキームを提供する。

【0638】

【化125】



スキーム 41

【0639】

工程1：NCSを用いた塩素化の一般手順を使用して6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸（SM）をInt-1に変換することで、Int-1（300 mg、収率：84.2%）を粘性の液体として得た。MS：m/z = 211.2 [M+H]⁺, 212.2 [M+2H]⁺。

【0640】

工程2：HATUカップリングの一般手順を使用してInt-1をInt-2に変換することで、Int-2（259 mg / 168 mg、63%）を茶色の液体として得た。MS：m/z = 278.1 [M+H]⁺。

【0641】

工程3：MF-DH-149の合成：バックワルドカップリングの一般手順を使用して、Int-2（0.95 mmol、1 eq）と2-ブロモピラジンを反応させることで粗製生成物を得て、70% EtOAc／ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製生成物を精製することで、MF-DH-149を得た。

【0642】

（1-（メチルスルホニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（MF-DH-311）とピペリジン-1-イル（1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）メタノン（MF-DH-312）の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、（1-（メチルスルホニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンすなわちMF-DH-311、およびピペリジン-1-イル（1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）メタノンすなわちMF-DH-312を合成する例示的なスキームを提供する。

【0643】

10

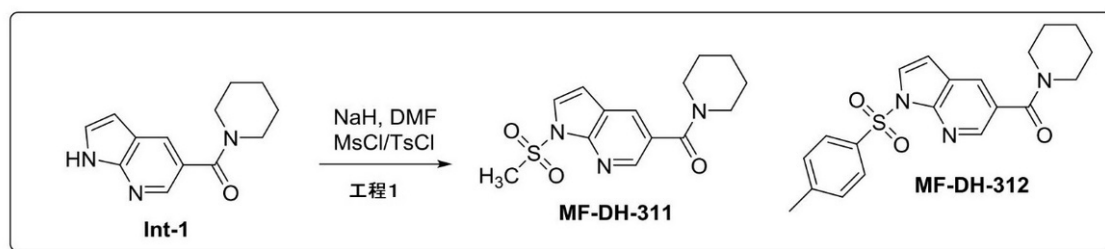
20

30

40

50

【化 1 2 6】



スキーム 42

10

【0 6 4 4】

Int-1 の合成はスキーム 9 に記載する。

【0 6 4 5】

工程 1：MF-DH-311 と MF-DH-312 の合成：水素化ナトリウム（鉱油中 60%）（100 mg、1.5 mmol、1.52 eq）を、ピペリジン-1-イル（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）メタノン（230 mg、1 mmol）を DMF（15 mL）に溶かした攪拌溶液に 0℃ で添加し、結果生じる懸濁液を室温に温め、1 時間攪拌した。ジフルオロシクロヘキシル 4-メチルベンゼンスルホネート、塩化トシル、および塩化メシル（それぞれ 1.2 eq）を添加し、結果生じる反応混合物を 6 時間攪拌した。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を飽和 NH₄Cl（10 mL）でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った（50 mL で 2 回）。組み合わせた有機抽出物をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで粗製生成物を得た。60% EtOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製生成物を精製することで、（1-（メチルスルホニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（MF-DH-311）とピペリジン-1-イル（1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）メタノン（MF-DH-312）をオフホワイト固形物として得た。

20

【0 6 4 6】

アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である MF-DH-318、MF-DH-320、MF-DH-322、MF-DH-342、MF-DH-344、MF-DH-346、MF-DH-366、MF-DH-389、および MF-DH-397 を合成する例示的なスキームを提供する。

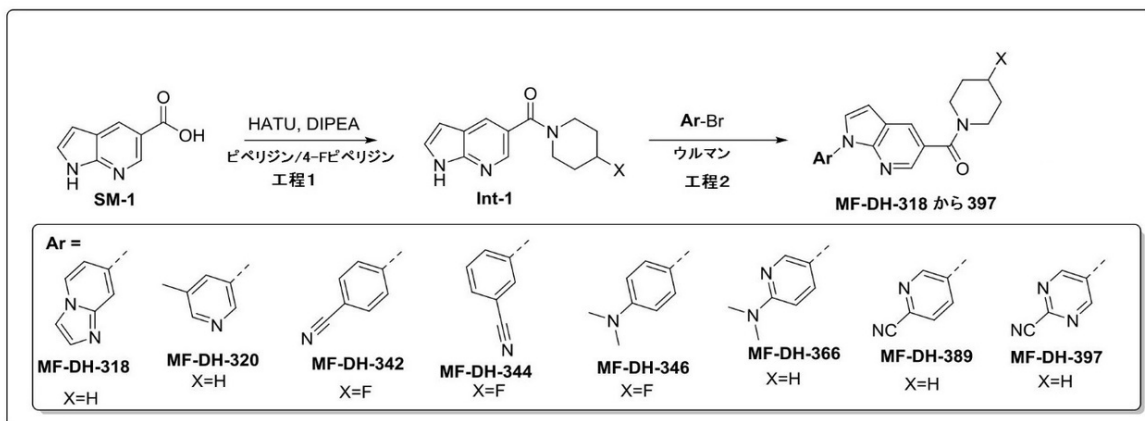
【0 6 4 7】

30

40

50

【化 1 2 7】



スキーム 43

【0 6 4 8】

工程 1 : Int-1 a (X=H) と Int-1 b (X=F) の合成 : Int-1 a と Int-1 b の合成は、スキーム 9 に記載する。

【0 6 4 9】

7-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジンを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 a を MF-DH-318 に変換することで、MF-DH-318 を粘着性固形物として得た。

【0 6 5 0】

3-ブロモ-5-メチルピリジンを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 a を MF-DH-320 に変換することで、MF-DH-320 をオフホワイト固形物として得た。

【0 6 5 1】

5-ブロモピリジン-3-アミンを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 a を MF-DH-322 に変換することで、MF-DH-322 をオフホワイト固形物として得た。

【0 6 5 2】

4-ブロモベンゾニトリルを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 b を MF-DH-342 に変換することで、MF-DH-342 をオフホワイト固形物として得た。

【0 6 5 3】

3-ブロモベンゾニトリルを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 b を MF-DH-344 に変換することで、MF-DH-344 をオフホワイト固形物として得た。

【0 6 5 4】

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 b を MF-DH-346 に変換することで、MF-DH-346 をオフホワイト固形物として得た。

【0 6 5 5】

5-ブロモ-N,N-ジメチルピリジン-2-アミンを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 a を MF-DH-366 に変換することで、MF-DH-346 をオフホワイト固形物として得た。

【0 6 5 6】

5-ブロモピコリノニトリルを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 a を MF-DH-389 に変換することで、MF-DH-389 をオフホワイト

固形物として得た。

【0657】

5-ブロモピリミジン-2-カルボニトリルを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1aをMF-DH-397に変換することで、MF-DH-397をオフホワイト固形物として得た。

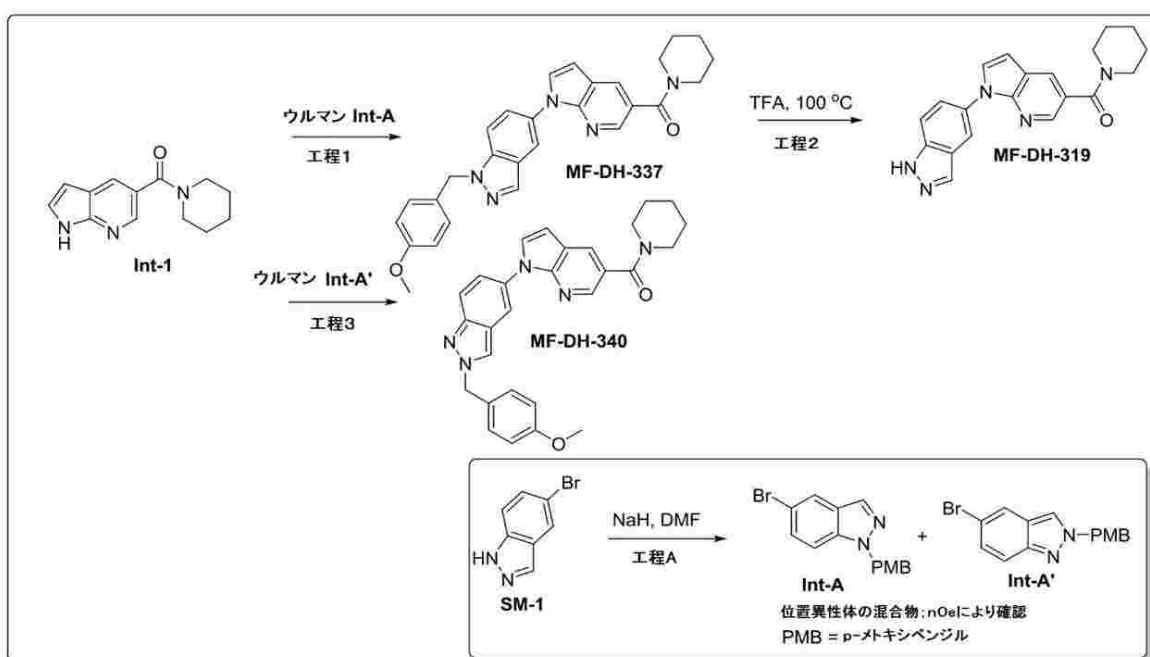
【0658】

(1-(1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-319)の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である(1-(1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-319を合成する例示的なスキームを提供する。

【0659】

【化128】



スキーム 44

【0660】

工程A: 5-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インダゾール(Int-A)と5-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2H-インダゾール(Int-A')の合成: 6-ブロモインダゾール(1 g、5.07 mmol、1 eq)をDMF(15 mL)に溶かした攪拌溶液に、NaH(鉱油中60%)(0.24 g、6.08 mmol、1.2 eq)を0 °C~室温で1時間かけて添加した。この攪拌懸濁液にPMBCl(1.18 g、7.60 mmol、1.5 eq)を添加した後、結果生じる反応混合物を4時間攪拌した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を飽和NH₄Cl(10 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った(50 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。40% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、5-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インダゾールすなわちInt-A(0.81 g、50.06%)、および5-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2H-インダゾールすなわちInt-A'(0.55 g、34.3%)をオフホワイト固形物として得た。LCMS: 98.3%, m/z = 318.1 [M+2H]⁺。

【0661】

工程1：Int-1の合成は、スキーム9に記載する。5-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インダゾール(Int-A)をInt-1とともに用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1をMF-DH-337に変換することで、MF-DH-337を粘着性固形物として得た。

【0662】

工程3：5-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-2H-インダゾール(Int-A')をInt-1とともに用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1をMF-DH-340に変換することで、MF-DH-340をオフホワイト固形物として得た。

【0663】

工程2：5-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-319)の合成：MF-DH-337(120mg、0.257mmol, 1eq)をDCE(15mL)に溶かした攪拌溶液に、TFA(4mL)0℃で添加して室温で1時間攪拌し、次いで16時間かけて80℃に加温した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を飽和NaHCO₃(10mL)でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った(50mLで2回)。組み合わせた有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで粗製物を得た。40%EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、5-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-319)を粘着性の液体として得た。

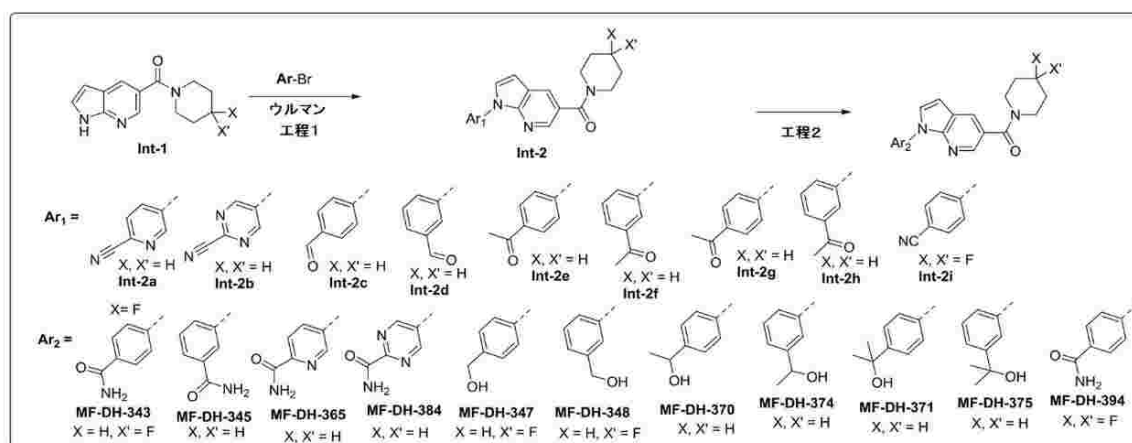
【0664】

アミド/アリールの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド/アリールの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0665】

【化129】



スキーム 45

【0666】

Int-1a (X, X' = H)とInt-1b (X = H, X' = F)の合成は、スキーム9に記載する。

【0667】

Int-1c (X, X' = F)の合成：11H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カ

ルボン酸 (30 g、185.1 mmol、1 eq) を DMF (5 v) に不活性雰囲気下で溶かした攪拌溶液に、HATU (84.44 g、222.2 mmol、1.3 eq) を添加し、4,4-ジフルオロピペリジン (31.98 g、203.7 mmol、1.1 eq) を 0℃ で添加した。この攪拌溶液に、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (119.6 g、925.9 mmol、5 eq) を 0℃ で添加した後、室温で 16 時間、攪拌を継続した。反応混合物を氷水 (200 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (200 mL で 3 回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (100 mL で 2 回) とブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製することで、32.5 g の Int-1c (収率 66.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.89 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 3.64–3.58 (m, 4H), 2.09–2.01 (m, 4H). LCMS : 97.17%; MS : 266 [M+H]⁺.

【0668】

工程 1 : Int-1a、Int-1b、および Int-1c を、Int-2a : (Ar₁ = ピリジン-2-CN、X, X' = H) 収率 30%、MS : m/z = 332.2 [M+H]⁺; Int-2b : (Ar₁ = ピラジン-2-CN、X, X' = H) 収率 68%、MS : m/z = 333.2 [M+H]⁺; Int-2c : (Ar₁ = 4-CHO-Ph、X, X' = H) 収率 83%、MS : m/z = 334.1 [M+H]⁺; Int-2d : (Ar₁ = 3-CHO-Ph、X, X' = H) 収率 53%、MS : m/z = 334.1 [M+H]⁺; Int-2e : (Ar₁ = 4-CH₃C=O-Ph、X, X' = H) 収率 62%、MS : m/z = 348.1 [M+H]⁺; Int-2f : (Ar₁ = 3-CH₃C=O-Ph、X, X' = H) 収率 60%、MS : m/z = 348.1 [M+H]⁺; Int-2g : (Ar₁ = 4-CHO-Ph、X = H, X' = F) 収率 58%、MS : m/z = 353.1 [M+H]⁺; Int-2h : (Ar₁ = 3-CHO-Ph、X = H, X' = F) 収率 78%、MS : m/z = 353.1 [M+H]⁺; および Int-2i : (Ar₁ = 4-CN-Ph、X = H, X' = F) 収率 43%、MS : m/z = 349.2 [M+H]⁺ に変換した。

【0669】

工程 2 : ニトリルの酸化の一般手順を使用して、MF-DH-342 (合成はスキーム 43 に記載)、MF-DH-344 (合成はスキーム 43 に記載)、Int-2a、Int-2b、および Int-2i を、MF-DH-343、MF-DH-345、MF-DH-365、MF-DH-384、および MF-DH-394 に変換し、これらをオフホワイト固形物として単離した。

【0670】

アルデヒド/ケトンの還元的一般手順を使用して、MF-DH-347、MF-DH-348、MF-DH-347、および MF-DH-348 を粘着性の液体として得た。

【0671】

アルデヒド/ケトンのアルキル化の一般手順

アルデヒド/ケトン Int-2c、Int-2e、Int-2d、および Int-2f (0.5 mmol、1 eq) を THF (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、MeMgBr (THF 中 2 M、2 eq) を 0℃ で 15 分かけて少量ずつ添加した。反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。反応を LCMS/TL C によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を飽和 NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行い (20 mL で 2 回)、組み合わせた有機抽出物をブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、MF-DH-370、MF-DH-374、MF-DH-371、および MF-DH-375 をオフホワイトの固形物と粘着性の液体として得た。

【0672】

アルデヒド還元的一般手順：アルデヒド／ケトン $\text{Int-2 g} / \text{Int-2 h}$ (0.5 mmol 、 1 eq) を MeOH (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、 NaBH_4 (4 eq .) を 0°C で 15 分かけて少量ずつ添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、水で希釈し、 EtOAc で抽出処理を行った (20 mL で 2 回)。組み合わせた有機抽出物をブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、 MF-DH-347 と MF-DH-348 をオフホワイト固形物として得た。

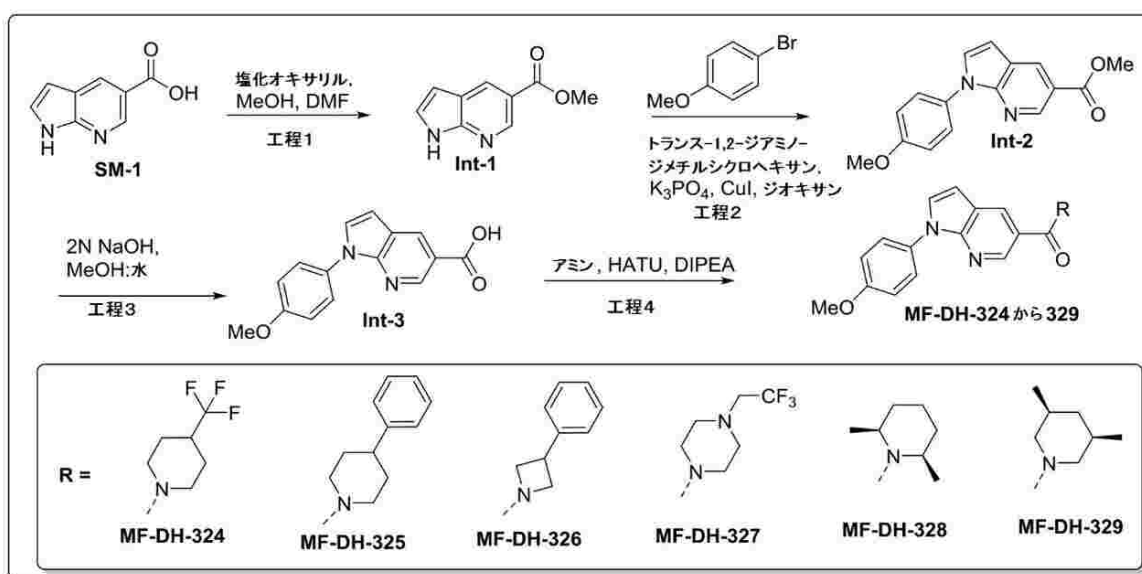
【0673】

アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログ (MF-DH-324 、 MF-DH-325 、 MF-DH-326 、 MF-DH-327 、 MF-DH-328 、 MF-DH-329) の合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0674】

【化130】



スキーム 46

【0675】

工程1：メチル1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (Int-1) の合成：1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (5 g 、 30.08 mmol 、 1 eq) を DCM (100 mL) に溶かした攪拌溶液に、塩化オキサリル (5.3 mL 、 61.60 mmol 、 2 eq)、続いて DMF (0.5 mL) を 0°C で 30 分かけて添加し、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応を TLC によりモニタリングし、反応の完了後、メタノール (20 mL) でクエンチし、室温で 12 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL) とブライン (50 mL) で洗浄し、有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで、メチル1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレートすなわち Int-1 (5.38 g 、 99%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS: 96.42% , $m/z = 177.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 12.08 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.81 (s, 3H)。

【0676】

工程2：メチル1-（4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート（Int-2）の合成：ウルマン反応の一般手順を使用して、Int-1（2.5g、14.1mmol）をInt-2（2.51g、62.5%）に変換し、これをオフホワイト固形物として単離した。LCMS：99.12%， $m/z = 283.1$ [M+H]⁺。

【0677】

工程3：1-（4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸（Int-3）の合成：メチル1-（4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート（2.5g、8mmol、1eq）をMeOH：水（8：2、30mL）に溶かしたものを、NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、Int-3（1.5g、65.21%）を薄茶色の粘着性固形物として得た。LCMS：96.35 $m/z = 269.1$ [M+H]⁺。

【0678】

工程4：MF-DH-324、MF-DH-325、MF-DH-326、MF-DH-327、MF-DH-328、およびMF-DH-329の合成：HATUカップリングの一般手順を使用して、Int-3をMF-DH-MF-DH-324、MF-DH-325、MF-DH-326、MF-DH-327、MF-DH-328、およびMF-DH-329に変換し、精製後、これらをオフホワイト固形物／粘着性固形物として単離した。

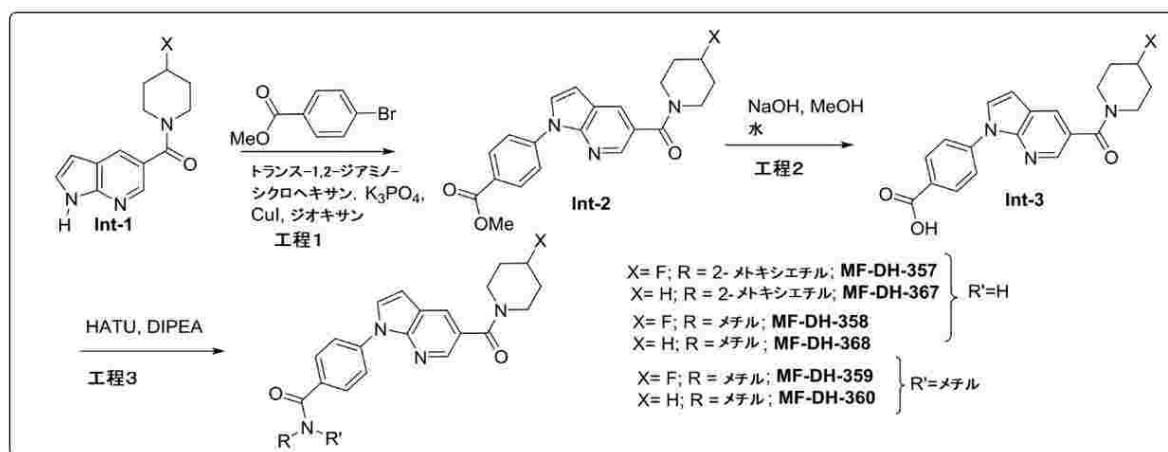
【0679】

アミド／アールの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アールの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0680】

【化131】



スキーム 47

【0681】

Int-1a (X = H) と Int-1b (X = F) の合成は、スキーム9に記載する。

【0682】

工程1：4-ブロモベンゾエートを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1a／1bをInt-2a／2bに変換することで、Int-2a (X = H、収率55%、MS： $m/z = 364.1$ [M+1]⁺)とInt-2b (X = F、収率60.74%、MS： $m/z = 382.1$ [M+1]⁺)をオフホワイト固形物として得た。

【0683】

工程 2 : NaOH を用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、 Int-2 を Int-3a ($\text{X}=\text{H}$ 、収率 86%、 $m/z=350.1$ $[\text{M}+1]^+$) と Int-3b ($\text{X}=\text{F}$ 、収率 89%、 $\text{MS}:m/z=366.1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$) に変換した。粗製物はさらに精製を行うことなく、次の段階に移した。

【0684】

工程 3 : Int-3 を、 HATU を用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで、 MF-DH-357 、 MF-DH-367 、 MF-DH-358 、 MF-DH-368 、 MF-DH-359 、および MF-DH-360 を得た。

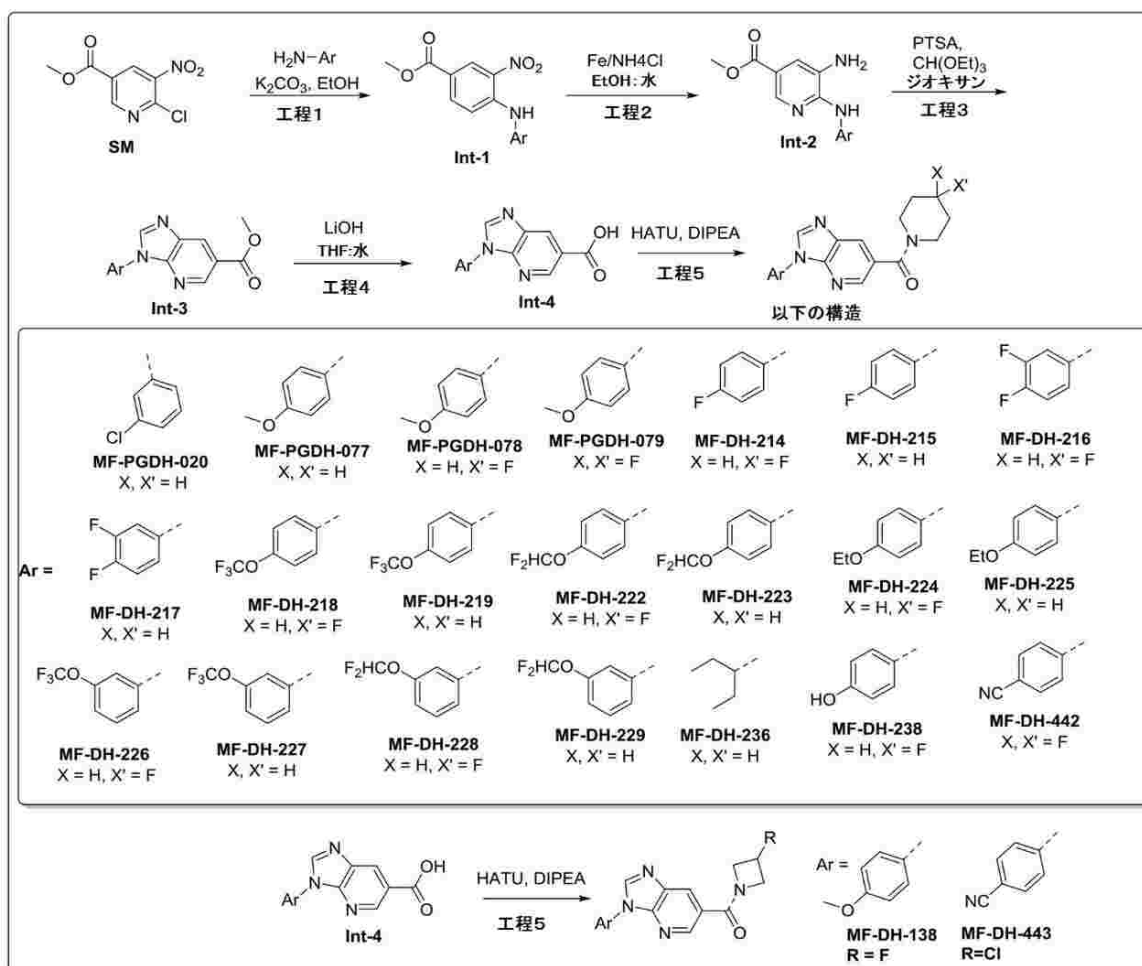
【0685】

アリール／アミドの変動を伴うアザベンズイミダゾールアナログの合成：

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アリール／アミドの変動を伴うアザベンズイミダゾールアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0686】

【化132】



スキーム 48

【0687】

工程 1 : Int-1 の合成の一般手順：密封耐圧容器の中、メチル 6-クロロ-5-ニトロニコチネート (7 g、32.31 mmol、1 eq)、アリールアミン (Ar-NH_2 、1 eq) を EtOH (70 mL) に溶解した。この攪拌溶液に K_2CO_3 (1 eq) を室温で添加した。鋼製耐圧容器キャップで強く封をし、結果生じる反応混合物を 16 時間かけて 100°C に加温した。反応を粗製 LCMS/TLC によりモニタリングし、反応の

完了後、反応物を室温に冷まし、次いで濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。揮発物質を蒸発させ、飽和NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行い (50 mLで3回)、組み合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで黄色固形物を得て、これをDEE (100 mL) でトリチュレートすることで、Int-1a (Ar=3-Clフェニル、収率64%、MS:m/z=307.2 [M+H]⁺) ; Int-1b (Ar=4-OMePh、収率87%、MS:m/z=318.2 [M+H]⁺) ; Int-1c (Ar=4-F-Ph、収率70%、MS: [M+H]⁺) ; Int-1d (Ar=3, 4-ジフルオロPh、収率96%) ; Int-1e (Ar=4-OCF₃Ph、収率96%、MS:m/z=328.2) ; Int-1f (Ar=4-OCHF₂Ph、収率66%、MS:m/z=338.2 [M+H]⁺) ; Int-1g (Ar=4-OEtPh、62%収率、MS:m/z=317.2 [M+H]⁺) ; Int-1h (Ar=3-OCF₃Ph、収率72%、MS:m/z=326.2 [M+H]⁺) ; Int-1i (Ar=3-OCHF₂Ph、収率62%、MS:m/z=309.2 [M+H]⁺) ; Int-1j (Ar=3-ペンチル、収率83%、MS:m/z=254.1 [M+H]⁺) ; Int-1k (Ar=4-OHPh、収率76%、MS:m/z=290.1 [M+H]⁺) ; およびInt-1l (Ar=4-CNPh、粗製、m/z=299.1 [M+H]⁺) を得た。

【0688】

工程2: Int-2の合成: Int-1 (2 g、1 eq) を、Feを用いたアリアルニトロ還元的一般手順にかけた。60%~70% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-2a (Ar=3-ClPh、収率20%、MS:m/z=291.0 [M+H]⁺) ; Int-2b (Ar=4-OMePh、粗製、MS:m/z=288.2 [M+H]⁺) ; Int-2c (Ar=4-FPh、粗製、MS:m/z=261.2 [M+H]⁺) ; Int-2d (Ar=3, 4-ジフルオロPh、収率96%、MS:m/z=280.2 [M+H]⁺) ; Int-2e (Ar=4-OCF₃Ph、収率96%、MS:m/z=328.2) ; Int-2f (Ar=4-OCHF₂Ph、収率71.4%、MS:m/z=324.2 [M+1]⁺) ; Int-2g (Ar=4-OEtPh、収率93%、MS:m/z=286.2 [M+H]⁺) ; Int-2h (Ar=3-OCF₃Ph、収率68%、MS:m/z=338.1 [M+H]⁺) ; Int-2i (Ar=3-OCHF₂Ph、収率57%、MS:m/z=310.2 [M+1H]⁺) ; Int-2j (Ar=3-ペンチル、収率84%、MS:m/z=252.1 [M+H]⁺) ; Int-2k (Ar=4-OHPh、収率76%、MS:m/z=290.1 [M+H]⁺) ; およびInt-2l (Ar=4-CNPh、粗製、MS:m/z=269.2 [M+H]⁺) を得た。

【0689】

工程3: Int-3の合成の一般手順: Int-2 (1.5 g、1 eq) とオルトギ酸トリエチル (5 eq) をジオキサン (20 mL) に溶かした攪拌溶液に、PTSA (0.2 eq) を室温で添加した。結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加熱した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (50 mLで3回)。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。50% EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、Int-3a (Ar=3-ClPh、収率20%、MS:m/z=291.0 [M+H]⁺) ; Int-3b (Ar=4-OMePh、収率58%、MS:m/z=298.2 [M+1]⁺) ; Int-3c (Ar=4-FPh、粗製、MS:m/z=271.2 [M+H]⁺) ; Int-3d (Ar=3, 4-ジフルオロPh、粗製、MS:m/z=290.1 [M+H]⁺) ; Int-3e (Ar=4-OCF₃Ph、収率81%、MS:m/z=338.1) ; Int-3f (Ar=4-OCHF₂Ph、収率97.1%、M

S : m/z = 334.1 [M+H]⁺ ; Int-3g (Ar=4-OEtPh、収率56%、MS : m/z = 297.2 [M+H]⁺ ; Int-3h (Ar=3-OCF₃Ph、収率67%、MS : m/z = 276.1 [M+H]⁺ ; Int-3i (Ar=3-OCHF₂Ph、収率65%、MS : m/z = 309.2 [M+H]⁺ ; Int-3j (Ar=3-ペンチル、収率84%、MS : m/z = 262.2 [M+H]⁺ ; Int-3k (Ar=4-OHPh、収率58%、MS : m/z = 269.2 [M+H]⁺ ; および Int-3l (Ar=4-CNPh、収率56.6%、MS : m/z = 279.1 [M+H]⁺) を得た。

【0690】

工程4 : Int-4の合成 : Int-3 (1.2g、1eq) を MeOH : 水 (1 : 1、20mL) に溶かしたものを、LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、Int-4a (Ar=3-ClPh、収率82%、MS : m/z = 291.0 [M+H]⁺ ; Int-4b (Ar=4-OMePh、収率82%、MS : m/z = 270.1 [M+H]⁺ ; Int-4c (Ar=4-FPh、収率19%) ; Int-4d (Ar=3,4-ジフルオロPh、収率56%、MS : m/z = 376.1 [M+H]⁺ ; Int-4e (Ar=4-OCF₃Ph、収率90%、MS : m/z = 324.1 [M+H]⁺ ; Int-4f (Ar=4-OCHF₂Ph、収率43.4%、MS : m/z = 306.1 [M+H]⁺ ; Int-4g (Ar=4-OEtPh、収率85.2%、MS : m/z = 282.1 [M-H]⁻ ; Int-4h (Ar=3-OCF₃Ph、収率52.2%、MS : m/z = 338.2 [M+H]⁺ ; Int-4i (Ar=3-OCHF₂Ph、収率78%、MS : m/z = 306.1 [M+H]⁺ ; Int-4j (Ar=3-ペンチル、収率81%、MS : m/z = 234.1 [M+H]⁺ ; Int-4k (Ar=4-OHPh、収率85%、MS : m/z = 256.1 [M+H]⁺ ; および Int-4l (Ar=4-CNPh、収率90%、MS : m/z = 263.1 [M-H]⁻) を得た。

【0691】

工程5 : MF-DH-214、MF-DH-215、MF-DH-216、MF-DH-217、MF-DH-218、MF-DH-219、MF-DH-222、MF-DH-223、MF-DH-224、MF-DH-225、MF-DH-226、MF-DH-227、MF-DH-228、MF-DH-229、MF-DH-236、MF-DH-238、MF-DH-442、MF-DH-138、およびMF-DH-443の合成 : Int-4 (1eq) とピペリジン/4-フルオロピペリジン/4,4-ジフルオロピペリジン/3-フルオロアゼチジン/3-クロロアゼチジン (1.2eq) を、HATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけた。60% EtOAc : ヘプタンを用いるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー、または分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-DH-214、MF-DH-215、MF-DH-216、MF-DH-217、MF-DH-218、MF-DH-219、MF-DH-222、MF-DH-223、MF-DH-224、MF-DH-225、MF-DH-226、MF-DH-227、MF-DH-228、MF-DH-229、MF-DH-236、MF-DH-238、MF-DH-442、MF-DH-138、およびMF-DH-443を、オフホワイト固形物/粘性の液体として得た。

【0692】

MF-DH-464の合成 : MF-DH-442を、ニトリルの酸化の一般手順にかけた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、MF-DH-464をオフホワイト固形物として得た。

【0693】

MF-DH-176とMF-DH-205の合成 :

【0694】

10

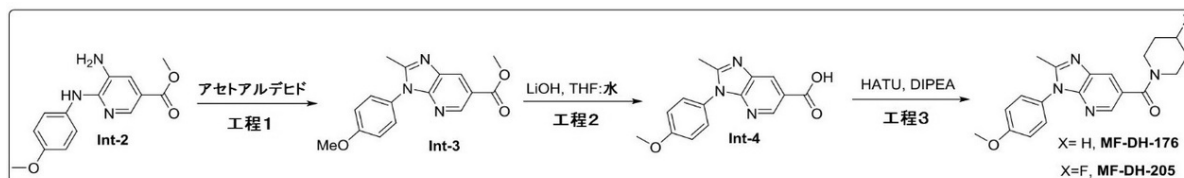
20

30

40

50

【化 1 3 3】



スキーム 49

【0 6 9 5】

Int-2 の合成は、スキーム 48 に記載する。

【0 6 9 6】

工程 1：メチル 3-（4-メトキシフェニル）-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-カルボキシレート (Int-3) の合成：5-アミノ-6-（4-メトキシフェニル）アミノ）ニコチネート (300mg、1.09mmol、1.0eq) を DMF (2mL) に溶かした攪拌溶液に、アセトアルデヒド (74mg、3.27mmol、3.0eq) と硫酸ナトリウム (3.09mg、2.18mmol、2.0eq) を室温で添加した。反応物を 12 時間かけて 80℃ に加温した。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を氷水 (20mL) でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (15mL で 2 回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (10mL で 2 回) とブライン (10mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮することで、粗製物を得た。50% EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチル 3-（4-メトキシフェニル）-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-カルボキシレート (210mg、64.4%) をオフホワイト固形物として得た。MS: $m/z = 311.1 [M+H]^+$ 。

【0 6 9 7】

工程 2：3-（4-メトキシフェニル）-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-カルボン酸 (Int-4) の合成：LiOH を用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル 3-（4-メトキシフェニル）-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-カルボキシレート (Int-3) (210mg) を 3-（4-メトキシフェニル）-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-カルボン酸 (Int-4, 160mg、79.2%) に変換し、これをオフホワイト固形物として単離した。MS: $m/z = 284.1 [M+H]^+$ 。

【0 6 9 8】

工程 3：MF-DH-176 と MF-DH-205 の合成：HATU を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、3-（4-メトキシフェニル）-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-カルボン酸 (Int-4) を MF-DH-176 と MF-DH-205 に変換した。

【0 6 9 9】

MF-DH-117 と MF-DH-130 の合成：

【0 7 0 0】

10

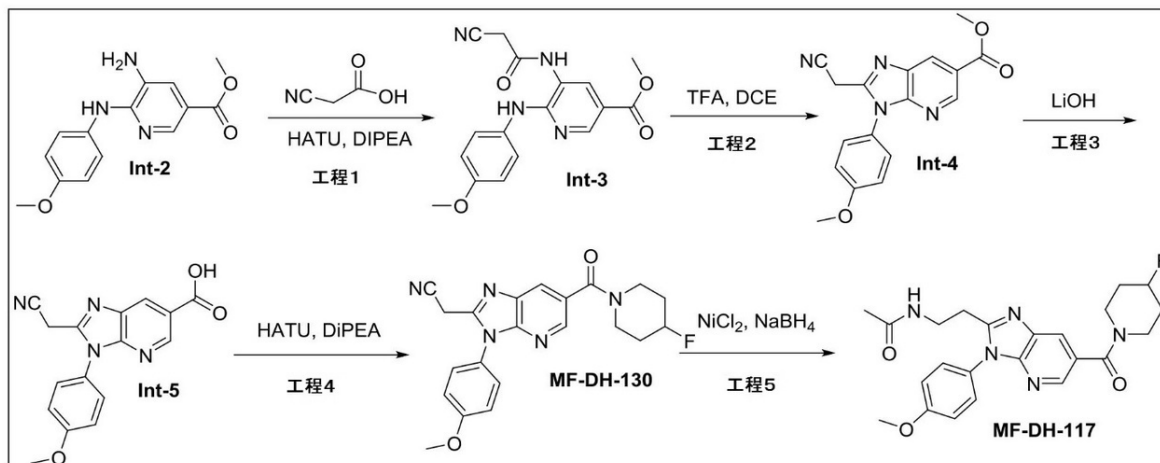
20

30

40

50

【化 1 3 4】



スキーム 50

【0701】

Int-2 の合成は、スキーム 48 に記載する。

【0702】

工程 1：メチル 5-（2-シアノアセトアミド）-6-（（4-メトキシフェニル）アミノ）ニコチネート（Int-3）の合成：HATU を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、メチル 5-アミノ-6-（（4-メトキシフェニル）アミノ）ニコチネートすなわち Int-2（2 g）をメチル 5-（2-シアノアセトアミド）-6-（（4-メトキシフェニル）アミノ）ニコチネート（Int-3）に変換し、これをオフホワイト固形物として単離した。MS：m/z = 355.0 [M+H]⁺。

【0703】

工程 2：メチル 2-（シアノメチル）-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート（Int-4）の合成：メチル 5-（2-シアノアセトアミド）-6-（（4-メトキシフェニル）アミノ）ニコチネート（Int-3）（2 g、5.89 mmol、1.0 eq）を DCE（20 mL）に 0℃で溶かした攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸（5 mL）を添加した。反応混合物をゆっくりと室温にし、16 時間かけて 80℃に加熱した。反応を粗製 LCMS/TL C によりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（50 mL）で中性にし、EtOAc で抽出処理を行った（50 mL で 2 回）。組み合わせた有機抽出物を水（10 mL で 2 回）とブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。粗製物はさらに精製を行わず次の工程に使用することで、メチル 2-（シアノメチル）-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート（Int-4）（1.8 g、収率 94%）をオフホワイト固形物として得た。MS：m/z = 323.2 [M+H]⁺。

【0704】

工程 3：2-（シアノメチル）-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸（Int-5）の合成：LiOH を用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル 2-（シアノメチル）-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート（Int-4）（700 mg）を 2-（シアノメチル）-3-（4-メトキシフェニル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸（Int-5）（320 mg、47.2%）に変換し、これをオフホワイト固形物として単離した。MS：m/z = 307.0 [M-H]⁻。

【0705】

工程４：MF-DH-117とMF-DH-130の合成：HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、２－（シアノメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－３H-イミダゾ[４，５-b]ピリジン-６-カルボン酸（Int-5）（1eq）をMF-DH-130に変換した。２～３％MeOH：CH₂Cl₂を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-DH-130をオフホワイト固形物として得た。

【0706】

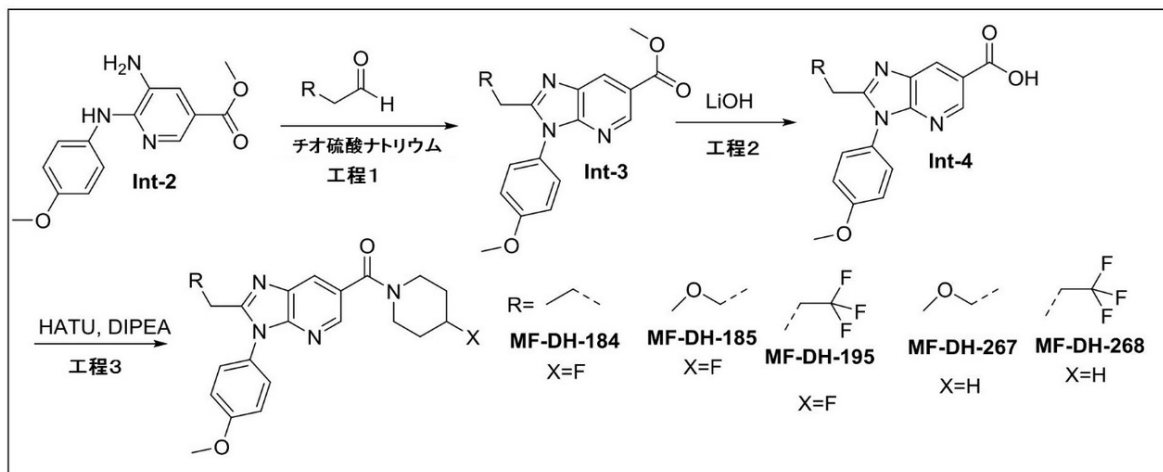
MF-DH-117の合成におけるニトリルの還元およびアセチル化の一般手順：工程５：MF-DH-130（0.5mmol、1eq）をMeOH（15mL）に溶かした攪拌溶液に、NiCl₂・6H₂O（1eq%）、続いてNaBH₄（5eq）を0℃で添加した後、水素／窒素雰囲気下、30分かけて室温に温めた。この冷却反応混合物にAc₂O（2eq）を添加し、次いで反応混合物を16時間攪拌した。反応をLCMS／TLCによりモニタリングし、反応の完了後、氷水（20mL）でクエンチし、セライトベッドに通して濾過し、揮発物質を蒸発させた。混合物をEtOAcで抽出処理を行い（20mLで2回）、組み合わせた有機抽出物をブライン（20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗製物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製することで、MF-DH-117をオフホワイト固形物として得た。

【0707】

MF-DH-184、MF-DH-185、MF-DH-195、MF-DH-267、およびMF-DH-268の合成：

【0708】

【化135】



スキーム 51

【0709】

Int-2の合成は、スキーム48に記載する。

【0710】

工程１：Int-3の合成の一般手順：メチル５-アミノ-６-（（４-メトキシフェニル）アミノ）ニコチネートすなわちInt-2をDMF（10V）に溶かした攪拌溶液に、アルデヒド（4.0eq）、チオ硫酸ナトリウム（1.0eq）をそれぞれ添加した後、16時間かけて70～80℃に加熱した。反応を粗製LCMS／TLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を氷水（20mL）でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った（30mLで2回）。組み合わせた有機抽出物を水（10mLで2回）とブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を濃いシロップ状のものとして得た。粗製物はさらに精製を行わ

ず、次の工程に使用した。

【0711】

工程2：Int-4の合成：LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、Int-3をInt-4a（R=メチル、収率39%、MS： m/z = 298.0 [M+H]⁺）；Int-4b（R=メトキシメチル、収率65.2%、MS： m/z = 326.0 [M+H]⁺）；およびInt-4c（R=トリフルオロエチル、収率77%、MS： m/z = 366.1 [M+H]⁺）に変換し、これらをオフホワイト固形物として単離した。

【0712】

工程3：MF-DH-184、MF-DH-185、MF-DH-195、MF-DH-267、およびMF-DH-268の合成の一般手順：HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、Int-5を粗製生成物に変換した。2～3% MeOH：CH₂Cl₂を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により粗製物を精製することで、MF-DH-184、MF-DH-185、MF-DH-195、MF-DH-267、およびMF-DH-268をオフホワイト固形物／粘性の液体として得た。

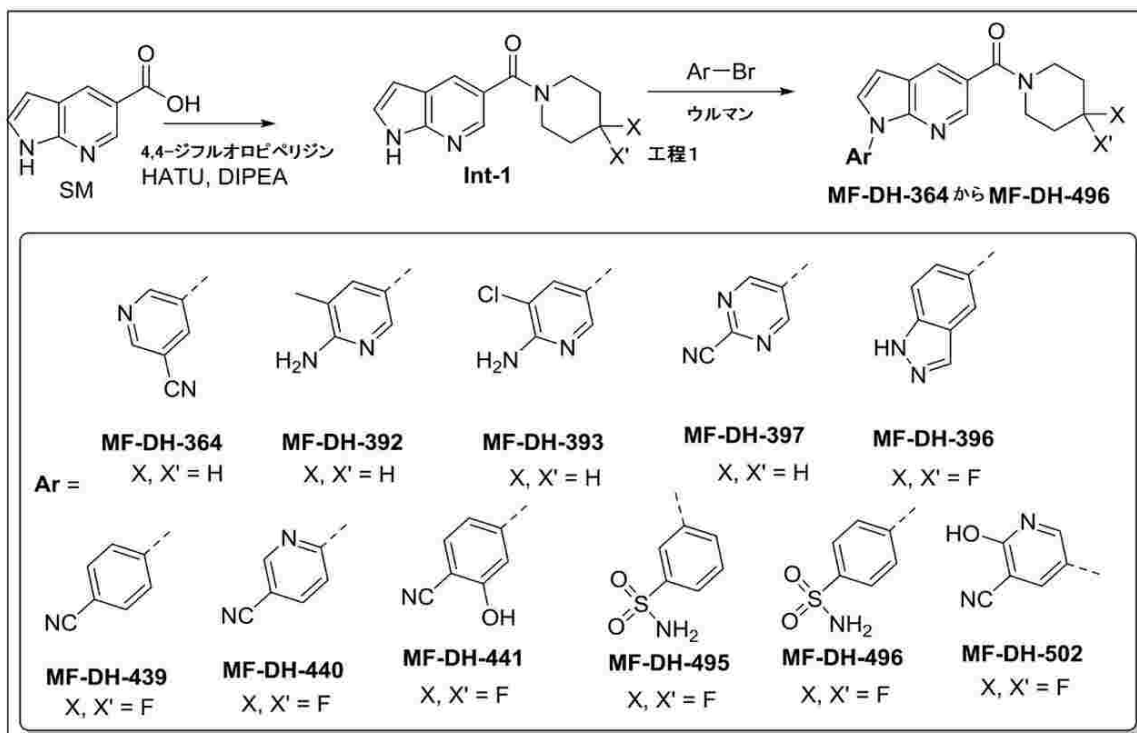
【0713】

アリール／アミドの変動を伴う5-（5-（ピペリジン-1-カルボニル／4-フルオロピペリジン-1-カルボニル／-フルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル）カルボキサミドアナログの合成：

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アリール／アミドの変動を伴う5-（5-（ピペリジン-1-カルボニル／4-フルオロピペリジン-1-カルボニル／-フルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル）カルボキサミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0714】

【化136】



スキーム 52

【0715】

Int-1a (X, X' = H) の合成は、スキーム 9 に記載する。

【0716】

Int-1b (X, X' = F) の合成は、スキーム 45 に記載する。

【0717】

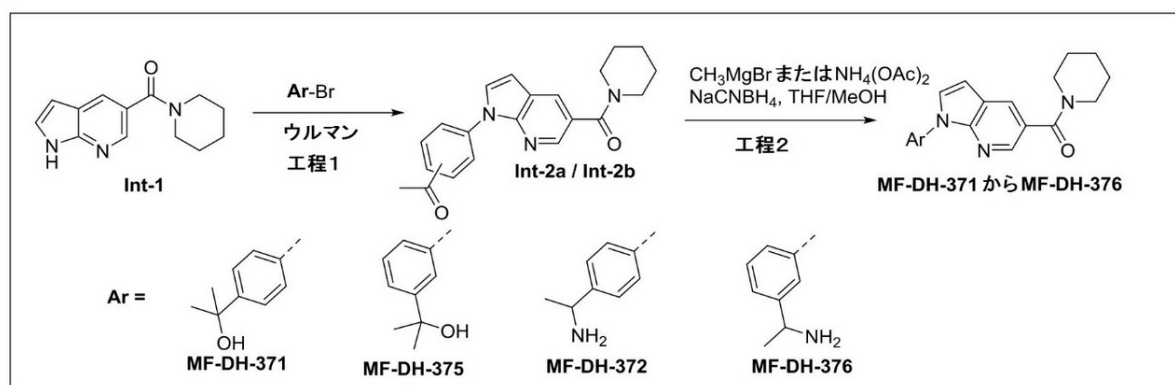
工程 1: MF-DH-364、MF-DH-392、MF-DH-393、MF-DH-397、MF-DH-396、MF-DH-439、MF-DH-440、MF-DH-441、MF-DH-495、MF-DH-496、および MF-DH-502 の合成: 対応するアリールブロミドを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1a と Int-1b を変換し、粗製物をフラッシュカラム/分取 HPLC 精製により精製後、表題化合物を得た。

【0718】

(1-(4-(1-アミノエチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン/(1-(3-(1-アミノエチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (MF-DH-372 と MF-DH-376) の合成:

【0719】

【化137】



スキーム 53

【0720】

工程 1: 1-(4/3-(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン/4/3-(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンズアルデヒド (Int-2) の合成の一般手順: 各 3/4-ブロモベンゾフェノンを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、ピペリジン-1-イル(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-1) を 1-(3-(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン (Int-2a) と 1-(4-(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン (Int-2b) に変換することで、Int-2a (収率 33%、MS: m/z = 348.2 [M+H]⁺) と Int-2b (収率 54%、MS: m/z = 348.2 [M+H]⁺) を得た。

【0721】

工程 2: (1-(4/3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (MF-DH-371 と MF-DH-375) の合成の一般手順: ケトン (Int-2a/Int-2b) (0.5 mmol, 1 eq) を THF (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、臭化メチルマグネシウム (1.5 eq) を窒素雰囲気下、0℃で添加し、次いで室温で 4 時間攪拌した。反応を LCMS/TL C によりモニタリングし、反応の完了後、反応物を飽和 NH₄Cl (15 mL) でクエンチし、水相に対し酢酸エチルで抽出処理を行い (10 mL)

Lで2回)、組み合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗製物をを得た。これをフラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製することで、MF-DH-371とMF-DH-375をオフホワイト固形物/粘着性の液体として得た。

【0722】

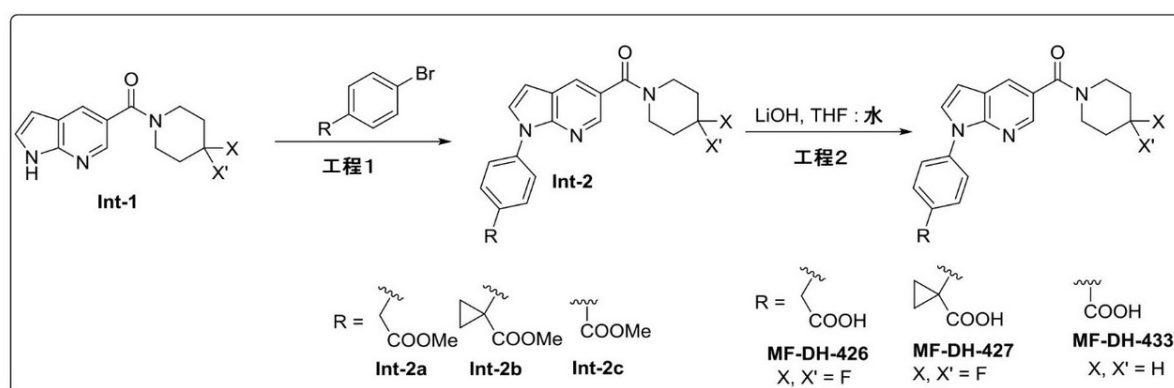
工程2: (1-(3/4-(1-アミノエチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-372とMF-DH-376)の合成: Int-2a/Int-2bをメタノール(10 vol)に溶かした攪拌溶液に、酢酸アンモニウム(5.0 eq)を室温で添加した。反応物を5時間かけて50℃に加温した。反応混合物を0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(3.0 eq)を添加し、室温で16時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングし、反応の完了後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出処理を行った。有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗製物を得た。これを分取HPLCによりさらに精製することで、MF-DH-372とMF-DH-376を粘着性の液体として得た。

【0723】

2-(4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)酢酸/1-(4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸/4-(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸(MF-DH-426、427、およびMF-DH-433)の合成:

【0724】

【化138】



スキーム 54

【0725】

Int-1a (X, X' = F) の合成は、スキーム 45 に記載する。Int-1b (X, X' = H) の合成は、スキーム 9 に記載する。

【0726】

工程1: メチル 2-(4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)アセテート/メチル 1-(4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート/(メチル 4-(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)(Int-2)の合成: ウルマンカップリングの一般手順を使用して、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン/ピペリジン-1-イル(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-1)を、Int-2a (収率 64.2%, MS: m/z = 414

・ $2 [M+H]^+$) ; Int-2b (収率 60.4%、MS : $m/z = 440.2 [M+H]^+$) ; および Int-2c (収率 80%、MS : $m/z = 364.2 [M+H]^+$) に変換した。

【0727】

工程2：2-(4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)酢酸/1-(4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸/4-(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸(MF-DH-426、427、およびMF-DH-433)の合成の一般手順：LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、Int-2a、Int-2b、およびInt-2cをMF-DH-426、MF-DH-427、およびMF-DH-433に変換した。

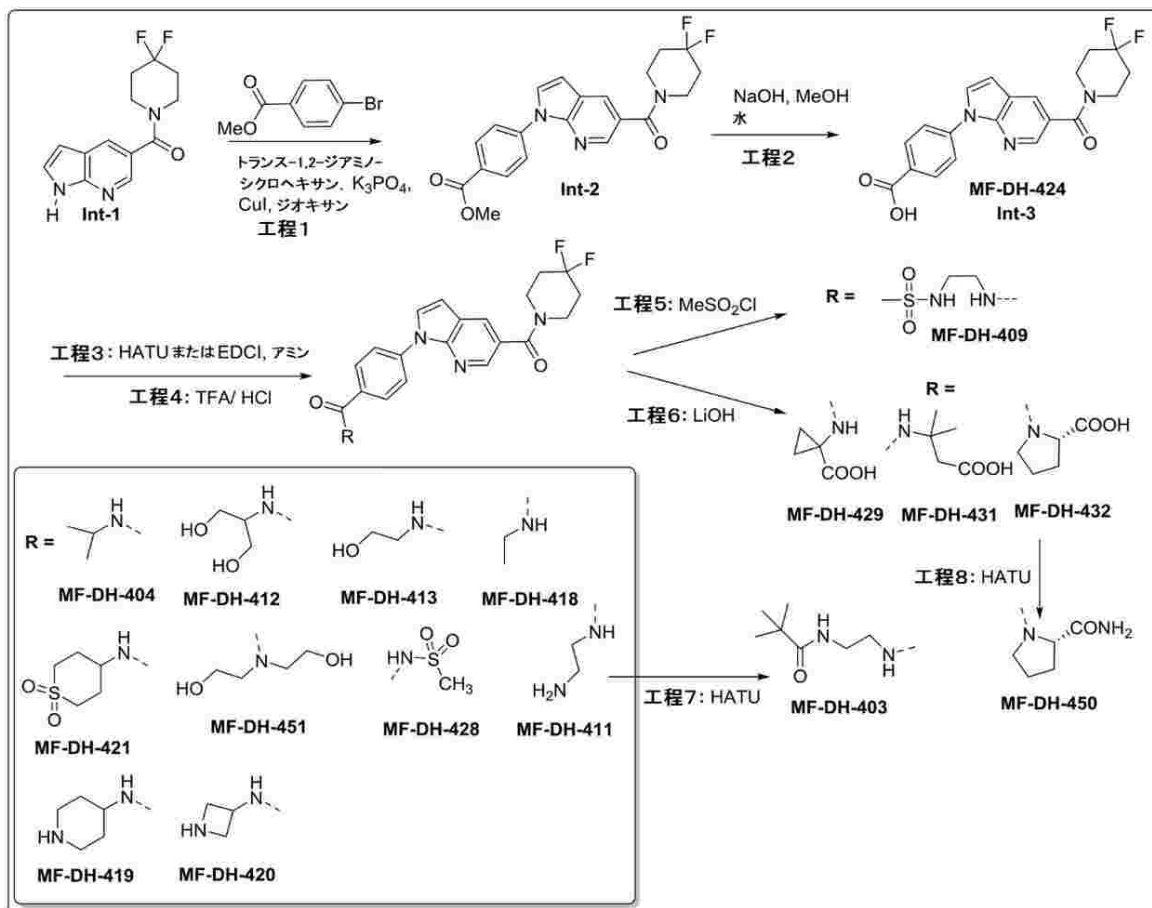
【0728】

4-ベンズアミドの変動を伴うピロロピリジン-4,4-ジフルオロピペリジン-5-カルボキシアミドアナログ(MF-DH-404、412、413、418、421、451、431、411、409、403、419、420、428、429、432、およびMF-DH-450)の合成：

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、4-ベンズアミドの変動を伴うピロロピリジン-4,4-ジフルオロピペリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0729】

【化139】



スキーム 55

【0730】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0731】

工程1：メチル4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾエート（Int-2）の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）メタノン（3g、11.3mmol、1.0eq）を、メチル4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾエート（Int-2）に変換することで、生成物3.05g（65%）をオフホワイト固形物として得た。MS：399.1（M+1）。

10

【0732】

工程2：4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）安息香酸（Int-3）の合成：LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾエート（3.0g、7.5mmol）を4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）安息香酸に変換した。Int-3（MF-DH-424）をオフホワイト固形物（1.64g、収率57%）として単離した。LCMS 386.1 [M+H]⁺；HPLC 純度99.34%。

【0733】

20

工程3：4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）-N-（メチルスルホニル）ベンズアミド（MF-DH-428）の合成：EDCI（1.5eq）、DMAP（1eq）を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）安息香酸（Int-3）を、4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）-N-（メチルスルホニル）ベンズアミド（MF-DH-428）に変換した。4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）-N-（メチルスルホニル）ベンズアミドをオフホワイト固形物として単離した。

30

【0734】

工程3と4：MF-DH-411、MF-DH-419、およびMF-DH-420の合成：HATUと各アミンを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）安息香酸（Int-3）を、MF-DH-404、MF-DH-412、MF-DH-413、MF-DH-418、MF-DH-421、MF-DH-451、ならびにMF-DH-411、419、およびMF-DH-420のN-Bocアミドに変換した。その後、4MジオキサンHCl/TFAでのBoc-保護アミンの脱保護、続いてNaHCO₃での中性化と正常抽出型後処理によりMF-DH-411、MF-DH-419、およびMF-DH-420をオフホワイト固形物／粘性の液体として得た。

40

【0735】

工程5：4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）-N-（2-（メチルスルホンアミド）エチル）ベンズアミド（MF-DH-409）の合成：NaH（1eq）メタンスルホニルクロリド（1.3eq）をDMF（5V）中で使用して、N-（2-アミノエチル）-4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミド（MF-DH-411）をMF-DH-409に変換し、続いて正常抽出型後処理と精製を行うことで、最終化合物をオフホワイト固形物として得た。

【0736】

50

工程 3 と 6 : MF-DH-429、MF-DH-431、および MF-DH-432 の合成 : HATU、L-プロリン、メチルエステル / メチル 1-アミノシクロプロパン-1-カルボキシレート / 3-アミノ-3-メチル酪酸 (1eq) を用いたアミドカップリングの一般手順、続いて LiOH を用いたエステル加水分解の一般手順下で加水分解を使用して、Int-3 を、MF-DH-429、MF-DH-431、および MF-DH-432 のメチルエステルに変換することで、最終化合物 MF-DH-429、MF-DH-431、および MF-DH-432 をオフホワイト固形物 / 粘性の液体として得た。

【0737】

工程 7 : 4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N-(2-ピバルアミドエチル)ベンズアミド (MF-DH-403) の合成 : HATU を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、N-(2-アミノエチル)-4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンズアミドを 4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N-(2-ピバルアミドエチル)ベンズアミド (MF-DH-403) に変換した。これにより、最終化合物をオフホワイト固形物として得た。

【0738】

工程 8 : (S)-1-(4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (MF-DH-450) の合成 : HATU と NH₄Cl を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、MF-DH-432 を (S)-1-(4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (MF-DH-450) に変換することで、MF-DH-450 をオフホワイト固形物として得た。

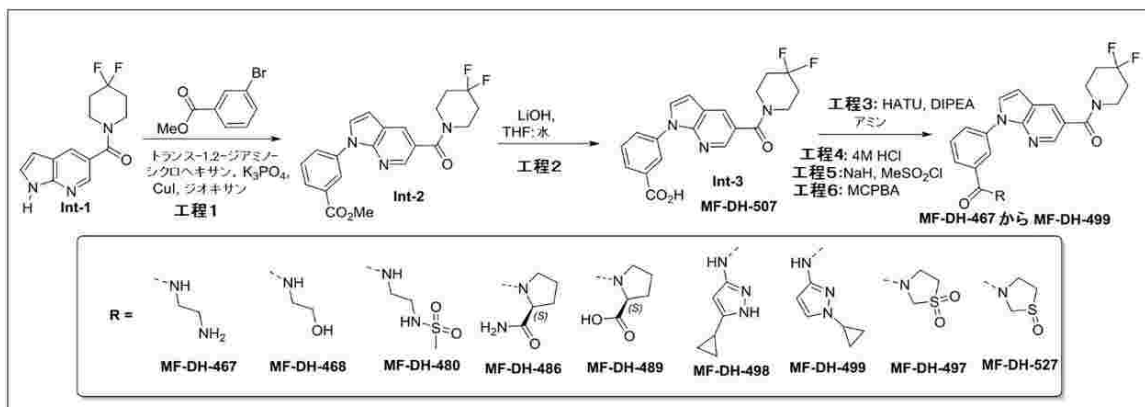
【0739】

3-ベンズアミドの変動を伴うピロロピリジン-4,4-ジフルオロピペリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成 (MF-DH-467、MF-DH-468、MF-DH-480、MF-DH-486、MF-DH-489、MF-DH-498、および MF-DH-499) :

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、3-ベンズアミドの変動を伴うピロロピリジン-4,4-ジフルオロピペリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0740】

【化140】



スキーム 56

【0741】

Int-1 の合成は、スキーム 45 に記載する。

【0742】

工程1：メチル3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾエート（Int-2）の合成：メチル3-ブロモベンゾエート（2.412 g、1.5 eq）を用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）メタノン（2 g、7.48 mmol、1.0 eq）をメチル3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾエート（Int-2）に変換することで、生成物1.77 g（59%）をオフホワイト固形物として得た。LCMS 399.1（M+1）。

10

【0743】

工程2：3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）安息香酸（Int-3）の合成：LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾエート（1.75 g、4.39 mmol）を、3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）安息香酸に変換した。MF-DH-507（Int-3）をオフホワイト固形物（0.87 g、収率52%）として単離した。LCMS 386.1（M+1）；HPLC 純度97.07%。

【0744】

工程3：3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンズアミド（MF-DH-468）／（3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾイル）-L-プロリン（MF-DH-489）／N-（5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミド（MF-DH-498）／N-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミド（MF-DH-499）の合成：HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、4-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）安息香酸を、3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）ベンズアミド／（3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾイル）-L-プロリン／N-（5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミド／N-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミドに変換した。

20

30

40

【0745】

工程3と4：N-（2-アミノエチル）-3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミドの合成：HATUとN-Bocジアミノエタンを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）安息香酸（Int-3）をtert-ブチル（2-（3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミド）エチル）カルバメート（5収率4.94%、MS：m/z=528.2[M+H]⁺）に変換した。tert-ブチル（2-（3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミド）エチル）カルバメート（5収率4.94%、MS：m/z=528.2[M+H]⁺）に変換した。tert-ブチル（2-（3-（5-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミド）エチル）カルバメート（5収率4.94%、MS：m/z=528.2[M+H]⁺）に変換した。

50

b] ピリジン-1-イル) ベンズアミド) エチル) カルバメートを、ジオキサン中で 4 M HCl での脱保護にかけた。有機物を飽和 NaHCO₃ 溶液で中性化して後処理を行うことで、N-(2-アミノエチル)-3-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンズアミド (MF-DH-467) をオフホワイト固形物として得た。

【0746】

工程5: 3-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル) ベンズアミド (MF-DH-480) の合成: NaH (1 eq) メタンスルホンクロリド (1.3 eq) を DMF (5 V) 中で使用して、N-(2-アミノエチル)-3-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンズアミド (MF-DH-467) を MF-DH-480 に変換した。抽出型後処理と精製を行うことで、最終化合物をオフホワイト固形物として得た。

【0747】

工程3: (S)-1-(4-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (MF-DH-486) の合成: HATU と NH₄Cl を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、3-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾイル)-L-プロリン (MF-DH-489) を、(S)-1-(3-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (MF-DH-486) に変換することで、(S)-1-(4-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボキサミドをオフホワイト固形物として得た。

【0748】

工程3と6: (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(3-(1, 1-ジオキシドチアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-497) と (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(3-(1-オキシドチアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-527) の合成: HATU を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、3-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸 (Int-3) を、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(3-(チアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノンに変換した。結果生じる生成物である (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(3-(チアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (収率 95.13%, MS: m/z = 457.3 [M+1]⁺) を、m-CPBA (1.5 eq) で酸化し、分取 HPLC により精製することで、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(3-(1, 1-ジオキシドチアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-497) と (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(3-(1-オキシドチアゾリジン-3-カルボニル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-527) をオフホワイト固形物として得た。

【0749】

アミドの変動を伴う 5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)ニコチンアミド (MF-DH-405、407、448、459、477、500、および MF-DH-501) の合成:

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミドの変動

10

20

30

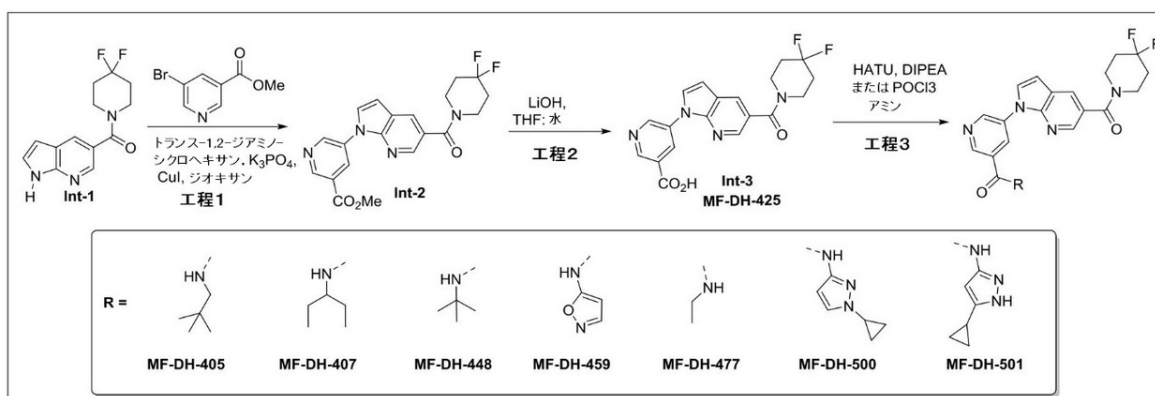
40

50

を伴う 5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ニコチンアミドを合成する例示的なスキームを提供する。

【0750】

【化141】



スキーム 57

【0751】

Int-1 の合成は、スキーム 45 に記載する。

【0752】

工程 1：メチル 5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ニコチネート (Int-2) の合成：メチル 5 - ブロモニコチネート (2.412 g、1.5 eq) と K₃PO₄ (2 eq) を用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、(4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) メタノン (2 g、7.02 mmol、1.0 eq) をメチル 5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ニコチネートに変換した。生成物 (1.31 g、45.8%) はオフホワイト固形物として得た。LCMS 401.2 [M+H]⁺。

【0753】

工程 2：5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ニコチン酸 (Int-3) の合成：LiOH を用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル 5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ニコチネート (1.30 g、3.24 mmol) を、5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ニコチン酸に変換した。MF-DH-425 (Int-3) をオフホワイト固形物 (0.78 g、収率 61%) として単離した。m/z = 386.2 [M+H]⁺；HPLC 純度 97.07%。

【0754】

工程 3：5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - ネオペンチルニコチンアミド / 5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - (ペンタン - 3 - イル) ニコチンアミド / N - (tert - ブチル) - 5 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ニコチンアミド / 6 - (5 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - エチルニコチンアミド / N - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5

－（５－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－１－イル）ニコチンアミド／*N*－（５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－（５－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－１－イル）ニコチンアミド（*MF-DH-405*、*407*、*448*、*459*、*477*、*500*、および *MF-DH-501*）の合成：*HATU*を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、５－（５－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－１－イル）ニコチン酸を、表題化合物に変換した。得られたこの最終化合物をオフホワイト固形物として得た。

【0755】

工程３：５－（５－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－１－イル）－*N*－（イソキサゾール－５－イル）ニコチンアミド（*MF-DH-459*）の合成；*POCl₃*／ピリジンを用いたアミドカップリングの一般手順：５－（５－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－１－イル）ニコチン酸（*150 mg*、*0.3 mmol*）をピリジン（*5 mL*）に溶かした攪拌溶液に、*POCl₃*（*0.2 mL*）を *0℃* で添加し、続いてイソキサゾール－５－アミン（*1.1 eq*）を添加した。結果生じる反応混合物を室温で *30 分間* 攪拌した。出発材料の完全な消費後、混合物を砕いた氷に注ぎ、沈殿物を濾過し、エーテル（*50 mL*）で洗浄した。次いで、*10% MeOH:CH₂Cl₂* を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物として得た。

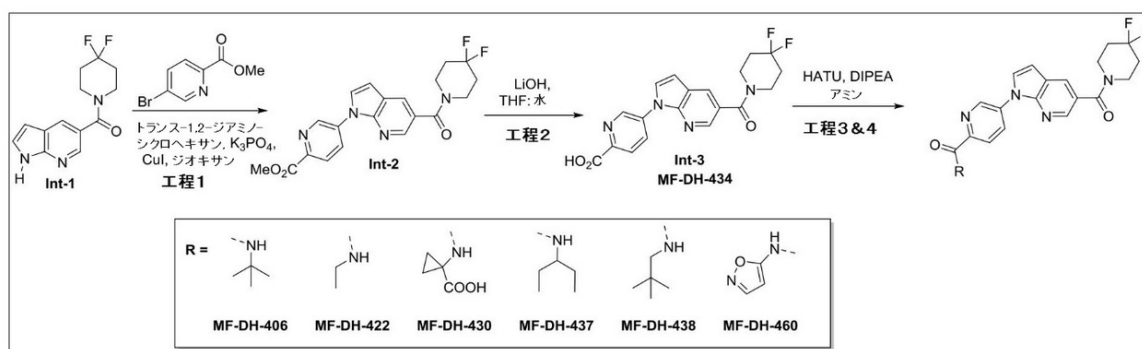
【0756】

アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン－５－カルボキシアミドアナログ（*MF-DH-406*、*422*、*430*、*437*、*438*、*429*、および *MF-DH-460*）：

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤であるアミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン－５－カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0757】

【化142】



スキーム 58

【0758】

Int-1 の合成は、スキーム 45 に記載する。

【0759】

工程１：メチル５－（５－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－１－イル）ピコリネート（*Int-2*）の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）（１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－５－イル）メタノン（*2 g*、*7.02 mmol*、*1.0 eq*）を、メチル５－（５－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボニル

) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリネートに変換した。Int-2 (2.33 g、77%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS 401.2 [M+H]⁺。

【0760】

工程2: 5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリン酸 (MF-DH-434 すなわち Int-3) の合成: LiOH を用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル 5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリネート (2.30 g、5.75 mmol) を、5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ニコチン酸に変換した。得られたこの MF-DH-434 (Int-3) はオフホワイト固形物 (1.40 g、収率 63%) であった。LCMS 386.2 [M+H]⁺; HPLC 純度 99.07%。

【0761】

工程3: N-(tert-ブチル)-5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリンアミド/6-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル)-N-エチルピコリンアミド/5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル)-N-(ペンタン-3-イル) ピコリンアミド/5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル)-N-ネオペンチルピコリンアミド (MF-DH-406、MF-DH-422、MF-DH-437、および MF-DH-438) の合成: HATU、および対応する t-ブチルアミン/エチルアミン/3-アミノペンタン/ネオペンチルアミン (1.2 eq) を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリン酸を、表題化合物に変換した。得られたこの最終化合物をオフホワイト固形物として得た。

【0762】

工程3: 1-(5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリンアミド) シクロプロパン-1-カルボン酸 (MF-DH-460) の合成: 5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリン酸 (picolic acid) (150 mg、0.3 mmol) を、POCl₃/ピリジン/イソキサゾール-5-アミン (1.1 eq) とともに用いたアミドカップリングの一般手順にかけた。10% MeOH: CH₂Cl₂ を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、所望の化合物をオフホワイト固形物として得た。

【0763】

工程3と4: 1-(5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリンアミド) シクロプロパン-1-カルボン酸 (MF-DH-430) の合成: HATU を用いたアミドカップリングの一般手順、続いて LiOH を用いたエステル加水分解の一般手順での加水分解を使用して、4-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ピコリン酸 (Int-3) を、MF-DH-430 のメチルエステルに変換することで、最終化合物 MF-DH-430 をオフホワイト固形物として得た。

【0764】

アミド/アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログ (MF-DH-473、MF-DH-478、MF-DH-457、MF-DH-472、および MF-DH-479) の合成:

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド/アリ

10

20

30

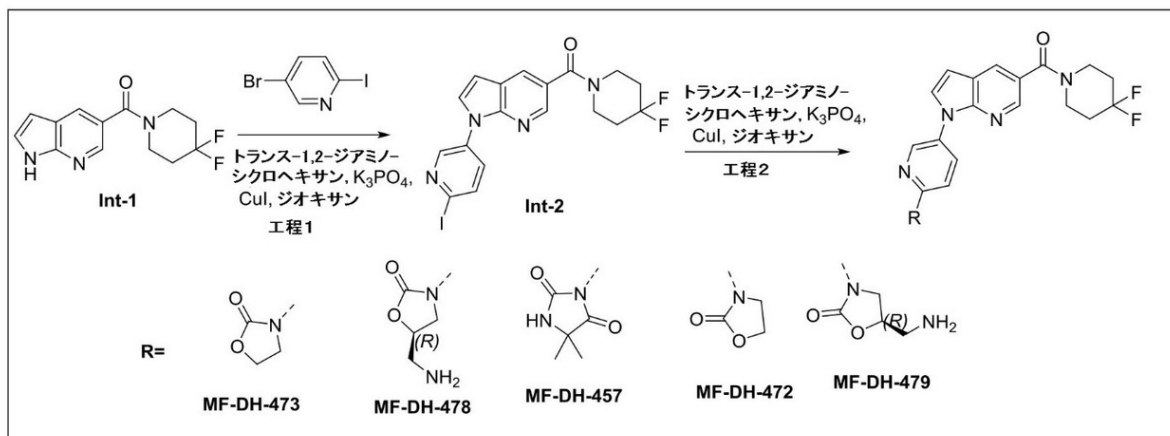
40

50

ールの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0765】

【化143】



スキーム 59

【0766】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0767】

工程1: (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1-(6-ヨードピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-2) の合成: 一般ウルマンカップリング条件を使用して、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-1) (5 g, 13.2 mmol, 1.0 eq) を、5-ブロモ-2-ヨードピリジン (5.87 g, 20.7 mmol, 1.1 eq) を伴う (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1-(6-ヨードピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-2) に変換することで、Int-2 (3.49 g, 56. 収率47%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS: 68.13%; MS: m/z = 469.0 [M+H]⁺。

【0768】

工程2: MF-DH-473、MF-DH-478、MF-DH-457、MF-DH-472、およびMF-DH-479の合成: ウルマンカップリングの一般手順を使用して、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1-(6-ヨードピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-2) を表題化合物に変換した。

【0769】

アミド/アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成:

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド/アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0770】

10

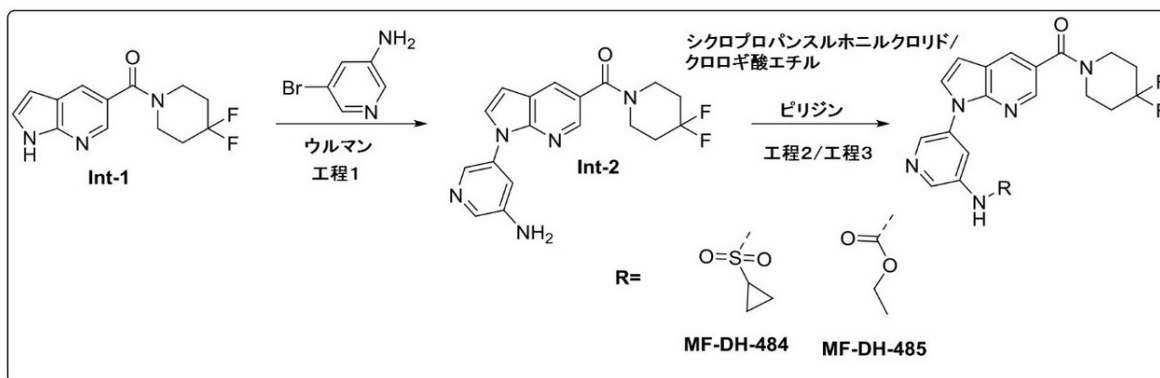
20

30

40

50

【化 1 4 4】



スキーム 60

【0 7 7 1】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0 7 7 2】

工程1：(1-(5-アミノピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(Int-2)の合成：一般ウルマンカップリング条件を使用して、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-1)を、5-ブロモ-3-アミノピリジンを伴うInt-2に変換することで、所望の生成物(75.41%)を薄茶色固形物として得た。LCMS：92.50%；MS：m/z = 358.1 [M+H]⁺。

【0 7 7 3】

工程2：N-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド(MF-DH-484)の合成：(1-(5-アミノピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(Int-2)(100mg、0.28mmol、1.0eq)をピリジン(2mL)に0℃で溶かした攪拌溶液に、シクロプロパンスルホニルクロリド(47mg、0.33mmol、1.2eq)を添加した後、室温で16時間攪拌した。反応の進行状況をTLCとLCMSによりモニタリングした。反応物を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーを用いて粗製物を精製することで、MF-DH-484(45.1mg)をオフホワイト固形物として得た。

【0 7 7 4】

工程3：エチル(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメート(MF-DH-485)の合成：Int-2(150mg、0.4mmol、1.0eq)をDCM(5mL)に0℃で溶かした攪拌溶液に、クロロギ酸エチル(68mg、0.6mmol、1.5eq)、ピリジン(66mg、0.8mmol、2.0eq)、およびDMAP(10mg、触媒)を連続添加した後、室温で16時間攪拌した。反応の進行状況をTLCとLCMSによりモニタリングした。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出処理を行った(30mLで2回)。組み合わせた有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーを用いて粗製物を精製することで、MF-DH-485(116mg、収率64.6%)をオフホワイト固形物として得た。

【0 7 7 5】

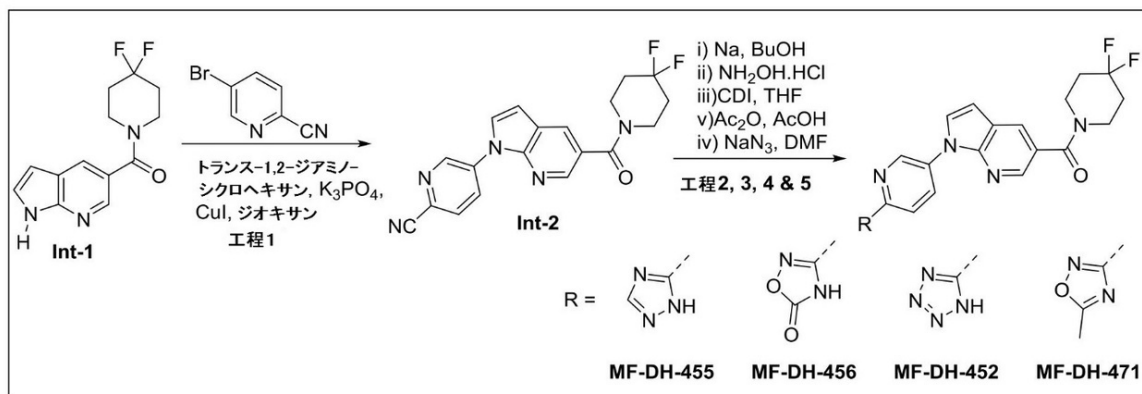
アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成：

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリ

ールの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0776】

【化145】



スキーム 61

【0777】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0778】

工程1：5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル(Int-2)の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-1)(5g、18.8mmol、1.0eq)を、5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル(Int-2)に変換することで、3gのInt-2(43.47%)をオフホワイト固形物として得た。LCMS：92.4% MS：m/z=368.2[M+H]⁺。

【0779】

工程2：(1-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-455)の合成(ニトリルからトリアゾールの調製の一般手順)：5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル(0.15g、0.4mmol、1.0eq)をn-ブタノール(2mL)に0℃で溶かした攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド(22mg、0.4mmol、1.0eq)を添加し、10分後、ホルミルヒドラジン(24mg、0.4mmol、1.0eq)を添加し、16時間かけて120℃に加熱した。反応の進行状況をTLCとLCMSによりモニタリングした。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出処理を行った(20mLで2回)。組み合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLCを用いて粗製物を精製することで、MF-DH-455(10mg、5.収率80%)をオフホワイト固形物として得た。

【0780】

工程3：(Z)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシピコリンイミドアミド(hydroxypicolinimide)(Int-3)の合成(ニトリルから1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オンの合成の一般手順)：5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル(130mg、0.35mmol、1.0eq)をE

tOH (5 mL) に溶かした攪拌溶液に、NH₂OH・HCl (65 mg、0.9 mmol、1.5 eq) を添加し、16 時間かけて 80 °C に加温した。反応の進行状況を TLC と LCMS によりモニタリングした。反応を減圧下で濃縮し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、次いで有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することで、(Z)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシピコリンイミドアミド (Int-3, 100 mg、収率 70.9%) を得た。粗製物はさらに精製を行わず次の工程に使用した。

【0781】

3-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (MF-DH-456) の合成：(Z)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシピコリンイミドアミド (Int-3, 50 mg、0.12 mmol、1.0 eq) を DCM (10 mL) に 0 °C で溶かした攪拌溶液に、CDI (24 mg、0.14 mmol、1.5 eq) と TEA (0.01 mL、0.15 mmol、1.5 eq) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行状況を TLC と LCMS によりモニタリングした。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、EtOAc (10 mL) で抽出処理を行った。組み合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。分取 HPLC を用いて粗製物を精製することで、3-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (MF-DH-456) (5 mg、収率 9.4%) をオフホワイト固形物として得た。

【0782】

工程 4：(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-471) の合成 (ニトリルから 5-メチル-1,2,4-オキサジアゾールの合成の一般手順)：((Z)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシピコリンイミドアミド (Int-3) (200 mg、0.53 mmol、1.0 eq) を酢酸 (10 mL) に溶かした攪拌溶液に、無水酢酸を添加し、16 時間かけて 100 °C に加温した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出処理を行った。組み合わせた抽出物を NaHCO₃ 溶液、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を分取 HPLC により精製することで、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-471) (50 mg、収率 22.52%) をオフホワイト固形物として得た。

【0783】

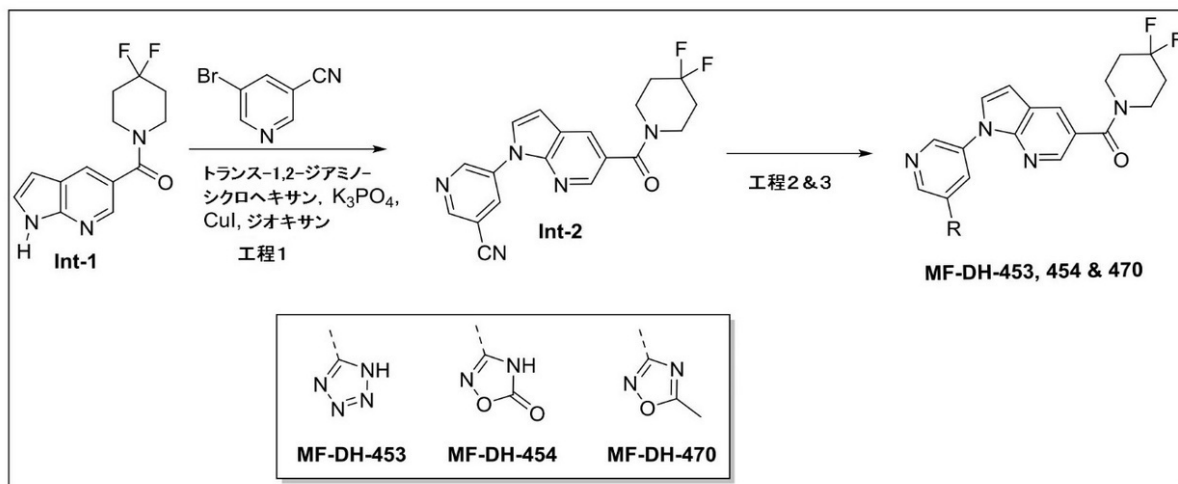
工程 5：(1-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (MF-DH-452) の合成 (ニトリルからテトラゾールの調製の一般手順)：5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル (50 mg、0.7 mmol、1.0 eq) を DMF：水 (5 mL) に溶かした懸濁液に、NaN₃ (22 mg、1.4 mg、2.0 eq) を添加し、100 °C で 16 時間攪拌した。この混合物に対し EtOAc で抽出処理を行い、濃縮し、濾過し、ACN とメタノールで洗浄することで、(1-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (MF-DH-452, 42 mg、収率 45.3%) をオフホワイト固形物として得た。

【0784】

(1-(5-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン/3-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン/(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノンの合成：

【0785】

【化146】



スキーム 62

【0786】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0787】

工程1：5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチノニトリル(Int-2)の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-1)(1.6g、6.0mmol、1.0eq)を、5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチノニトリルに変換することで、3gのInt-2(1.52g、72%)をオフホワイト固形物として得た。LCMS：96.3%；MS： $m/z = 368.2 [M+H]^+$ 。

【0788】

工程2：(1-(5-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-453)の合成：ニトリルからテトラゾールの調製の一般手順を使用して、5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチノニトリルを、(1-(5-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノンに変換することで、オフホワイト固形物を得た。

【0789】

工程2と3：3-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(MF-DH-454)の合成：ニトリルから1,

2, 4-オキサジアゾール-5 (4 H) -オンを作る一般手順を使用して、5- (5- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ニコチノニトリルを、((Z) -5- (5- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) -N'-ヒドロキシニコチンアミド (hydroxynicotinamide) に変換することで、オフホワイト固形物を得た。

【0790】

工程2と3：(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1- (5- (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) メタノン (MF-DH-470) の合成：ニトリルから5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾールを作る一般手順を使用して、5- (5- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) ニコチノニトリルを、((Z) -5- (5- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) -N'-ヒドロキシニコチンアミドに変換することで、MF-DH-470をオフホワイト固形物として得た。

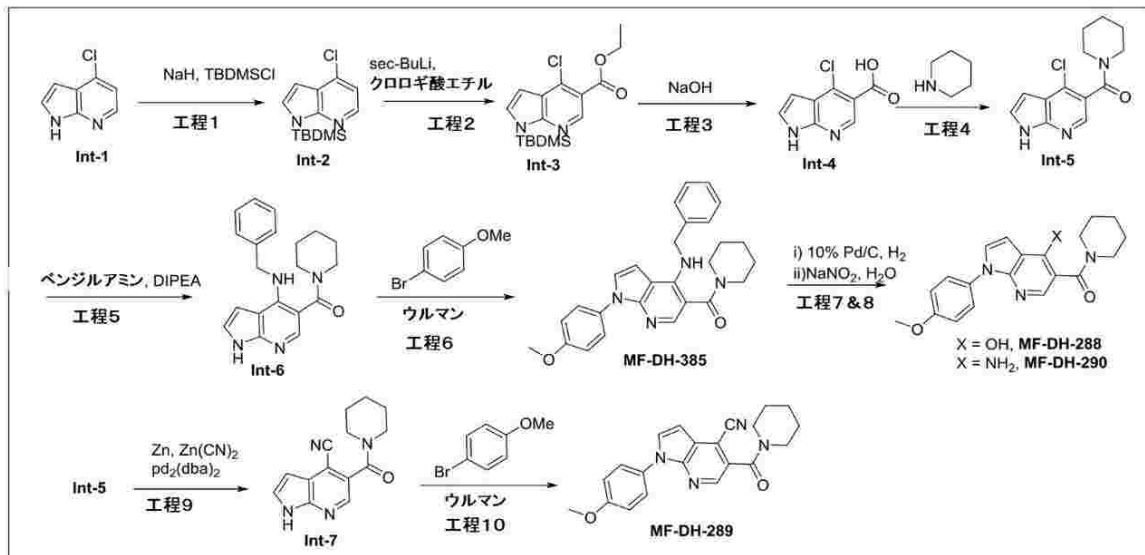
【0791】

アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成：

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリアルの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0792】

【化147】



スキーム 63

【0793】

工程1：1- (tert-ブチルジメチルシリル) -4-クロロ-1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (Int-2) の合成：4-クロロ-1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (Int-1) (10 g、65.7 mmol、1.0 eq) を乾燥 THF (100 mL) に 0 °C で溶かした攪拌溶液に、NaH (パラフィン油中 50 %、3.1 g、131.5 mmol、2.0 eq) を添加した。10 分後、TBDMSCl (15 g、98.5 mmol、1.5 eq) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行状況を TLC と LCMS によりモニタリングした。出発材料の消費後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (50 mL で 2 回)。組み合わせた有機質相を水とブライン

で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することで、粘着性の液体を得た。この粗製物 10 g はさらに精製を行わず次の工程に使用した。

【0794】

注：Int-2 は室温で安定しないため、速やかに次の工程に使用した。

【0795】

工程 2：エチル 1-（tert-ブチルジメチルシリル）-4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボキシレート（Int-3）の合成：1-（tert-ブチルジメチルシリル）-4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンすなわち Int-2（8.2 g、36.67 mmol、1.0 eq）を乾燥 THF（100 mL）に -78℃ で溶かした攪拌溶液に、sec-BuLi（シクロヘキサン中 1.6 M、2.0 eq）を滴加し、30 分間攪拌した。クロロギ酸エチル（6.08 g、55 mmol、1.5 eq）を THF（20 mL）に溶かしたものを -78℃ で添加し、2 時間攪拌した。反応の進行状況を TLC によりモニタリングした。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った（20 mL で 2 回）。組み合わせた抽出物を水とブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで、Int-3（7.15 g）を粘着性の液体として得て、これはさらに精製を行わず次の工程に使用した。

10

【0796】

工程 3：4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸（Int-4）の合成：NaOH を用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、Int-3（7 g、20.3 mmol、1.0 eq）を Int-4 に変換することで、（4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸（Int-4）を淡黄色固形物として得た。（3.1 g、収率 73%）MS：m/z = 197.1 [M+H]⁺, 198.1 [M+H]⁺。

20

【0797】

工程 4：（4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（Int-5）の合成：HATU を用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸（Int-4）（3.01、15.3 mmol、1.0 eq）を、（4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンに変換することで、Int-5 をオフホワイト固形物として得た。MS：m/z = 265.1 [M+2H]⁺。

30

【0798】

工程 5：（4-（ベンジルアミノ）-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンすなわち Int-6 の合成：マイクロウェーブバイアル中、（4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（Int-5）（200 mg で 5 回、0.76 mmol、1.0 eq）を n-BuOH（5 mL）に溶かした溶液に、ベンジルアミン（89 mg で 7 回、0.83 mmol、1.1 eq）と DIPEA（190 mg で 7 回、1.52 mmol、2.0 eq）を添加した。反応物をマイクロウェーブ中、150℃ で 2 時間照射した。反応の進行状況を TLC と LCMS によりモニタリングした。反応物を減圧下で濃縮した。コンビフラッシュ（combiflash）を用いて粗製物を精製することで、（4-（ベンジルアミノ）-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（Int-6）（640 mg、収率 51%）を黄色固形物として得た。MS：m/z = 335.2 [M+H]⁺。

40

【0799】

工程 6：（4-（ベンジルアミノ）-1-（4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（MF-DH-385）の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-6 を、4-ブプロモアニソール（840 mg、0.35 mmol、1.2 eq）を伴う MF-DH-385 に変換することで、所望の生成物（550 mg、収率 45.8%）をオフホワイトの粘着性

50

固形物として得た。

【0800】

工程7：(4-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-290)の合成(脱ベンジル化の一般手順)：(4-(ベンジルアミノ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-385)(100mg、0.22mmol、1.0eq)をTHF：MeOH(1：1、10mL)に溶かした溶液に、10%Pd/C(10mg)を添加し、水素(バルーン圧)下、12時間攪拌した。反応の進行状況をTLCとLCMSによりモニタリングした。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製することで、MF-DH-290を粘着性の液体(24mg、収率30%)として得た。

10

【0801】

工程8：(4-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-288)の合成(ジアゾ化を介したアリアルアミンのヒドロキシルアミンへの変換の一般手順)：4-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノンすなわちMF-DH-290(100mg、0.28mmol)を酢酸/水(1：1、5mL)に0℃で溶かした攪拌溶液に、NaNO₂(48mg、0.56mmol、2.0eq)を添加し、16時間かけて100℃に加温した。反応の進行状況をLCMSによりモニタリングし、NaHCO₃を添加し、混合物に対し10%MeOH/DCMで抽出処理を行った。有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。分取HPLCを用いて粗製物を精製することで、MF-DH-288を粘着性の液体として得た。

20

【0802】

工程9：5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル(Int-7)の合成：(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン(Int-5)(340mg、1.29mmol、1.0eq)を乾燥DMA(10mL)に溶かした攪拌溶液に、Pd₂(dba)₃(0.1eq)、Zn(1.2eq)、Zn(CN)₂(1.2eq)をアルゴン雰囲気下で添加し、次いで10分間パージした。結果生じる反応混合物を16時間かけて100℃に加温した。反応の進行状況をTLCとLCMSによりモニタリングした。出発材料の消費後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った(50mLで2回)。組み合わせた有機質相を水とブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、フラッシュカラム精製を行うことで、135mgのInt-7を得た。MS：m/z=255.1[M+H]⁺。

30

【0803】

工程10：1-(4-メトキシフェニル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル(MF-DH-289)の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル(130mg、0.51mmol)を、1-(4-メトキシフェニル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリルに変換することで、MF-DH-289を得た。

40

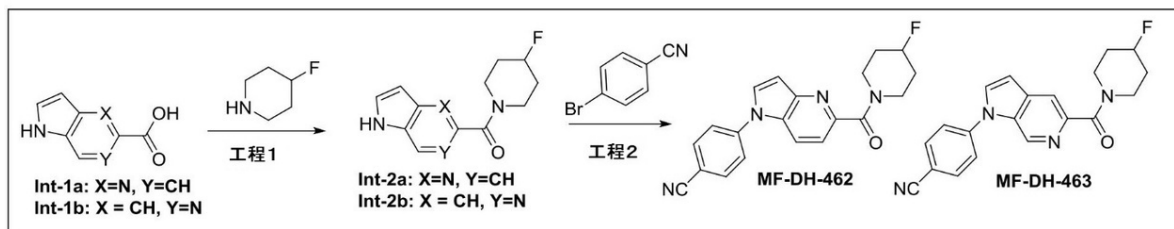
【0804】

4-(5-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリル/4-(5-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリルの合成：

【0805】

50

【化 1 4 8】



スキーム 64

【0806】

工程 1：（4-フルオロピペリジン-1-イル）（1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル）メタノン／（4-フルオロピペリジン-1-イル）（1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル）メタノン（Int-2）の合成：HATUを用いた酸／アミンカップリングの一般手順を使用して、Int-1をInt-2に変換することで、所望の生成物を得た。

【0807】

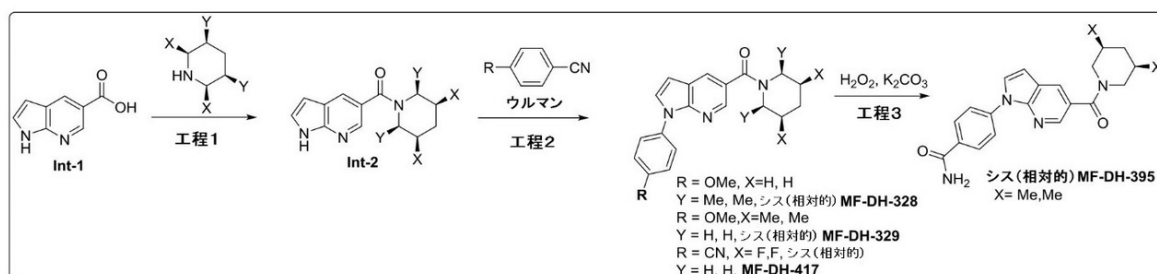
工程 2：MF-DH-462とMF-DH-463の合成：前述のウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-2をMF-DH-462とMF-DH-463に変換した。

【0808】

（（2R,6S）-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル）（1-（4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）メタノン／（（3R,5S）-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル）（1-（4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）メタノン／4-（5-（（3R,5S）-3,5-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾニトリル／4-（5-（（3R,5S）-3,5-ジメチルピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミドの合成：

【0809】

【化 1 4 9】



スキーム 65

【0810】

工程 1：（Int-2）の合成：HATUと適切なピペリジンを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボンをInt-2に変換することで、Int-2をオフホワイト固形物として得た。

【0811】

工程 2：（（2R,6S）-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル）（1-（4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）メタノン／（（3R,5S）-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル）（1-（4-メトキシフェニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）メタノン／4-（5-（（3R,5S）-3,5-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾニトリル／4-（5-（（3R,5S）-3,5-ジメチルピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル）ベンズアミドの合成：

10

20

30

40

50

S) - 3, 5-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリルの合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-2を表題化合物に変換し、精製後、MF-DH-328、MF-DH-329、およびDH-417を得た。

【0812】

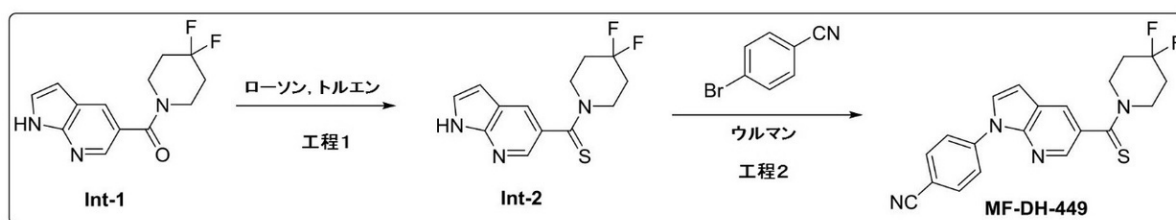
工程3：4-(5-(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンズアミド (MF-DH-395) の合成：ニトリルからアミドへの酸化の一般手順を使用して、4-(5-(3R, 5S)-3, 5-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリルを、4-(5-(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペリジン-1-カルボニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンズアミドに変換することで、MF-DH-395を粘着性固形物として得た。

【0813】

4-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリル (MF-DH-449)：

【0814】

【化150】



スキーム 66

【0815】

Int-1の合成は、スキーム45に前述されている。

【0816】

工程1：(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) メタンチオン (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (Int-2) の合成：(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) メタノン (Int-1) (400mg、1.5mmol、1.0eq) をトルエン (8mL) に溶かした攪拌溶液に、ローソン試薬 (1.21g、3.0mmol、2.0eq) を添加し、4時間かけて120℃に加熱した。反応の進行状況をTLCとLCMSによりモニタリングした。反応混合物を水 (20mL) とEtOAc (50mL) で希釈した。EtOAc層を分離し、水とブラインで洗浄した。有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。コンビフラッシュを用いて粗製物を精製することで、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) メタンチオン (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (Int-2) (220mg、収率63%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS：94.2%；MS：m/z = 282.1 [M+H]⁺。

【0817】

工程2：4-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリル (MF-DH-449) の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) メタンチオン (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (Int-2) (30mg、0.1mmol、1.0eq) を、4-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボノチオイル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリルに変換することで、MF-

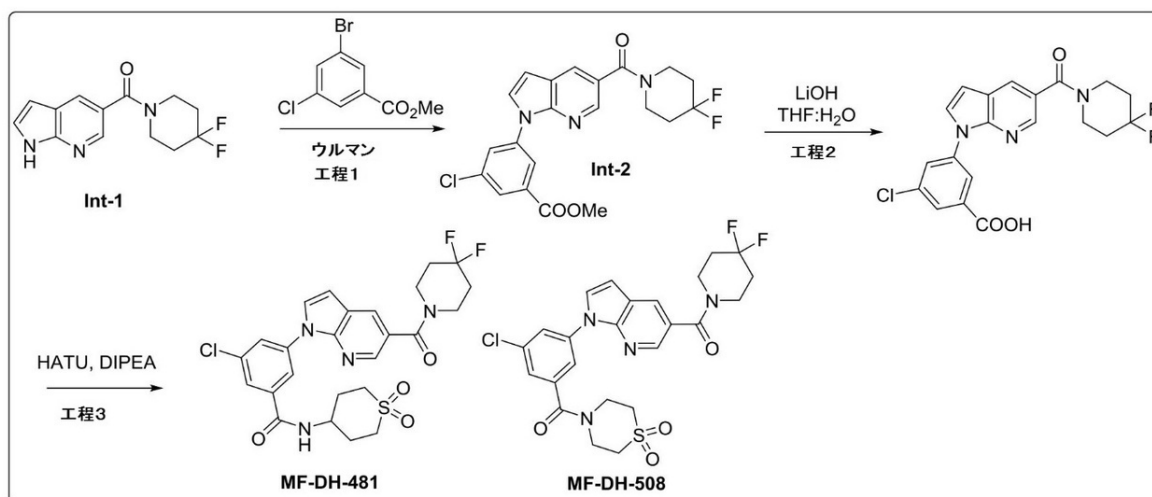
DH-449 (5.0 mg、収率12.8%)をオフホワイト固形物として得た。

【0818】

(1-(3-クロロ-5-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン/3-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ベンズアミドの合成：

【0819】

【化151】



スキーム 67

【0820】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0821】

工程1：メチル3-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエート(Int-2)の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(400 mg、1.4 mmol)を、メチル3-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエート(Int-2)に変換することで、Int-2(210 mg、32%)をオフホワイト固形物/粘着性の液体として得た。MS： $m/z = 435.1 [M+2H]^+$ 。

【0822】

工程2と3：((1-(3-クロロ-5-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-カルボニル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン/3-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ベンズアミド(MF-DH-481とMF-DH-508)の合成：メチル3-クロロ-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエート(Int-2)を、LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順、続いてHATUを用いたアミドカップリングの一般手順にかけることで、MF-DH-481とMF-DH-508をオフホワイト固形物として得た。

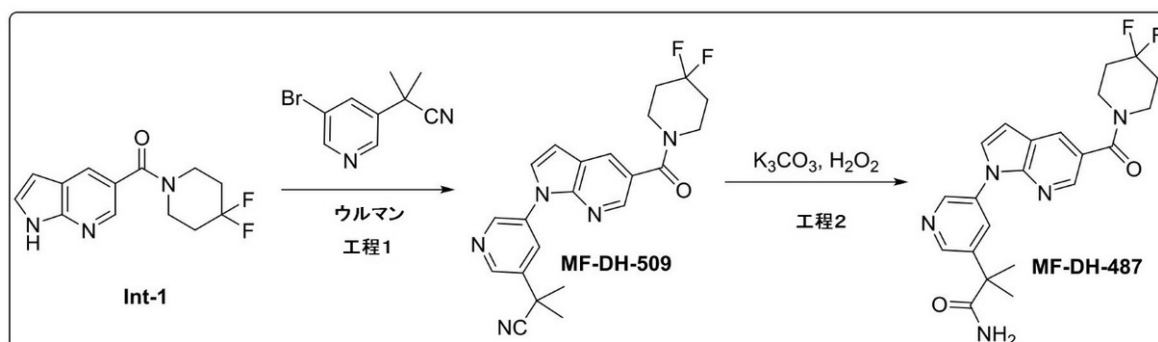
【0823】

2-(5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパンニトリル

および 2-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパンアミド (MF-DH-509 および MF-DH-487) の合成

【0824】

【化152】



スキーム 68

【0825】

Int-1 の合成は、スキーム 45 に記載する。

【0826】

工程 1: 2-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパンニトリル (MF-DH-509) の合成: ウルマンカップリングの一般手順を使用して 2-((5-ブロモピリジン-3-イル)-2-メチルプロパンニトリルと反応させることにより、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(Int-1)を、2-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパンニトリル (MF-DH-509) に変換することで、MF-DH-509 (収率 54.6%) をオフホワイトの粘着性固形物として得た。

【0827】

工程 2: 2-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパンアミド (MF-DH-487) の合成: ニトリルからアミドへの酸化の一般手順を使用して、2-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパンニトリルを、2-((5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパンアミドに変換することで、MF-DH-487 をオフホワイト固形物として得た。

【0828】

4-((5-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンズアミド (MF-DH-380) の合成:

【0829】

10

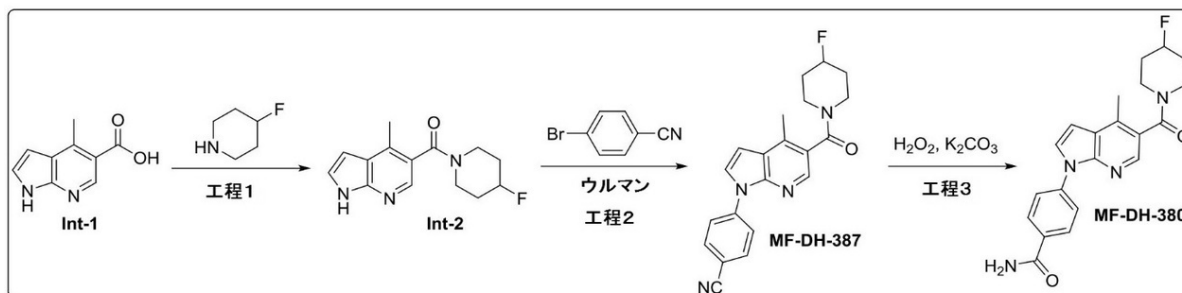
20

30

40

50

【化 1 5 3】



スキーム 69

10

【0 8 3 0】

工程 1：（４－フルオロピペリジン－１－イル）（４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）メタノン（Int-2）の合成：上述のHATU酸／アミンカップリングの一般手順を使用して、Int-1を、（４－フルオロピペリジン－１－イル）（４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）メタノンに変換することで、Int-2（63%）を茶色の粘着性固形物として得た。MS：m/z = 262.2 [M+H]⁺。

【0 8 3 1】

工程 2：４－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズニトリル（MF-DH-387）の合成：ウルマンカップリングの一般手順を使用して、（４－フルオロピペリジン－１－イル）（４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）メタノンを、４－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズニトリルに変換することで、MF-DH-387をオフホワイト固形物として得た。

20

【0 8 3 2】

工程 3：４－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミド（MF-DH-380）の合成：ニトリルからアミドへの酸化の一般手順を使用して、４－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズニトリルを、４－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミドに変換することで、MF-DH-380をオフホワイト固形物として得た。

30

【0 8 3 3】

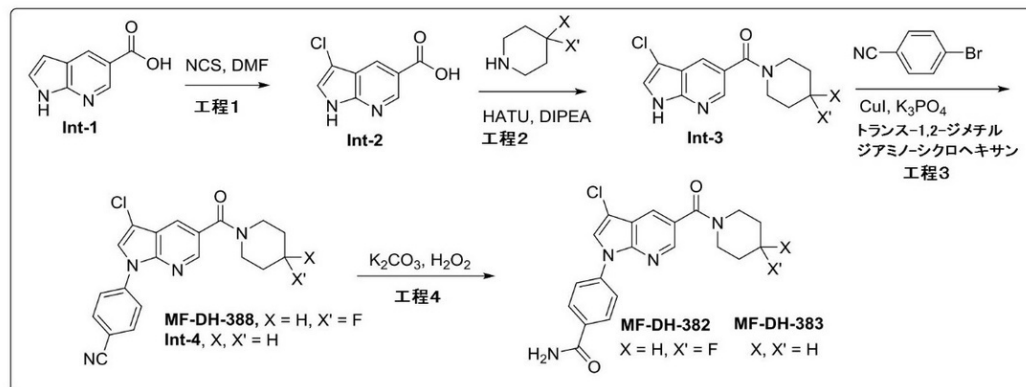
４－（３－クロロ－５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミド／４－（３－クロロ－５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミド／４－（３－クロロ－５－（ピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミド（MF-DH-382およびMF-DH-383）の合成：

40

【0 8 3 4】

50

【化 1 5 4】



スキーム 70

【0 8 3 5】

Int-3 をもたらす工程 1 と 2 は、スキーム 20 (X, X' = H) とスキーム 31 (X = H, X' = F) に記載する。

【0 8 3 6】

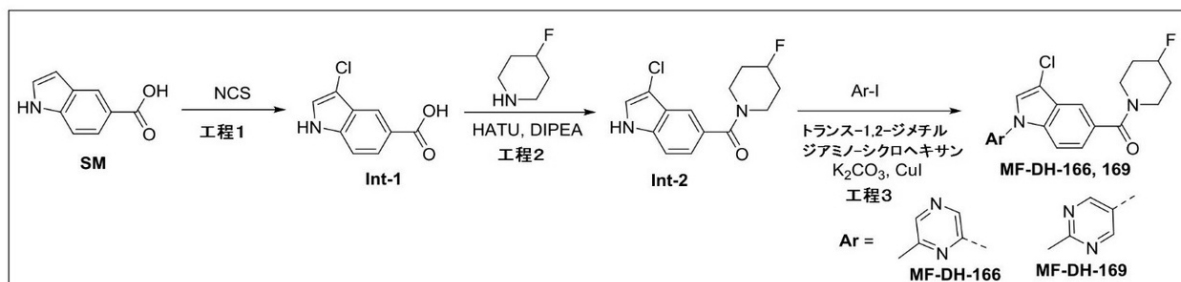
工程 3 と 4 : Int-3 をウルマンカップリングの一般手順にかけることで、Int-4 (収率 62%、MS : m/z = 365.1 [M+H]⁺) と MF-DH-388 (収率 57%、MS : m/z = 383.2 [M+H]⁺) を得た。Int-4 と MF-DH-388 をニトリルからアミドへの酸化の一般手順にかけることで、表題化合物 MF-DH-383 と MF-DH-382 を得た。

【0 8 3 7】

(3-クロロ-1-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノン/(3-クロロ-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノンの合成：

【0 8 3 8】

【化 1 5 5】



スキーム 71

【0 8 3 9】

工程 1 : Int-1 の合成は、スキーム 20 に記載する。

【0 8 4 0】

工程 2 : HATU 酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、Int-1 を Int-2 に変換することで、Int-2 をオフホワイト固形物として得た。MS : m/z = 281.1 [M+H]⁺。

【0 8 4 1】

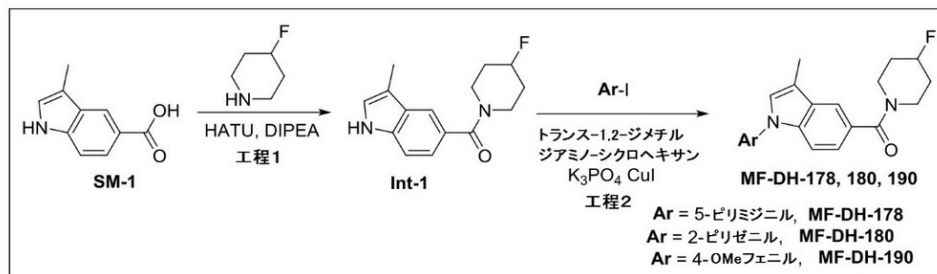
工程 3 : ウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-2 を MF-DH-166 と MF-DH-169 に変換することで、所望の生成物をオフホワイト固形物として得た。

【0842】

(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-インドール-5-イル) メタノン / (4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-メチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-5-イル) メタノン / (4-フルオロピペリジン-1-イル) (1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-イル) メタノンの合成：

【0843】

【化156】



10

スキーム 72

【0844】

工程1：(3-メチル-1H-インドール-5-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (Int-1) の合成：4-フルオロピペリジンを用いた前述のHATU酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、3-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸 (SM-1) をInt-1に変換することで、Int-2をオフホワイト固形物 (6収率8.1%、MS: m/z = 261.1 [M+H]⁺) として得た。

20

【0845】

工程2：(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-メチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-5-イル) メタノン / (4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-メチル-1-(ピラジン-2-イル)-1H-インドール-5-イル) メタノン / (4-フルオロピペリジン-1-イル) (1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-インドール-5-イル) メタノンの合成：5-ヨードピリミジン、2-ヨードピラジン、および1-ヨード-4-メトキシベンゼンを用いた上述のウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1を、MF-DH-178、MF-DH-180、MF-DH-190に変換することで、それぞれMF-DH-178、MF-DH-180、MF-DH-190をオフホワイト固形物として得た。

30

【0846】

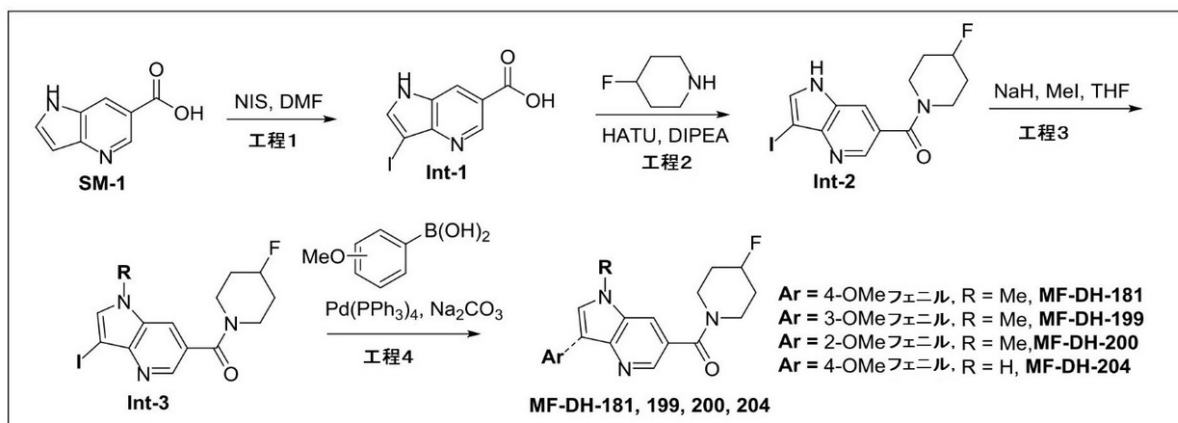
(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノン / (4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノン / (4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノン (4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノンの合成：

40

【0847】

50

【化 1 5 7】



スキーム 73

【0 8 4 8】

工程 1：3-ヨード-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸 (Int-1) の合成：1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸 (1 g、6.16 mmol、1 eq) を DMF (10 mL) に溶かした事前加温溶液 (40℃) に、N-ヨードスクシンイミド (1.66 g、7.4 mmol、1.2 eq) を室温で添加し、反応混合物を 3 時間かけて 60℃ に加温した。出発材料の消費後、反応混合物を攪拌せず 12 時間静置させた。混合物を氷水 (30 mL) でクエンチし、DCM で抽出処理を行った (30 mL で 2 回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (20 mL で 2 回) とブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、Int-1 (1.3 g、収率：73%) を淡黄色固形物として得た。MS：m/z = 286.8 [M-H]⁺。

【0 8 4 9】

工程 2：(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-ヨード-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノン (Int-2) の合成：HATU を用いた酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、3-ヨード-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸 (Int-1) (1 eq.) を、(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-ヨード-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノンに変換することで、(Int-2) をオフホワイト固形物として得た。MS：m/z = 373.9 [M+H]⁺。

【0 8 5 0】

工程 3：(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-ヨード-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノン (Int-3) の合成：(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-ヨード-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノン (1 eq.) を THF に 0℃ で溶かした攪拌溶液に、NaH (1.5 eq) を添加し 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (1.5 eq.) を同じ温度で滴加した。次いで、反応混合物を 2 時間攪拌した。出発材料の完全な消費後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った。組み合わせた有機抽出物を氷水とブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-ヨード-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノン (Int-3) をオフホワイト固形物として得た。MS：m/z = 388.1 [M+H]⁺。

【0 8 5 1】

工程 4：(4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル) メタノン / (4-フルオロ

ピペリジン-1-イル) (3-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)メタノン / (4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)メタノン (MF-DH-181、MF-DH-199、およびMF-DH-200) の合成: (4-フルオロピペリジン-1-イル) (3-ヨード-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)メタノン (Int-3) を、適切なフェニル硼酸を用いたスズキカップリングの一般手順にかけた。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、所望の生成物を得た。

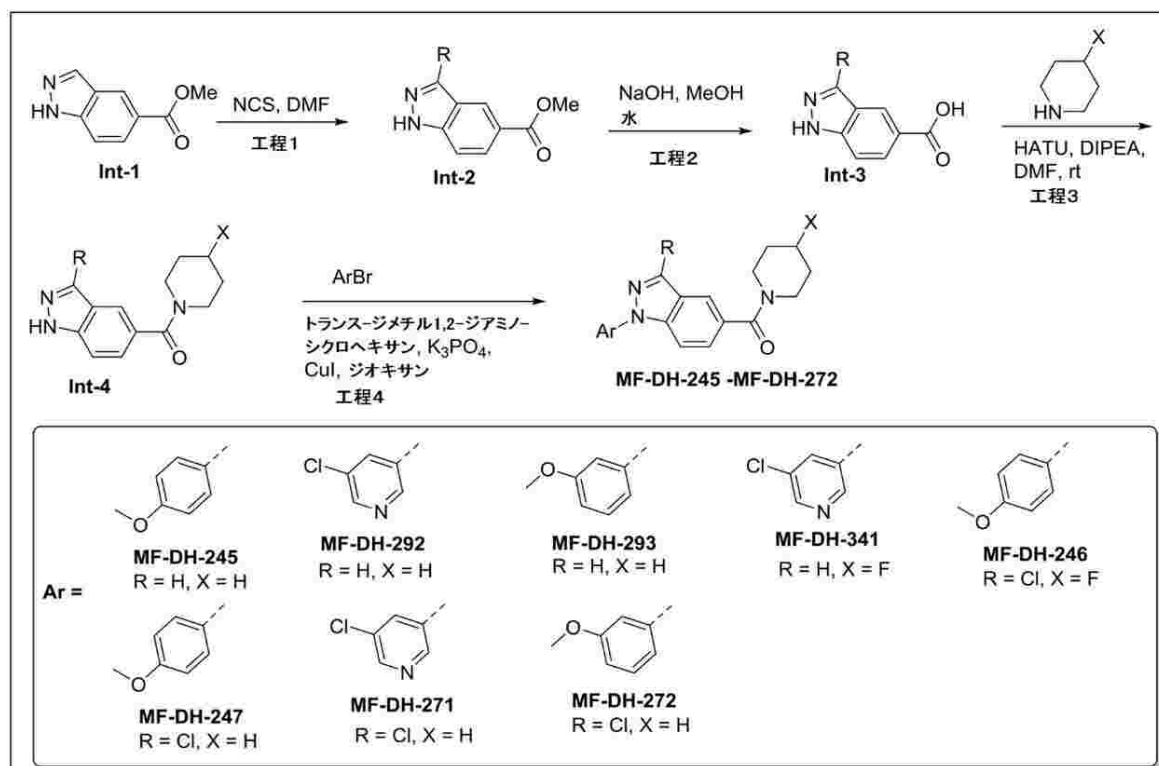
【0852】

アリール / アミドの変動を伴う ((4-フルオロピペリジン-1-イル) / ((ピペリジン-1-イル) / (1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) アナログの合成:

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤であるアリール / アミドの変動を伴う ((4-フルオロピペリジン-1-イル) / ((ピペリジン-1-イル) / (1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) アナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0853】

【化158】



スキーム 74

【0854】

工程1: Int-2の合成: NCSを用いた塩素化の一般手順を使用して、メチル1H-インダゾール-5-カルボキシレート (1eq) をメチル3-クロロ-1H-インダゾール-5-カルボキシレートに変換することで、Int-2 (収率43.2%、MS: m/z = 212.2 [M+2a]⁺) を得た。

【0855】

工程2: Int-3aとInt-3bの合成: NaOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル1H-インダゾール-5-カルボキシレート / メチル3-クロロ-1H-インダゾール-5-カルボキシレートを、Int-3a (R=H) / Int-

3b (R=Cl) に変換することで、Int-3a (収率73.0%、MS:m/z=163.1 [M+H]⁺) と Int-3b (収率69.6%、MS:m/z=198.1 [M+2H]⁺) を得た。

【0856】

工程3: HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、1H-インダゾール-5-カルボン酸 (Int-3a) / 3-クロロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (Int-3b) を、Int-4a (R=H、X=H) / Int-4b (R=Cl、X=H) / Int-4c (R=H、X=F) / Int-4d (R=Cl、X=F) に変換することで、Int-4a (収率72.3%、MS:m/z=230.1 [M+H]⁺)、Int-4b (収率68.0%、MS:m/z=265.1 [M+2H]⁺)、Int-4c (収率72.0%、MS:m/z=248.2 [M+H]⁺)、および Int-4d (収率67.2%、MS:m/z=283.2 [M+2H]⁺) をオフホワイト固形物として得た。

【0857】

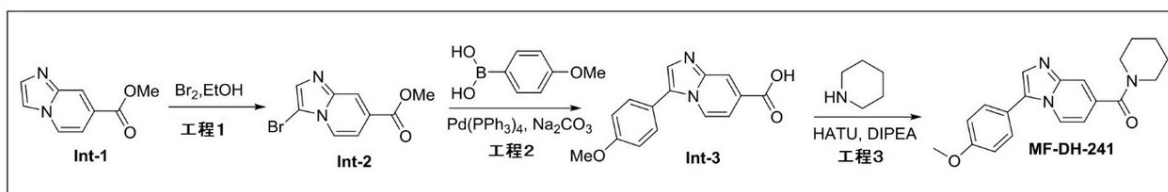
工程4: MF-DH-245、MF-DH-292、MF-DH-293、MF-DH-341、MF-DH-246、MF-DH-247、MF-DH-271、MF-DH-272の合成: ウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-4を、MF-DH-245、MF-DH-392、MF-DH-293、MF-DH-341、MF-DH-246、MF-DH-247、MF-DH-271、MF-DH-272に変換した。

【0858】

(3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (MF-DH-241) の合成:

【0859】

【化159】



スキーム 75

【0860】

工程1: メチル3-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (Int-2) の合成: メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (1 eq.) を EtOAc (10 v) に溶かした攪拌溶液に、臭化物 (1.1 eq.) を 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。出発材料の完全な消費後、反応混合物を亜硫酸水素ナトリウムでクエンチし、EtOAc で抽出処理を行った (20 mL で 2 回)。組み合わせた有機抽出物を氷水とブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、メチル3-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (Int-2) をオフホワイト固形物として得た。MS:m/z=256.1 [M+2H]⁺。

【0861】

工程2: 3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (Int-3) の合成: スズキカップリングの一般手順を使用して、メチル3-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (Int-2) を、3-(4-メトキシフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸に変換することで、Int-3 をオフホワイト固形物として得た。MS:m/z=269.1 [M+H]⁺。

【0862】

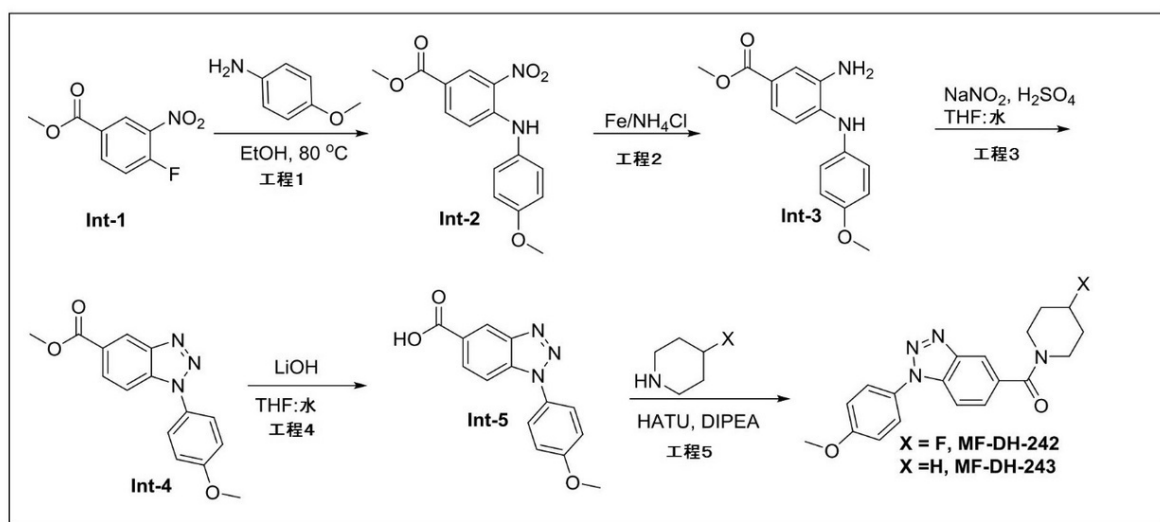
工程3：（3-（4-メトキシフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（MF-DH-241）の合成：HATU酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、3-（4-メトキシフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸（Int-3）を、（3-（4-メトキシフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノン（MF-DH-241）に変換することで、所望の生成物をオフホワイト固形物として得た。

【0863】

（4-フルオロピペリジン-1-イル）（1-（4-メトキシフェニル）-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）メタノン／（1-（4-メトキシフェニル）-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）（ピペリジン-1-イル）メタノンの合成：

【0864】

【化160】



スキーム 76

【0865】

Int-3の合成は、スキーム7に記載する。

【0866】

工程3：メチル1-（4-メトキシフェニル）-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキシレート（Int-4）の合成：NaNO₂（2.0 eq）と濃HCl（1mL）の溶液を使用して、メチル3-アミノ-4-（（4-メトキシフェニル）アミノ）ベンゾエート（Int-3）（1.0 eq）を、メチル1-（4-メトキシフェニル）-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキシレートに-5 °Cで12時間かけて変換することで、Int-4（収率51.0%、MS：m/z = 284.1 [M+H]⁺）を得た。

【0867】

工程4：1-（4-メトキシフェニル）-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸（Int-5）の合成：LiOHを用いた一般のエステル加水分解手順を使用して、メチル3-クロロ-5-（5-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル）ベンゾエート（Int-4）を、1-（4-メトキシフェニル）-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸に変換することで、Int-5（収率73.0%、MS：m/z = 270.3 [M+H]⁺）をオフホワイト固形物として得た。

【0868】

10

20

30

40

50

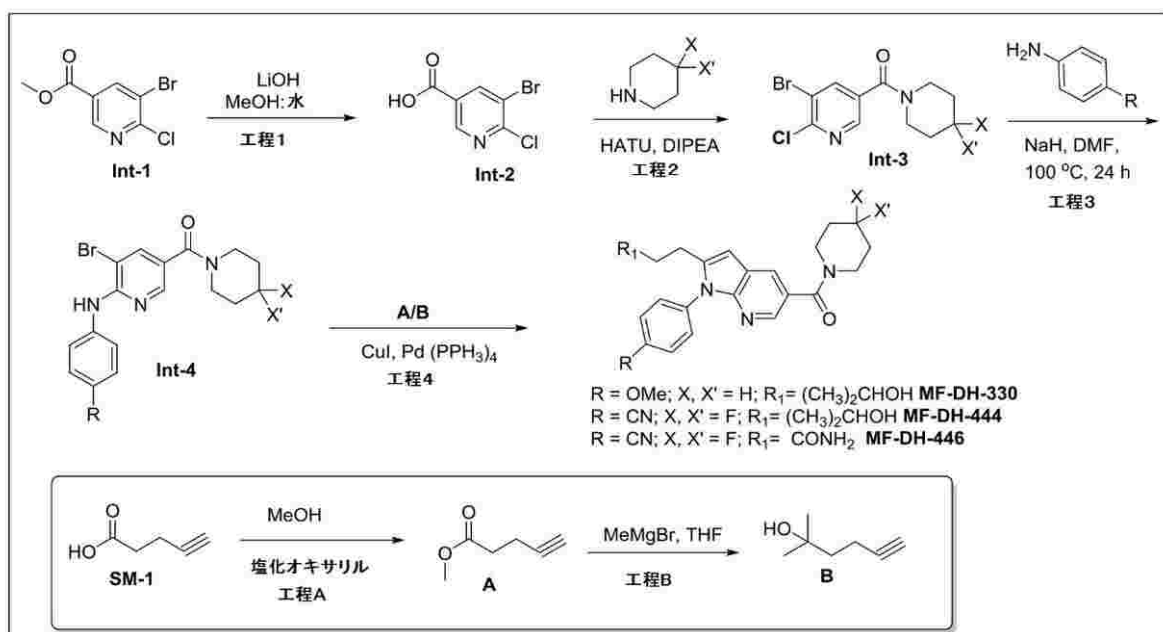
工程5：MF-DH-242と243の合成：HATUを用いた酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸を、MF-DH-242と243に変換した。

【0869】

(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン/4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリル/3-(1-(4-シアノフェニル)-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミドの合成：

【0870】

【化161】



スキーム 77

【0871】

工程A：メチルペンター4-イノエート (Int-A) の合成：ペンター4-イオン酸 (SM-1) (5 g, 50.9 mmol) をDCM (45 mL) に溶かした攪拌溶液に、塩化オキサリル (6.1 g, 50.9 mmol, 1 eq) を0 °Cで滴加し、反応混合物を0 °Cで1時間攪拌した。反応をTLCによりモニタリングし、完了後、反応物を室温に冷まし、揮発物質を蒸発させた。混合物をDCM (45 mL) に再び溶解した。MeOH (5 eq) を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮することで粗製物を得た。10 % EtOAc : Hexを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、メチルペンター4-イノエート (Int-A, 5.08 g, 89 %) を黄色固形物として得た。

【0872】

工程B：2-メチルヘキサ-5-イン-2-オール (Int-B) の合成：メチルペンター4-イノエート (Int-A, 3.36 g, 10 mmol, 1 eq) をTHF (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、MeMgBr (THF中で2 M, 3 eq) を15分かけて0 °Cで滴加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応をLCMS/TLCによりモニタリングし、完了後、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (20 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物をブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで粗

製物を得た。30% EtOAc:Hexを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより粗製物をさらに精製することで、2-メチルヘキサ-5-イン-2-オール (Int-B、1.93 g、57.6%) を薄茶色の液体として得た。

【0873】

工程1: メチル5-ブロモ-6-クロロニコチネート (Int-2) の合成: LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル5-ブロモ-6-クロロニコチネート (1 g、1 eq) を、5-ブロモ-6-クロロニコチン酸 (Int-2) に変換することで、Int-2 (収率66.3%、MS: m/z = 236.1 [M+H]⁺) をオフホワイト固形物として得た。

【0874】

工程2: (5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (Int-3a、X, X' = H) と (5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (Int-3b、X, X' = F) の合成: HATU酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、5-ブロモ-6-クロロニコチン酸 (Int-2) を、Int-3a (X, X' = H、収率53%、MS: m/z = 304.1 [M+2H]⁺) と Int-3b (X, X' = F、収率46.5%、MS: m/z = 339.1 [M+H]⁺、340.1 [M+2H]⁺) に変換した。

【0875】

工程3: (5-ブロモ-6-((4-メトキシフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (Int-4a) と 4-((3-ブロモ-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (Int-4b) の合成; SNAr #3の一般手順: 4-アミノベンゾニトリル (1 eq.) をDMF (10 v) に溶かした攪拌溶液に、NaH (1.5 eq.) を0℃で少量ずつ添加し、反応物を10分間攪拌後、(5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (Int-3) を0℃で添加した。次いで、反応混合物を100℃で24時間攪拌した。反応の進行状況を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を氷水 (30 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った (30 mLで2回)。組み合わせた有機抽出物を氷水 (20 mLで2回) とブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で乾燥することで、Int-4a (X, X' = H、収率41.5%、MS: m/z = 390.1 [M+H]⁺) と Int-4b (X, X' = F、収率32.5%、MS: m/z = 421.1 [M+2H]⁺) を得た。

【0876】

工程4: (2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン / 4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリル (MF-DH-330, MF-DH-44) の合成 (菌頭カップリングの一般手順): (5-ブロモ-6-((4-メトキシフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル) (ピペリジン-1-イル) メタノン (Int-4a) / 4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル) アミノ) ベンゾニトリル (Int-4b) を、1 eq. のアルキン (B/A)、Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq)、CuI (0.2 eq)、およびTEA (3 eq) を用いた菌頭カップリングに、ジオキサン (5 v) 中、100℃で12時間かけることで、MF-DH-330、MF-DH-444、およびメチル3-(1-(4-シアノフェニル)-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル) プロパノエートを得た。

【0877】

3-(1-(4-シアノフェニル)-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル) プロパンアミド (MF-D

10

20

30

40

50

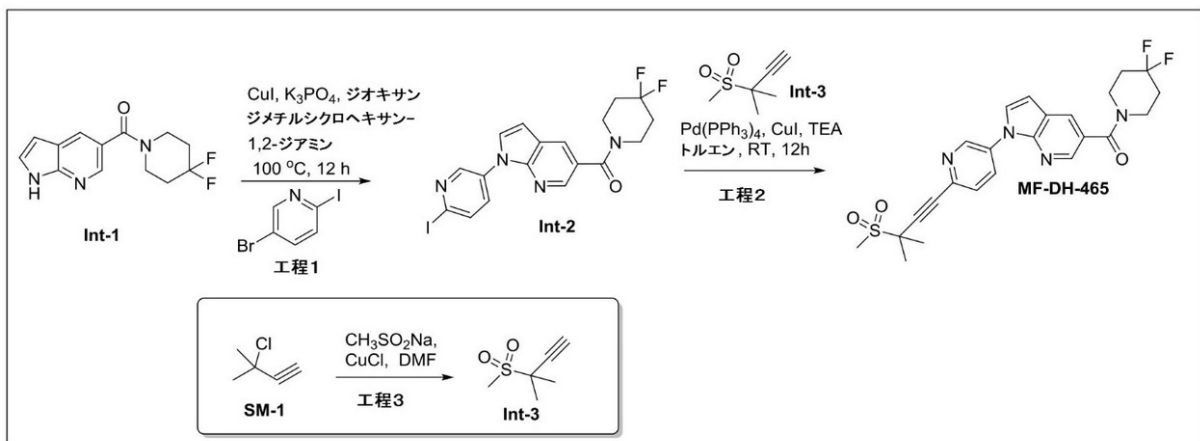
H-446)の合成: LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル3-(1-(4-シアノフェニル)-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロパノエートを、3-(1-(4-シアノフェニル)-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロピオン酸に変換することで、酸を得た。次いで、HATUを用いた酸-アミン(NH₄Cl)カップリングを使用して、酸を3-(1-(4-シアノフェニル)-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド(MF-DH-446)に変換することで、MF-DH-446を得た。

【0878】

(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(6-(3-メチル-3-(メチルスルホニル)ブター-1-イン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(MF-DH-465)の合成:

【0879】

【化162】



スキーム 78

【0880】

工程1: Int-2の合成: 5-ブロモ-2-ヨードピリジンを用いたInt-1における一般のウルマンカップリング条件を使用して、Int-2を合成し、精製を行うことで、Int-2 (2.95 g)をオフホワイト固形物として得た。MS: m/z = 469.0 (M+H)。

【0881】

工程2: MF-DH-465の合成: 菌頭カップリングの一般手順を使用して、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(6-ヨードピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノンを、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(6-(3-メチル-3-(メチルスルホニル)ブター-1-イン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノンに変換することで、MF-DH-465を得た。

【0882】

工程3: 3-メチル-3-(メチルスルホニル)ブター-1-イン(Int-3)の合成: 3-クロロ-3-メチルブター-1-イン(5 g, 48.73 mmol, 1.0 eq)をDMF(25 mL)に溶かした攪拌溶液に、ナトリウムメタンサルホネート(6 g, 58.47 mmol, 1.2 eq)とCu(I)Cl(0.48 g, 4.87 mmol, 0.1 eq)を0 °Cで添加した。反応物を50 °Cで16時間攪拌した。後処理、次いでフラッシュカラム精製を行うことで、Int-3を得た。

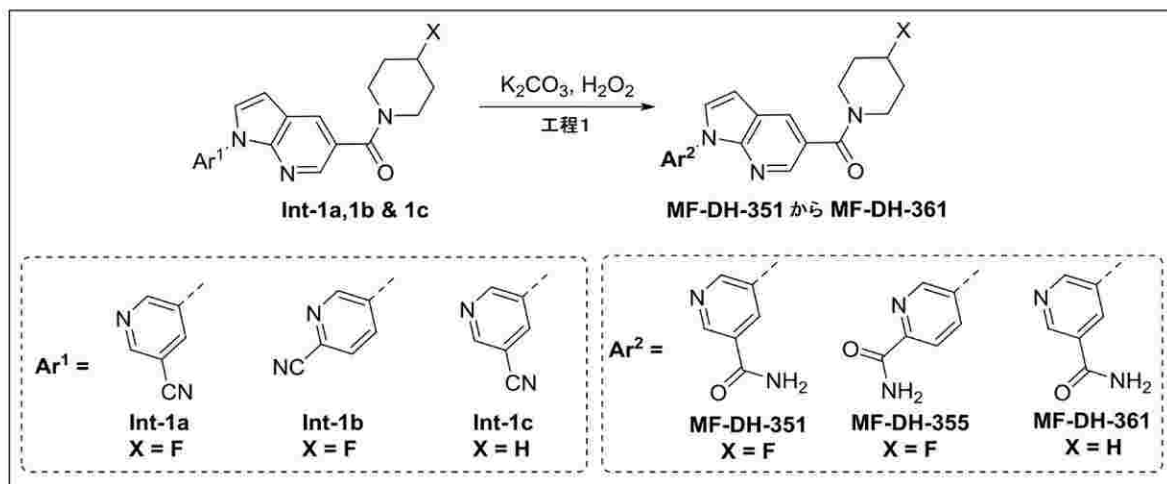
【0883】

アミド／アリールの変動を伴うピロロピリジン－５－カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリールの変動を伴うピロロピリジン－５－カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【０８８４】

【化１６３】



スキーム 79

【０８８５】

ピペリジン－１－イル（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）メタノン／（４－フルオロピペリジン－１－イル）（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）メタノンをウルマンカップリングの一般手順にかけることにより、Int-1a、Int-1b、およびInt-1cを調製することで、Int-1a（収率６４％、MS：m/z 350.1 [M+H]⁺）、Int-1b（収率５３％、MS：m/z 350.2 [M+H]⁺）、およびInt-1c（収率６３％、MS：m/z 332.2 [M+H]⁺）を得た。

【０８８６】

工程１：MF-DH-351、MF-DH-355、およびMF-DH-361の合成：ニトリルからアミドへの酸化の一般手順を使用して、Int-1を、４－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミド／３－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミド４－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－４－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミド／５－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ニコチンアミド／３－（５－（４－フルオロピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ベンズアミド／５－（５－（ピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－１－イル）ニコチンアミドに変換することで、MF-DH-343、345、351、355、およびMF-DH-361をオフホワイト固形物として得た。

【０８８７】

アミド／アリールの変動を伴うピロロピリジン－５－カルボキシアミドアナログの合成：

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリールの変動を伴うピロロピリジン－５－カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【０８８８】

10

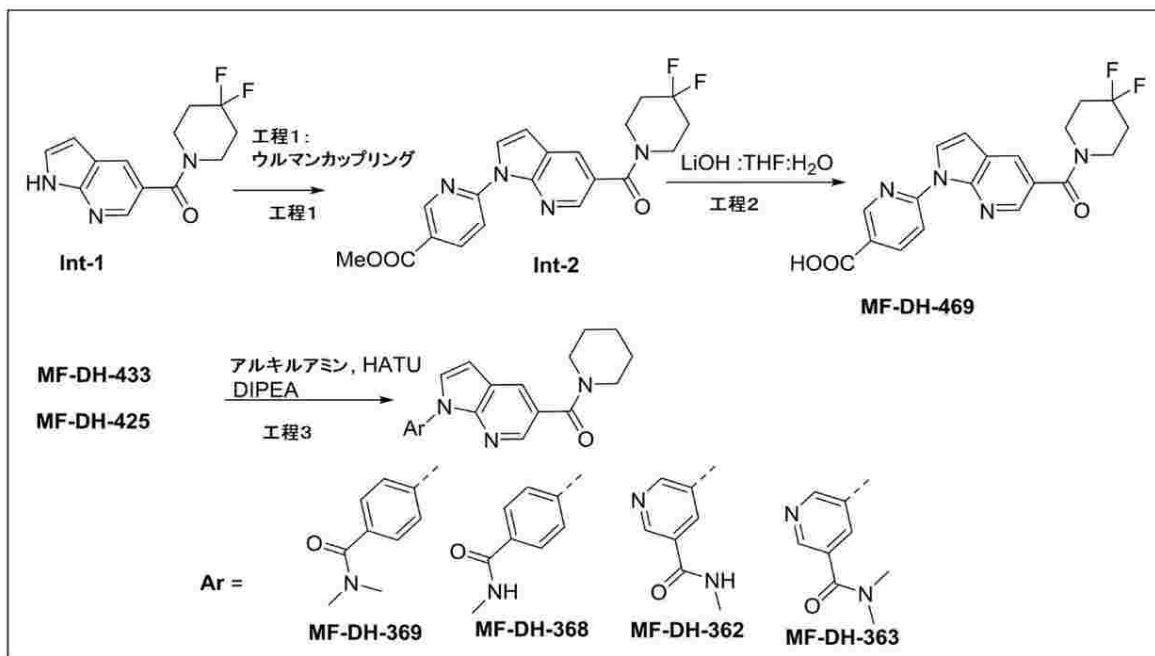
20

30

40

50

【化 1 6 4】



スキーム 80

【0889】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0890】

工程1: 適切なアリールブロミドを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、Int-1をInt-2に変換した（収率48.3%、MS: $m/z = 410.1$ [M+H]⁺）。

【0891】

工程2: Int-2を、LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順にかけることで、MF-DH-469を得た。

【0892】

工程3: MF-DH-362、MF-DH-363、MF-DH-368、およびMF-DH-369の合成: HATU酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、MF-DH-425（スキーム57に記載の合成）とMF-DH-433（スキーム54に記載の合成）を、最終化合物に変換することで、MF-DH-362、MF-DH-363、MF-DH-368、MF-DH-369をオフホワイト固形物として得た。

【0893】

アミド／アリールの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログの合成

以下、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤である、アミド／アリールの変動を伴うピロロピリジン-5-カルボキシアミドアナログを合成する例示的なスキームを提供する。

【0894】

10

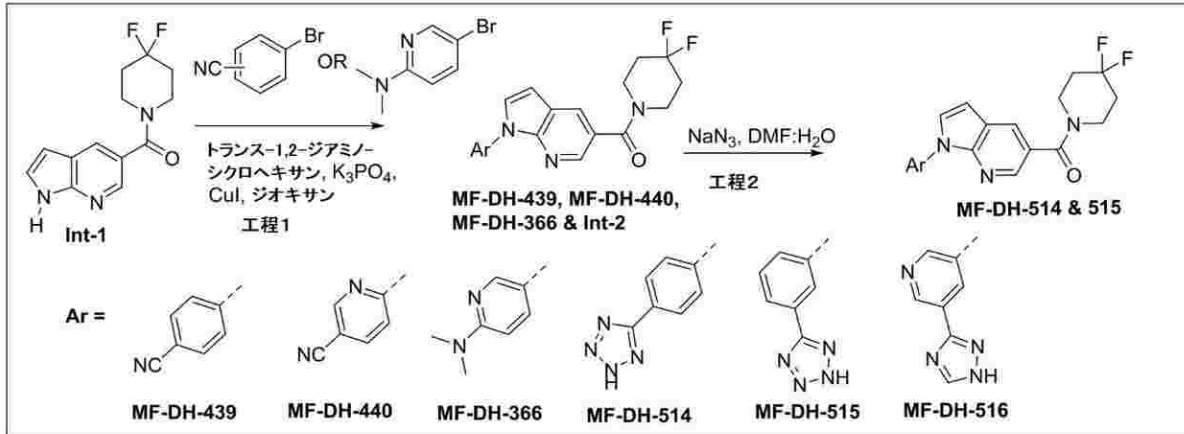
20

30

40

50

【化 1 6 5】



スキーム 81

【0 8 9 5】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0 8 9 6】

工程1：MF-DH-366、MF-DH-440、MF-DH-439、およびInt-2の合成：4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) メタノン (Int-1、1.6 g、6.0 mmol、1.0 eq) を、4-ブロモベンゾニトリル／6-ブロモニコチノニトリル／5-ブromo-N, N-ジメチル-ピリジン-2-アミン／3-ブロモベンゾニトリルを用いたウルマンカップリングの一般手順にかけることで、表題化合物 (MF-DH-439、MF-DH-440、MF-DH-366) と3-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリル (Int-2) をオフホワイト固形物として得た。

【0 8 9 7】

工程2：(1-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン／(1-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (MF-DH-514とMF-DH-515) の合成：ニトリルからテトラゾールの合成の一般手順を使用して、4-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリル／3-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ベンゾニトリル (Int-2) を、(1-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン／(1-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノンに変換することで、MF-DH-514とMF-DH-515をオフホワイト固形物として得た。

【0 8 9 8】

工程2：(1-(5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (MF-DH-516) の合成：ニトリルからトリアゾールの合成の一般手順を使用して、5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル) ニコチノニトリルを、(1-(5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メ

10

20

30

40

50

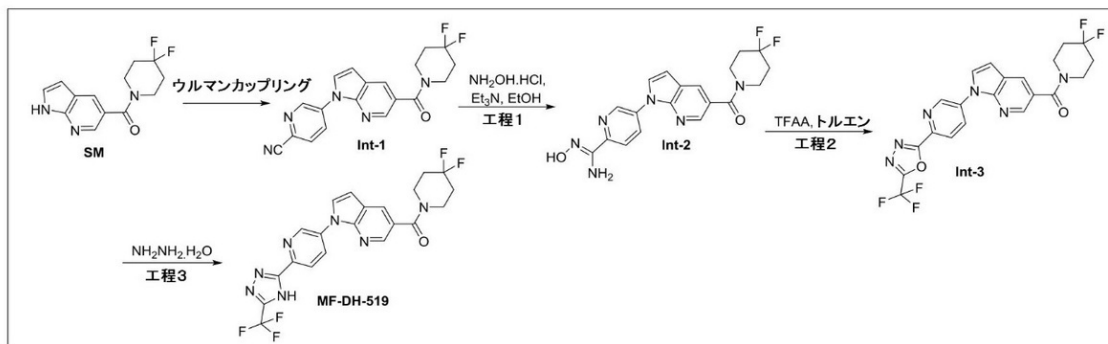
タノンに変換することで、MF-DH-516をオフホワイト固形物として得た。

【0899】

(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1-(6-(5-(トリフルオロメチル)-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-519) の合成:

【0900】

【化166】



スキーム 82

【0901】

適切なヘテロアリールブロミドを用いたウルマンカップリングの一般手順を使用して、SM (スキーム 45 に記載の合成) を Int-1 に変換した。

【0902】

工程 1: (Z)-5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシピコリンイミドアミド (Int-2) の合成: ニトリルから 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンの合成の一般手順において前述したように、5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル (Int-1) (200mg、0.54mmol、1.0eq.) を、(Z)-5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシピコリンイミドアミドに変換することで、150mg の (Z)-5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシピコリンイミドアミドすなわち Int-2 を得た。LCMS: 87.94%, MS: m/z = 401.2 [M+H]⁺。

【0903】

工程 2: (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-3) の合成: (Z)-5-(5-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)-N'-ヒドロキシピコリンイミドアミド (Int-2) (150mg、0.3mmol、1.0eq.) をトルエン (3mL) に溶かした攪拌溶液に、トリフルオロ無水酢酸 (0.1mL、0.75mmol、1eq.) を 0℃ で添加した。次いで、反応混合物を 16 時間加熱還流した。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を EtOAc で抽出処理を行った。組み合わせた有機抽出物を水 (10mL で 2 回) とブライン (10mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、150mg の (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (1-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-3) を得て、これを次の工程に直接使用した。MS: m

10

20

30

40

50

／ $z = 479.1$ [M+H]⁺。

【0904】

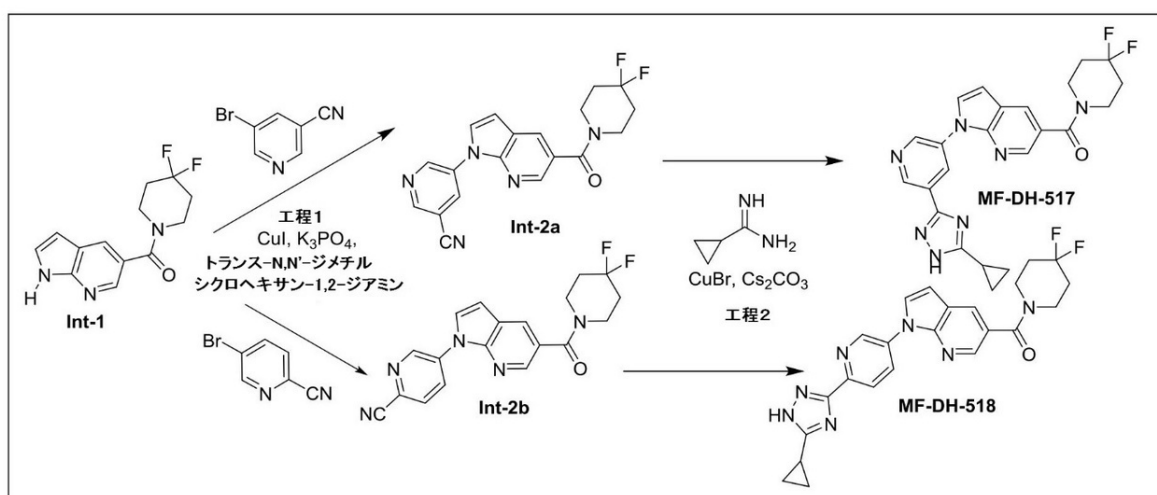
工程3：(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(6-(5-(トリフルオロメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(MF-DH-519)の合成：
(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-3)(150mg、0.31mmol、1.0eq.)をメタノール(2mL)に溶かした攪拌溶液に、ヒドラジン水和物(0.15mg、0.93mmol、3eq.)を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応を粗製LCMS/TLCによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAcで抽出処理を行った。組み合わせた有機抽出物を氷水(10mLで2回)とブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで粗製物を得た。50%EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製することで、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1-(6-(5-(トリフルオロメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノンすなわちMF-DH-519を茶色固形物(12mg、収率8%)として得た。LCMS：90.27%，MS：m/z = 479.1 [M+H]⁺。

【0905】

(1-(5-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン／(1-(6-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-517とMF-DH-518)の合成：

【0906】

【化167】



スキーム 83

【0907】

Int-1の合成は、スキーム45に記載する。

【0908】

工程1：5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチノニトリル／5-(5-(4,4-ジフル

オロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル(Int-2)の合成: 5-ブロモニコチノニトリル/5-ブロモピコリノニトリルを用いた先述のウルマン反応の一般手順を使用して、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-1)を、5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチノニトリル/5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル(Int-2)に変換することで、Int-2a(収率57%、LCMS:96.3%、MS:m/z=368.2[M+H]⁺)とInt-2b(収率51%、LCMS:92.4%、MS:m/z=368.2[M+H]⁺)をオフホワイト

10

【0909】

工程2: (1-(5-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン/(1-(6-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(MF-DH-517とMF-DH-518)の合成(ニトリルから5-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾールの合成の一般手順): 5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチノニトリル/5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピコリノニトリル(Int-2)(150mg、0.40mmol、1.0eq.)をDMSO(5mL)に溶かした溶液に、Cs₂CO₃(400mg、1.22mmol、3eq.)、CuBr(38mg、0.1eq)を添加した後、反応混合物を好気条件下、120℃で16時間加温した。反応を粗製LCMS/TLICによりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を室温に冷まし、氷水(10mL)でクエンチし、EtOAcで抽出処理を行った。有機抽出物を氷水(10mLで2回)とブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC精製により精製することで、MF-DH-517(8%)とMF-DH-518(12%)をオフホワイト固形物として得た。

20

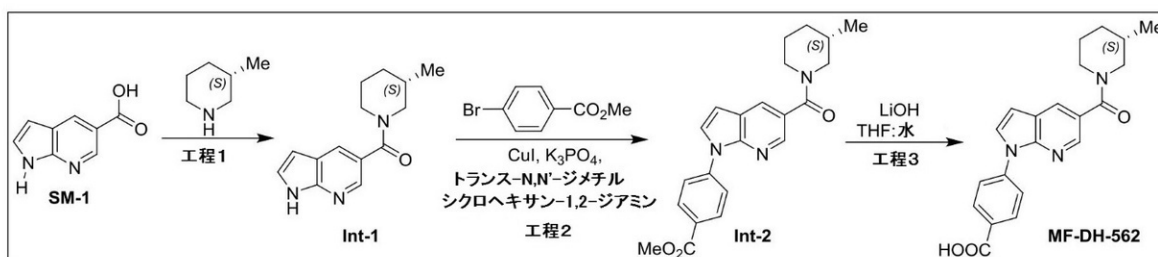
30

【0910】

(S)-4-(5-(3-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸(MF-DH-562)の合成:

【0911】

【化168】



40

スキーム 84

【0912】

工程1: (S)-(3-メチルピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-1)の合成: HATU(354mg、0.93mmol、1.5eq)、(S)-3-メチルピペリジンHCl(101mg、1.2m

50

mol、1.2 eq) を用いた酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(100mg、0.62mmol、1.0eq.)を、(S)-(3-メチルピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノンに変換することで、(S)-(3-メチルピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-1、100mg、66.23%)を茶色の液体として得た。MS:m/z=244.1[M+H]⁺。

【0913】

工程2:メチル(S)-4-(5-(3-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエートの合成:メチル4-ブロモベンゾエートを用いた先述のウルマン反応の一般手順を使用して、(S)-(3-メチルピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(Int-1)(100mg、0.41mmol、1.0eq.)を、メチル(S)-4-(5-(3-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエート(Int-2)に変換し、精製後、Int-2(95mg、収率61.29%)をオフホワイト固形物として得た。LCMS:99.07%,MS:m/z=378.2[M+H]⁺。

【0914】

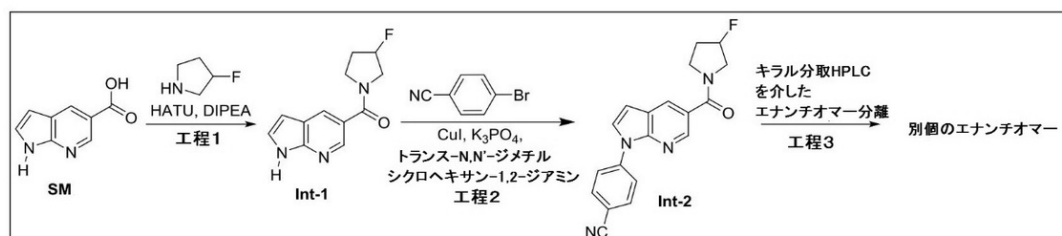
工程3:(S)-4-(5-(3-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸(MF-DH-562)の合成:LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル(S)-4-(5-(3-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエート(Int-2)を、(S)-4-(5-(3-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸に変換することで、(S)-4-(5-(3-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸(MF-DH-562、43mg、収率49.3%)をオフホワイト固形物として得た。LCMS:92.02%,MS:m/z=364.2[M+H]⁺。

【0915】

(S)-4-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリル/(R)-4-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリル(MF-DH-574とMF-DH-575)の合成:

【0916】

【化169】



スキーム 85

【0917】

工程1:(3-フルオロピロリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノンの合成:HATUと3-フルオロピロリジンHClを用いた酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(500mg、3.085mmol、1eq.)を、(3-フルオロピロリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタ

ノン (Int-1) に変換することで、Int-1 (500mg、71.5%) をオフホワイト固形物として得た。LCMS: 99.93%, MS: $m/z = 234.1 [M+H]^+$ 。

【0918】

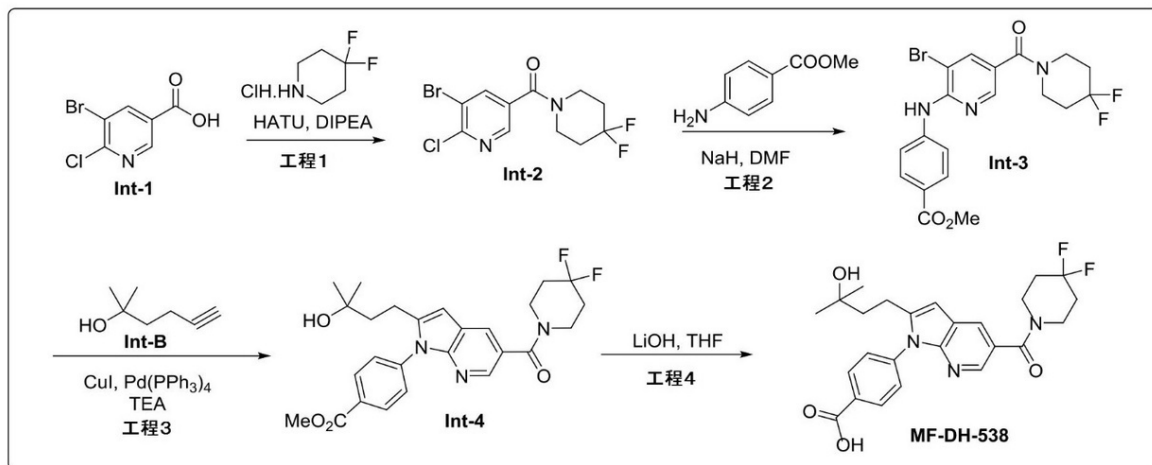
工程2と3: 4-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリル (MF-DH-574とMF-DH-575) の両エナンチオマーの合成: 4-ブロモベンゾニトリルを用いたウルマン反応の一般手順を使用して、(3-フルオロピロリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-1) (430mg、1.8mmol、1.0eq.) を、4-(5-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾニトリル (Int-2) に変換することで、ラセミ体 Int-2 (220mg、収率36.5%) をオフホワイト固形物として得た。ラセミ体生成物 (Int-2) をキラル分取HPLC精製により分離することで、別個のエナンチオマーとしてMF-DH-574とMF-DH-575の両方を得た。

【0919】

4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸 (MF-DH-538) の合成:

【0920】

【化170】



スキーム 86

【0921】

工程1: (5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (Int-2) の合成: HATUを用いたアミドカップリングの一般手順を使用して、5-ブロモ-6-クロロニコチン酸 (Int-1) (2.0g、8.54mmol、1.0eq.) を、(5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (Int-2) に変換することで、5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノンすなわち Int-2 (1.8g、収率60%) をオフホワイト固形物として得た。MS: $m/z = 338.2 [M+H]^+$, 339.0 $[M+2H]^+$ 。

【0922】

工程2: メチル4-((3-ブロモ-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾエート (Int-3) の合成: (5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (Int-2) (400mg、1.55mmol、1.0eq.) を、S_NA_r反応

#3の一般手順にかけることで、メチル4-((3-ブロモ-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾエート(Int-3)(200mg、収率37%)を得た。MS:m/z=454.1[M+H]⁺, 455.0[M+2H]⁺。

【0923】

工程3:メチル4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエート(Int-4)の合成:2-メチルヘキサ-5-イン-2-オール(Int-B、MF-DH-330の合成において前述)(148mg、1.32mmol、3.0eq)を用いた菌頭カップリングの一般手順を使用して、メチル4-((3-ブロモ-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾエート(Int-3)(200mg、0.44mmol、1.0eq.)を、メチル4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエートに変換することで、メチル4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエート(Int-4,70mg、収率35%)を粘着性の液体として得た。MS:m/z=486[M+H]⁺。

【0924】

工程4:4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸(MF-DH-538)の合成:LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ベンゾエート(Int-4)(70mg、0.14mmol、1.0eq.)を、4-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)安息香酸に変換することで、MF-DH-538(28.4mg、収率43.0%)を粘着性の液体として得た。MS:m/z=472.2[M+H]⁺。

【0925】

4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル/4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサ-1-イン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル(MF-DH-476とMF-DH-544)の合成:

【0926】

10

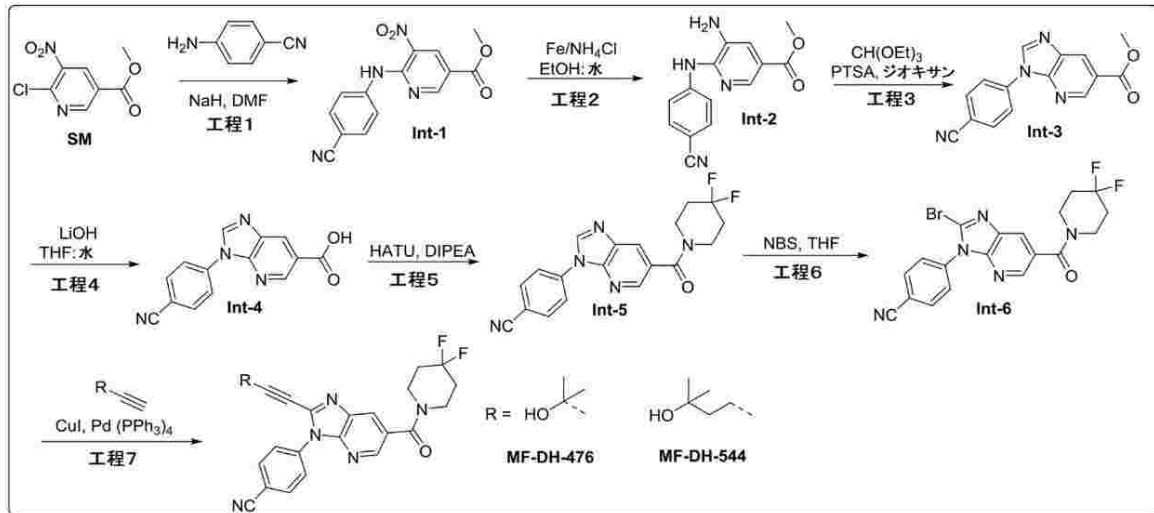
20

30

40

50

【化 1 7 1】



スキーム 87

【0 9 2 7】

工程 1：メチル 6-((4-シアノフェニル)アミノ)-5-ニトロニコチネート (Int-1) の合成：NaH と 4-アミノベンズニトリル (1.63 g、13.85 mmol、1.5 eq.) を用いた S_NAr #3 反応の一般手順を使用して、メチル 6-クロロ-5-ニトロニコチネート (SM) (2 g、9.23 mmol、1.0 eq.) を、メチル 6-((4-シアノフェニル)アミノ)-5-ニトロニコチネート (Int-1) に変換することで、メチル 6-((4-シアノフェニル)アミノ)-5-ニトロニコチネート (Int-1, 2.0 g、収率 72.4%) を得た。粗製物はさらに精製を行わず次の工程に使用した。MS: m/z = 299.1 [M+H]⁺。

【0 9 2 8】

工程 2：メチル 5-アミノ-6-((4-シアノフェニル)アミノ)ニコチネート (Int-2) の合成：Fe を用いたニトロ化合物の還元的一般手順を使用して、メチル 6-((4-シアノフェニル)アミノ)-5-ニトロニコチネート (Int-1) (2 g、6.71 mmol、1.0 eq.) を、5-アミノ-6-((4-シアノフェニル)アミノ)ニコチネート (Int-2) に変換することで、5-アミノ-6-((4-シアノフェニル)アミノ)ニコチネート (Int-2, 350 mg、2 工程後に収率 14%) を粘性の液体/半固形物として得た。MS: m/z = 269.2 [M+H]⁺。

【0 9 2 9】

工程 3：メチル 3-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート (Int-3) の合成：MF-PGDH-023 において記載した PTSA を用いたイミダゾール環化の一般手順を使用して、メチル 5-アミノ-6-((4-シアノフェニル)アミノ)ニコチネート (Int-2) (350 mg、1.5 mmol、1.0 eq.) を、メチル 3-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレートに変換することで、メチル 3-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート (Int-3, 300 mg、収率 84%) を薄茶色固形物として得た。MS: m/z = 279.1 [M+H]⁺。

【0 9 3 0】

工程 4：3-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸 (Int-4) の合成：LiOH を用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、3-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキシレート (Int-3) (250 mg、0.919 mmol、1.0 eq.) を、3-

(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸 (Int-4) に変換することで、4-シアノフェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸 (Int-4, 200mg、収率84%) をオフホワイト固形物として得た。MS: $m/z = 262.1 [M-H]^-$ 。

【0931】

工程5: 4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (Int-5) の合成: HATUを用いた一般の酸-アミンカップリング手順を使用して、4-シアノフェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸 (Int-4, 200mg、0.77mmol、1.0eq) を、4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (Int-5, 250mg、収率89.9%) をオフホワイト固形物として得た。MS: $m/z = 368.2 [M+H]^+$ 。

【0932】

工程6: 4-(2-ブromo-6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (Int-6) の合成: 4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (Int-5) (220mg、0.59mmol、1.0eq) をTHF (10v) に室温で溶かした攪拌溶液に、NBS (320mg、1.79mmol、3.0eq) を添加した後、3時間かけて60℃に加温した。反応の進行状況をTLCとLCMSによりモニタリングした。SMの消費後、反応物を水 (20mL) で希釈し、EtOAcで抽出処理を行った (30mLで2回)。組み合わせた抽出物をチオ硫酸ナトリウム溶液 (20mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物をコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製することで、4-(2-ブromo-6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (Int-6, 90mg、収率33%、MS: $m/z = 447.1 [M+H]^+$, 448.1 [M+2H]⁺) を茶色固形物として得た。

【0933】

工程7: 4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル / 4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサ-1-イン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (MF-DH-476とMF-DH-544) の合成: 2-メチルブタ-3-イン-2-オール / Int-B (MF-DH-330の合成において前述) を用いた菌頭カップリングの一般手順を使用して、4-(2-ブromo-6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル (Int-6, 0mg、0.18mmol、1.0eq) を、4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリル / 4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサ-1-イン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ベンゾニトリルに変換することで、MF-DH-476とMF-DH-544をオフホワイト固形物として得た。

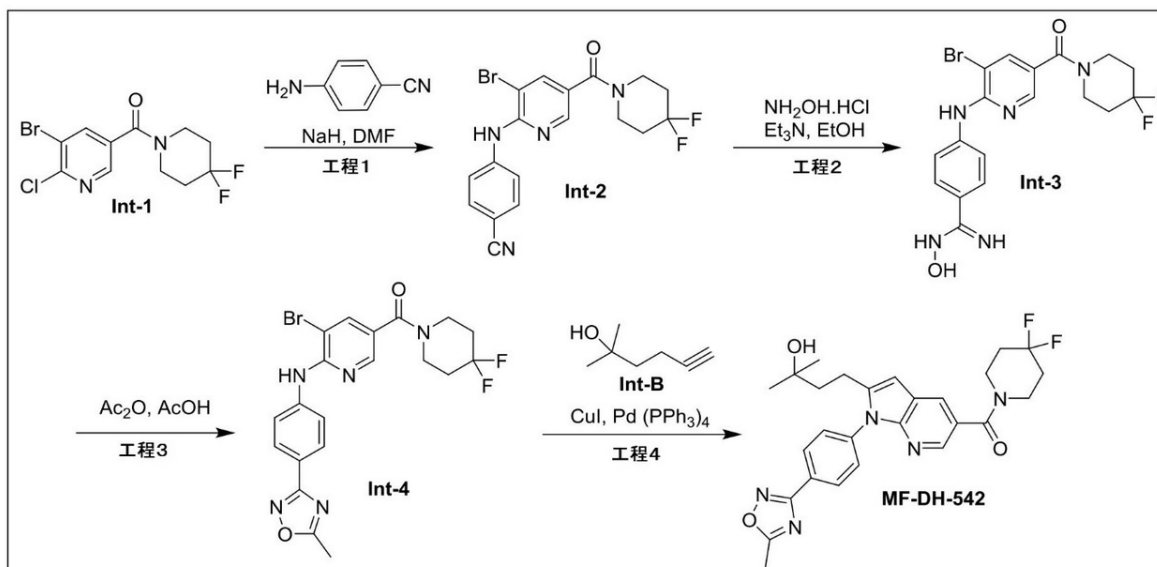
【0934】

(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)

－1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン(MF-DH-542)の合成:

【0935】

【化172】



スキーム 88

【0936】

工程1: 4-(3-ブromo-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(Int-2)の合成: 4-アミノベンゾニトリルを用いた先のS_NAr#3反応の一般手順を使用して、5-ブromo-6-クロロピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(Int-1)(1g、2.8mmol)を、4-(3-ブromo-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(Int-2)に変換することで、4-(3-ブromo-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(Int-2、510mg、収率43%、MS:m/z=422.2[M+H]⁺, 423.1[M+2H]⁺)をオフホワイト固形物として得た。

【0937】

工程2: 4-(3-ブromo-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド(hydroxybenzimidamide)(Int-3)の合成: ニトリルから1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オンの合成の一般手順に記載したように、4-(3-ブromo-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(Int-2、500mg、1.18mmol、1.0eq.)を、4-(3-ブromo-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミドに変換することで、Int-3(400mg、粗製)を得た。得られた粗製物Int-3を次の工程に直接使用した。MS:m/z=455.1[M+H]⁺, 456.2[M+2H]⁺。

【0938】

工程3: (5-ブromo-6-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン(Int-4)の合成: 4-(3-ブromo-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド(Int-3、400mg、0.88mmol、1eq.)を酢酸(20

mL) に溶かした攪拌溶液に、無水酢酸 (180 mg、1.76 mmol、1.0 eq.) を 0℃ で添加した。次いで、反応混合物を 16 時間かけて加熱還流した。反応を粗製 LCMS / TLC によりモニタリングし、出発材料の完全な消費後、反応混合物を EtOAc で抽出処理を行った。組み合わせた有機抽出物を水 (10 mL で 2 回) とブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗製物をコンビフラッシュにより精製することで、5-ブromo-6-((4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (Int-4、150 mg、収率 35.7%、MS: m/z = 478.0 [M+H]⁺, 479.1 [M+2H]⁺) を得た。

【0939】

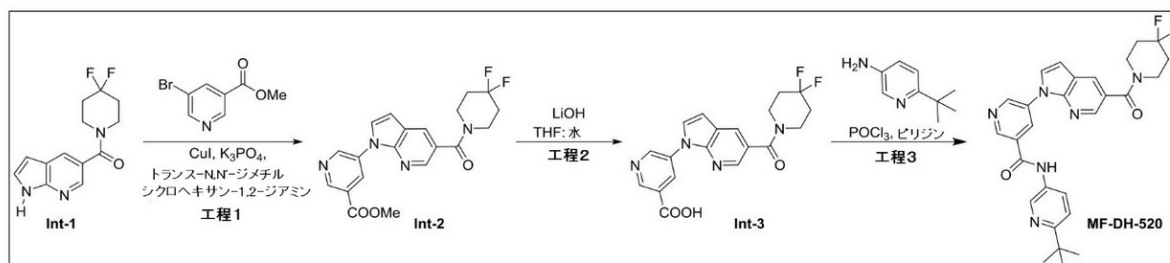
工程 4: (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-542) の合成: 2-メチルヘキサ-5-イン-2-オール (Int-B、MF-DH-330 の合成において前述) (92 mg、0.82 mmol、2.0 eq.) を用いた菌頭カップリングの一般手順を使用して、(5-ブromo-6-((4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (Int-4、130 mg、0.27 mmol、1.0 eq.) を、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (MF-DH-542、30 mg、収率 35%、LCMS: 96.8%, MS: m/z = 510.1 [M+H]⁺) を白色固形物として得た。

【0940】

N-(6-(tert-ブチル)ピリジン-3-イル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチンアミド (MF-DH-520) の合成:

【0941】

【化173】



スキーム 89

【0942】

Int-1 の合成は、スキーム 45 に記載する。

【0943】

工程 1: メチル 5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチネート (Int-2) の合成: メチル 5-ブromoニコチネートを用いた先述のウルマン反応の一般手順を使用して、(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノン (Int-1、500 mg、1.8 mmol、1.0 eq.) を、メチル 5-

(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチネート(Int-2)に変換することで、メチル5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチネート(Int-2、200mg、収率27.47%、MS:m/z=387.1[M+H]⁺)を白色固形物として得た。

【0944】

工程2:5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチン酸(Int-3)の合成:LiOHを用いたエステル加水分解の一般手順を使用して、メチル5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチネート(Int-2、200mg、0.58mmol、1.0eq)を、5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチン酸(Int-3、100mg、収率50.2%、MS:m/z=387.1[M+H]⁺)をオフホワイト固形物として得た。

【0945】

工程3:N-(6-(tert-ブチル)ピリジン-3-イル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチンアミド(MF-DH-520)の合成:POCl₃/ピリジンを用いた酸-アミンカップリングの一般手順を使用して、5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチン酸(Int-3、100mg、0.25mmol、1.0eq.)を、N-(6-(tert-ブチル)ピリジン-3-イル)-5-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ニコチンアミド(MF-DH-520、18mg、収率13.4%、LCMS:99.1%、MS:m/z=519.2[M+H]⁺)を得た。

【0946】

実施例2:hPGDH阻害剤をスクリーニングする生化学アッセイ

ヒドロキシプラスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害をスクリーニングする生化学アッセイを行い、本明細書に提供される合成された阻害剤を査定することができる。本明細書には、hPGDH阻害剤をスクリーニングするための例示的な生化学アッセイが提供される。

【0947】

白色384プレート中、反応緩衝液(50mM Tris-HCl、pH7.5、0.01%Tween20)中で作製した10nMの15-PGDH/HPGD(R&D System#5660-DH)、15μMプロスタグランジンE2(Sigma,Cat#P5640-10MG)、および0.25mMβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドナトリウム塩(Sigma,Cat#N0632-5G)からなる総反応体積20μlで、被験/ツール化合物に対し10点用量応答曲線で、in vitro生化学アッセイを行うことができる。簡潔に言うと、5μl(4x)の化合物溶液と5μl(最終濃度10nM)の酵素溶液を白色384ウェルプレートに添加し、37℃で10分間インキュベートする。5μl(4X)のプロスタグランジンE2と5μl(4X)のβ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドナトリウム塩をウェルに添加し、室温で10分間インキュベートする。蛍光はex/em=340nm/485nmと記録する。酵素活性の阻害の割合(%)を陽性対照(1%DMSO)に対して判定し、GraphPad prismソフトウェア(4パラメータの勾配変化方程式(four parameter-variable slope equation))を用いてIC50を算出した。例示的なデータを表4に示す。

10

20

30

40

50

【 0 9 4 8 】

【表 5 - 1】

表 4: hPGDH 阻害の効力

分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)	分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)
MF-DH-133	A	MF-PGDH-047	C
MF-DH-145	A	MF-PGDH-050	C
MF-DH-140	A	MF-PGDH-035	A
MF-DH-135	A	MF-PGDH-024	A
MF-DH-132	B	MF-PGDH-088	B
MF-DH-157	A	MF-PGDH-048	B
MF-DH-121	C	MF-PGDH-090	C
MF-DH-139	A	MF-PGDH-091	A
MF-DH-138	B	MF-PGDH-049	A
MF-DH-134	A	MF-PGDH-046	B
MF-DH-131	A	MF-PGDH-032	B
MF-DH-116	C	MF-PGDH-064	C
MF-DH-141	A	MF-PGDH-065	C
MF-DH-115	B	MF-PGDH-063	B
MF-DH-128	B	MF-PGDH-052	B
MF-DH-123	A	MF-PGDH-045	B
MF-PGDH-075	A	MF-PGDH-034	A
MF-PGDH-069	A	MF-PGDH-033	A
MF-PGDH-057	A	MF-PGDH-007	A
MF-DH-129	B	MF-PGDH-040	B
MF-DH-118	B	MF-PGDH-039	A
MF-PGDH-105	B	MF-PGDH-038	A
MF-PGDH-096	A	MF-PGDH-030	A
MF-PGDH-022	A	MF-PGDH-042	C
MF-PGDH-097	A	MF-PGDH-027	A
MF-PGDH-095	A	MF-PGDH-037	A
MF-PGDH-106	A	MF-PGDH-041	A
MF-PGDH-107	A	MF-PGDH-043	B
MF-PGDH-076	A	MF-PGDH-036	A
MF-PGDH-062	A	MF-PGDH-026	A
MF-PGDH-058	B	MF-PGDH-018	A
MF-PGDH-087	B	MF-PGDH-023	A
MF-PGDH-074	A	MF-PGDH-019	A
MF-PGDH-073	B	MF-PGDH-017	B
MF-PGDH-070	A	MF-PGDH-016	A
MF-PGDH-067	A	MF-PGDH-015	A
MF-PGDH-054	A	MF-PGDH-014	A
MF-PGDH-104	B	MF-PGDH-005	A
MF-PGDH-068	A	MF-PGDH-021	B
MF-PGDH-053	A	MF-PGDH-020	A
MF-PGDH-089	B	MF-PGDH-012	A
MF-PGDH-079	A	MF-PGDH-011	A
MF-PGDH-078	A	MF-PGDH-009	A

【 0 9 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)	分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)
MF-PGDH-077	A	MF-PGDH-008	A
MF-PGDH-071	A	MF-PGDH-006	A
MF-PGDH-061	A	MF-PGDH-004	A
MF-PGDH-098	C	MF-DH-146	A
MF-DH-158	A	MF-DH-160	B
MF-DH-178	B	MF-DH-130	B
MF-DH-180	B	MF-DH-124	A
MF-DH-169	A	MF-DH-150	A
MF-DH-166	A	MF-DH-397	A
MF-DH-384	A	MF-DH-367	A
MF-DH-365	A	MF-DH-389	A
MF-DH-374	A	MF-DH-370	A
MF-DH-369	A	MF-DH-368	A
MF-DH-347	A	MF-DH-348	A
MF-DH-345	A	MF-DH-344	A
MF-DH-343	A	MF-DH-342	A
MF-DH-329	A	MF-DH-327	C
MF-DH-319	A	MF-DH-340	A
MF-DH-328	B	MF-DH-326	C
MF-DH-317	A	MF-DH-310	A
MF-DH-309	A	MF-DH-304	A
MF-DH-303	B	MF-DH-337	A
MF-DH-336	A	MF-DH-325	C
MF-DH-324	B	MF-DH-323	A
MF-DH-322	A	MF-DH-320	A
MF-DH-318	A	MF-DH-306	A
MF-DH-302	A	MF-DH-321	A
MF-DH-312	C	MF-DH-307	A
MF-DH-308	A	MF-DH-305	A
MF-DH-301	A	MF-DH-300	A
MF-DH-299	A	MF-DH-298	A
MF-DH-311	C	MF-DH-297	A
MF-DH-296	A	MF-DH-295	A
MF-DH-294	A	MF-DH-285	A
MF-DH-274	A	MF-DH-275	A
MF-DH-273	A	MF-DH-250	A
MF-DH-251	A	MF-DH-239	A
MF-DH-191	A	MF-DH-147	A
MF-DH-149	C	MF-DH-148	C
MF-DH-394	A	MF-DH-375	B
MF-DH-371	A	MF-DH-366	A
MF-DH-462	C	MF-DH-449	C
MF-DH-448	A	MF-DH-445	A
MF-DH-439	A	MF-DH-417	A
MF-DH-406	A	MF-DH-438	A

【 0 9 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)	分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)
MF-DH-437	A	MF-DH-434	A
MF-DH-433	A	MF-DH-422	A
MF-DH-419	A	MF-DH-412	A
MF-DH-411	A	MF-DH-402	A
MF-DH-270	A	MF-DH-425	A
MF-DH-424	A	MF-DH-418	A
MF-DH-416	A	MF-DH-413	A
MF-DH-405	A	MF-DH-376	B
MF-DH-364	A	MF-DH-409	A
MF-DH-407	A	MF-DH-403	A
MF-DH-396	A	MF-DH-393	A
MF-DH-355	A	MF-DH-339	A
MF-DH-330	A	MF-DH-288	C
MF-DH-404	A	MF-DH-392	A
MF-DH-378	A	MF-DH-362	A
MF-DH-359	A	MF-DH-358	A
MF-DH-357	A	MF-DH-351	A
MF-DH-400	A	MF-DH-399	A
MF-DH-395	A	MF-DH-394	A
MF-DH-390	A	MF-DH-375	B
MF-DH-371	A	MF-DH-366	A
MF-DH-363	A	MF-DH-361	A
MF-DH-341	B	MF-DH-386	A
MF-DH-290	A	MF-DH-289	A
MF-DH-388	A	MF-DH-387	A
MF-DH-385	B	MF-DH-527	A
MF-PGDH-020	A	MF-DH-393	A
MF-PGDH-077	A	MF-DH-396	A
MF-PGDH-078	A	MF-DH-403	A
MF-PGDH-079	A	MF-DH-407	A
MF-DH-544	B	MF-DH-409	A
MF-DH-124	A	MF-DH-364	A
MF-DH-130	B	MF-DH-376	B
MF-DH-166	A	MF-DH-405	A
MF-DH-169	A	MF-DH-413	A
MF-DH-180	B	MF-DH-418	A
MF-DH-178	B	MF-DH-402	A
MF-DH-176	B	MF-DH-411	A
MF-DH-117	C	MF-DH-412	A
MF-DH-175	A	MF-DH-419	A
MF-DH-184	B	MF-DH-422	A
MF-DH-186	B	MF-DH-433	A
MF-DH-187	A	MF-DH-434	A
MF-DH-189	A	MF-DH-437	A
MF-DH-193	A	MF-DH-438	A

【 0 9 5 1】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)		分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)
MF-DH-195	B		MF-DH-406	A
MF-DH-199	B		MF-DH-417	B
MF-DH-200	C		MF-DH-439	A
MF-DH-204	B		MF-DH-448	A
MF-DH-205	A		MF-DH-449	C
MF-DH-181	B		MF-DH-462	C
MF-DH-185	C		MF-DH-421	A
MF-DH-190	A		MF-DH-426	A
MF-DH-206	A		MF-DH-427	B
MF-DH-201	C		MF-DH-429	A
MF-DH-237	A		MF-DH-450	A
MF-DH-218	B		MF-DH-451	A
MF-DH-219	A		MF-DH-463	C
MF-DH-224	B		MF-DH-431	A
MF-DH-236	B		MF-DH-432	A
MF-DH-238	B		MF-DH-440	B
MF-DH-214	B		MF-DH-441	A
MF-DH-215	A		MF-DH-453	A
MF-DH-216	B		MF-DH-454	A
MF-DH-217	A		MF-DH-458	A
MF-DH-225	A		MF-DH-467	B
MF-DH-242	A		MF-DH-430	A
MF-DH-243	A		MF-DH-442	A
MF-DH-222	B		MF-DH-443	A
MF-DH-223	A		MF-DH-452	A
MF-DH-228	B		MF-DH-457	A
MF-DH-267	B		MF-DH-459	A
MF-DH-268	B		MF-DH-468	A
MF-DH-226	B		MF-DH-469	A
MF-DH-227	B		MF-DH-420	A
MF-DH-229	B		MF-DH-455	A
MF-DH-246	B		MF-DH-456	A
MF-DH-247	B		MF-DH-464	A
MF-DH-249	A		MF-DH-465	B
MF-DH-245	A		MF-DH-471	A
MF-DH-272	B		MF-DH-472	A
MF-DH-271	B		MF-DH-477	A
MF-DH-287	A		MF-DH-428	A
MF-DH-284	C		MF-DH-460	A
MF-DH-292	A		MF-DH-470	A
MF-DH-337	A		MF-DH-480	A
MF-DH-340	A		MF-DH-482	A
MF-DH-346	A		MF-DH-485	A
MF-DH-380	A		MF-DH-478	A
MF-DH-385	B		MF-DH-479	A

【 0 9 5 2】

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)		分子の名称	hPGDH: 平均 IC ₅₀ (μM)
MF-DH-387	A		MF-DH-481	A
MF-DH-388	A		MF-DH-484	A
MF-DH-389	A		MF-DH-486	A
MF-DH-289	A		MF-DH-489	B
MF-DH-290	A		MF-DH-496	A
MF-DH-365	A		MF-DH-498	A
MF-DH-382	A		MF-DH-499	A
MF-DH-383	A		MF-DH-500	A
MF-DH-397	A		MF-DH-501	A
MF-DH-361	A		MF-DH-487	A
MF-DH-363	A		MF-DH-491	A
MF-DH-366	A		MF-DH-507	A
MF-DH-395	A		MF-DH-508	A
MF-DH-399	A		MF-DH-509	A
MF-DH-400	A		MF-DH-515	A
MF-DH-351	A		MF-DH-444	A
MF-DH-362	A		MF-DH-495	A
MF-DH-392	A		MF-DH-514	A
MF-DH-404	A		MF-DH-521	A
MF-DH-288	B		MF-DH-446	B
MF-DH-330	A		MF-DH-497	A
MF-DH-355	A		MF-DH-502	A
MF-DH-424	A		MF-DH-516	A
MF-DH-425	A		MF-DH-575	A
MF-DH-574	A		MF-DH-562	A
MF-DH-476	B		MF-DH-542	A
MF-DH-519	A		MF-DH-518	A
MF-DH-538	A		MF-DH-520	A
MF-DH-517	A			

A < 0.1 μM; 0.1 μM ≤ B < 1 μM; 1 μM ≤ C

【 0 9 5 3 】

実施例 3：肝ミクロソーム安定性のアッセイ

ミクロソーム混合物（ミクロソームおよび K p h o s 緩衝液）を、1.428 mg / mL の濃度で、2 mL 管の中で調製した。このミクロソーム混合物に、1.6 μL（1 mM）の被験化合物と陽性対照をスパイクし、この混合物から 70 μL を 96 ウェルプレートに移し、37℃で5分間、事前にインキュベートした。事前のインキュベーション後、内部標準を含有する 100 μL の氷冷アセトニトリルを用いて0分時点の反応を止め、μL の N A D P H（K p h o s 緩衝液中 3.33 mM）を添加した。30 μL の N A D P H（K p h o s 緩衝液中で 3.33 mM）を添加することで45分時点の反応を開始し、37℃で15分と45分のインキュベーションを行った。N A D P H および緩衝液対照（N A D P H なし）を伴わない0分、15分、および45分での反応もインキュベートし、インキュベーション緩衝液における非 N A D P H 代謝または化学不安定性を除外した。インキュベーション反応は、内部標準を含有する 100 μL の氷冷アセトニトリルで止めた。プレートを 4000 RPM で15分間遠心分離し、アリコート 100 μL を L C - M S / M S による解析用に提出した（ヒト肝ミクロソーム（H L M）とラット肝ミクロソーム（R

LM) 中のベラパミルを陽性対照として使用した。マウス肝ミクロソーム (MLM) 中のイミプラミンを陽性対照として使用した)。LC-MS/MS用いてMRMモード (複数反応のモニタリング) で試料中の親化合物の消失をモニタリングした。分析物と内部標準とのピーク面積比を使用して、NADPHの存在下で45分の終わりに残る%を算出した。

【0954】

例示的なデータを表5に示す。

【0955】

【表6-1】

表5: 肝ミクロソームの安定性

分子の名称	HLM + NADPH (45 分で残 る%)	MLM + NADPH (45 分で残 る%)	RLM + NADPH (45 分で残 る%)	溶解度: pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
MF-PGDH-020	87	30	23	150
MF-PGDH-077	97		84	160
MF-PGDH-078	96		89	140
MF-PGDH-079	100		87	140
MF-DH-124	48		34	
MF-DH-130	68		74	
MF-DH-166	47		33	
MF-DH-169	71		69	
MF-DH-175	117		45	
MF-DH-187			17	
MF-DH-189			23	
MF-DH-193			0	
MF-DH-205			78	
MF-DH-190			29	
MF-DH-206			9	
MF-DH-201			48	
MF-DH-237			0	
MF-DH-218			34	
MF-DH-219			26	
MF-DH-224			38	
MF-DH-214			60	
MF-DH-215			45	
MF-DH-216			64	
MF-DH-217			34	
MF-DH-225			40	
MF-DH-242			51	
MF-DH-243			34	
MF-DH-223			74	
MF-DH-228			69	
MF-DH-267			67	
MF-DH-268			60	
MF-DH-227			48	
MF-DH-229			39	
MF-DH-246			46	
MF-DH-247			22	
MF-DH-249			29	
MF-DH-245			16	

【0956】

【表 6 - 2】

分子の名称	HLM + NADPH (45 分で残 る%)	MLM + NADPH (45 分で残 る%)	RLM + NADPH (45 分で残 る%)	溶解度: pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
MF-DH-287			44	
MF-DH-292			27	69
MF-DH-337			1	< 5.0
MF-DH-380		89		75
MF-DH-387		72		
MF-DH-365		41		
MF-DH-382		26		
MF-DH-383		12		
MF-DH-395		8		80
MF-DH-399		6		
MF-DH-400		0		
MF-DH-404		101		< 5.0
MF-DH-396		4		
MF-DH-403		45		
MF-DH-407		51		
MF-DH-409		78		
MF-DH-405		86		
MF-DH-413		94		
MF-DH-411		87		
MF-DH-412		97		
MF-DH-422		87		
MF-DH-434		94		
MF-DH-437		25		
MF-DH-438		63		
MF-DH-406		66		
MF-DH-448		79		
MF-DH-429		97		
MF-DH-453		116		> 100
MF-DH-454		92		> 100
MF-DH-458		68		62
MF-DH-467		90		
MF-DH-452		90		
MF-DH-457		87		
MF-DH-459		31		
MF-DH-455		86		
MF-DH-464		100		
MF-DH-471		99		
MF-DH-472		83		
MF-DH-428		97		

【 0 9 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

分子の名称	HLM + NADPH (45 分で残 る%)	MLM + NADPH (45 分で残 る%)	RLM + NADPH (45 分で残 る%)	溶解度: pH 7.4 での 溶解度 (μ M)
MF-DH-470		74		
MF-DH-482		103		
MF-DH-485		80		
MF-DH-481		81		
MF-DH-498		0		
MF-DH-499		15		
MF-DH-500		60		
MF-DH-507		97		
MF-DH-508		37		
MF-DH-515		103		
MF-DH-514		110		
MF-DH-521		84		
MF-DH-516		88		
MF-DH-424		96		156
MF-DH-542		68		
MF-DH-519		89		
MF-DH-518		92		
MF-DH-538		91		
MF-DH-520		38		
MF-DH-517		47		

HLM = ヒト肝ミクロソーム; MLM = マウス肝ミクロソーム;

RLM = ラット肝ミクロソーム

【0958】

実施例 4 : A549 細胞ベースのアッセイ

1 ウェルにつき 30,000 個の A549 細胞を、組織培養表面処理を施した平底の 96 ウェルプレートに蒔き、24 時間、37℃、5% CO₂ インキュベータの中でインキュベートした。インキュベーションの 24 時間後、完全培地を 100 μ L の低血清 (F12K + 1% FBS) 培地と交換し、プレートを 24 時間、37℃、5% CO₂ インキュベータの中でインキュベートした。インキュベーションの 24 時間後、低血清培地を 80 μ L の完全培地 (F12K + 10% FBS) と交換し、10 μ L (10 倍濃度) の化合物を添加し、37℃で 30 分間インキュベートした後、10 μ L (10 倍濃度) の IL-1 β (最終濃度 0.25 ng/mL) を一晩かけて、37℃、5% CO₂ インキュベータの中で刺激した。インキュベーションの 24 時間後、上清を集め、Cisbio HTRF キット (Catalog # 62P2APEH) を用いて PGE₂ 値を検出した。簡潔に言うと、5 μ L の試料 (100 倍希釈) を各試料ウェルに分注した。5 μ L の各プロスタグランジン E₂ 標準 (Std 0 ~ Std 7) を各標準ウェルに分注した。2.5 μ L のプロスタグランジン E₂-d2 希釈標準溶液を、陰性対照を除くすべてのウェルに添加し、2.5 μ L の抗プロスタグランジン E₂-Eu3+ クリプテート希釈標準溶液をすべてのウェルに添加した。プレートを密封し、室温で 5 時間インキュベートした。インキュベーション

の5時間後、プレートシーラ (plate sealer) を外し、HTRF (登録商標) 互換性リーダーでプレート読み取った。キットの指示に従い、デルタFとPGE₂値を算出した。倍率変化の%を、DMSO対照ウェルに対して算出した。

【0959】

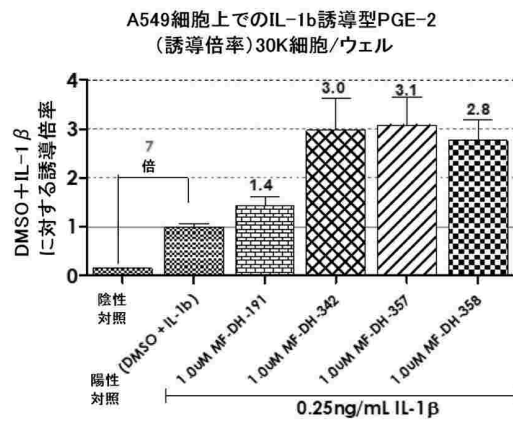
細胞ベースのアッセイは、上述のように正規化したときに処置細胞がビヒクル処置細胞に対して1.5倍超のPGE₂値を有していたときに陽性反応と認められた。1 μMで処置したときに陽性対照と比較してPGE₂の誘導が1.5倍超であった選択化合物として、MF-DH-455、MF-DH-343、MF-DH-458、MF-DH-519、MF-DH-459、MF-DH-319、MF-DH-516、MF-DH-296、MF-DH-456、MF-DH-520、MF-PGDH-068、MF-DH-357、MF-DH-485、MF-DH-380、MF-PGDH-070、MF-DH-368、MF-DH-135、MF-DH-472、MF-DH-469、MF-DH-393、MF-DH-419、MF-DH-301、MF-DH-517、MF-PGDH-062、MF-DH-518、MF-DH-358、MF-DH-300、MF-DH-387、MF-DH-522、MF-DH-342、MF-DH-384、MF-DH-275、MF-DH-473、MF-PGDH-071、MF-DH-404、MF-DH-482、MF-PGDH-004、MF-DH-470、MF-DH-295、MF-DH-369、MF-DH-413、MF-DH-424、MF-DH-307、MF-PGDH-008、MF-DH-406、MF-DH-403、MF-DH-418、MF-DH-297、MF-PGDH-076、MF-DH-239、MF-PGDH-006、MF-DH-471、MF-DH-298、MF-DH-521、MF-DH-345、MF-PGDH-035、MF-DH-336、MF-DH-400、MF-DH-361、MF-DH-514、MF-DH-394、MF-DH-299、MF-DH-242、MF-DH-407、MF-DH-396、MF-DH-481、MF-DH-434、MF-DH-359、MF-DH-243、MF-DH-542、MF-DH-430、MF-DH-444、MF-DH-448、MF-DH-422、MF-DH-367、MF-DH-409、MF-DH-157、MF-DH-370、MF-DH-451、MF-DH-405、MF-DH-495、MF-DH-478、およびMF-DH-355が挙げられる。

【0960】

例として、MF-DH-191、MF-DH-342、MF-DH-357、およびMF-DH-358のデータを、図1に示す。MF-DH-342、MF-DH-357、およびMF-DH-358は、本アッセイにおいて活性を呈した。

【図面】

【図 1】



・陰性対照(化合物なし、IL-1 β なし):未処置細胞のPGE2の基礎値

・陽性対照(DMSO+IL-1 β 、化合物なし):IL-1 β 刺激後の細胞のPGE2の値

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/06 (2006.01)	A 6 1 P	21/06	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	1 0 1
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/029,184

(32)優先日 令和2年5月22日(2020.5.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/092,116

(32)優先日 令和2年10月15日(2020.10.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/110,803

(32)優先日 令和2年11月6日(2020.11.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/133,965

(32)優先日 令和3年1月5日(2021.1.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ブース, ロバート

アメリカ合衆国 9 4 0 2 2 カリフォルニア州 ロス・アルトス・ヒルズ シェイディー・オーク
ス・コート 2 6 7 0 0

(72)発明者 グリーン, マイケル ジェイ.

アメリカ合衆国 9 4 0 1 9 カリフォルニア州 ハーフムーンベイ バルボア・ブルバード 4 0 0

審査官 増永 淳司

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 8 / 1 4 5 0 8 0 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 3 / 0 8 2 8 6 8 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 0 / 0 3 6 3 1 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 3 3 0 9 3 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 4 9 0 1 4 (WO, A 1)

DUVEAU, Damian Y. et al., Structure-activity relationship studies and biological characteriz
ation of human NAD⁺-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors, Bioo
rganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014年, vol.24, no.2, pp.630-635

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
A 6 1 K 3 1 / 4 5 1
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 4
A 6 1 P 9 / 1 4
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 5 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 2
A 6 1 P 1 7 / 1 4
A 6 1 P 2 1 / 0 0
A 6 1 P 2 1 / 0 6
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 6
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)