

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 12 月 19 日(19.12.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/187466 A1

(51) 国際特許分類:

<i>C07D 249/06</i> (2006.01)	<i>A61P 25/18</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)	<i>A61P 25/20</i> (2006.01)
<i>A61K 31/506</i> (2006.01)	<i>A61P 25/22</i> (2006.01)
<i>A61P 1/00</i> (2006.01)	<i>A61P 25/24</i> (2006.01)
<i>A61P 5/00</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>A61P 9/12</i> (2006.01)	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>A61P 37/02</i> (2006.01)
<i>A61P 25/04</i> (2006.01)	<i>C07D 401/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/06</i> (2006.01)	<i>C07D 403/12</i> (2006.01)
<i>A61P 25/08</i> (2006.01)	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
<i>A61P 25/14</i> (2006.01)	<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/16</i> (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/066314

(22) 国際出願日: 2013 年 6 月 13 日(13.06.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2012-135278 2012 年 6 月 15 日(15.06.2012) JP
特願 2012-246834 2012 年 11 月 9 日(09.11.2012) JP

(71) 出願人: 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

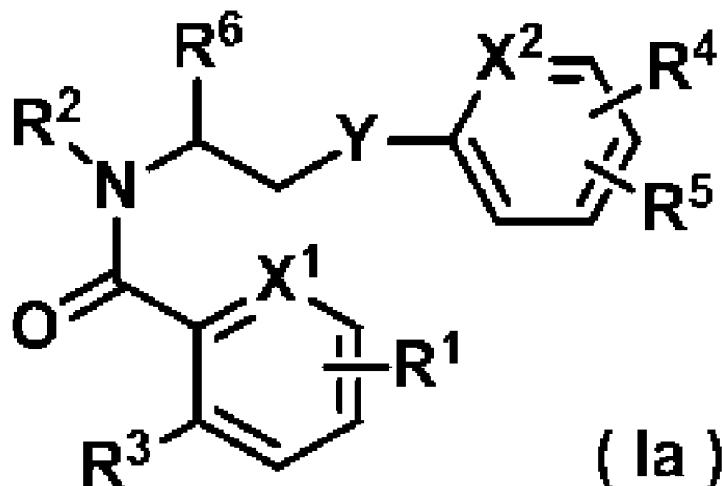
(72) 発明者: 荒木 裕子 (ARAKI Yuko); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 野沢 大 (NOZAWA Dai); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 亮 (SUZUKI Ryo); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 太田 裕之 (OHTA Hiroshi); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 二村 彩 (FUTAMURA Aya); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 阿部 正人 (ABE Masahito); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 天田 英明 (AMADA Hideaki); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小西 一豪 (KONISHI Kazuhide); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 尾形 有也 (OGATA Yuya); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所 (ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東京都品川区東品川 2 丁目 2 番 2 4 号 天王洲セントラルタワー Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: BRANCHED CHAIN ALKYL HETEROAROMATIC RING DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 分岐鎖アルキルヘテロ芳香環誘導体



(57) Abstract: A branched chain alkyl heteroaromatic ring derivative represented by formula (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is useful for treatment or prophylaxis of diseases such as sleep disorder, depression, anxiety disorder, panic disorder, schizophrenia, drug dependence, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, eating disorder, cephalalgia, hemi-crania, pain, digestive diseases, epilepsy, inflammation, immune-related diseases, endocrine-related diseases and hypertension, on the basis of an orexin (OX) receptor antagonist activity.

(57) 要約: 式 (I a) で示される分岐鎖アルキルヘテロ芳香環誘導体、又はその医薬上許容される塩は、オレキシン (OX) 受容体拮抗作用に基づいた、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防に有用である。



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：分岐鎖アルキルヘテロ芳香環誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、オレキシン（OX）受容体拮抗作用を有する化合物及びその医薬上許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防薬に関する。

背景技術

[0002] オレキシンは、視床下部外側野に特異的に発現するプレプロオレキシンからスプライシングされる神経ペプチドである。これまでに、33個のアミノ酸からなるOX-Aおよび28個のアミノ酸からなるOX-Bが同定されており、これらはいずれも睡眠・覚醒パターンの調節や摂食の調節に深く関与している。

[0003] OX-AおよびOX-Bは、いずれもOX受容体に作用する。OX受容体は、これまでにOX1およびOX2受容体の2つのサブタイプがクローニングされており、いずれも主として脳内に発現する7回膜貫通Gタンパク質共役型受容体であることが知られている。OX1受容体は、Gタンパク質サブクラスのうちGqと特異的に共役しており、一方でOX2受容体はGqおよびGi/oに共役している（非特許文献1及び非特許文献2参照）。

OX受容体のサブタイプによって組織分布は異なっており、OX1受容体はノルアドレナリン作動性神経の起始核である青斑核、OX2受容体はヒスタミン神経の起始核である結節乳頭核に高密度に発現している（非特許文献3、非特許文献4及び非特許文献5参照）。セロトニン神経の起始核である縫線核や、ドパミン神経の起始核である腹側被蓋野にはOX1受容体とOX2受容体両方の発現がみられる（非特許文献3参照）。オレキシン神経は脳

幹と視床下部のモノアミン神経系に投射し、それらの神経に対して興奮性の影響を与えており、さらにREM睡眠の制御に関わる脳幹のアセチルコリン神経にもOX2受容体の発現がみられ、これらの神経核の活性にも影響を及ぼしている（非特許文献3及び非特許文献4参照）。

[0004] 近年、OX1およびOX2受容体と睡眠・覚醒調節との関連が注目されており、OX受容体拮抗作用を有する化合物の有用性が研究されている。OX-Aをラットの脳室内に投与すると、自発運動量の亢進（非特許文献6及び非特許文献7参照）、常同行動の亢進（非特許文献7参照）、覚醒時間の延長（非特許文献6参照）などが認められる。OX-Aの投与によるREM睡眠時間の短縮作用は、OX受容体拮抗物質の前処置により完全に拮抗される（非特許文献8参照）。さらに、経口投与が可能なOX1およびOX2受容体を同程度に拮抗する物質の投与により、運動量の減少、入眠潜時の短縮、non-REM睡眠量およびREM睡眠の増加が報告されている（非特許文献9および非特許文献10参照）。

OX受容体拮抗作用化合物として、特許文献1にはピラゾール誘導体が開示されているが、本願記載のピラゾール一分岐鎖アルキルアミド骨格を有する化合物についての開示はない。また、OX受容体拮抗作用化合物としては、例えば総説として非特許文献11に記載の種々の構造を有する化合物が知られているが、本願記載のヘテロ芳香環一分岐鎖アルキルアミド骨格を有する化合物についての開示はない。一方、特許文献2にはピラゾールエチルアミド骨格を有する化合物が、また、特許文献3にはヘテロ芳香環一分岐鎖アルキルアミド骨格を有する化合物が開示されているが、特許文献2及び特許文献3にはOX受容体拮抗作用に関する開示や本願記載のヘテロ芳香環一分岐鎖アルキルアミド骨格を有する化合物の開示はない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：WO2003/002559号公報

特許文献2：WO2008/062878号公報

特許文献3 : WO 2 0 1 1 / 0 5 1 5 4 0 号公報

[0006] 非特許文献1 : Zhu Y et al., J. Pharmacol. Sci., 92, 259-266, 2003.

非特許文献2 : Zeitzer JM et al., Trends Pharmacol. Sci., 27, 368-374, 2006.

非特許文献3 : Marcus JN et al., J. Comp. Neurol., 435, 6-25, 2001.

非特許文献4 : Trivedi JP et al., FEBS Lett., 438, 71-75, 1998.

非特許文献5 : Yamanaka A et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 290, 1237-1245, 2002.

非特許文献6 : Hagan JJ et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 10911-10916, 1999.

非特許文献7 : Nakamura T et al., Brain Res., 873, 181-187, 2000.

非特許文献8 : Smith MI et al., Neurosci. Lett., 341, 256-258, 2003.

非特許文献9 : Brisbare-Roch C et al., Nat. Med., 13, 150-155, 2007.

非特許文献10 : Cox CD et al., J. Med. Chem., 53, 5320-5332, 2010.

非特許文献11 : John G et al., ChemMedChem., 5, 1197-1214, 2010.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、OX受容体拮抗作用を有する新規化合物を見出し、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の疾患の治療又は予防薬を提供することにある。さらに詳しくは、優れたOX受容体拮抗作用と共に優れた薬物動態及び安全性を示す新規化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らはオレキシン受容体に対し拮抗作用を有する新規な骨格の化合物につき鋭意検討した結果、下記に示す式で表されるある種の分岐鎖アルキルヘテロ芳香環誘導体に優れたOX受容体拮抗作用があることを見出し、本

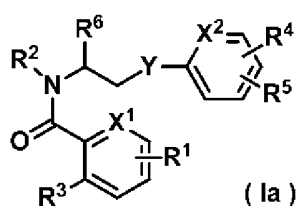
発明を完成した。

以下、本発明を詳細に説明する。本発明の態様（以下、「本発明化合物」という）は以下に示すものである。

(1)

式 (I a)

[化1]



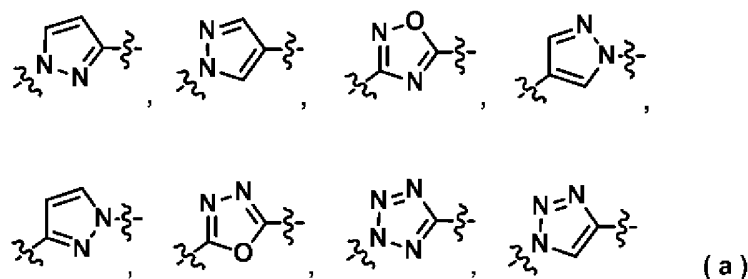
(Ia)

(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式C Hを示し、

Yは下記式群 (a) のいずれかの構造を示し、

[化2]



(a)

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、C₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、及びシアノ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）を示し、

R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、

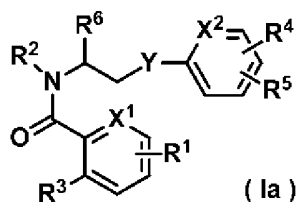
R⁴及びR⁵は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、水酸基、又はC₁₋₆アルコキシ基を示し、

R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

(2) 式 (1a)

[0009] [化3]

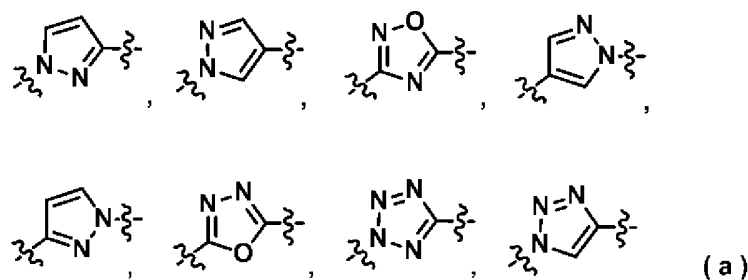


(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式CHを示し、

Yは下記式群 (a) のいずれかの構造を示し、

[0010] [化4]



R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、C₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、水酸基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）を示し、

R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、

R⁴は、ハロゲン原子を示し、

R⁵は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す）

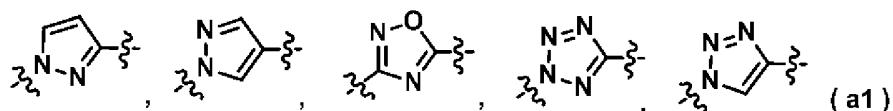
で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

(3) 上記式 (1a) において、

Yが下記式群 (a1) のいずれかの構造である (1) 又は (2) に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[0011]

[化5]



(4) 上記式 (I a) において、

R^1 が、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である (1) ~ (3) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(5) 上記式 (I a) において、

R^2 が、メチル基、又はエチル基 (該エチル基は、水酸基及びメトキシ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されてもよい) である (1) ~ (4) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(6) 上記式 (I a) において、

R^4 が、フッ素原子である (1) ~ (5) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(7) 上記式 (I a) において、

R^5 が、水素原子、又はフッ素原子である (1) ~ (6) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

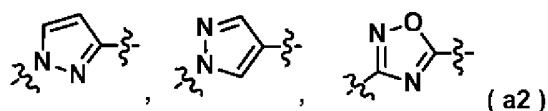
(8) 上記式 (I a) において、

R^6 が、 C_{1-3} アルキル基である (1) ~ (7) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(9) 上記式 (I a) において、

Y が下記式群 (a 2) のいずれかの構造である (1) ~ (8) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[0012] [化6]

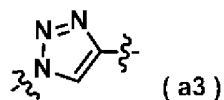


(10) 上記式 (I a) において、

Y が下記式 (a 3) である (1) ~ (8) のいずれか 1 つに記載の化合物、

又はその医薬上許容される塩。

[0013] [化7]



(11) 上記式 (I a) において、

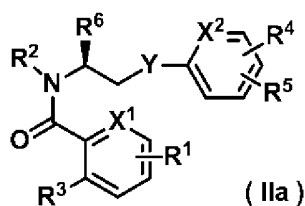
R²が、エチル基である (1) ~ (10) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(12) 上記式 (I a) において、

R⁶が、メチル基である (1) ~ (11) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(13) 上記式 (I a) が、式 (II a)

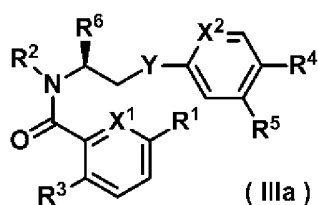
[0014] [化8]



で表される (1) ~ (12) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(14) 上記式 (I a) が、式 (III a)

[0015] [化9]

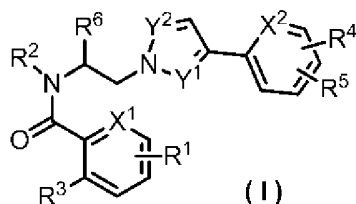


で表される (1) ~ (13) のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(15) 式 (I)

[0016]

[化10]



(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式CHを示し、

Y¹及びY²は、いずれか一方が窒素原子、他方がC Hを示し、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、C₁₋₆アルキル基を示し、

R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、

R⁴は、ハロゲン原子を示し、

R⁵は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、

R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

(16) 上記式 (1) において、

R¹が、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である（１５）に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(17) 上記式 (1) において、

R²が、メチル基、又はエチル基である（１５）又は（１６）いずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(18) 上記式 (1) において、

R⁴が、フッ素原子である（１５）～（１７）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(19) 上記式 (1) において、

R⁵が、水素原子、又はフッ素原子である（１５）～（１８）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

(20) 上記式 (1) において、

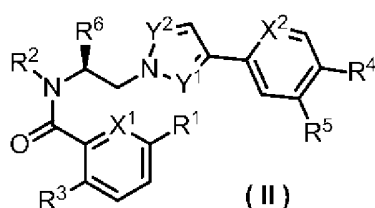
R⁶が、C₁₋₃アルキル基である（１５）～（１９）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

（２１）上記式（１）において、

R⁶が、メチル基である（１５）～（２０）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

（２２）上記式（１）が、式（１１）

[0017] [化11]



で表される（１５）～（２１）のいずれか１つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

（２３）上記（１）に記載される下記化合物群及びその医薬上許容される塩から選ばれるいずれか１種又は２種以上の混合物。

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 6 - メチル - 3 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - N-メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンズアミド、

5 - フルオロ - N- { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 -

イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- {(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- {(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- {(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-2-フルオロ-N- {(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-4-フルオロ-N- {(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- {(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- {(2S)-1-[3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-6-メチル-3-

(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2 S) -1- [3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-エチル-5-フルオロ-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) -1- [3- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) -1- [3- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) -1- [3- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-メチル-2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) -1- [3- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル] ブタン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3- (2 H

− 1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ピリジン−2−カルボキサミド、
N−{(2S)−1−[4−(3, 4−ジフルオロフェニル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −N−エチル−6−メチル−3−
(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ピリジン−2−カルボキサミド、

N−{(2S)−1−[4−(4−フルオロフェニル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −N, 6−ジメチル−3−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ピリジン−2−カルボキサミド、

N−{(2S)−1−[4−(3, 4−ジフルオロフェニル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −N, 6−ジメチル−3−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ピリジン−2−カルボキサミド、
N−エチル−5−フルオロ−N−{(2S)−1−[4−(4−フルオロフェニル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −2−(ピリミジン−2−イル) ベンズアミド、

N−{(2S)−1−[4−(3, 4−ジフルオロフェニル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −N−エチル−5−フルオロ−2−(ピリミジン−2−イル) ベンズアミド、

5−フルオロ−N−{(2S)−1−[4−(4−フルオロフェニル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −N−メチル−2−(ピリミジン−2−イル) ベンズアミド、

N−{(2S)−1−[4−(3, 4−ジフルオロフェニル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −5−フルオロ−N−メチル−2−(ピリミジン−2−イル) ベンズアミド、

N−エチル−5−フルオロ−N−{(2S)−1−[4−(5−フルオロピリジン−2−イル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −2−(ピリミジン−2−イル) ベンズアミド、

N−エチル−N−{(2S)−1−[4−(5−フルオロピリジン−2−イル)−1H−ピラゾール−1−イル] プロパン−2−イル} −5−メチル−

2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
5-クロロ-N-エチル-N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-メトキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-メトキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [3- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-メトキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) -1- [3- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
、
N- { (2S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -5-

メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-N, 5-ジメチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H

− 1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ベンズアミド、
N−エチル−N−{(2S)−1−[5−(4−フルオロフェニル)−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル] プロパン−2−イル} − 6−メチル − 3−(ピリミジン−2−イル) ピリジン−2−カルボキサミド、
N−エチル−5−フルオロ−N−{(2S)−1−[5−(4−フルオロフェニル)−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル] プロパン−2−イル} − 2−(ピリミジン−2−イル) ベンズアミド、
N−エチル−N−{(2S)−1−[5−(4−フルオロフェニル)−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル] プロパン−2−イル} − 2−(ピリミジン−2−イル) ベンズアミド、
N−エチル−N−{(2S)−1−[5−(4−フルオロフェニル)−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル] プロパン−2−イル} − 5−メチル − 2−(ピリミジン−2−イル) ベンズアミド、
N−エチル−N−{(2S)−1−[5−(5−フルオロピリジン−2−イル)−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル] プロパン−2−イル} − 2−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ベンズアミド、
N−エチル−5−フルオロ−N−{(2S)−1−[5−(5−フルオロピリジン−2−イル)−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル] プロパン−2−イル} − 2−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ベンズアミド、
N−エチル−N−{(2S)−1−[5−(5−フルオロピリジン−2−イル)−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル] プロパン−2−イル} − 6−メチル−3−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ピリジン−2−カルボキサミド、
N−{(2S)−1−[5−(4−フルオロフェニル)−1, 2, 4−オキサジアゾール−3−イル] プロパン−2−イル} − N, 5−ジメチル−2−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル) ベンズアミド、
N−{(2S)−1−[5−(4−フルオロフェニル)−1, 2, 4−オキ

サジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(ピ

リミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (ピリジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H

－1，2，3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －6－メチル－3－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－2－カルボキサミド、

N－エチル－5－フルオロ－N－{(2S)－1－[4－(4－フルオロフェニル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベンズアミド、

N－エチル－N－{(2S)－1－[5－(5－フルオロピリジン－2－イル)－2H－テトラゾール－2－イル] プロパン－2－イル} －5－メチル－2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベンズアミド、

N－エチル－5－フルオロ－N－{(2S)－1－[5－(5－フルオロピリジン－2－イル)－2H－テトラゾール－2－イル] プロパン－2－イル} －2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベンズアミド、

N－エチル－N－{(2S)－1－[5－(5－フルオロピリジン－2－イル)－2H－テトラゾール－2－イル] プロパン－2－イル} －5－メチル－2－(ピリミジン－2－イル) ベンズアミド、

N－[2－(ジメチルアミノ)エチル]－N－{(2S)－1－[4－(4－フルオロフェニル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －5－メチル－2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベンズアミド、

N－{(2S)－1－[4－(4－フルオロフェニル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －5－メチル－N－[2－(メチルスルホニル)エチル] －2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベンズアミド、

N－{(2S)－1－[4－(4－クロロフェニル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －N－エチル－5－メチル－2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベンズアミド、

N－エチル－N－{(2S)－1－[4－(3－ヒドロキシフェニル)－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル} －5－メ

チル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-メチル-N-{(2S)-1-[4-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}
-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-メチル-N-[(2S)-1-(4-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロパン-2-イル]-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-メチル-N-{(2S)-1-[4-(3-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}
-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-N-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド。

(24) 上記(1)～(23)いずれか1つに記載の化合物、又はその医薬

上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(25) 上記(1)～(23)いずれか1つに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、又は高血圧の疾患の治療又は予防薬。

発明の効果

[0018] 本発明の分岐鎖アルキルヘテロ芳香環誘導体は、OX受容体に対して親和性を示すと共に生理的リガンドによる受容体への刺激に対して拮抗作用を示すことが明らかになった。

発明を実施するための形態

[0019] 本明細書において用いる用語は、以下の意味である。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

「C₁₋₆アルキル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基を意味し、例えばメチル、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、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル基等を挙げることができる。

「C₁₋₃アルキル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～3個のアルキル基を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、及びイソプロピル基である。

「C₁₋₆アルコキシ基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、前記の「C₁₋₆アルキル基」で置換されたスルホニル基を意味し、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、tert-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル等の基を挙げることができる。

「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、前記の「C₁₋₆アルキル基」を置換基として同一又は異なって2個有するアミノ基を意味し、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ(n-プロピル)アミノ、ジ(イソプロピル)アミノ、エチルメチルアミノ、メチル(n-プロピル)アミノ、メチル(イソプロピル)アミノ等の基を挙げることができる。

[0020] 本明細書中における「睡眠障害」とは、入眠時、睡眠持続相又は覚醒時の障害であり、例えば、不眠症等を挙げることができる。また、不眠症の分類としては、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害等を挙げることができる。

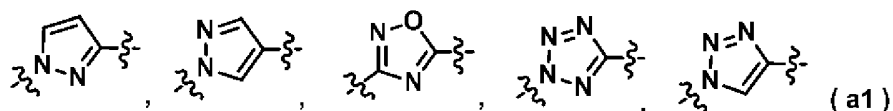
[0021] 本明細書中における「医薬上許容される塩」とは、薬剂的に許容することのできる酸付加塩を意味し、用いられる酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、或いは、酢酸、安息香酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、マンデル酸、グルコン酸、ガラクトアル酸、グルコヘプトン酸、グリコール酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸との塩が含まれる。遊離体から当該塩への変換は従来の方法で行うことができる。

[0022] 本発明化合物において、好ましい態様を以下にあげる。

Yは、下記式群(a1)のいずれかの構造である化合物が好ましく、

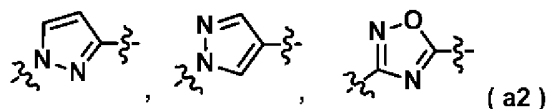
[0023]

[化12]



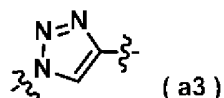
下記式群 (a2) のいずれかの構造である化合物がさらに好ましい。

[0024] [化13]



Yは、別の態様として、下記式 (a3) の構造である化合物が好ましい。

[0025] [化14]



R¹は、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である化合物が好ましい。

R²は、メチル基、又はエチル基（該エチル基は、水酸基及びメトキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）である化合物が好ましく、エチル基である化合物がさらに好ましい。

R³は、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル基、又はピリミジン-2-イル基である化合物が好ましい。

R⁴は、フッ素原子である化合物が好ましい。

R⁵は、水素原子又はフッ素原子である化合物が好ましい。

R⁶は、C₁₋₃アルキル基である化合物が好ましく、メチル基である化合物がより好ましい。また、R⁶の置換位置の立体配置は (S) ー体である化合物が好ましい。

本発明化合物中の好ましい化合物の例として、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル } - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2R) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル } - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

ル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- {(2 S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
5-フルオロ-N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- {(2 S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- {(2 S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- {(2 S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-2-フルオロ-N- {(2 S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-(ピ

リミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-4-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-5-フルオロ-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2- (

2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2 S) -1- [3- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1 H-
ピラゾール-1-イル] ブタン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2- (2
H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2 S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イ
ル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-
2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1 H
-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3- (2 H
-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N- { (2 S) -1- [4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-エチル-6-メチル-3-
(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサ
ミド、
N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1 H-ピラゾール
-1-イル] プロパン-2-イル} -N, 6-ジメチル-3- (2 H-1,
2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N- { (2 S) -1- [4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N, 6-ジメチル-3- (2 H
-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、
N-エチル-5-フルオロ-N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフ
ェニル) -1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -2- (ピ
リミジン-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2 S) -1- [4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1 H-ピラ
ゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-エチル-5-フルオロ-2
- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
5-フルオロ-N- { (2 S) -1- [4- (4-フルオロフェニル) -1
H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-メチル-2- (ピ

リミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-フルオロ-N-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

5-クロロ-N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-

ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズ

アミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - N, 5-ジメチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (2H

－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズアミド、
N－エチル－N－ { (2 S) － 1 － [5 － (4－フルオロフェニル) － 1, 3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル] プロパン－ 2－イル} － 5－メチル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズアミド、
N－エチル－N－ { (2 S) － 1 － [4 － (5－フルオロピリジン－ 2－イル) － 1 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 1－イル] プロパン－ 2－イル} － 5－メチル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズアミド、
N－エチル－N－ { (2 S) － 1 － [4 － (4－フルオロフェニル) － 1 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 1－イル] プロパン－ 2－イル} － 6－メチル－ 3－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ピリジン－ 2－カルボキサミド、
N－エチル－ 5－フルオロ－N－ { (2 S) － 1 － [4 － (4－フルオロフェニル) － 1 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 1－イル] プロパン－ 2－イル} － 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズアミド、
N－エチル－N－ { (2 S) － 1 － [5 － (5－フルオロピリジン－ 2－イル) － 2 H－テトラゾール－ 2－イル] プロパン－ 2－イル} － 5－メチル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズアミド、
N－エチル－ 5－フルオロ－N－ { (2 S) － 1 － [5 － (5－フルオロピリジン－ 2－イル) － 2 H－テトラゾール－ 2－イル] プロパン－ 2－イル} － 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズアミド、
N－エチル－N－ { (2 S) － 1 － [5 － (5－フルオロピリジン－ 2－イル) － 2 H－テトラゾール－ 2－イル] プロパン－ 2－イル} － 5－メチル－ 2－ (ピリミジン－ 2－イル) ベンズアミド、
N－ [2－ (ジメチルアミノ) エチル] －N－ { (2 S) － 1 － [4 － (4－フルオロフェニル) － 1 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 1－イル] プロパン－ 2－イル} － 5－メチル－ 2－ (2 H－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 -フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メチル - N - [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 -クロロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - N - エチル - 5 -メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (3 -ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - 5 -メチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (ピリジン - 2 -イル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - 5 -メチル - N - [(2 S) - 1 - (4 -フェニル - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル) プロパン - 2 -イル] - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - 5 -メチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (3 -メチルフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (3 -フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (4 -フルオロ - 3 -メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 2 -イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [4 - (4 -ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 -トリアゾール - 1 -イル] プロパン - 2 -イル} - 5 -メ

チル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、
N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、
N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド、

又はその医薬上許容される塩が挙げられる。

なお、本発明化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。同様に、本発明化合物の水和物又は溶媒和物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。

[0026] 本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ体等を全て含む。

本発明に係る化合物には、一つ以上の水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、ハロゲン原子が放射性同位元素や安定同位元素と置換された化合物も含まれる。これらの標識化合物は、代謝や薬物動態研究、受容体のリガンド等として生物学的分析等に有用である。

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、皮膚貼付剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第15改正日本薬局方に規定する方法等）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢、体重、及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。

これらの製剤は、本発明の化合物を含有する組成物に薬理学的に許容されるキャリア、すなわち、賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトール）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タル

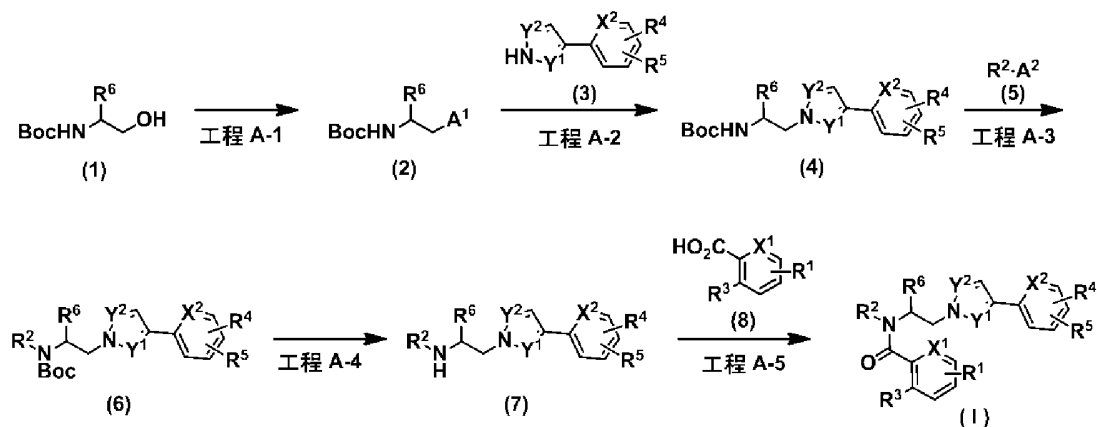
ク)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム)、その他薬理学的に許容される各種添加剤を配合し、製造することができる。

本発明の化合物は、成人患者に対して1回の投与量として0.001~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状等により適宜増減することができる。

[0027] 本発明の化合物(1)及び(1a)の代表的な製造法を以下のスキームA~Jに示す。以下の方法は、本発明化合物の製造法の例示であり、これに限定されるものではない。なお、以下の製造法の例示において、化合物は反応に支障にならない塩を形成しても良い。

スキームA

[0028] [化15]



[0029] (式中、A¹及びA²は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、その他の記号は前記と同義である。)

[0030] 工程A-1: 化合物(2)は、化合物(1)のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換することで得ることができる。工程A-1における反応としては、例えばクロロ化、ブロモ化、ヨード化、メタンスルホニルオキシ化、p-トルエンスルホニルオキシ化等が挙げられる。クロロ化反応の例としては、例えば塩化メタンスルホニル等を用いて脱離基とした後、塩素原子で置換する方法が挙げられる。更に四塩化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法

、塩化チオニルやオキシ塩化リンを用いる方法等が挙げられる。この際、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の塩化物を添加しても良い。ブROMO化反応の例としては、例えば四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる方法が挙げられる。ヨード化反応の例としては、例えばヨウ素、トリフェニルホスフィン及びイミダゾールを用いる方法が挙げられる。化合物（１）のメタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化は、それぞれ例えば塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等を用いて行うことができる。これらの反応の際、適当な塩基を添加しても良い。添加する塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類、又は例えば炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、又はそれらの混合溶媒中、反応は-80℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて行うことができる。

[0031] 工程A-2：化合物（４）は、化合物（２）と化合物（３）を反応させることにより得ることができる。工程A-2における反応は、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、又はそれらの混合溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド等の有機塩基存在下、-80℃付近～溶媒の沸点付近の温度条件下にて進行する。

[0032] 工程A-3：化合物（６）は、化合物（４）のアルキル化反応により得ることができる。工程A-3における反応は、一般的なアミドのアルキル化の方法により実施できる。本反応で用いられる塩基としては水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムエトキシド、tert-ブトキシカリウム等の金属低級アルコキシドが挙げられる。本反応で用いられる溶

媒としてはテトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は通常0℃～150℃、好ましくは20℃～100℃で行うことができる。

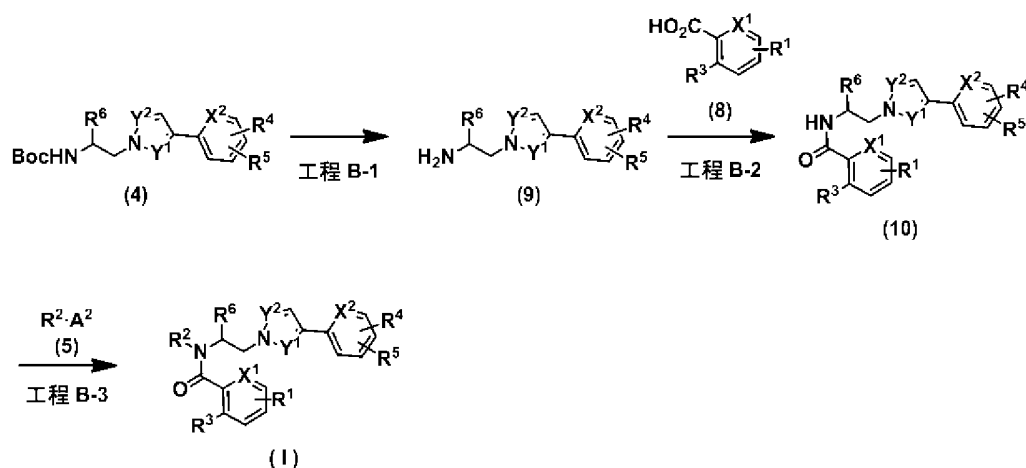
[0033] 工程A-4：化合物(7)は、化合物(6)を塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸の存在下、tert-ブトキシカルボニル基の脱保護により得ることができる。工程A-3における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、及びT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis.に見出され得る。

[0034] 工程A-5：本発明化合物(1)は、アミン化合物(7)とカルボン酸化合物(8)との縮合反応により得ることができる。工程A-5における反応は、一般的なカルボン酸とアミンとのアミド化の方法により実施できる。例えば、カルボン酸をカルボン酸クロリドやカルボン酸ブロミド等のカルボン酸ハライドに導いた後にアミンと反応させる方法、及びカルボン酸を脱水縮合剤存在下、アミンと反応させる方法等が挙げられる。これらの反応は塩基の存在下又は非存在下、溶媒中で行うことができる。本反応で用いられるハロゲン化剤として、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン又はオキシ臭化リン等を挙げることができる。また、本反応で用いられる脱水縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(EDC·HCl)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスファート(HATU)、プロパンホスホニックアシッドアンハイドライド、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DDC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)等が挙げられ、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキスクシンイミド等の活性化剤を用いることができる。本反応で用いられる溶媒としては、テト

ラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応で用いられる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。本反応は通常0℃～150℃、好ましくは25℃～80℃で行うことができる。

スキームB

[0035] [化16]



[0036] (式中、記号は前記と同義である。)

本発明化合物(1)は、別法としてスキームBに示す方法で製造することができる。

[0037] 工程B-1: 化合物(9)は、化合物(4)を酸の存在下、tert-ブトキシカルボニル基の脱保護により得ることができる。工程B-1における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

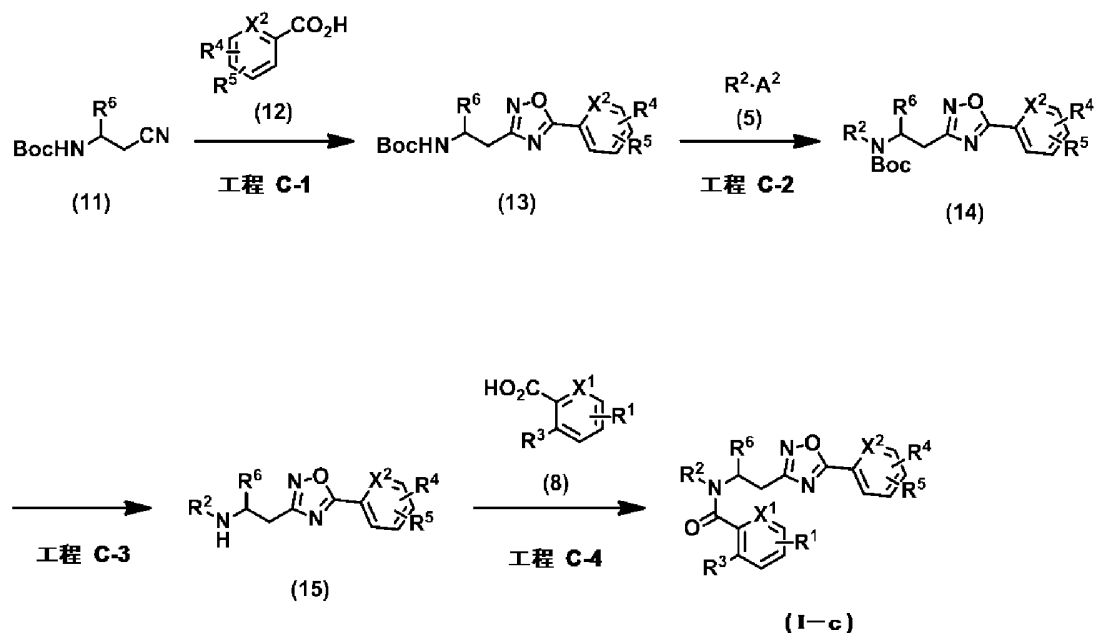
[0038] 工程B-2: 化合物(10)は、カルボン酸化合物(8)とアミン化合物(9)との縮合反応により得ることができる。工程B-2における反応は、工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0039] 工程B-3: 本発明化合物(1)は、化合物(10)のアルキル化反応によ

り得ることができる。工程 B-3 における反応は、工程 A-3 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム C

[0040] [化17]



[0041] (式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-c) で表される本発明化合物は、スキーム C に示す方法で製造することができる。

[0042] 工程 C-1：化合物 (13) は、化合物 (11) のアミドオキシム化反応の後、オキサジアゾール環化反応により得ることができる。工程 C-1 における反応は最初にシアノ化合物 (11) をメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒中、ヒドロキシルアミン又はその塩酸塩で処理することでアミドオキシム化した後、テトラヒドロフランや 1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、又はそれらの混合溶媒中、カルボン酸化合物 (12) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、又はカルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤と反応させる条件で実施できる。

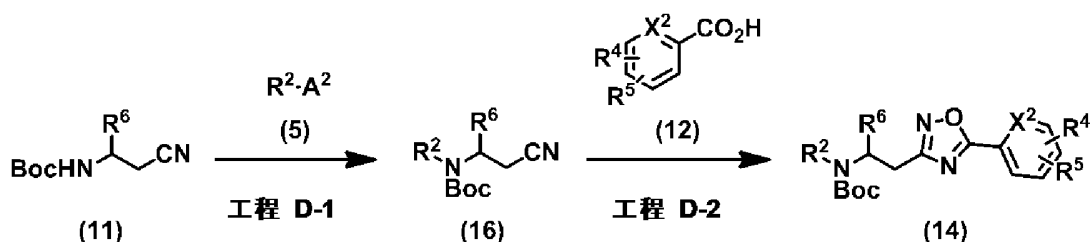
[0043] 工程C-2：化合物(14)は、化合物(13)のアルキル化反応により得ることができる。工程C-2における反応は、工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

[0044] 工程C-3：化合物(15)は、化合物(14)を酸と反応させることにより得られる。工程C-3における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0045] 工程C-4：本発明化合物(1-c)は、化合物(15)と化合物(8)の縮合反応により得ることができる。工程C-4における反応は、工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームD

[0046] [化18]



[0047] (式中、記号は前記と同義である。)

中間体(14)は、スキームDに示す方法でも製造することができる。

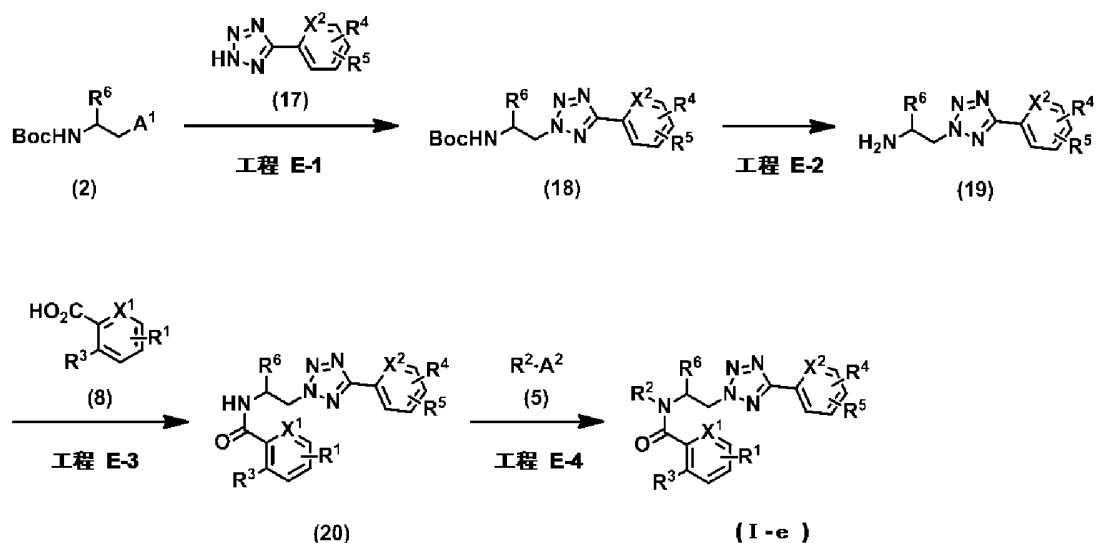
工程D-1：化合物(16)は、化合物(11)のアルキル化反応により得ることができる。工程D-1における反応は、工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

[0048] 工程D-2：化合物(14)は、化合物(16)のアミドオキシム化反応の後、オキサジアゾール環化反応により得ることができる。工程D-2における反応は、工程C-1と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームE

[0049]

[化19]



[0050] (式中、記号は前記と同義である。)

式(1-e)で表される本発明化合物は、スキームEに示す方法で製造することができる。

工程E-1：化合物(18)は、化合物(2)と化合物(17)を反応させることにより得ることができる。工程E-1における反応は、工程A-2と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0051] 工程E-2：化合物(19)は、化合物(18)を酸と反応させることにより得られる。工程E-2における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

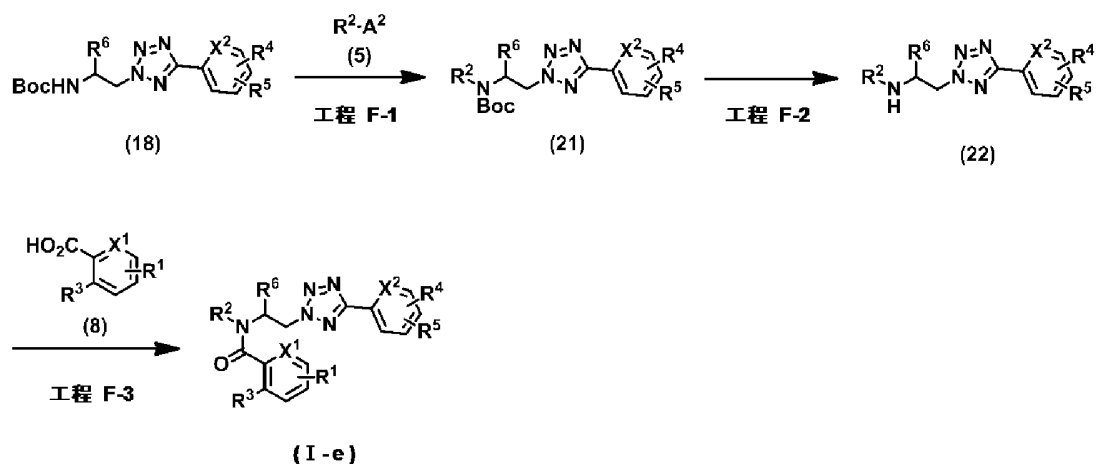
[0052] 工程E-3：化合物(20)は、化合物(19)と化合物(8)の縮合反応により得ることができる。工程E-3における反応は、工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0053] 工程E-4：本発明化合物(1-e)は、化合物(20)のアルキル化反応により得ることができる。工程E-1における反応は、工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

スキームF

[0054]

[化20]



(式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-e) で表される本発明化合物は、スキーム F に示す方法で製造することができる。

[0055] 工程 F-1 : 化合物 (21) は、化合物 (18) のアルキル化反応により得ることができる。工程 F-1 における反応は、工程 A-3 と同様の反応条件に従って実施できる。

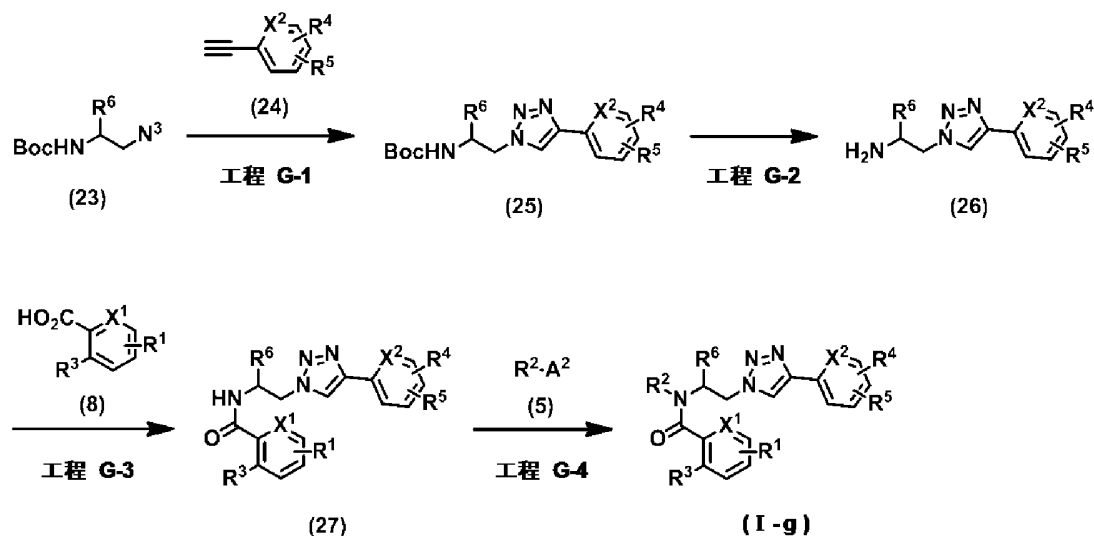
[0056] 工程 F-2 : 化合物 (22) は、化合物 (21) を酸と反応させることにより得られる。工程 F-2 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0057] 工程 F-3 : 本発明化合物 (I-e) は、化合物 (22) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程 F-3 における反応は、工程 A-5 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム G

[0058]

[化21]



(式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-g) で表される本発明化合物は、スキーム G に示す方法で製造することができる。

[0059] 工程 G-1 : 化合物 (25) は化合物 (23) と化合物 (24) の 1, 3-双極子付加環化反応により得ることができる。工程 G-1 における反応は、還元剤存在下、銅触媒で処理する方法により実施できる。本反応で用いられる還元剤としては (L)-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム等が挙げられる。本反応で用いられる銅触媒としては硫酸銅、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅等が挙げられる。銅触媒としてハロゲン化銅を用いた場合は塩基が必要となり、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。本反応で用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は通常 0℃～150℃、好ましくは 25℃～100℃で行うことができる。

[0060] 工程 G-2 : 化合物 (26) は化合物 (25) を酸と反応させることにより得ることができる。工程 G-2 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件

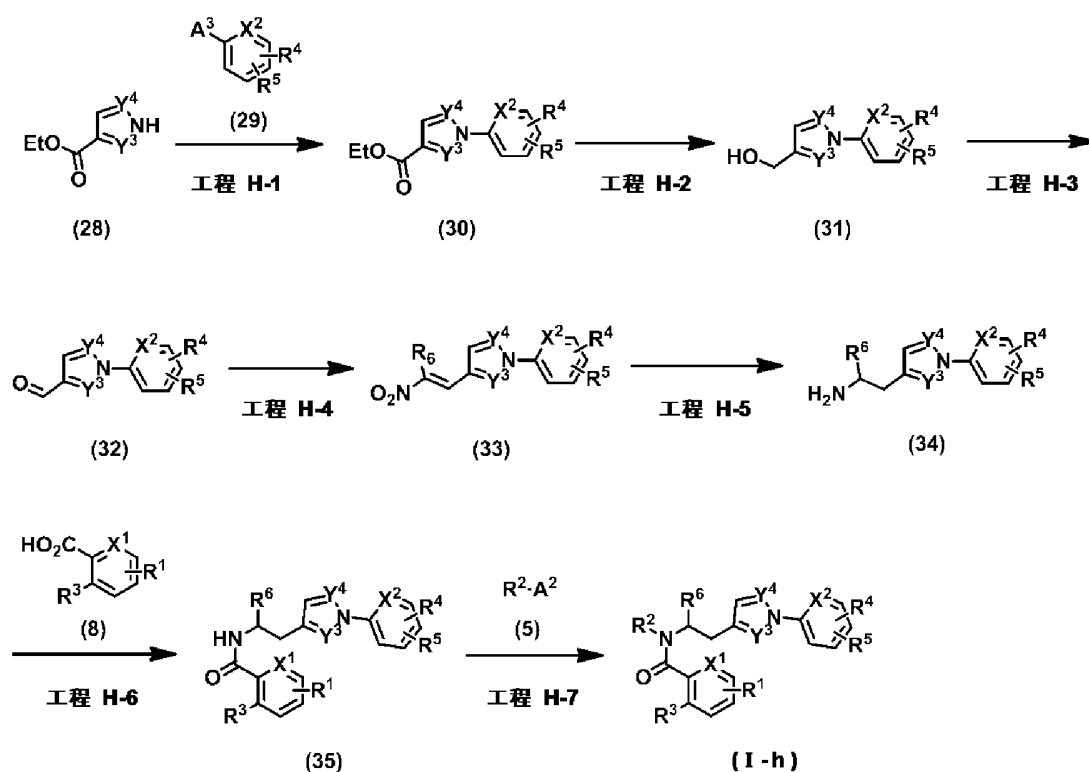
に従って行うことができる。

[0061] 工程 G-3：化合物 (27) は化合物 (26) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程 G-3 における反応は工程 A-5 と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0062] 工程 G-4：本発明化合物 (1-g) は化合物 (27) のアルキル化反応により得ることができる。工程 G-4 における反応は工程 A-3 と同様の反応条件に従って実施できる。

スキーム H

[0063] [化22]



[0064] (式中、Y³及びY⁴は、いずれか一方が窒素原子、他方がC Hを示し、A³は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。その他の記号は前記と同義である。)

式 (I-h) で表される本発明化合物は、スキーム H に示す方法で製造することができる。

工程H-1：化合物（30）は、化合物（28）と化合物（29）のカップリング反応により得ることができる。工程H-1における反応は塩基の存在下、触媒及びリガンドを用いてアゾール化合物の窒素原子への芳香環置換を行う一般的方法により実施できる。例えば、Synlett, 2003, 15, 2428-2439. に記載の方法又はそれに準じた方法が挙げられる。本反応で用いられる触媒としては、銅（0）、ヨウ化銅（I）、塩化銅（I）、酸化銅（I）等の銅触媒が挙げられる。本反応で用いられるリガンドとしては、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルシクロヘキサ-1, 2-ジアミン、2-アミノピリジン、1, 10-フェナンスロリン、2-ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム等が挙げられる。本反応で用いられる塩基としては炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、tert-ブトキシカリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド等が挙げられる。本反応で用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は通常0℃～150℃、好ましくは25℃～100℃で行うことができる。

[0065] 工程H-2：化合物（31）は、化合物（30）のエステルの還元反応により得ることができる。工程H-2における反応はメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒又はトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒又はそれらの混合溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤と反応させる条件で実施できる。本反応は-80℃～150℃、好ましくは0℃～25℃で行うことができる。

[0066] 工程H-3：化合物(32)は、化合物(31)の水酸基の酸化反応により得ることができる。工程H-3における反応はジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルスルホキシド又はアセトニトリル中、デスマーチン試薬、2-ヨードキシ安息香酸等の超原子価ヨウ素化合物、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等のクロム酸塩、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、二酸化マンガンの酸化剤と反応させる条件で実施できる。本反応は0℃～150℃、好ましくは25℃～80℃で行うことができる。

[0067] 工程H-4：化合物(33)は、化合物(32)とニトロアルカン($R^6-CH_2-NO_2$)の縮合反応により得ることができる。工程H-4における反応は、クロロホルム等のハロゲン系溶媒やテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒中、または無溶媒で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム等の無機塩基存在下、ニトロアルカン($R^6-CH_2-NO_2$)と反応させる条件で実施できる。本反応は、0℃～50℃で行うことができる。

[0068] 工程H-5：化合物(34)は、化合物(33)の二重結合およびニトロ基の還元反応により得ることができる。工程H-5における反応はメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル又はそれらの混合溶媒中、パラジウムや白金等の金属触媒存在下で水素雰囲気下、還元する条件で実施できる。本反応は25℃～80℃で行うことができる。または、工程H-2と同様の反応条件によっても実施可能である。

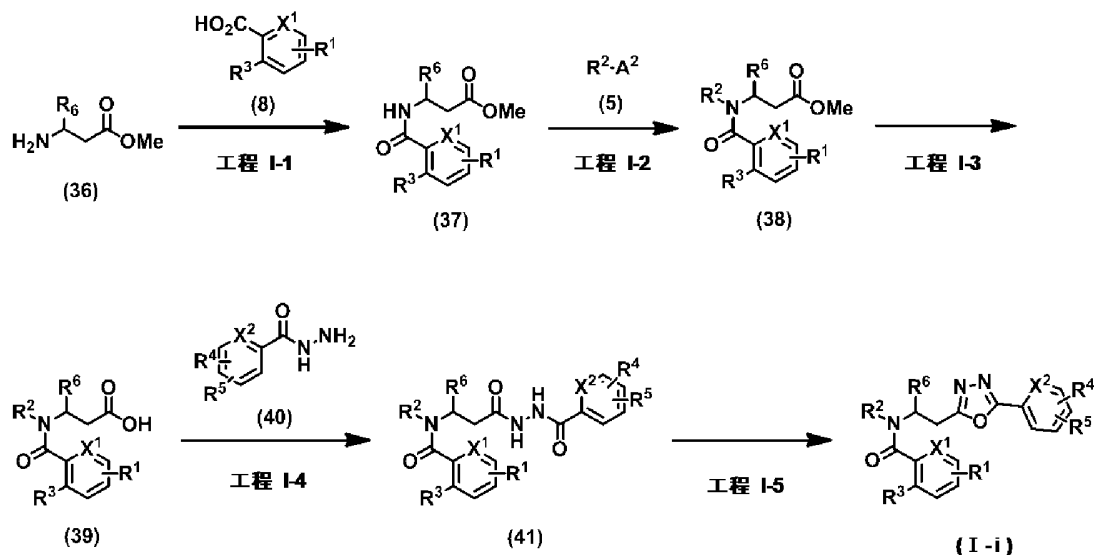
[0069] 工程H-6：化合物(35)は、化合物(34)と化合物(8)の縮合反応により得ることができる。工程H-6における反応は、工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0070] 工程H-7：本発明化合物(1-h)は、化合物(35)のアルキル化反応

により得ることができる。工程 H-7 における反応は、工程 A-3 と同様の反応条件に従って実施できる。

スキーム I

[0071] [化23]



[0072] (式中、記号は前記と同義である。)

式 (I-i) で表される本発明化合物は、スキーム I に示す方法で製造することができる。

工程 I-1 : 化合物 (37) は化合物 (36) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程 I-1 における反応は工程 A-5 と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0073] 工程 I-2 : 化合物 (38) は化合物 (37) のアルキル化反応により得ることができる。工程 I-2 における反応は工程 A-3 と同様の反応条件に従って実施できる。

[0074] 工程 I-3 : 化合物 (39) は化合物 (38) の加水分解反応により得ることができる。工程 I-3 における反応は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、および T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis. 等に記載されている反応条件により実施できる。例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を用いて加水分解する方法等が挙げられる。

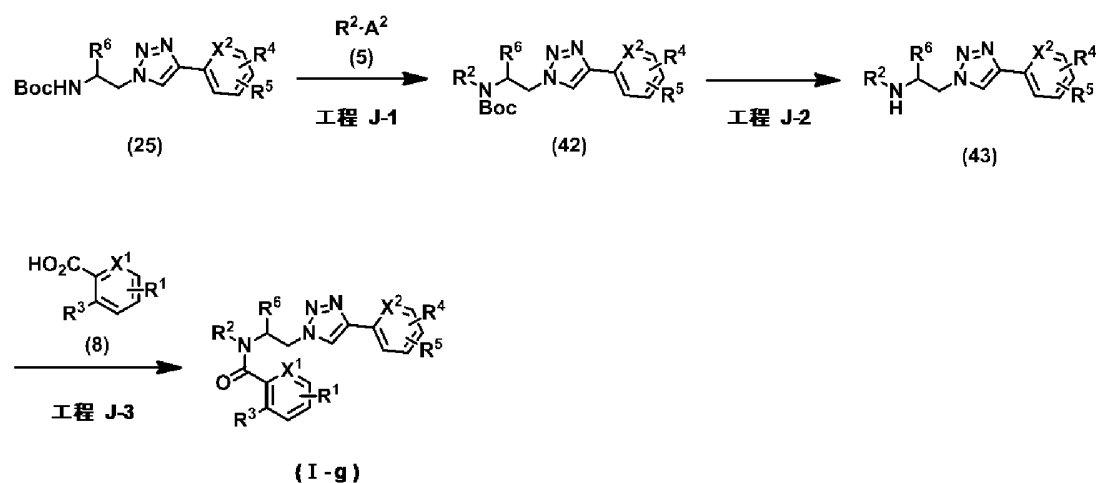
本反応で用いられる溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランや1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、水又はそれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は0℃～100℃で行うことができる。

[0075] 工程I-4：化合物(41)は化合物(39)と化合物(40)の縮合反応により得ることができる。工程I-4における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0076] 工程I-5：本発明化合物(I-i)は化合物(41)の脱水環化反応により得ることができる。工程I-5における反応はテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒中、オキシ塩化リン、硫酸、バージェス試薬等の脱水剤と反応させる条件で実施できる。本反応は25℃～100℃で行うことができる。

スキームJ

[0077] [化24]



[0078] (式中、記号は前記と同義である。)

式(I-g)で表される本発明化合物は、スキームJに示す方法で製造することができる。

工程J-1：化合物(42)は、化合物(25)のアルキル化反応により得ることができる。工程J-1における反応は、工程A-3と同様の反応条件

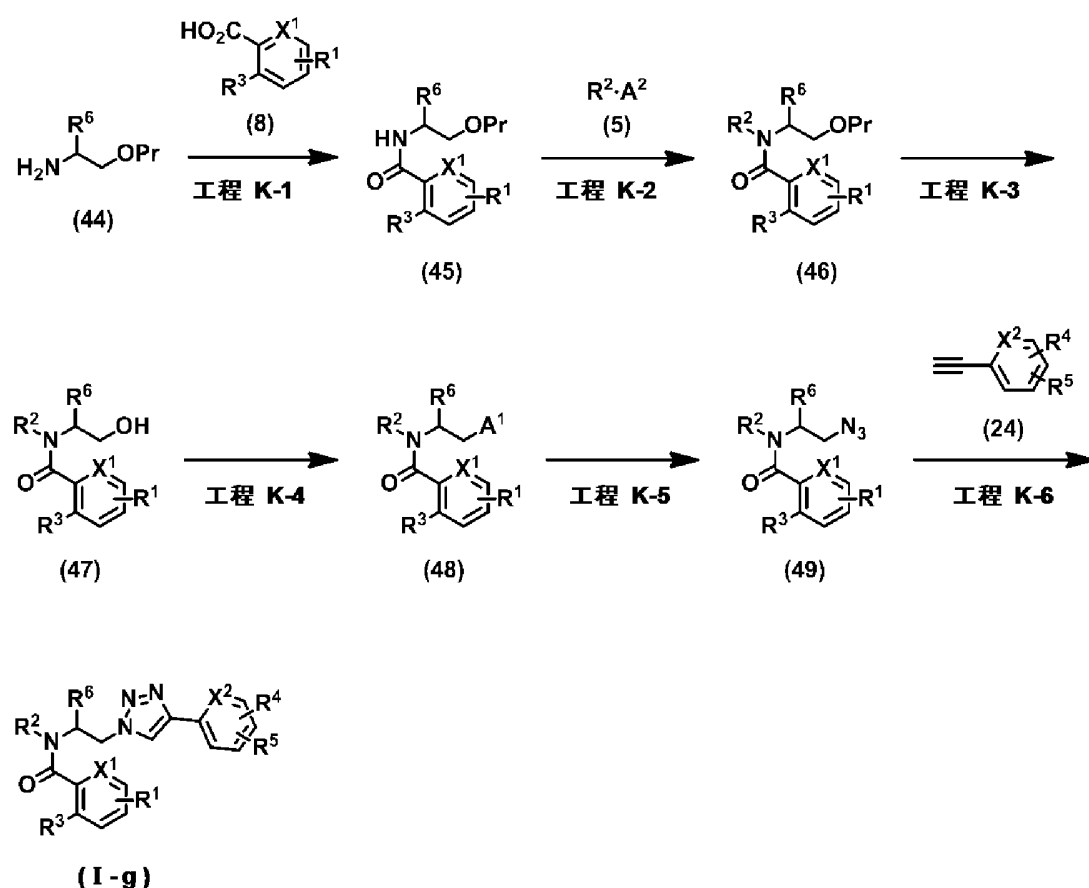
に従って実施できる。

[0079] 工程 J-2 : 化合物 (43) は、化合物 (42) を酸と反応させることにより得られる。工程 J-2 における反応は工程 A-4 と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0080] 工程 J-3 : 本発明化合物 (I-g) は、化合物 (43) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程 J-3 における反応は、工程 A-5 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム K

[0081] [化25]



[0082] (式中、Prは、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、およびT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis. に記載されている慣用的なヒドロキシ基の保護基を示す。その他の記号は前記と同義である。)

式 (I-g) で表される本発明化合物は、スキーム K に示す方法で製造する

ことができる。

工程K-1：化合物（45）は化合物（44）と化合物（8）の縮合反応により得ることができる。工程K-1における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0083] 工程K-2：化合物（46）は化合物（45）のアルキル化反応により得ることができる。工程K-2における反応は工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

[0084] 工程K-3：化合物（47）は化合物（46）のヒドロキシ基の保護基を除去することにより得られる。工程K-3における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、及び T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis.に見出され得る。化合物（46）のPrがメトキシメチル基等のアセタール系保護基である場合、塩酸等の酸と反応させることにより化合物（47）を得ることができる。

[0085] 工程K-4：化合物（48）は、化合物（47）のヒドロキシ基を一般的な脱離基に変換することで得ることができる。工程K-4における反応は工程A-1と同様の反応条件に従って行うことができる。

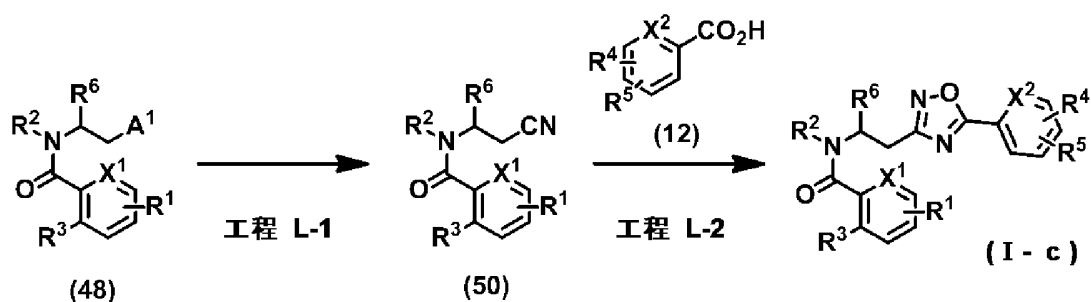
[0086] 工程K-5：化合物（49）は化合物（48）の脱離基をアジ化物イオンで置換することにより得ることができる。工程K-5における反応には、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒や、水、テトラヒドロフラン等、もしくはこれらの混合溶媒を溶媒として用いることができる。反応温度は0℃付近～反応溶媒の沸点付近で実施できるが、50℃～80℃が好ましい。

[0087] 工程K-6：本発明化合物（I-g）は化合物（49）と化合物（24）の1，3-双極子付加環化反応により得ることができる。工程K-6における反応は工程G-1と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームL

[0088]

[化26]



[0089] (式中、記号は前記と同義である。)

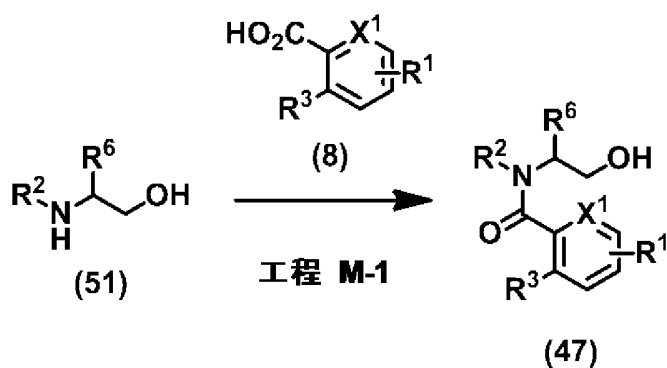
式 (I - c) で表される本発明化合物は、スキーム L に示す方法で製造することができる。

工程 L - 1 : 化合物 (50) は化合物 (48) の脱離基を無機シアン化物で置換することにより得られる。工程 L - 1 における反応は、N, N - ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒や MeOH 等のアルコール、水、テトラヒドロフラン、もしくはこれらの混合溶媒中でシアン化ナトリウムやシアン化カリウムを用いることで実施できる。反応温度は室温付近～反応溶媒の沸点付近、好ましくは 50℃～100℃で実施する。

[0090] 工程 L - 2 : 本発明化合物 (I - c) は化合物 (50) のアミドオキシム化反応の後、オキサジアゾール環化反応により得ることができる。工程 L - 2 における反応は、工程 C - 1 と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキーム M

[0091] [化27]



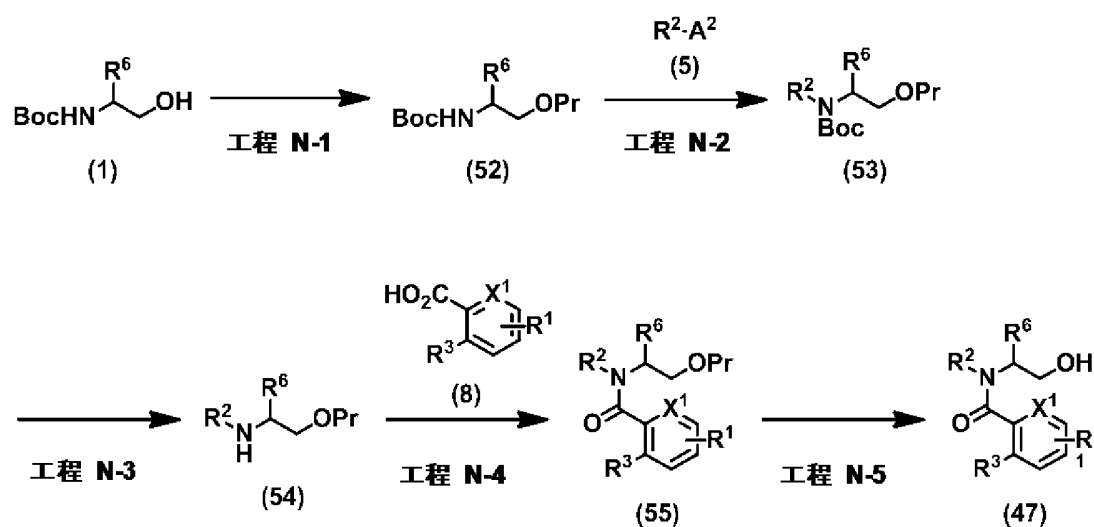
[0092] (式中、記号は前記と同義である。)

中間体 (47) は、スキームMに示す方法でも製造することができる。

工程M-1：化合物 (47) は化合物 (51) と化合物 (8) の縮合反応により得ることができる。工程M-1における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

スキームN

[0093] [化28]



[0094] (式中、記号は前記と同義である。)

中間体 (47) は、スキームNに示す方法でも製造することができる。

工程N-1：化合物 (52) は化合物 (1) のヒドロキシ基を保護することにより得られる。工程N-1における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、及びT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis.に見出され得る。例えば、化合物 (52) の保護基がベンゾイル基等のアシル系保護基である場合、塩化ベンゾイル等のハロゲン化アシルや安息香酸無水物、無水酢酸等をピリジンやトリエチルアミン等の有機塩基とともに反応させることにより得ることができる。

[0095] 工程N-2：化合物 (53) は化合物 (52) のアルキル化反応により得ることができる。工程N-2における反応は工程A-3と同様の反応条件に従って実施できる。

[0096] 工程N-3：化合物(54)は、化合物(53)を酸と反応させることにより得られる。工程N-3における反応は工程A-4と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0097] 工程N-4：化合物(55)は化合物(54)と化合物(8)の縮合反応により得ることができる。工程N-4における反応は工程A-5と同様の反応条件に従って行うことができる。

[0098] 工程N-5：化合物(47)は化合物(55)のヒドロキシ基の保護基を除去することにより得られる。工程N-5における反応に関する包括的概観は、J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry.、及びT. W. Greene 及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis.に見出され得る。例えば化合物(55)のPrがベンゾイル基等のアシル系保護基である場合、化合物(47)は化合物(55)を水酸化カリウムや水酸化ナトリウム等の塩基と反応させることにより得られる。

実施例

[0099] 以下、参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0100] 以下の参考例及び実施例においてカラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「KP-Sil」にはBiotage社SNAP Cartridge KP-Sil、「HP-Sil」にはBiotage社SNAP Cartridge HP-Sil、「SNAP Ultra」にはBiotage社SNAP Cartridge SNAP Ultra、「KP-NH」にはBiotage社SNAP Cartridge KP-NH、「Grace」にはGrace社Reveleris Silica Flash Cartridge、「Grace NH」にはGrace社Reveleris Amino Flash Cartridgeを使用した。

[0101] 以下の参考例及び実施例の後処理操作の際の「ISOLUTE Phase Separator」にはBiotage社ISOLUTE Phase

e Separatorを使用した。

- [0102] 以下の参考例および実施例において、分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による精製は以下の条件により行った。ただし、塩基性官能基を有する化合物の場合、本操作でトリフルオロ酢酸を用いたときには、フリー体を得るための中和操作等を行う場合がある。

機械：Gilson社 preparative HPLC system

カラム：資生堂 Capcellpak C18 MGII 5 μ m 20×150 mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝90／10）、22分（A液／B液＝20／80）、25分（A液／B液＝10／90）

流速：20 mL/min、検出法：UV 254 nm

- [0103] 以下の参考例および実施例において、高速液体クロマトグラフィーマスペクトル（LCMS）は以下の2種類の条件のいずれかにより測定した。

条件1

測定機械：MicroMass社 Platform LCおよびAgilent社 Agilent 1100

カラム：Waters社 SunFire C18 2.5 μ m 4.6×50 mm

溶媒：0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝90／10）、0.5分（A液／B液＝90／10）、5.5分（A液／B液＝20／80）、6.0分（A液／B液＝1／99）、6.3分（A液／B液＝1／99）

流速：1 mL/min、検出法：254 nm

イオン化法：エレクトロスプレー法（ESI：Electron Spray Ionization）

条件 2

測定機械：Agilent 社 Agilent 2900 及び Agilent 6150

カラム：Waters 社 Acquity CSH C18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm

溶媒：A 液；0.1%ギ酸含有水、B 液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：0 分（A 液／B 液＝80／20）、1.2～1.4 分（A 液／B 液＝1／99）

流速：0.8 mL/min、検出法：UV 254 nm

イオン化法：エレクトロスプレー法（ESI: Electron Spray Ionization）

[0104] 以下の参考例および実施例において、マスペクトル（MS）は以下の条件により測定した。

MS 測定機器：島津社 LCMS-2010EV あるいは Micromass 社 Platform LC

以下の参考例および実施例において、化合物名は ACD/Name（ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.）により命名した。

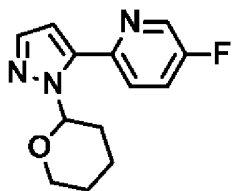
[0105] 参考例及び実施例中、以下の用語及び試薬は下記のように表記した。

MgSO₄（硫酸マグネシウム）、Na₂SO₄（無水硫酸ナトリウム）、Na₂CO₃（炭酸ナトリウム）、Cs₂CO₃（炭酸セシウム）、KOH（水酸化カリウム）、NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）、NaOH（水酸化ナトリウム）、NH₄Cl（塩化アンモニウム）、DMF（N，N-ジメチルホルムアミド）、EtOAc（酢酸エチル）、CHCl₃（クロロホルム）、THF（テトラヒドロフラン）、Et₂O（ジエチルエーテル）、MeOH（メタノール）、EtOH（エタノール）、H₂O（水）、HATU [O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート]、Pd（PPh₃）₄ [テトラキストリフェ

ニルホスフィンパラジウム (0)]、Pd/C (パラジウム炭素)、b r i n e (飽和食塩水)、B o c (t e r t -ブトキシカルボニル)、M s (メタンスルホニル)、D I P E A (N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、M e I (ヨウ化メチル)、E t I (ヨウ化エチル)、C u I (ヨウ化銅 (I))、N a H (水素化ナトリウム)、L A H (L i A l H₄、水素化アルミニウムリチウム)、N a B H₄ (水素化ホウ素ナトリウム)、H C l (塩化水素)。

[0106] 参考例 1 5-フルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン

[0107] [化29]

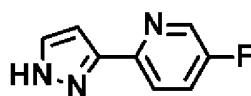


[0108] 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (100.5 g、361.3 mmol)、2-ブロモ-5-フルオロピリジン (56.5 g、328.5 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (37.96 g、32.85 mmol) のエタノール (300 mL) - トルエン (300 mL) 混合溶液に 2 M Na₂CO₃ 水溶液 (492.7 mL、985.4 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混合物に水、EtOAc を加え室温で 30 分攪拌し、EtOAc を用いて抽出した。有機層を b r i n e で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、乾燥剤を濾別したところに NH シリカゲル (400 g) を加えて 15 時間攪拌した。これを酸性シリカゲルで濾過 (n-hexane : EtOAc = 1 : 1 → EtOAc で溶出) し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (100 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 248 [M+H]⁺

[0109] 参考例 2 5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

[0110] [化30]

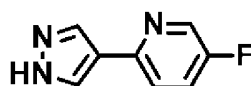


[0111] 参考例1で得られた5-フルオロ-2-〔1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル〕ピリジン(81.2g、328.5mmol)のメタノール(250mL)溶液に4M HCl-EtOAc溶液(246.3mL、985.4mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣にEtOAc(500mL)を加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、氷冷し、析出物を濾取、乾燥することにより表題化合物の塩酸塩(無色固体)を得た。得られた塩酸塩に水(700mL)、EtOAc(350mL)を加え、30分攪拌した後、分液した。得られた有機層を1.2M 塩酸(100mL)を用いて3回抽出した。水層を合わせ、8M NaOH水溶液を用いてpH=12に調整後、クロロホルムを用いて抽出した。抽出した有機層をISOLUTE Phase Separatorに通し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテル(300mL)を加え、2時間加熱還流した。室温まで放冷後、氷冷し、析出物を濾取、乾燥することにより表題化合物(44.9g)を得た(淡桃色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 164 [M+H]⁺

[0112] 参考例3 5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン

[0113] [化31]



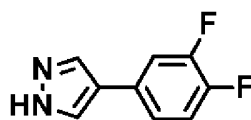
[0114] tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(15.4g、52.5mmol)と2-ブロモ-5-フルオロピリジン(8.40g、47.7mmol)の1,4-ジオキサン溶液(100mL)にPd(PPh₃)₄(5.52g、4.77mmol)、2M Na₂CO₃水溶液

(71.6 mL、143.2 mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した後、室温で72時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にEtOAcを少量加え、濾取、乾燥することにより、表題化合物(4.9 g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 164 [M+H]⁺

[0115] 参考例4 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

[0116] [化32]

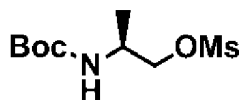


[0117] tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(2.0 g、6.80 mmol)と4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン(1.19 g、6.18 mmol)のエタノール(10 mL)-トルエン(10 mL)混合溶液にPd(PPh₃)₄(0.71 g、0.62 mmol)、2 M Na₂CO₃水溶液(9.26 mL、18.51 mmol)を加え、100℃で30分攪拌後、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層をbrineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(SNAP Ultra 100 g、hexane/EtOAc=88/12~0/100)にて精製することにより、表題化合物(0.55 g)を得た(淡黄色固体)。

MS (ESI neg.) m/z : 179 [M-H]⁻

[0118] 参考例5 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル メタンスルホナート

[0119] [化33]

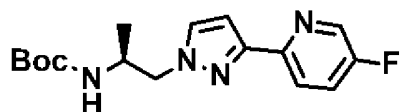


[0120] *tert*-ブチル [(2*S*)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバマート (1.5 g、8.6 mmol) のクロロホルム溶液 (20 mL) にトリエチルアミン (1.78 mL、12.8 mmol)、塩化メタンスルホニル (0.80 mL、10.3 mmol) を氷冷下に加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を *brine* で洗浄後、ISOLUTE Phase Separatorを通した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (2.1 g) を得た (黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 276 [M+Na]⁺

[0121] 参考例6 *tert*-ブチル {(2*S*)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0122] [化34]



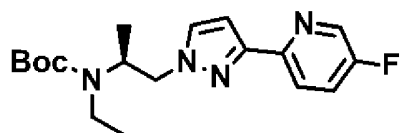
[0123] 参考例2で得られた5-フルオロ-2-(1*H*-ピラゾール-3-イル)ピリジン (0.30 g、1.6 mmol) のDMF溶液 (10 mL) にC_s₂C₃O₃ (1.20 g、7.36 mmol)、参考例5で得られた(2*S*)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート (0.93 g、3.68 mmol) のDMF溶液を加え、90℃に加熱して24時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水、*brine* で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-NH 55 g、hexane/EtOAc=90/10~50/50) にて精製することにより、表題化合物 (0.2 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 321 [M+H]⁺

[0124] 参考例7 *tert*-ブチル エチル{(2*S*)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カ

ルバマート

[0125] [化35]

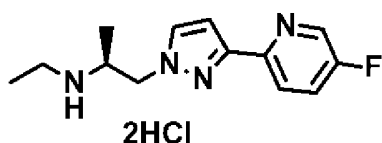


[0126] 参考例6で得られたtert-ブチル{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート(0.20g、0.62mmol)のDMF溶液(5mL)に60% NaH(0.037g、0.94mmol)を加えて30分攪拌後、EtI(0.06mL、0.75mmol)を加え、16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物(0.25g)を得た(黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 349 [M+H]⁺

[0127] 参考例8 (2S)-N-エチル-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 二塩酸塩

[0128] [化36]

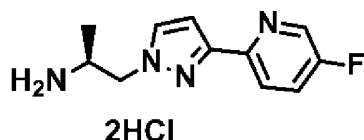


[0129] 参考例7で得られたtert-ブチルエチル{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート(0.22g、0.63mmol)のクロロホルム溶液(5mL)に4M HCl-EtOAc溶液(3.0mL、12.0mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物(0.14g)を得た(黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0130] 参考例9 (2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 二塩酸塩

[0131] [化37]

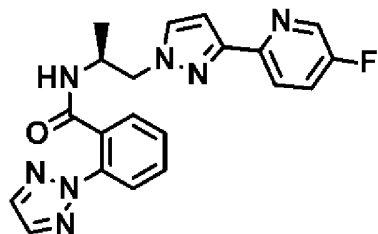


[0132] 参考例6で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (1.5 g、4.68 mmol) を原料にして、参考例8と同様な手法により、表題化合物 (1.2 g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 221 [M+H]⁺

[0133] 参考例10 N - { (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 2 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0134] [化38]

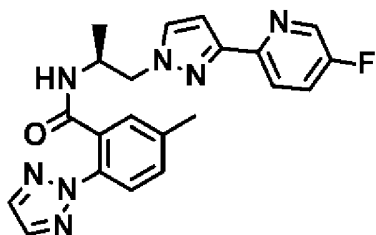


[0135] 参考例9で得られた (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0.36 g、1.23 mmol) と 2 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.28 g、1.47 mmol) の DMF 溶液 (5 mL) に、HATU (0.707 g、1.84 mmol)、DIPEA (1.93 mL、11.1 mmol) を加えて 24 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。有機層を水、brine で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-Sil 50 g、CHCl₃/MeOH = 100/0 ~ 90/10) にて精製することにより、表題化合物 (0.16 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 392 [M+H]⁺

[0136] 参考例 1 1 N- { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0137] [化39]

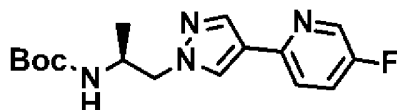


[0138] 参考例 9 で得られた (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0.18 g、0.61 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.15 g、0.74 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.13 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 406 [M+H]⁺

[0139] 参考例 1 2 tert - ブチル { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} カルバマート

[0140] [化40]

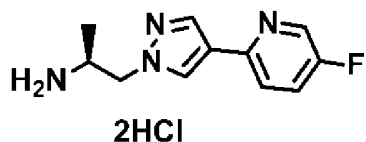


[0141] 参考例 5 で得られた (2S) - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル メタンスルホナート (3.26 g、12.87 mmol) と参考例 3 で得られた 5 - フルオロ - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン (1.40 g、8.58 mmol) を原料にして、参考例 6 と同様な手法により、表題化合物 (2.70 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 321 [M+H]⁺

[0142] 参考例 1 3 (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩

[0143] [化41]

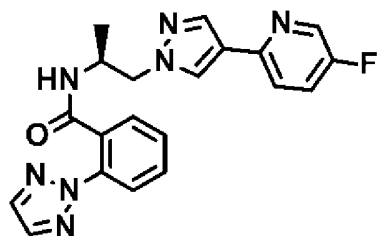


[0144] 参考例 1 2 で得られた *tert*-ブチル { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (2.70 g、8.43 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (1.6 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 221 [M+H]⁺

[0145] 参考例 1 4 N - { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0146] [化42]



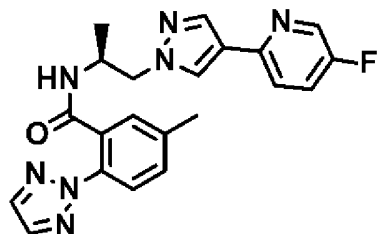
[0147] 参考例 1 3 で得られた (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0.30 g、1.07 mmol) と 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.22 g、1.18 mmol) を原料にして、参考例 1 0 と同様な手法により、表題化合物 (0.24 g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 392 [M+H]⁺

[0148] 参考例 1 5 N - { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチルー

2-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0149] [化43]

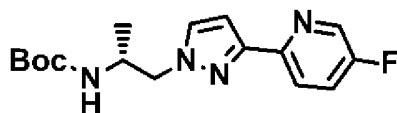


[0150] 参考例 13 で得られた (2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 二塩酸塩 (0.30 g、1.07 mmol) と 5-メチル-2-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸 (0.24 g、1.18 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.28 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 406 [M+H]⁺

[0151] 参考例 16 tert-ブチル {(2R)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0152] [化44]

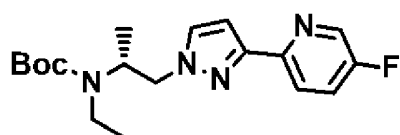


[0153] tert-ブチル [(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバマート (4.3 g、24.5 mmol) のクロロホルム溶液 (50 mL) に トリエチルアミン (6.16 mL、44.2 mmol)、塩化メタンシルホニル (2.28 mL、29.5 mmol) を氷冷下に加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を brine で洗浄後、ISOLUTE Phase Separatorを通し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のDMF溶液およびCs₂CO₃ (7.79 g、23.9 mmol) を参考例 2 で得られた5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (1.30 g、7.97 mmol) のDM

F 溶液 (50 mL) に加え、90℃で2時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (HP-Sil 50g、hexane/EtOAc=90/10~50/50) にて精製することにより、表題化合物 (0.30g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 321 [M+H]⁺

[0154] [化45]



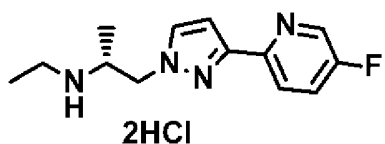
[0155] 参考例 17 tert-ブチル エチル { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0156] 参考例 16 で得られた tert-ブチル { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.30g、0.94 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様な手法により、表題化合物 (0.26g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 349 [M+H]⁺

[0157] 参考例 18 (2R) - N - エチル - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 二塩酸塩

[0158] [化46]



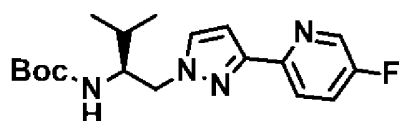
[0159] 参考例 17 で得られた tert-ブチル エチル { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.26g、0.75 mmol) を原料にして

、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物（0.17 g）を得た（無色固体）。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0160] 参考例 19 tert-ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-2-イル } カルバマート

[0161] [化47]

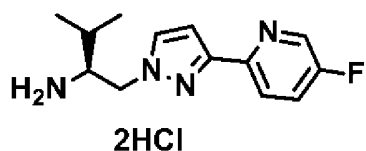


[0162] tert-ブチル [(2S) - 1 - ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] カルバマート (0.5 g、2.46 mmol) を原料にして、参考例 16 と同様な手法により表題化合物 (0.09 g) を得た（無色固体）。

MS (ESI pos.) m/z : 349 [M+H]⁺

[0163] 参考例 20 (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-2-アミン 二塩酸塩

[0164] [化48]



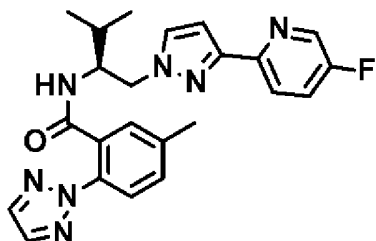
[0165] 参考例 19 で得られた tert-ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-2-イル } カルバマート (0.09 g、0.26 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0.075 g) を得た（無色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0166] 参考例 21 N - { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-2-イル } - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミ

ド

[0167] [化49]

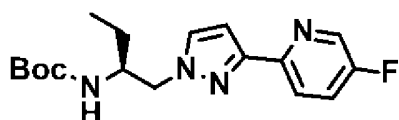


[0168] 参考例 20 で得られた (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチルブタン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0.075 g、0.23 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.057 g、0.28 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.05 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

[0169] 参考例 22 tert - ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - イル } カルバマート

[0170] [化50]



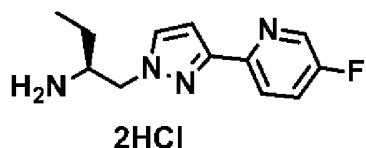
[0171] tert - ブチル [(2S) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル] カルバマート (0.50 g、2.64 mmol) を原料にして、参考例 16 と同様な手法により、表題化合物 (0.14 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 335 [M+H]⁺

[0172] 参考例 23 (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - アミン 二塩酸塩

[0173]

[化51]

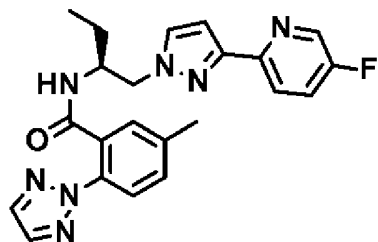


[0174] 参考例 22 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - イル } カルバマート (0. 14 g、0. 42 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0. 06 g) を得た (無色油状物) 。

MS (ESI pos.) *m/z* : 235 [M+H]⁺

[0175] 参考例 24 N - { (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0176] [化52]



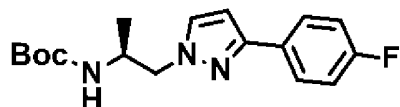
[0177] 参考例 23 で得られた (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] ブタン - 2 - アミン 二塩酸塩 (0. 06 g、0. 20 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0. 048 g、0. 23 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0. 034 g) を得た (無色固体) 。

MS (ESI pos.) *m/z* : 420 [M+H]⁺

[0178] 参考例 25 *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0179]

[化53]

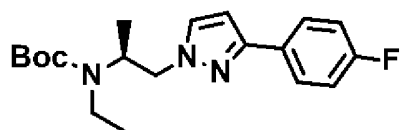


[0180] 参考例5で得られた(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート(3.62g、14.3mmol)と3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール(1.17g、7.2mmol)を原料にして、参考例6と同様な手法により、表題化合物(0.67g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 320 [M+H]⁺

[0181] 参考例26 tert-ブチルエチル{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0182] [化54]

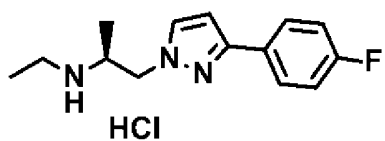


[0183] 参考例25で得られたtert-ブチル{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート(0.67g、2.10mmol)を原料にして、参考例7と同様な手法により、表題化合物(0.35g)を得た(無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 348 [M+H]⁺

[0184] 参考例27 (2S)-N-エチル-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン塩酸塩

[0185] [化55]



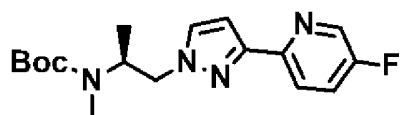
[0186] 参考例26で得られたtert-ブチルエチル{(2S)-1-[3-(4-

ーフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル
 } カルバマート (0.35 g, 1.01 mmol) を原料にして、参考例 8
 と同様な手法により、表題化合物 (0.26 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 248 [M+H]⁺

[0187] 参考例 28 tert-ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリ
 ジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} メ
 チルカルバマート

[0188] [化56]

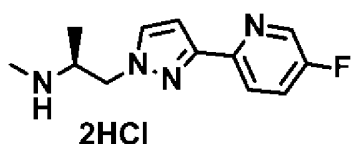


[0189] 参考例 6 で得られた tert-ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロ
 ピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}
 カルバマート (0.63 g, 1.97 mmol) を原料とし、MeI (0.
 19 mL, 2.94 mmol) を用いて参考例 7 と同様な手法により、表題
 化合物 (0.74 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 335 [M+H]⁺

[0190] 参考例 29 (2S) - 1 - [3 - (5-フルオロピリジン-2-イル) -
 1 H-ピラゾール-1-イル] - N-メチルプロパン-2-アミン 二塩酸塩

[0191] [化57]

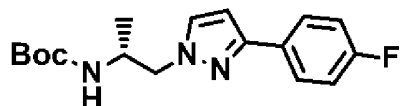


[0192] 参考例 28 で得られた tert-ブチル { (2S) - 1 - [3 - (5-フル
 オロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-
 イル} メチルカルバマート (0.66 g, 1.97 mmol) を原料にして
 、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0.46 g) を得た (黄色油
 状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 235 [M+H]⁺

[0193] 参考例 30 tert-ブチル { (2R) - 1 - [3 - (4 -フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート

[0194] [化58]

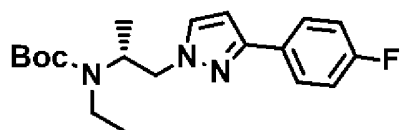


[0195] tert-ブチル [(2R) - 1 -ヒドロキシプロパン-2-イル] カルバマート (4.3 g、24.5 mmol) を原料にして、参考例 16 と同様な手法により表題化合物 (1.0 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 320 [M+H]⁺

[0196] 参考例 31 tert-ブチル エチル { (2R) - 1 - [3 - (4 -フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート

[0197] [化59]

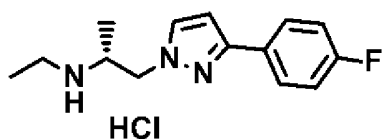


[0198] 参考例 30 で得られた tert-ブチル { (2R) - 1 - [3 - (4 -フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (1.0 g、3.13 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様な手法により、表題化合物 (0.65 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 348 [M+H]⁺

[0199] 参考例 32 (2R) - N-エチル-1 - [3 - (4 -フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-アミン 塩酸塩

[0200] [化60]



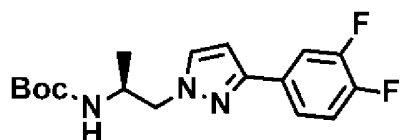
[0201] 参考例 31 で得られた tert-ブチル エチル { (2R) - 1 - [3 - (4

ーフルオロフェニル)－1H-ピラゾール－1-イル] プロパン－2-イル
 } カルバマート (0.65 g、1.87 mmol) を原料にして、参考例8
 と同様な手法により、表題化合物 (0.5 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 248 [M+H]⁺

[0202] 参考例33 tert-ブチル { (2S)－1－[3－(3,4-ジフルオ
 ロフェニル)－1H-ピラゾール－1-イル] プロパン－2-イル}カルバマ
 ート

[0203] [化61]

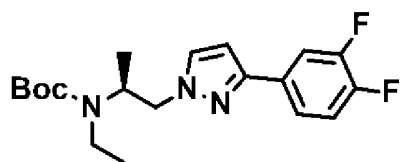


[0204] 参考例5で得られた (2S)－2－[(tert-ブトキシカルボニル) ア
 ミノ] プロピル メタンスルホナート (0.45 g、1.77 mmol) と3
 －(3,4-ジフルオロフェニル)－1H-ピラゾール (0.35 g、1.
 95 mmol) を原料にして、参考例6と同様な手法により、表題化合物 (
 0.30 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 338 [M+H]⁺

[0205] 参考例34 tert-ブチル { (2S)－1－[3－(3,4-ジフルオ
 ロフェニル)－1H-ピラゾール－1-イル] プロパン－2-イル}エチルカ
 ルバマート

[0206] [化62]

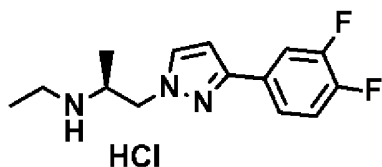


[0207] 参考例33で得られた tert-ブチル { (2S)－1－[3－(3,4-
 ジフルオロフェニル)－1H-ピラゾール－1-イル] プロパン－2-イル}
 カルバマート (0.30 g、0.89 mmol) を原料にして、参考例7と
 同様な手法により、表題化合物 (0.34 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 366 $[M+H]^+$

[0208] 参考例 35 (2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-エチルプロパン-2-アミン 塩酸塩

[0209] [化63]

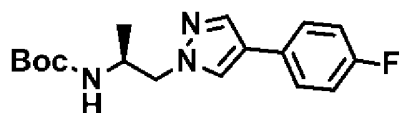


[0210] 参考例 34 で得られた tert-ブチル {(2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}エチルカルバマート (0.33 g, 0.89 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0.19 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 266 $[M+H]^+$

[0211] 参考例 36 tert-ブチル {(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0212] [化64]



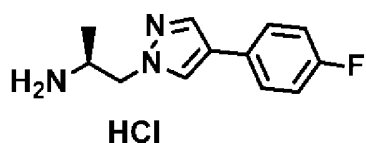
[0213] 参考例 5 で得られた (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート (0.41 g, 2.54 mmol) と 4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (0.97 g, 3.81 mmol) を原料にして、参考例 6 と同様な手法により、表題化合物 (0.68 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 320 $[M+H]^+$

[0214] 参考例 37 (2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 塩酸塩

[0215]

[化65]

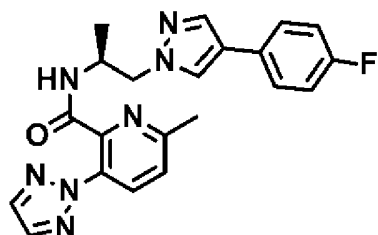


[0216] 参考例 36 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.68 g、2.11 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0.54 g) を得た (淡黄色非晶質)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 220 [M+H]⁺

[0217] 参考例 38 N - { (2*S*) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 6 - メチル - 3 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

[0218] [化66]



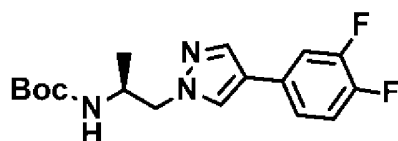
[0219] 参考例 37 で得られた (2*S*) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 塩酸塩 (0.27 g、1.05 mmol) と 6 - メチル - 3 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.21 g、1.05 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0.26 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 406 [M+H]⁺

[0220] 参考例 39 *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1*H* - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0221]

[化67]

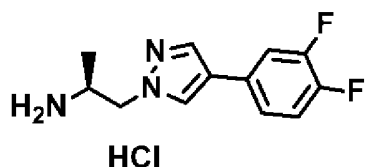


[0222] 参考例 5 で得られた (2S) - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル メタンスルホナート (1.16 g、4.59 mmol) と参考例 4 で得られた 4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - ピラゾール (0.55 g、3.06 mmol) を原料にして、参考例 6 と同様な手法により、表題化合物 (0.91 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 338 [M+H]⁺

[0223] 参考例 40 (2S) - 1 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - アミン 塩酸塩

[0224] [化68]



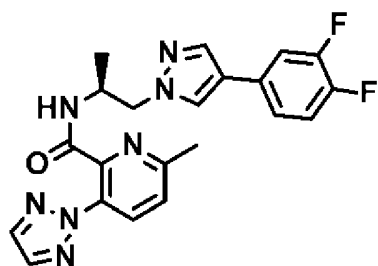
[0225] 参考例 39 で得られた tert - ブチル { (2S) - 1 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} カルバマート (0.91 g、2.69 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様な手法により、表題化合物 (0.73 g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 238 [M+H]⁺

[0226] 参考例 41 N - { (2S) - 1 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - 6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

[0227]

[化69]

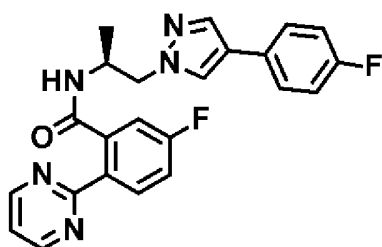


[0228] 参考例40で得られた(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 塩酸塩(0.37g、1.34mmol)と6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボン酸(0.27g、1.34mmol)を原料にして、参考例10と同様な手法により、表題化合物(0.35g)を得た(淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 424 [M+H]⁺

[0229] 参考例42 5-フルオロ-N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド

[0230] [化70]



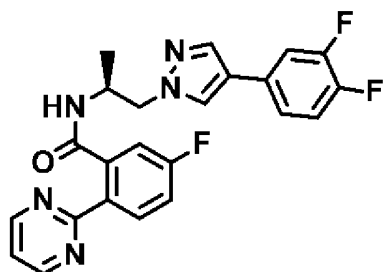
[0231] 参考例37で得られた(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン 塩酸塩(0.27g、1.05mmol)と5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸(0.29g、1.33mmol)を原料にして、参考例10と同様な手法により、表題化合物(0.30g)を得た(褐色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 420 [M+H]⁺

[0232] 参考例43 N-{(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)

－ 1 H－ピラゾール－ 1－イル} プロパン－ 2－イル} － 5－フルオロ－ 2－
 －（ピリミジン－ 2－イル）ベンズアミド

[0233] [化71]

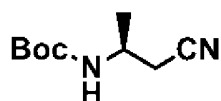


[0234] 参考例 40 で得られた (2S)－1－[4－(3, 4－ジフルオロフェニル)－1H－ピラゾール－1－イル] プロパン－2－アミン 塩酸塩 (0. 37 g、1. 34 mmol) と 5－フルオロ－2－(ピリミジン－2－イル) 安息香酸 (0. 37 g、1. 70 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様な手法により、表題化合物 (0. 43 g) を得た (褐色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 460 [M+Na]⁺

[0235] 参考例 44 tert－ブチル [(2S)－1－シアノプロパン－2－イル] カルバマート

[0236] [化72]



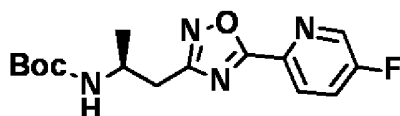
[0237] シアン化ナトリウム (0. 54 g、11. 05 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を 35℃ で 30 分攪拌後、テトラブチルアンモニウムブロミド (0. 28 g、8. 56 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。そこへ、参考例 5 で得られた (2S)－2－[(tert－ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル メタンスルホナート (2. 17 g、8. 56 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を加え、35℃ で 4 時間攪拌後、室温にて 12 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。有機層を brine で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g、hexane/EtOAc=95/5～

60/40) にて精製することにより、表題化合物 (0.91 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 207 $[M+Na]^+$

[0238] 参考例 45 tert-ブチル { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル } カルバマート

[0239] [化73]



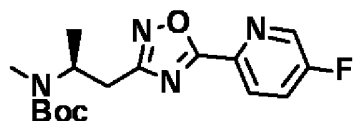
[0240] 参考例 44 で得られた tert-ブチル [(2S) - 1 - シアノプロパン-2-イル] カルバマート (0.91 g、4.95 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液に 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (0.65 mL、9.90 mmol) を加え、90℃ に加熱して 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した後、有機層を $MgSO_4$ で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。5-フルオロピリジン-2-カルボン酸塩酸塩 (0.97 g、5.45 mmol) の DMF (10 mL) に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (0.96 g、5.94 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液へ先ほど得られた残渣の DMF (3 mL) 溶液を加えて 90℃ に加熱して 7 時間攪拌後、室温で 60 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g、hexane/EtOAc = 98/2 ~ 30/70) にて精製することにより、表題化合物 (1.16 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 345 $[M+Na]^+$

[0241] 参考例 46 tert-ブチル { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル } メチルカルバマート

[0242]

[化74]

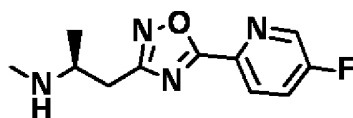


[0243] 参考例 4 5 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル } カルバマート (0.58 g, 1.80 mmol) を原料にして、MeI (0.134 mL, 2.16 mmol) を用いて参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.34 g) を得た (薄褐色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 359 [M+Na]⁺

[0244] 参考例 4 7 (2*S*) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - *N*-メチルプロパン-2-アミン

[0245] [化75]

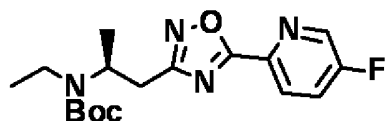


[0246] 参考例 4 6 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル } メチルカルバマート (0.34 g, 1.00 mmol) のクロロホルム溶液 (3 mL) にトリフルオロ酢酸 (1.2 mL, 16.2 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、CHCl₃ および 10% MeOH/CHCl₃ 溶液を用いて抽出した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (0.24 g) を得た (黄色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 237 [M+H]⁺

[0247] 参考例 4 8 *tert*-ブチル エチル { (2*S*) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル } カルバマート

[0248] [化76]

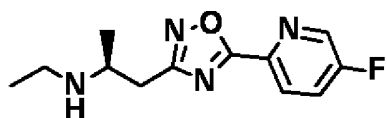


[0249] 参考例 4 5 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0 . 5 8 g 、 1 . 8 0 m m o l) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0 . 2 2 g) を得た (黄色非晶質) 。

MS (ESI pos.) m/z : 373 [M+Na]⁺

[0250] 参考例 4 9 *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 *H*-ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0251] [化77]

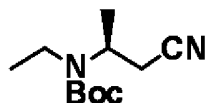


[0252] 参考例 4 8 で得られた *tert*-ブチル エチル { (2*S*) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0 . 2 2 g 、 0 . 6 3 m m o l) を原料にして、参考例 4 7 と同様の手法により、表題化合物 (0 . 0 7 5 g) を得た (黄色固体) 。

MS (ESI pos.) m/z : 251 [M+H]⁺

[0253] 参考例 5 0 *tert*-ブチル [(2*S*) - 1 - シアノプロパン - 2 - イル] エチルカルバマート

[0254] [化78]



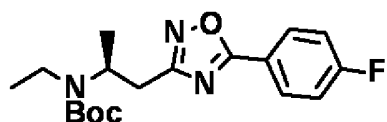
[0255] 参考例 4 4 で得られた *tert*-ブチル [(2*S*) - 1 - シアノプロパン

ー２－イル] カルバマート (1.7 g, 9.23 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.94 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 213 [M+H]⁺

[0256] 参考例 51 (tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル} カルバマート

[0257] [化79]

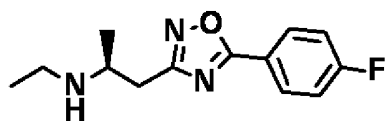


[0258] 参考例 50 で得られた tert-ブチル [(2S) - 1 - シアノプロパン - 2 - イル] エチルカルバマート (0.45 g, 2.12 mmol) と 4 - フルオロ安息香酸 (0.33 g, 2.33 mmol) を原料にして、参考例 45 と同様の手法により、表題化合物 (0.35 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 372 [M+Na]⁺

[0259] 参考例 52 (2S) - N - エチル - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - アミン

[0260] [化80]

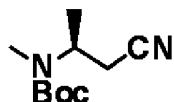


[0261] 参考例 51 で得られた (tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル} カルバマート (0.35 g, 0.99 mmol) を原料にして、参考例 47 と同様の手法により、表題化合物 (0.24 g) を得た (黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 250 [M+H]⁺

[0262] 参考例 5 3 tert-ブチル [(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] メチルカルバマート

[0263] [化81]

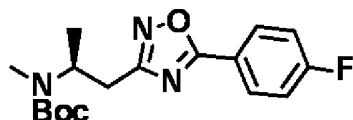


[0264] 参考例 4 4 で得られた tert-ブチル [(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] カルバマート (0.35 g、1.90 mmol) を原料にして、MeI (0.142 mL、2.28 mmol) を用い、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.12 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 [M+Na]⁺

[0265] 参考例 5 4 tert-ブチル { (2S)-1- [5- (4-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル } メチルカルバマート

[0266] [化82]

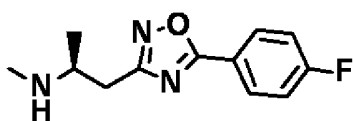


[0267] 参考例 5 3 で得られた tert-ブチル [(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] メチルカルバマート (0.12 g、0.59 mmol) と 4-フルオロ安息香酸 (0.091 g、0.65 mmol) を原料にして、参考例 4 5 と同様の手法により、表題化合物 (0.076 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 358 [M+Na]⁺

[0268] 参考例 5 5 (2S)-1- [5- (4-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] -N-メチルプロパン-2-アミン

[0269] [化83]

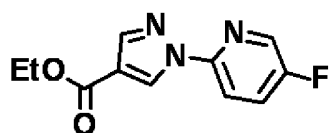


[0270] 参考例 5 4 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } メチルカルバマート (0.076 g, 0.23 mmol) を原料にして、参考例 4 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.039 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 236 [M+H]⁺

[0271] 参考例 5 6 エチル 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 4 - カルボキシラート

[0272] [化84]

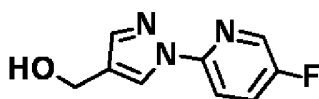


[0273] エチル 1*H* - ピラゾール - 4 - カルボキシラート (1.0 g, 7.14 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) に氷冷下、60% NaH (0.29 g, 7.13 mmol) を少しずつ加え、室温に戻して 1 時間攪拌した。再び氷冷し、2, 5 - ジフルオロピリジン (0.68 g, 5.94 mmol) を滴下し、室温にて 66 時間攪拌後、80℃ に加熱して 5 時間攪拌した。反応混合物に水 (80 mL) を加え、析出物を濾取した。これをカラムクロマトグラフィー (Grace 12 g, hexane/EtOAc = 92/8 ~ 35/65) にて精製することにより、表題化合物 (0.58 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 258 [M+Na]⁺

[0274] 参考例 5 7 [1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1*H* - ピラゾール - 4 - イル] メタノール

[0275] [化85]



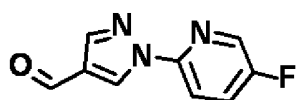
[0276] 参考例 5 6 で得られたエチル 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) -

1 H-ピラゾール-4-カルボキシラート (0.67 g、2.83 mmol) のトルエン溶液 (12 mL) に -60℃以下で 1.02 M 水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (6.10 mL、6.22 mmol) を滴下したあと徐々に昇温させた。3時間攪拌後、-48℃で 1 M HCl 水溶液 (20 mL) を加えた。EtOAc を用いて抽出後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Grace 12 g、hexane/EtOAc = 92/8 ~ 35/65) にて精製することにより、表題化合物 (0.40 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 216 [M+Na]⁺

[0277] 参考例 58 1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

[0278] [化86]

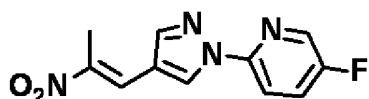


[0279] 参考例 57 で得られた [1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] メタノール (0.40 g、2.07 mmol) と MnO₂ (1.80 g、20.7 mmol) のクロロホルム溶液 (10 mL) を室温で 5 時間半、60℃で 5 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を用いて濾過し、クロロホルムで洗浄後、濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (0.36 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 192 [M+H]⁺

[0280] 参考例 59 5-フルオロ-2-{4-[(1E)-2-ニトロプロパー-1-エン-1-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン

[0281] [化87]



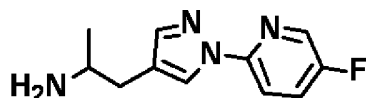
[0282] 参考例 58 で得られた 1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (0.26 g、1.34 mmol)、ニトロ

エタン (0.16 g、2.13 mmol)、ギ酸：2-アミノエタノール (1:1) (2.0 g、18.7 mmol) の懸濁液を室温で19時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を減圧下濃縮後、カラムクロマトグラフィー (Grace 12 g、hexane/EtOAc=92/8~35/65) にて精製することにより、表題化合物 (0.32 g) を得た (薄褐色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0283] 参考例60 1-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-2-アミン

[0284] [化88]



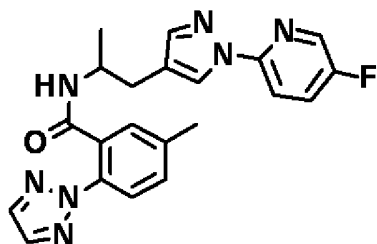
[0285] 参考例59で得られた5-フルオロ-2-{4-[(1E)-2-ニトロプロパー-1-エン-1-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン (0.15 g、0.60 mmol) と10%Pd/C (0.15 g) のTHF-MeOH溶液 (10 mL-5 mL) を水素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) 濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP KP-NH 28 g、hexane/EtOAc=75/25~0/100) にて精製することにより、表題化合物 (0.04 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 [M+H]⁺

[0286] 参考例61 N-{1-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0287]

[化89]

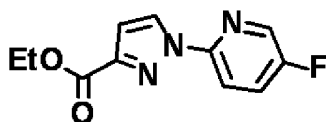


[0288] 参考例60で得られた1-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-2-アミン(0.043g、0.21mmol)と5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸(0.039g、0.18mmol)を原料にして、参考例10と同様の手法により、表題化合物(0.005g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 406 [M+H]⁺

[0289] 参考例62 エチル 1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート

[0290] [化90]

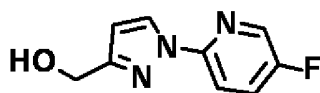


[0291] エチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシラート(0.50g、3.57mmol)と2,5-ジフルオロピリジン(0.49g、4.28mmol)を原料にして、参考例56と同様の手法により表題化合物(0.15g)を得た(無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 236 [M+H]⁺

[0292] 参考例63 [1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール

[0293] [化91]

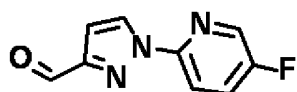


[0294] 参考例 6 2 で得られたエチル 1- (5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (10.0 g、42.5 mmol) を原料にして、参考例 5 7 と同様の手法により、表題化合物 (8.0 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 194 [M+H]⁺

[0295] 参考例 6 4 1- (5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

[0296] [化92]

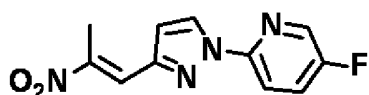


[0297] 参考例 6 3 で得られた [1- (5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル] メタノール (8.0 g、34.0 mmol) を原料にして、参考例 5 8 と同様の手法により、表題化合物 (5.3 g) を得た (薄褐色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 192 [M+H]⁺

[0298] 参考例 6 5 5-フルオロ-2- {3- [(1E)-2-ニトロプロパー 1-エン-1-イル] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

[0299] [化93]



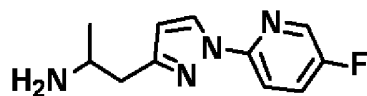
[0300] 参考例 6 4 で得られた 1- (5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (0.10 g、0.52 mmol) を原料にして、参考例 5 9 と同様の手法により、表題化合物 (0.13 g) を得た (黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]⁺

[0301] 参考例 6 6 1- [1- (5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-アミン

[0302]

[化94]

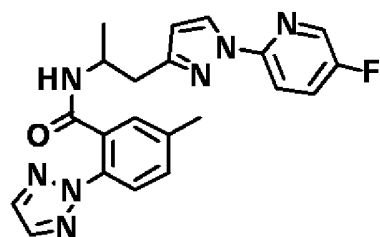


[0303] 参考例 65 で得られた 5-フルオロ-2- {3- [(1E)-2-ニトロプロパン-1-エン-1-イル] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン (0.13 g、0.54 mmol) の THF 溶液 (2 mL) を氷冷下、LAH (0.12 g、3.22 mmol) の THF 溶液 (3 mL) に滴下した。そのまま氷冷中で 1 時間攪拌後、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応混合物に $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ を加えて反応を停止後、 Na_2SO_4 を加え、攪拌した。セライト (登録商標) を用いて不溶物を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を HPLC を用いて精製することにより、表題化合物 (0.0068 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0304] 参考例 67 N- {1- [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-イル} -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド

[0305] [化95]

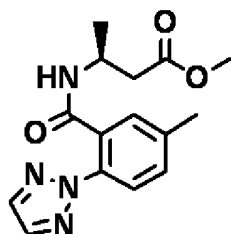


[0306] 参考例 66 で得られた 1- [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-アミン (0.0068 g、0.031 mmol) と 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) 安息香酸 (0.0069 g、0.034 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.0054 g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0307] 参考例 68 メチル (3S) - 3 - { [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ } ブタノアート

[0308] [化96]

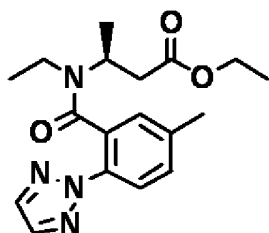


[0309] (3S) - 3 - アミノブタン酸 (0.20 g、1.94 mmol) の MeOH (1 mL) - THF (1 mL) 懸濁液に 2.0 M (ジアゾメチル) (トリメチル) シラン - Et₂O 溶液 (1.0 mL、2.0 mmol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣と 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.26 g、1.29 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.029 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 303 [M+H]⁺

[0310] 参考例 69 エチル (3S) - 3 - {エチル [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ } ブタノアート

[0311] [化97]

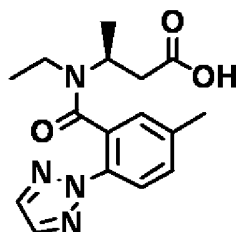


[0312] 参考例 68 で得られたメチル (3S) - 3 - { [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ } ブタノアート (0.067 g、0.22 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.047 g) を得た。

MS (ESI pos.) m/z : 345 [M+H]⁺

[0313] 参考例 70 (3S)-3-{エチル[5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ}ブタン酸

[0314] [化98]

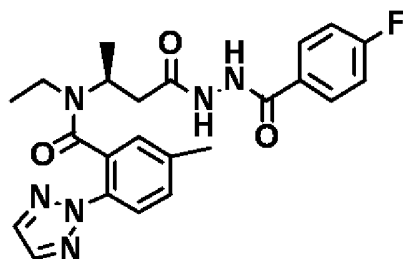


[0315] 参考例 69 で得られたエチル (3S)-3-{エチル[5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ}ブタノアート (0.044 g、0.13 mmol) と 2M NaOH 水溶液 (0.32 mL、0.64 mmol) の EtOH 溶液 (2 mL) を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物に EtOAc (30 mL) を加え、水 (30 mL) で 2 回洗浄した。水層に 1M HCl 水溶液を加えて pH を約 1 に調整後、CHCl₃ (40 mL) を用いて 3 回抽出した。得られた有機層を I S O L U T E Phase Separator に通し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (0.029 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 317 [M+H]⁺

[0316] 参考例 71 N-エチル-N-{(2S)-4-[2-(4-フルオロベンゾイル)ヒドラジニル]-4-オキソブタン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0317] [化99]



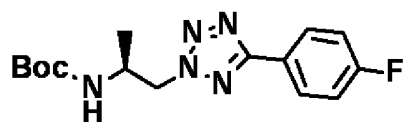
[0318] 参考例 70 で得られた (3S)-3-{エチル[5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ}ブタン酸 (0

、0.028 g、0.089 mmol）、4-フルオロベンゾヒドラジド（0.022 g、0.14 mmol）を原料にして、参考例10と同様の手法により、表題化合物（0.027 g）を得た（無色固体）。

MS (ESI pos.) m/z : 475 [M+Na]⁺

[0319] 参考例72 tert-ブチル {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0320] [化100]

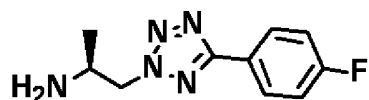


[0321] 参考例5で得られた(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピルメタンスルホナート(2.89 g、11.4 mmol)と5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール(1.86 g、11.4 mmol)を原料にして、参考例6と同様の手法により、表題化合物(0.54 g)を得た(淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 322 [M+H]⁺

[0322] 参考例73 (2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-アミン

[0323] [化101]



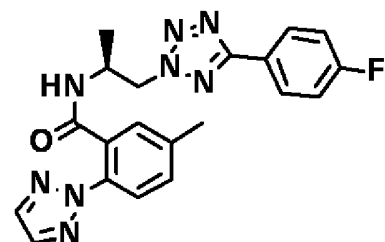
[0324] 参考例72で得られたtert-ブチル {(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート(0.5 g、1.6 mmol)に4M HCl-ジオキサン溶液(2.0 mL、8.0 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残渣にクロロホルム、飽和NaHCO₃水溶液を加え、抽出した。得られた有機層を水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。乾

燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物（0.34 g）を得た（淡黄色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 222 $[M+H]^+$

[0325] 参考例 74 N- { (2S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0326] [化102]

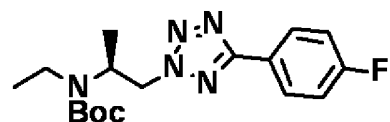


[0327] 参考例 73 で得られた (2S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - アミン (0.11 g、0.49 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.10 g、0.49 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.18 g) を得た（淡黄色油状物）。

MS (ESI pos.) m/z : 407 $[M+H]^+$

[0328] 参考例 75 tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート

[0329] [化103]



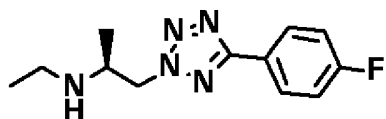
[0330] 参考例 72 で得られた tert-ブチル { (2S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } カルバマート (0.50 g、1.56 mmol) を原料にして、参考例 7 と

同様の手法により、表題化合物（0.26 g）を得た（淡黄色固体）。

MS (ESI pos.) m/z : 350 $[M+H]^+$

[0331] 参考例 7 6 (2S)-N-エチル-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-アミン

[0332] [化104]

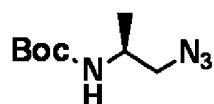


[0333] 参考例 7 5 で得られた tert-ブチル エチル { (2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル } カルバマート (0.26 g, 0.74 mmol) を原料にして、参考例 7 3 と同様の手法により、表題化合物 (0.17 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 250 $[M+H]^+$

[0334] 参考例 7 7 [(2S)-1-アジドプロパン-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

[0335] [化105]

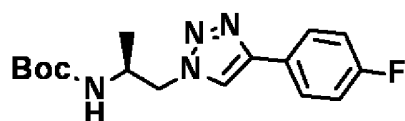


[0336] 参考例 5 で得られた (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル メタンスルホナート (4.3 g, 17.1 mmol) とアジ化ナトリウム (3.34 g, 51.4 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) を 80℃ で 3 時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。得られた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g, hexane/EtOAc = 100/0 ~ 0/100) で精製することにより、表題化合物 (1.8 g) を得た (淡黄色油状物)。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm : 1.04 – 1.27 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 3.14 – 3.50 (m, 2 H), 3.84 (br. s., 1 H), 4.53 (br. s., 1 H)

[0337] 参考例 78 tert-ブチル { (2S) – 1 – [4 – (4 – フルオロフェニル) – 1H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル] プロパン – 2 – イル } カルバマート

[0338] [化106]

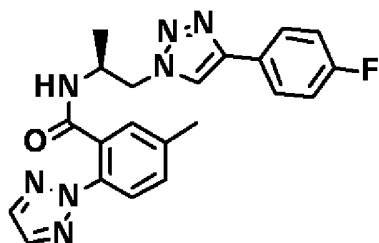


[0339] 参考例 77 で得られた [(2S) – 1 – アジドプロパン – 2 – イル] カルバミン酸 tert-ブチル (0.80 g, 4.00 mmol) の DMF / 4 – メチルピペリジン溶液 (5 mL / 5 mL) に 1 – エチニル – 4 – フルオロベンゼン (0.48 g, 4.00 mmol) 、 CuI (0.038 g, 0.20 mmol) 、 L – アスコルビン酸 (0.14 g, 0.80 mmol) を加え、80℃で3時間攪拌した。室温まで放冷後、セライト (登録商標) を用いて濾過した。濾液に水を加え EtOAc を用いて抽出し、有機層を水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g, hexane / EtOAc = 100 / 0 ~ 0 / 100) で精製することにより、表題化合物 (0.82 g) を得た (淡黄色油状物) 。

MS (ESI pos.) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0340] 参考例 79 N – { (2S) – 1 – [4 – (4 – フルオロフェニル) – 1H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル] プロパン – 2 – イル } – 5 – メチル – 2 – (2H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 2 – イル) ベンズアミド

[0341] [化107]

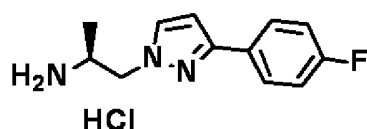


[0342] 参考例 78 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1*H* - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (0.79 g, 2.46 mmol) を参考例 73 と同様の手法により Boc 基を脱離させ、淡黄色油状物を得た。得られた淡黄色油状物と 5-メチル-2- (2*H*-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) 安息香酸 (0.50 g, 2.46 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.65 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 406 [M+H]⁺

[0343] 参考例 80 (2*S*) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-アミン 塩酸塩

[0344] [化108]

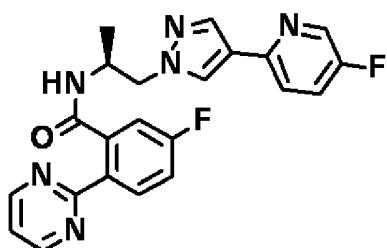


[0345] 参考例 25 で得られた *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (3.21 g, 10.1 mmol) を原料にして、参考例 8 と同様の手法により、表題化合物 (2.58 g) を得た (淡黄色非晶質)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 220 [M+H]⁺

[0346] 参考例 81 5-フルオロ-N- { (2*S*) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1*H*-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド

[0347] [化109]



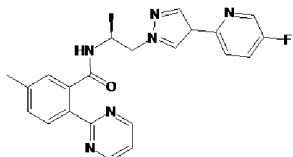
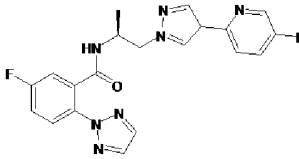
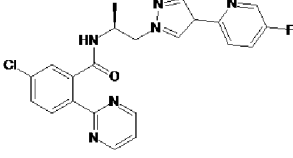
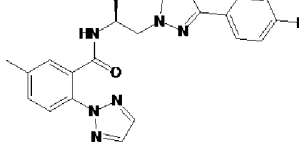
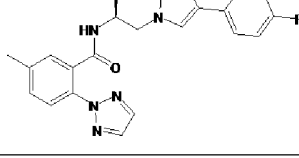
[0348] 参考例 13 で得られた (2*S*) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-

イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-アミン 二塩酸塩 (0.10g、0.36mmol) と 5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸 (0.099g、0.46mmol) を原料にして、参考例10と同手法により、表題化合物 (0.028g) を得た (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 421 [M+H]⁺

[0349] 参考例82～86を参考例81と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びMSデータを表1に示す。

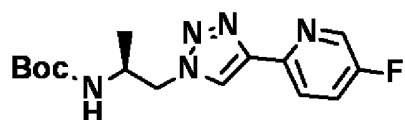
[0350] [表1]

参考例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
参考例82		N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	417(M+H) ⁺
参考例83		5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	410(M+H) ⁺
参考例84		5-クロロ-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	459(M+Na) ⁺
参考例85		N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	405(M+H) ⁺
参考例86		N-((2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	405(M+H) ⁺

[0351] 参考例87 tert-ブチル { (2S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル } カルバミン酸

[0352]

[化110]

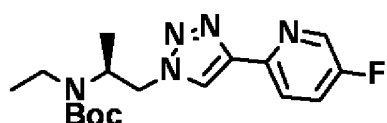


[0353] 参考例 77 で得られた [(2S)-1-アジドプロパン-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (0.50 g、2.48 mmol) と 2-エチニル-5-フルオロピリジン (0.30 g、2.48 mmol) を原料にして、参考例 78 と同様の手法により、表題化合物 (0.58 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 322 [M+H]⁺

[0354] 参考例 88 tert-ブチル エチル {(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル} カルバマート

[0355] [化111]

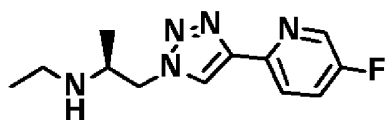


[0356] 参考例 87 で得られた tert-ブチル {(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル} カルバミン酸 (0.30 g、0.93 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.33 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 350 [M+H]⁺

[0357] 参考例 89 (2S)-N-エチル-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-アミン

[0358] [化112]

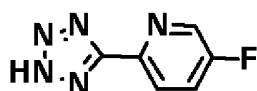


[0359] 参考例 88 で得られた *tert*-ブチル エチル { (2*S*) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (0.33 g, 0.93 mmol) を原料にして、参考例 73 と同様の手法により、表題化合物 (0.19 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 250 [M+H]⁺

[0360] 参考例 90 5-フルオロ-2-(2*H*-テトラゾール-5-イル) ピリジン

[0361] [化113]

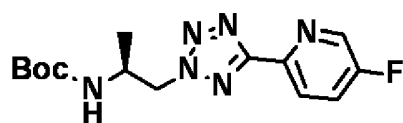


[0362] 5-フルオロピリジン-2-カルボニトリル (1.0 g, 8.19 mmol)、ジブロモ亜鉛 (1.84 g, 8.19 mmol)、アジ化ナトリウム (0.59 g, 9.01 mmol) の水溶液 (16 mL) を 110°C で 15 時間攪拌した。反応溶液に 2*M* HCl 水溶液 (20 mL) と EtOAc (70 mL) を加え、固体が溶解するまで室温で 1 時間激しく攪拌した。EtOAc を用いて抽出した後、有機層を *brine* で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体を Et₂O で洗浄し、濾取することにより、表題化合物 (1.17 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) *m/z* : 166 [M+H]⁺

[0363] 参考例 91 *tert*-ブチル { (2*S*) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2*H*-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} カルバミン酸

[0364] [化114]



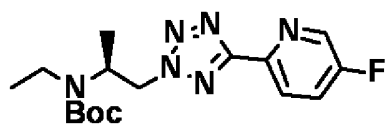
[0365] 参考例 5 で得られた (2*S*) - 2 - [(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピル メタンスルホナート (1.30 g, 5.14 mmol) と参

考例 90 で得られた 5-フルオロ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン (0.85 g、5.14 mmol) を原料にして、参考例 6 と同様の手法により、表題化合物 (0.42 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 345 [M+Na]⁺

[0366] 参考例 92 tert-ブチル エチル {(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート

[0367] [化115]

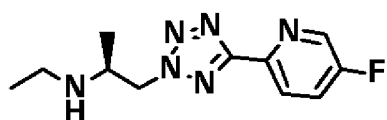


[0368] 参考例 91 で得られた tert-ブチル {(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバミン酸 (0.42 g、1.32 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.45 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 373 [M+Na]⁺

[0369] 参考例 93 (2S)-N-エチル-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-アミン

[0370] [化116]

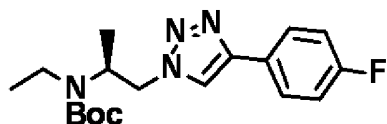


[0371] 参考例 92 で得られた tert-ブチル エチル {(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル}カルバマート (0.45 g、1.29 mmol) を原料にして、参考例 73 と同様の手法により、表題化合物 (0.31 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 251 $[M+H]^+$

[0372] 参考例 9 4 tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート

[0373] [化117]

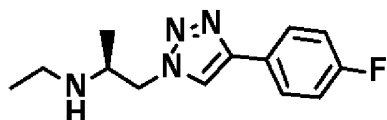


[0374] 参考例 7 8 で得られた tert-ブチル { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (0.50 g、1.56 mmol) を原料にして、参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (0.54 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 349 $[M+H]^+$

[0375] 参考例 9 5 ((2S) - N-エチル-1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-アミン

[0376] [化118]



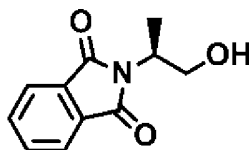
[0377] 参考例 9 4 で得られた tert-ブチル エチル { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} カルバマート (0.54 g、1.56 mmol) を原料にして、参考例 7 3 と同様の手法により、表題化合物 (0.39 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 $[M+H]^+$

[0378] 参考例 9 6 2 - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン-2-イル] - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

[0379]

[化119]

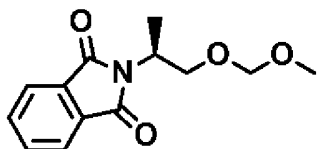


[0380] (2S)-2-アミノプロパン-1-オール (10 g、133 mmol) と 2-ベンゾフラン-1,3-ジオン (19.7 g、133 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液を6時間加熱還流した。反応混合物に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥後、乾燥剤を濾別した。減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (24.3 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 206 [M+H]⁺

[0381] 参考例97 2-[(2S)-1-(メトキシメトキシ)プロパン-2-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

[0382] [化120]

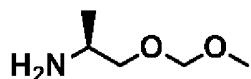


[0383] 参考例96で得られた2-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (16.7 g、81.4 mmol) と DIPEA (21.3 mL、122 mmol) のクロロホルム (50 mL) 溶液にクロロ(メトキシ)メタン (8.52 g、106 mmol) を0℃で加え、室温まで昇温させて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥後、乾燥剤を濾別した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g、hexane/EtOAc=100/0~0/100) にて精製することにより、表題化合物 (9.3 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 250 [M+H]⁺

[0384] 参考例 9 8 (2S) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン - 2 - アミン

[0385] [化121]

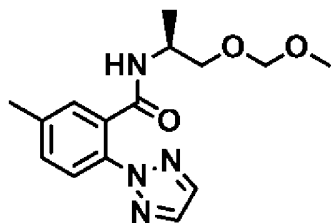


[0386] 参考例 9 7 で得られた 2 - [(2S) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン (9.7 g、38.9 mmol) とヒドラジン - 水和物 (1.95 g、38.9 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液を 80℃ で 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体を得た。これにクロロホルムを加えて攪拌し、ろ過した。濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (2.3 g) を得た (淡黄色油状物)。

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.07 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 3.01 - 3.54 (m, 6 H) 4.65 (s, 2 H)

[0387] 参考例 9 9 N - [(2S) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン - 2 - イル] - 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0388] [化122]



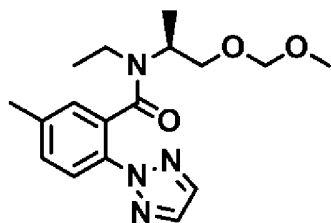
[0389] 参考例 9 8 で得られた (2S) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン - 2 - アミン (0.92 g、7.7 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (1.57 g、7.7 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (2.3 g) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 305 [M+H]⁺

[0390] 参考例 100 N - エチル - N - [(2S) - 1 - (メトキシメトキシ) プ

ロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0391] [化123]

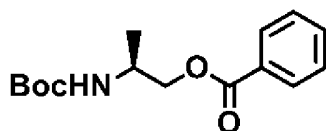


[0392] 参考例 99 で得られた N-[(2S)-1-(メトキシメトキシ)プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド (2.28 g、7.5 mmol) を原料にして、EtI (0.90 mL、11.3 mmol) を用いて参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (1.34 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 333 [M+H]⁺

[0393] 参考例 101 安息香酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル

[0394] [化124]

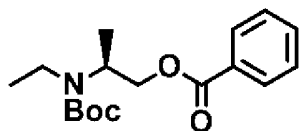


[0395] tert-ブチル [(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]カルバマート (2.0 g、11.4 mmol) のクロロホルム溶液 (24 mL) に、氷冷下トリエチルアミン (2.1 mL、14.8 mmol)、塩化ベンゾイル (1.6 mL、13.7 mmol) を加え、氷冷したまま 4 時間半攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、水を用いて 2 回洗浄、MgSO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して得られた固体を hexane で攪拌洗浄後、ろ取、減圧乾燥することにより表題化合物 (3.11 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 302 [M+Na]⁺

[0396] 参考例 102 安息香酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ]プロピル

[0397] [化125]

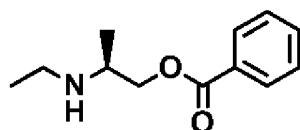


[0398] 参考例 101 で得られた安息香酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル (1.50 g、5.37 mmol) を原料にして、EtI (0.48 mL、5.91 mmol) を用いて参考例 7 と同様の手法により、表題化合物 (1.56 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 330[M+Na]⁺

参考例 103 安息香酸 (2S)-2-(エチルアミノ)プロピル

[0399] [化126]

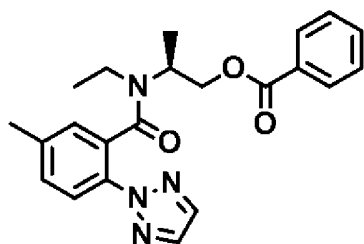


[0400] 参考例 102 で得られた安息香酸 (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ]プロピル (0.50 g、1.63 mmol) を原料にして、参考例 73 と同様の手法により、表題化合物 (0.20 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 208[M+H]⁺

[0401] 参考例 104 安息香酸 (2S)-2-{エチル[5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル]アミノ}プロピル

[0402] [化127]

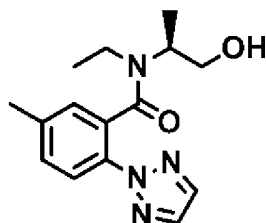


[0403] 参考例 103 で得られた安息香酸 (2S)-2-(エチルアミノ)プロピル (0.39 g、1.94 mmol) と 5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)安息香酸 (0.44 g、2.13 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.56 g) を得た (淡黄色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 393 [M+H]⁺

[0404] 参考例 105-1 N-エチル-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0405] [化128]



[0406] 参考例 100 で得られた N-エチル-N-[(2S)-1-(メトキシメトキシ)プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド (1.34 g、4.0 mmol) に 4 M HCl-ジオキサン溶液 (5.0 mL、20.0 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を水で洗浄し、有機層を MgSO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 50 g、hexane/EtOAc=80/20~0/100) にて精製することにより、表題化合物 (0.89 g) を得た (無色固体)。

MS (ESI pos.) m/z : 289 [M+H]⁺

[0407] 参考例 105-2 N-エチル-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

表題化合物は以下の様にして得ることもできる。

参考例 104 で得られた安息香酸 (2S) - 2 - {エチル [5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンゾイル] アミノ} プロピル (0.40 g, 1.02 mmol) と 3M KOH 水溶液 (0.51 mL, 1.53 mmol) の MeOH 溶液 (4 mL) を室温で 12 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、brine で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Grace NH 12 g, hexane/EtOAc = 84/16 ~ 0/100) で精製することにより、表題化合物 (0.29 g) を得た (無色油状物)。

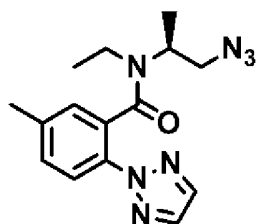
[0408] 参考例 105 - 3 N - エチル - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

また、表題化合物は以下の様にして得ることもできる。

(2S) - 2 - (エチルアミノ) プロパン - 1 - オール (0.14 g, 1.35 mmol) と 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (0.25 g, 1.23 mmol) を原料にして、参考例 10 と同様の手法により、表題化合物 (0.31 g) を得た (無色油状物)。

[0409] 参考例 106 N - [(2S) - 1 - アジドプロパン - 2 - イル] - N - エチル - 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0410] [化129]



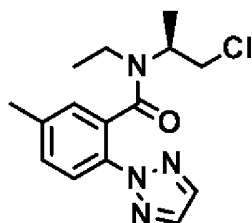
[0411] 参考例 105 で得られた N - エチル - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロ

ロパンー２－イル]－５－メチル－２－(２Ｈ－１, ２, ３－トリアゾール－２－イル) ベンズアミド (０．５１ｇ、１．７７ｍｍｏｌ) のクロロホルム (１０ｍＬ) 溶液にトリエチルアミン (０．４９ｍＬ、３．５４ｍｍｏｌ)、メタンスルホニルクロリド (０．２１ｍＬ、２．６５ｍｍｏｌ) を加え、室温にて１時間攪拌した。反応混合物に０℃で飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣の DMF (１０ｍＬ) 溶液にアジ化ナトリウム (０．１３ｇ、１．９５ｍｍｏｌ) を加え、８０℃に加熱して３時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去することにより表題化合物 (０．４８ｇ) を得た (淡黄色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0412] 参考例 107 N－[(2S)－１－クロロプロパンー２－イル]－N－エチル－５－メチル－２－(２Ｈ－１, ２, ３－トリアゾール－２－イル) ベンズアミド

[0413] [化130]

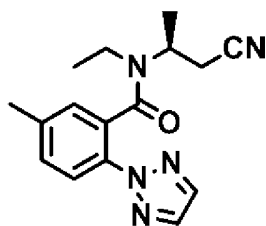


[0414] 参考例 105 で得られた N－エチル－N－[(2S)－１－ヒドロキシプロパンー２－イル]－５－メチル－２－(２Ｈ－１, ２, ３－トリアゾール－２－イル) ベンズアミド (０．１０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ) のクロロホルム (１．５ｍＬ) 溶液に塩化チオニル (０．０３ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ) を加え、５時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去したあと得られた残渣を EtOAc に溶解させた。そこへ NH シリカゲル (約 1 g) を加えて室温で 10 分攪拌後、不溶物を濾別後、減圧下溶媒を濃縮することにより表題化合物 (０．１１ｇ) を得た (無色油状)。

MS (ESI pos.) m/z : 307 $[M+H]^+$

[0415] 参考例 108 N-[(2S)-1-シアノプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0416] [化131]

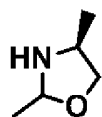


[0417] 参考例 107 で得られた N-[(2S)-1-クロロプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド (0.11 g, 0.35 mmol) を原料にして、参考例 44 と同様の手法により、表題化合物 (0.10 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 298 $[M+H]^+$

[0418] 参考例 109 (4S)-2,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン

[0419] [化132]



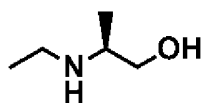
[0420] (2S)-2-アミノプロパン-1-オール (5.0 g, 66.6 mmol) のクロロホルム溶液 (67 mL) に $MgSO_4$ (12.0 g, 99.9 mmol) を氷冷下加えた。得られた懸濁液に 90% アセトアルデヒド水溶液 (3.91 mL, 79.9 mmol) を滴下し、30 分攪拌後、室温にて一晩攪拌した。反応液をろ過後、減圧下濃縮することにより、表題化合物 (4.0 g) を得た (無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 102 $[M+H]^+$

[0421] 参考例 110 (2S)-2-(エチルアミノ)プロパン-1-オール

[0422]

[化133]

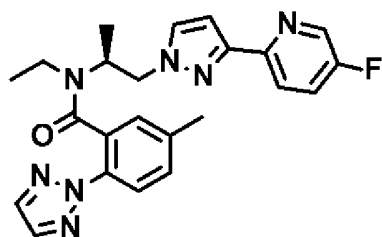


[0423] 参考例109で得られた(4S)-2,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン(1.0g、5.07mmol)のEtOH溶液(5mL)にNaBH₄(0.38g、10.1mmol)を氷冷下に加え、室温で18時間攪拌した。反応液にH₂O(1mL)を加えて過剰後、減圧下濃縮した。得られた残渣をH₂Oに注ぎ、Et₂Oを用いて抽出後、MgSO₄で乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物(0.6g)を得た(無色油状物)。

MS (ESI pos.) m/z : 104 [M+H]⁺

[0424] 実施例1 N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0425] [化134]



[0426] 参考例8で得られた(2S)-N-エチル-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-アミン二塩酸塩(0.14g、0.44mmol)のDMF溶液(5.0mL)に5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸(0.11g、0.52mmol)、HATU(0.25g、0.65mmol)、DIPEA(0.68mL、3.92mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応溶液に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥

剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（K P-OH 25 g、hexane/EtOAc=80/20~20/80）およびHPLCにて精製することにより、表題化合物（0.027 g）を得た（無色非晶質）。

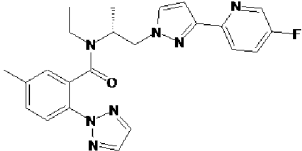
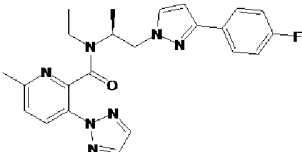
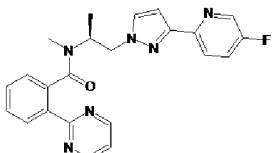
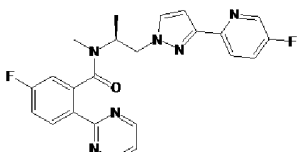
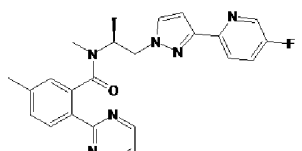
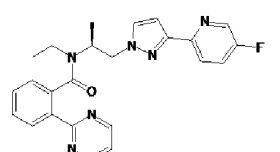
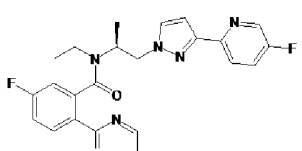
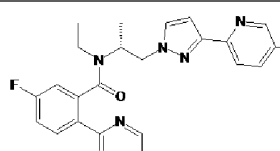
LCMS retention time 5.07 min.

MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

[0427] 実施例2~17を実施例1と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びLCMSデータを表2-1~2-2に示す。

[0428]

[表2-1]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例2		N-エチル-N-[(2R)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)+	条件1 5.08
実施例3		N-エチル-N-[(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	434(M+H)+	条件2 0.974, 1.053
実施例4		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	417(M+H)+	条件2 0.819
実施例5		5-フルオロ-N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	435(M+H)+	条件2 0.733, 0.828, 0.868
実施例6		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	431 (M+H)+	条件2 0.781, 0.830, 0.881
実施例7		N-エチル-N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	431 (M+H)+	条件2 0.86
実施例8		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	449 (M+H)+	条件2 0.814, 0.973
実施例9		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2R)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	449 (M+H)+	条件2 0.98

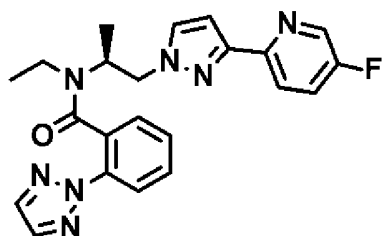
[表2-2]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例10		N-エチル-N-[(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	430 (M+H)+	条件2 1.007
実施例11		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448 (M+H)+	条件2 0.962, 1.087
実施例12		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2R)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448 (M+H)+	条件2 1.1
実施例13		N-エチル-2-フルオロ-N-[(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-6-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448 (M+H)+	条件2 0.981, 1.038, 1.096
実施例14		N-エチル-4-フルオロ-N-[(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448 (M+H)+	条件2 1.052
実施例15		N-エチル-N-[(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	445 (M+H)+	条件2 0.943, 1.036
実施例16		N-[(2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-エチル-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	452 (M+H)+	条件2 1.04, 1.12
実施例17		N-[(2S)-1-[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-エチル-5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	466 (M+H)+	条件2 1.13

[0430] 実施例18 N-エチル-N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリ

ジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-
2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0431] [化135]



[0432] 参考例10で得られたN-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.13g、0.33mmol)のDMF溶液(5.0mL)に60% NaH(0.020g、0.50mmol)を加え、室温で30分撹拌した。反応溶液にEtI(0.032mL、0.40mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応溶液に水を加え、EtOAcを用いて抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液、brineで洗浄し、MgSO₄で乾燥後、乾燥剤を濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(KP-NH 28g、hexane/EtOAc=80/20~40/60)にて精製することにより、表題化合物(0.058g)を得た(無色非晶質)。

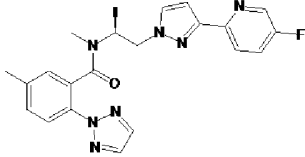
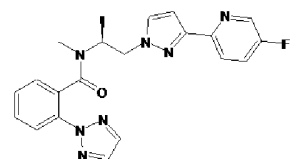
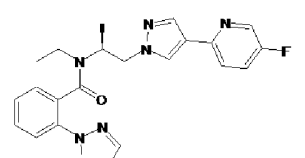
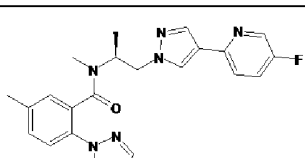
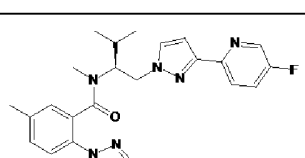
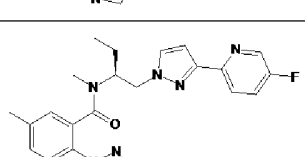
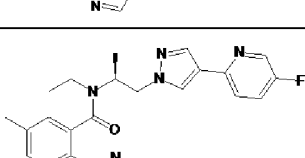
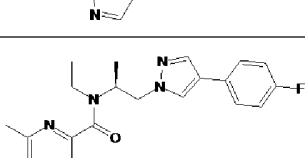
LCMS retention time 4.82 min.

MS (ESI pos.) m/z : 420 [M+H]⁺

[0433] 実施例19~33を実施例18と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びLCMSデータを表3-1~3-2に示す。

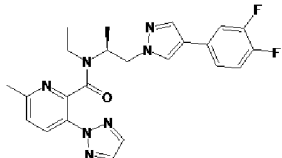
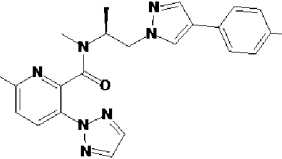
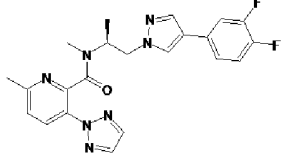
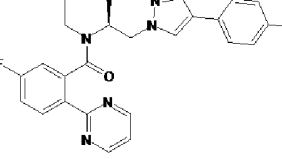
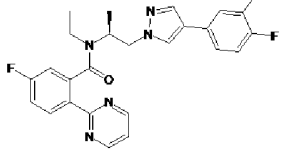
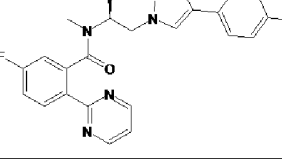
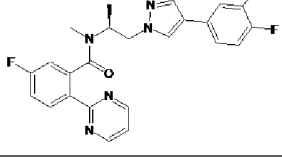
[0434]

[表3-1]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例19		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	420(M+H)+	条件1 4.78
実施例20		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	406(M+H)+	条件1 4.63
実施例21		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	420(M+H)+	条件1 4.65
実施例22		N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	420(M+H)+	条件1 4.56
実施例23		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	448(M+H)+	条件2 1.03
実施例24		N-[(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ブタン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)+	条件2 0.98
実施例25		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)+	条件2 0.91
実施例26		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	434(M+H)+	条件2 0.958, 1.039

[0435]

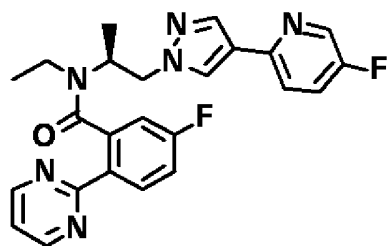
[表3-2]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定条件 保持時間(min)
実施例27		N-[(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-エチル-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	452(M+H)+	条件2 0.984, 1.070
実施例28		N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	420(M+H)+	条件2 0.885, 0.927
実施例29		N-[(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	438(M+H)+	条件2 0.921, 0.963
実施例30		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	448(M+H)+	条件2 1.027
実施例31		N-[(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-エチル-5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	466(M+H)+	条件2 1.062
実施例32		5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	434(M+H)+	条件2 0.967
実施例33		N-[(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-フルオロ-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	452(M+H)+	条件2 0.995

[0436] これ以降に示すLCMSの測定は、すべて条件2で行った。

[0437] 実施例34 N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド

[0438] [化136]



[0439] 参考例 81 で得られた 5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル } - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド (0.028 g、0.067 mmol) の DMF 溶液 (1.5 mL) に 60% NaH (0.0039 g、0.10 mmol) を加え、室温で 10 分撹拌した。反応溶液に EtI (0.0064 mL、0.080 mmol) を加え、室温で 1 時間半撹拌した。反応溶液に 60% NaH (0.0039 g、0.10 mmol) を加え、室温で 10 分撹拌後、EtI (0.0064 mL、0.080 mmol) を加えて室温で 16 時間撹拌した。反応溶液に飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を減圧下濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (KP-NH 11 g、hexane/EtOAc = 88/12 ~ 0/100) にて精製した。得られた油状物質を凍結乾燥し、表題化合物 (0.019 g) を得た (無色非晶質)。

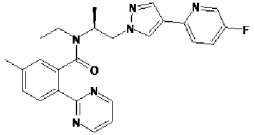
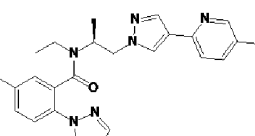
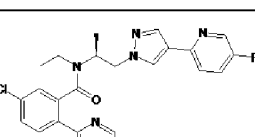
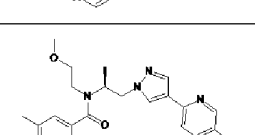
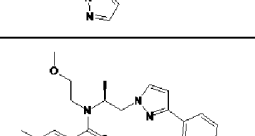
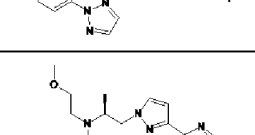
LCMS retention time 0.94 min.

MS (ESI pos.) m/z : 449 [M+H]⁺

[0440] 実施例 35 ~ 40 を実施例 34 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 4 に示す。

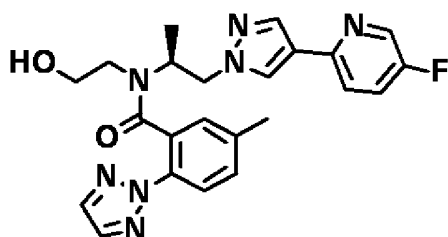
[0441]

[表4]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例35		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1Hピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	445(M+H)+	0.960
実施例36		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1Hピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	438(M+H)+	0.894
実施例37		5-クロロ-N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1Hピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	465(M+H)+	1.004
実施例38		N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1Hピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	464(M+H)+	0.896
実施例39		N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1Hピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	463(M+H)+	1.071
実施例40		N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1Hピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	464(M+H)+	0.928

[0442] 実施例41 N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1Hピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0443] [化137]



[0444] 参考例 15 で得られた $N - \{ (2S) - 1 - [4 - (5 - \text{フルオロピリジン} - 2 - \text{イル}) - 1H - \text{ピラゾール} - 1 - \text{イル}] \text{プロパン} - 2 - \text{イル} \} - 5 - \text{メチル} - 2 - (2H - 1, 2, 3 - \text{トリアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{ベンズアミド}$ (0.080 g, 0.20 mmol) の DMF 溶液 (2.0 mL) に 60% NaH (0.009 g, 0.22 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応溶液に 2 - (2 - ブロモエトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン (0.0036 mL, 0.24 mmol) を加え、室温で 60 時間撹拌した。反応溶液に 60% NaH (0.044 g, 1.10 mmol)、2 - (2 - ブロモエトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン (0.182 mL, 1.20 mmol) を追加し、室温で 16 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、EtOAc を用いて抽出した。有機層を brine で洗浄後、 Na_2SO_4 を用いて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 10 g, hexane/EtOAc = 80/20 ~ 0/100) にて精製することにより、無色非晶質 (0.067 g) を得た。これを MeOH (0.31 mL) に溶解させ、4 M HCl-EtOAc 溶液 (0.047 mL, 0.19 mmol) を加えて室温で 2 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、EtOAc を用いて抽出した。有機層を brine で洗浄後、 Na_2SO_4 を用いて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 10 g, hexane/EtOAc = 80/20 ~ 0/100) にて精製した。得られた油状物に Et_2O を加えて固体を析出させ、濾取した。表題化合物 (0.045 g) を得た (無色固体)。

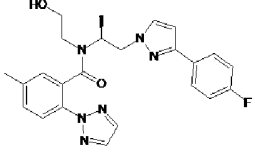
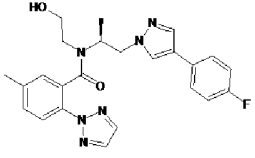
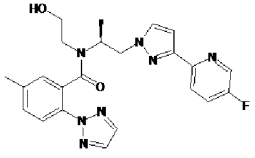
LCMS retention time 0.758 min.

MS (ESI pos.) m/z : 450 [M+H]⁺

[0445] 実施例 42 ~ 44 を実施例 41 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 5 に示す。

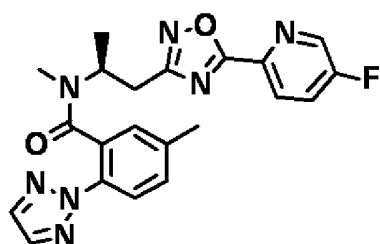
[0446]

[表5]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例42		N-((2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	449(M+H)+	0.926
実施例43		N-((2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	449(M+H)+	0.908
実施例44		N-((2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	450(M+H)+	0.787

[0447] 実施例45 N-((2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0448] [化138]



[0449] 参考例47で得られた(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-N-メチルプロパン-2-アミン(0.037g、0.16mmol)のDMF溶液(1.5mL)に5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸(0.032g、0.16mmol)、HATU(0.071g、0.19mmol)、DIPEA(0.082mL、0.47mmol)を加え、室温で60時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムを用いて抽出した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をHPLCおよびPLC(N

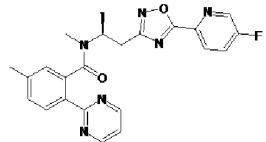
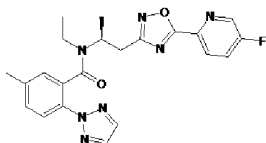
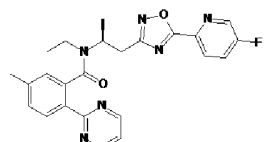
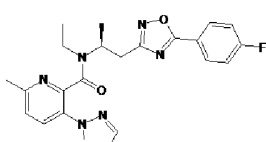
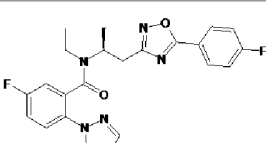
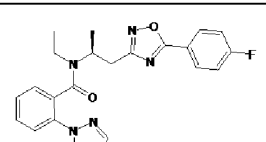
Hシリカ 1.0 mm、hexane/EtOAc = 1/1) にて精製した。
得られた油状物を凍結乾燥し、表題化合物 (0.023 g) を得た (無色非晶質)。

LCMS retention time 0.841, 0.925 min.

MS (ESI pos.) m/z : 422 [M+H]⁺

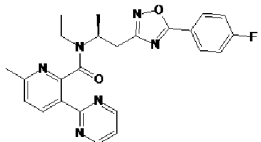
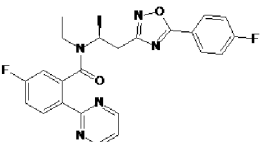
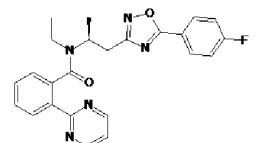
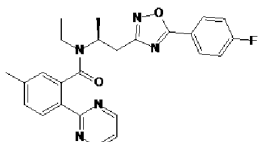
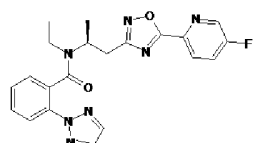
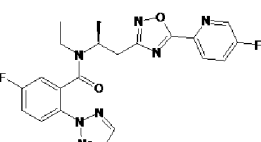
[0450] 実施例 46～61 を実施例 45 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 6-1～6-3 に示す。

[0451] [表6-1]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例46		N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	433(M+H) ⁺	0.799, 0.826, 0.901
実施例47		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	436(M+H) ⁺	0.940
実施例48		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	447(M+H) ⁺	0.902
実施例49		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	436(M+H) ⁺	0.988, 1.046
実施例50		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	439(M+H) ⁺	1.069
実施例51		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	421(M+H) ⁺	1.038

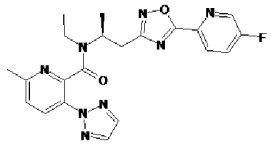
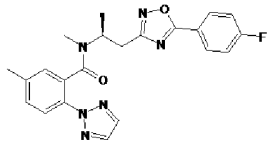
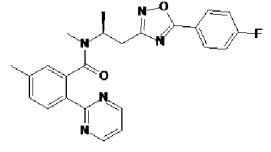
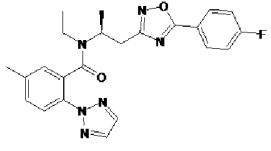
[0452]

[表6-2]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例52		N-エチル-N-((2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル)-6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	447(M+H)+	0.946, 1.021
実施例53		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	450(M+H)+	1.054
実施例54		N-エチル-N-((2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	432(M+H)+	1.007
実施例55		N-エチル-N-((2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	446(M+H)+	1.065
実施例56		N-エチル-N-((2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル)-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	422(M+H)+	0.883
実施例57		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル)-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	440(M+H)+	0.917

[0453]

[表6-3]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例58		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	437(M+H)+	0.805, 0.878
実施例59		N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	421(M+H)+	1.064
実施例60		N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-N,5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	432(M+H)+	1.037
実施例61		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	435(M+H)+	1.098

[0454] 実施例47-2 N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

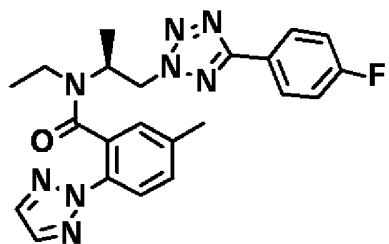
表題化合物は以下の様にして得ることもできる。

参考例108で得られたN-[(2S)-1-シアノプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.099g、0.33mmol)と5-フルオロピリジン-2-カルボン酸(0.064g、0.36mmol)を原料にして、参考例45と同様の手法により、表題化合物(0.070g)を得た(無色油状物)。

[0455] 実施例62 N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0456]

[化139]



[0457] 参考例 74 で得られた N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (0 . 0 4 0 g 、 0 . 0 9 8 m m o l) を原料にして、実施例 3 4 と同様の手法により、表題化合物 (0 . 0 2 5 g) を得た (淡黄色固体) 。

LCMS retention time 0.710 min.

MS (ESI pos.) m/z : 435 [M+H]⁺

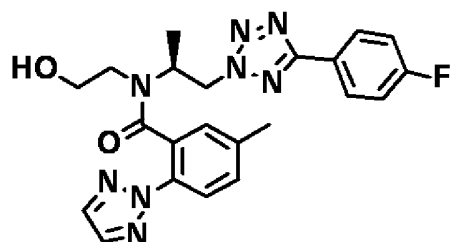
[0458] 実施例 6 3 を実施例 6 2 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 7 に示す。

[0459] [表7]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例63		N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	465(M+H) ⁺	1.084

[0460] 実施例 6 4 N - { (2 S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0461] [化140]



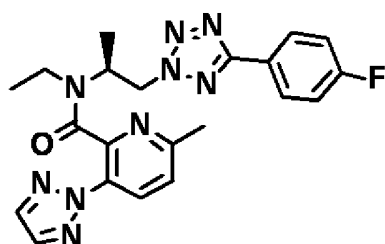
[0462] 参考例 74 で得られた N- { (2S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル} - 5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (0.070 g, 0.17 mmol) を原料にして、実施例 41 と同様の手法により、表題化合物 (0.008 g) を得た (淡黄色油状物)。

LCMS retention time 0.914 min.

MS (ESI pos.) m/z : 451 [M+H]⁺

[0463] 実施例 65 N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - イル} - 6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

[0464] [化141]



[0465] 参考例 76 で得られた (2S) - N-エチル - 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル] プロパン - 2 - アミン (0.050 g, 0.20 mmol) と 6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.045 g, 0.22 mmol) を原料にして、実施例 45 と同様の手法により、表題化合物 (0.0042 g) を得た (無色固体)。

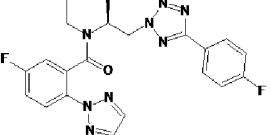
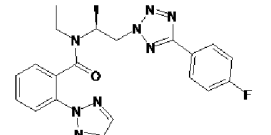
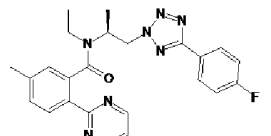
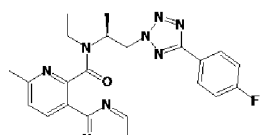
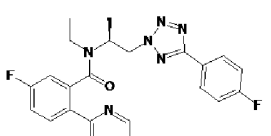
LCMS retention time 0.500, 0.545 min.

MS (ESI pos.) m/z : 436 [M+H]⁺

[0466] 実施例 66 ~ 70 を実施例 65 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 8 に示す。

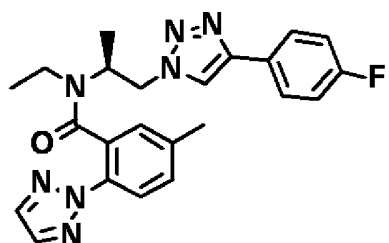
[0467]

[表8]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例66		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	439(M+H)+	0.560, 0.577
実施例67		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	421(M+H)+	0.564
実施例68		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド	446(M+H)+	0.583
実施例69		N-エチル-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-6-メチル-3-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	447(M+H)+	0.480, 0.533
実施例70		N-エチル-5-フルオロ-N-[(2S)-1-[5-(4-フルオロフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル]-2-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド	450(M+H)+	0.556

[0468] 実施例 7 1 N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

[0469] [化142]



[0470] 参考例 7 9 で得られた N - { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズ

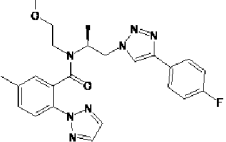
アミド (0.10 g、0.25 mmol) を原料にして、実施例 34 と同様の手法により、表題化合物 (0.042 g) を得た (淡黄色固体)。

LCMS retention time 0.989 min.

MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

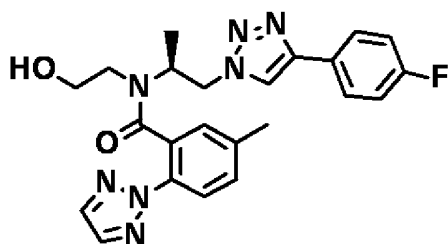
[0471] 実施例 72 を実施例 71 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 9 に示す。

[0472] [表9]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例72		N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	464(M+H) ⁺	0.971

[0473] 実施例 73 N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0474] [化143]



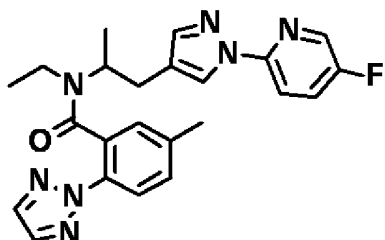
[0475] 参考例 79 で得られた N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド (0.18 g、0.44 mmol) を原料にして、実施例 41 と同様の手法により、表題化合物 (0.10 g) を得た (無色固体)。

LCMS retention time 0.823 min.

MS (ESI pos.) m/z : 450 [M+H]⁺

[0476] 実施例 7 4 N-エチル-N- { 1 - [1 - (5 -フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド

[0477] [化144]



[0478] 参考例 6 1 で得られた N- { 1 - [1 - (5 -フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド (0. 0 0 5 g、0. 0 1 2 mm o l) を原料にして、実施例 3 4 と同様の手法により、表題化合物 (0. 0 0 3 g) を得た (無色非晶質)。

LCMS retention time 1.173 min.

MS (ESI pos.) m/z : 434 [M+H]⁺

[0479] 実施例 7 5 を実施例 7 4 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 1 0 に示す。

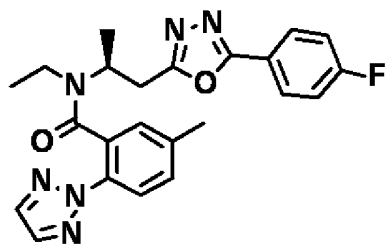
[0480] [表10]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例 75		N-エチル-N-{1-[1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H) ⁺	1.072

[0481] 実施例 7 6 N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [5 - (4 -フルオロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド

[0482]

[化145]



[0483] 参考例 71 で得られた N-エチル-N- { (2S) -4- [2- (4-フルオロベンゾイル) ヒドラジニル] -4-オキソブタン-2-イル} -5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド (0.026 g、0.057 mmol) と 3, 3, 3-トリエチル-1- (メトキシカルボニル) ジアザチアン-3-イウム-1-イド 2, 2-ジオキシド (0.041 g、0.17 mmol) の THF 溶液 (1 mL) を 50 °C で 1 時間半撹拌した。反応溶液に 3, 3, 3-トリエチル-1- (メトキシカルボニル) ジアザチアン-3-イウム-1-イド 2, 2-ジオキシド (0.041 g、0.17 mmol) を追加し、50 °C で 1 時間半撹拌した。室温まで放冷後、減圧下溶媒を留去した、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SNAP Ultra 10 g、hexane/EtOAc = 75/25 ~ 0/100) にて精製した。得られた油状物を凍結乾燥し、表題化合物 (0.025 g) を得た (無色非晶質)。

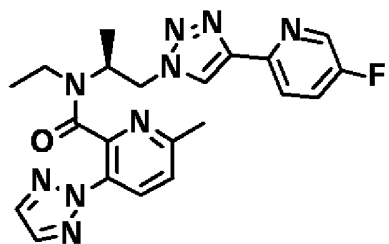
LCMS retention time 1.059 min.

MS (ESI pos.) m/z : 435 [M+H]⁺

[0484] 実施例 77 N-エチル-N- { (2S) -1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

[0485]

[化146]



[0486] 参考例 89 で得られた (2S) -N-エチル-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-アミン (0.030 g、0.12 mmol) を原料にして、実施例 45 と同様の手法により、表題化合物 (0.028 g) を得た (無色固体)。

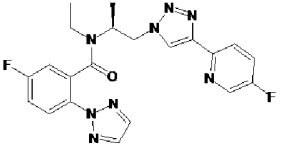
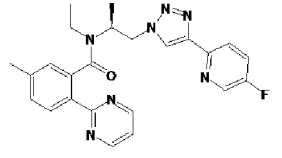
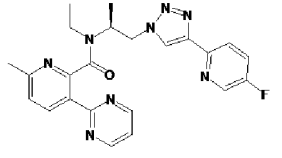
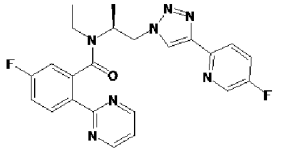
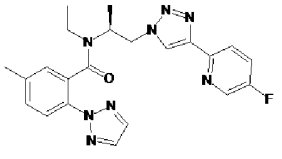
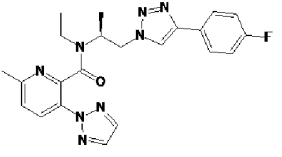
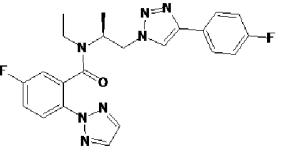
LCMS retention time 0.374, 0.438 min.

MS (ESI pos.) m/z : 436 [M+H]⁺

[0487] 実施例 78 ~ 84 を実施例 77 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 11 に示す。

[0488]

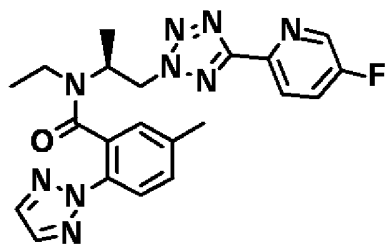
[表11]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例78		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	461(M+Na)+	0.358
実施例79		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	446(M+H)+	0.344
実施例80		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	447(M+H)+	0.338
実施例81		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	472(M+Na)+	0.338
実施例82		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	435(M+H)+	0.535
実施例83		N-エチル-N-((2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	435(M+H)+	0.518, 0.573
実施例84		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル)-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	438(M+H)+	0.566

[0489] 実施例85 N-エチル-N-((2S)-1-[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]プロパン-2-イル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0490]

[化147]



[0491] 参考例 93 で得られた (2S)-N-エチル-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-アミン (0.050 g, 0.20 mmol) を原料にして、実施例 45 と同様の手法により、表題化合物 (0.033 g) を得た (無色固体)。

LCMS retention time 0.556 min.

MS (ESI pos.) m/z : 436 [M+H]⁺

[0492] 実施例 86 ~ 88 を実施例 85 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 12 に示す。

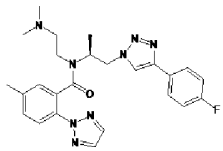
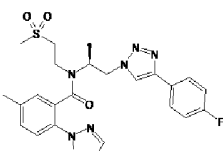
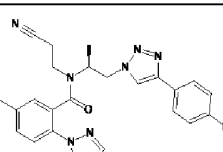
[0493] [表12]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例86		N-エチル-N-((2S)-1-((5-(5-フルオロピリジン-2-イル)2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	437(M+H) ⁺	0.471, 0.520
実施例87		N-エチル-5-フルオロ-N-((2S)-1-((5-(5-フルオロピリジン-2-イル)2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド	440(M+H) ⁺	0.547
実施例88		N-エチル-N-((2S)-1-((5-(5-フルオロピリジン-2-イル)2H-テトラゾール-2-イル)プロパン-2-イル)5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド	447(M+H) ⁺	0.536

[0494] 実施例 89 ~ 91 を実施例 71 と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及び LCMS データを表 13 に示す。

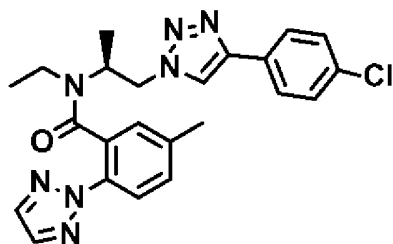
[0495]

[表13]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例89		N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	477(M+H)+	0.56
実施例90		N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	512(M+H)+	0.878
実施例91		N-(2-シアノエチル)-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	459(M+H)+	0.929

[0496] 実施例92 N-[(2S)-1-[4-(4-クロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0497] [化148]



[0498] 参考例106で得られたN-[(2S)-1-アジドプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.064g、0.21mmol)と1-クロロ-4-エチニルベンゼン(0.028g、0.21mmol)のDMF/4-メチルピペリジン溶液(1.6mL/0.4mL)にCuI(0.002g、0.010mmol)、L-アスコルビン酸(0.007g、0.041mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。室温にて放冷後、0℃で水を加え、EtOAcを用いて抽出した。得られた有機層をbrineで洗浄後

、 Na_2SO_4 で乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SNAP Ultra 10g、hexane／EtOAc＝88／12～0／100）にて精製することにより、表題化合物（0.065g）を得た（無色固体）。

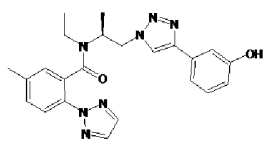
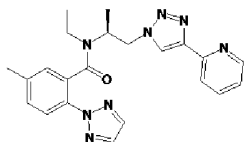
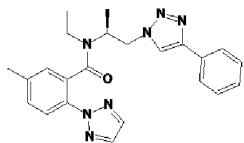
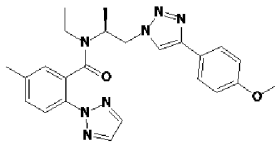
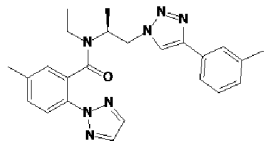
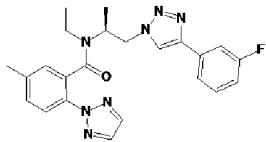
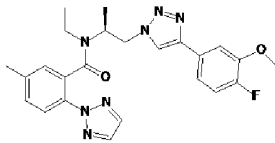
LCMS retention time 1.064 min.

MS (ESI pos.) m/z : 450 [M+H]⁺

[0499] 実施例93～99を実施例92と同様の手法により得た。得られた化合物の構造式、化合物名及びLCMSデータを表14に示す。

[0500]

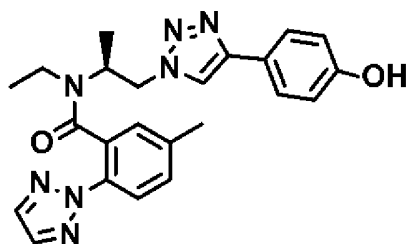
[表14]

実施例番号	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	保持時間(min)
実施例93		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	432(M+H) ⁺	0.838
実施例94		N-エチル-5-メチル-N-[(2S)-1-[4-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	417(M+H) ⁺	0.787
実施例95		N-エチル-5-メチル-N-[(2S)-1-[4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	416(M+H) ⁺	0.96
実施例96		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	446(M+H) ⁺	0.95
実施例97		N-エチル-5-メチル-N-[(2S)-1-[4-(3-メチルフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	430(M+H) ⁺	1.04
実施例98		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	434(M+H) ⁺	1.006
実施例99		N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド	464(M+H) ⁺	0.987

[0501] 実施例100 N-エチル-N-[(2S)-1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル]-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0502]

[化149]



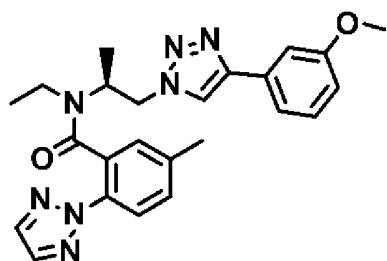
[0503] 参考例106で得られたN-[(2S)-1-アジドプロパン-2-イル]-N-エチル-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.044 g、0.14 mmol)とベンジル 4-エチニルフェニル エーテル(0.029 g、0.14 mmol)を原料にして、実施例92と同様の手法により無色油状物(0.006 g)を得た。これをMeOH(1 mL)に溶解させ、10% Pd/C(0.01 g)を加えて水素雰囲気下、室温で15時間撹拌した。反応混合物をセライト(登録商標)を用いてろ過後、得られたろ液を減圧下濃縮して表題化合物(0.0045 g)を得た(淡黄色油状物)。

LCMS retention time 0.784 min.

MS (ESI pos.) m/z : 432 [M+H]⁺

[0504] 実施例101 N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0505] [化150]



[0506] 実施例93で得られたN-エチル-N-{(2S)-1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]プロパ

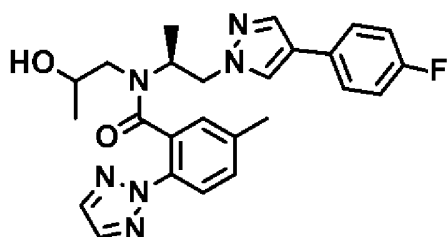
ン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.020g、0.046mmol)とMeI(0.004ml、0.070mmol)を原料にして実施例34と同様の手法により、表題化合物(0.004g)を得た(無色固体)。

LCMS retention time 0.964 min.

MS (ESI pos.) m/z : 446 [M+H]⁺

[0507] 実施例102 N-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-N-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド

[0508] [化151]



[0509] 参考例86で得られたN-{(2S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-イル}-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.10g、0.25mmol)と2-[(1-ブロモプロパン-2-イル)オキシ]テトラヒドロ-2H-ピラン(1.3g、5.9mmol)を原料にして、実施例41と同様の手法により、表題化合物(0.019g)を得た(無色非晶質)。

LCMS retention time 0.981 min.

MS (ESI pos.) m/z : 463 [M+H]⁺

[0510] 試験例 (オレキシン拮抗活性の測定)

試験化合物のヒトオレキシン1型受容体(hOX1R)、オレキシン2型受容体(hOX2R)に対する拮抗活性は文献(Toshikatsu Okumura et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 280, 976-981,

2001) に記載された方法を改変して行った。h O X 1 R、h O X 2 R を強制発現させた Chinese hamster ovary (CHO) 細胞を 96 well の Black clear bottom プレート (Nunc) の各ウェルに 20,000 個となるように播種し、0.1 mM MEM 非必須アミノ酸、0.5 mg/mL G418、10% 牛胎児血清を含む Ham' s F-12 培地 (以上インビトロジェン) で、37°C、5% CO₂ の条件下で 16 時間培養した。培地を除去後、0.5 μM Fluo-4 AM エステル (同仁) を含むアッセイ用緩衝液 (25 mM HEPES (同仁)、Hanks' balanced salt solution (インビトロジェン)、0.1% 牛血清アルブミン、2.5 mM プロベネシド、200 μg/mL Amaranth (以上 Sigma-Aldrich)、pH 7.4) を 100 μL 添加し 60 分間、37°C、5% CO₂ にインキュベートした。Fluo-4 AM エステルを含むアッセイ用緩衝液を除去したのち、試験化合物は 10 mM となるようにジメチルスルホキシドで溶解してアッセイ用緩衝液で希釈後、150 μL を添加し、30 分間インキュベートした。

[0511] リガンドであるヒトオレキシン-A の 2 アミノ酸を置換したペプチド (Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Ala-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Ala-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂; ペプチド研究所) は h O X 1 R に対しては終濃度 300 pM、h O X 2 R に対しては 3 nM となるようにアッセイ用緩衝液で希釈し、このリガンド溶液 50 μL を添加して反応を開始した。反応は Functional Drug Screening System (FDSS; 浜松ホトニクス社製) を用いて各 well の蛍光値を 1 秒毎に 3 分間測定し、最大蛍光値を細胞内 Ca²⁺ 濃度の指標として拮抗活性を求めた。試験化合物の拮抗活性は希釈緩衝液のみを添加したウェルの蛍光値を 100%、リガンドおよび化合物を含まない緩衝液を添加したウェルの蛍光値を 0% として算出し、種々の濃度の試験化合物を添加した際の蛍光値から、

50%阻害濃度（ IC_{50} 値）を求めた。

本発明化合物の IC_{50} 値を表15に示す。

[0512] [表15]

実施例番号	IC_{50} 値		実施例番号	IC_{50} 値		実施例番号	IC_{50} 値	
	OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)
1	1.0	1.1	35	3.4	62.8	69	1.6	1896.4
2	17.4	185.9	36	6.8	214.2	70	1.1	452.2
3	1.0	4.5	37	7.1	83.1	71	1.3	21.8
4	1.7	67.0	38	25.5	350.6	72	101.5	401.2
5	0.5	75.5	39	1.2	5.5	73	80.3	5.7
6	1.2	8.4	40	1.4	12.4	74	1.3	13.1
7	6.8	43.1	41	30.9	86.3	75	1.4	1.7
8	1.5	35.3	42	1.1	21.8	76	1.0	59.7
9	988.3	1423.7	43	3.5	13.6	77	48.8	1448.5
10	0.2	12.8	44	1.3	25.9	78	20.9	592.8
11	0.2	14.4	45	3.3	75.5	79	63.6	426.9
12	364.2	579.9	46	21.6	390.3	80	686.9	7807.1
13	1.9	53.9	47	0.8	9.5	81	176.7	3151.0
14	1.3	7.0	48	0.9	28.2	82	2.2	13.3
15	1.2	18.0	49	1.1	32.2	83	9.9	308.2
16	1.8	9.7	50	0.8	16.8	84	3.1	51.4
17	2.1	10.1	51	0.2	9.3	85	1.3	27.5
18	0.7	7.7	52	9.2	375.7	86	37.7	1025.4
19	1.1	5.8	53	6.6	75.6	87	9.8	282.7
20	3.4	55.9	54	2.0	75.7	88	13.4	41.2
21	8.1	188.1	55	1.4	9.4	89	228.5	6934.0
22	3.8	52.9	56	5.0	602.4	90	23.7	2069.8
23	133.9	1892.0	57	5.1	1082.4	91	202.9	279.5
24	9.8	41.4	58	22.2	1621.5	92	2.5	64.6
25	0.7	6.4	59	0.5	10.1	93	1.4	7.4
26	1.7	55.9	60	1.3	45.0	94	9.3	108.5
27	1.4	13.8	61	0.7	3.3	95	0.6	17.7
28	18.6	89.3	62	0.7	2.3	96	159.7	8365.5
29	10.1	25.6	63	2.2	66.9	97	2.4	21.3
30	1.2	35.7	64	1.0	47.9	98	6.3	9.8
31	1.0	10.2	65	1.3	144.3	99	1.8	1.5
32	20.7	96.9	66	1.6	129.2	100	10.4	774.3
33	11.9	20.8	67	1.8	75.9	101	0.9	1.5
34	9.8	334.1	68	0.8	33.7	102	1.4	27.9

産業上の利用可能性

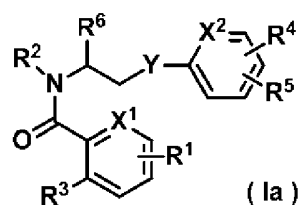
[0513] 本発明化合物は、OX受容体拮抗作用を有することが示された。従って、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、OX受容体拮抗作用によって調節される病気、例えば、睡眠障害、うつ病、不安障害、パニック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、高血圧等の治療又は予防薬として使用するこ

とが可能である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I a)

[化1]



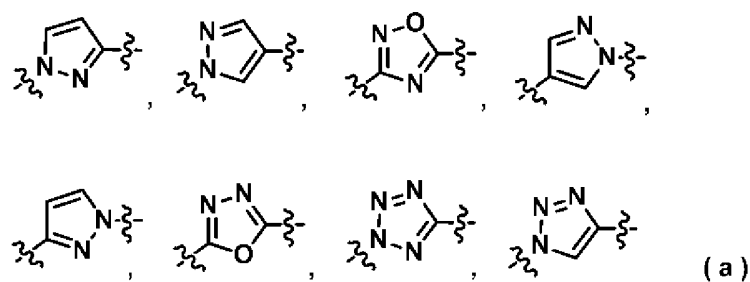
(Ia)

(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式CHを示し、

Yは下記式群 (a) のいずれかの構造を示し、

[化2]



(a)

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、C₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、及びシアノ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）を示し、

R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、

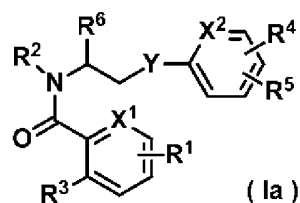
R⁴及びR⁵は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、水酸基、又はC₁₋₆アルコキシ基を示し、

R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項2] 式 (I a)

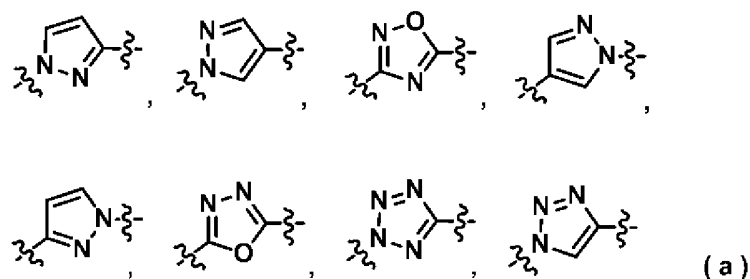
[化3]



(式中、

 X^1 及び X^2 は、同一に又は異なって窒素原子、又は式C Hを示し、 Y は下記式群 (a) のいずれかの構造を示し、

[化4]

 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より選ばれる1個の置換基で置換されてもよい）を示し、 R^3 は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、 R^4 は、ハロゲン原子を示し、 R^5 は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル基を示す)

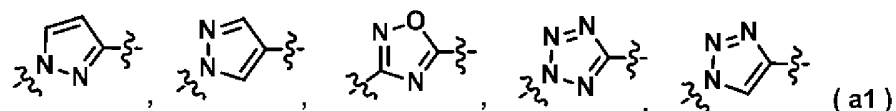
で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項3]

上記式 (I a) において、

 Y が下記式群 (a 1) のいずれかの構造である請求項1又は2に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[化5]



[請求項4] 上記式 (I a) において、
 R^1 が、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項5] 上記式 (I a) において、
 R^2 が、メチル基、又はエチル基（該エチル基は、水酸基及びメトキシ基からなる群より選ばれる 1 個の置換基で置換されてもよい）である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

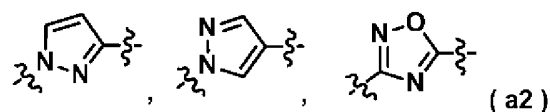
[請求項6] 上記式 (I a) において、
 R^4 が、フッ素原子である請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項7] 上記式 (I a) において、
 R^5 が、水素原子、又はフッ素原子である請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項8] 上記式 (I a) において、
 R^6 が、 C_{1-3} アルキル基である請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項9] 上記式 (I a) において、
 Y が下記式群 (a 2) のいずれかの構造である請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

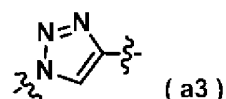
[化6]



[請求項10] 上記式 (I a) において、

Yが下記式（a3）である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[化7]

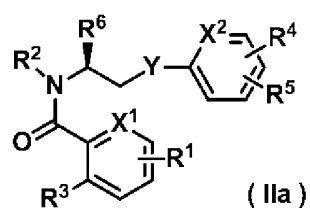


[請求項11] 上記式（I a）において、
R²が、エチル基である請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項12] 上記式（I a）において、
R⁶が、メチル基である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項13] 上記式（I a）が、式（II a）

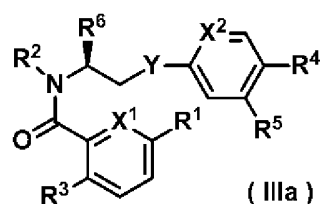
[化8]



で表される請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項14] 上記式（I a）が、式（III a）

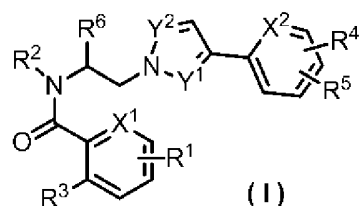
[化9]



で表される請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項15] 式（I）

[化10]



(式中、

X¹及びX²は、同一に又は異なって窒素原子、又は式C Hを示し、Y¹及びY²は、いずれか一方が窒素原子、他方がC Hを示し、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、R²は、C₁₋₆アルキル基を示し、R³は、トリアゾリル基、又はピリミジニル基を示し、R⁴は、ハロゲン原子を示し、R⁵は、水素原子、又はハロゲン原子を示し、R⁶は、C₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項16] 上記式 (I) において、

R¹が、水素原子、フッ素原子、又はメチル基である請求項 15 に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項17] 上記式 (I) において、

R²が、メチル基、又はエチル基である請求項 15 又は 16 いずれかに記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項18] 上記式 (I) において、

R⁴が、フッ素原子である請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項19] 上記式 (I) において、

R⁵が、水素原子、又はフッ素原子である請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項20] 上記式 (I) において、

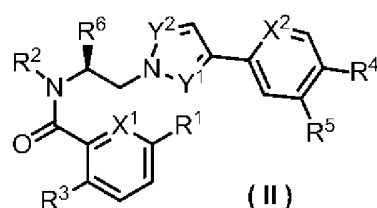
R⁶が、C₁₋₃アルキル基である請求項15～19のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項21] 上記式(Ⅰ)において、

R⁶が、メチル基である請求項15～20のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項22] 上記式(Ⅰ)が、式(Ⅱ)

[化11]



で表される請求項15～21のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩。

[請求項23] 請求項1に記載される下記化合物群及びその医薬上許容される塩から選ばれるいずれか1種又は2種以上の混合物。

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2R) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル } - 6 - メチル - 3 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N- { (2S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) -

1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} -N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-N, 5-ジメチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-2-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-6-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-4-フルオロ-N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル}-6-メチル

− 3 − (ピリミジン− 2 − イル) ピリジン− 2 − カルボキサミド、
N − { (2 S) − 1 − [3 − (3 , 4 − ジフルオロフェニル) − 1 H
− ピラゾール− 1 − イル] プロパン− 2 − イル } − N − エチル− 6 −
メチル− 3 − (2 H − 1 , 2 , 3 − トリアゾール− 2 − イル) ピリジ
ン− 2 − カルボキサミド、
N − { (2 S) − 1 − [3 − (3 , 4 − ジフルオロフェニル) − 1 H
− ピラゾール− 1 − イル] プロパン− 2 − イル } − N − エチル− 5 −
フルオロ− 2 − (ピリミジン− 2 − イル) ベンズアミド、
N − エチル− N − { (2 S) − 1 − [3 − (5 − フルオロピリジン−
2 − イル) − 1 H − ピラゾール− 1 − イル] プロパン− 2 − イル } −
2 − (2 H − 1 , 2 , 3 − トリアゾール− 2 − イル) ベンズアミド、
N − { (2 S) − 1 − [3 − (5 − フルオロピリジン− 2 − イル) −
1 H − ピラゾール− 1 − イル] プロパン− 2 − イル } − N , 5 − ジメ
チル− 2 − (2 H − 1 , 2 , 3 − トリアゾール− 2 − イル) ベンズア
ミド、
N − { (2 S) − 1 − [3 − (5 − フルオロピリジン− 2 − イル) −
1 H − ピラゾール− 1 − イル] プロパン− 2 − イル } − N − メチル−
2 − (2 H − 1 , 2 , 3 − トリアゾール− 2 − イル) ベンズアミド、
N − エチル− N − { (2 S) − 1 − [4 − (5 − フルオロピリジン−
2 − イル) − 1 H − ピラゾール− 1 − イル] プロパン− 2 − イル } −
2 − (2 H − 1 , 2 , 3 − トリアゾール− 2 − イル) ベンズアミド、
N − { (2 S) − 1 − [4 − (5 − フルオロピリジン− 2 − イル) −
1 H − ピラゾール− 1 − イル] プロパン− 2 − イル } − N , 5 − ジメ
チル− 2 − (2 H − 1 , 2 , 3 − トリアゾール− 2 − イル) ベンズア
ミド、
N − { (2 S) − 1 − [3 − (5 − フルオロピリジン− 2 − イル) −
1 H − ピラゾール− 1 − イル] ブタン− 2 − イル } − N , 5 − ジメチ
ル− 2 − (2 H − 1 , 2 , 3 − トリアゾール− 2 − イル) ベンズアミ

ド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-6-メチル-3- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 6-ジメチル-3- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N, 6-ジメチル-3- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2 S) - 1 - [4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-5-フルオロ-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル

) - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-フルオロ-N-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N-{(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

5-クロロ-N-エチル-N-{(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-{(2S)-1-[3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-(2-メ

トキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [3 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 2 - イル} - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル} - N, 5 - ジメチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、

N - { (2 S) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル} - N, 5 - ジメチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンズアミド、

N - エチル - N - { (2 S) - 1 - [5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] プロパン - 2 - イル} - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール -

2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] プロパン-2-イル} - 2-(ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

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

－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル] プロパン－2－イル}
－5－メチル－2－(ピリミジン－2－イル) ベンズアミド、
N－エチル－N－{(2S)－1－[5－(5－フルオロピリジン－
2－イル)－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル] プロパン－
2－イル}－2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベ
ンズアミド、

N－エチル－5－フルオロ－N－{(2S)－1－[5－(5－フル
オロピリジン－2－イル)－1，2，4－オキサジアゾール－3－イ
ル] プロパン－2－イル}－2－(2H－1，2，3－トリアゾール
－2－イル) ベンズアミド、

N－エチル－N－{(2S)－1－[5－(5－フルオロピリジン－
2－イル)－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル] プロパン－
2－イル}－6－メチル－3－(2H－1，2，3－トリアゾール－
2－イル) ピリジン－2－カルボキサミド、

N－{(2S)－1－[5－(4－フルオロフェニル)－1，2，4
－オキサジアゾール－3－イル] プロパン－2－イル}－N，5－ジ
メチル－2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベンズ
アミド、

N－{(2S)－1－[5－(4－フルオロフェニル)－1，2，4
－オキサジアゾール－3－イル] プロパン－2－イル}－N，5－ジ
メチル－2－(ピリミジン－2－イル) ベンズアミド、

N－エチル－N－{(2S)－1－[5－(4－フルオロフェニル)
－1，2，4－オキサジアゾール－3－イル] プロパン－2－イル}
－5－メチル－2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル)
ベンズアミド、

N－エチル－N－{(2S)－1－[5－(4－フルオロフェニル)
－2H－テトラゾール－2－イル] プロパン－2－イル}－5－メチ
ル－2－(2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル) ベンズアミ

ド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-メトキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - N- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イ

ル} - 2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル } - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル } - N- (2-ヒドロキシエチル) - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル } - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
、
N-エチル-N- { 1 - [1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル] プロパン-2-イル } - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] プロパン-2-イル } - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル } - 5-メチル-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、
N-エチル-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル } - 6-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)

) ピリジン-2-カルボキサミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-フルオロ-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2S) - 1 - [5 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 2H-テトラゾール-2-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (ピリミジン-2-イル) ベンズアミド、

N- [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (4-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-N- [2 - (メチルスルホニル) エチル] - 2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N- { (2S) - 1 - [4 - (4-クロロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - N-エチル-5-メチル-2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (3-ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-メチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (ピリジン-2-イル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-メチル-N- [(2 S) - 1 - (4-フェニル-1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロパン-2-イル] - 2- (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-5-メチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (3-メチルフェニル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 2- (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (3-フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-フルオロ-3-メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] プロパン-2-イル} - 5-メチル-2- (2 H - 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ベンズアミド、

N-エチル-N- { (2 S) - 1 - [4 - (3-メトキシフェニル)

－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル] プロパン－2－イル
}－5－メチル－2－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル
) ベンズアミド、

N－{(2S)－1－[4－(4－フルオロフェニル)－1H－ピラ
ゾール－1－イル] プロパン－2－イル}－N－(2－ヒドロキシプ
ロピル)－5－メチル－2－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2
－イル) ベンズアミド。

[請求項24] 請求項1～23いずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容さ
れる塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項25] 請求項1～23いずれか1項に記載の化合物、又はその医薬上許容さ
れる塩を有効成分として含有する睡眠障害、うつ病、不安障害、パニ
ック障害、統合失調症、薬物依存症、アルツハイマー病、パーキンソ
ン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、頭痛、片頭痛、疼痛、消化器
疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌関連疾患、又は高血圧
の疾患の治療又は予防薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/066314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D249/06, A61K31/4439, A61K31/506, A61P1/00, A61P5/00, A61P9/12, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P29/00, A61P37/02, C07D401/14, C07D403/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-507539 A (Merck Sharp & Dohme Corp.), 29 March 2012 (29.03.2012), entire text & US 2011/0207747 A1 & EP 2349262 A1 & WO 2010/051237 A1	1-25
A	JP 2012-507538 A (Merck Sharp & Dohme Corp.), 29 March 2012 (29.03.2012), entire text & US 2011/0201591 A1 & EP 2350010 A1 & WO 2010/051236 A1	1-25
A	JP 2012-506376 A (Merck Sharp & Dohme Corp.), 15 March 2012 (15.03.2012), entire text & US 2011/0312961 A1 & EP 2349270 A1 & WO 2010/048013 A1	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 June, 2013 (26.06.13)Date of mailing of the international search report
09 July, 2013 (09.07.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/066314

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-505263 A (Actelion Pharmaceuticals Ltd.), 01 March 2012 (01.03.2012), entire text & US 2011/0212968 A1 & EP 2334643 A1 & WO 2010/044054 A1	1-25
A	JP 2010-520206 A (Merck Sharp & Dohme Corp.), 10 June 2010 (10.06.2010), entire text & US 2010/0063056 A1 & EP 2131654 A1 & WO 2008/108991 A1	1-25
A	JP 2010-535769 A (Merck Sharp & Dohme Corp.), 25 November 2010 (25.11.2010), entire text & US 2010/0197652 A1 & US 2011/0301140 A1 & EP 2184981 A1 & WO 2009/020642 A1	1-25
A	WO 2008/062878 A1 (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 29 May 2008 (29.05.2008), entire text (Family: none)	1-25
A	John Gatfield, et al., Orexin Receptor Antagonists: A New Concept In CNS Disorders, ChemMedChem, Vol.5, 2010, p.1197-1214	1-25
P,A	WO 2012/153729 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 November 2012 (15.11.2012), entire text & TW 1249860 A	1-25
P,A	WO 2012/081692 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 June 2012 (21.06.2012), entire text & TW 1307320 A	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/066314

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D249/06(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i,
A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i,
C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D413/12, C07D413/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D249/06, A61K31/4439, A61K31/506, A61P1/00, A61P5/00, A61P9/12, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P29/00, A61P37/02, C07D401/14, C07D403/12, C07D413/12, C07D413/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2012-507539 A（メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション）2012.03.29, 全文 & US 2011/0207747 A1 & EP 2349262 A1 & WO 2010/051237 A1	1-25
A	JP 2012-507538 A（メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション）2012.03.29, 全文 & US 2011/0201591 A1 & EP 2350010 A1 & WO 2010/051236 A1	1-25

 C欄の続きにも文献が列挙されている。

 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 6 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

0 9 . 0 7 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

三木 寛

4 P

4 1 5 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2012-506376 A (メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション) 2012.03.15, 全文 & US 2011/0312961 A1 & EP 2349270 A1 & WO 2010/048013 A1	1-25
A	JP 2012-505263 A (アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド) 2012.03.01, 全文 & US 2011/0212968 A1 & EP 2334643 A1 & WO 2010/044054 A1	1-25
A	JP 2010-520206 A (メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション) 2010.06.10, 全文 & US 2010/0063056 A1 & EP 2131654 A1 & WO 2008/108991 A1	1-25
A	JP 2010-535769 A (メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション) 2010.11.25, 全文 & US 2010/0197652 A1 & US 2011/0301140 A1 & EP 2184981 A1 & WO 2009/020642 A1	1-25
A	WO 2008/062878 A1 (日本農薬株式会社) 2008.05.29, 全文 (ファミリーなし)	1-25
A	John Gatfield, et al., Orexin Receptor Antagonists: A New Concept In CNS Disorders, ChemMedChem, Vol.5, 2010, p.1197-1214	1-25
PA	WO 2012/153729 A1 (大正製薬株式会社) 2012.11.15, 全文 & TW 1249860 A	1-25
PA	WO 2012/081692 A1 (大正製薬株式会社) 2012.06.21, 全文 & TW 1307320 A	1-25

発明の属する分野の分類

C07D249/06(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i,
A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104364238 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 18

- (21) 申请号 201380031392. 1 *A61K 31/4439* (2006. 01)
- (22) 申请日 2013. 06. 13 *A61K 31/506* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61P 1/00* (2006. 01)
- 2012-135278 2012. 06. 15 JP *A61P 5/00* (2006. 01)
- 2012-246834 2012. 11. 09 JP *A61P 9/12* (2006. 01)
- (85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61P 25/00* (2006. 01)
2014. 12. 15 *A61P 25/04* (2006. 01)
- (86) PCT国际申请的申请数据 *A61P 25/06* (2006. 01)
- PCT/JP2013/066314 2013. 06. 13 *A61P 25/08* (2006. 01)
- (87) PCT国际申请的公布数据 *A61P 25/14* (2006. 01)
- W02013/187466 JA 2013. 12. 19 *A61P 25/16* (2006. 01)
- (71) 申请人 大正制药株式会社 *A61P 25/18* (2006. 01)
- 地址 日本东京都 *A61P 25/20* (2006. 01)
- (72) 发明人 荒木裕子 野泽大 铃木亮 *A61P 25/22* (2006. 01)
- 太田裕之 二村彩 阿部正人 *A61P 25/24* (2006. 01)
- 天田英明 小西一豪 尾形有也 *A61P 25/28* (2006. 01)
- (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 *A61P 29/00* (2006. 01)
- 司 72001 *A61P 37/02* (2006. 01)
- 代理人 周李军 庞立志 *C07D 401/14* (2006. 01)
- (51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006. 01)
- C07D 413/12* (2006. 01)
- C07D 413/14* (2006. 01)
- C07D 249/06* (2006. 01)

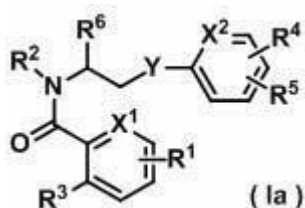
权利要求书9页 说明书85页

(54) 发明名称

支链烷基杂芳环衍生物

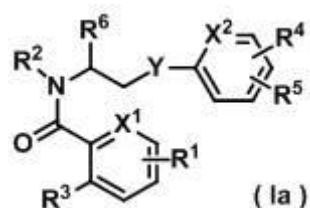
(57) 摘要

由式 (Ia) 表示的支链烷基杂芳环衍生物或其药学上可接受的盐可用于治疗或预防基于食欲肽 (OX) 受体拮抗剂活性的疾病, 例如睡眠障碍、抑郁症、焦虑症、恐慌症、精神分裂症、药物依赖、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、饮食失调、头痛、偏头痛、疼痛、消化系统疾病、癫痫、炎症、免疫相关疾病、内分泌相关疾病和高血压。



1. 一种由式 (Ia) 表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[式 1]

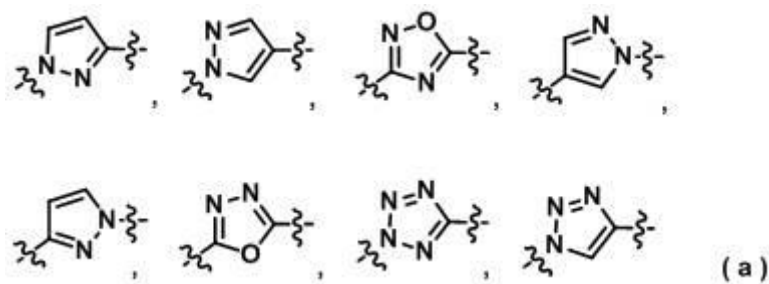


其中，

X¹ 和 X² 是相同或不同的并表示氮原子或式 CH；

Y 表示下式基团 (a) 中的任何结构：

[式 2]



R¹ 表示氢原子、卤原子或 C₁₋₆ 烷基；

R² 表示 C₁₋₆ 烷基 (C₁₋₆ 烷基可任选地被一个取代基取代, 所述取代基选自羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、二 C₁₋₆ 烷基氨基和氰基)；

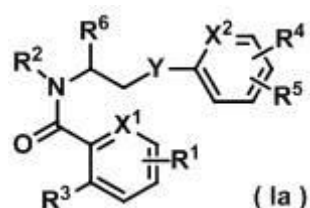
R³ 表示三唑基或嘧啶基；

R⁴ 和 R⁵ 是相同或不同的并表示氢原子、卤原子、C₁₋₆ 烷基、羟基或 C₁₋₆ 烷氧基；和

R⁶ 表示 C₁₋₆ 烷基。

2. 一种由式 (Ia) 表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[式 3]

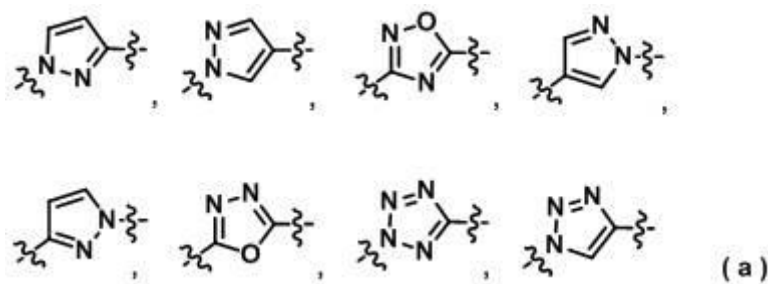


其中，

X¹ 和 X² 是相同或不同的并表示氮原子或式 CH；

Y 表示下式基团 (a) 中的任何结构：

[式 4]



R^1 表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 表示 C_{1-6} 烷基 (C_{1-6} 烷基可任选地被一个取代基取代, 所述取代基选自羟基和 C_{1-6} 烷氧基)；

R^3 表示三唑基或嘧啶基；

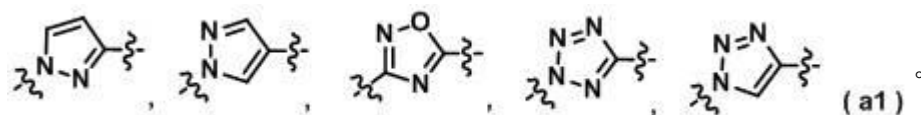
R^4 表示卤原子；

R^5 表示氢原子或卤原子；和

R^6 表示 C_{1-6} 烷基。

3. 依据权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 Y 为下式基团 (a1) 中的任何结构：

[式 5]



4. 依据权利要求 1-3 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^1 是氢原子、氟原子或甲基。

5. 依据权利要求 1-4 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^2 是甲基或乙基 (乙基可任选地被一个取代基取代, 所述取代基选自羟基和甲氧基)。

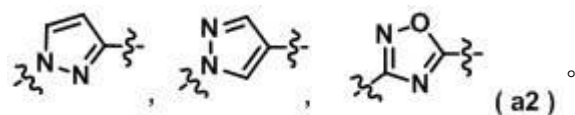
6. 依据权利要求 1-5 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^4 是氟原子。

7. 依据权利要求 1-6 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^5 是氢原子或氟原子。

8. 依据权利要求 1-7 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^6 是 C_{1-3} 烷基。

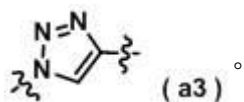
9. 依据权利要求 1-8 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 Y 是下式基团 (a2) 中的任何结构：

[式 6]



10. 依据权利要求 1-8 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 Y 是下式 (a3)：

[式 7]

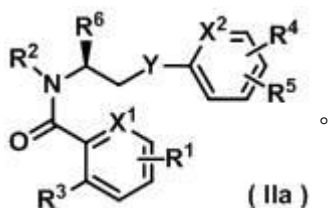


11. 依据权利要求 1-10 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (Ia) 中的 R^2 是乙基。

12. 依据权利要求 1-11 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (Ia) 中的 R^6 是甲基。

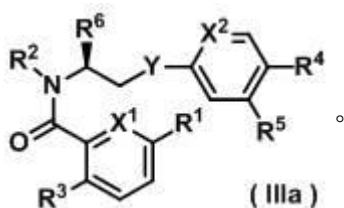
13. 依据权利要求 1-12 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中上式 (Ia) 由式 (IIa) 表示:

[式 8]



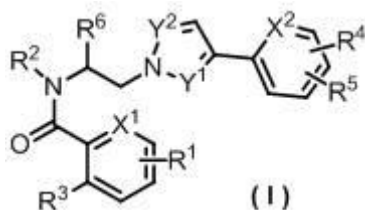
14. 依据权利要求 1-13 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中上式 (Ia) 由式 (IIIa) 表示:

[式 9]



15. 一种由式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[式 10]



其中,

X^1 和 X^2 是相同或不同的并表示氮原子或式 CH;

Y^1 和 Y^2 中的任一个表示氮原子,而另一个表示 CH;

R^1 表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基;

R^2 表示 C_{1-6} 烷基;

R^3 表示三唑基或嘧啶基;

R^4 表示卤原子;

R^5 表示氢原子或卤原子;和

R^6 表示 C_{1-6} 烷基。

16. 依据权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^1 是氢

原子、氟原子或甲基。

17. 依据权利要求 15 或 16 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^2 是甲基或乙基。

18. 依据权利要求 15-17 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^4 是氟原子。

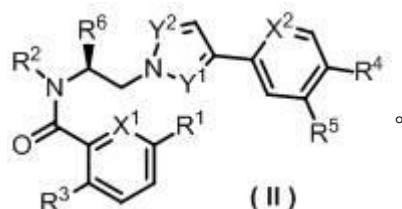
19. 依据权利要求 15-18 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^5 是氢原子或氟原子。

20. 依据权利要求 15-19 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^6 是 C_{1-3} 烷基。

21. 依据权利要求 15-20 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^6 是甲基。

22. 依据权利要求 15-21 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中上式 (I) 由式 (II) 表示:

[式 11]



23. 依据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其是选自以下的物类或两个或更多个物类的混合物:

N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2R)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-N-甲基-2-(噻啶-2-基)苯甲酰胺,

5-氟-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-N-甲基-2-(噻啶-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-N,5-二甲基-2-(噻啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(噻啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(噻啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(噻啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-2-氟-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-4-氟-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(咪啉-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-氟-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-氟-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(咪

啉-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-5-氟-N-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

5-氯-N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-N,5-二甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲

基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-N-[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(4-氯代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(3-羟基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-{(2S)-1-[4-(吡啶-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-[(2S)-1-(4-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)丙-2-基]-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-{(2S)-1-[4-(3-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(3-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,和

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基丙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺。

24. 一种药用组合物,其包含作为活性成分的依据权利要求 1-23 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

25. 一种治疗性或预防性药物,用于睡眠障碍、抑郁症、焦虑症、恐慌症、精神分裂症、药物依赖、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、饮食失调、头痛、偏头痛、疼痛、胃肠道疾病、癫痫、炎症、免疫性疾病,内分泌相关疾病或高血压,所述药物包含作为活性成分的依据权利要求 1-23 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

支链烷基杂芳环衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有食欲肽 (OX) 受体拮抗活性的化合物及其药学上可接受的盐, 和含有这样的化合物或盐作为活性成分的治疗性或预防性药物, 其用于疾病例如睡眠障碍、抑郁症、焦虑症、恐慌症、精神分裂症、药物依赖、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、饮食失调、头痛、偏头痛、疼痛、胃肠道疾病、癫痫、炎症、免疫性疾病、内分泌疾病或高血压。

背景技术

[0002] 食欲肽是从食欲肽前体蛋白 (prepro-orexin) 剪接的神经肽, 其特异性地表达于下丘脑外侧区。迄今为止, 已鉴定出包含 33 个氨基酸的 OX-A 和包含 28 个氨基酸的 OX-B, 这二者参与睡眠 - 觉醒模式的调节和摄食的调节。

[0003] OX-A 和 OX-B 二者作用于 OX 受体。OX 受体的两种亚型, OX1 和 OX2 受体, 已被克隆出来, 到目前为止, 这二者已知为主要在脑内表达的 7 - 跨膜 G 蛋白偶联受体。OX1 受体与 G 蛋白亚类中的 Gq 特异性地偶联, 而 OX2 受体与 Gq 和 Gi/o 偶联 (见非专利文献 1 和非专利文献 2)。

[0004] OX 受体亚型选择性地表达于脑内, 且 OX1 受体以高密度表达于蓝斑 (locus coeruleus) 内, 其为去甲肾上腺素能神经元的起核, 而 OX2 受体以高密度表达于结节乳头核中, 其为组胺能神经元的起核 (见非专利文献 3、非专利文献 4 和非专利文献 5)。OX1 受体和 OX2 受体二者的表达可见于中缝核内, 其为血清素能神经元的起核, 并可见于腹侧被盖区中, 其为多巴胺能神经元的起核 (见非专利文献 3)。食欲肽神经元突出到脑干和下丘脑的单胺能神经元并且对这些神经元有兴奋作用, 此外, OX2 受体表达也可见于负责调节 REM 睡眠的脑干胆碱能神经元中并对其核活动具有影响 (见非专利文献 3 和非专利文献 4)。

[0005] 近年来, OX1 和 OX2 受体集中在睡眠 - 觉醒调节的作用, 并且已经研究了 OX 受体拮抗剂的有效性。当对大鼠脑室内给予 OX-A 时, 观察到增加的自发运动活动 (见非专利文献 6 和非专利文献 7)、增加的定型行为 (见非专利文献 7)、增加的觉醒消耗时间 (见非专利文献 6) 等。通过给予 OX-A 产生的减少的 REM 睡眠受到 OX 受体拮抗剂的预处理的完全拮抗 (见非专利文献 8)。此外, 据报道通过给予一种口服可用的 OX1 和 OX2 受体拮抗剂, 减少运动活动, 减少睡眠潜伏期, 和增加非 - REM 睡眠和 REM 睡眠量 (见非专利文献 9 和非专利文献 10)。

[0006] 专利文献 1 公开作为具有 OX 受体拮抗活性的化合物的吡唑衍生物, 但没有公开如在本申请中所述的具有吡唑 - 支链烷基酰胺骨架的化合物。此外, 例如, 在非专利文献 11 中描述的具有各种结构的化合物通常被称为 OX 受体拮抗剂, 但在本申请中所述的具有杂芳环 - 支链烷基酰胺骨架的化合物并未公开。同时, 专利文献 2 公开具有吡唑 - 乙基酰胺骨架的化合物, 而专利文献 3 公开具有杂芳环 - 支链烷基酰胺骨架的化合物, 但是专利文献 2 和专利文献 3 没有公开 OX 受体拮抗活性或在本申请中所述的具有杂芳环 - 支链烷基酰胺骨架的化合物。

[0007] 引用列表

专利文献

专利文献 1 :W02003/002559

专利文献 2 :W02008/062878

专利文献 3 :W02011/051540。

[0008] 非专利文献 1 :Zhu Y 等, J. Pharmacol. Sci., 92, 259-266, 2003.

非专利文献 2 :Zeitzer JM 等, Trends Pharmacol. Sci., 27, 368-374, 2006.

非专利文献 3 :Marcus JN 等, J. Comp. Neurol., 435, 6-25, 2001.

非专利文献 4 :Trivedi JP 等, FEBS Lett., 438, 71-75, 1998.

非专利文献 5 :Yamanaka A 等, Biochem. Biophys. Res. Commun., 290, 1237-1245, 2002.

非专利文献 6 :Hagan JJ 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 10911-10916, 1999.

非专利文献 7 :Nakamura T 等, Brain Res., 873, 181-187, 2000.

非专利文献 8 :Smith MI 等, Neurosci. Lett., 341, 256-258, 2003.

非专利文献 9 :Brisbare-Roch C 等, Nat. Med., 13, 150-155, 2007.

非专利文献 10 :Cox CD 等, J. Med. Chem., 53, 5320-5332, 2010.

非专利文献 11 :John G 等, ChemMedChem., 5, 1197-1214, 2010.。

[0009] 发明概述

技术问题

本发明的目的是发现具有 OX 受体拮抗活性的新的化合物和提供一种治疗性或预防性药物,用于疾病例如睡眠障碍、抑郁症、焦虑症、恐慌症、精神分裂症、药物依赖、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、饮食失调、头痛、偏头痛、疼痛、胃肠道疾病、癫痫、炎症、免疫性疾病、内分泌相关疾病或高血压。更特别地,本发明的目的是提供表现出良好药代动力学和安全性以及具有良好 OX 受体拮抗活性的新化合物。

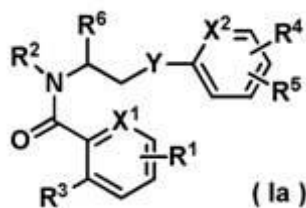
[0010] 问题解决方案

本发明人广泛的研究了具有针对食欲肽受体的拮抗活性的新的骨架化合物,并发现某些由下式表示的支链烷基杂芳环衍生物具有良好的 OX 受体拮抗活性,从而实现本发明。

[0011] 在下文中详细地描述本发明。本发明的各方面(下文称为“本发明的化合物”)如下。

[0012] (1) 一种由式 (Ia) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[式 1]

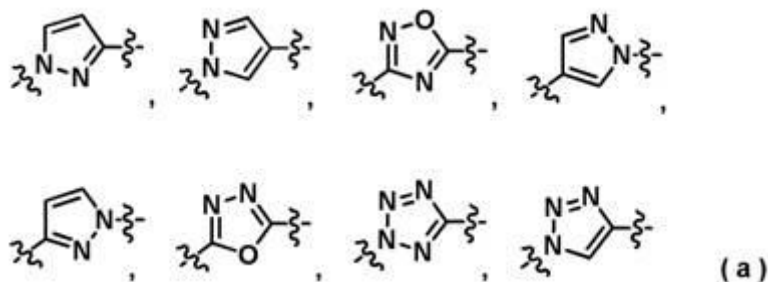


其中,

X¹ 和 X² 是相同或不同的并表示氮原子或式 CH;

Y 表示下式基团 (a) 中的任何结构：

[式 2]



R^1 表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 表示 C_{1-6} 烷基 (C_{1-6} 烷基可任选地被一个取代基取代, 所述取代基选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、二 C_{1-6} 烷基氨基和氰基)；

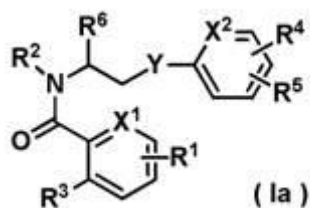
R^3 表示三唑基或嘧啶基；

R^4 和 R^5 是相同或不同的并表示氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基；和

R^6 表示 C_{1-6} 烷基。

[0013] (2) 一种由式 (Ia) 表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[式 3]

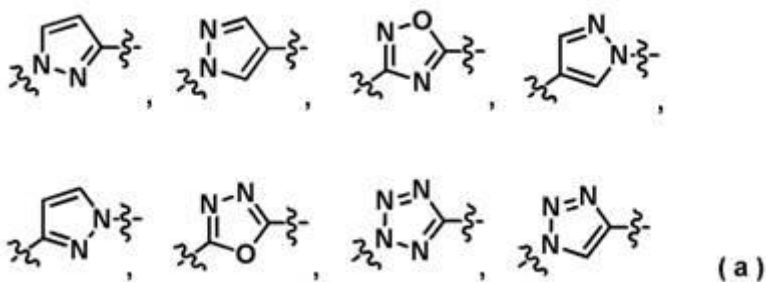


其中，

X^1 和 X^2 是相同或不同的并表示氮原子或式 CH；

Y 表示下式基团 (a) 中的任何结构：

[式 4]



R^1 表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基；

R^2 表示 C_{1-6} 烷基 (C_{1-6} 烷基可任选地被一个取代基取代, 所述取代基选自羟基和 C_{1-6} 烷氧基)；

R^3 表示三唑基或嘧啶基；

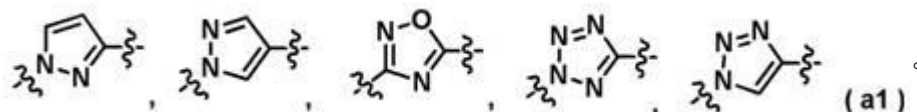
R^4 表示卤原子；

R^5 表示氢原子或卤原子；和

R^6 表示 C_{1-6} 烷基。

[0014] (3) 依据 (1) 或 (2) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 Y 为下式基团 (a1) 中的任何结构:

[式 5]



[0015] (4) 依据 (1)-(3) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^1 是氢原子、氟原子或甲基。

[0016] (5) 依据 (1)-(4) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^2 是甲基或乙基 (乙基可任选地被一个取代基取代, 所述取代基选自羟基和甲氧基)。

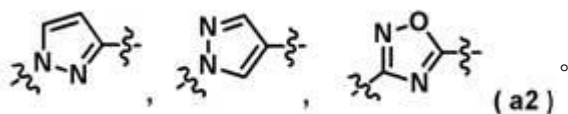
[0017] (6) 依据 (1)-(5) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^4 是氟原子。

[0018] (7) 依据 (1)-(6) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^5 是氢原子或氟原子。

[0019] (8) 依据 (1)-(7) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^6 是 C_{1-3} 烷基。

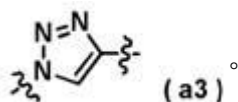
[0020] (9) 依据 (1)-(8) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 Y 是下式基团 (a2) 中的任何结构:

[式 6]



[0021] (10) 依据 (1)-(8) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 Y 是下式 (a3):

[式 7]

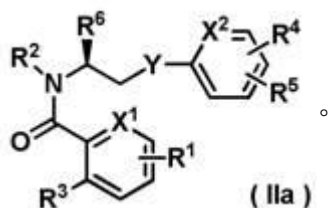


[0022] (11) 依据 (1)-(10) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^2 是乙基。

[0023] (12) 依据 (1)-(11) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中在上式 (Ia) 中的 R^6 是甲基。

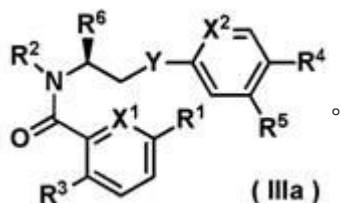
[0024] (13) 依据 (1)-(12) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中上式 (Ia) 由式 (IIa) 表示:

[式 8]



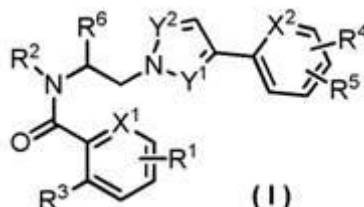
[0025] (14) 依据 (1)-(13) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中上式 (Ia) 由式 (IIIa) 表示:

[式 9]



[0026] (15) 一种由式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[式 10]



其中,

X^1 和 X^2 是相同或不同的并表示氮原子或式 CH;

Y^1 和 Y^2 中的任一个表示氮原子,而另一个表示 CH;

R^1 表示氢原子、卤原子或 C_{1-6} 烷基;

R^2 表示 C_{1-6} 烷基;

R^3 表示三唑基或嘧啶基;

R^4 表示卤原子;

R^5 表示氢原子或卤原子;和

R^6 表示 C_{1-6} 烷基。

[0027] (16) 依据 (15) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^1 是氢原子、氟原子或甲基。

[0028] (17) 依据 (15) 或 (16) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^2 是甲基或乙基。

[0029] (18) 依据 (15)-(17) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^4 是氟原子。

[0030] (19) 依据 (15)-(18) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^5 是氢原子或氟原子。

[0031] (20) 依据 (15)-(19) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中在上式 (I) 中的 R^6 是 C_{1-3} 烷基。

基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-氟-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,6-二甲基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,6-二甲基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-氟-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-氟-N-甲基-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

5- 氯 -N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[4-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1H- 吡 唑 -1- 基] 丙 -2- 基]-2-(嘧 啶 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[4-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1H- 吡 唑 -1- 基] 丙 -2- 基]-N-(2- 甲 氧 基 乙 基)-5- 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[3-(4- 氟 代 苯 基)-1H- 吡 唑 -1- 基] 丙 -2- 基]-N-(2- 甲 氧 基 乙 基)-5- 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[3-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1H- 吡 唑 -1- 基] 丙 -2- 基]-N-(2- 甲 氧 基 乙 基)-5- 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[4-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1H- 吡 唑 -1- 基] 丙 -2- 基]-N-(2- 羟 基 乙 基)-5- 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[3-(4- 氟 代 苯 基)-1H- 吡 唑 -1- 基] 丙 -2- 基]-N-(2- 羟 基 乙 基)-5- 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[4-(4- 氟 代 苯 基)-1H- 吡 唑 -1- 基] 丙 -2- 基]-N-(2- 羟 基 乙 基)-5- 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[3-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1H- 吡 唑 -1- 基] 丙 -2- 基]-N-(2- 羟 基 乙 基)-5- 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[5-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-N, 5- 二 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N-[(2S)-1-[5-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-N, 5- 二 甲 基 -2-(嘧 啶 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[5-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-5- 甲 基 -2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[5-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-5- 甲 基 -2-(嘧 啶 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[5-(4- 氟 代 苯 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-6- 甲 基 -3-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 吡 啶 -2- 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -5- 氟 -N-[(2S)-1-[5-(4- 氟 代 苯 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[5-(4- 氟 代 苯 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-2-(2H-1, 2, 3- 三 唑 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[5-(4- 氟 代 苯 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-6- 甲 基 -3-(嘧 啶 -2- 基) 吡 啶 -2- 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -5- 氟 -N-[(2S)-1-[5-(4- 氟 代 苯 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-2-(嘧 啶 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[5-(4- 氟 代 苯 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-2-(嘧 啶 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[5-(4- 氟 代 苯 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基] 丙 -2- 基]-5- 甲 基 -2-(嘧 啶 -2- 基) 苯 甲 酰 胺,

N- 乙 基 -N-[(2S)-1-[5-(5- 氟 代 吡 啶 -2- 基)-1, 2, 4- 噁 二 唑 -3- 基]

丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]

丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-N, 5-二甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-N, 5-二甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-N-[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(4-氯代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(3-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-[(2S)-1-[4-(吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-[(2S)-1-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-[(2S)-1-[4-(3-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(3-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,和

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基丙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺。

[0035] (24) 一种药用组合物,其包含作为活性成分的依据(1)-(23)的任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0036] (25) 一种治疗性或预防性药物,用于睡眠障碍、抑郁症、焦虑症、恐慌症、精神分

裂症、药物依赖、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、饮食失调、头痛、偏头痛、疼痛、胃肠道疾病、癫痫、炎症、免疫性疾病，内分泌相关疾病或高血压，所述药物包含作为活性成分的依据 (1)–(23) 的任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0037] 本发明的有利效果。

[0038] 已揭示本发明的支链烷基杂芳环衍生物显示出对 OX 受体的亲和力和针对由生理配体对受体刺激的拮抗活性。

[0039] 实施方案的描述

用于本说明书的术语定义如下。

[0040] “卤原子”指氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

[0041] “C₁₋₆ 烷基”意指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基且实例包括以下基团：诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基和新己基。

[0042] “C₁₋₃ 烷基”意指具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基且实例包括诸如甲基、乙基、正丙基和异丙基的基团。

[0043] “C₁₋₆ 烷氧基”意指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基且实例包括以下基团：诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、1-乙基丙氧基和正己氧基。

[0044] “C₁₋₆ 烷基磺酰基”意指由以上“C₁₋₆ 烷基”取代的磺酰基且实例包括以下基团：诸如甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、正戊基磺酰基、异戊基磺酰基、新戊基磺酰基、叔戊基磺酰基和正己基磺酰基。

[0045] “二 C₁₋₆ 烷基氨基”意指具有 2 个相同或不同的上述“C₁₋₆ 烷基”作为取代基的氨基，且实例包括二甲基氨基、二乙基氨基、二（正丙基）氨基、二（异丙基）氨基、乙基甲基氨基、甲基（正丙基）氨基和甲基（异丙基）氨基。

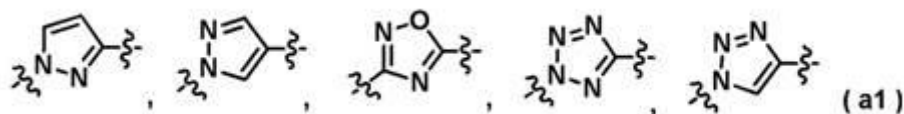
[0046] 用于本说明书的“睡眠障碍”指干扰入睡、睡眠、阶段或觉醒的疾病，其中包括失眠。此外，失眠的分类包括干扰入睡、从睡眠中觉醒、早醒和干扰深度睡眠。

[0047] 用于本说明书的“药学上可接受的盐”意指药学上可接受的酸加成盐且要用的酸的实例包括与无机酸例如硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸和硝酸所成的盐；和与有机酸例如乙酸，苯甲酸，草酸，乳酸，苹果酸，酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、丙二酸、扁桃酸、葡萄糖酸、半乳糖二酸、葡庚糖酸、乙醇酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸和萘-2-磺酸所成的盐。从游离化合物转化为上述盐可通过常规方法进行。

[0048] 本发明化合物的优选实施方案描述如下。

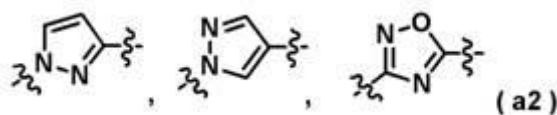
[0049] 其中 Y 是下式基团 (a1) 中任何结构的化合物是优选的。

[0050] [式 12]



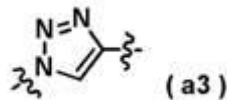
且其中 Y 是下式基团 (a2) 中任何结构的化合物是进一步优选的。

[0051] [式 13]



在另一个实施方案中,其中 Y 为下式 (a3) 的结构化合物是优选的。

[0052] [式 14]



其中 R¹ 是氢原子、氟原子或甲基的化合物是优选的。

[0053] 其中 R² 是甲基或乙基 (乙基可任选地被一个取代基取代,所述取代基选自羟基和甲氧基) 的化合物是优选的,而其中 R² 是乙基的化合物是更优选的。

[0054] 其中 R³ 是 1,2,3-三唑-2-基或嘧啶-2-基的化合物是优选的。

[0055] 其中 R⁴ 是氟原子的化合物是优选的。

[0056] 其中 R⁵ 是氢原子或氟原子的化合物是优选的。

[0057] 其中 R⁶ 是 C₁₋₃ 烷基的化合物是优选的,而其中 R⁶ 是甲基的化合物是更优选的。此外,其中 R⁶ 取代位的构象是 (S)-对映体的化合物是优选的。

[0058] 本发明化合物中的优选化合物的实例包括:

N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2R)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-N-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

5-氟-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-N-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-N,5-二甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-2-氟-N-{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-6-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-4-氟-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(咪啉-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-氟-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-氟-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-氟-N-甲基-2-(咪啉-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]

丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

5-氯-N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-[1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-基]-5-甲

基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-氟-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-N-[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-{(2S)-1-[4-(4-氯代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(3-羟基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-{(2S)-1-[4-(吡啶-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-{(2S)-1-[4-(苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-5-甲基-N-{(2S)-1-[4-(3-甲基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(3-氟代苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(4-羟基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,

N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯甲酰胺,和

N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基丙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺, 或其药学上可接受的盐。

[0059] 此外,当本发明的化合物形成水合物或溶剂合物时,它们也包括在本发明的范围内。类似地,本发明化合物的水合物或溶剂合物的药学上可接受的盐也包括在本发明的范围内。

[0060] 本发明的化合物涵盖所有的对映体、非对映体、平衡化合物、其任何比例的混合物,外消旋化合物等。

[0061] 依据本发明的化合物也包括其中至少一个氢原子、碳原子、氮原子、氧原子和卤原子用放射性同位素或稳定的同位素取代的那些化合物。这些标记的化合物可作为受体配体等用于代谢和药代动力学和生物学分析等的研究。

[0062] 依据本发明的化合物可经口服或胃肠外给予。其剂型可以是片剂、胶囊、颗粒剂、粉末剂、粉尘剂、锭剂、软膏剂、霜剂、膏药剂、乳剂、混悬剂、栓剂、注射剂等,且其中的任何一种可通过常规药物制剂技术生产(例如,日本药典第十五版中规定的方法等)。这些剂型可根据患者的症状、年龄、体重和治疗目的适当地选择。

[0063] 这些药物制剂可通过将药学上可接受的载体,更特别是赋形剂(例如,晶体纤维素、淀粉、乳糖、甘露醇)、粘合剂(例如,羟基丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石粉)、崩解剂(例如,羧甲基纤维素钙)和其它药学上可接受的各种添加剂加入到包含本发明的化合物的组合物中来生产。

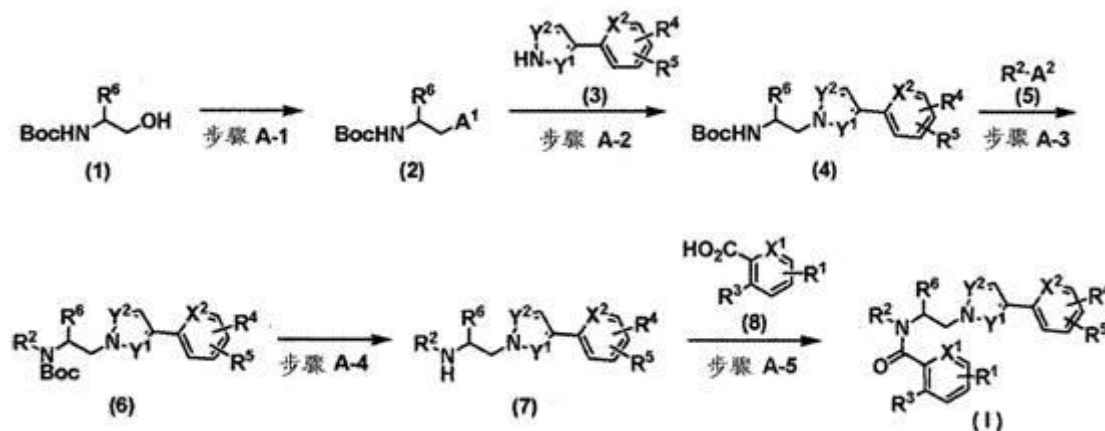
[0064] 本发明的化合物可以 0.001 至 500 mg 的单一剂量一次或在一天内分几次经口服或胃肠外给予成年患者。此外,取决于待治疗的疾病类型、患者的年龄、体重、症状等,所述剂量可适当地增加或减少。

[0065] 本发明的化合物(I)和(Ia)的典型生产方法显示于以下流程A-J中。

[0066] 以下方法是本发明化合物的生产方法的实例,但本发明不限于此。此外,在以下生产方法实例中,化合物可形成盐,除非该反应受到影响。

[0067] 流程A

[式15]



其中A¹和A²表示卤原子、甲烷磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基或三氟甲烷磺酰基氧基,且其它符号如上所定义。

[0068] 步骤A-1:化合物(2)可通过将化合物(1)的羟基转化为通用离去基团而获得。步

骤 A-1 中的反应的实例包括氯化、溴化、碘化、甲烷磺酰氧基化和对甲苯磺酰氧基化。氯化反应的实例包括其中的离去基团使用例如甲烷磺酰氯等获得,接着用氯原子取代的方法。还包括使用四氯化碳和三苯膦的方法和使用亚硫酸氯或磷酸氯的方法。在这些程序中,可加入氯化物例如氯化钠或氯化钾。溴化反应的实例包括其中使用例如四溴化碳和三苯膦的方法。碘化反应的实例包括其中使用例如碘、三苯膦和咪唑的方法。化合物(1)的甲烷磺酰化和对甲苯磺酰化可使用例如甲烷磺酰氯、对甲苯磺酰氯等分别获得。在这些反应期间,可加入合适的碱。待加入的碱的实例包括有机碱例如三乙胺和二异丙基乙胺或无机碱例如碳酸钾。反应溶剂的实例包括醚溶剂例如四氢呋喃,非质子极性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺,卤素溶剂例如氯仿,乙腈,或它们的混合溶剂,其中反应可在约 -80℃至这种溶剂的大约沸点的温度条件下进行。

[0069] 步骤 A-2:化合物(4)可通过化合物(2)和化合物(3)的反应获得。在步骤 A-2 中的反应如下进行:在醇溶剂例如乙醇,醚溶剂例如四氢呋喃,非质子极性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺,卤素溶剂例如氯仿,二甲亚砜,乙腈,或它们的混合溶剂中,在无机碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属例如乙醇钠或叔丁醇钾,或有机碱例如碱土金属的低级醇盐的存在下,在约 -80℃至这种溶剂的大约沸点的温度条件下。

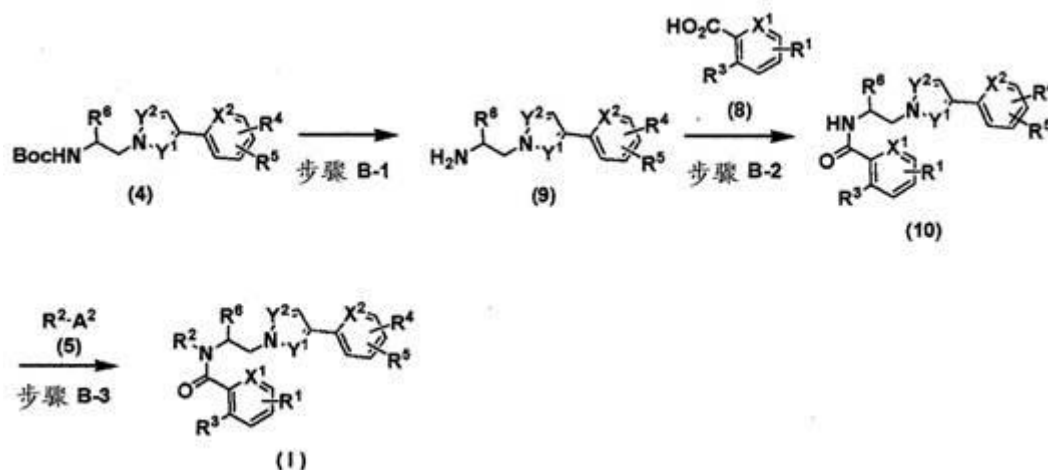
[0070] 步骤 A-3:化合物(6)可通过化合物(4)的烷基化反应获得。在步骤 A-3 中的反应可通过酰胺烷基化的通用方法进行。要用于本反应的碱的实例包括无机碱例如氢氧化钠和氢氧化钾,和金属低级醇盐例如乙醇钠和叔丁醇钾。要用于本反应的溶剂的实例包括醚溶剂例如四氢呋喃和 1,4-二氧六环,非质子极性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和乙腈,芳烃溶剂例如甲苯,或它们的混合溶剂。本反应可通常在 0℃ -150℃,优选 20℃ -100℃ 进行。

[0071] 步骤 A-4:化合物(7)可通过在酸例如盐酸、硫酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或甲烷磺酸的存在下,使化合物(6)的叔丁氧基羰基去保护而获得。在步骤 A-3 中的反应的全面概述可见于由 J. F. W. McOmie 撰写的 *Protective Groups in Organic Chemistry* (有机化学中的保护基团),和由 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 撰写的 *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基团)。

[0072] 步骤 A-5:本发明的化合物(I)可通过胺化合物(7)和羧酸化合物(8)的缩合反应获得。在步骤 A-5 中的反应可通过羧酸和胺的通用酰胺化方法进行。实例包括其中羧酸转化为羧酸卤化物例如羧酸氯化物或羧酸溴化物且随后与胺反应的方法和其中羧酸与胺在脱水缩合剂的存在下反应的方法。这些反应可在碱存在或不存在下,在溶剂中进行。要用于本反应的卤化剂的实例可包括亚硫酸氯、草酰氯、磷酸氯或三溴氧化磷。此外,要用于本反应的脱水缩合剂的实例包括 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺-盐酸盐(EDC-HCl)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐(HATU)、丙烷膦酸酐、二环己基碳二亚胺(DDC)、二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)和羰基二咪唑(CDI),且必要时可使用活化剂例如 1-羟基苯并三唑或羟基琥珀酰亚胺。要用于本反应的溶剂的实例包括醚溶剂例如四氢呋喃和 1,4-二氧六环,非质子极性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺和乙腈,卤素溶剂例如二氯甲烷和氯仿,芳烃溶剂例如甲苯,乙酸乙酯,或它们的混合溶剂。要用于本反应的碱的实例包括有机胺例如吡啶、三乙胺和二异丙基乙胺和无机碱例如碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠。本反应可通常在 0℃ -150℃,优选 25℃ -80℃ 进行。

[0073] 流程 B

[式 16]



其中符号如上所定义。

[0074] 本发明的化合物 (I) 可或者通过在流程 B 中所示的方法制备。

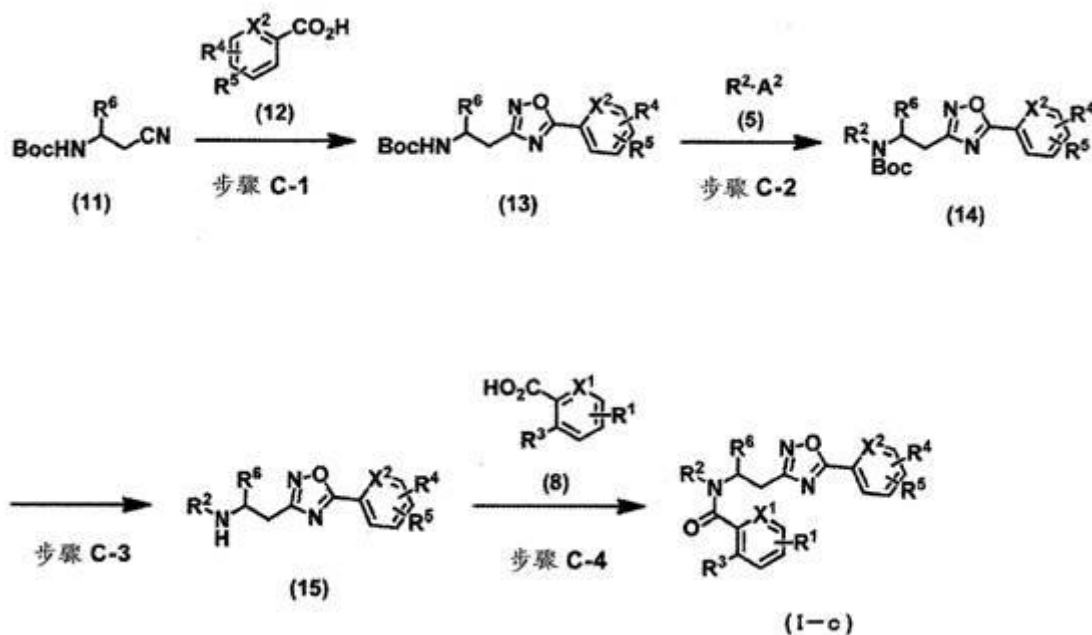
[0075] 步骤 B-1: 化合物 (9) 可通过在酸的存在下, 使化合物 (4) 的叔丁氧基羰基去保护而获得。在步骤 B-1 中的反应可根据如在步骤 A-4 中的相同反应条件进行。

[0076] 步骤 B-2: 化合物 (10) 可通过羧酸化合物 (8) 和胺化合物 (9) 的缩合反应获得。在步骤 B-2 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0077] 步骤 B-3: 本发明的化合物 (I) 可通过化合物 (10) 的烷基化反应获得。在步骤 B-3 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0078] 流程 C

[式 17]



其中符号如上所定义。

[0079] 由式 (I-c) 表示的本发明化合物可通过在流程 C 中所示的方法制备。

[0080] 步骤 C-1: 化合物 (13) 可以通过化合物 (11) 的偕胺肟化反应, 接着噁二唑环化反

应来获得。在步骤 C-1 中的反应可在这样的条件下进行,其中氰基化合物 (11) 首先通过用羟基胺或其盐酸盐在醇溶剂例如甲醇或乙醇中处理进行偕胺肟化,随后与羧酸化合物 (12) 和脱水缩合剂例如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺-盐酸盐、二环己基碳二亚胺或羰基二咪唑,在醚溶剂例如四氢呋喃或 1,4-二氧六环,非质子极性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺,卤素溶剂例如二氯甲烷或氯仿,芳烃溶剂例如甲苯,乙酸乙酯,乙腈,或它们的混合溶剂中反应。

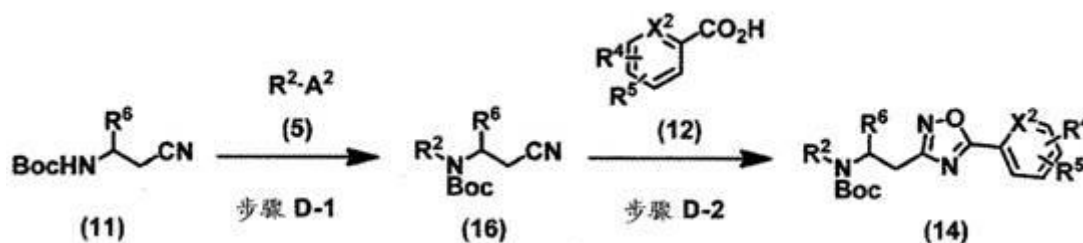
[0081] 步骤 C-2: 化合物 (14) 可通过化合物 (13) 的烷基化反应获得。在步骤 C-2 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0082] 步骤 C-3: 化合物 (15) 可通过化合物 (14) 与酸反应获得。在步骤 C-3 中的反应可根据如在步骤 A-4 中的相同反应条件进行。

[0083] 步骤 C-4: 本发明的化合物 (I-c) 可通过化合物 (15) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。在步骤 C-4 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0084] 流程 D

[式 18]



其中符号如上所定义。

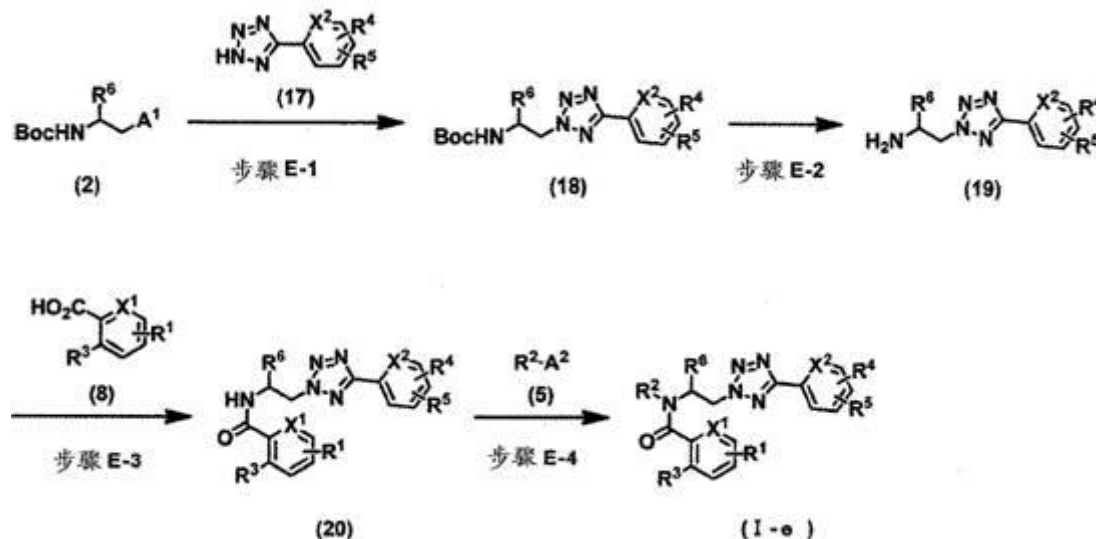
[0085] 中间体 (14) 可或者通过流程 D 中所示的方法制备。

[0086] 步骤 D-1: 化合物 (16) 可通过化合物 (11) 的烷基化反应获得。在步骤 D-1 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0087] 步骤 D-2: 化合物 (14) 可通过化合物 (16) 的偕胺肟化反应,接着噁二唑环化反应来获得。在步骤 D-2 中的反应可根据如在步骤 C-1 中的相同反应条件进行。

[0088] 流程 E

[式 19]



其中符号如上所定义。

[0089] 本发明的由式 (I-e) 表示的化合物可通过在流程 E 中所示的方法制备。

[0090] 步骤 E-1 : 化合物 (18) 可通过化合物 (2) 和化合物 (17) 反应获得。在步骤 E-1 中的反应可根据如在步骤 A-2 中的相同反应条件进行。

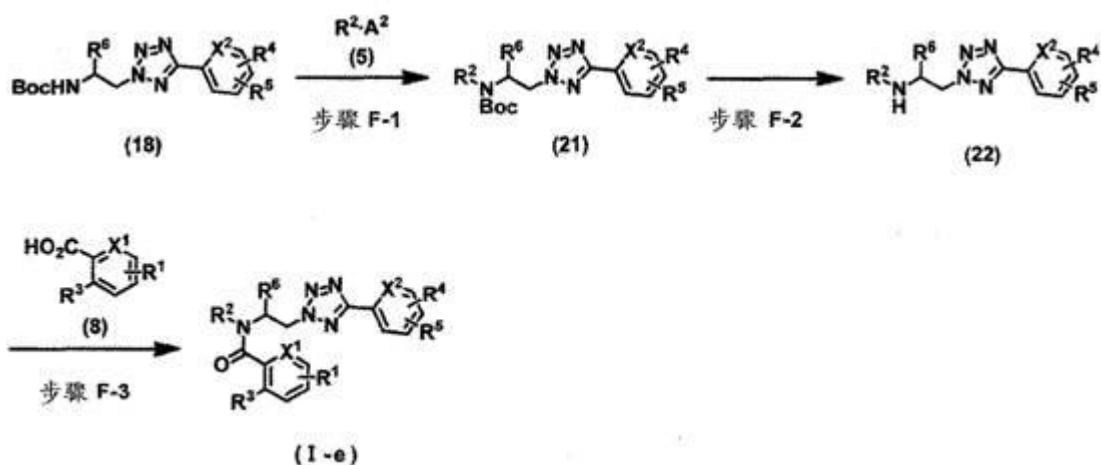
[0091] 步骤 E-2 : 化合物 (19) 可通过化合物 (18) 与酸反应获得。步骤 E-2 中的反应可根据如在步骤 A-4 中的相同反应条件进行。

[0092] 步骤 E-3 : 化合物 (20) 可通过化合物 (19) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。在步骤 E-3 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0093] 步骤 E-4 : 本发明的化合物 (I-e) 可通过化合物 (20) 的烷基化反应获得。步骤 E-1 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0094] 流程 F

[式 20]



符号如上所定义。

[0095] 本发明的由式 (I-e) 表示的化合物可通过在流程 F 中所示的方法制备。

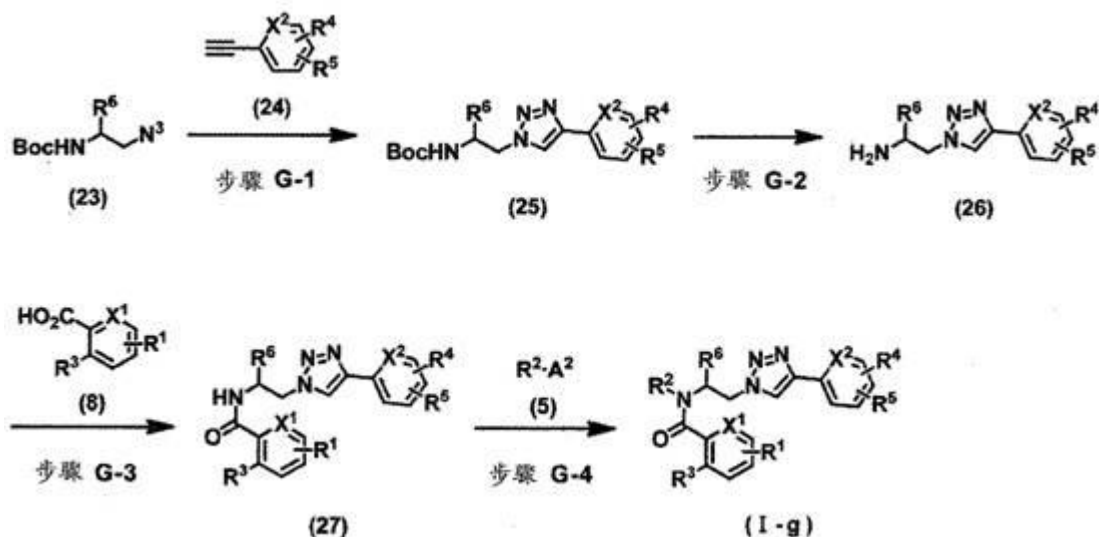
[0096] 步骤 F-1 : 化合物 (21) 可通过化合物 (18) 的烷基化反应获得。步骤 F-1 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0097] 步骤 F-2 : 化合物 (22) 可通过化合物 (21) 与酸反应获得。步骤 F-2 中的反应可根据如在步骤 A-4 中的相同反应条件进行。

[0098] 步骤 F-3 : 本发明的化合物 (I-e) 可通过化合物 (22) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。步骤 F-3 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0099] 流程 G

[式 21]



符号如上所定义。

[0100] 本发明的由式 (I-g) 表示的化合物可通过在流程 G 中所示的方法制备。

[0101] 步骤 G-1: 化合物 (25) 可通过化合物 (23) 和化合物 (24) 的 1,3-偶极环加成反应获得。步骤 G-1 中的反应可通过其中在还原剂的存在下用铜催化剂进行处理的方法进行。要用于本反应的还原剂的实例包括 (L)-抗坏血酸和抗坏血酸钠。要用于本反应的铜催化剂的实例包括硫酸铜、碘化铜、溴化铜和氯化铜。当卤化铜用作铜催化剂时需要碱, 并可使用三乙胺、二异丙基乙胺等。要用于本反应的溶剂的实例包括醇溶剂例如甲醇和乙醇, 醚溶剂例如四氢呋喃和 1,4-二氧六环, 非质子极性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和乙腈, 芳烃溶剂例如甲苯, 水, 或它们的混合溶剂。本反应可通常在 0℃ -150℃, 优选 25℃ -100℃ 进行。

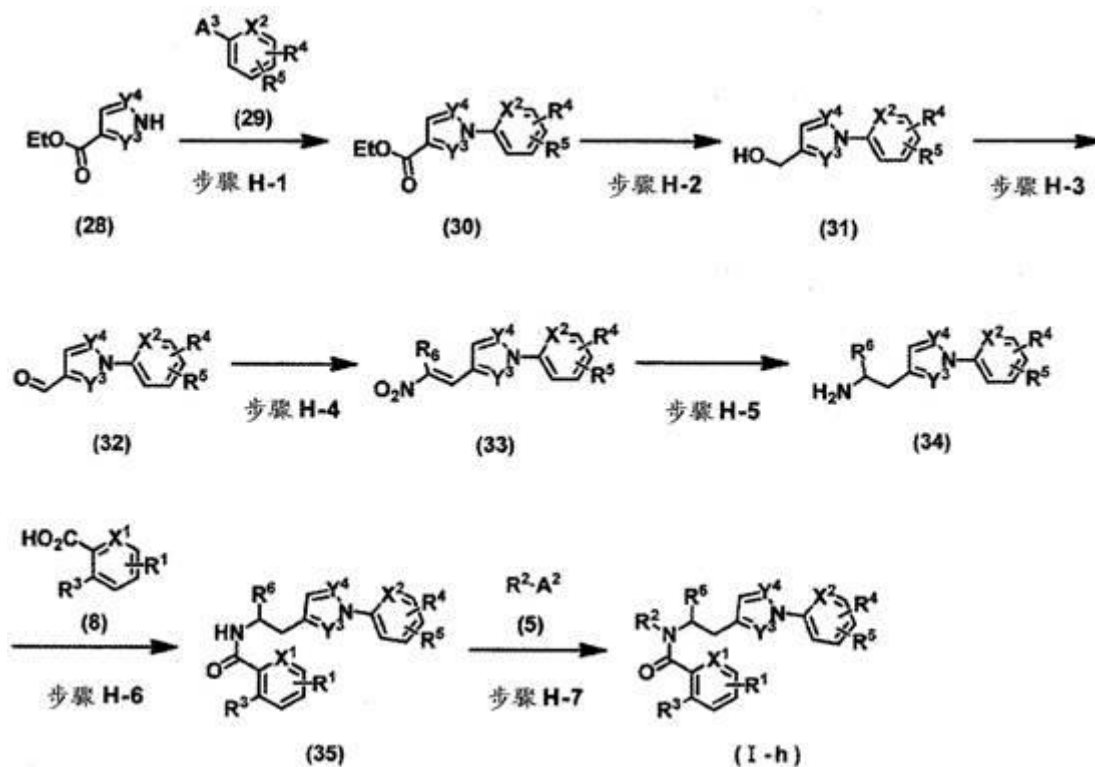
[0102] 步骤 G-2: 化合物 (26) 可通过化合物 (25) 与酸反应获得。步骤 G-2 中的反应可根据如在步骤 A-4 中的相同反应条件进行。

[0103] 步骤 G-3: 化合物 (27) 可通过化合物 (26) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。步骤 G-3 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0104] 步骤 G-4: 本发明的化合物 (I-g) 可通过化合物 (27) 的烷基化反应获得。步骤 G-4 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0105] 流程 H

[式 22]



其中 Y^3 和 Y^4 的任一个表示氮原子,而另一个表示 CH, A^3 表示卤原子、甲烷磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基或三氟甲烷磺酰基氧基。其它符号如上所定义。)

本发明的由式 (I-h) 表示的化合物可通过在流程 H 中所示的方法制备。

[0106] 步骤 H-1: 化合物 (30) 可通过化合物 (28) 和化合物 (29) 的偶联反应获得。在步骤 H-1 中的反应可通过通用方法进行,其中氮杂茂化合物的氮原子在碱的存在下,使用催化剂和配体,被芳环取代。实例包括在 Synlett, 2003, 15, 2428-2439 中描述的方法或根据此的方法。要用于本反应中的催化剂的实例包括铜催化剂例如铜 (0)、碘化铜 (I)、氯化铜 (I) 和氧化亚铜 (I)。要用于本反应中的配体的实例包括 N, N'-二甲基乙二胺、N, N'-二甲基环己烷-1, 2-二胺、2-氨基吡啶、1, 10-菲咯啉和 2-羟基苯甲醛肟。要用于本反应中的碱的实例包括碳酸钾、磷酸钾、氢氧化钾、叔丁醇钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、乙酸钠、甲醇钠和四丁基氢氧化铵。要用于本反应中的溶剂的实例包括醇溶剂例如甲醇和乙醇,醚溶剂例如四氢呋喃和 1, 4-二氧六环,非质子极性溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和乙腈,卤素溶剂例如二氯甲烷和氯仿,芳烃溶剂例如甲苯,水,或它们的混合溶剂。本反应可通常在 0°C - 150°C , 优选 25°C - 100°C 进行。

[0107] 步骤 H-2: 化合物 (31) 可通过化合物 (30) 的酯的还原反应获得。在步骤 H-2 中的反应可在这样的条件下进行,其中化合物 (30) 与还原剂例如氢化锂铝、二异丁基氢化铝、硼氢化钠或硼氢化锂,在醇溶剂例如甲醇或乙醇,醚溶剂例如四氢呋喃或 1, 4-二氧六环,芳烃溶剂例如甲苯,或它们的混合溶剂中反应。本反应可在 -80°C 至 150°C , 优选 0°C 至 25°C 进行。

[0108] 步骤 H-3: 化合物 (32) 可通过化合物 (31) 的羟基的氧化反应获得。在步骤 H-3 中的反应可在这样的条件下进行,其中化合物 (31) 与高价碘化合物例如 Dess-Martin 试剂或 2-碘酰基苯甲酸、铬酸盐如氯铬酸吡啶鎓或重铬酸吡啶鎓、氧化剂例如四丙基过钨酸铵或二氧化锰在卤素溶剂例如二氯甲烷或氯仿,二甲亚砜或乙腈中反应。本反应可在

0°C -150°C, 优选 25°C -80°C 进行。

[0109] 步骤 H-4: 化合物 (33) 可通过化合物 (32) 和硝基烷烃 ($R^6-CH_2-NO_2$) 的缩合反应获得。在步骤 H-4 中的反应可在这样的条件下进行, 其中化合物 (32) 与硝基烷烃 ($R^6-CH_2-NO_2$) 在卤素溶剂例如氯仿, 醚溶剂例如四氢呋喃或 1, 4- 二氧六环, 醇溶剂例如甲醇或乙醇, 或非质子溶剂例如二甲基甲酰胺中, 或无溶剂, 在有机碱例如三乙胺、二异丙基乙基胺或乙醇胺, 或无机碱例如氢氧化钠的存在下反应。

[0110] 本反应可在 0°C -50°C 进行。

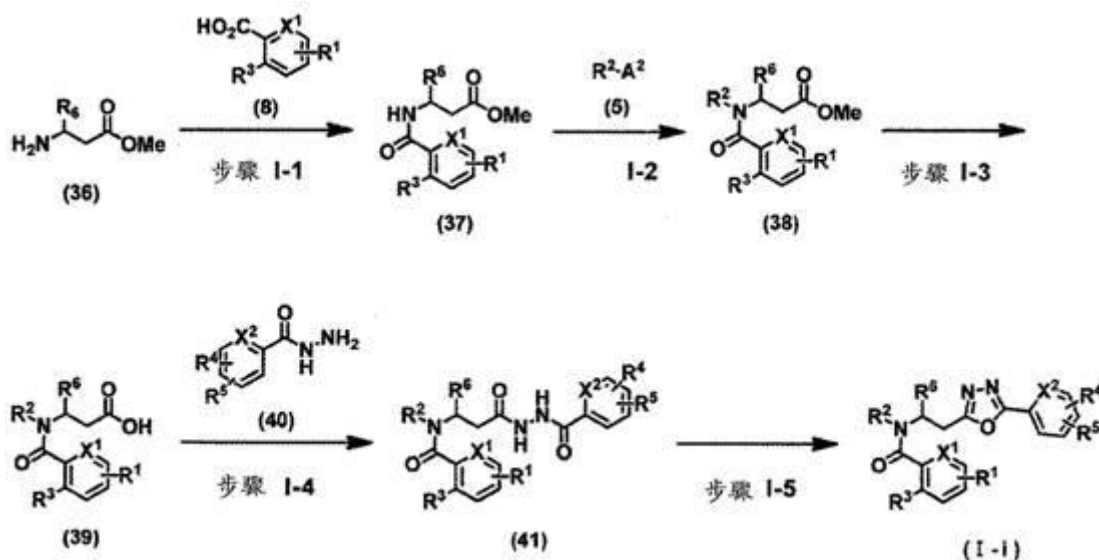
[0111] 步骤 H-5: 化合物 (34) 可通过化合物 (33) 的双键和硝基的还原反应获得。在步骤 H-5 中的反应可在这样的条件下进行, 其中化合物 (33) 在醇溶剂例如甲醇或乙醇, 醚溶剂例如四氢呋喃或 1, 4- 二氧六环, 乙酸乙酯, 或它们的混合溶剂中, 在金属催化剂例如钯或铂的存在下, 在氢气氛中被还原。本反应可 25°C -80°C 进行。或者, 反应也可如在步骤 H-2 中的相同反应条件下进行。

[0112] 步骤 H-6: 化合物 (35) 可通过化合物 (34) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。步骤 H-6 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0113] 步骤 H-7: 本发明的化合物 (I-h) 可通过化合物 (35) 的烷基化反应获得。步骤 H-7 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0114] 流程 I

[式 23]



其中符号如上所定义。

[0115] 本发明的由式 (I-i) 表示的化合物可通过流程 I 中所示的方法制备。

[0116] 步骤 I-1: 化合物 (37) 可通过化合物 (36) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。在步骤 I-1 中的反应根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0117] 步骤 I-2: 化合物 (38) 可通过化合物 (37) 的烷基化反应获得。在步骤 I-2 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0118] 步骤 I-3: 化合物 (39) 可通过化合物 (38) 的水解反应获得。在步骤 I-3 中的反应可在由 J. F. W. McOmie 撰写的 *Protective Groups in Organic Chemistry*, 和由 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 撰写的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中描述的反

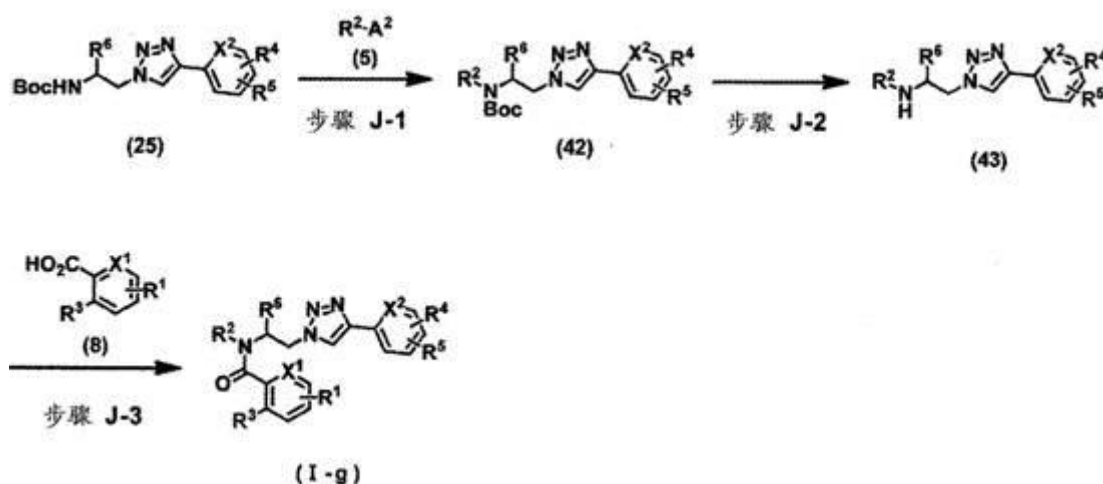
应条件下进行。实例包括使用矿物酸例如盐酸或硫酸,或无机碱例如氢氧化钠或氢氧化钾的水解方法。要用于本反应中的溶剂的实例包括醇溶剂例如甲醇和乙醇,醚溶剂例如四氢呋喃和 1,4-二氧六环,水,或它们的混合溶剂。本反应可在 0℃ -100℃ 下进行。

[0119] 步骤 I-4: 化合物 (41) 可通过化合物 (39) 和化合物 (40) 的缩合反应获得。在步骤 I-4 中的反应可根据在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0120] 步骤 I-5: 本发明的化合物 (I-i) 可通过化合物 (41) 的脱水环化反应获得。在步骤 I-5 中的反应可在以下条件下进行,其中化合物 (41) 与脱水剂例如磷酰氯、硫酸或 Burgess 试剂在醚溶剂例如四氢呋喃或 1,4-二氧六环,非质子极性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺或乙腈,或它们的混合溶剂中反应。本反应可在 25℃ -100℃ 进行。

[0121] 流程 J

[式 24]



其中符号如上所定义。

[0122] 本发明的由式 (I-g) 表示的化合物可通过在流程 J 中的所示的方法制备。

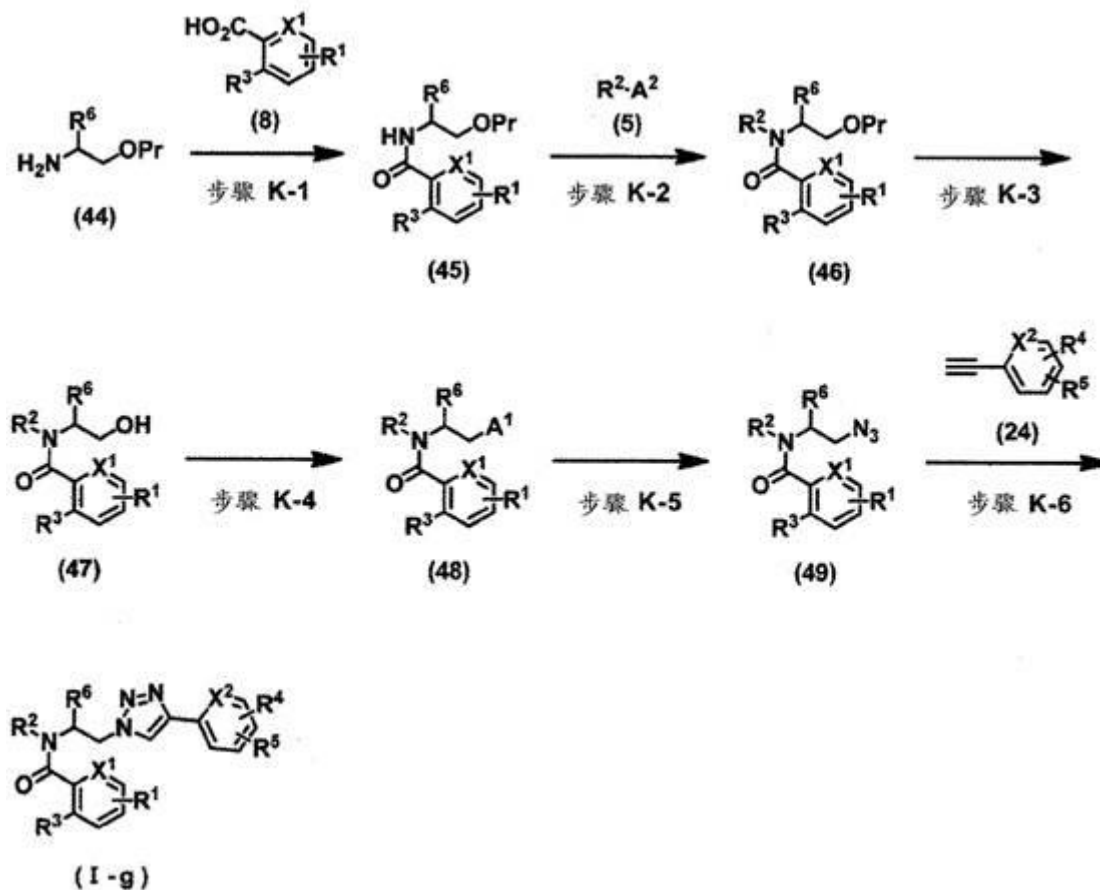
[0123] 步骤 J-1: 化合物 (42) 可通过化合物 (25) 的烷基化反应获得。在步骤 J-1 中的反应可根据在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0124] 步骤 J-2: 化合物 (43) 可通过化合物 (42) 与酸反应获得。在步骤 J-2 中的反应可根据在步骤 A-4 中的相同反应条件进行。

[0125] 步骤 J-3: 本发明的化合物 (I-g) 可通过化合物 (43) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。在步骤 J-3 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0126] 流程 K

[式 25]



其中Pr表示在J. F. W. McOmie撰写的Protective Groups in Organic Chemistry, 和由T. W. Greene和P. G. M. Wuts撰写的Protective Groups in Organic Synthesis中描述的惯常使用的羟基的保护基团。其它符号如上所定义。

[0127] 本发明的由式(I-g)描述的化合物可通过在流程K中所示的方法制备。

[0128] 步骤K-1:化合物(45)可通过化合物(44)和化合物(8)的缩合反应获得。在步骤K-1中的反应可根据如在步骤A-5中的相同反应条件进行。

[0129] 步骤K-2:化合物(46)可通过化合物(45)的烷基化反应获得。在步骤K-2中的反应可根据如在步骤A-3中的相同反应条件进行。

[0130] 步骤K-3:化合物(47)可通过除去化合物(46)的羟基保护基团获得。在步骤K-3中的反应的综合概述可见于由J. F. W. McOmie撰写的Protective Groups in Organic Chemistry,和由T. W. Greene和P. G. M. Wuts撰写的Protective Groups in Organic Synthesis。当化合物(46)中的Pr是缩醛保护基团例如甲氧基甲基时,化合物(47)可通过化合物(46)与酸例如盐酸盐反应来获得。

[0131] 步骤K-4:化合物(48)可通过将化合物(47)的羟基转化为通用离去基团而获得。在步骤K-4中的反应可根据如在步骤A-1中的相同反应条件进行。

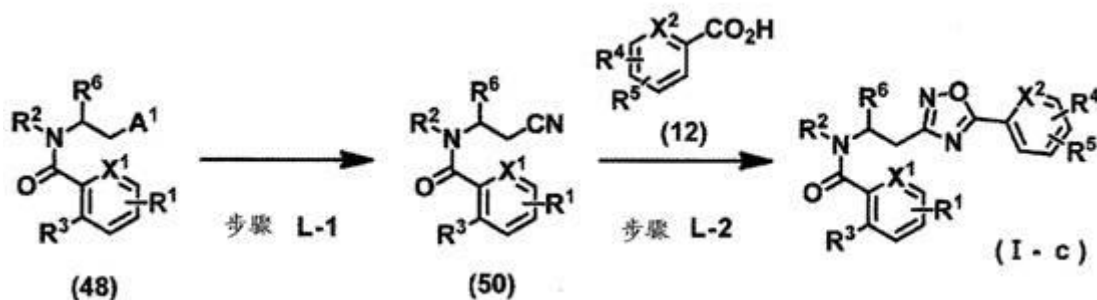
[0132] 步骤K-5:化合物(49)可通过用叠氮化物离子取代化合物(48)的离去基团获得。在步骤K-5中的反应可使用非质子极性溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜、水、四氢呋喃或它们的混合溶剂作为溶剂。反应可在约0℃至反应溶剂的沸点的反应温度下进行,优选50℃-80℃的温度。

[0133] 步骤K-6:本发明的化合物(I-g)可通过化合物(49)和化合物(24)的1,3-偶极

环加成反应获得。在步骤 K-6 中的反应可根据如在步骤 G-1 中的相同反应条件进行。

[0134] 流程 L

[式 26]



其中符号如上所定义。

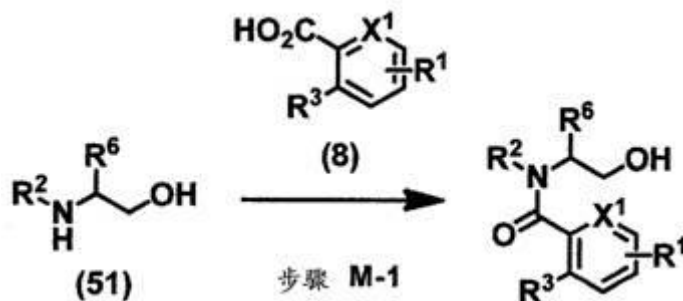
[0135] 本发明的由式 (I-c) 表示的化合物可通过在流程 L 中所示的方法制备。

[0136] 步骤 L-1: 化合物 (50) 可通过用无机氰化物取代化合物 (48) 的离去基团获得。在步骤 L-1 中的反应可通过使用氰化钠或氰化钾在非质子极性溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺、醇例如 MeOH、水、四氢呋喃或它们的混合溶剂中进行。反应在约室温至反应溶剂的沸点的反应温度下进行, 优选 50°C -100°C 的温度。

[0137] 步骤 L-2: 本发明的化合物 (I-c) 可通过化合物 (50) 的偕胺肟化反应, 接着噁二唑环化反应而获得。步骤 L-2 中的反应可根据如在步骤 C-1 中的相同反应条件进行。

[0138] 流程 M

[式 27]



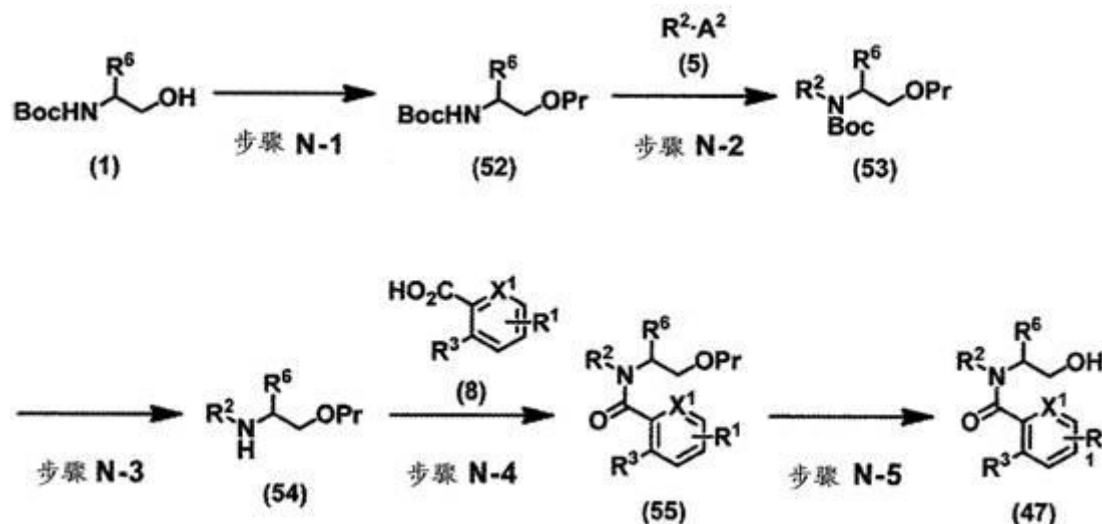
其中符号如上所定义。

[0139] 中间体 (47) 可或者通过在流程 M 中所示的方法制备。

[0140] 步骤 M-1: 化合物 (47) 可通过化合物 (51) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。在步骤 M-1 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0141] 流程 N

[式 28]



其中符号如上所定义。

[0142] 中间体 (47) 可或者通过在流程 N 中所示的方法制备。

[0143] 步骤 N-1: 化合物 (52) 可通过保护化合物 (1) 的羟基来获得。在步骤 N-1 中的反应的综合概述可见于由 J. F. W. McOmie 撰写的 *Protective Groups in Organic Chemistry*, 和由 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 撰写的 *Protective Groups in Organic Synthesis*。例如, 当化合物 (52) 的保护基团是酰基保护基团例如苯甲酰基时, 化合物 (52) 可通过酰基卤化物例如苯甲酰氯、苯甲酸酐或乙酸酐与有机碱例如吡啶或三乙胺反应来获得。

[0144] 步骤 N-2: 化合物 (53) 可通过化合物 (52) 的烷基化反应获得。在步骤 N-2 中的反应可根据如在步骤 A-3 中的相同反应条件进行。

[0145] 步骤 N-3: 化合物 (54) 可通过化合物 (53) 与酸反应获得。在步骤 N-3 中的反应可根据如在步骤 A-4 中的相同反应条件进行。

[0146] 步骤 N-4: 化合物 (55) 可通过化合物 (54) 和化合物 (8) 的缩合反应获得。在步骤 N-4 中的反应可根据如在步骤 A-5 中的相同反应条件进行。

[0147] 步骤 N-5: 化合物 (47) 可通过除去化合物 (55) 的羟基保护基团来获得。在步骤 N-5 中的反应的综合概述可见于由 J. F. W. McOmie 撰写的 *Protective Groups in Organic Chemistry*, 和由 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 撰写的 *Protective Groups in Organic Synthesis*。例如, 当化合物 (55) 的 Pr 是酰基保护基团例如苯甲酰基时, 化合物 (47) 可通过化合物 (55) 与碱例如氢氧化钾或氢氧化钠反应来获得。

实施例

[0148] 此后, 参照参考实施例、实施例和试验实施例进一步详细地描述本发明, 但不限于此, 且可在不背离本发明范围的情况下作出改变。

[0149] 在以下参考实施例和实施例中, 进行柱层析纯化, 使用 Biotage SNAPCartridge KP-Sil("KP-Sil")、Biotage SNAPCartridge HP-Sil("HP-Sil")、Biotage SNAPCartridge SNAP Ultra("SNAP Ultra")、Biotage SNAPCartridge KP-NH("KP-NH")、Grace Reveleris Silica Flash Cartridge("Grace")和 Grace Reveleris Amino Flash Cartridge("Grace NH")。

[0150] 对于以下参考实施例和实施例中的后处理操作, 使用 Biotage ISOLUTE 相分离器

(“ISOLUTE 相分离器”)。

[0151] 在以下参考实施例和实施例中,通过制备型高效液相层析 (HPLC) 在以下条件下进行纯化。然而,对于具有碱性官能团的化合物的情况和当三氟乙酸用于本操作时,可有时进行中和操作等以获得游离形式。

[0152] 装置:Gilson 制备型 HPLC 系统

柱:Shiseido Capcelpak C18 MGII 5 μm 20 x 150 mm

溶剂:液体 A:含有 0.1% 三氟乙酸的水,液体 B:含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈

梯度:0 min. (液体 A/ 液体 B = 90/10), 22 min. (液体 A/ 液体 B = 20/80), 25 min. (液体 A/ 液体 B = 10/90)

流速:20 mL/min., 检测方法:UV 254 nm。

[0153] 在以下参考实施例和实施例中,高效液相层析质谱 (HPLC) 通过以下 2 个条件的任一测定。

[0154] 条件 1

测量设备:MicroMass Platform LC 和 Agilent Agilent 1100

柱:Waters SunFire C18 2.5 μm 4.6 x 50 mm

溶剂:含 0.1% 三氟乙酸的水, 液体 B:含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈

梯度:0 min. (液体 A/ 液体 B = 90/10), 0.5 min. (液体 A/ 液体 B = 90/10), 5.5 min. (液体 A/ 液体 B = 20/80), 6.0 min. (液体 A/ 液体 B = 1/99), 6.3 min. (液体 A/ 液体 B = 1/99)。

[0155] 流速:1 mL/min., 检测方法:254 nm

离子化方法:电喷方法 (ESI:电喷离子化)

条件 2

测量设备:Agilent Agilent 2900 和 Agilent 6150

柱:Waters Acquity CSH C18 1.7 μm 2.1 x 50 mm

溶剂:液体 A:含有 0.1% 甲酸的水, 液体 B:含有 0.1% 甲酸的乙腈

梯度:0 min. (液体 A/ 液体 B = 80/20), 1.2–1.4 min. (液体 A/ 液体 B = 1/99)

流速:0.8 mL/min, 检测方法:UV 254 nm

离子化方法:电喷方法 (ESI:电喷离子化)

在以下参考实施例和实施例中,质谱 (MS) 在以下条件下测量。

[0156] MS 测量设备:Shimadzu LCMS-2010EV 或 MicroMass Platform LC

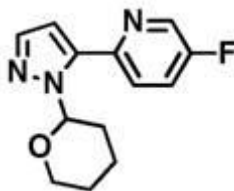
在以下参考实施例和实施例中,化合物根据 ACD/Name (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.) 命名。

[0157] 在参考实施例和实施例中,以下术语和试剂如下所示。

[0158] MgSO_4 (硫酸镁), Na_2SO_4 (无水铝酸钠), Na_2CO_3 (碳酸钠), Cs_2CO_3 (碳酸铯), KOH (氢氧化钾), NaHCO_3 (碳酸氢钠), NaOH (氢氧化钠), NH_4Cl (氯化铵), DMF (N,N-二甲基甲酰胺), EtOAc (乙酸乙酯), CHCl_3 (氯仿), THF (四氢呋喃), Et_2O (二乙醚), MeOH (甲醇), EtOH (乙醇), H_2O (水), HATU [O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐], $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [四(三苯膦)钯(0)], Pd/C (碳载钯), 盐水 (饱和盐水), Boc (叔丁氧基羰基), Ms (甲烷磺酰基), DIPEA

(N,N-二异丙基乙胺), MeI (甲基碘), EtI (乙基碘), CuI (碘化铜(I)), NaH (氢化钠), LAH (LiAlH₄, 氢化锂铝), NaBH₄ (硼氢化钠), HCl (盐酸)。

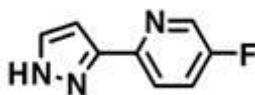
[0159] 参考实施例 1 :5-氟-2-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶
[式 29]



向 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑 (100.5 g, 361.3 mmol)、2-溴-5-氟代吡啶 (56.5 g, 328.5 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (37.96 g, 32.85 mmol) 在乙醇 (300 mL) 和甲苯 (300 mL) 中的混合溶液加入 2M Na₂CO₃ (492.7 mL, 985.4 mmol) 水溶液, 并且将生成的混合物加热至回流 2 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后向其中加入水和 EtOAc, 并且将生成的混合物于室温下搅拌 30 分钟, 接着用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥, 然后滤去干燥剂, 然后将 NH 硅胶 (400 g) 加入到生成的有机层中, 并且将生成的混合物搅拌 15 小时。混合物通过酸硅胶过滤 (用正己烷:EtOAc = 1:1 → EtOAc 洗脱) 并在减压下蒸除溶剂, 得到标题化合物 (100 g) (淡黄色油状物)。

[0160] MS (ESI pos.) m/z :248 [M+H]⁺。

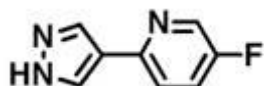
[0161] 参考实施例 2 :5-氟-2-(1H-吡唑-3-基)吡啶
[式 30]



向在参考实施例 1 获得的 5-氟-2-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶 (81.2 g, 328.5 mmol) 的甲醇 (250 mL) 溶液中, 加入 HCl-EtOAc (246.3 mL, 985.4 mmol) 的 4M 溶液, 并且将生成的混合物于室温下搅拌 16 小时。在减压下蒸除溶剂, 然后将 EtOAc (500 mL) 加入到残留物中, 并且将生成的混合物加热至回流 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后经冰冷却, 然后滤出沉淀物并干燥, 得到标题化合物的盐酸盐 (无色固体)。将水 (700 mL) 和 EtOAc (350 mL) 加入到得到的盐酸盐中, 并且将生成的混合物搅拌 30 分钟, 然后分离。得到的有机层用 1.2M 盐酸 (100 mL) 提取 3 次。合并含水层并用 8M NaOH 水溶液将 pH 调节至 12, 然后有机层用氯仿提取。使提取的有机层通过 ISOLUTE 相分离器, 并且在减压下蒸除溶剂。将二异丙基醚 (300 mL) 加入到获得的残留物中, 并且将生成的混合物加热至回流 2 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后经冰冷却, 然后滤出沉淀物并干燥, 得到标题化合物 (44.9 g) (浅粉红色固体)。

[0162] MS (ESI pos.) m/z :164 [M+H]⁺。

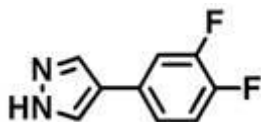
[0163] 参考实施例 3 :5-氟-2-(1H-吡唑-4-基)吡啶
[式 31]



向叔丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸酯 (15.4 g, 52.5 mmol) 和 2-溴-5-氟代吡啶 (8.40 g, 47.7 mmol) 的 1,4-二氧六环 (100 mL) 溶液中,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.52 g, 4.77 mmol) 和 2M Na_2CO_3 水溶液 (71.6 mL, 143.2 mmol),然后将生成的混合物于 100℃ 搅拌 3 小时,然后于室温下搅拌 72 小时。将水加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,然后滤去干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂。将少量的 EtOAc 加入到获得的残留物中并滤出生成的混合物并干燥,得到标题化合物 (4.9 g) (无色固体)。

[0164] MS (ESI pos.) m/z :164 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

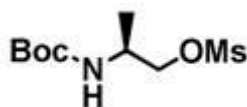
[0165] 参考实施例 4:4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑
[式 32]



向叔丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸酯 (2.0 g, 6.80 mmol) 和 4-溴-1,2-二氟苯 (1.19 g, 6.18 mmol) 在乙醇 (10 mL) 和甲苯 (10 mL) 中的混合溶液,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.71 g, 0.62 mmol) 和 2M Na_2CO_3 水溶液 (9.26 mL, 18.51 mmol),并且将生成的混合物于 100℃ 搅拌 30 分钟,然后于室温下搅拌 16 小时。将水加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,然后滤去干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 100 g, 己烷/EtOAc = 88/12-0/100),获得标题化合物 (0.55 g) (淡黄色固体)。

[0166] MS (ESI neg.) m/z :179 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

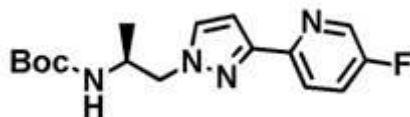
[0167] 参考实施例 5:(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基甲烷磺酸酯
[式 33]



在冰冷却下,向叔丁基 [(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基甲酸酯 (1.5 g, 8.6 mmol) 的氯仿 (20 mL) 溶液中加入三乙胺 (1.78 mL, 12.8 mmol) 和甲烷磺酰氯 (0.80 mL, 10.3 mmol),并且将生成的混合物搅拌 1 小时。将水加入到反应混合物中,接着用氯仿提取。有机层用盐水洗涤,然后通过 ISOLUTE 相分离器。在减压下蒸除溶剂,得到标题化合物 (2.1 g) (黄色固体)。

[0168] MS (ESI pos.) m/z :276 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0169] 参考实施例 6:叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯
[式 34]

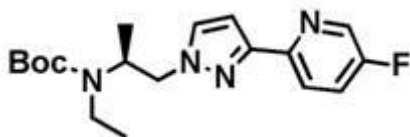


向在参考实施例 2 中获得的 5-氟-2-(1H-吡唑-3-基)吡啶 (0.30 g, 1.6 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.20 g, 7.36 mmol) 和在参考实施例 5 中获得的甲磺酸 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基酯 (0.93 g, 3.68 mmol) 的 DMF 溶液, 并且将生成的混合物加热至 90°C 并搅拌 24 小时。使反应混合物冷却, 然后向其中加入水, 接着用 EtOAc 提取。有机层用水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 然后滤去干燥剂, 然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (KP-NH 55g, 己烷/EtOAc = 90/10-50/50), 获得标题化合物 (0.2 g) (无色固体)。

[0170] MS (ESI pos.) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0171] 参考实施例 7: 叔丁基乙基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基} 氨基甲酸酯

[式 35]

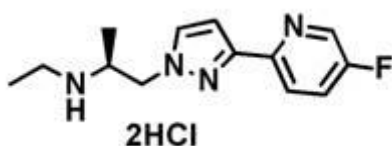


向在参考实施例 6 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基} 氨基甲酸酯 (0.20 g, 0.62 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 60% NaH (0.037 g, 0.94 mmol), 将生成的混合物搅拌 30 分钟, 然后向其中加入 EtI (0.06 mL, 0.75 mmol), 并且将生成的混合物搅拌 16 小时。将水加入到反应混合物中, 接着用 EtOAc 提取。有机层用水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 然后滤除干燥剂。在减压下蒸除溶剂, 得到标题化合物 (0.25 g) (黄色油状物)。

[0172] MS (ESI pos.) m/z : 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0173] 参考实施例 8: (2S)-N-乙基-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺二盐酸盐

[式 36]

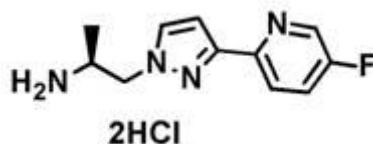


向在参考实施例 7 中获得的叔丁基乙基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基} 氨基甲酸酯 (0.22 g, 0.63 mmol) 的氯仿 (5 mL) 溶液中加入 HCl-EtOAc (3.0 mL, 12.0 mmol) 的 4M 溶液, 并且将生成的混合物于室温下搅拌 24 小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到标题化合物 (0.14 g) (黄色固体)。

[0174] MS (ESI pos.) m/z : 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0175] 参考实施例 9: (2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺二盐酸盐

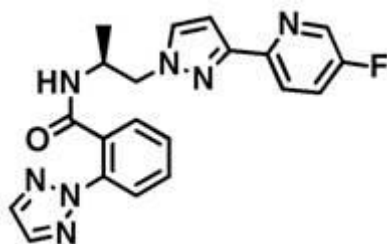
[式 37]



通过使用在参考实施例 6 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (1.5 g, 4.68 mmol) 作为原材料,进行如参考实施例 8 中的相同程序,得到标题化合物 (1.2 g) (无色和无定形的)。

[0176] MS (ESI pos.) m/z : 221 $[M+H]^+$ 。

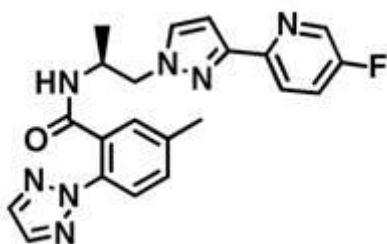
[0177] 参考实施例 10: N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 38]



向在参考实施例 9 中获得的 (2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺二盐酸盐 (0.36 g, 1.23 mmol) 和 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.28 g, 1.47 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 HATU (0.707 g, 1.84 mmol) 和 DIPEA (1.93 mL, 11.1 mmol), 并且将生成的混合物搅拌 24 小时。将水加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取。有机层用水和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,然后滤去干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (KP-Sil 50 g, $CHCl_3/MeOH = 100/0-90/10$), 获得标题化合物 (0.16 g) (无色固体)。

[0178] MS (ESI pos.) m/z : 392 $[M+H]^+$ 。

[0179] 参考实施例 11: N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 39]



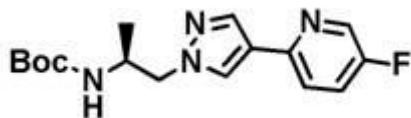
通过使用在参考实施例 9 中获得的 (2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺二盐酸盐 (0.18 g, 0.61 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.15 g, 0.74 mmol) 作为原材料,进行如参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.13 g) (无色固体)。

[0180] MS (ESI pos.) m/z : 406 $[M+H]^+$ 。

[0181] 参考实施例 12: 叔丁基 {(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]

丙-2-基}氨基甲酸酯

[式 40]

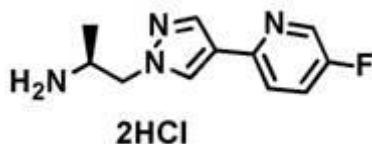


通过使用在参考实施例 5 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基甲烷磺酸酯 (3.26 g, 12.87 mmol) 和在参考实施例 3 中获得的 5-氟-2-(1H-吡啶-4-基)吡啶 (1.40 g, 8.58 mmol) 作为原材料,进行如参考实施例 6 中的相同程序,得到标题化合物 (2.70 g) (淡黄色油状物)。

[0182] MS (ESI pos.) m/z : 321 $[M+H]^+$ 。

[0183] 参考实施例 13: (2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-胺二盐酸盐

[式 41]

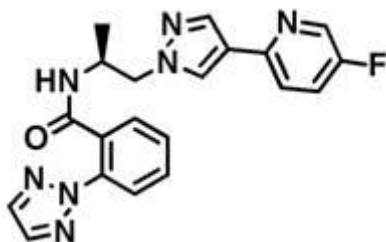


通过使用在参考实施例 12 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (2.70 g, 8.43 mmol) 作为原材料,进行如参考实施例 8 中的相同程序,得到标题化合物 (1.6 g) (无色固体)。

[0184] MS (ESI pos.) m/z : 221 $[M+H]^+$ 。

[0185] 参考实施例 14: N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 42]

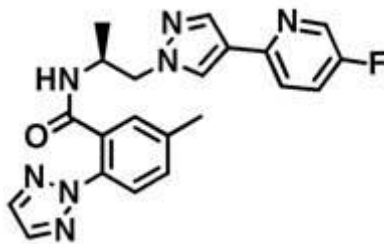


通过使用在参考实施例 13 获得的 (2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-胺二盐酸盐 (0.30 g, 1.07 mmol) 和 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.22 g, 1.18 mmol) 作为原材料,进行如参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.24 g) (无色和无定形)。

[0186] MS (ESI pos.) m/z : 392 $[M+H]^+$ 。

[0187] 参考实施例 15: N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 43]

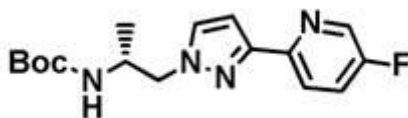


通过使用在参考实施例 13 中获得的 (2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺二盐酸盐 (0.30 g, 1.07 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.24 g, 1.18 mmol) 作为原材料,进行如参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.28 g) (无色固体)。

[0188] MS (ESI pos.) m/z : 406 $[M+H]^+$ 。

[0189] 参考实施例 16:叔丁基 {(2R)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯

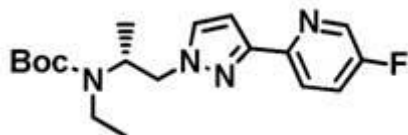
[式 44]



在冰冷却下,向叔丁基 [(2R)-1-羟基丙-2-基]氨基甲酸酯 (4.3 g, 24.5 mmol) 的氯仿 (50 mL) 溶液中加入三乙胺 (6.16 mL, 44.2 mmol) 和甲烷磺酰氯 (2.28 mL, 29.5 mmol),并且将生成的混合物搅拌 1 小时。将水加入到反应混合物中,接着用氯仿提取。有机层用盐水洗涤,然后通过 ISOLUTE 相分离器,并且在减压下蒸除溶剂。将得到的残留物在 DMF 中的溶液和 Cs_2CO_3 (7.79 g, 23.9 mmol) 加入到在参考实施例 2 中获得的 5-氟-2-(1H-吡唑-3-基)吡啶 (1.30 g, 7.97 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中,然后将生成的混合物于 90°C 搅拌 2 小时。使反应混合物冷却至室温,然后向其中加入水,接着用 EtOAc 提取。有机层用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,然后滤去干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (HP-Sil 50 g, 己烷/EtOAc = 90/10-50/50),获得标题化合物 (0.30 g) (无色固体)。

[0190] MS (ESI pos.) m/z : 321 $[M+H]^+$ 。

[0191] [式 45]



参考实施例 17:叔丁基乙基 {(2R)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯

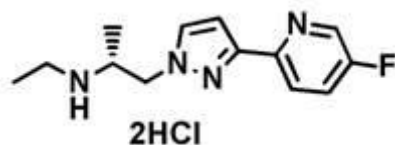
通过使用在参考实施例 16 中获得的叔丁基 {(2R)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.30 g, 0.94 mmol) 作为原材料,进行如参考实施例 7 中的相同程序,得到标题化合物 (0.26 g) (淡黄色油状物)。

[0192] MS (ESI pos.) m/z : 349 $[M+H]^+$ 。

[0193] 参考实施例 18:(2R)-N-乙基-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]

丙-2-胺二盐酸盐

[式 46]

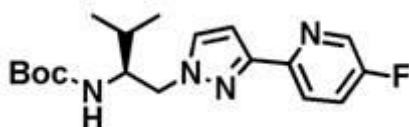


通过使用在参考实施例 17 中获得的叔丁基乙基 {(2R)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.26 g, 0.75 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 8 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.17 g) (无色固体)。

[0194] MS (ESI pos.) m/z : 249 $[M+H]^+$ 。

[0195] 参考实施例 19: 叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-甲基丁-2-基}氨基甲酸酯

[式 47]

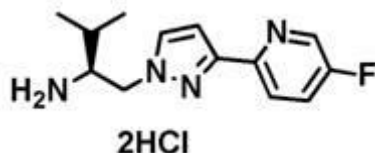


通过使用叔丁基 [(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]氨基甲酸酯 (0.5 g, 2.46 mmol) 作为原材料, 进行如参考实施例 16 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.09 g) (无色固体)。

[0196] MS (ESI pos.) m/z : 349 $[M+H]^+$ 。

[0197] 参考实施例 20: (2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-甲基丁烷-2-胺二盐酸盐

[式 48]

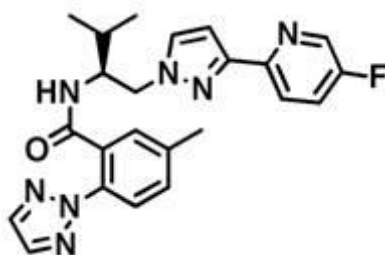


通过使用在参考实施例 19 中获得的 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-甲基丁-2-基}氨基甲酸叔丁基酯 (0.09 g, 0.26 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 8 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.075 g) (无色油状物)。

[0198] MS (ESI pos.) m/z : 249 $[M+H]^+$ 。

[0199] 参考实施例 21: N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-甲基丁-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 49]



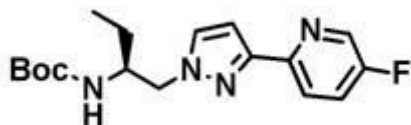
通过使用在参考实施例 20 中获得的 (2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡

唑-1-基]-3-甲基丁烷-2-胺二盐酸盐 (0.075 g, 0.23 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.057 g, 0.28 mmol) 作为原材料,进行如参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.05 g) (无色固体)。

[0200] MS (ESI pos.) m/z : 434 $[M+H]^+$ 。

[0201] 参考实施例 22:叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-基}氨基甲酸酯

[式 50]

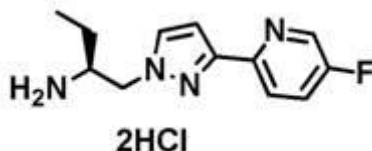


通过使用叔丁基 [(2S)-1-羟基丁-2-基]氨基甲酸酯 (0.50 g, 2.64 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 16 中的相同程序,得到标题化合物 (0.14 g) (无色固体)。

[0202] MS (ESI pos.) m/z : 335 $[M+H]^+$ 。

[0203] 参考实施例 23: (2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁烷-2-胺二盐酸盐

[式 51]

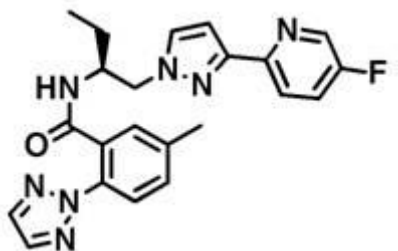


通过使用在参考实施例 22 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-基}氨基甲酸酯 (0.14 g, 0.42 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 8 中的相同程序,得到标题化合物 (0.06 g) (无色油状物)。

[0204] MS (ESI pos.) m/z : 235 $[M+H]^+$ 。

[0205] 参考实施例 24: N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 52]



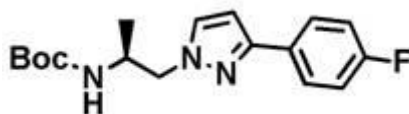
通过使用在参考实施例 23 中获得的 (2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁烷-2-胺二盐酸盐 (0.06 g, 0.20 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.048 g, 0.23 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.034 g) (无色固体)。

[0206] MS (ESI pos.) m/z : 420 $[M+H]^+$ 。

[0207] 参考实施例 25:叔丁基 {(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}

氨基甲酸酯

[式 53]

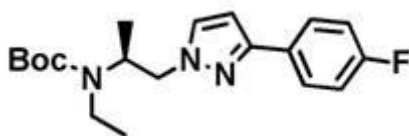


通过使用在参考实施例 5 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基甲烷磺酸酯 (3.62 g, 14.3 mmol) 和 3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑 (1.17 g, 7.2 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 6 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.67 g) (无色固体)。

[0208] MS (ESI pos.) m/z :320 [M+H]⁺。

[0209] 参考实施例 26 :叔丁基乙基 {(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯

[式 54]

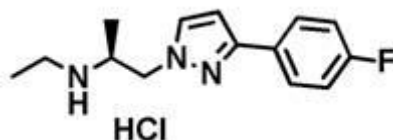


通过使用在参考实施例 25 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.67 g, 2.10 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 7 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.35 g) (无色油状物)。

[0210] MS (ESI pos.) m/z :348 [M+H]⁺。

[0211] 参考实施例 27 : (2S)-N-乙基-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐

[式 55]

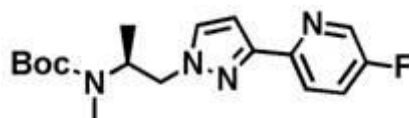


通过使用在参考实施例 26 中获得的叔丁基乙基 {(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.35 g, 1.01 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 8 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.26 g) (无色固体)。

[0212] MS (ESI pos.) m/z :248 [M+H]⁺。

[0213] 参考实施例 28 :叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}甲基氨基甲酸酯

[式 56]



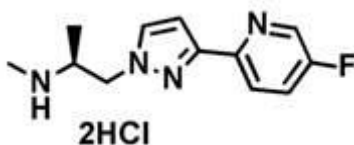
通过使用在参考实施例 6 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.63 g, 1.97 mmol) 作为原材料, 通过使用 MeI (0.19 mL, 2.94 mmol) 进行如在参考实施例 7 中的相同程序, 获得标题化合物 (0.74 g) (淡黄色

油状物)。

[0214] MS (ESI pos.) m/z : 335 $[M+H]^+$ 。

[0215] 参考实施例 29: (2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基丙-2-胺二盐酸盐

[式 57]

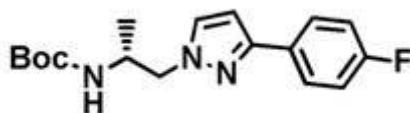


通过使用在参考实施例 28 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基} 甲基氨基甲酸酯 (0.66 g, 1.97 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 8 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.46 g) (黄色油状物)。

[0216] MS (ESI pos.) m/z : 235 $[M+H]^+$ 。

[0217] 参考实施例 30: 叔丁基 {(2R)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基} 氨基甲酸酯

[式 58]

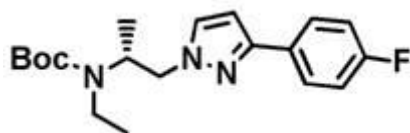


通过使用叔丁基 [(2R)-1-羟基丙-2-基] 氨基甲酸酯 (4.3 g, 24.5 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 16 中的相同程序, 得到标题化合物 (1.0 g) (无色固体)。

[0218] MS (ESI pos.) m/z : 320 $[M+H]^+$ 。

[0219] 参考实施例 31: 叔丁基乙基 {(2R)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基} 氨基甲酸酯

[式 59]

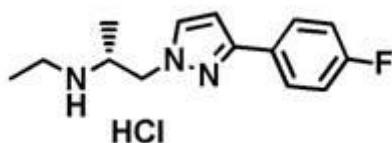


通过使用在参考实施例 30 中获得的叔丁基 {(2R)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基} 氨基甲酸酯 (1.0 g, 3.13 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 7 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.65 g) (无色油状物)。

[0220] MS (ESI pos.) m/z : 348 $[M+H]^+$ 。

[0221] 参考实施例 32: (2R)-N-乙基-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐

[式 60]

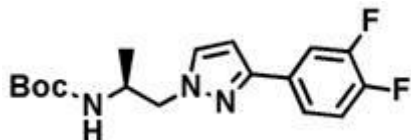


通过使用在参考实施例 31 中获得的叔丁基 { (2R)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基] 丙-2-基 } 氨基甲酸酯 (0.65 g, 1.87 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 8 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.5 g) (无色固体)。

[0222] MS (ESI pos.) m/z :248 [M+H]⁺。

[0223] 参考实施例 33 :叔丁基 { (2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基] 丙-2-基 } 氨基甲酸酯

[式 61]

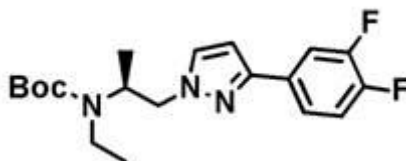


通过使用在参考实施例 5 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙基甲烷磺酸酯 (0.45 g, 1.77 mmol) 和 3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑 (0.35 g, 1.95 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 6 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.30 g) (无色固体)。

[0224] MS (ESI pos.) m/z :338 [M+H]⁺。

[0225] 参考实施例 34 :叔丁基 { (2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基] 丙-2-基 } 乙基氨基甲酸酯

[式 62]

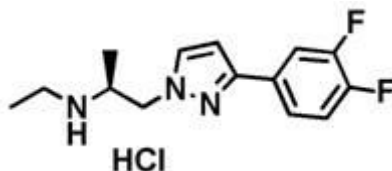


通过使用在参考实施例 33 中获得的叔丁基 { (2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基] 丙-2-基 } 氨基甲酸酯 (0.30 g, 0.89 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 7 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.34 g) (无色油状物)。

[0226] MS (ESI pos.) m/z :366 [M+H]⁺。

[0227] 参考实施例 35 : (2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]-N-乙基丙-2-胺盐酸盐

[式 63]

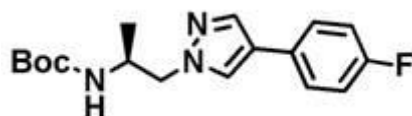


通过使用在参考实施例 34 中获得的叔丁基 { (2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基] 丙-2-基 } 乙基氨基甲酸酯 (0.33 g, 0.89 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 8 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.19 g) (无色固体)。

[0228] MS (ESI pos.) m/z :266 [M+H]⁺。

[0229] 参考实施例 36 :叔丁基 { (2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基] 丙-2-基 } 氨基甲酸酯

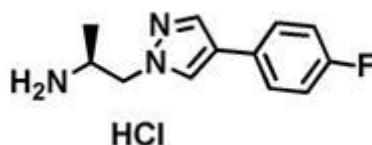
[式 64]



通过使用在参考实施例 5 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基甲烷磺酸酯 (0.41 g, 2.54 mmol) 和 4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑 (0.97 g, 3.81 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 6 中的相同程序,得到标题化合物 (0.68 g) (无色固体)。

[0230] MS (ESI pos.) m/z :320 [M+H]⁺。

[0231] 参考实施例 37 : (2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐
[式 65]

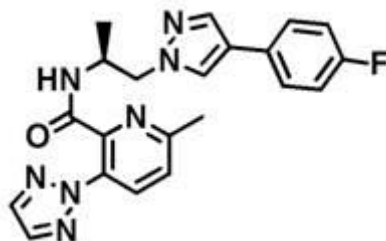


通过使用在参考实施例 36 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.68 g, 2.11 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 8 中的相同程序,得到标题化合物 (0.54 g) (淡黄色和无定形)。

[0232] MS (ESI pos.) m/z :220 [M+H]⁺。

[0233] 参考实施例 38 : N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺

[式 66]

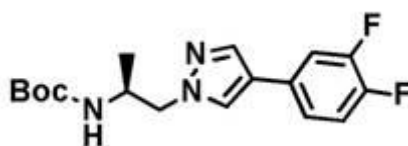


通过使用在参考实施例 37 中获得的 (2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐 (0.27 g, 1.05 mmol) 和 6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酸 (0.21 g, 1.05 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.26 g) (淡黄色固体)。

[0234] MS (ESI pos.) m/z :406 [M+H]⁺。

[0235] 参考实施例 39 :叔丁基 {(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯

[式 67]

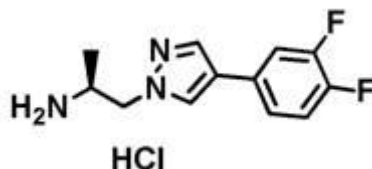


通过使用在参考实施例 5 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基甲烷磺酸酯

(1.16 g, 4.59 mmol) 和在参考实施例 4 中获得的 4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑 (0.55 g, 3.06 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 6 中的相同程序,得到标题化合物 (0.91 g) (无色固体)。

[0236] MS (ESI pos.) m/z : 338 $[M+H]^+$ 。

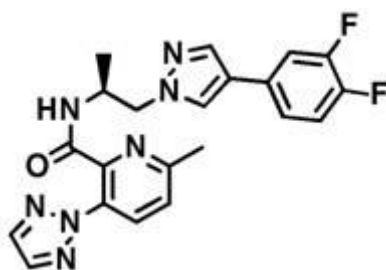
[0237] 参考实施例 40: (2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐 [式 68]



通过使用在参考实施例 39 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.91 g, 2.69 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 8 中的相同程序,得到标题化合物 (0.73 g) (无色和无定形)。

[0238] MS (ESI pos.) m/z : 238 $[M+H]^+$ 。

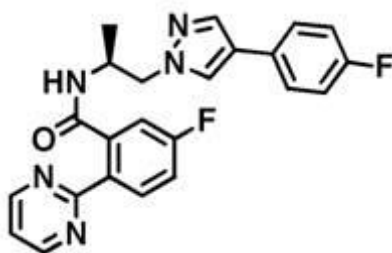
[0239] 参考实施例 41: N-{(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺 [式 69]



通过使用在参考实施例 40 中获得的 (2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐 (0.37 g, 1.34 mmol) 和 6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酸 (0.27 g, 1.34 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.35 g) (淡黄色固体)。

[0240] MS (ESI pos.) m/z : 424 $[M+H]^+$ 。

[0241] 参考实施例 42: 5-氟-N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺 [式 70]

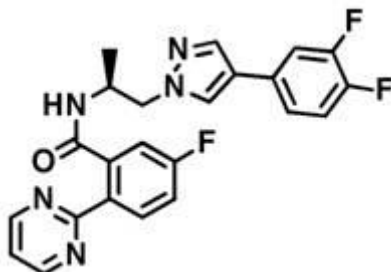


通过使用在参考实施例 37 中获得的 (2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐 (0.27 g, 1.05 mmol) 和 5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸 (0.29 g, 1.33

mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.30 g) (棕色和无定形)。

[0242] MS (ESI pos.) m/z : 420 $[M+H]^+$

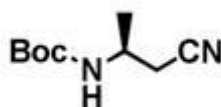
参考实施例 43: N-{(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺
[式 71]



通过使用在参考实施例 40 中获得的 (2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐 (0.37 g, 1.34 mmol) 和 5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸 (0.37 g, 1.70 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.43 g) (棕色和无定形)。

[0243] MS (ESI pos.) m/z : 460 $[M+Na]^+$ 。

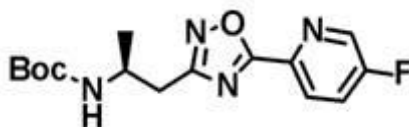
[0244] 参考实施例 44: 叔丁基 [(2S)-1-氰基丙-2-基]氨基甲酸酯
[式 72]



将氰化钠 (0.54 g, 11.05 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液于 35℃ 搅拌 30 分钟,然后加入四丁基溴化铵 (0.28 g, 8.56 mmol),然后将生成的混合物搅拌 2 小时。向反应混合物中加入在参考实施例 5 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基甲烷磺酸酯 (2.17 g, 8.56 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液,然后将生成的混合物于 35℃ 搅拌 4 小时,然后于室温下搅拌 12 小时。将水加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗涤,然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 50g, 己烷/EtOAc = 95/5-60/40),获得标题化合物 (0.91 g) (无色固体)。

[0245] MS (ESI pos.) m/z : 207 $[M+Na]^+$ 。

[0246] 参考实施例 45: 叔丁基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}氨基甲酸酯
[式 73]



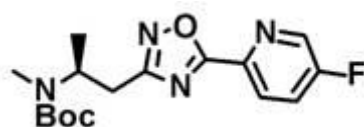
向在参考实施例 44 中获得的叔丁基 [(2S)-1-氰基丙-2-基]氨基甲酸酯 (0.91 g, 4.95 mmol) 的 EtOH (5 mL) 溶液中加入羟胺 (0.65 mL, 9.90 mmol) 的 50% 水溶液,然后将

混合物加热至 90℃并搅拌 14 小时。将水加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取,然后有机层经 MgSO_4 干燥,然后滤去干燥剂,并且在减压下蒸除溶剂。向 5-氟代吡啶-2-甲酸酸盐 (0.97 g, 5.45 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (0.96 g, 5.94 mmol),然后将生成的混合物于室温下搅拌 1 小时。向反应溶液中加入在所述过程中获得的残留物的 DMF (3 mL) 溶液,然后将混合物加热至 90℃并搅拌 7 小时,然后于室温下搅拌 60 小时。将水加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取。在减压下蒸除溶剂,并且获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 50g, 己烷/EtOAc = 98/2-30/70),获得标题化合物 (1.16 g) (无色固体)。

[0247] MS (ESI pos.) m/z : 345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0248] 参考实施例 46:叔丁基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基} 甲基氨基甲酸酯

[式 74]

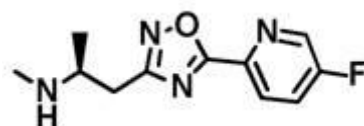


通过使用在参考实施例 45 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基} 氨基甲酸酯 (0.58 g, 1.80 mmol) 作为原材料,通过使用 MeI (0.134 mL, 2.16 mmol),进行如在参考实施例 7 中的相同程序,获得标题化合物 (0.34 g) (浅棕色油状物)。

[0249] MS (ESI pos.) m/z : 359 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0250] 参考实施例 47: (2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-N-甲基丙-2-胺

[式 75]

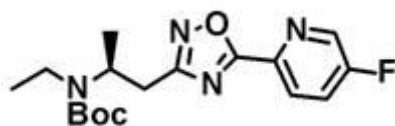


向在参考实施例 46 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基} 甲基氨基甲酸酯 (0.34 g, 1.00 mmol) 的氯仿 (3 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.2 mL, 16.2 mmol),然后将生成的混合物于室温下搅拌 16 小时。将 NaHCO_3 的饱和水溶液加入到反应混合物,接着用 CHCl_3 和 10% MeOH/ CHCl_3 溶液提取。在减压下蒸除溶剂,得到标题化合物 (0.24 g) (黄色固体)。

[0251] MS (ESI pos.) m/z : 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0252] 参考实施例 48:叔丁基乙基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基} 氨基甲酸酯

[式 76]

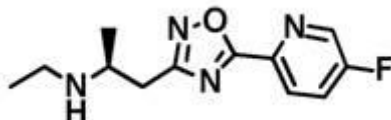


通过使用在参考实施例 45 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.58 g, 1.80 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 7 中的相同程序,得到标题化合物 (0.22 g) (黄色和无定形)。

[0253] MS (ESI pos.) m/z : 373 $[M+Na]^+$ 。

[0254] 参考实施例 49:叔丁基 {(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯

[式 77]

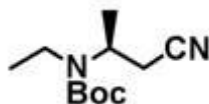


通过使用在参考实施例 48 中获得的叔丁基乙基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.22 g, 0.63 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 47 中的相同程序,得到标题化合物 (0.075 g) (黄色固体)。

[0255] MS (ESI pos.) m/z : 251 $[M+H]^+$ 。

[0256] 参考实施例 50:叔丁基 [(2S)-1-氰基丙-2-基]乙基氨基甲酸酯

[式 78]

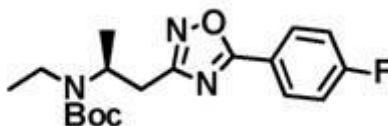


通过使用在参考实施例 44 中获得的叔丁基 [(2S)-1-氰基丙-2-基]氨基甲酸酯 (1.7 g, 9.23 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 7 中的相同程序,得到标题化合物 (0.94 g) (淡黄色油状物)。

[0257] MS (ESI pos.) m/z : 213 $[M+H]^+$ 。

[0258] 参考实施例 51:叔丁基乙基 {(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}氨基甲酸酯

[式 79]

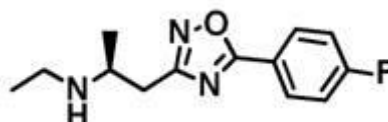


通过使用在参考实施例 50 中获得的叔丁基 [(2S)-1-氰基丙-2-基]乙基氨基甲酸酯 (0.45 g, 2.12 mmol) 和 4-氟代苯甲酸 (0.33 g, 2.33 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 45 中的相同程序,得到标题化合物 (0.35 g) (无色油状物)。

[0259] MS (ESI pos.) m/z : 372 $[M+Na]^+$ 。

[0260] 参考实施例 52:(2S)-N-乙基-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-胺

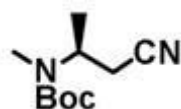
[式 80]



通过使用在参考实施例 51 中获得的叔丁基乙基{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}氨基甲酸酯(0.35 g, 0.99 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例 47 中的相同程序,得到标题化合物(0.24 g)(黄色油状物)。

[0261] MS (ESI pos.) m/z :250 [M+H]⁺。

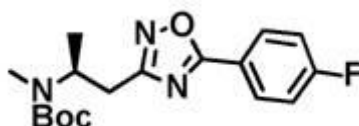
[0262] 参考实施例 53 :叔丁基[(2S)-1-氰基丙-2-基]甲基氨基甲酸酯
[式 81]



通过使用在参考实施例 44 中获得的叔丁基[(2S)-1-氰基丙-2-基]氨基甲酸酯(0.35 g, 1.90 mmol)作为原材料,通过使用 MeI (0.142 mL, 2.28 mmol),进行如在参考实施例 7 中的相同程序,获得标题化合物(0.12 g)(淡黄色油状物)。

[0263] MS (ESI pos.) m/z :221 [M+Na]⁺。

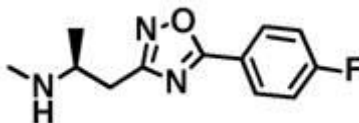
[0264] 参考实施例 54 :叔丁基{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}甲基氨基甲酸酯
[式 82]



通过使用在参考实施例 53 中获得的叔丁基[(2S)-1-氰基丙-2-基]甲基氨基甲酸酯(0.12 g, 0.59 mmol)和 4-氟代苯甲酸(0.091 g, 0.65 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例 45 中的相同程序,得到标题化合物(0.076 g)(无色油状物)。

[0265] MS (ESI pos.) m/z :358 [M+Na]⁺。

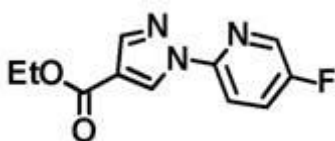
[0266] 参考实施例 55 : (2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-N-甲基丙-2-胺
[式 83]



通过使用在参考实施例 54 中获得的叔丁基{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}甲基氨基甲酸酯(0.076 g, 0.23 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例 47 中的相同程序,得到标题化合物(0.039 g)(无色油状物)。

[0267] MS (ESI pos.) m/z :236 [M+H]⁺。

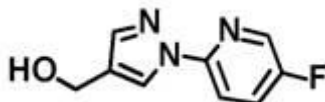
[0268] 参考实施例 56 :1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯
[式 84]



在冰冷却下,向 1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.0 g, 7.14 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中逐渐加入 60% NaH (0.29 g, 7.13 mmol),并且使生成的混合物回到室温并搅拌 1 小时。使生成的混合物再次经冰冷却,然后向其中滴加入 2,5-二氟吡啶 (0.68 g, 5.94 mmol),然后将生成的混合物于室温下搅拌 66 小时,然后加热至 80℃并搅拌 5 小时。将水 (80 mL) 加入到反应混合物,并且滤出沉淀物。获得的沉淀物经柱层析纯化 (Grace 12g, 己烷/EtOAc = 92/8-35/65),获得标题化合物 (0.58 g) (无色固体)。

[0269] MS (ESI pos.) m/z : 258 $[M+Na]^+$ 。

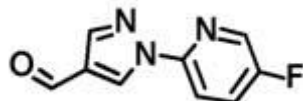
[0270] 参考实施例 57: [1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基] 甲醇
[式 85]



于 60℃或以下温度,向在参考实施例 56 中获得的 1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (0.67 g, 2.83 mmol) 的甲苯 (12 mL) 溶液中在 -60℃或以下滴加入 1.02M 二异丁基氢化铝-己烷 (6.10 mL, 6.22 mmol) 的溶液,然后将生成的混合物逐渐加热。将生成的混合物搅拌 3 小时,然后于 -48℃向其中加入 1M HCl 的水溶液 (20 mL)。用 EtOAc 提取后,在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (Grace 12g, 己烷/EtOAc = 92/8-35/65),获得标题化合物 (0.40 g) (无色固体)。

[0271] MS (ESI pos.) m/z : 216 $[M+Na]^+$ 。

[0272] 参考实施例 58: 1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛
[式 86]

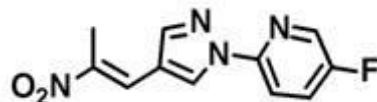


将参考实施例 57 中获得的 [1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基] 甲醇 (0.40 g, 2.07 mmol) 和 MnO_2 (1.80 g, 20.7 mmol) 的氯仿 (10 mL) 溶液于室温下搅拌 5.5 小时,然后于 60℃搅拌 5 小时。通过 Celite® 过滤该反应混合物并用氯仿洗涤,然后在减压下浓缩滤液,得到标题化合物 (0.36 g) (无色固体)。

[0273] MS (ESI pos.) m/z : 192 $[M+H]^+$ 。

[0274] 参考实施例 59: 5-氟-2-{4-[(1E)-2-硝基丙-1-烯-1-基]-1H-吡唑-1-基}吡啶

[式 87]

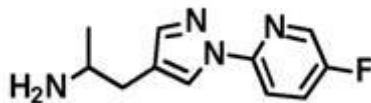


将参考实施例 58 中获得的 1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛 (0.26 g, 1.34 mmol)、硝基乙烷 (0.16 g, 2.13 mmol)、和甲酸:2-氨基乙醇 (1:1) (2.0 g, 18.7 mmol) 的悬浮液于室温下搅拌 19 小时。将水加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取。在减压下浓缩有机层,然后经柱层析纯化 (Grace 12g, 己烷/EtOAc = 92/8-35/65),获得标题化合

物 (0.32 g) (浅棕色固体)。

[0275] MS (ESI pos.) m/z : 249 $[M+H]^+$ 。

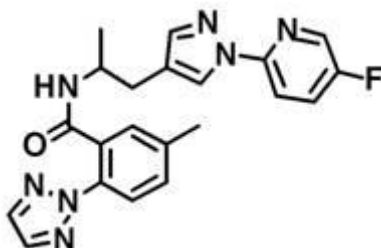
[0276] 参考实施例 60: 1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-胺
[式 88]



在氢气氛下,将在参考实施例 59 中获得的 5-氟-2-{4-[(1E)-2-硝基丙-1-烯-1-基]-1H-吡唑-1-基}吡啶 (0.15 g, 0.60 mmol) 和 10% Pd/C (0.15 g) 的 THF-MeOH (10 mL-5 mL) 溶液于室温下搅拌 14 小时。通过 Celite® 过滤该反应混合物,然后在减压下浓缩获得的滤液。获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP KP-NH 28g, 己烷/EtOAc = 75/25-0/100), 获得标题化合物 (0.04 g) (淡黄色油状物)。

[0277] MS (ESI pos.) m/z : 221 $[M+H]^+$ 。

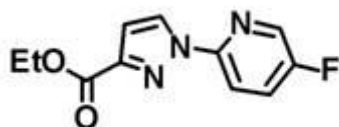
[0278] 参考实施例 61: N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 89]



通过使用在参考实施例 60 中获得的 1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-胺 (0.043 g, 0.21 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.039 g, 0.18 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.005 g) (无色固体)。

[0279] MS (ESI pos.) m/z : 406 $[M+H]^+$ 。

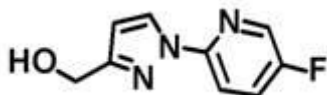
[0280] 参考实施例 62: 1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯
[式 90]



通过使用 1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (0.50 g, 3.57 mmol) 和 2,5-二氟吡啶 (0.49 g, 4.28 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 56 中的相同程序,得到标题化合物 (0.15 g) (无色固体)。

[0281] MS (ESI pos.) m/z : 236 $[M+H]^+$ 。

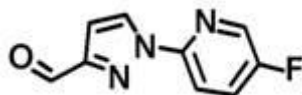
[0282] 参考实施例 63: [1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]甲醇
[式 91]



通过使用在参考实施例 62 中获得的 1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (10.0 g, 42.5 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 57 中的相同程序,得到标题化合物 (8.0 g) (淡黄色固体)。

[0283] MS (ESI pos.) m/z : 194 $[M+H]^+$ 。

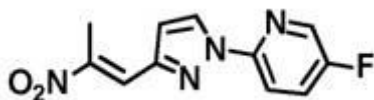
[0284] 参考实施例 64: 1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛
[式 92]



通过使用在参考实施例 63 中获得的 [1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基] 甲醇 (8.0 g, 34.0 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 58 中的相同程序,得到标题化合物 (5.3 g) (浅棕色固体)。

[0285] MS (ESI pos.) m/z : 192 $[M+H]^+$ 。

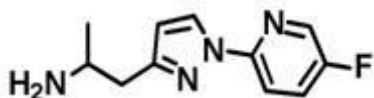
[0286] 参考实施例 65: 5-氟-2-{3-[(1E)-2-硝基丙-1-烯-1-基]-1H-吡唑-1-基}吡啶
[式 93]



通过使用在参考实施例 64 中获得的 1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛 (0.10 g, 0.52 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 59 中的相同程序,得到标题化合物 (0.13 g) (黄色固体)。

[0287] MS (ESI pos.) m/z : 249 $[M+H]^+$ 。

[0288] 参考实施例 66: 1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-胺
[式 94]

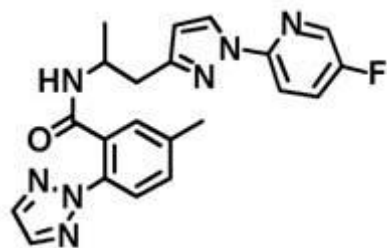


在冰冷却下,将参考实施例 65 中获得的 5-氟-2-{3-[(1E)-2-硝基丙-1-烯-1-基]-1H-吡唑-1-基}吡啶 (0.13 g, 0.54 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液滴加入 LAH (0.12 g, 3.22 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液中。在冰冷却下将生成的混合物本身搅拌 1 小时,然后加热到室温并搅拌 1 小时。将 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入到反应混合物中,然后停止反应,向其中加入 Na_2SO_4 ,然后搅拌生成的混合物。通过 Celite® 过滤分离不溶物,然后在减压下浓缩滤液。获得的残留物经 HPLC 纯化,得到标题化合物 (0.0068 g) (无色油状物)。

[0289] MS (ESI pos.) m/z : 221 $[M+H]^+$ 。

[0290] 参考实施例 67: N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 95]

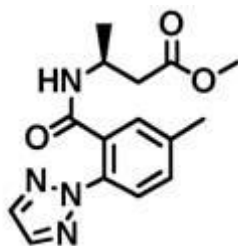


通过使用在参考实施例 66 中获得的 1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-胺 (0.0068 g, 0.031 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.0069 g, 0.034 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.0054 g) (无色和无定形)。

[0291] MS (ESI pos.) m/z : 428 $[M+Na]^+$ 。

[0292] 参考实施例 68: 甲基 (3S)-3-{[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基]氨基}丁酸酯

[式 96]

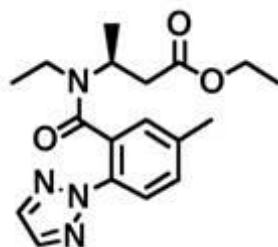


向 (3S)-3-氨基丁酸 (0.20 g, 1.94 mmol) 的 MeOH (1 mL)-THF (1 mL) 悬浮液中滴加入 2.0M (重氮甲基)(三甲基)硅烷-Et₂O (1.0 mL, 2.0 mmol) 溶液,并且将该混合物于室温下搅拌 3 小时。在减压下蒸除溶剂,然后通过使用得到的残留物和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.26 g, 1.29 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.029 g) (无色固体)。

[0293] MS (ESI pos.) m/z : 303 $[M+H]^+$ 。

[0294] 参考实施例 69: 乙基 (3S)-3-{[乙基[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基]氨基}丁酸酯

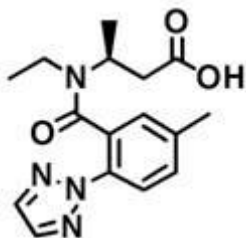
[式 97]



通过使用在参考实施例 68 中获得的甲基 (3S)-3-{[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基]氨基}丁酸酯 (0.067 g, 0.22 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 7 中的相同程序,得到标题化合物 (0.047 g)。

[0295] MS (ESI pos.) m/z : 345 $[M+H]^+$ 。

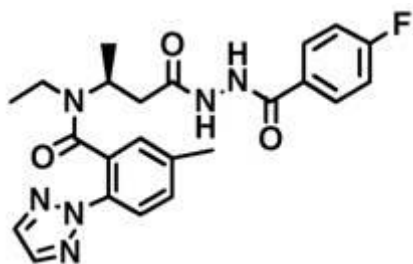
[0296] 参考实施例 70 : (3S)-3-{ 乙基 [5- 甲基 -2-(2H-1, 2, 3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰基] 氨基} 丁酸
[式 98]



将在参考实施例 69 中获得的乙基 (3S)-3-{ 乙基 [5- 甲基 -2-(2H-1, 2, 3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰基] 氨基} 丁酸酯 (0.044 g, 0.13 mmol) 和 2M NaOH 水溶液 (0.32 mL, 0.64 mmol) 在 EtOH (2 mL) 中的溶液于 60°C 搅拌 2 小时。将 EtOAc (30 mL) 加入到反应混合物中, 并且生成的混合物用水 (30 mL) 洗涤两次。将 HCl 的 1M 水溶液加入到含水层中, 以将 pH 调节至约 1, 然后生成的混合物用 CHCl₃ (40 mL) 提取 3 次。使得到的有机层通过 ISOLUTE 相分离器, 然后在减压下蒸除溶剂, 得到标题化合物 (0.029 g) (无色油状物)。

[0297] MS (ESI pos.) m/z : 317 [M+H]⁺。

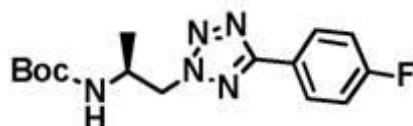
[0298] 参考实施例 71 : N- 乙基 -N-{(2S)-4-[2-(4- 氟代苯甲酰基) 肼基]-4- 氧代丁 -2- 基}-5- 甲基 -2-(2H-1, 2, 3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰胺
[式 99]



通过使用在参考实施例 70 中获得的 (3S)-3-{ 乙基 [5- 甲基 -2-(2H-1, 2, 3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰基] 氨基} 丁酸 (0.028 g, 0.089 mmol) 和 4- 氟代苯甲酰肼 (0.022 g, 0.14 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 10 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.027 g) (无色固体)。

[0299] MS (ESI pos.) m/z : 475 [M+Na]⁺。

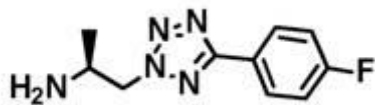
[0300] 参考实施例 72 : 叔丁基 {(2S)-1-[5-(4- 氟代苯基)-2H- 四唑 -2- 基] 丙 -2- 基} 氨基甲酸酯
[式 100]



通过使用在参考实施例 5 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙基甲烷磺酸酯 (2.89 g, 11.4 mmol) 和 5-(4- 氟代苯基)-2H- 四唑 (1.86 g, 11.4 mmol) 作为原材料, 进行如在参考实施例 6 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.54 g) (淡黄色油状物)。

[0301] MS (ESI pos.) m/z :322 $[M+H]^+$ 。

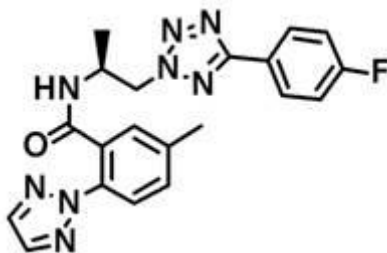
[0302] 参考实施例 73:(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-胺
[式 101]



向在参考实施例 72 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.5 g, 1.6 mmol) 中加入 HCl-二氧六环 (2.0 mL, 8.0 mmol) 的 4M 溶液,并且将该混合物于室温下搅拌 3 小时。在减压下浓缩反应混合物,然后将氯仿和饱和 NaHCO_3 水溶液加入到得到的残留物中用于提取。得到的有机层用水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥。滤除干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂,得到标题化合物 (0.34 g) (淡黄色油状物)。

[0303] MS (ESI pos.) m/z :222 $[M+H]^+$ 。

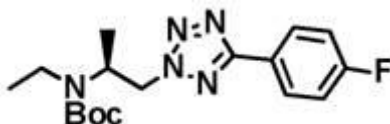
[0304] 参考实施例 74:N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 102]



通过使用在参考实施例 73 中获得的 (2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-胺 (0.11 g, 0.49 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.10 g, 0.49 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.18 g) (淡黄色油状物)。

[0305] MS (ESI pos.) m/z :407 $[M+H]^+$ 。

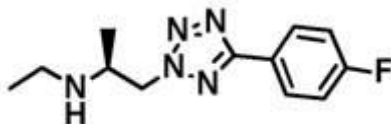
[0306] 参考实施例 75:叔丁基乙基 {(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}氨基甲酸酯
[式 103]



通过使用在参考实施例 72 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.50 g, 1.56 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 7 中的相同程序,得到标题化合物 (0.26 g) (淡黄色固体)。

[0307] MS (ESI pos.) m/z :350 $[M+H]^+$ 。

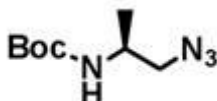
[0308] 参考实施例 76:(2S)-N-乙基-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-胺
[式 104]



通过使用在参考实施例 75 中获得的叔丁基乙基 {(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.26 g, 0.74 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 73 中的相同程序,得到标题化合物 (0.17 g) (淡黄色油状物)。

[0309] MS (ESI pos.) m/z : 250 $[M+H]^+$ 。

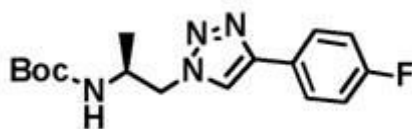
[0310] 参考实施例 77:叔丁基 [(2S)-1-叠氮化丙-2-基]氨基甲酸酯
[式 105]



将参考实施例 5 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基甲烷磺酸酯 (4.3 g, 17.1 mmol) 和叠氮化钠 (3.34 g, 51.4 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液于 80°C 搅拌 3 小时。使反应混合物冷却至室温,然后向其中加入水,接着用 EtOAc 提取。得到的有机层用水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥。滤除干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂,然后获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 50g, 己烷/EtOAc = 100/0-0/100),获得标题化合物 (1.8 g) (淡黄色油状物)。

[0311] 1H NMR (600 MHz, 氯仿- d) δ ppm: 1.04 - 1.27 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 3.14 - 3.50 (m, 2 H), 3.84 (br. s., 1 H), 4.53 (br. s., 1 H)。

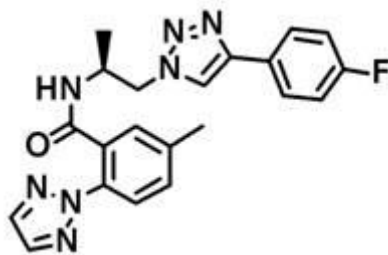
[0312] 参考实施例 78:叔丁基 {(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯
[式 106]



向在参考实施例 77 中获得的叔丁基 [(2S)-1-叠氮化丙-2-基]氨基甲酸酯 (0.80 g, 4.00 mmol) 的 DMF/4-甲基哌啶 (5 mL/5 mL) 溶液中加入 1-乙炔基-4-氟代苯 (0.48 g, 4.00 mmol)、CuI (0.038 g, 0.20 mmol) 和 L-抗坏血酸 (0.14 g, 0.80 mmol),并且将生成的混合物于 80°C 搅拌 3 小时。使反应混合物冷却至室温,然后通过 Celite® 过滤。将水加入到滤液中,接着用 EtOAc 提取,并且有机层用水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥。滤除干燥剂,然后将通过在减压下浓缩获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 50g, 己烷/EtOAc = 100/0-0/100),获得标题化合物 (0.82 g) (淡黄色油状物)。

[0313] MS (ESI pos.) m/z : 321 $[M+H]^+$ 。

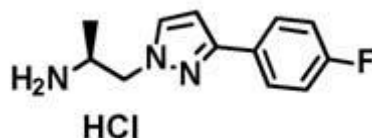
[0314] 参考实施例 79: N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 107]



通过进行如在参考实施例 73 中的相同程序,由在参考实施例 78 中获得的叔丁基{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯(0.79 g, 2.46 mmol)除去 Boc 基团,得到淡黄色油状物。通过使用得到的淡黄色油状物和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(0.50 g, 2.46 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物(0.65 g)(淡黄色油状物)。

[0315] MS (ESI pos.) m/z : 406 $[M+H]^+$ 。

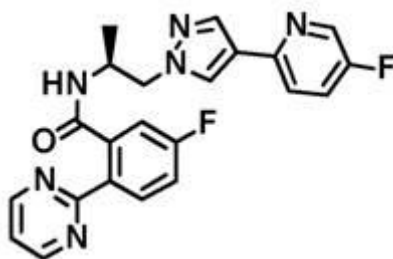
[0316] 参考实施例 80:(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺盐酸盐[式 108]



通过使用在参考实施例 25 中获得的叔丁基{(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯(3.21 g, 10.1 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例 8 中的相同程序,得到标题化合物(2.58 g)(淡黄色和无定形)。

[0317] MS (ESI pos.) m/z : 220 $[M+H]^+$ 。

[0318] 参考实施例 81:5-氟-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺[式 109]

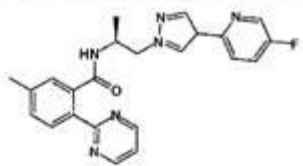
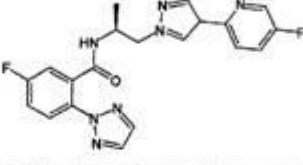
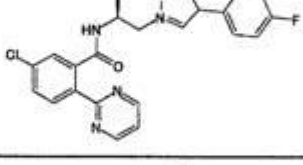
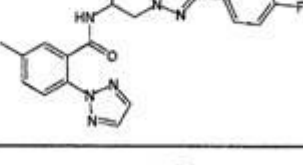
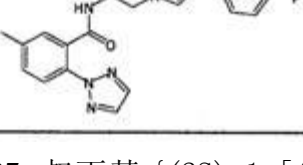


通过使用在参考实施例 13 中获得的(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺二盐酸盐(0.10 g, 0.36 mmol)和 5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸(0.099 g, 0.46 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物(0.028 g)(无色和无定形)。

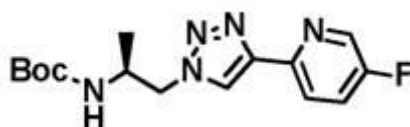
[0319] MS (ESI pos.) m/z : 421 $[M+H]^+$ 。

[0320] 通过如在参考实施例 81 中的相同程序获得参考实施例 82-86。得到的化合物的结构式、名称和 MS 数据示于表 1 中。

[0321] [表 1]

参考实施例 编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z
参考 实施例82		N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	417(M+H)+
参考 实施例83		5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	410(M+H)+
参考 实施例84		5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	459(M+Na)+
参考 实施例85		N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	405(M+H)+
参考 实施例86		N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	405(M+H)+

参考实施例 87 :叔丁基 {(2S)-1-[4-(5- 氟代吡啶 -2- 基)-1H-1, 2, 3- 三唑 -1- 基]
丙 -2- 基 } 氨基甲酸
[式 110]

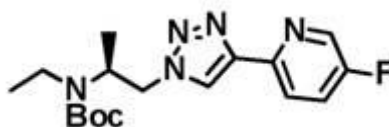


通过使用在参考实施例 77 中获得的叔丁基 [(2S)-1- 叠氮化丙 -2- 基] 氨基甲酸酯 (0.50 g, 2.48 mmol) 和 2- 乙炔基 -5- 氟代吡啶 (0.30 g, 2.48 mmol) 作为原材料,进行
如在参考实施例 78 中的相同程序,得到标题化合物 (0.58 g) (无色固体)。

[0322] MS (ESI pos.) m/z :322 [M+H]⁺。

[0323] 参考实施例 88 :叔丁基乙基 {(2S)-1-[4-(5- 氟代吡啶 -2- 基)-1H-1, 2, 3- 三
唑 -1- 基] 丙 -2- 基 } 氨基甲酸酯

[式 111]



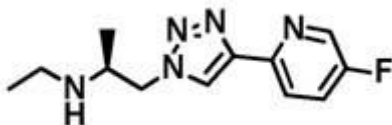
通过使用在参考实施例 87 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[4-(5- 氟代吡

啉-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸(0.30 g, 0.93 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例7中的相同程序,得到标题化合物(0.33 g)(无色油状物)。

[0324] MS (ESI pos.) m/z :350 [M+H]⁺。

[0325] 参考实施例89:(2S)-N-乙基-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-胺

[式112]

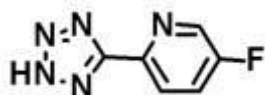


通过使用在参考实施例88中获得的叔丁基乙基{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯(0.33 g, 0.93 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例73中的相同程序,得到标题化合物(0.19 g)(无色油状物)。

[0326] MS (ESI pos.) m/z :250 [M+H]⁺。

[0327] 参考实施例90:5-氟-2-(2H-四唑-5-基)吡啶

[式113]

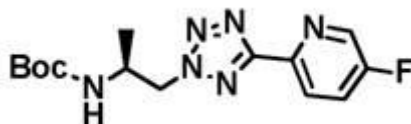


将5-氟代吡啶-2-甲腈(1.0 g, 8.19 mmol)、二溴化锌(1.84 g, 8.19 mmol)和叠氮化钠(0.59 g, 9.01 mmol)的水溶液(16 mL)于110℃搅拌15小时。将HCl(20 mL)和EtOAc(70 mL)的2M水溶液加入到反应溶液中,并且将生成的混合物于室温下剧烈搅拌1小时直至固体溶解。在用EtOAc提取后,有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。滤除干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂。获得的固体用Et₂O洗涤并滤出,得到标题化合物(1.17 g)(无色固体)。

[0328] MS (ESI pos.) m/z :166 [M+H]⁺。

[0329] 参考实施例91:叔丁基{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}氨基甲酸

[式114]

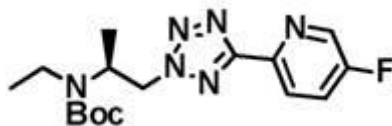


通过使用在参考实施例5中获得的(2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基甲烷磺酸酯(1.30 g, 5.14 mmol)和在参考实施例90中获得的5-氟-2-(2H-四唑-5-基)吡啶(0.85 g, 5.14 mmol)作为原材料,进行如在参考实施例6中的相同程序,得到标题化合物(0.42 g)(无色固体)。

[0330] MS (ESI pos.) m/z :345 [M+Na]⁺。

[0331] 参考实施例92:叔丁基乙基{(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}氨基甲酸酯

[式115]

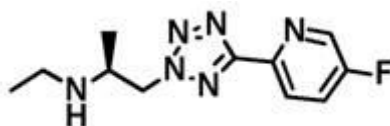


通过使用在参考实施例 91 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}氨基甲酸 (0.42 g, 1.32 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 7 中的相同程序,得到标题化合物 (0.45 g) (无色油状物)。

[0332] MS (ESI pos.) m/z :373 [M+Na]⁺。

[0333] 参考实施例 93 : (2S)-N-乙基-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-胺

[式 116]

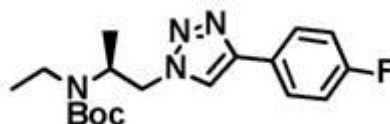


通过使用在参考实施例 92 中获得的叔丁基乙基 {(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.45 g, 1.29 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 73 中的相同程序,得到标题化合物 (0.31 g) (无色油状物)。

[0334] MS (ESI pos.) m/z :251 [M+H]⁺。

[0335] 参考实施例 94 :叔丁基乙基 {(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯

[式 117]

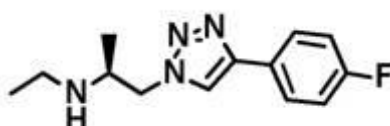


通过使用在参考实施例 78 中获得的叔丁基 {(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.50 g, 1.56 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 7 中的相同程序,得到标题化合物 (0.54 g) (无色油状物)。

[0336] MS (ESI pos.) m/z :349 [M+H]⁺。

[0337] 参考实施例 95 : ((2S))-N-乙基-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-胺

[式 118]

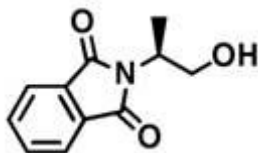


通过使用在参考实施例 94 中获得的叔丁基乙基 {(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}氨基甲酸酯 (0.54 g, 1.56 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 73 中的相同程序,得到标题化合物 (0.39 g) (无色油状物)。

[0338] MS (ESI pos.) m/z :249 [M+H]⁺。

[0339] 参考实施例 96 : 2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[式 119]

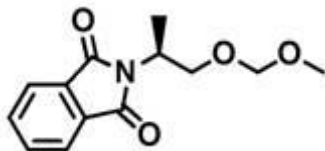


将 (2S)-2-氨基丙-1-醇 (10 g, 133 mmol) 和 2-苯并呋喃-1,3-二酮 (19.7 g, 133 mmol) 在甲苯 (100 mL) 中的溶液加热至回流 6 小时。将 NaHCO_3 的饱和水溶液加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取。有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,然后滤除干燥剂。在减压下蒸除溶剂,得到标题化合物 (24.3 g) (淡黄色固体)。

[0340] MS (ESI pos.) m/z : 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0341] 参考实施例 97: 2-[(2S)-1-(甲氧基甲氧基)丙-2-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[式 120]

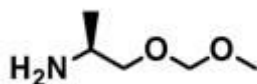


于 0 °C, 向在参考实施例 96 中获得的 2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (16.7 g, 81.4 mmol) 和 DIPEA (21.3 mL, 122 mmol) 的氯仿 (50 mL) 溶液中加入氯代(甲氧基)甲烷 (8.52 g, 106 mmol), 并且将混合物加热至室温并搅拌 3 小时。将水加入到反应混合物中,接着用 EtOAc 提取。有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,然后滤除干燥剂。获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 50g, 己烷/EtOAc = 100/0-0/100), 获得标题化合物 (9.3 g) (淡黄色油状物)。

[0342] MS (ESI pos.) m/z : 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0343] 参考实施例 98: (2S)-1-(甲氧基甲氧基)丙-2-胺

[式 121]

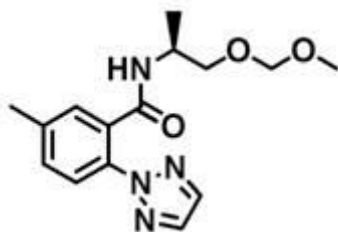


将参考实施例 97 中获得的 2-[(2S)-1-(甲氧基甲氧基)丙-2-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (9.7 g, 38.9 mmol) 和胍一水合物 (1.95 g, 38.9 mmol) 的 EtOH (50 mL) 溶液于 80 °C 搅拌 2 小时。使反应混合物冷却至室温,然后在减压下蒸除溶剂,得到淡黄色固体。将氯仿加入其中,然后搅拌生成的混合物并过滤。在减压下浓缩滤液,得到标题化合物 (2.3 g) (淡黄色油状物)。

[0344] ^1H NMR (200 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.07 (d, $J=6.15$ Hz, 3 H) 3.01 - 3.54 (m, 6 H) 4.65 (s, 2 H)。

[0345] 参考实施例 99: N-[(2S)-1-(甲氧基甲氧基)丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 122]

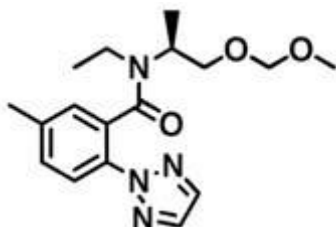


通过使用在参考实施例 98 中获得的 (2S)-1-(甲氧基甲氧基)丙-2-胺 (0.92 g, 7.7 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (1.57 g, 7.7 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (2.3 g) (淡黄色油状物)。

[0346] MS (ESI pos.) m/z : 305 $[M+H]^+$ 。

[0347] 参考实施例 100 :N-乙基-N-[(2S)-1-(甲氧基甲氧基)丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 123]

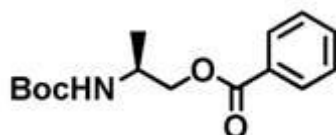


通过使用在参考实施例 99 中获得的 N-[(2S)-1-(甲氧基甲氧基)丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (2.28 g, 7.5 mmol) 作为原材料,通过使用 EtI (0.90 mL, 11.3 mmol) 进行如在参考实施例 7 中的相同程序,获得标题化合物 (1.34 g) (淡黄色固体)。

[0348] MS (ESI pos.) m/z : 333 $[M+H]^+$ 。

[0349] 参考实施例 101 : (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基苯甲酸酯

[式 124]

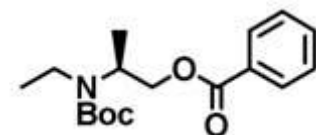


在冰冷却下,向叔丁基[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基甲酸酯 (2.0 g, 11.4 mmol) 的氯仿 (24 mL) 溶液中加入三乙胺 (2.1 mL, 14.8 mmol) 和苯甲酰氯 (1.6 mL, 13.7 mmol), 并且将生成的混合物在持续的冰冷却下搅拌 4.5 小时。反应溶液用水洗涤两次,然后用氯仿稀释,然后生成物经 $MgSO_4$ 干燥。滤除干燥剂,在减压下蒸除溶剂,然后获得的固体在搅拌下用己烷洗涤,然后滤出并在减压下干燥,得到标题化合物 (3.11 g) (无色固体)。

[0350] MS (ESI pos.) m/z : 302 $[M+Na]^+$ 。

[0351] 参考实施例 102 :苯甲酸 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)(乙基)氨基]丙基酯

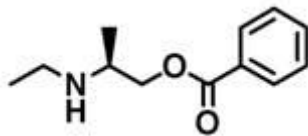
[式 125]



通过使用在参考实施例 101 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基苯甲酸酯 (1.50 g, 5.37 mmol) 作为原材料,通过使用 EtI (0.48 mL, 5.91 mmol) 进行如在参考实施例 7 中的相同程序,获得标题化合物 (1.56 g) (无色油状物)。

[0352] MS (ESI pos.) m/z :330[M+Na]⁺。

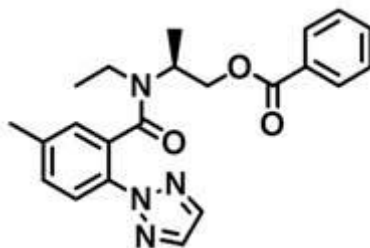
[0353] 参考实施例 103 : (2S)-2-(乙基氨基)丙基苯甲酸酯
[式 126]



通过使用在参考实施例 102 中获得的 (2S)-2-[(叔丁氧基羰基)(乙基)氨基]丙基苯甲酸酯 (0.50 g, 1.63 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 73 中的相同程序,得到标题化合物 (0.20 g) (无色油状物)。

[0354] MS (ESI pos.) m/z :208[M+H]⁺。

[0355] 参考实施例 104 : (2S)-2-{乙基[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基]氨基}丙基苯甲酸酯
[式 127]

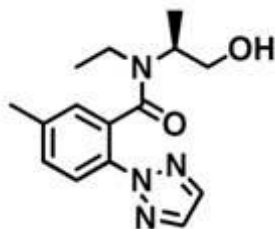


通过使用在参考实施例 103 获得的 (2S)-2-(乙基氨基)丙基苯甲酸酯 (0.39 g, 1.94 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.44 g, 2.13 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.56 g) (淡黄色固体)。

[0356] MS (ESI pos.) m/z :393 [M+H]⁺。

[0357] 参考实施例 105-1 : N-乙基-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 128]



向参考实施例 100 获得的 N-乙基-N-[(2S)-1-(甲氧基甲氧基)丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (1.34 g, 4.0 mmol) 中加入 HCl-二氧六环 (5.0 mL, 20.0 mmol) 的 4M 溶液,并且将生成的混合物于室温下搅拌 2 小时。在减压下蒸除溶剂,然后将饱和 NaHCO₃ 水溶液加入到获得的残留物中,接着用氯仿提取。有机层用水洗涤,

然后经 MgSO_4 干燥。滤除干燥剂,在减压下蒸除溶剂,并且获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 50g, 己烷 /EtOAc = 80/20-0/100), 获得标题化合物 (0.89 g) (无色固体)。

[0358] MS (ESI pos.) m/z : 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0359] 参考实施例 105-2: N-乙基-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

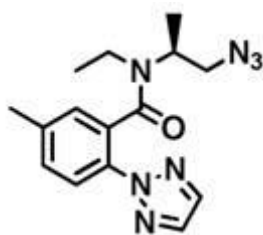
标题化合物也可通过以下程序获得。将参考实施例 104 获得的 (2S)-2-{乙基[5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基]氨基}丙基苯甲酸酯 (0.40 g, 1.02 mmol) 和 3M KOH 水溶液 (0.51 mL, 1.53 mmol) 在 MeOH (4 mL) 中的溶液于室温下搅拌 12 小时。将 EtOAc 加入到反应溶液中,然后将生成的混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤,然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (Grace NH 12g, 己烷 /EtOAc = 84/16-0/100), 获得标题化合物 (0.29 g) (无色油状物)。

[0360] 参考实施例 105-3: N-乙基-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

标题化合物也可通过以下程序获得。通过使用 (2S)-2-(乙基氨基)丙-1-醇 (0.14 g, 1.35 mmol) 和 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.25 g, 1.23 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 10 中的相同程序,得到标题化合物 (0.31 g) (无色油状物)。

[0361] 参考实施例 106: N-[(2S)-1-叠氮化丙-2-基]-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 129]

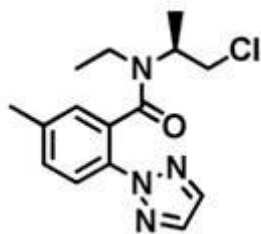


向在参考实施例 105 获得的 N-乙基-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.51 g, 1.77 mmol) 的氯仿 (10 mL) 溶液中加入三乙胺 (0.49 mL, 3.54 mmol) 和甲烷磺酰氯 (0.21 mL, 2.65 mmol),然后将生成的混合物于室温下搅拌 1 小时。于 0°C 将饱和 NaHCO_3 水溶液加入到反应混合物,然后生成的混合物用氯仿提取,然后在减压下蒸除溶剂。将叠氮化钠 (0.13 g, 1.95 mmol) 加入到得到的残留物的 DMF (10 mL) 溶液中,并且生成的混合物加热至 80°C 并搅拌 3 小时。使反应混合物冷却至室温,然后向其中加入水,接着用 EtOAc 提取。有机层经 Na_2SO_4 干燥,滤除干燥剂,并且在减压下蒸除溶剂,得到标题化合物 (0.48 g) (淡黄色油状物)。

[0362] MS (ESI pos.) m/z : 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0363] 参考实施例 107: N-[(2S)-1-氯代丙-2-基]-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 130]

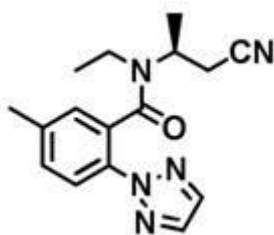


将亚硫酸氯 (0.03 mL, 0.42 mmol) 加入到在参考实施例 105 获得的 N-乙基-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.10 g, 0.35 mmol) 的氯仿 (1.5 mL) 溶液中,并且将生成的混合物加热至回流 5 小时。在减压下蒸除溶剂,然后将得到的残留物溶于 EtOAc。将 NH 硅胶 (约 1 g) 加入其中,然后将生成的混合物于室温下搅拌 10 分钟,然后滤除不溶性物质,然后在减压下浓缩溶剂,得到标题化合物 (0.11 g) (无色油状物)。

[0364] MS (ESI pos.) m/z :307 [M+H]⁺。

[0365] 参考实施例 108 :N-[(2S)-1-氰基丙-2-基]-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 131]

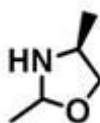


通过使用在参考实施例 107 获得的 N-[(2S)-1-氯代丙-2-基]-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.11 g, 0.35 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 44 中的相同程序,得到标题化合物 (0.10 g) (无色油状物)。

[0366] MS (ESI pos.) m/z :298 [M+H]⁺。

[0367] 参考实施例 109 : (4S)-2,4-二甲基-1,3-氧氮杂环戊烷

[式 132]

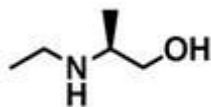


在冰冷却下,将 MgSO₄ (12.0 g, 99.9 mmol) 加入到 (2S)-2-氨基丙-1-醇 (5.0 g, 66.6 mmol) 的氯仿 (67 mL) 溶液中。将 90% 的乙醛水溶液 (3.91 mL, 79.9 mmol) 滴加入得到的悬浮液中,然后将生成的混合物搅拌 30 分钟,然后于室温下搅拌过夜。过滤反应溶液,然后在减压下浓缩滤液,得到标题化合物 (4.0 g) (无色油状物)。

[0368] MS (ESI pos.) m/z :102 [M+H]⁺。

[0369] 参考实施例 110 : (2S)-2-(乙基氨基)丙-1-醇

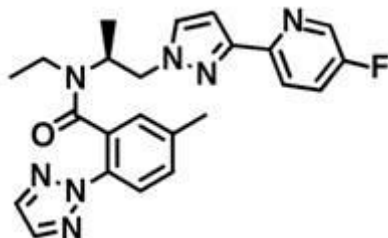
[式 133]



在冰冷却下,将 NaBH_4 (0.38 g, 10.1 mmol) 加入到在参考实施例 109 获得的 (4S)-2,4-二甲基-1,3-氧氮杂环戊烷 (1.0 g, 5.07 mmol) 的 EtOH (5 mL) 溶液中,并且将生成的混合物于室温下搅拌 18 小时。将 H_2O (1 mL) 加入到反应溶液中,然后过滤生成的混合物,然后在减压下浓缩滤液。将获得的残留物倾入 H_2O 中,接着用 Et_2O 提取,然后经 MgSO_4 干燥提取物。滤除干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂,得到标题化合物 (0.6 g) (无色油状物)。

[0370] MS (ESI pos.) m/z : 104 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0371] 实施例 1 :N-乙基-N-{(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 134]



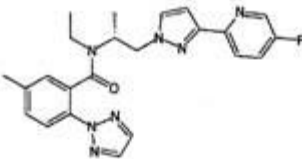
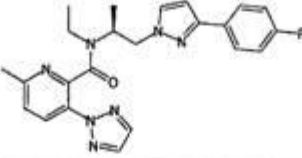
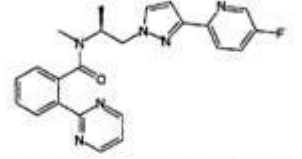
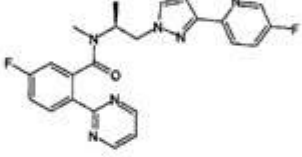
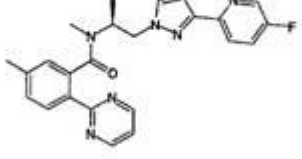
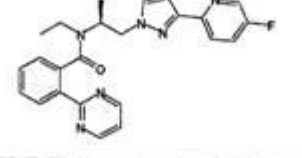
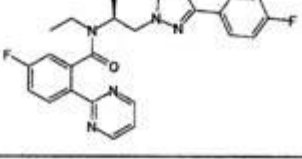
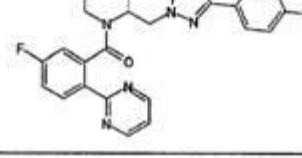
向在参考实施例 8 获得的 (2S)-N-乙基-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-胺二盐酸盐 (0.14 g, 0.44 mmol) 的 DMF (5.0 mL) 溶液中加入 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.11 g, 0.52 mmol)、HATU (0.25 g, 0.65 mmol) 和 DIPEA (0.68 mL, 3.92 mmol), 并且将生成的混合物于室温下搅拌 24 小时。将水加入到反应溶液中,接着用 EtOAc 提取。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤并经 MgSO_4 干燥,然后滤去干燥剂,然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (KP-OH 25g, 己烷/EtOAc = 80/20-20/80) 和 HPLC, 得到标题化合物 (0.027 g) (无色和无定形)。

[0372] LCMS 保留时间 5.07 min.

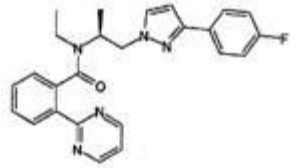
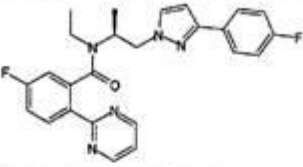
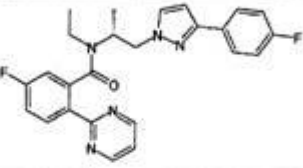
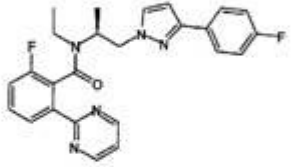
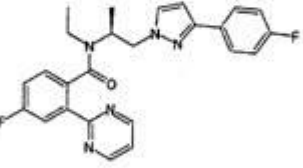
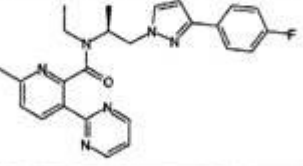
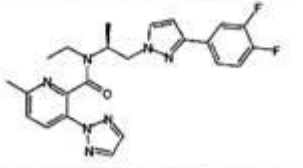
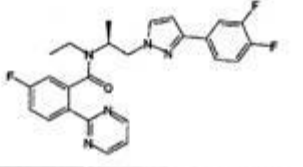
MS (ESI pos.) m/z : 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0373] 实施例 2-17 通过如在实施例 1 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 2-1 和 2-2 中。

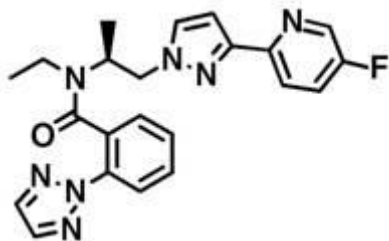
[0374] [表 2-1]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	LCMS测量 条件保留 时间(分钟)
实施例2		N-乙基-N-[(2R)-1-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	434(M+H)+	条件1 5.08
实施例3		N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	434(M+H)+	条件2 0.974, 1.053
实施例4		N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(三唑-2-基)苯甲酰胺	417(M+H)+	条件2 0.819
实施例5		5-氟-N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(三唑-2-基)苯甲酰胺	435(M+H)+	条件2 0.733, 0.828, 0.868
实施例6		N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(三唑-2-基)苯甲酰胺	431 (M+H)+	条件2 0.781, 0.830, 0.881
实施例7		N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(三唑-2-基)苯甲酰胺	431 (M+H)+	条件2 0.86
实施例8		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(三唑-2-基)苯甲酰胺	449 (M+H)+	条件2 0.814, 0.973
实施例9		N-乙基-5-氟-N-[(2R)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(三唑-2-基)苯甲酰胺	449 (M+H)+	条件2 0.98

[表 2-2]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	LCMS测量 条件保留 时间(分钟)
实施例10		N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	430(M+H)+	条件2 1.007
实施例11		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	448(M+H)+	条件2 0.962, 1.087
实施例12		N-乙基-5-氟-N-[(2R)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	448(M+H)+	条件2 1.1
实施例13		N-乙基-2-氟-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	448(M+H)+	条件2 0.981, 1.038, 1.096
实施例14		N-乙基-4-氟-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	448(M+H)+	条件2 1.052
实施例15		N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺	445(M+H)+	条件2 0.943, 1.036
实施例16		N-[(2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	452(M+H)+	条件2 1.04, 1.12
实施例17		N-[(2S)-1-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-氟-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	466(M+H)+	条件2 1.13

实施例 18 :N-乙基-N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 135]



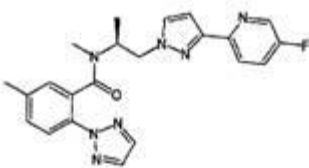
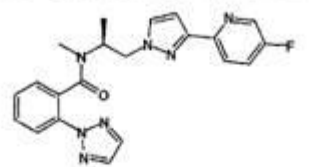
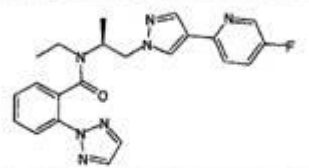
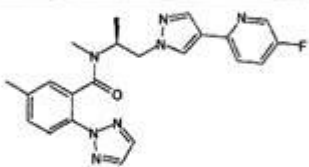
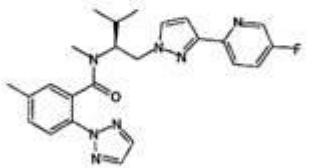
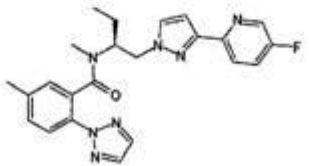
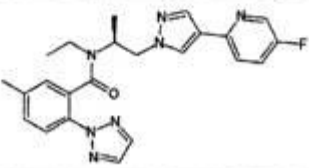
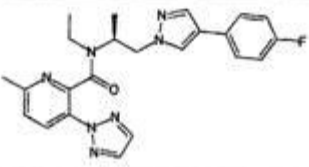
向参考实施例 10 获得的 N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.13 g, 0.33 mmol) 的 DMF (5.0 mL) 溶液中加入 60% NaH (0.020 g, 0.50 mmol), 并且将生成的混合物于室温下搅拌 30 分钟。将 EtI (0.032 mL, 0.40 mmol) 加入到反应溶液中, 然后将生成的混合物于室温下搅拌 24 小时。将水加入到反应溶液中, 接着用 EtOAc 提取。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥, 然后滤去干燥剂, 然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (KP-NH 28g, 己烷/EtOAc = 80/20-40/60), 获得标题化合物 (0.058 g) (无色和无定形)。

[0375] LCMS 保留时间 4.82 min.

MS (ESI pos.) m/z :420 [M+H]⁺。

[0376] 实施例 19-33 通过如在实施例 18 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 3-1 和 3-2 中。

[0377] [表 3-1]

实施例 编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	LCMS测量 条件保留 时间(分钟)
实施例19		N-[(2S)-1-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	420(M+H)+	条件1 4.78
实施例20		N-[(2S)-1-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	406(M+H)+	条件1 4.63
实施例21		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	420(M+H)+	条件1 4.65
实施例22		N-[(2S)-1-[4-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	420(M+H)+	条件1 4.56
实施例23		N-[(2S)-1-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-3-甲基丁-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	448(M+H)+	条件2 1.03
实施例24		N-[(2S)-1-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丁-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	434(M+H)+	条件2 0.98
实施例25		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	434(M+H)+	条件2 0.91
实施例26		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	434(M+H)+	条件2 0.958, 1.039

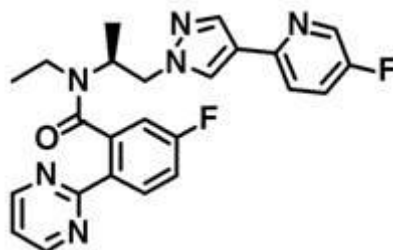
[表 3-2]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	LCMS测量 条件保留 时间(分钟)
实施例27		N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	452(M+H)+	条件2 0.984, 1.070
实施例28		N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	420(M+H)+	条件2 0.985, 0.927
实施例29		N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N,6-二甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	438(M+H)+	条件2 0.921, 0.963
实施例30		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺	448(M+H)+	条件2 1.027
实施例31		N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺	466(M+H)+	条件2 1.062
实施例32		5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺	434(M+H)+	条件2 0.967
实施例33		N-[(2S)-1-[4-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺	452(M+H)+	条件2 0.995

下面所示的所有 LCMS 测量操作在条件 2 下进行。

[0378] 实施例 34 :N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺

[式 136]



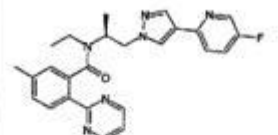
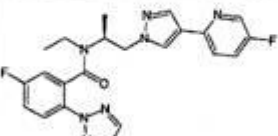
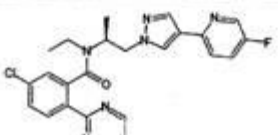
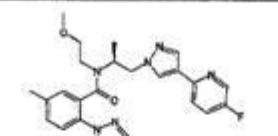
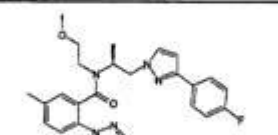
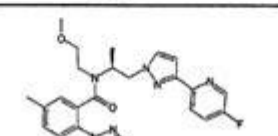
向在参考实施例 81 获得的 5-氟-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺 (0.028 g, 0.067 mmol) 的 DMF (1.5 mL) 溶液中加入 60% NaH (0.0039 g, 0.10 mmol), 并且将生成的混合物于室温下搅拌 10 分钟。将 EtI (0.0064 mL, 0.080 mmol) 加入到反应溶液中, 并且将生成的混合物于室温下搅拌 1.5 小时。将 60% NaH (0.0039 g, 0.10 mmol) 加入到反应溶液中, 将该混合物于室温下搅拌 10 分钟, 然后将 EtI (0.0064 mL, 0.080 mmol) 加入其中, 并且将生成的混合物于室温下搅拌 16 小时。将饱和 NH_4Cl 水溶液加入到反应溶液中, 接着用氯仿提取。在减压下浓缩有机层, 并且获得的残留物经柱层析纯化 (KP-NH 11g, 己烷/EtOAc = 88/12-0/100)。冻干获得的油状物, 得到标题化合物 (0.019 g) (无色和无定形)。

[0379] LCMS 保留时间 0.94 min.

MS (ESI pos.) m/z : 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$

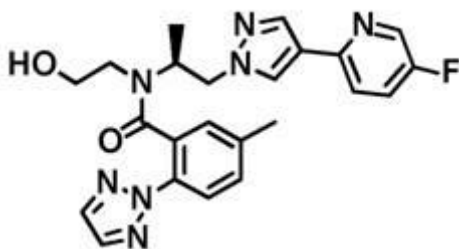
实施例 35-40 通过如在实施例 34 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 4 中。

[0380] [表 4]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间 (分钟)
实施例35		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺	445(M+H)+	0.960
实施例36		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	438(M+H)+	0.894
实施例37		5-氯-N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺	465(M+H)+	1.004
实施例38		N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	464(M+H)+	0.896
实施例39		N-[(2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	463(M+H)+	1.071
实施例40		N-[(2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	464(M+H)+	0.928

实施例 41 :N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 137]



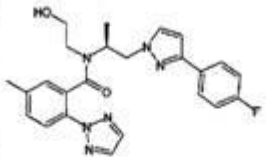
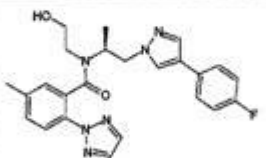
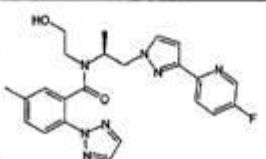
向在参考实施例 15 中获得的 N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.080 g, 0.20 mmol) 的 DMF (2.0 mL) 溶液中加入 60% NaH (0.009 g, 0.22 mmol), 并且将生成的混合物于室温下搅拌 30 分钟。向反应溶液中加入 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃 (0.0036 mL, 0.24 mmol), 并且将生成的混合物于室温下搅拌 60 小时。向反应溶液中加入 60% NaH (0.044 g, 1.10 mmol) 和 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃 (0.182 mL, 1.20 mmol), 并且将生成的混合物于室温下搅拌 16 小时。将水加入到反应溶液中, 接着用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。滤除干燥剂, 然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 10g, 己烷/EtOAc = 80/20-0/100), 获得标题化合物 (0.067 g) (无色和无定形)。使获得的无定形物溶于 MeOH (0.31 mL), 然后将 HCl-EtOAc 的 4M 溶液 (0.047 mL, 0.19 mmol) 加入其中, 并且将生成的混合物于室温下搅拌 2 小时。在减压下蒸除溶剂, 接着用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。滤除干燥剂, 然后在减压下蒸除溶剂。获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 10g, 己烷/EtOAc = 80/20-0/100)。将 Et_2O 加入到获得的油状物中用于固体沉淀, 并且将沉淀的固体滤出, 得到标题化合物 (0.045 g) (无色固体)。

[0381] LCMS 保留时间 0.758 min.

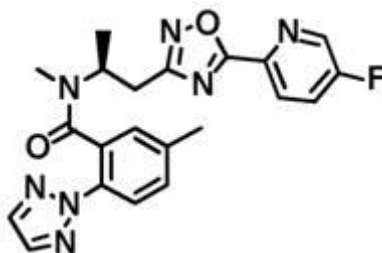
MS (ESI pos.) m/z : 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0382] 实施例 42-44 通过如在实施例 41 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 5。

[0383] [表 5]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间 (分钟)
实施例42		N-((2S)-1-[3-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基)-N-(2-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	449(M+H)+	0.926
实施例43		N-((2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基)-N-(2-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	449(M+H)+	0.908
实施例44		N-((2S)-1-[3-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基)-N-(2-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	450(M+H)+	0.787

实施例 45 :N-((2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基)-N-5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 138]



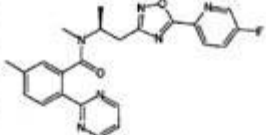
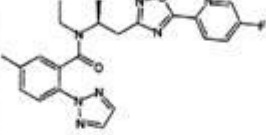
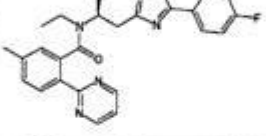
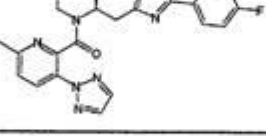
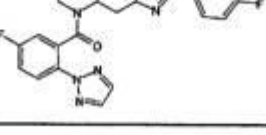
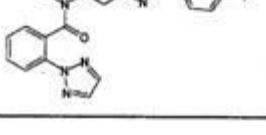
向在参考实施例 47 中获得的 (2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-N-甲基丙-2-胺 (0.037 g, 0.16 mmol) 的 DMF (1.5 mL) 溶液中加入 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (0.032 g, 0.16 mmol)、HATU (0.071 g, 0.19 mmol) 和 DIPEA (0.082 mL, 0.47 mmol), 并且将生成的混合物于室温下搅拌 60 小时。将水加入到反应溶液中, 接着用氯仿提取。在减压下蒸除溶剂, 并且获得的残留物经 HPLC 和 PLC 纯化 (NH 硅胶 1.0 mm, 己烷/EtOAc = 1/1)。冻干获得的油状物, 得到标题化合物 (0.023 g) (无色和无定形)。

[0384] LCMS 保留时间 0.841, 0.925 min.

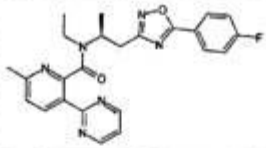
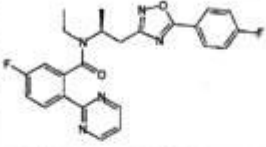
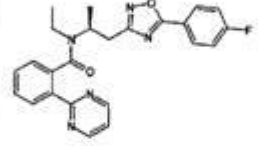
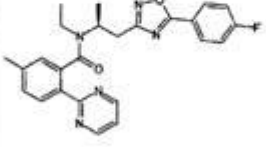
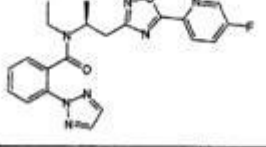
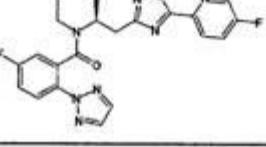
MS (ESI pos.) m/z :422 [M+H]⁺.

[0385] 实施例 46-61 通过如在实施例 45 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 6-1 至 6-3 中。

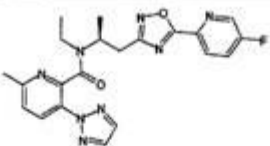
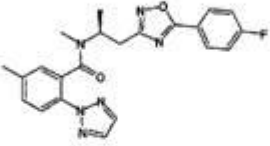
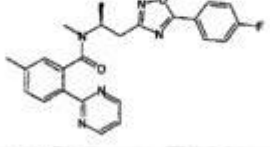
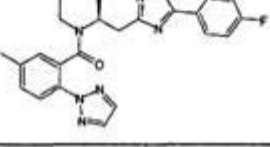
[0386] [表 6-1]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例46		N-((2S)-1-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基)-N,5-二甲基-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	433(M+H)+	0.799, 0.826, 0.901
实施例47		N-乙基-N-((2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	436(M+H)+	0.940
实施例48		N-乙基-N-((2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基)-5-甲基-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	447(M+H)+	0.902
实施例49		N-乙基-N-((2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基)-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基甲酰胺	436(M+H)+	0.988, 1.046
实施例50		N-乙基-5-氟-N-((2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	439(M+H)+	1.069
实施例51		N-乙基-N-((2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	421(M+H)+	1.038

[表 6-2]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例52		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	447(M+H)+	0.946, 1.021
实施例53		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	450(M+H)+	1.054
实施例54		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	432(M+H)+	1.007
实施例55		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	448(M+H)+	1.065
实施例56		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代噻唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	422(M+H)+	0.883
实施例57		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代噻唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	440(M+H)+	0.917

[表 6-3]

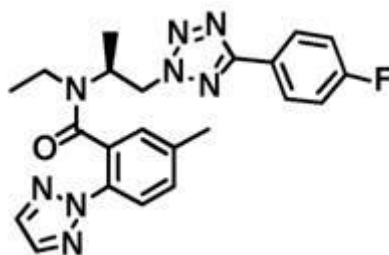
实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例58		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	437(M+H)+	0.805, 0.878
实施例59		N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	421(M+H)+	1.064
实施例60		N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-N,5-二甲基-2-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	432(M+H)+	1.037
实施例61		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	435(M+H)+	1.098

实施例 47-2 :N- 乙基 -N-[(2S)-1-[5-(5- 氟代吡啶 -2- 基)-1, 2, 4- 噁二唑 -3- 基]丙 -2- 基]-5- 甲基 -2-(2H-1, 2, 3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰胺

标题化合物也可通过以下程序获得。通过使用参考实施例 108 获得的 N-[(2S)-1- 氰基丙 -2- 基]-N- 乙基 -5- 甲基 -2-(2H-1, 2, 3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰胺 (0.099 g, 0.33 mmol) 和 5- 氟代吡啶 -2- 甲酸 (0.064 g, 0.36 mmol) 作为原材料,进行如在参考实施例 45 中的相同程序,得到标题化合物 (0.070 g) (无色油状物)。

[0387] 实施例 62 :N- 乙基 -N-[(2S)-1-[5-(4- 氟代苯基)-2H- 四唑 -2- 基]丙 -2- 基]-5- 甲基 -2-(2H-1, 2, 3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰胺

[式 139]



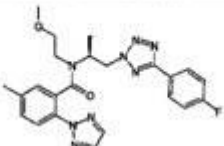
通过使用在参考实施例 74 中获得的 N-[(2S)-1-[5-(4- 氟代苯基)-2H- 四唑 -2- 基]丙 -2- 基]-5- 甲基 -2-(2H-1, 2, 3- 三唑 -2- 基) 苯甲酰胺 (0.040 g, 0.098 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 34 中的相同程序,得到标题化合物 (0.025 g) (淡黄色固体)。

[0388] LCMS 保留时间 0.710 min.

MS (ESI pos.) m/z :435 [M+H]+.

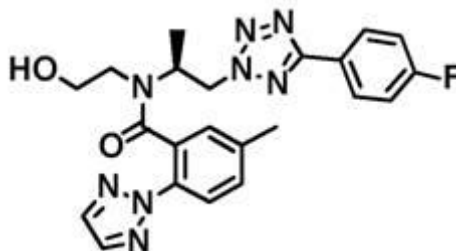
[0389] 实施例 63 通过如在实施例 62 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 7。

[0390] [表 7]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例63		N-((2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基)-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	465(M+H)+	1.084

实施例 64 :N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺

[式 140]



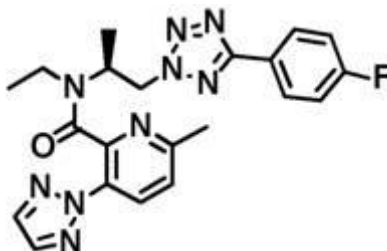
通过使用在参考实施例 74 中获得的 N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.070 g, 0.17 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 41 中的相同程序,得到标题化合物 (0.008 g) (淡黄色油状物)。

[0391] LCMS 保留时间 0.914 min.

MS (ESI pos.) m/z :451 [M+H]+.

[0392] 实施例 65 :N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺

[式 141]



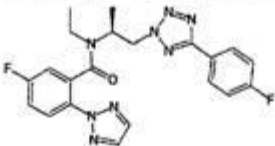
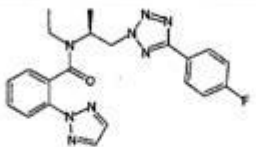
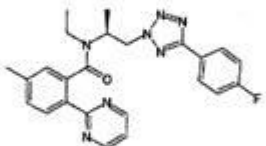
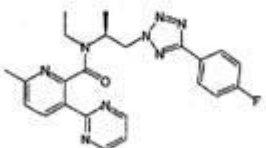
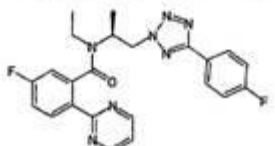
通过使用在参考实施例 76 中获得的 (2S)-N-乙基-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-胺 (0.050 g, 0.20 mmol) 和 6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酸 (0.045 g, 0.22 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 45 中的相同程序,得到标题化合物 (0.0042 g) (无色固体)。

[0393] LCMS 保留时间 0.500, 0.545 min.

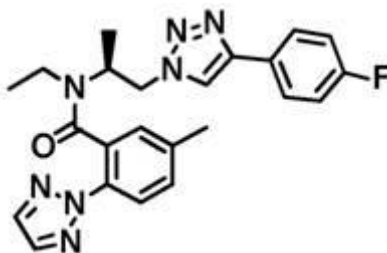
MS (ESI pos.) m/z :436 [M+H]+.

[0394] 实施例 66-70 通过如在实施例 65 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 8。

[0395] [表 8]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例66		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	439(M+H)+	0.560, 0.577
实施例67		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	421(M+H)+	0.564
实施例68		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	446(M+H)+	0.583
实施例69		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(噻唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	447(M+H)+	0.480, 0.533
实施例70		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	450(M+H)+	0.556

实施例 71 :N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 142]



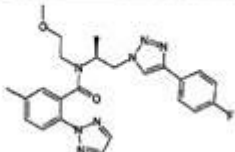
通过使用在参考实施例 79 中获得的 N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.10 g, 0.25 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 34 中的相同程序,得到标题化合物 (0.042 g) (淡黄色固体)。

[0396] LCMS 保留时间 0.989 min.

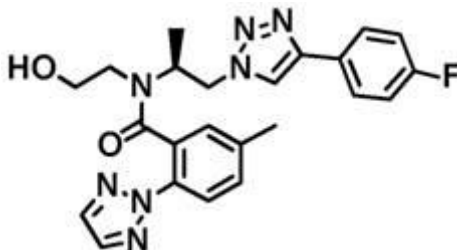
MS (ESI pos.) m/z :434 [M+H]+。

[0397] 实施例 72 通过如在实施例 71 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 9。

[0398] [表 9]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例72		N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	464(M+H)+	0.971

实施例73 :N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-N-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 143]

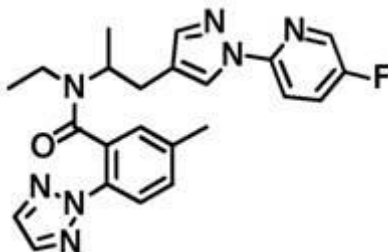


通过使用在参考实施例 79 中获得的 N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.18 g, 0.44 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 41 中的相同程序,得到标题化合物 (0.10 g) (无色固体)。

[0399] LCMS 保留时间 0.823 min.

MS (ESI pos.) m/z :450 [M+H]+。

[0400] 实施例 74 :N-乙基-N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 144]



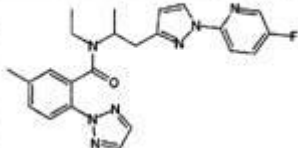
通过使用在参考实施例 61 中获得的 N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.005 g, 0.012 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 34 中的相同程序,得到标题化合物 (0.003 g) (无色和无定形)。

[0401] LCMS 保留时间 1.173 min.

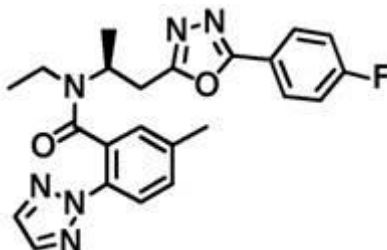
MS (ESI pos.) m/z :434 [M+H]+。

[0402] 实施例 75 通过如在实施例 74 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 10。

[0403] [表 10]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例75		N-乙基-N-{1-[1-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	434(M+H) ⁺	1.072

实施例 76 :N-乙基-N-{(2S)-1-[5-(4-氟代苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 145]

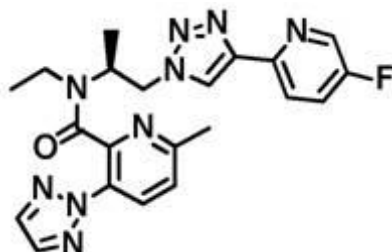


将在参考实施例 71 中获得的 N-乙基-N-{(2S)-4-[2-(4-氟代苯甲酰基)肼基]-4-氧代丁-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.026 g, 0.057 mmol) 和 3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮杂硫杂环己烷鎓盐 (diazathian-3-ium-1-ide) 2,2-二氧化物 (0.041 g, 0.17 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液于 50 °C 搅拌 1.5 小时。向反应溶液中加入 3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮杂硫杂环己烷鎓盐 (diazathian-3-ium-1-ide) 2,2-二氧化物 (0.041 g, 0.17 mmol), 并且将生成的混合物于 50 °C 搅拌 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后在减压下蒸除溶剂, 然后获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 10g, 己烷/EtOAc = 75/25-0/100)。冻干获得的油状物, 得到标题化合物 (0.025 g) (无色和无定形)。

[0404] LCMS 保留时间 1.059 min.

MS (ESI pos.) m/z :435 [M+H]⁺。

[0405] 实施例 77 :N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺
[式 146]



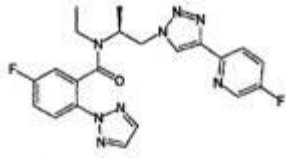
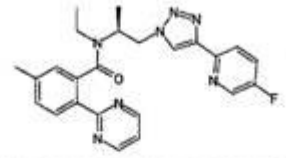
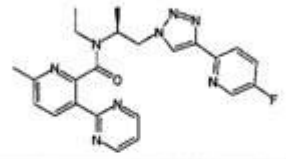
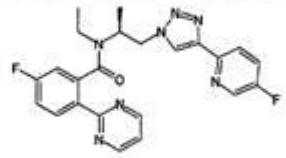
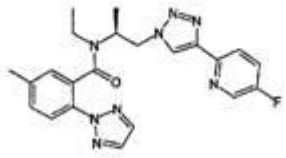
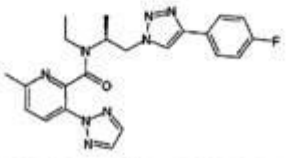
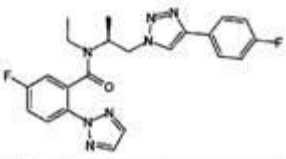
通过使用在参考实施例 89 中获得的 (2S)-N-乙基-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-胺 (0.030 g, 0.12 mmol) 作为原材料, 进行如在实施例 45 中的相同程序, 得到标题化合物 (0.028 g) (无色固体)。

[0406] LCMS 保留时间 0.374, 0.438 min.

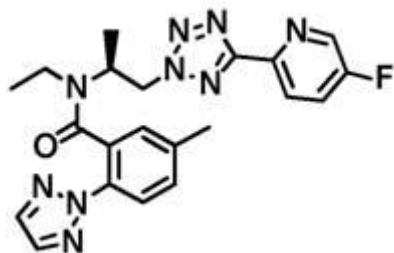
MS (ESI pos.) m/z :436 [M+H]⁺。

[0407] 实施例 78-84 通过如在实施例 77 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 11。

[0408] [表 11]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例78		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	461(M+Na)+	0.358
实施例79		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	446(M+H)+	0.344
实施例80		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺	447(M+H)+	0.338
实施例81		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	472(M+Na)+	0.338
实施例82		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	435(M+H)+	0.535
实施例83		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	435(M+H)+	0.518, 0.573
实施例84		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	438(M+H)+	0.566

实施例 85 :N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 147]



通过使用在参考实施例 93 中获得的 (2S)-N-乙基-1-[4-(5-氟代吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-胺 (0.050 g, 0.20 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 45 中的相同程序,得到标题化合物 (0.033 g) (无色固体)。

[0409] LCMS 保留时间 0.556 min.

MS (ESI pos.) m/z : 436 $[M+H]^+$.

[0410] 实施例 86-88 通过如在实施例 85 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 12。

[0411] [表 12]

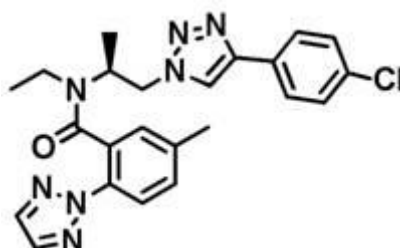
实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例86		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-甲酰胺	437(M+H)+	0.471, 0.520
实施例87		N-乙基-5-氟-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	440(M+H)+	0.547
实施例88		N-乙基-N-[(2S)-1-[5-(5-氟代吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(吡啶-2-基)苯甲酰胺	447(M+H)+	0.536

实施例 89-91 通过如在实施例 71 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 13。

[0412] [表 13]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例89		N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	477(M+H)+	0.56
实施例90		N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-N-[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	512(M+H)+	0.878
实施例91		N-(2-氨基乙基)-N-[(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	459(M+H)+	0.929

实施例 92 :N-[(2S)-1-[4-(4-氯代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 148]



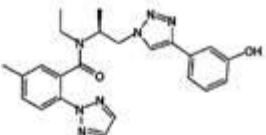
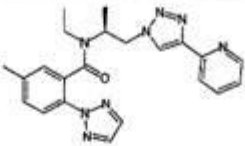
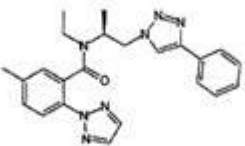
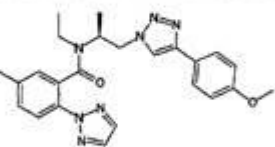
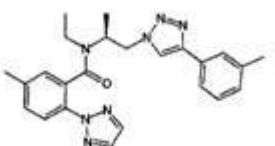
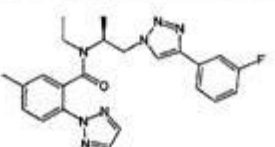
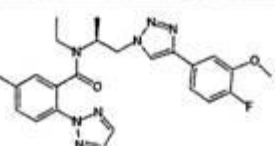
向在参考实施例 106 获得的 N-[(2S)-1-叠氮化丙-2-基]-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.064 g, 0.21 mmol) 和 1-氯-4-乙炔基苯 (0.028 g, 0.21 mmol) 的 DMF/4-甲基哌啶 (1.6 mL/0.4 mL) 溶液中加入 CuI (0.002 g, 0.010 mmol) 和 L-抗坏血酸 (0.007 g, 0.041 mmol), 并且将生成的混合物于 80℃ 搅拌 2 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后于 0℃ 加入水, 接着用 EtOAc 提取。得到的有机层用盐水洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。滤除干燥剂, 在减压下浓缩反应混合物, 然后获得的残留物经柱层析纯化 (SNAP Ultra 10g, 己烷/EtOAc = 88/12-0/100), 获得标题化合物 (0.065 g) (无色固体)。

[0413] LCMS 保留时间 1.064 min.

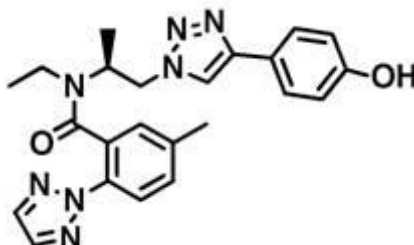
MS (ESI pos.) m/z :450 [M+H]⁺。

[0414] 实施例 93-99 通过如在实施例 92 中的相同程序获得。得到的化合物的结构式、名称和 LCMS 数据示于表 14。

[0415] [表 14]

实施例编号	结构式	化合物名称	MS (ESI pos.) m/z	保留时间(分钟)
实施例93		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(3-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	432(M+H)+	0.838
实施例94		N-乙基-5-甲基-N-[(2S)-1-[4-(吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	417(M+H)+	0.787
实施例95		N-乙基-5-甲基-N-[(2S)-1-[4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	416(M+H)+	0.96
实施例96		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	446(M+H)+	0.95
实施例97		N-乙基-5-甲基-N-[(2S)-1-[4-(3-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	430(M+H)+	1.04
实施例98		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(3-氟代苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	434(M+H)+	1.006
实施例99		N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺	464(M+H)+	0.987

实施例 100 :N-乙基-N-[(2S)-1-[4-(4-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 149]



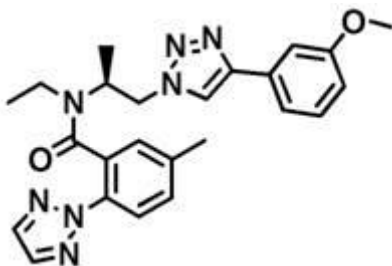
通过使用在参考实施例 106 获得的 N-[(2S)-1-叠氮化丙-2-基]-N-乙基-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.044 g, 0.14 mmol) 和苄基 4-乙炔基苯基醚 (0.029 g, 0.14 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 92 中的相同程序,得到无色油状物 (0.006 g)。使获得的油状物溶于 MeOH (1 mL),然后将 10% Pd/C (0.01 g) 加入其中,

并且将生成的混合物于室温、氢气氛下搅拌 15 小时。通过 Celite® 过滤该反应混合物,然后在减压下浓缩获得的滤液,得到标题化合物 (0.0045 g) (淡黄色油状物)。

[0416] LCMS 保留时间 0.784 min.

MS (ESI pos.) m/z : 432 $[M+H]^+$ 。

[0417] 实施例 101 :N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 150]

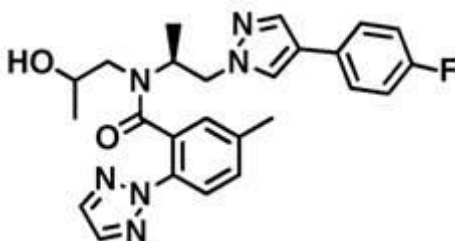


通过使用在实施例 93 获得的 N-乙基-N-{(2S)-1-[4-(3-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.020 g, 0.046 mmol) 和 MeI (0.004 ml, 0.070 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 34 中的相同程序,得到标题化合物 (0.004 g) (无色固体)。

[0418] LCMS 保留时间 0.964 min.

MS (ESI pos.) m/z : 446 $[M+H]^+$ 。

[0419] 实施例 102 :N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-N-(2-羟基丙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺
[式 151]



通过使用在参考实施例 86 中获得的 N-{(2S)-1-[4-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (0.10 g, 0.25 mmol) 和 2-[(1-溴丙-2-基)氧基]四氢-2H-吡喃 (1.3 g, 5.9 mmol) 作为原材料,进行如在实施例 41 中的相同程序,得到标题化合物 (0.019 g) (无色和无定形)。

[0420] LCMS 保留时间 0.981 min.

MS (ESI pos.) m/z : 463 $[M+H]^+$ 。

[0421] 试验实施例 (食欲拮抗活性的测量)

试验化合物对人食欲肽-1 受体 (hOX1R) 和食欲肽-2 受体 (hOX2R) 的拮抗活性通过修改来自文献 (Toshikatsu Okumura et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 280, 976-981, 2001) 描述的方法来测量。将强制表达 hOX1R 和 hOX2R 的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞以每孔 20,000 个细胞接种到 96 孔黑色透明底板 (Nunc), 在 37°C、

5% CO₂ 条件下,使其在含有 0.1 mM MEM 非必需氨基酸、0.5 mg/mL G418、10% 胎牛血清 (全部得自 Invitrogen) 的 Ham's F-12 培养基中培养 16 小时。除去培养基后,加入在分析缓冲液 (25 mM HEPES (Dojin)、Hank's 平衡盐溶液 (Invitrogen)、0.1% 牛血清白蛋白、2.5 mM 丙磺舒、200 μg/mL 苋菜红 (全部得自 Sigma-Aldrich), pH 7.4) 中的 100 μL 0.5 μM Fluo-4AM 酯 (Dojin),并将细胞于 37℃、5% CO₂ 下培养 60 分钟。在除去含有 fluo-4AM 酯的分析缓冲液后,使试验化合物溶于二甲基亚砜至 10 mM 并用分析缓冲液稀释,加入其中的 15 μL 并培养 30 分钟。

[0422] 配体肽,其中人食欲肽 -A 的 2 个氨基酸被取代 (Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Ala-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Ala-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂;Peptide Institute, Inc.),用分析缓冲液稀释,得到最终浓度 300 pM 的 hOX1R 和 3 nM 的 hOX2R,加入 50 μL 配体溶液以启动反应。使用功能药物筛查系统 (Functional Drug Screening System) (FDSS;Hamamatsu Photonics K.K.) 对反应物测定每孔每秒的荧光强度 3 分钟,并使用最大荧光强度作为细胞内 Ca²⁺ 浓度的指示剂测定拮抗活性。在仅加入稀释缓冲液的孔的荧光强度为 100% 而加入不含配体或化合物的缓冲液的孔的荧光强度为 0% 时,计算试验化合物的拮抗活性,并且当加入几种浓度的化合物时,从荧光强度确定 50% 抑制浓度 (IC₅₀ 值)。

[0423] 本发明的化合物的 IC₅₀ 值示于表 15。

[0424] [表 15]

实施例编号	IC ₅₀ 值		实施例编号	IC ₅₀ 值		实施例编号	IC ₅₀ 值	
	OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)
1	1.0	1.1	35	3.4	62.8	69	1.6	1896.4
2	17.4	185.9	36	6.8	214.2	70	1.1	452.2
3	1.0	4.5	37	7.1	83.1	71	1.3	21.8
4	1.7	67.0	38	25.5	350.6	72	101.5	401.2
5	0.5	75.5	39	1.2	5.5	73	80.3	5.7
6	1.2	8.4	40	1.4	12.4	74	1.3	13.1
7	6.8	43.1	41	30.9	86.3	75	1.4	1.7
8	1.5	35.3	42	1.1	21.8	76	1.0	59.7
9	988.3	1423.7	43	3.5	13.6	77	48.8	1448.5
10	0.2	12.8	44	1.3	25.9	78	20.9	592.8
11	0.2	14.4	45	3.3	75.5	79	63.6	426.9
12	364.2	579.9	46	21.6	390.3	80	686.9	7807.1
13	1.9	53.9	47	0.8	9.5	81	176.7	3151.0
14	1.3	7.0	48	0.9	28.2	82	2.2	13.3
15	1.2	18.0	49	1.1	32.2	83	9.9	308.2
16	1.8	9.7	50	0.8	16.8	84	3.1	51.4
17	2.1	10.1	51	0.2	9.3	85	1.3	27.5
18	0.7	7.7	52	9.2	375.7	86	37.7	1025.4
19	1.1	5.8	53	6.6	75.6	87	9.8	282.7
20	3.4	55.9	54	2.0	75.7	88	13.4	41.2
21	8.1	188.1	55	1.4	9.4	89	228.5	6934.0
22	3.8	52.9	56	5.0	602.4	90	23.7	2069.8
23	133.9	1892.0	57	5.1	1082.4	91	202.9	279.5
24	9.8	41.4	58	22.2	1621.5	92	2.5	64.6
25	0.7	6.4	59	0.5	10.1	93	1.4	7.4
26	1.7	55.9	60	1.3	45.0	94	9.3	108.5
27	1.4	13.8	61	0.7	3.3	95	0.6	17.7
28	18.6	89.3	62	0.7	2.3	96	159.7	8365.5
29	10.1	25.6	63	2.2	66.9	97	2.4	21.3
30	1.2	35.7	64	1.0	47.9	98	6.3	9.8
31	1.0	10.2	65	1.3	144.3	99	1.8	1.5
32	20.7	96.9	66	1.6	129.2	100	10.4	774.3
33	11.9	20.8	67	1.8	75.9	101	0.9	1.5
34	9.8	334.1	68	0.8	33.7	102	1.4	27.9

工业适用性

证实本发明的化合物具有 OX 受体拮抗活性。因此,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用作受 OX 受体拮抗活性调节的疾病的的治疗性或预防性药物,所述疾病为例如睡眠障碍、抑郁症、焦虑症、恐慌症、精神分裂症、药物依赖、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、饮食失调、头痛、偏头痛、疼痛、胃肠道疾病、癫痫、炎症、免疫性疾病、内分泌相关疾病和高血压。