

(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
2009年12月17日(17.12.2009)

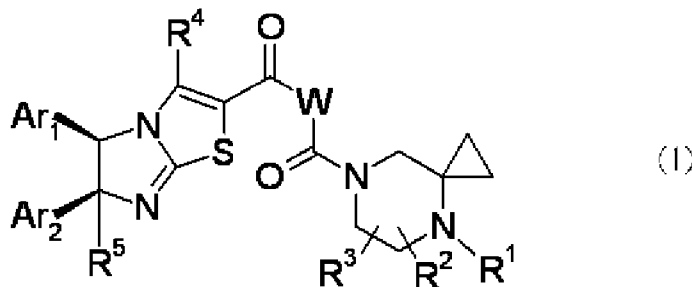
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/151069 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 513/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/060575
- (22) 国際出願日: 2009年6月10日(10.06.2009)
- (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 2008-154036 2008年6月12日(12.06.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 魚戸 浩一 (UOTO, Kouichi). 川戸 晴子 (KAWATO, Haruko). 杉本 雄一 (SUGIMOTO, Yuuichi). 内藤 博之 (NAITO, Hiroyuki). 宮崎 理樹 (MIYAZAKI, Masaki). 谷口 亨 (TANIGUCHI, Toru). 青沼 正志 (AONUMA, Masashi).
- (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, 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, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(54) Title: IMIDAZOTHIAZOLE DERIVATIVE HAVING 4,7-DIAZASPIRO[2.5]OCTANE RING STRUCTURE

(54) 発明の名称: 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン環構造を有するイミダゾチアゾール誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a novel compound which can inhibit the interaction between Mdm2 (murine double minute 2) protein and p53 protein and has an anti-tumor activity. Specifically disclosed is an imidazothiazole derivative represented by formula (1) having various substituents, which can inhibit the interaction between Mdm2 protein and p53 protein and has an anti-tumor activity. [In formula (1), R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Ar₁ and Ar₂ are as defined in the description.]

(57) 要約: Mdm2 (murine double minute 2) タンパク質と p53 タンパク質との相互作用を阻害し、抗腫瘍活性を示す新規化合物を提供すること。本発明は、Mdm2 タンパク質と p53 タンパク質との相互作用を阻害し、抗腫瘍活性を示す、各種置換基を有する下記式 (1) で表されるイミダゾチアゾール誘導体を提供する (ここで、式 (1) 中の R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Ar₁ および Ar₂ は、それぞれ、明細書中の定義と同義である。)

明 細 書

発明の名称：

4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン環構造を有するイミダゾチアゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、Mdm2 (murine double minute 2) 阻害による抗腫瘍活性を有する4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン環構造を有するイミダゾチアゾール誘導体に関する。

背景技術

[0002] 細胞の癌化を抑制する重要な因子の1つとして、p53が知られている。p53は、細胞周期や細胞のアポトーシスに関与する遺伝子の発現を、様々なストレスに応答して誘導する転写因子である。p53は、この転写調節機能により細胞の癌化を抑制すると考えられており、実際、ヒトの癌の約半数にp53遺伝子の欠失または変異が観察されている。

[0003] 一方、p53が正常であるにもかかわらず癌化している細胞の癌化の要因の1つとして、E3ユビキチンリガーゼの1種であるMdm2 (murine double minute 2) の過剰発現が知られている。Mdm2は、p53によって発現が誘導される蛋白質である。Mdm2は、p53の転写活性ドメインに結合してp53の転写活性を低下させるとともに、p53を核外に排出し、さらには、p53に対するユビキチン化リガーゼとして作用してp53の分解を媒介することにより、p53を負に制御している。このため、Mdm2が過剰発現している細胞では、p53機能の不活化および分解が促進され、癌化が引き起こされと考えられている（非特許文献1）。

[0004]

このようなMdm2の機能に着目し、Mdm2によるp53の機能抑制を阻害する物質を抗腫瘍剤の候補とするアプローチが多数なされてきた。Md

m2によるp53の機能抑制を阻害する物質としては、例えば、種々のMdm2アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、特許文献1を参照のこと。）や低分子化合物等が報告されている（例えば、非特許文献1～14および特許文献2～17を参照のこと。）。最近では、Mdm2とp53の結晶構造解析の結果を利用して、Mdm2とp53との結合部位を標的としたMdm2阻害剤の探索がなされている（例えば、非特許文献1、2、4～14を参照のこと。）。Mdm2とp53との結合部位を標的としたMdm2阻害剤としては、例えば、ハロゲノベンゼンで2箇所置換されたイミダゾリン誘導体（例えば、非特許文献1、2および特許文献5～11、18を参照のこと。）、ハロゲノベンゼンをその構造中に2つ含むベンゾジアゼピン誘導体（例えば、非特許文献4～11および特許文献12～16を参照のこと。）またはハロゲノベンゼンをその構造中に2つ含むスピロオキシンドール誘導体（例えば、非特許文献12～14および特許文献19を参照のこと。）等が挙げられる。しかし、これらの化合物について実際に臨床で有効性が得られたという報告はまだない。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第1999/49065号パンフレット
特許文献2：国際公開第2000/15657号パンフレット
特許文献3：国際公開第2006/24837号パンフレット
特許文献4：国際公開第2004/80460号パンフレット
特許文献5：国際公開第2003/51359号パンフレット
特許文献6：国際公開第2003/51360号パンフレット
特許文献7：国際公開第2005/3097号パンフレット
特許文献8：国際公開第2005/2575号パンフレット
特許文献9：国際公開第2005/110996号パンフレット
特許文献10：国際公開第2005/123691号パンフレット
特許文献11：国際公開第2006/97261号パンフレット

特許文献12：国際公開第2003/41715号パンフレット

特許文献13：国際公開第2003/95625号パンフレット

特許文献14：米国特許出願公開第2004/197893号

特許文献15：米国特許出願公開第2004/220179号

特許文献16：国際公開第2004/96134号パンフレット

特許文献17：国際公開第2006/91646号パンフレット

特許文献18：国際公開第2007/63013号パンフレット

特許文献19：国際公開第2008/36168号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Science, 2004, 303, 844-848

非特許文献2：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103, 1888-1893

非特許文献3：Analytical Biochemistry, 2004, 331, 138-146

非特許文献4：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15, 765-770

非特許文献5：Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 48, 909-912

非特許文献6：Chemical Biology & Drug Design, 2006, 67, 201-205

非特許文献7：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15, 1857-1861

非特許文献8：Molecular Cancer Therapeutics, 2006, 5 (1), 160-169

非特許文献9：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 3115-3120

非特許文献10: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 3310-3314

非特許文献11: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 3463-3468

非特許文献12: Journal of the American Chemical Society, 2005, 127, 10130-10131

非特許文献13: Tetrahedron Letters, 2005, 46, 5949-5951

非特許文献14: Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 3432-3435

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、新規なMdm2阻害化合物を提供するものである。また、本発明は、当該Mdm2阻害化合物を含有する抗腫瘍剤を提供するものである。

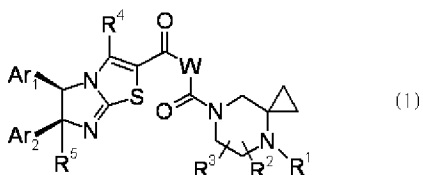
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式(1)で表される構造を有する化合物が、強いMdm2阻害活性、抗腫瘍活性および優れた代謝安定性を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、本発明は、

[1]一般式(1)

[0010] [化1]



[0011] [式(1)中、

Ar₁およびAr₂は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいフェニ

ル基または置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基を示し、

R^1 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、水素原子、または水酸基を示し、

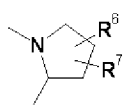
R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、または水素原子を示すか、あるいは、 R^2 と R^3 は、一緒になってオキソ基を形成してもよく、また、 R^2 および R^3 がそれぞれ結合する炭素原子とともにスピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよく、

R^4 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

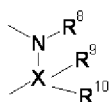
R^5 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

Wは、下記一般式(2a)または(2b)

[0012] [化2]



(2a)



(2b)

[0013] で表される基を示し、

一般式 (2 a) 中、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基または置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、または水素原子を示すか、あるいは、 R^6 と R^7 は、一緒になってオキシ基を形成してもよく、また、 R^6 および R^7 がそれぞれ結合する炭素原子とともに縮合型の 3 ～ 5 員の飽和炭化水素環を形成してもよく、

一般式 (2 b) 中、 R^8 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基または置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基を示し、 X は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を示し、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい 5 もしくは 6 員の芳香族複素環基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはシアノ基を示すか、あるいは、 R^9 および R^{10} は、 R^9 および R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子とともに、スピロ型若しくは縮合型の 3 ～ 5 員の飽和炭化水素環を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩。

[2] A_{r1} および A_{r2} が、それぞれ独立して、下記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基または下記 B 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい 5 もしくは 6 員の芳香族複素環基であり、

R^1 が、下記 C 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記 C 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有

していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、下記D群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアミノ基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記F群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアラルキル基、下記B群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、水素原子、または水酸基であり、

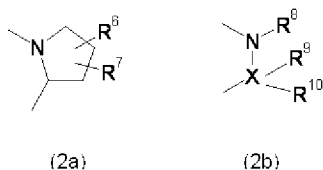
R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記F群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアラルキル基、下記B群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、または水素原子であるか、あるいは、 R^2 と R^3 が、一緒になってオキソ基を形成しているか、または、 R^2 および R^3 がそれぞれ結合する炭素原子とともにスピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成しており、

R^4 が、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、

R^5 が、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、

Wは、下記一般式（2 a）または（2 b）

[0014] [化3]



[0015] で表される基を示し、

一般式（2 a）中、 R^6 および R^7 が、それぞれ独立して、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基または下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、または水素原子であるか、あるいは、 R^6 と R^7 が、一緒になってオキソ基を形成しているか、または、 R^6 および R^7 がそれぞれ結合する炭素原子とともに縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成しており、

一般式（2 b）中、 R^8 が、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基または下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基を示し、Xは、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を示し、 R^9 および R^{10} が、それぞれ独立して、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記F群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアラルキル基、下記B群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、下記G群から選ばれる1もしくは複数

個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、下記D群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアミノ基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、下記H群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、下記H群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはシアノ基であるか、あるいは、 R^9 および R^{10} が、 R^9 および R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子とともに、スピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成している。]

で表される[1]に記載の化合物またはその塩。

[0016]

A群：ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、シアノ基

B群：ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

C群：ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、シアノ基

D群： $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル基

E群：ハロゲン原子、水酸基

F群：ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基

G群：ハロゲン原子

H群： $C_1 \sim C_6$ アルキル基

[3] R^1 が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、水素原子、また

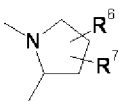
は水酸基である[1]または[2]に記載の化合物またはその塩。

[4] R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子である[1]～[3]のいずれか1に記載の化合物またはその塩。

[5] R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である[1]～[4]のいずれか1に記載の化合物またはその塩。

[6] Wが、下記一般式(2a)

[0017] [化4]

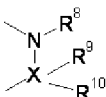


(2a)

[0018] であり、一般式(2a)中、 R^6 および R^7 が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子である[1]～[5]のいずれか1に記載の化合物またはその塩。

[7] Wが、下記一般式(2b)

[0019] [化5]

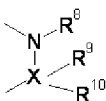


(2b)

[0020] であり、一般式(2b)中、 R^8 が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基である[1]～[5]のいずれか1に記載の化合物またはその塩。

[8] Wが、下記一般式 (2b)

[0021] [化6]



(2b)

[0022] であり、一般式 (2b) 中、 R^9 および R^{10} が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子であるか、あるいは、 R^9 および R^{10} が、それぞれ結合する炭素原子とともにスピロ型もしくは縮合型に結合するシクロプロパン環を形成している [1] ~ [5] および [7] のいずれか 1 に記載の化合物またはその塩。

[9] A_{r1} が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基である [1] ~ [8] のいずれか 1 に記載の化合物またはその塩。

[10] A_{r2} が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基、または、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、アミノ基および $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい 6 員の芳香族複素環基である [1] ~ [9] のいずれか 1 に記載の化合物またはその塩。

[11] R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である [1] ~ [10] のいずれか 1 に記載の化合物またはその塩。

[12] [1] ~ [11] のいずれか 1 に記載の化合物またはその塩を含む、 M_{dm2} 阻害剤。

[13] [1] ~ [11] のいずれか 1 に記載の化合物またはその塩を含む、 M_d

m 2 ユビキチンリガーゼ阻害剤。

[14] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩を含む、p 53 とM d m 2 の結合阻害剤。

[15] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩を含む、p 53 転写活性抑制の阻害剤。

[16] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩を含む、p 53 分解の阻害剤。

[17] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

[18] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

[19] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩、および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

[20] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩を投与することを特徴とする癌の治療方法。

[21] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩の、医薬製造のための使用。

[22] [1]～[11]のいずれか1に記載の化合物またはその塩の、抗腫瘍剤製造のための使用。

に関する。

発明の効果

[0023] 本発明によって、M d m 2 阻害活性を有する、上記式(1)で表される新規イミダゾチアゾール誘導体が提供される。このような新規化合物は、抗腫瘍剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0024] 本発明において、「M d m 2」とは、m u r i n e d o u b l e m i n u t e 2 遺伝子によってコードされる蛋白質のことをいう。「M d m 2」は、完全長のM d m 2 遺伝子によってコードされるM d m 2 蛋白質または

Mdm2 遺伝子変異体（欠損変異体、置換変異体または付加変異体を含む）によってコードされるMdm2 蛋白質等を含む。本発明において、「Mdm2」とは、種々の動物種由来のホモログ、例えば、ヒトMdm2 ホモログ（HDM2）も含む。

[0025] 本発明において、「p53」とは、p53 遺伝子によってコードされる蛋白質のことをいう。「p53」とは、完全長のp53 遺伝子によってコードされるp53 蛋白質または変異（欠損、置換、付加による変異を含む）を有するが正常に機能するp53 蛋白質のことを意味する。

[0026] 本発明において、「Mdm2 阻害剤」とは、Mdm2 およびp53 のいずれかに作用するか、p53 およびMdm2 の両方に作用して、Mdm2 によって抑制されているp53 の機能を回復させる因子をいう。p53 の機能とは、正常なp53 が本来有する機能であれば特に限定されず、例えば、細胞周期や細胞のアポトーシスに関与する遺伝子の発現を誘導して細胞の癌化を抑制することが挙げられる。Mdm2 阻害剤としては、例えば、Mdm2 がp53 に結合することを阻害する因子（以下、p53 とMdm2 の結合阻害剤と称する。）またはMdm2 によるp53 のユビキチン化を阻害する因子（以下、Mdm2 ユビキチンリガーゼ阻害剤と称する。）が挙げられる。

[0027] 本発明において、「p53 転写活性抑制の阻害剤」とは、Mdm2 によって抑制されているp53 の転写因子としての機能を回復させる因子をいう。

[0028] 本発明において、「p53 分解の阻害剤」とは、Mdm2 によるp53 のユビキチン化を阻害することにより、p53 のプロテアソームにおける分解を阻害する因子をいう。

[0029] 本発明において、用語「腫瘍」および「癌」は交換可能に使用される。また、本発明において、腫瘍、悪性腫瘍、癌、悪性新生物、癌腫、肉腫等を総称して、「腫瘍」または「癌」と表現する場合がある。

[0030] 本発明において、

「C₁～C₆アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基を意味する。「C₁～C₆アルキル基」としては、例えば、メチル基

、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基などが挙げられる。

[0031] 「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」とは、炭素数2～6の直鎖または分岐鎖のアルケニル基を意味する。「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」としては、例えば、ビニル基、アリル基、またはブテニル基などが挙げられる。

[0032] 「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」とは、炭素数2～6の直鎖または分岐鎖のアルキニル基を意味する。「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」としては、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、またはヘキシニル基などが挙げられる。

[0033] 「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」とは、炭素数1～6の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基を有するアルコキシ基を意味する。「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、またはシクロペンチルオキシ基などが挙げられる。

[0034] 「 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基」とは、炭素数1～6の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基を有するアルカノイル基を意味する。「 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、またはメチルプロピオニル基などが挙げられる。

[0035] 「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基（ $-CO-$ ）に、炭素数1～6の直鎖、分岐鎖または環状のアルコキシ基が結合した基を意味する。「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

[0036] 「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル基」とは、カルボニル基（ $-CO-$ ）に、炭素数1～6の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基を1もしくは複数個置換基として有するアミノ基が結合した基を意味する。「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル基」としては、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニ

ル基などが挙げられる。

[0037] 「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基 ($-SO_2-$) に、炭素数 1 ～ 6 の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基が結合した基を意味する。「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」としては、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基などが挙げられる。

[0038] 「 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基に、1 もしくは複数個の炭素数 1 ～ 6 の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基が結合した基を意味する。「 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル基」としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基などが挙げられる。

[0039] 「アラルキル基」とは芳香族置換アルキル基を意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。

[0040] 「 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基」とは、炭素数 1 ～ 3 の直鎖の二価の飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、メチレン基、ジメチレン基、トリメチレン基などが挙げられる。

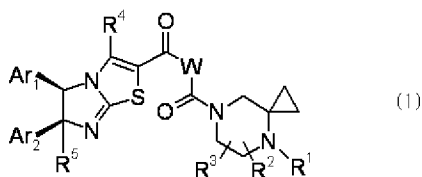
[0041] 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0042] 「オキソ基」とは、特に言及されない限り、「 $=O$ 」で表される基を意味する。

[0043] 「5 もしくは 6 員の芳香族複素環基」とは、環構造の構成原子として、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を 1 もしくは複数個含む 5 もしくは 6 員の環状芳香族複素環から導かれる基を意味する。これらの芳香族複素環基はいずれの位置で結合してもよい。5 もしくは 6 員の芳香族複素環基としては、例えば、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾールまたはトリアゾールなどから導かれる基が挙げられる。

[0044] 以下に、式 (1) 中の各置換基について説明する。

[0045] [化7]



[0046] R^1 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、水素原子、または水酸基を示す。

[0047] ここで、「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」における置換基は1つであっても複数個であってもよく、0～3個が好ましく、置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基またはシアノ基が好ましい。「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」としては、無置換またはハロゲン原子もしくは水酸基を置換基として有する $C_1 \sim C_6$ アルキル基がより好ましく、無置換またはフッ素原子もしくは水酸基を置換基として有する $C_1 \sim C_6$ アルキル基がさらに好ましい。

[0048] 「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、またはシアノ基が好ましい。

[0049] 「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、置

換基としては、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、またはシアノ基が好ましい。

[0050] 「置換基を有していてもよいアミノ基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～2個であり、置換基としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル基等が挙げられ、より具体的には、メチル基、エチル基、アセチル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が挙げられる。

[0051] 「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、置換基としては、ハロゲン原子または水酸基が好ましい。

[0052] 「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、置換基としては、ハロゲン原子または水酸基が挙げられ、無置換であることが好ましい。

[0053] 「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、置換基としては、ハロゲン原子または水酸基が挙げられ、無置換であることが好ましい。

[0054] 「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、置換基としては、ハロゲン原子または水酸基が挙げられ、無置換であることが好ましい。

[0055] 「置換基を有していてもよいフェニル基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、1～2個がよ

り好ましく、置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基または $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*tert*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、カルバモイル基、シアノ基、アミノ基、アセチル基、またはエチルカルボニル基がさらに好ましい。

[0056] 「置換基を有していてもよいアルキル基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、1～2個がより好ましく、置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基またはアミノ基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*tert*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、またはアミノ基がさらに好ましい。

[0057] 「置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基」の置換基は1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、1～2個がより好ましく、置換基としては、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基またはアミノ基が好ましい。フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*tert*-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、またはアミノ基がさらに好ましい。

[0058] R^1 としては、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、水素原子、または水酸基が好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としてはフッ素原子もしくは水酸基が好ましく、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基または水素原子であることがより好ましく、水素原子、メチル基、エチル基またはヒドロキシエチル基であることがさらに好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基であることがさらに好ましい。

[0059] R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、上記一般式(1)に示される構造中

のピペラジン環の炭素原子上に置換する置換基を意味し（いずれの位置であってもよい。）、それぞれ、同一の炭素原子上の置換基であっても、異なる炭素原子上の置換基であってもよい。

[0060] R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、または水素原子を示すか、あるいは、 R^2 と R^3 は、一緒になってオキソ基を形成してもよく、また、 R^2 および R^3 がそれぞれ結合する炭素原子とともにスピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい。

[0061] ここで、「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」、「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」、「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」、「置換基を有していてもよいアラルキル基」および「置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基」は、 R^1 におけるそれぞれの定義と同義である。「 R^2 および R^3 がそれぞれ結合する炭素原子とともにスピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい。」とは、 R^2 と R^3 が同一の炭素原子に結合している置換基である場合に、 R^2 および R^3 が結合してスピロ型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよく、 R^2 および R^3 が異なる炭素原子上に結合している場合に、 R^2 および R^3 が結合して縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよいことを意味する。「3～5員の飽和炭化水素環」とは、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環等が挙げられる。

[0062] R^2 および R^3 としては、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましく、もしくは、 R^2 と R^3 が一緒になってオキソ基を形成することが好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基に置換する置換基としてはフッ素原子および水酸基が好ましく、 R^2 および R^3 がそれぞれ

れ水素原子であるか、 R^2 および R^3 のいずれかが水素原子であり他方がメチル基またはエチル基であることがより好ましい。 R^2 および R^3 のいずれかが水素原子であり他方が5位または6位に置換するメチル基であることがさらに好ましい。

[0063] R^4 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。ここで、「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、上記 R^1 における定義と同義である。

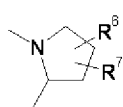
R^4 としては、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましく、無置換の $C_1 \sim C_3$ アルキル基がより好ましく、イソプロピル基がさらに好ましい。

[0064] R^5 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す。ここで、「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」は、上記 R^1 における定義と同義である。

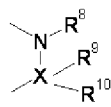
R^5 としては、無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましく、無置換の $C_1 \sim C_3$ アルキル基がより好ましく、メチル基またはエチル基がさらに好ましい。

[0065] Wは、下記一般式(2a)または(2b)

[0066] [化8]



(2a)



(2b)

[0067] で表される基を示し、

一般式(2a)中、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、または水素原子を示すか、あるいは、 R^6 と R^7 は、一緒になってオキソ基を形成してもよい。

[0068] 一般式(2b)中、 R^8 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基または置換基を有して

いてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基を示し、 X は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を示し、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはシアノ基を示すか、 R^9 および R^{10} は、 R^9 および R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子とともに、スピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい。

[0069] ここで、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} についての「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」、「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」、「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」、「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」、「置換基を有していてもよいアラルキル基」および「置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基」は、 R^1 におけるそれぞれの定義と同義である。

[0070] R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、式(2a)に示される構造中、ピロリジン環の炭素原子上に置換する置換基を示す。 R^6 および R^7 は、それぞれ、同一の炭素原子上の置換基であっても、異なる炭素原子上の置換基であってもよい。また、 R^6 および R^7 は、それぞれ結合する炭素原子とともに縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい。この場合、形成する飽和炭化水素環としては、シクロプロパン環が好ましい。

[0071] R^6 および R^7 としては、ともに、5位の位置の炭素原子上に置換する置換基であることが好ましい。 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、 R^6 と R^7 が一

緒になってオキシ基を形成していることが好ましく、それぞれ独立して水素原子、メチル基またはエチル基であることがより好ましい。

[0072] R^8 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であることが好ましく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としては、水酸基またはハロゲン原子が好ましく、 R^8 は、より好ましくは、無置換もしくは水酸基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ヒドロキシメチル基、またはヒドロキシエチル基であることがさらに好ましく、エチル基またはイソプロピル基であることがさらに好ましい。

[0073] X は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を示す。「 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基」とは、炭素数1～3の直鎖の二価の飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基などが挙げられるが、メチレン基またはエチレン基であることが好ましい。

[0074] R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、上記 X に置換する置換基を示すが、 R^9 および R^{10} は、それぞれ、同一の炭素原子上の置換基であっても、異なる炭素原子上の置換基であってもよい。

[0075] R^9 および R^{10} の「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」の置換基は、1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～3個が好ましく、置換基としては、ハロゲン原子が好ましい。

[0076] R^9 および R^{10} の「置換基を有していてもよいカルバモイル基」の置換基は、1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～2個が好ましく、置換基としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましい。

[0077] R^9 および R^{10} の「置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基」の置換基は、1つであっても複数個であってもよく、置換基の数としては0～2個が好ましく、置換基としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましい。

[0078] さらに、 R^9 および R^{10} は、 R^9 および R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子とともに、スピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい。「 R^9 および R^{10} が結合する炭素原子とともにスピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい。」は、上記 R^2 および R^3 が

とり得る同様の構造として定義した例と同義である。

[0079] R^9 および R^{10} は、好ましくは、それぞれ独立して、水素原子または置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、あるいは、 R^9 および R^{10} が結合する炭素原子とともに、スピロ型に結合する3～5員の飽和炭化水素環を形成することが好ましく、さらに、該飽和炭化水素環はシクロプロパン環であることがより好ましい。

[0080] A_{r1} および A_{r2} は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基を示す。ここで、「置換基を有していてもよいフェニル基」および「置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基」は上記 R^1 におけるそれぞれの定義と同義である。

[0081] A_{r1} は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基またはハロゲン原子を置換基として1～3個有するフェニル基であることが好ましい。置換基の位置はいつでもよいが、2位、3位または4位に1～2個の置換基を有することが好ましく、よりこの好ましくは、4-クロロフェニル基、4-ブromoフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-4-クロロフェニル基または2-フルオロ-4-クロロフェニル基である。

[0082] A_{r2} は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、またはシアノ基を置換基として1～3個有するフェニル基であるか、または、置換基を有していてもよいアミノ基を置換基として1～3個有する6員の芳香族複素環基であることが好ましい。6員の芳香族複素環基としては、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基が好ましく、ピリジル基が特に好ましい。置換基の位置はいつでもよいが、2位、3位、4位または6位に1～2個の置換基を有することが好ましい。4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基または6-クロロピリジン-3-イル基であることがより好ましい。 A_{r1} と A_{r2} の好ましい組み合わせとしては、 A_{r1} が3-フルオロ-4-クロロフェニル基であり、 A_{r2} が4-クロロフェニル基であるか、 A_{r1} が3-フルオロ-4-クロロ

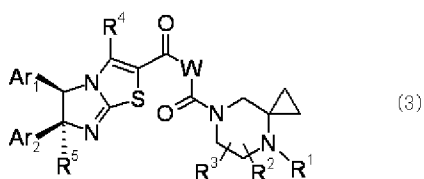
フェニル基であり、 Ar_2 が6-クロロピリジン-3-イル基である組み合わせが挙げられる。

[0083] Ar_1 と Ar_2 のイミダゾチアゾール骨格における絶対配置は、それぞれ、5R、6Sであることが好ましい。

[0084] 本発明の式(1)で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

[0085] 本発明の1つの実施形態において、式(3)

[0086] [化9]



[0087] (式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 $R^1 \sim R^5$ は、上記と同義である。)で表される絶対配置を有する化合物が好ましい。

[0088] さらに、一般式(1)の化合物は、実施例のいずれかおよび／または、後述の表に記載の化合物またはその塩が好ましい。

[0089] 本発明の一般式(1)で表される化合物が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、所望により医薬的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、例えば塩酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；ギ酸、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩；を挙げることができ、ハロゲン化水素酸塩及び有機酸塩が好ましい。

[0090] 本発明の一般式(1)で表される化合物が、カルボキシ基等の酸性基を有

する場合、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。医薬的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の有機アミン塩、等を挙げることができる。

[0091] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその塩は、遊離体もしくは溶媒和物として存在することもある。空気中の水分を吸収すること等により水和物として存在することもある。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等が好ましい。また、一般式(1)で表される本発明化合物中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよく、これら溶媒和物及びN-オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

[0092] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその塩は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はd体、l体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。

[0093] 本発明の一般式(1)で表される化合物は、構成する原子の一つまたは複数以非天然の比率の原子同位体を含むこともある。原子同位体としては、例えば、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125、(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などが挙げられる。これらの化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。一般式(1)で表される化合物のすべての同位体変

種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に含まれる。

[0094] また、本発明は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である一般式（１）で表される化合物に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化される化合物又は胃酸等により加水分解等を起こして一般式（１）で表される化合物に変化される「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」も本発明に包含する。

[0095] 上記プロドラッグとしては、一般式（１）で表される化合物にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキサレンー４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、化合物（１）に水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等を挙げることができる。また、一般式（１）で表される化合物にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル エステル化、ジメチルアミノメチル エステル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。

[0096] 本発明の化合物のプロドラッグは公知の方法によって一般式（１）で表される化合物から製造することができる。また、本発明の化合物のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁～１

98頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(1)で表される化合物に変化するものも含まれる。

[0097] 本発明の一般式(1)で表される化合物の具体例としては、例えば、下記の化合物表1～4に記載の化合物を挙げることができる。これらの化合物は、下記の製造法または実施例に記載の方法に従って合成することができる。表中の $R^1 \sim R^{10}$ 、 A_{r1} および A_{r2} は、上記一般式(1)で表される化合物におけるそれぞれの基を意味する。

[Wが一般式(2a)の化合物]

[0098]

[表1]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
1	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
2	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
3	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
4	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
5	H	-CH ₂ -		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
6	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
7	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
8	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
9	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
10	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
11	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
12	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
13	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
14	H	-CH ₂ -		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
15	H	-O-		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
16	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
17	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		

[0099]

[表2]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
18	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
19	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
20	COCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
21	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
22	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
23	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
24	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
25	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
26	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
27	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
28	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
29	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
30	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
31	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
32	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
33	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—O—			
34	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—O—			
35	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—O—			

[0100]

[表3]

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂	R ¹
36	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
37	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
38	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
39	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
40	H	-CH ₂ -		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
41	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
42	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
43	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
44	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
45	COCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
46	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
47	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
48	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
49	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
50	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
51	H	-CH ₂ -		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
52	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
53	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		

[0101]

[表4]

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂	R ¹
54	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
55	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
56	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
57	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
58	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
59	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
60	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
61	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
62	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
63	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
64	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
65	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
66	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
67	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
68	H	-CH ₂ -		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
69	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
70	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
71	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		

[0102]

[表5]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
72	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
73	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
74	H	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
75	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
76	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
77	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
78	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
79	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
80	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
81	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
82	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
83	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
84	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
85	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
86	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
87	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
88	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
89	H	(6R)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		

[0103]

[表6]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
90	H	(6S)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
91	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
92	H	(6R)-CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
93	H	(6S)-CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
94	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
95	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
96	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
97	H	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
98	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
99	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
100	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
101	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
102	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
103	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
104	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
105	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
106	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
107	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		

[0104]

[表7]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
108	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
109	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
110	H	(5R)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	(5R)-CH ₃	H		
111	H	(5S)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	(5R)-CH ₃	H		
112	H	(6R)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	(5R)-CH ₃	H		
113	H	(6S)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	(5R)-CH ₃	H		
114	H	(6S)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	(5S)-CH ₃	H		
115	H	(6R)-CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
116	H	(6S)-CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
117	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
118	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
119	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
120	H	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
121	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
122	CH ₃	(5R)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
123	CH ₃	(5S)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
124	CH ₃	(6R)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
125	CH ₃	(6S)-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		

[0105]

[表8]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
126	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
127	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
128	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
129	CH ₂ CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
130	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
131	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
132	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
133	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
134	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
135	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
136	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
137	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
138	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
139	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
140	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
141	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
142	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
143	H	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		

[0106]

[表9]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
144	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
145	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
146	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
147	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
148	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
149	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
150	COCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
151	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
152	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H		
153	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
154	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
155	H	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
156	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
157	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
158	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
159	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ F	H		
160	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
161	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		

[0107]

[表10]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
162	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
163	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
164	H	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
165	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
166	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
167	CH ₃	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
168	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
169	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H		
170	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	OH		
171	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	OH		
172	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—CH ₂ —			
173	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	(3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)			
174	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	(2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)			
175	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—CH ₂ —			
176	H	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—CH ₂ —			
177	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—CH ₂ —			
178	CH ₃	—CH ₂ —		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—CH ₂ —			
179	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—O—			

[0108]

[表11]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
180	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—O—			
181	COCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—O—			
182	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	—O—			
183	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
184	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
185	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
186	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
187	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
188	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
189	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
190	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
191	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
192	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
193	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
194	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
195	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
196	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
197	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		

[0109]

[表12]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
198	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
199	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
200	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
201	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
202	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
203	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
204	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
205	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
206	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
207	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
208	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
209	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
210	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
211	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
212	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
213	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
214	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
215	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		

[0110]

[表13]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
216	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
217	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
218	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
219	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
220	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
221	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
222	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
223	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
224	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
225	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
226	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
227	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
228	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
229	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
230	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
231	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		

[0111]

[表14]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
232	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
233	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
234	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
235	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
236	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
237	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
238	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
239	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
240	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H		
241	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		
242	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	H		

[0112] [Wが一般式 (2 b) の化合物]

[0113]

[表15]

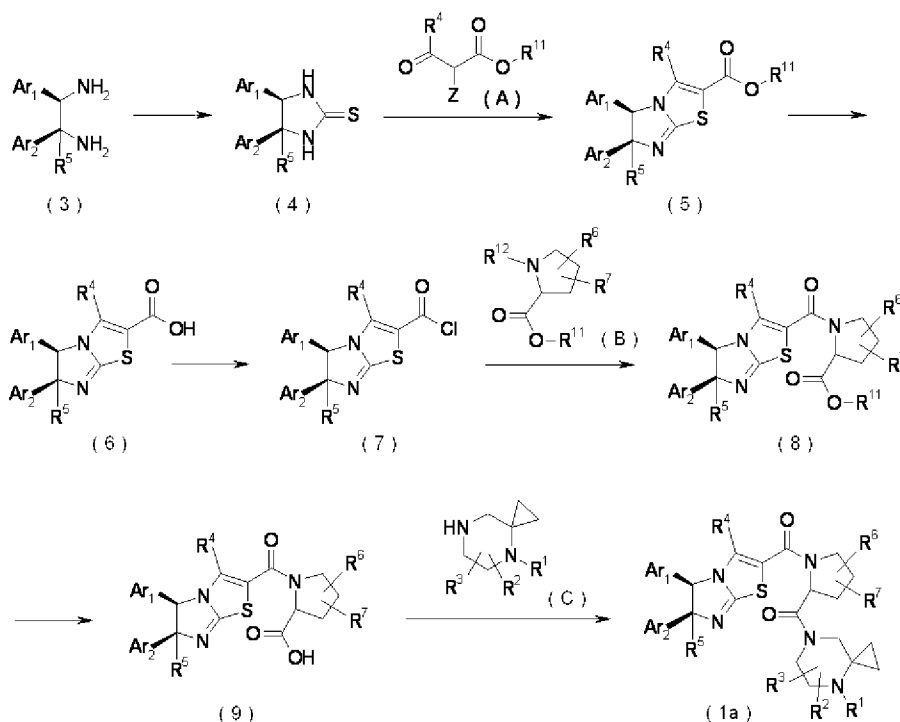
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Ar ₁	Ar ₂
243	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H		
244	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H		
245	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H		
246	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -			
247	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -			
248	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	H		
249	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	H		
250	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H		
251	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ -			
252	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H		
253	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H		
254	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -			
255	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H		
256	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H		
257	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	-CH ₂ -			

[0114] 次に、一般式（１）で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。なお、反応に際しては、必要に応じて置換基を適当な保護基で保護して行うことができ、保護基の種類は特に限定されない。

[0115] まず、一般式（１）において、Wが一般式（２ a）で表される化合物（１ a）の製造法について説明する。

[製造法１]

[0116] [化10]



[0117] [式中、Zは塩素原子または臭素原子等ハロゲン原子を意味する。R¹¹は、カルボキシ基の保護基を意味する。Ar₁、Ar₂、およびR¹~R⁷は前記と同義である。]

カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基等の置換、無置換のアルキル基もしくはアラルキル基が挙げられる。

[0118]

化合物(4)の合成

標記立体配置を有する光学活性ジアミン化合物(3)を、二硫化炭素と反応させることにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常-78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から100℃まで

の範囲である。

[0119]

化合物（５）の合成

化合物（４）を、化合物（Ａ）と反応させることにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から１００℃までの範囲である。

[0120]

化合物（６）の合成

R¹¹の脱離工程である。

[0121] R¹¹の種類によって脱保護の反応条件は異なるが、加水分解すればよく、R¹¹が、メチル基、エチル基、ベンジル基等の場合、化合物（５）を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、または、カリウム *tert*-ブトキシド等の塩基、あるいは塩酸、p-トルエンスルホン酸等と処理することにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から１００℃までの範囲である。

[0122] R¹¹が *tert*-ブチル基等の場合、化合物（５）を、トリフルオロ酢酸または塩酸等と処理することが望ましい。ここで反応に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは－２０℃から室温付近までの範囲である。

[0123]

化合物（７）の合成

化合物（６）と塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の酸ハロゲン化試薬と反応させることにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。または、無溶媒で反応することができる。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは０℃から１００℃までの範囲である。

[0124]

化合物（８）の合成

化合物（７）と化合物（Ｂ）を塩基存在下、反応させることにより得ることができる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、４－ジメチルアミノピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、２，６－ルチジン、ジアザビスクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エンのような有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を挙げることができる。ここで、反応に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは－１０℃から室温付近までの範囲である。

[0125]

化合物（９）の合成

上記、化合物（６）の製造法に用いた反応条件により、脱保護を行うことにより得ることができる。

[0126]

化合物（１ａ）の合成

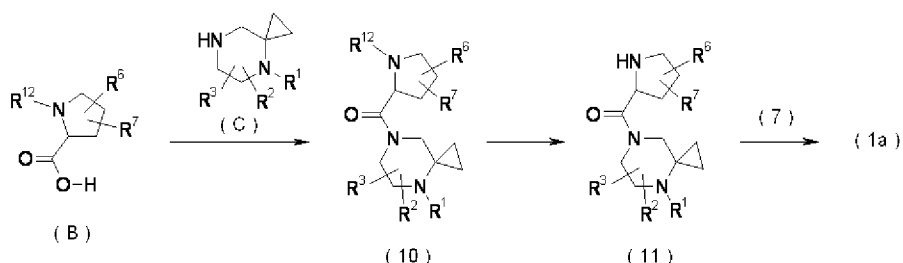
化合物（９）と化合物（Ｃ）を、縮合剤存在下反応させることにより得ることができる。用いる縮合剤としては、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボ

ジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等を挙げることができ、溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは０℃から５０℃までの範囲である。また、必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンまたは４－ジメチルアミノピリジン等の塩基を添加することができる。さらに、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド等を反応促進剤として添加することも可能である。

[0127] 本発明化合物（１ａ）は、以下の方法でも製造することができる。

[製造法２]

[0128] [化11]



[0129] [式中、 R^{12} は、アミノ基の保護基を意味する。 $R^1 \sim R^3$ 、 R^6 および R^7 は前記と同義である。]

アミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジル基等が挙げられる。

[0130]

化合物（１０）の合成

上記製造法１で記載した化合物（１ａ）（化合物（９）と化合物（Ｃ）のアミド化）の製造法に用いた反応条件により、化合物（Ｂ）と化合物（Ｃ）から得ることができる。

[0131]

化合物（１１）の合成

R¹²の種類によって脱保護の反応条件は異なる。R¹²がベンジルオキシカルボニル基またはベンジル基等の場合、パラジウム炭素等の還元触媒を加え、水素雰囲気下、あるいはギ酸アンモニウム等の水素源共存下で反応させることにより、脱保護することができる。ここで反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、水等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から室温付近の温度である。

[0132] また、R¹²がtert-ブチルオキシカルボニル基等の場合、トリフルオロ酢酸または塩酸等で処理することにより脱保護することができる。ここで用いられる反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から室温付近の温度である。

[0133]

化合物（1a）の合成

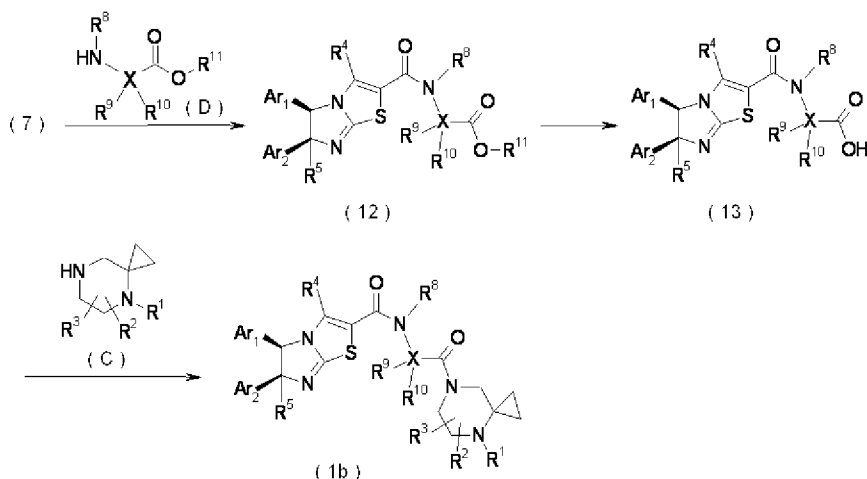
上記製造法1で記載した化合物（8）（化合物（7）と化合物（B）のアミド化）の製造法に用いた反応条件により、化合物（11）と化合物（7）から得ることができる。

[0134] 次に、一般式（1）において、Wが一般式（2b）で表される化合物（1b）の製造法について説明する。

[製造法3]

[0135]

[化12]



[0136] [式中、 R^{11} は、カルボキシ基の保護基を意味する。 Ar_1 、 Ar_2 、 $R^1 \sim R^5$ 、 $R^8 \sim R^{10}$ 、およびXは前記と同義である。]

カルボキシ基の保護基としては、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基等が挙げられる。

[0137]

化合物(12)の合成

上記製造法1で記載した化合物(8)(化合物(7)と化合物(B)のアミド化)の製造法に用いた反応条件により、化合物(7)と化合物(D)から得ることができる。

[0138]

化合物(13)の合成

上記製造法1で記載した化合物(6)の製造法に用いた反応条件により、化合物(12)の脱保護により得ることができる。

[0139]

化合物(1b)の合成

上記製造法1で記載した化合物(1a)(化合物(9)と化合物(C)のアミド化)の製造法に用いた反応条件、または、化合物(8)(化合物(7)と化合物(B)のアミド化)の製造法に用いた反応条件により、化合物(

13) と化合物 (C) から得ることができる。

[0140]

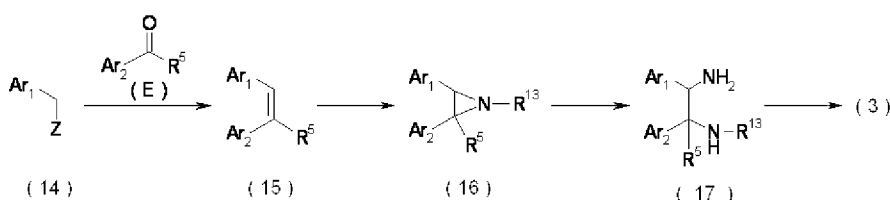
本発明化合物 (1) の R^1 が、通常保護基として用いられている、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはトリフルオロアセチル基等の場合、上記製造法 2 で記載した化合物 (11) の製造法 (化合物 (10) における R^{12} の脱保護) に用いた反応条件、または、メタノールまたはエタノールと水の混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム等の塩基で処理することにより、 R^1 が水素原子である化合物 (1) を得ることができる。さらに、 R^1 が水素原子の場合、通常の有機化学的方法を用いて、定義されている置換基に変換することができる。例えば、アルデヒド誘導体共存下、水素化シアノホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で処理することにより、 R^1 をアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基等に変換できる。また、トリエチルアミン等の塩基存在下、酸クロリド誘導体と反応させることにより、 R^1 をアルカノイル基またはアルキルスルホニル基に変換することができる。

[0141]

製造原料である化合物 (3) は、文献 (Synlett, 1998, 623 または US 2005/26916) 記載の方法に従って合成できる。また、以下の方法でも合成できる。

[製造法 4]

[0142] [化13]



[0143] [式中、Zは塩素原子または臭素原子等ハロゲン原子を意味する。 R^{13} は、トリクロロエチルオキシスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等を意味

する。Ar₁、Ar₂、およびR⁵は前記と同義である。]

化合物（１５）の合成

化合物（１４）とトリフェニルホスフィンまたは亜リン酸トリエチル等の、有機リン化合物との反応から得られるホスホニウム塩またはホスホン酸エステルを、アルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等の塩基で処理した後、化合物（E）と反応させることにより得ることができる。この反応に用いられる溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、－７８℃から室温までの範囲である。

[0144]

化合物（１６）の合成

化合物（１６）は、種々の文献（例えば、Tetrahedron Lett., 2005, 46, 4031、J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 136672、J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7707、Synlett, 2004, 525、または特開2000—72743）で報告されている合成法に準じて合成できる。

[0145] 化合物（１５）と、アルコキシスルホンアミド誘導体またはアリアルスルホンアミド誘導体を、ロジウム触媒存在下、酢酸ヨードソベンゼン等の酸化剤、および酸化マグネシウム等の塩基を添加し、反応させることにより得ることができる。この反応に用いられる溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、－２０℃から８０℃までの範囲である。

[0146]

化合物（１７）の合成

化合物（１６）を、アンモニア水と処理することにより得ることができる。この反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温から８０℃までの範囲である。

[0147]

化合物（３）の合成

化合物（１７）を、塩酸、硫酸、またはトリフルオロ酢酸等で処理することにより得ることができる。この反応に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温から８０℃までの範囲である。

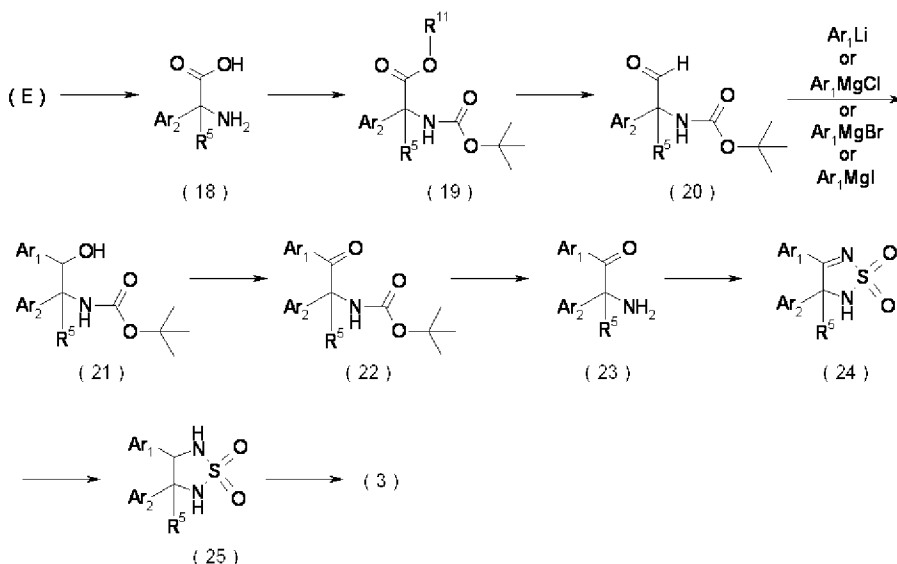
[0148]

上記製造法により得た、ラセミ体化合物（３）は、文献（US 2005/26916, 特開2005—75754, またはTetrahedron Asymmetry, 1995, 6, 3）記載の方法に準じて、光学分割することができる。例えば、ラセミ体化合物（３）を、メタノールまたはエタノールと水の混合溶媒中、光学分割剤としてL-（+）-酒石酸等と処理することにより、酒石酸塩を結晶として得ることができる。この酒石酸塩を、水酸化ナトリウム等の塩基で処理することにより、表記立体配置を有する光学活性ジアミン（３）が得られる。

〔製造法５〕

[0149]

[化14]



[0150] [式中、 R^{11} は、カルボキシル基の保護基を意味する。 Ar_1 、 Ar_2 、および R^5 は前記と同義である。]

化合物(18)の合成

化合物(E)を、シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウム、塩化アンモニウムおよびアンモニア水との反応(Strecker反応)により得られるアミノニトリル体を、塩酸あるいは硫酸等の鉱酸、またはp-トルエンスルホン酸あるいはメタンスルホン酸等の有機酸と処理することにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等、または、これらの混合溶媒が挙げられる、特に限定されない。反応温度は、通常 -20°C から 100°C もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、室温付近から 100°C までの範囲である。

[0151]

化合物(19)の合成

化合物(18)の、カルボキシル基およびアミノ基の保護は、それぞれ常法により行えばよい。ここで、保護基導入の順序は特に限定されない。以下、各反応について述べる。エステル化は、メタノールまたはエタノール等の

R¹¹に対応する低級アルコール中、塩化水素、硫酸、または塩化チオニル等のハロゲン化試薬で処理することにより行うことができる。反応温度は、通常−78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、0℃から100℃までの範囲である。また、アミノ基のtert-ブトキシカルボニル化は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、または4-ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させることにより行うことができる。ここで、反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常−78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは0℃から100℃までの範囲である。

[0152]

化合物（20）の合成

化合物（19）のエステル基の還元は、水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ホウ素リチウム等の禁水性試薬を用いた反応では、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性溶媒中、室温以下の温度（好ましくは−40℃から0℃）において反応させることにより行い、アルコール体を得ることができる。また、水素化ホウ素ナトリウム等を用いて行う場合は、メタノール、エタノール、水等のプロトン性溶媒、または、これらと上記非プロトン性溶媒との混合溶媒を用いて、室温以下の温度（好ましくは−20℃から室温付近）において反応させることにより行うことができる。このようにして得られたアルコール体は、クロム酸〔クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）等〕、ジメチルスルホキシドと塩化オキサリル（Swern酸化）、ジメチルスルホキシドと無水酢酸、ジメチルスルホキシドと三酸化硫黄ピリジン錯体、1, 1, 1-トリアセトキシー-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソルー3（1H）-オン（Desse-Martin試薬）、または2, 2, 6, 6

ーテトラメチルー１ーピペリジニルオキシ（TEMPO）と次亜塩素酸等の酸化剤と反応させることにより、化合物（２０）を導くことができる。ここで、反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、水、トルエン等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは－７８℃から室温付近までの範囲である。

[0153]

化合物（２１）の合成

化合物（２０）を、アリーリチウム化合物（ Ar_1Li ）またはグリニャール試薬（ Ar_1MgCl 、 Ar_1MgBr または Ar_1MgI ）と反応させることにより得ることができる。対応するアリーリチウム化合物またはグリニャール試薬は、市販品であるか、または常法に従い、合成することができる。対応するアリールハロゲン化物と金属マグネシウムからグリニャール試薬を合成することができ、対応するアリールハロゲン化物と市販されているアルキルリチウム試薬等から、ハロゲン－メタル交換により、有機リチウム試薬を合成することができる。

[0154] ここで、反応に用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは－７８℃から室温付近までの範囲である。

[0155]

化合物（２２）の合成

上記化合物（２０）の製造法に記載した、酸化反応の反応条件を適宜選択して用いることにより得ることができる。

[0156]

化合物（２３）の合成

化合物（２２）を、トリフルオロ酢酸または塩酸等で処理することにより脱保護することができる。ここで、反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１００℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは、０℃から室温付近の温度である。

[0157]

化合物（２４）の合成

化合物（２３）を、スルファミドと１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン等の塩基存在下、加熱することにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、アセトニトリル、トルエン等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－７８℃から１８０℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは７０℃から１５０℃までの範囲である。

[0158]

化合物（２５）の合成

化合物（２４）を、上記化合物（２０）の製造法に記載した、還元反応の反応条件を適宜選択して用いることにより得ることができる。

[0159]

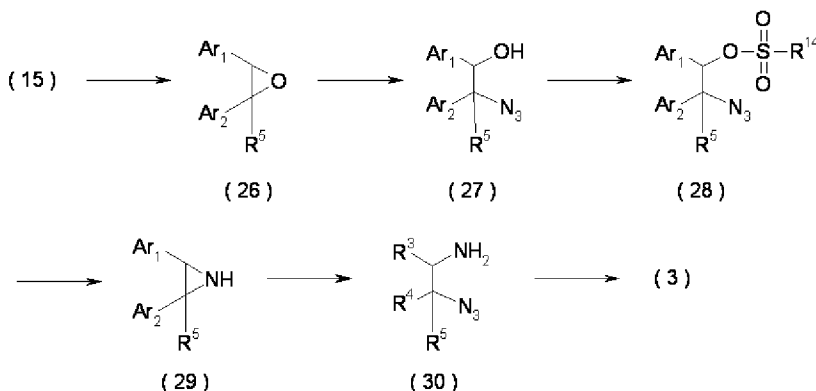
化合物（３）の合成

化合物（２５）を、文献（Synlett, 1998, 623-624, US2005/0026916）に記載されている方法に準じて反応させることにより合成することができる。また別法として、化合物（２５）を、ピリジンまたはエチレンジアミン等の塩基存在下、加水分解することにより得ることができる。ここで、反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコール等

、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、水と任意の比率で混合可能な有機溶媒が好ましい。反応温度は、通常0℃から180℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは60℃から120℃の範囲である。

[製造法6]

[0160] [化15]



[0161] 化合物(26)の合成

化合物(15)を、*m*-クロロ過安息香酸、*tert*-ブチルヒドロペルオキシド等の有機化酸化物、過酸化水素水、オキシソンの過酸化物（これら過酸化物と触媒量のバナジウム、モリブデン、タングステン等の金属を用いてもよい）で処理することにより合成できる。この反応に用いる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、トルエン、アセトン、アセトニトリル等、または、これらの混合溶媒が挙げられるが、特に限定されない。反応温度は、通常−78℃から100℃もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは−20℃から60℃までの範囲である。

[0162]

化合物(27)の合成

化合物(26)を、塩化アンモニウム等の弱酸性無機物存在下、アジ化ナトリウムまたはアジ化リチウム等と反応させることにより合成することができる。この反応に用いる溶媒はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、水と任意の比率

で混合可能な溶媒が好ましい。反応温度は通常 -20°C から 150°C 、もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは室温から 120°C 、もしくは沸点までの範囲である。

[0163]

化合物（28）の合成

化合物（27）を、トリエチルアミン等の3級アミンまたはピリジン等の塩基性存在下、塩化メタンスルホニル、塩化p-ートルエンスルホニル、無水p-ートルエンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホニル化剤と処理することにより得ることができる。この反応に用いる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル等、または、これらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常 -78°C から 100°C 、もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは -20°C から 80°C の範囲である。

[0164]

化合物（29）の合成

化合物（28）に対して、アジド基のアミノ基へ変換可能な還元剤、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等で処理することにより、還元と同時にアジリジン環が形成され、化合物（29）を一工程で得ることができる。この反応に用いる溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されないが、乾燥したものが好ましい。反応温度は、通常 -78°C から 100°C 、もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは -78°C から 80°C までの範囲である。

[0165]

化合物（30）の合成

化合物（29）に対して、上記化合物（27）の製造法に記載した反応条

件を用いることにより得ることができる。

[0166]

化合物（３）の合成

化合物（３０）に対して、上記化合物（２９）の製造法に記載した反応条件を用いることにより得ることができる。また別法として、パラジウム－炭素、白金－炭素等の触媒を用いた水素添加反応でも得ることができる。この反応に用いる溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等、またはこれらの混合溶媒が挙げられ、特に限定されない。反応温度は、通常－２０℃から１００℃、もしくは溶媒の沸点までの範囲であるが、好ましくは室温から５０℃までの範囲である。

[0167] 製造原料である化合物（Ａ）は、市販品であるか、または文献（*Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 6, 2199）記載の方法に従って合成できる。

[0168] 製造原料である化合物（Ｂ）、（Ｃ）および（Ｄ）は、市販品であるか、または参考例記載の方法に従って合成できる。

[0169] 製造原料である化合物（Ｅ）は、市販品であるか、または種々文献（例えば、*J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4781）記載の方法に従って合成できる。

[0170] 本発明の１つの実施形態において、本発明の化合物またはその塩は、p53とMdm2との結合を阻害し、Mdm2によるp53のユビキチン化を阻害するので、p53とMdm2の結合阻害剤および／またはMdm2ユビキチンリガーゼ阻害剤として使用することができる。

[0171] p53とMdm2の結合状態は、蛋白質間の結合状態を調べるために当業者に通常用いられる方法（例えば、免疫学的手法または表面プラズモン共鳴技術等）を用いて検出することができる。免疫学的手法を用いてMdm2とp53の結合状態を調べる方法としては、例えば、免疫沈降法またはELISA（*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*）が挙げられる。このような免疫学的手法に用いる抗体は、Mdm

2 および／または p 5 3 を直接検出することができる抗 M d m 2 抗体および／または抗 p 5 3 抗体であってもよいし、M d m 2 および／または p 5 3 をタグ（例えば、G S T タグまたはヒスチジンタグ）等で標識する場合は、標識に適した抗体（例えば抗 G S T 抗体または抗ヒスチジン抗体）を用いればよい。免疫学的手法を用いて p 5 3 と M d m 2 の結合状態を調べる方法は、例えば、国際公開第 2 0 0 3 / 5 1 3 5 9 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 3 / 5 1 3 6 0 号パンフレット、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 2 5 9 8 6 7 号明細書または米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 2 5 9 8 8 4 号明細書または国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 0 9 9 6 号パンフレットに記載されている。表面プラズモン共鳴技術を用いて p 5 3 と M d m 2 の結合状態を調べる方法については、例えば、S c i e n c e、第 3 0 3 巻、8 4 4 - 8 4 8 頁、2 0 0 4 年に記載されている。

[0172] p 5 3 に対する M d m 2 のユビキチンリガーゼ活性は、当業者に通常用いられるユビキチンリガーゼアッセイを用いて調べることができる。ユビキチンリガーゼ活性は、例えば、ユビキチン活性化酵素（E 1）、ユビキチン結合酵素（E 2）およびユビキチンリガーゼ（E 3）（M d m 2）による p 5 3 のユビキチン化を、試験化合物の存在下と非存在下とで比較することによって検出することができる（例えば、国際公開第 2 0 0 1 / 7 5 1 4 5 号パンフレットまたは国際公開第 2 0 0 3 / 7 6 6 0 8 号パンフレット）。

[0173] 別の実施形態において、本発明の化合物またはその塩は、p 5 3 転写活性化ドメインへの M d m 2 の結合を阻害することにより、M d m 2 によって抑制されていた p 5 3 の転写因子としての機能を回復させるので、p 5 3 転写活性抑制の阻害剤として使用することができる。p 5 3 転写活性抑制の阻害剤は、例えば、試験化合物の存在下または非存在下において、p 5 3 によって転写が制御される蛋白質（例えば、p 2 1^{W a f 1 / C i p 1}）の m R N A 量または蛋白質量を当業者に通常用いられる m R N A 測定法（例えば、ノーザンブロット法）または蛋白質測定法（例えば、ウェスタンブロット法）を用いて測定し、試験化合物の存在下における該 m R N A 量または蛋白質量が試験化

化合物の非存在下における場合と比較して増加している場合に、該試験化合物を p 5 3 転写活性抑制の阻害剤として選択することにより得ることができる。また、p 5 3 転写活性抑制の阻害剤は、p 5 3 応答配列を含むレポーター遺伝子のレポーター活性を指標としたレポーターアッセイにより同定することもできる。

[0174] 別の実施形態において、本発明の化合物またはその塩は、M d m 2 による p 5 3 のユビキチン化を阻害し、p 5 3 のプロテアソームにおける分解を防ぐので、p 5 3 分解の阻害剤として使用することができる。p 5 3 分解の阻害剤は、例えば、試験化合物の存在下または非存在下において、p 5 3 の m R N A 量または蛋白質量を当業者に通常用いられる m R N A 測定法（例えば、ノーザンブロット法）または蛋白質測定法（例えば、ウェスタンブロット法）を用いて測定し、試験化合物の存在下における該 m R N A 量または蛋白質量が試験化合物の非存在下における場合と比較して増加している場合に、該試験化合物を p 5 3 分解の阻害剤として選択することにより得ることができる。

[0175] 別の実施形態において、本発明の化合物またはその塩は、M d m 2 と p 5 3 の結合阻害および／または M d m 2 による p 5 3 ユビキチン化の阻害により、p 5 3 の癌抑制遺伝子としての機能を正常化させるので、抗腫瘍剤として使用することができる。

[0176] 細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。細胞の増殖阻害活性は、例えば、下記の試験例 2 に記載されるように、試験化合物の存在下または非存在下における細胞（例えば、腫瘍細胞）の増殖の程度を比較することによって実施することができる。増殖の程度は、例えば、生細胞を測定する試験系を用いて調べることができる。生細胞の測定方法としては、例えば、 $[^3\text{H}]$ ーチミジンの取り込み試験、B r d U 法または M T T アッセイ等が挙げられる。

[0177] 本発明の化合物またはその塩は、腫瘍または癌、例えば、肺癌、消化器癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、肝癌、頭頸部癌、血液癌、腎癌または睾丸腫瘍等

の治療に使用することができる。

[0178] 本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容し得る担体を含み、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは、経口投与または経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。薬学的に許容し得る担体とは、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を、ある器官または臓器から他の器官または臓器に輸送することに関与する、薬学的に許容される材料（例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒等）を意味する。

[0179] 製剤の調製方法としては投与法に応じ適当な製剤（例えば、経口剤または注射剤）を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。経口剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤または油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。経口投与の場合では遊離体のままでも、塩の型のいずれでもよい。水性製剤は薬学的に許容される酸と酸付加物を形成させるか、ナトリウム等のアルカリ金属塩とすることで調製できる。注射剤の場合は製剤中に安定剤、防腐剤または溶解補助剤等を使用することもできる。これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、一回投与量を一の容器に収納してもよく、また複数回投与量を一の容器に収納してもよい。

[0180] 固形製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤またはトローチ剤が挙げられる。これらの固形製剤は、本発明の化合物とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、充填剤類、増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類または滑沢剤類が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0181] 液体製剤としては、例えば、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤または懸濁剤が挙げられる。これらの液体製剤は、本発明の化合物とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、懸濁化

剤または乳化剤が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0182] 本発明の化合物またはその塩は、哺乳類、特にヒトの癌治療に用いることができる。投与量および投与間隔は、疾患の場所、患者の身長、体重、性別または病歴によって、医師の判断により適宜選択され得る。本発明の化合物をヒトに投与する場合、投与量の範囲は、1日当たり、約0.01mg/kg体重～約500mg/kg体重、好ましくは、約0.1mg/kg体重～約100mg/kg体重である。ヒトに投与する場合、好ましくは、1日あたり1回、あるいは2から4回に分けて投与され、適当な間隔で繰り返すのが好ましい。また、1日量は、医師の判断により必要によっては上記の量を超えてもよい。

[0183] 本発明の化合物またはその塩は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、BRM（生物学的応答性制御物質）、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0184] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタードN-オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

[0185] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビン若しくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げ

られる。

- [0186] 抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクリルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、THP-アドリアマイシン、4'-エピドキソルビシンもしくはエピルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシンA₃ またはアクチノマイシンD 等が挙げられる。
- [0187] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ビンクリスチン若しくはビンブラスチン等のビンカルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエポドフィロトキシン類が挙げられる。
- [0188] BRMとしては、例えば、腫瘍壊死因子またはインドメタシン等が挙げられる。
- [0189] ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プラステロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。
- [0190] ビタミンとしては、例えば、ビタミンCまたはビタミンA等が挙げられる。
- [0191] 抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、メシル酸イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ等が挙げられる。
- [0192] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、L-アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクスまたはクレスチン等が挙げられ

る。

[0193] 本発明には、本発明化合物またはその塩を投与することを特徴とする癌の予防方法及び／または治療方法も含まれる。

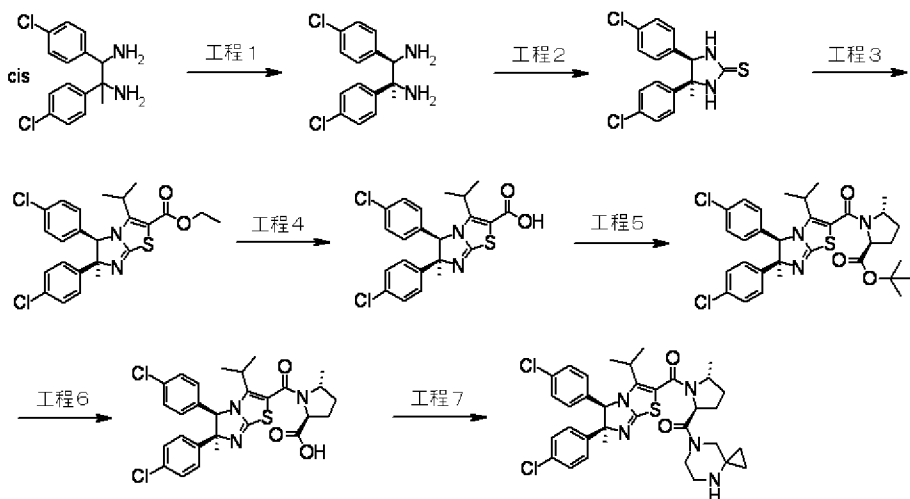
[0194] さらに、本発明には、前記医薬を製造するための本発明の化合物またはその塩の使用も含まれる。

[0195] 以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

実施例

[0196] 実施例 1

[0197] [化16]



[0198] 工程 1 : (1 R, 2 S) - 1, 2-ビス (4-クロロフェニル) プロパン-1, 2-ジアミン

(1 R*, 2 S*) - 1, 2-ビス (4-クロロフェニル) プロパン-1, 2-ジアミン (10.0 g, 33.9 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液に、L-酒石酸 (5.05 g, 33.9 mmol) を加え、加熱還流した。反応液を濃縮した後、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶を行い、析出した固体をろ取した。得られた固体に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、液性をアルカリ性とした後、ジエチルエーテルで抽出

した。有機層を炭酸カリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（1 R, 2 S）-1, 2-ビス（4-クロロフェニル）プロパン-1, 2-ジアミン（3.05 g, 31%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ : 1.49（3 H, s）, 4.08（1 H, s）, 6.98（2 H, d, $J=8.5$ Hz）, 7.17（2 H, d, $J=8.3$ Hz）, 7.25–7.28（4 H, m）.

工程2 : （4 S, 5 R）-4, 5-ビス（4-クロロフェニル）-4-メチルイミダゾリジン-2-チオン

上記工程1で得た化合物（2.00 g, 6.77 mmol）のエタノール（20 ml）溶液に、二硫化炭素（2.04 ml, 33.9 mmol）を加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残さにイソプロパノールとジイソプロピルエーテルを加え、生じた固体をろ取して、標記化合物（1.91 g, 84%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 1.71（3 H, s）, 4.94（1 H, s）, 6.89（2 H, dt, $J=8.9, 2.1$ Hz）, 6.97（2 H, dt, $J=8.9, 2.1$ Hz）, 7.17–7.12（4 H, m）, 8.74（1 H, s）, 8.92（1 H, s）.

工程3 : エチル（5 R, 6 S）-5, 6-ビス（4-クロロフェニル）-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-カルボキシレート

上記工程2で得た化合物（1.91 g, 5.66 mmol）のエタノール（20 ml）溶液に、エチル 2-クロロ-4-メチル-3-オキソペンタノアート（1.42 g, 7.36 mmol）を加え、18時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残さにイソプロパノールとジイソプロピルエーテルを加え、生じた固体をろ取して、標記化合物（2.11 g, 78%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 3.28–3.47 (1H, m), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.57 (1H, s), 6.45–7.18 (8H, m).

工程4: (5R, 6S)–5, 6–ビス(4–クロロフェニル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ[2, 1–b][1, 3]チアゾール–2–カルボン酸

上記工程3で得た化合物(2.11g, 4.44mmol)のエタノール(20ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml, 20mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応液に1規定塩酸水(22ml)を加え、水で希釈し、攪拌後、析出した不溶物をろ取して、標記化合物(1.54g, 78%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.83 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.78 (3H, s), 2.99–3.67 (1H, m), 5.79 (1H, s), 6.44–7.43 (8H, m).

MS (ESI) m/z : 447 [(M+H)⁺].

工程5: tert–ブチル(5R)–1–{[(5R, 6S)–5, 6–ビス(4–クロロフェニル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ[2, 1–b][1, 3]チアゾール–2–イル]カルボニル}–5–メチル–L–プロリナート

上記工程4で得た化合物(7.46g, 17.0mmol)のトルエン(150ml)懸濁液に、塩化チオニル(10ml)を加え、70℃で1.5時間加熱攪拌した。冷却後、反応混合液を減圧濃縮し、得られた残さをテトラヒドロフラン(30ml)に溶解した後、氷冷下、参考例1の工程2で得

た化合物 (4.3 g, 20.0 mmol) およびトリエチルアミン (7.1 ml, 51.0 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に滴下した。室温にて16時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルにて希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1 (v/v)]にて精製して標記化合物 (9.08 g, 87%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00–1.03 (6H, m), 1.20 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.62 (3H, s), 1.66–1.68 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.96–2.00 (1H, m), 2.23–2.29 (2H, m), 2.62–2.68 (1H, m), 4.47–4.59 (2H, m), 4.95 (1H, s), 6.69 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

工程6: (5R)-1-[[(5R, 6S)-5,6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] [1,3] チアゾール-2-イル]カルボニル]-5-メチル-L-プロリン

上記工程5で得た化合物 (9.0 g, 15.0 mmol) のクロロホルム (100 ml) 溶液に、アニソール (1.63 ml, 15.0 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (40 ml) を加え、室温にて1時間攪拌後、40℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を減圧留去後、トルエン共沸し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム：メタノール=9：1 (v/v)]にて精製し、標記化合物 (5.76 g, 69%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.92 (3H, d, J

=7.3 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.63–1.67 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.96–2.01 (1H, m), 2.04–2.10 (1H, m), 2.34–2.40 (1H, m), 2.67–2.75 (1H, m), 4.26–4.35 (1H, m), 4.52–4.59 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.84–6.92 (2H, m), 7.17 (4H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.5 Hz).

MS (ESI) m/z : 558 [(M+H)⁺].

工程7 : 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-1-プロピル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

上記工程6で得た化合物(600mg, 1.07mmol)のジメチルホルムアミド(8ml)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(15mg, 0.11mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(250mg, 1.28mmol)を加えた後、4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン塩酸塩(238mg, 1.28mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(466μl, 2.68mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム：メタノール=20：1(v/v)]にて精製し、標記化合物(290mg, 42%)を無色固体として得た。

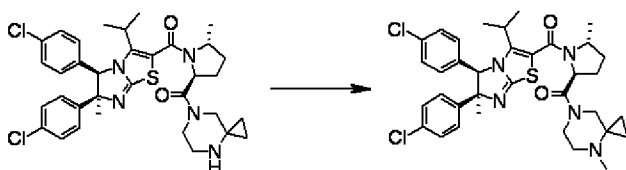
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.56–0.60 (2H, m), 0.68–0.72 (2H, m), 0.94 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.03 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.23 (3H, d, J=5.9 Hz), 1.79 (3H, s), 1.81–1.88 (2H, m)

, 2. 24–2. 30 (1H, m), 2. 33–2. 38 (1H, m), 2. 70–2. 76 (1H, m), 2. 90–3. 04 (2H, m), 3. 28–3. 33 (1H, m), 3. 42–3. 57 (3H, m), 4. 52–4. 57 (1H, m), 4. 93 (1H, s), 4. 99–5. 02 (1H, m), 6. 69 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 01 (4H, d, J=8. 5 Hz), 7. 12 (2H, d, J=8. 5 Hz).

MS (ESI) m/z : 652 [(M+H)⁺].

実施例 2

[0199] [化17]



[0200] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例 1 の工程 7 で得た化合物 (200 mg, 0. 31 mmol) のジオキサン (4 ml) 溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (230 μ l, 3. 1 mmol) を加え、室温にて 15 分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (131 mg, 0. 62 mmol) を加え、さらに室温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (10 ml) を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム：メタノール=20：1 (v/v)]にて精製し、標記化合物 (100 mg, 48%) を無色固体として得た。

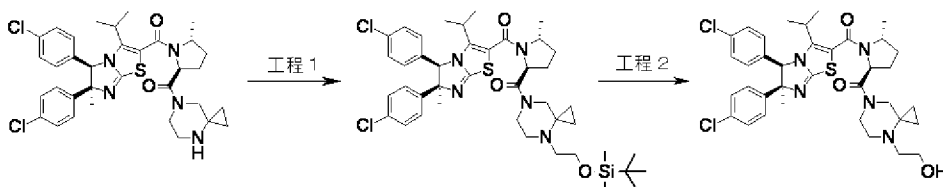
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0. 48–0. 51 (1H, m), 0. 62–0. 64 (1H, m), 0. 66–0. 68 (1H, m)

, 0.77–0.80 (1H, m), 0.94 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.03 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 1.50–1.54 (1H, m), 1.61–1.66 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.83–1.88 (1H, m), 2.27–2.33 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.71–2.76 (1H, m), 2.86–2.94 (2H, m), 3.38–3.63 (4H, m), 4.52–4.56 (1H, m), 4.93 (1H, s), 5.00–5.02 (1H, m), 6.69 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.01 (4H, d, $J=8.5$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 666 $[(M+H)^+]$.

実施例 3

[0201] [化18]



[0202] 工程 1 : 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-エプロリル]-4-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例 1 の工程 7 で得た化合物を、37%ホルムアルデヒド水溶液の代わりに、(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒドを用いて、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.02 (6H, s), 0.88 and 0.89 (total 9H, each s), 0.90–0.97 (4H, m), 1.02 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 1.20

—1. 26 (3H, m), 1. 64—1. 69 (1H, m), 1. 79 (3H, s), 1. 80—1. 82 (1H, m), 1. 84—1. 89 (1H, m), 2. 32—2. 44 (1H, m), 2. 67—2. 71 (1H, m), 2. 80—2. 84 (1H, m), 2. 87—2. 90 (1H, m), 2. 95—3. 02 (2H, m), 3. 40—3. 48 (2H, m), 3. 54—3. 65 (4H, m), 4. 54—4. 57 (1H, m), 4. 93 (1H, s), 4. 99—5. 03 (1H, m), 6. 69 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 02 (4H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7. 13 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 810 [(M+H)⁺].

工程2: 2—{7—[(5R)—1—{[(5R, 6S)—5, 6—ビス(4—クロロフェニル)—3—イソプロピル—6—メチル—5, 6—ジヒドロイミダゾ[2, 1—b][1, 3]チアゾール—2—イル]カルボニル}—5—メチル—L—プロリル}—4, 7—ジアザスピロ[2. 5]オクター—イル}エタノール

上記工程1で得た化合物(255mg, 0. 31mmol)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液に、テトラ—*n*—ブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液)(341 μ l, 0. 34mmol)を滴下し、室温にて6時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム: メタノール=20: 1(v/v)]にて精製し、標記化合物(114mg, 53%)を無色固体として得た。

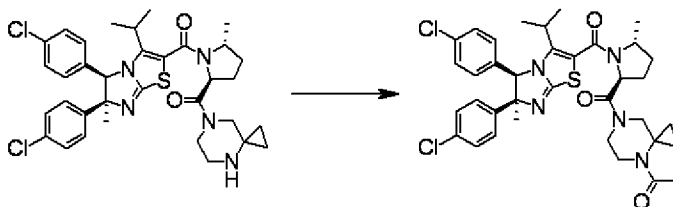
¹H—NMR (400MHz, DMSO—*d*₆) δ : 0. 49—0. 54 (2H, m), 0. 57—0. 62 (2H, m), 0. 86 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0. 95 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1. 15 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1. 54—1. 60 (1H, m), 1. 72 (3H,

s), 1.73–1.77 (1H, m), 2.04–2.10 (1H, m), 2.27–2.33 (1H, m), 2.65–2.69 (1H, m), 2.72–2.79 (2H, m), 2.86–2.91 (1H, m), 3.25–3.29 (1H, m), 3.35–3.45 (4H, m), 3.49–3.54 (1H, m), 3.97–4.00 (1H, m), 4.29–4.33 (1H, m), 4.88–4.92 (1H, m), 5.39 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.5 Hz).

MS (ESI) m/z : 696 [(M+H)⁺].

実施例 4

[0203] [化19]



[0204] 4-アセチル-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レプロリル]-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

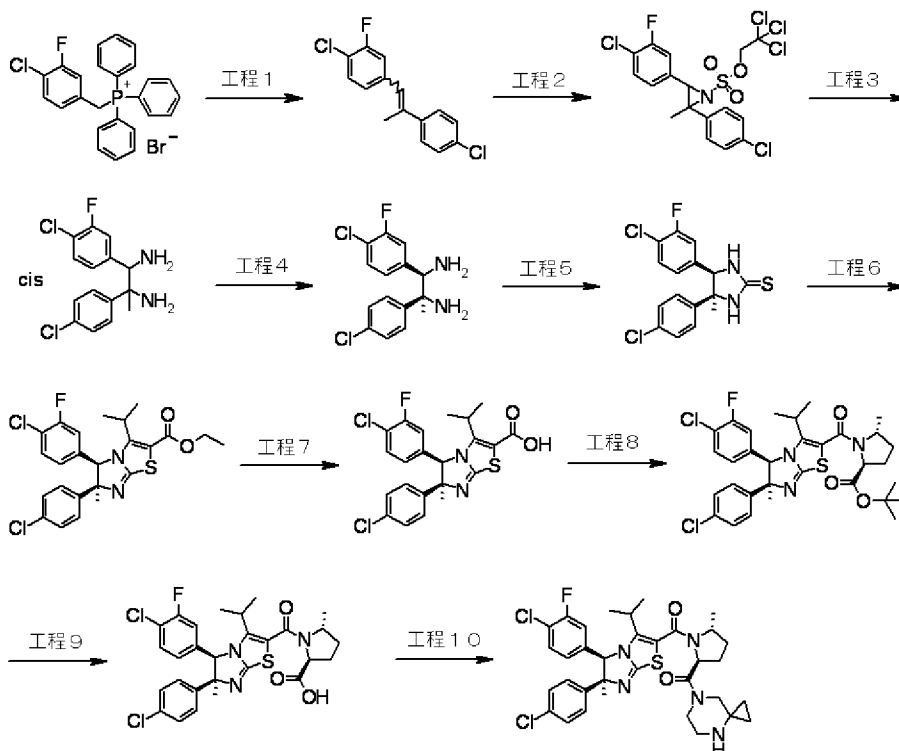
実施例 1 の工程 7 で得た化合物 (200 mg, 0.3 mmol) を無水酢酸 (2 ml) に溶解し、ピリジン (500 μl) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。氷水 (10 ml) を加え、1 時間攪拌した後に酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム : メタノール = 40 : 1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (186 mg, 89%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.81–0.95 (7H, m), 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.14 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.56–1.61 (1H, m), 1.71 (3H, s), 1.72–1.77 (1H, m), 2.01–2.07 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.26–2.32 (1H, m), 2.61–2.69 (1H, m), 3.30–3.43 (2H, m), 3.46–3.73 (4H, m), 4.27–4.36 (1H, m), 4.86–4.99 (1H, m), 5.43 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.06–7.12 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 694 $[(M+H)^+]$.

実施例 5

[0205] [化20]



[0206] 工程1: 1-クロロ-4-[(1E)-2-(4-クロロフェニル)プロパー-1-エン-1-イル]-2-フルオロベンゼンおよび1-クロロ-4- [

(1Z)-2-(4-クロロフェニル)プロパー-1-エン-1-イル]-2-フルオロベンゼン

窒素雰囲気下、(4-クロロ-3-フルオロベンジル)(トリフェニル)ホスホニウムブロミド(112 g, 231 mmol)のテトラヒドロフラン(400 ml)懸濁液に、-20℃にて、*n*-ブチルリチウム(2.77 M/*n*-ヘキサン溶液)(100 ml, 277 mmol)を滴下した。同温度にて30分間攪拌した後、1-(4-クロロフェニル)エタノン(33 ml, 254 mmol)のテトラヒドロフラン(300 ml)溶液を滴下し、室温にて17時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記混合物(E:Z=5:3)(56 g, 86%)を無色固体として得た。

[0207]

工程2: 2, 2, 2-トリクロロエチル 3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-2-メチルアジリジン-1-スルホナート

窒素雰囲気下、上記工程1で得た混合物(56 g, 199 mmol)、2, 2, 2-トリクロロエチルスルファメート(34 g, 150 mmol)、酸化マグネシウム(12 g, 300 mmol)およびロジウム(II)ペルフルオロブチルアミド(1.3 g, 1.24 mmol)のジクロロメタン(500 ml)懸濁液に、酢酸ヨードソベンゼン(52 g, 161 mmol)を加え、室温にて4日間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、得られた残さにメタノールおよび*n*-ヘキサンを加えて、析出した固体をろ取り、標記化合物(36 g, 31%)を無色固体として得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43(3H, s), 4.60(1H, s), 4.73(2H, dd, J=29.1, 10.9 Hz), 7.21(1H, d, J=8.0 Hz), 7.26(1H, dd, J=9

. 3, 2. 0 Hz), 7. 42 (2H, dt, J=8. 8, 2. 0 Hz),
7. 48 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 52-7. 55 (2H, m)

工程3: 1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロパン-1, 2-ジアミン

上記工程2で得た化合物(88g, 173mmol)に7規定アンモニア／メタノール溶液(1000ml)を加え、50℃で15時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残さをエタノール(100ml)に懸濁させ、1規定塩酸／エタノール溶液(500ml)を加えて、6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残さを1規定塩酸水で希釈後、酢酸エチルにて洗浄した。水層を水酸化ナトリウムにて塩基性とした後、ジエチルエーテルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物(42g, 78%)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 49 (3H, s), 1. 53 (4H, brs), 4. 07 (1H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6 Hz), 6. 93 (1H, dd, J=10. 5, 2. 0 Hz), 7. 19 (1H, t, J=7. 9 Hz), 7. 26 (4H, s).

工程4: (1R, 2S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロパン-1, 2-ジアミン

上記工程3で得た化合物を、実施例1の工程1と同様に処理し、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 49 (3H, s), 1. 53 (4H, brs), 4. 07 (1H, s), 6. 74 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6 Hz), 6. 93 (1H, dd, J=10. 5, 2. 0 Hz), 7. 19 (1H, t, J=7. 9 Hz), 7. 26 (4H, s).

工程5：(4S, 5R) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 4 - (4-クロロフェニル) - 4-メチルイミダゾリジン-2-チオン

上記工程4で得た化合物を、実施例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 1.89 (2H, s), 4.94 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.64 (1H, dd, $J=8.2, 1.8\text{ Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=9.6, 2.1\text{ Hz}$), 6.89-6.91 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m).

工程6：エチル (5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキシラート

上記工程5で得た化合物を、実施例1の工程3と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.80 (3H, s), 3.35-3.37 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.03 (1H, s), 6.54 (2H, brs), 7.07-7.12 (5H, m).

工程7：(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボン酸

上記工程6で得た化合物を、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00 (3H, d, J

= 3.2 Hz), 1.02 (3H, d, J = 3.2 Hz), 1.99 (3H, s), 3.29–3.32 (1H, m), 6.10 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.18–7.21 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz).

工程8: tert-ブチル (5R)–1–{ [(5R, 6S)–5–(4-クロロ–3-フルオロフェニル)–6–(4-クロロフェニル)–3-イソプロピル–6-メチル–5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール–2-イル] カルボニル} –5-メチル–L-プロリナート

上記工程7で得た化合物を、実施例1の工程5と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.02–1.05 (6H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.45 (9H, s), 1.68 (1H, brs), 1.80 (3H, s), 1.98 (1H, brs), 2.27 (2H, brs), 2.62 (1H, brs), 4.52 (2H, brs), 4.92 (1H, s), 6.53 (2H, dd, J = 15.3, 7.6 Hz), 7.06–7.08 (3H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz).

工程9: (5R)–1–{ [(5R, 6S)–5–(4-クロロ–3-フルオロフェニル)–6–(4-クロロフェニル)–3-イソプロピル–6-メチル–5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール–2-イル] カルボニル} –5-メチル–L-プロリン

上記工程8で得た化合物を、実施例1の工程6と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.95–0.97 (3H, m), 1.08 (3H, d, J =

7. 1 Hz), 1. 25–1. 26 (3H, m), 2. 05 (3H, d, J = 3. 2 Hz), 2. 24 (3H, m), 4. 47–4. 50 (2H, m), 5. 33–5. 35 (1H, m), 7. 07–7. 23 (7H, m).

工程10: 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

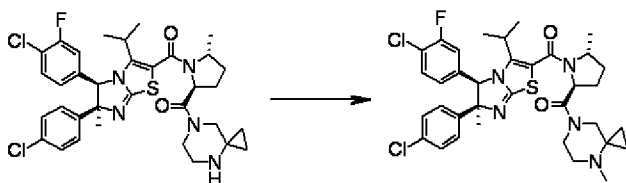
上記工程9で得た化合物を、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0. 58–0. 66 (3H, m), 1. 01–1. 04 (5H, m), 1. 23–1. 24 (3H, m), 1. 60–1. 68 (4H, m), 1. 80–1. 88 (4H, m), 2. 28–2. 40 (2H, m), 2. 66–2. 69 (1H, m), 2. 93–3. 07 (2H, m), 3. 30–3. 54 (3H, m), 4. 56–4. 59 (1H, m), 4. 91 (1H, s), 5. 02–5. 05 (1H, m), 6. 51–6. 54 (2H, m), 7. 05–7. 08 (4H, m), 7. 15 (2H, d, J = 8. 5 Hz).

MS (ESI) m/z : 670 [(M+H) $^+$].

実施例6

[0208] [化21]



[0209] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオ

ロフェニル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} - 5-メチル-レ-プロリル] - 4-メチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

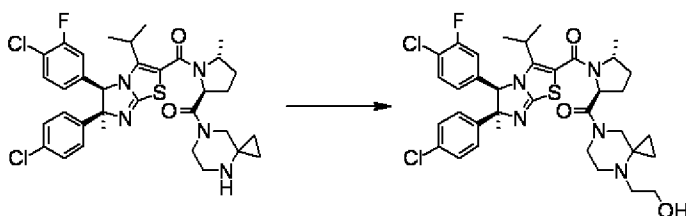
実施例5の工程10で得た化合物を、実施例2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.58-0.66 (3H, m), 1.01-1.04 (5H, m), 1.23-1.24 (3H, m), 1.60-1.68 (4H, m), 1.80-1.88 (4H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.66-2.69 (1H, m), 2.93-3.07 (2H, m), 3.30-3.54 (3H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 4.91 (1H, s), 5.02-5.05 (1H, m), 6.51-6.54 (2H, m), 7.05-7.08 (4H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 684 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例7

[0210] [化22]



[0211] 2- {7- [(5R) - 1- { [(5R, 6S) - 5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6- (4-クロロフェニル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} - 5-メチル-レ-プロリル] - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-4-イル} エタノール

実施例5の工程10で得た化合物を、実施例3の工程1と同様に反応させ

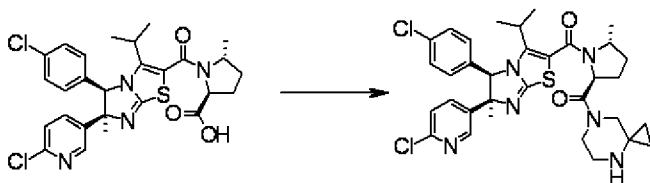
た後、実施例 3 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.61 (2H, s), 0.72 (2H, d, $J=31.7\text{Hz}$), 0.88–0.89 (2H, m), 0.98–1.03 (6H, m), 1.24–1.25 (4H, m), 1.69 (2H, s), 1.80–1.83 (4H, m), 2.37 (2H, s), 2.66 (1H, s), 2.92–2.94 (3H, m), 3.44–3.54 (4H, m), 4.57 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.01 (1H, s), 6.49–6.52 (2H, m), 7.06–7.08 (3H, m), 7.14–7.16 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 714 [(M+H) $^+$].

実施例 8

[0212] [化23]



[0213] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レプトルル]-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

実施例 5 の工程 1 において、(4-クロロ-3-フルオロベンジル) (トリフェニル) ホスホニウムブロミドの代わりに (4-クロロベンジル) (トリフェニル) ホスホニウムブロミドを用い、1-(4-クロロフェニル) エタノンの代わりに 1-(6-クロロピリジン-3-イル) -エタノンを用いて反応させた後、工程 2 から工程 9 まで同様に反応させて得た (5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロフェニル)-6-(6-クロロピ

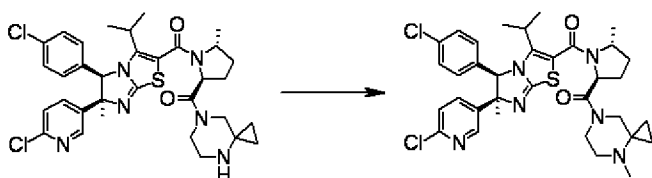
リジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリンを、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.46-0.49 (4H, m), 0.84 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.55-1.60 (1H, m), 1.72-1.74 (1H, m), 1.75 (3H, s), 2.03-2.09 (1H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.68-2.73 (3H, m), 3.24-3.49 (4H, m), 4.29-4.33 (1H, m), 4.87-4.92 (1H, m), 5.45 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 653 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例9

[0214] [化24]



[0215] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例8で得た化合物を、実施例2と同様に反応させ、標記化合物を無色

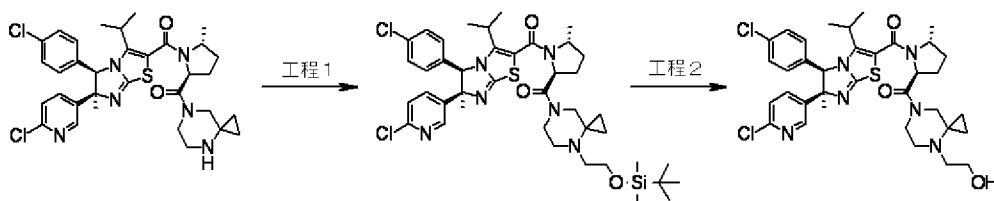
固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.43–0.49 (2H, m), 0.57–0.63 (2H, m), 0.84 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.54–1.61 (1H, m), 1.70–1.74 (1H, m), 1.75 (3H, s), 2.04–2.10 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.30–2.32 (1H, m), 2.65–2.70 (1H, m), 2.74–2.78 (2H, m), 3.20–3.21 (2H, m), 3.23–3.29 (2H, m), 4.28–4.32 (1H, m), 4.88–4.92 (1H, m), 5.45 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.12–7.15 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 667 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例 10

[0216] [化25]



[0217] 工程1: 4-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリン]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

実施例8で得た化合物を、実施例3の工程1と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.01–0.08 (6H, m), 0.87–0.95 (16H, m), 1.02–1.06 (3H, m), 1.21–1.26 (3H, m), 1.63–1.67 (1H, m), 1.82 (3H, s), 1.83–1.87 (1H, m), 2.19–2.37 (2H, m), 2.72–2.77 (1H, m), 2.81–2.86 (1H, m), 2.98–3.02 (1H, m), 3.34–3.72 (8H, m), 4.51–4.54 (1H, m), 4.98 (1H, s), 4.99–5.01 (1H, m), 6.70 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s).
MS (ESI) m/z : 811 [(M+H) $^+$].

工程2: 2- {7- [(5R)-1- { [(5R, 6S)-5-(4-クロロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-メチル-L-プロリル] -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-4-イル] エタノール

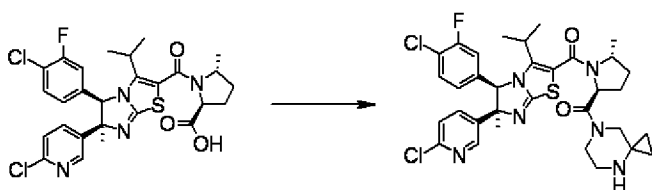
上記工程1で得た化合物を、実施例3の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.49–0.53 (2H, m), 0.56–0.60 (2H, m), 0.84 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.54–1.61 (1H, m), 1.70–1.74 (1H, m), 1.75 (3H, s), 2.05–2.11 (1H, m), 2.29–2.34 (1H, m), 2.65–2.70 (1H, m), 2.72–2.78 (1H, m), 2.86–2.90 (1H, m), 3.19–3.22 (2H, m), 3.25–3.28 (2H, m), 3.39–3.43 (2H, m), 3.49–3.52 (1H, m), 3.99–4.

0.3 (1H, m), 4.28–4.33 (1H, m), 4.87–4.92 (1H, m), 5.45 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.11–7.16 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.4, 2.6$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=2.7$ Hz).
 MS (ESI) m/z : 697 [(M+H)⁺].

実施例 11

[0218] [化26]



[0219] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レuproリン]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例5の工程1において、1-(4-クロロフェニル)エタノンの代わりに1-(6-クロロピリジン-3-イル)-エタノンを用いて反応させた後、工程2から工程9まで同様に反応させて得た(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レuproリンを、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

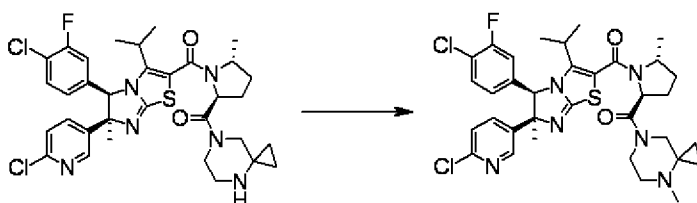
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.39–0.54 (4H, m), 0.86 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.15 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.56–1.59 (1H, m), 1.71–1.74 (1H, m), 1.75 (3H,

s), 2.06–2.09 (1H, m), 2.31–2.36 (1H, m), 2.68–2.73 (1H, m), 2.74–2.79 (2H, m), 3.26–3.52 (4H, m), 4.29–4.33 (1H, m), 4.90–4.93 (1H, m), 5.53 (1H, s), 6.72–6.74 (1H, m), 6.90–6.95 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.35 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=2.4 Hz).

MS (ESI) m/z : 671 [(M+H)⁺].

実施例 12

[0220] [化27]



[0221] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例 11 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

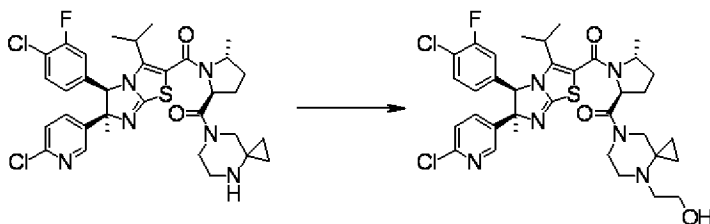
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.38–0.60 (4H, m), 0.85 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.14 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.56–1.59 (1H, m), 1.70–1.77 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.03–2.08 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.64–2.71 (1H, m), 2.72–2.78 (2H, m), 3.29–3

. 38 (2H, m), 3.51–3.56 (2H, m), 4.28–4.32 (1H, m), 4.88–4.94 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.70–6.74 (1H, m), 6.86–6.90 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8.1, 2.7$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 685 $[(M+H)^+]$.

実施例 13

[0222] [化28]



[0223] 2- {7- [(5R)-1- { [(5R, 6S)-5- (4-クロロフェニル)-6- (6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-メチル-L-プロリル] -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-4-イル] エタノール

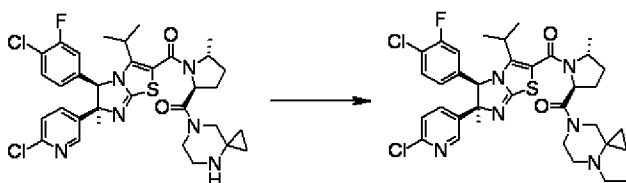
実施例 11 で得た化合物を、実施例 3 の工程 1 と同様に反応させ、次に、実施例 3 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.44–0.60 (4H, m), 0.85 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.14 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.55–1.60 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.03–2.10 (1H, m), 2.27–2.34 (1H, m), 2.64–2.70 (1H, m), 2.72–2.78 (2H, m), 2.83–2.90 (2H, m), 3.36–3.42 (4H, m), 3.49–3.53 (1H, m), 4.1

2-4. 16 (1H, m), 4. 28-4. 34 (1H, m), 4. 85-4. 95 (1H, m), 5. 51 (1H, s), 6. 71-6. 74 (1H, m), 6. 87-6. 91 (1H, m), 7. 18 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 32 (1H, t, J=7. 9 Hz), 7. 66 (1H, dd, J=8. 4, 2. 3 Hz), 8. 26 (1H, d, J=2. 2 Hz).
MS (ESI) m/z : 715 [(M+H)⁺].

実施例 14

[0224] [化29]



[0225] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4-エチル-7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

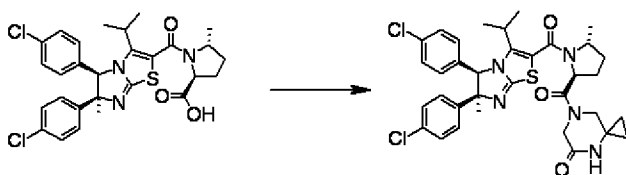
実施例 11 で得た化合物を、37%ホルムアルデヒド水溶液の代わりにアセトアルデヒドを用いて、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0. 03-0. 07 (4H, m), 0. 38 (3H, d, J=7. 1 Hz), 0. 47-0. 52 (6H, m), 0. 67 (3H, d, J=6. 3 Hz), 1. 06-1. 09 (1H, m), 1. 27 (4H, s), 1. 57-1. 65 (1H, m), 1. 81 (1H, brs), 2. 15-2. 26 (3H, m), 2. 36 (2H, t, J=5. 0 Hz), 2. 78-2. 81 (2H, m), 2. 92-2. 94 (1H, m), 2. 98-3. 04 (1H, m), 3. 80-3. 83 (1H, m), 4. 41 (1H, d, J=8. 5 Hz), 5. 00 (

1 H, s), 6.25 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.40 (1 H, d, J=10.0 Hz), 6.66 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.81 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.16 (1 H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.77 (1 H, d, J=2.0 Hz).
MS (ESI) m/z : 699 [(M+H)⁺].

実施例 15

[0226] [化30]



[0227] 7- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス(4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-5-オン

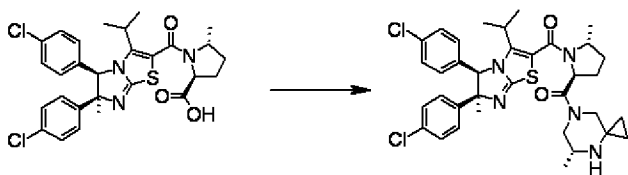
実施例 1 の工程 6 で得た化合物を、4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 2 の工程 6 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.81-0.85 (2 H, m), 0.89 (3 H, d, J=7.1 Hz), 0.94-1.00 (2 H, m), 1.03 (3 H, d, J=7.1 Hz), 1.82 (3 H, s), 2.43-2.50 (1 H, m), 3.70 (2 H, AB type d, J=13.4 Hz), 4.33 (2 H, AB type d, J=18.0 Hz), 4.96 (1 H, s), 6.35 (1 H, br), 6.71 (2 H, br), 7.02-7.10 (6 H, m).

MS (ESI) m/z : 557 [(M+H)⁺].

実施例 16

[0228] [化31]



[0229] (5R)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-bis(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-5-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

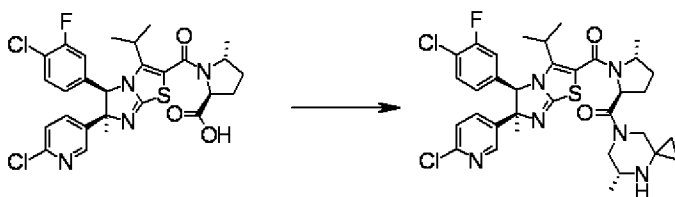
実施例1の工程6で得た化合物を、4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン塩酸塩の代わりに参考例3の工程7で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.42 (2H, br), 0.56 (2H, br), 0.86 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.98 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.16 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.53 (2H, br), 1.73 (3H, s), 2.07 (2H, br), 2.27 (2H, br), 2.77 (2H, br), 4.32 (2H, br), 4.91 (2H, br), 5.39 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.06-7.25 (6H, m).

MS (ESI) m/z : 668 [(M+H) $^+$].

実施例17

[0230] [化32]



[0231] (5R)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イ

ソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-メチル- ϵ -プロピル] -5-メチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

(5R) -1- { [(5R, 6S) -5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6- (6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-メチル- ϵ -プロリンを、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例3の工程7で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

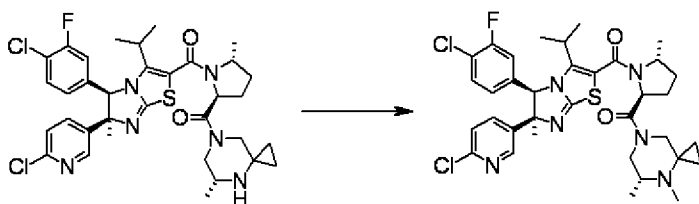
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.36-0.56 (4H, m), 0.83-0.89 (3H, m), 0.94-1.00 (3H, m), 1.01 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.54-1.60 (1H, m), 1.69-1.73 (1H, m), 1.74 (3H, s), 2.06-2.15 (1H, m), 2.28-2.33 (1H, m), 2.64-2.78 (2H, m), 3.29-3.41 (1H, m), 3.49-3.61 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.04-4.16 (1H, m), 4.27-4.36 (1H, m), 4.84-4.97 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.69-6.75 (1H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.33-7.39 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 685 [(M+H) $^+$].

実施例18

[0232]

[化33]



[0233] (5R)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4, 5-ジメチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例17で得た化合物を、実施例2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

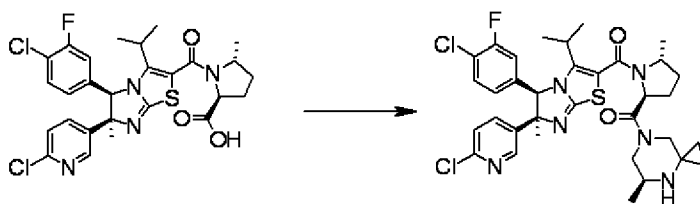
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.45-0.53 (2H, m), 0.58-0.66 (2H, m), 0.87 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.02-1.06 (3H, m), 1.15 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.56-1.60 (1H, m), 1.72-1.74 (1H, m), 1.75 (3H, s), 2.06-2.11 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.30-2.33 (1H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 3.25-3.34 (2H, m), 3.49-3.65 (2H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.83-4.96 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=8.1, 2.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 699 [(M+H) $^+$].

実施例19

[0234]

[化34]



[0235] (5S)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-chloro-3-fluorophenyl)-6-(6-chloropyridin-3-yl)-3-isopropyl-6-methyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-2-yl]carbonyl}-5-methyl-L-prolinyl]-5-methyl-4,7-diazaspiro[2.5]octan

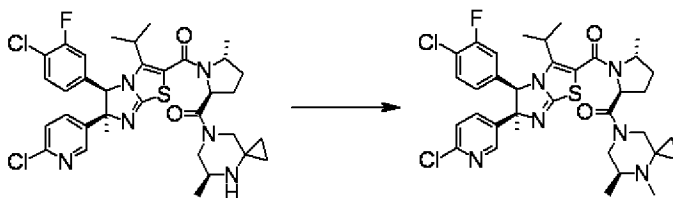
(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-chloro-3-fluorophenyl)-6-(6-chloropyridin-3-yl)-3-isopropyl-6-methyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-2-yl]carbonyl}-5-methyl-L-prolinを、4,7-diazaspiro[2.5]octan塩酸塩の代わりに参考例4の工程3で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.33-0.45 (1H, m), 0.50-0.60 (2H, m), 0.83-0.90 (5H, m), 0.95-1.02 (4H, m), 0.99 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.16 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.23-1.32 (1H, m), 1.52-1.61 (1H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.76 (3H, s), 1.97-2.12 (2H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 4.26-4.36 (1H, m), 4.89-4.97 (1H, m), 5.49 (1H, s), 6.68-6.76 (1H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 685 [(M+H)⁺].

実施例 20

[0236] [化35]



[0237] (5S)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-chloro-3-fluorophenyl)-6-(6-chloropyridin-3-yl)-3-isopropyl-6-methyl-5, 6-dihydroimidazo[2, 1-b][1, 3]thiazol-2-yl]carbonyl}-5-methyl-L-prolyl]-4, 5-dimethyl-4, 7-diazaspiro[2. 5]octan-2-yl

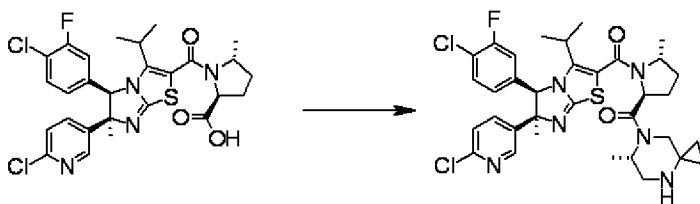
実施例 19 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0. 40-0. 73 (4 H, m), 0. 87 (3 H, d, J=6. 8 Hz), 0. 99 (3 H, d, J=7. 1 Hz), 1. 00-1. 10 (4 H, m), 1. 16 (3 H, d, J=6. 1 Hz), 1. 23-1. 31 (1 H, m), 1. 53-1. 63 (1 H, m), 1. 72-1. 79 (2 H, m), 1. 75 (3 H, s), 2. 00-2. 15 (1 H, m), 2. 29 (3 H, s), 2. 64-2. 76 (1 H, m), 3. 18-3. 33 (2 H, m), 3. 55-3. 70 (1 H, m), 4. 26-4. 37 (1 H, m), 4. 87-4. 95 (1 H, m), 5. 49 (1 H, s), 6. 70-6. 81 (1 H, m), 6. 84-6. 93 (1 H, m), 7. 16 (1 H, d, J=8. 3 Hz), 7. 30 (1 H, t, J=8. 1 Hz), 7. 65 (1 H, dd, J=8. 3, 2. 2 Hz), 8. 26 (1 H, d, J=2. 2 Hz).

MS (ESI) m/z : 699 [(M+H)⁺].

実施例 2 1

[0238] [化36]



[0239] (6S)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリン}-6-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリンを、4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン塩酸塩の代わりに参考例5の工程4で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

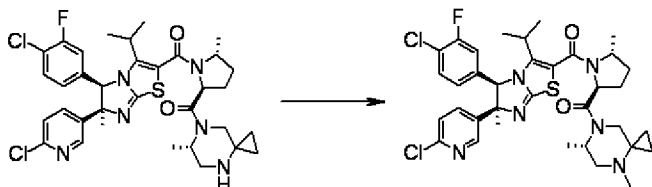
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.35-0.43 (2H, m), 0.50-0.59 (2H, m), 0.88 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.16-1.21 (4H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.68-1.74 (1H, m), 1.75 (3H, s), 2.08-2.19 (1H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 4.19-4.34 (2H, m), 4.76-4.88 (2H, m), 5.49 (1H, s), 6.70-6.77 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 8.

2.6 (1H, d, J=2.4 Hz).

MS (ESI) m/z : 685 [(M+H)⁺].

実施例 22

[0240] [化37]



[0241] (6S)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-chloro-3-fluorophenyl)-6-(6-chloropyridin-3-yl)-3-isopropyl-6-methyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-2-yl]carbonyl}-5-methyl-L-prolyl]-4,6-dimethyl-7-azaspiro[2.5]octane

実施例 21 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

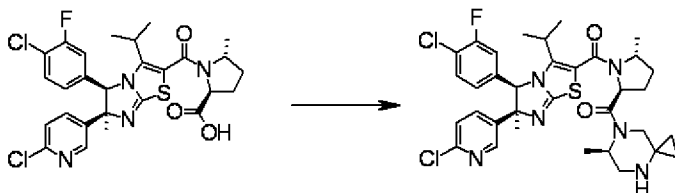
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.21-0.29 (1H, m), 0.40-0.49 (1H, m), 0.62-0.71 (1H, m), 0.83-0.87 (1H, m), 0.88 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.00 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.15 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.23-1.29 (3H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.67-1.74 (1H, m), 1.75 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.09-2.20 (1H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.59 (2H, d, J=2.9 Hz), 2.63-2.74 (1H, m), 3.10-3.26 (1H, m), 3.46-3.63 (1H, m), 4.26-4.35 (2H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 5.49 (1H, s), 6.71-6.79 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.3

, 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J=2.0 Hz).

MS (ESI) m/z : 699 [(M+H)⁺].

実施例 23

[0242] [化38]



[0243] (6R)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レuproリン]-6-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レuproリンを、4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン塩酸塩の代わりに参考例6の工程4で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

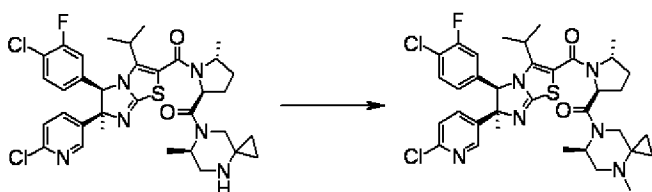
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.28-0.44 (1H, m), 0.48-0.62 (2H, m), 0.83-0.86 (1H, m), 0.87 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.99 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.16 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.17-1.39 (4H, m), 1.51-1.79 (1H, m), 1.75 (3H, s), 1.96-2.11 (1H, m), 2.26-2.45 (6H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 4.84-4.90 (1H, m), 5.48 (1H, s), 6.68-6.76 (

1 H, m), 6.83–6.94 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1 H, t, J = 8.2 Hz), 7.64 (1 H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.25 (1 H, d, J = 2.3 Hz).

MS (ESI) m/z : 685 [(M+H)⁺].

実施例 24

[0244] [化39]



[0245] (6R)-7-[(5R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-chloro-3-fluorophenyl)-6-(6-chloropyridin-3-yl)-3-isopropyl-6-methyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-2-yl]carbonyl}-5-methyl-L-prolyl]-4,6-dimethyl-7-azaspiro[2.5]octan-2-one

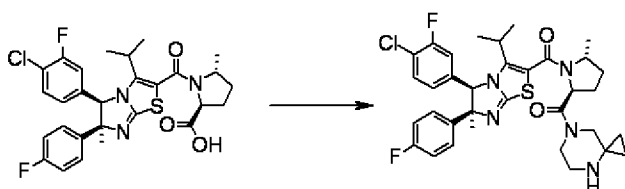
実施例 23 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.39–0.52 (1 H, m), 0.57–0.68 (1 H, m), 0.83–0.86 (2 H, m), 0.87 (3 H, d, J = 6.8 Hz), 0.99 (3 H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (3 H, d, J = 6.3 Hz), 1.18–1.42 (4 H, m), 1.51–1.74 (2 H, m), 1.75 (3 H, s), 1.97–2.15 (2 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.25–2.46 (2 H, m), 2.58–2.66 (2 H, m), 2.67–2.76 (1 H, m), 4.26–4.35 (1 H, m), 4.85–4.90 (1 H, m), 5.48 (1 H, s), 6.69–6.78 (1 H, m), 6.83–6.91 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, J = 8.5 Hz),

7. 29 (1H, t, J=8.1 Hz), 7. 64 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8. 25 (1H, d, J=2.4 Hz).
MS (ESI) m/z : 699 [(M+H)⁺].

実施例 25

[0246] [化40]



[0247] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レプロリル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例5の工程1において、1-(4-クロロフェニル)エタノンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)エタノンを用いて反応させた後、工程2から工程9まで同様に反応させて得た(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レプロリンを、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

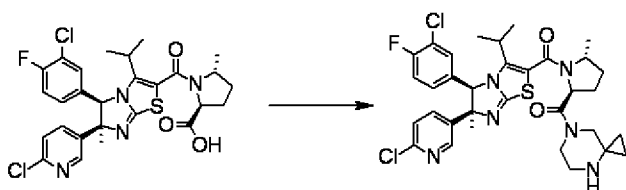
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0. 44-0. 53 (4H, m), 0. 88 (3H, d, J=6. 8 Hz), 0. 99 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 16 (3H, d, J=6. 1 Hz), 1. 55-1. 60 (1H, m), 1. 74 (3H, s), 1. 75-1. 76 (1H, m), 2. 06-2. 11 (1H, m), 2. 28-2. 33 (1H, m), 2. 68-2. 73 (1H, m), 2. 76-2. 81 (2H, m), 3

. 30-3.53 (4H, m), 4.30-4.35 (1H, m), 4.90-4.94 (1H, m), 5.43 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.82-6.87 (3H, m), 7.24-7.30 (3H, m).

MS (ESI) m/z : 654 [(M+H)⁺].

実施例 26

[0248] [化41]



[0249] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリン]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

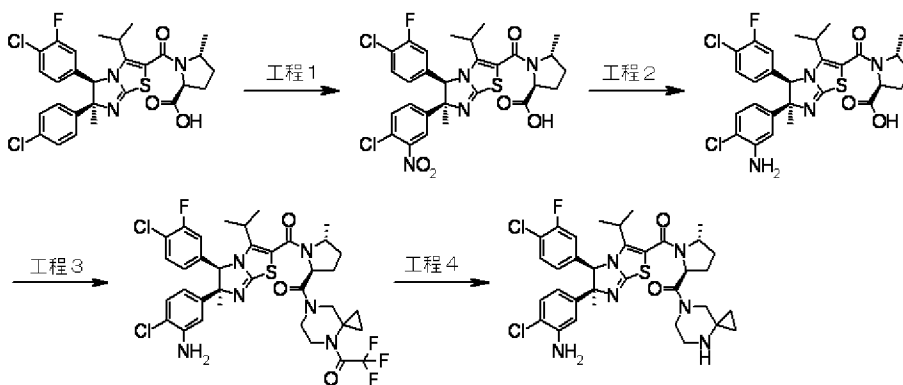
実施例5の工程1において、(4-クロロ-3-フルオロベンジル)(トリフェニル)ホスホニウムブロミドの代わりに(3-クロロ-4-フルオロベンジル)(トリフェニル)ホスホニウムブロミドを用い、1-(4-クロロフェニル)エタノンの代わりに1-(6-クロロピリジン-3-イル)-エタノンを用いて反応させた後、工程2から工程9まで同様に反応させて得た(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリンを、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.46-0.55 (4H, m), 0.88 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.00 (3H, d,

$J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.17 (3H , d , $J = 6.3 \text{ Hz}$), $1.56 - 1.62$ (1H , m), $1.71 - 1.75$ (1H , m), 1.76 (3H , s), $2.04 - 2.13$ (1H , m), $2.26 - 2.35$ (1H , m), $2.69 - 2.75$ (1H , m), $2.76 - 2.80$ (2H , m), $3.31 - 3.35$ (2H , m), $3.37 - 3.43$ (1H , m), $3.46 - 3.52$ (1H , m), $4.31 - 4.35$ (1H , m), $4.89 - 4.93$ (1H , m), 5.51 (1H , s), $6.84 - 6.88$ (1H , m), $7.07 - 7.11$ (1H , m), 7.15 (1H , t , $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.17 (1H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.65 (1H , dd , $J = 8.3, 2.4 \text{ Hz}$), 8.26 (1H , d , $J = 2.2 \text{ Hz}$).
 MS (ESI) m/z : 671 [$(M+H)^+$].

実施例 27

[0250] [化42]



[0251] 工程1: (5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レプロリン

氷冷下、実施例5の工程9で得た化合物 (300 mg , 0.52 mmol) の濃硫酸 (3 ml) 溶液に硝酸カリウム (58 mg , 0.57 mmol) を徐々に加えた。同温にて30分間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、析出した固体をろ取、乾燥し、標記化合物 (320 mg , 99%) を無色固体として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.96 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.67 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.77 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 5.97 (1H, s), 6.78 (1H, brs), 7.06 (1H, brs), 7.35 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.55–7.58 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

工程2: (5R)–1–{ [(5R, 6S)–6–(3–アミノ–4–クロロフェニル)–5–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] [1, 3] チアゾール–2–イル] カルボニル} –5–メチル–L–プロリン

上記工程1で得た化合物 (320mg, 0.51mmol) のエタノール (3ml) 溶液に、酢酸 (6ml) および鉄粉 (144mg, 2.57mmol) を加え4時間加熱還流した。冷却後、反応混合液をエタノールで希釈し、不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残さに、水および酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (300mg, 99%) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.17 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.65 (1H, m), 1.77 (2H, brs), 1.90 (3H, s), 1.91 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.72 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.55 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.76 (1H,

b r s), 6.87–6.90 (2H, m), 7.28 (1H, t, J=8.1 Hz).

工程3: 2-クロロ-5-[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-2-{[(2R, 5S)-2-メチル-5-{[4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクター-7-イル]カルボニル}ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-イル]アニリン

上記工程2で得た化合物を用い、4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩の代わりに参考例7の工程2で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.91 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.96 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.98–1.16 (4H, m), 1.17 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.61 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.76 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.69 (1H, m), 3.44–3.79 (6H, m), 4.34 (1H, m), 4.78 (2H, b r s), 4.95 (1H, m), 5.35 (1H, s), 6.44 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.80 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.81–6.86 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=8.1 Hz).

工程4: 2-クロロ-5-[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-{[(2S, 5R)-2-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクター-7-イルカルボニル)-5-メチルピロリジン-1-イル]カルボニル}-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-イル]アニリン

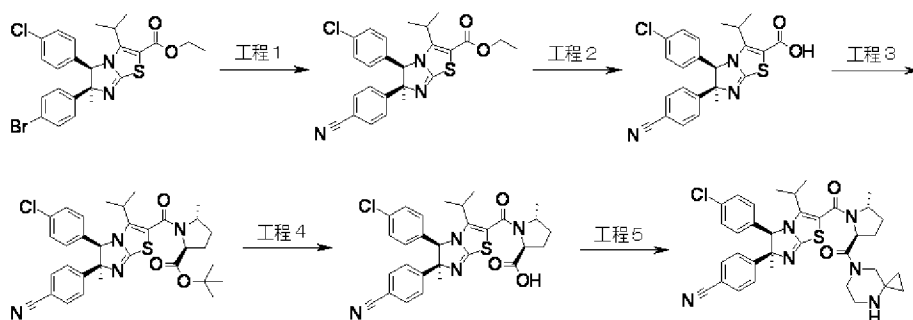
上記工程3で得た化合物（270mg，0.35mmol）のメタノール（4ml）溶液に炭酸カリウム（50mg，0.35mmol）および水（0.4ml）を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧留去した。残さをカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝8：1（v/v）〕にて精製し、標記化合物（196mg，83%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：0.48（4H，brs），0.89（3H，d， $J=7.1\text{Hz}$ ），0.97（3H，t， $J=6.1\text{Hz}$ ），1.16（3H，d， $J=6.1\text{Hz}$ ），1.58（1H，m），1.68（3H，s），1.72（1H，m），2.10（1H，m），2.25–2.30（2H，m），2.69（1H，m），2.77（2H，brs），3.30（2H，brs），3.39（1H，m），3.48（1H，m），4.31（1H，m），4.78（2H，brs），4.90（1H，d， $J=7.8\text{Hz}$ ），5.33（1H，s），6.43（1H，dd， $J=8.3，2.2\text{Hz}$ ），6.73（1H，d， $J=8.1\text{Hz}$ ），6.81（1H，d， $J=2.0\text{Hz}$ ），6.83–6.87（2H，m），7.26（1H，t， $J=8.1\text{Hz}$ ）。

MS（ESI） m/z ：685 $[(M+H)^+]$ 。

実施例28

[0252] [化43]



[0253] 工程1：エチル（5R，6S）－5－（4－クロロフェニル）－6－（4

ーシアノフェニル)ー3ーイソプロピルー6ーメチルー5, 6ージヒドロイミダゾ [2, 1ーb] [1, 3] チアゾールー2ーカルボキシラート

実施例5の工程1において、1ー(4ークロロフェニル)エタノンの代わりに1ー(4ーブロモフェニル)エタノンを用いて反応させた後、工程2から工程6まで同様に反応させて得たエチル 6ー(4ーブロモフェニル)ー5ー(4ークロロフェニル)ー3ーイソプロピルー6ーメチルー5, 6ージヒドロイミダゾ [2, 1ーb] [1, 3] チアゾールー2ーカルボキシラート (1. 24 g, 2. 38 mmol) の1ーメチル2ーピロリドン (20 ml) 溶液にシアン化銅 (427 mg, 4. 77 mmol) を加え窒素雰囲気下140℃にて30時間加熱した。冷却後、反応混合液をアンモニア水に加えた。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー [nーヘキサン: 酢酸エチル=5: 1 (v/v)] にて精製し標記化合物 (756 mg, 68%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0. 87 (3H, d, $J=7. 1\text{ Hz}$), 0. 97 (3H, d, $J=7. 1\text{ Hz}$), 1. 32 (3H, t, $J=7. 2\text{ Hz}$), 1. 78 (3H, s), 3. 31 (1H, m), 4. 23 (2H, q, $J=7. 2\text{ Hz}$), 5. 04 (1H, s), 6. 70 (2H, br s), 6. 99ー7. 18 (6H, m).

MS (ESI) m/z : 466 [(M+H) $^+$].

工程2: (5R, 6S)ー5ー(4ークロロフェニル)ー6ー(4ーシアノフェニル)ー3ーイソプロピルー6ーメチルー5, 6ージヒドロイミダゾ [2, 1ーb] [1, 3] チアゾールー2ーカルボン酸

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0. 93 (6H, d, $J=7. 1\text{ Hz}$), 2. 02 (3H, s), 3. 27 (1H, m), 6. 22

(1H, brs), 7.19–7.22 (2H, m), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.5 Hz).

工程3: tert-ブチル (5R)-1- { [(5R, 6S)-5- (4-クロロフェニル)-6- (4-シアノフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-メチル-L-プロリナート

上記工程2で得た化合物を、実施例1の工程5と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.98 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.03 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.20 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.45 (9H, s), 1.58–1.67 (1H, m), 1.82 (3H, s), 1.95–2.02 (1H, m), 2.13–2.33 (2H, m), 2.65–2.76 (1H, m), 4.43–4.51 (1H, m), 4.53–4.58 (1H, m), 4.99 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.30–7.36 (4H, m).

工程4: (5R)-1- { [(5R, 6S)-5- (4-クロロフェニル)-6- (4-シアノフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-メチル-L-プロリン

上記工程3で得た化合物を、実施例1の工程6と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.96 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.07 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.24 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.60–1.66 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.13–2.32 (3H, m), 2.57–2.65 (1H, m)

, 4. 39–4. 46 (1H, m), 4. 57–4. 62 (1H, m), 5. 51 (1H, s), 6. 67–6. 75 (2H, m), 7. 11 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 24 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 40 (2H, d, J=8. 5 Hz), 8. 31 (1H, br s).

工程5: 4-[(5R, 6S)-5-(4-クロロフェニル)-2-{[(2S, 5R)-2-(4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクター-7-イルカルボニル)-5-メチルピロリジン-1-イル]カルボニル}-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル]ベンゾニトリル

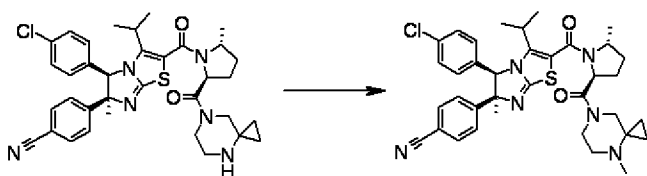
上記工程4で得た化合物を、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0. 49–0. 74 (4H, m), 0. 93–1. 06 (6H, m), 1. 19–2. 04 (12H, m), 1. 20–1. 25 (3H, m), 1. 83 (3H, s), 4. 99 (1H, s), 6. 69 (2H, d, J=7. 8 Hz), 7. 01 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 32–7. 39 (4H, m).

ESI-MS: 643 [(M+H) $^+$].

実施例29

[0254] [化44]



[0255] 4-[(5R, 6S)-5-(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-2-({(2R, 5S)-2-メチル-5-[(4-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクター-7-イル)カルボニル]ピロリジン-1-イル}カルボニル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][

1, 3] チアゾールー6-イル] ベンゾニトリル

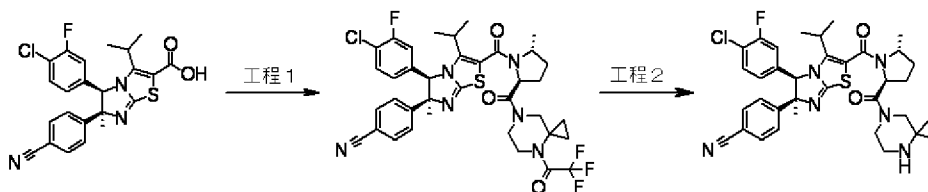
実施例 28 の工程 5 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.42–0.82 (4 H, m), 0.94 (3 H, d, $J=7.1$ Hz), 1.03 (3 H, d, $J=7.1$ Hz), 1.23 (3 H, d, $J=6.3$ Hz), 1.52–2.39 (4 H, m), 1.81 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 2.70–2.80 (1 H, m), 2.84–2.94 (2 H, m), 3.23–3.69 (4 H, m), 4.48–4.56 (1 H, m), 4.95–4.99 (1 H, m), 4.97 (1 H, s), 6.69 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.00 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.30–7.38 (4 H, m).

MS (ESI) m/z : 657 [(M+H) $^+$].

実施例 30

[0256] [化45]



[0257] 工程 1: 4-[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-2-{[(2R, 5S)-2-メチル-5-{[4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクター-7-イル]カルボニル}ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-イル]ベンゾニトリル

実施例 5 の工程 1 において、1-(4-クロロフェニル)エタノンの代わりに 1-(4-ブロモフェニル)エタノンを用いて反応させた後、工程 2 から工程 6 まで同様に反応させ、さらに、実施例 28 の工程 1 および工程 2 と

同様に反応させ得た、(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (4-シアノフェニル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボン酸を用いて、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 8 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01-1.04 (4H, m), 1.16 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.60 (1H, m), 1.75 (3H, s), 1.78 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.70 (1H, m), 3.44-3.80 (6H, m), 4.38 (1H, m), 4.96 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$).

工程 2: 4 - [(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2 - { [(2S, 5R) - 2 - (4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタ-7-イルカルボニル) - 5-メチルピロリジン-1-イル] カルボニル} - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-6-イル] ベンゾニトリル

上記工程 1 で得た化合物を、実施例 27 の工程 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

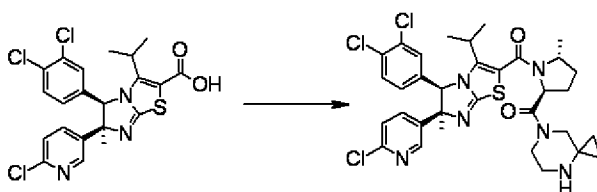
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.48 (4H, brs), 0.88 (4H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.16 (4H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.59 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.76 (3H, s), 2.09 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.68-2.77 (3H, m), 3.33-3

. 47 (4H, m), 4.32 (1H, m), 4.91 (1H, m), 5.50 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.26 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.49 (4H, brs).

MS (ESI) m/z : 661 $[(M+H)^+]$.

実施例 31

[0258] [化46]



[0259] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例5の工程1において、(4-クロロ-3-フルオロベンジル)(トリフェニル)ホスホニウムブロミドの代わりに(3, 4-ジクロロベンジル)(トリフェニル)ホスホニウムブロミドを用い、1-(4-クロロフェニル)エタノールの代わりに1-(6-クロロピリジン-3-イル)-エタノールを用いて反応させた後、工程2から工程7まで同様に反応させて得た(5R, 6S)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-カルボン酸を、実施例1の工程5と同様に反応させた後、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

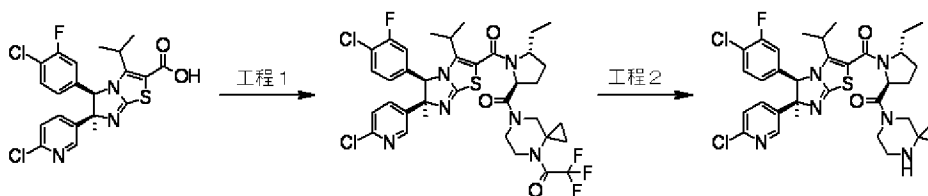
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.47-0.64 (4H, m), 0.94 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.06 (3H, d,

$J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.23 (3H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), $1.58 - 1.70$ (1H, m), $1.74 - 1.91$ (1H, m), 1.82 (3H, s), $2.08 - 2.23$ (1H, m), $2.29 - 2.44$ (1H, m), $2.71 - 2.89$ (3H, m), $2.93 - 3.11$ (1H, m), $3.34 - 3.59$ (4H, m), $4.33 - 4.43$ (1H, m), 4.96 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 5.56 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), $7.17 - 7.26$ (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7 \text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 687 $[(M+H)^+]$.

実施例 32

[0260] [化47]



[0261] 工程1: 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-エチル-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-カルボン酸を、参考例8の工程2で得た化合物の代わりに参考例9の工程4で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.83-0.87 (6

H, m), 0.89–1.05 (3H, m), 1.01 (4H, d, J=6.8 Hz), 1.37–1.42 (1H, m), 1.62–1.68 (1H, m), 1.71–1.79 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.97–2.04 (1H, m), 2.20–2.26 (1H, m), 2.71–2.79 (1H, m), 3.46–3.79 (6H, m), 4.12–4.20 (1H, m), 4.92–4.99 (1H, m), 5.56 (1H, s), 6.74–6.85 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.28 (2H, d, J=2.0 Hz).

MS (ESI) m/z : 781 [(M+H)⁺].

工程2 : 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-エチル-4-プロピル]-7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

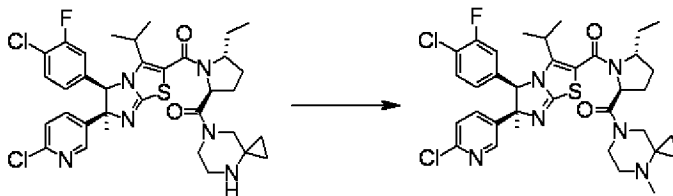
上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.41–0.51 (4H, m), 0.84 (6H, t, J=7.3 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.35–1.41 (1H, m), 1.63–1.74 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.94–2.01 (1H, m), 2.22–2.29 (1H, m), 2.72–2.80 (3H, m), 3.27–3.51 (4H, m), 4.12–4.17 (1H, m), 4.89–4.94 (1H, m), 5.55 (1H, s), 6.70–6.76 (1H, m), 6.88–6.95 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.2, 2.3 Hz), 8.28 (1H, d, J=2.0 Hz).

MS (ESI) m/z : 685 [(M+H)⁺].

実施例 33

[0262] [化48]



[0263] 7- [(5R) -1- { [(5R, 6S) -5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6- (6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-エチル- α -プロピル] -4-メチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

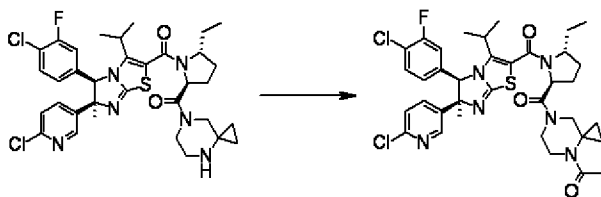
実施例 32 の工程 2 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.38-0.62 (4H, m), 0.84 (6H, t, J=7.4Hz), 1.01 (3H, d, J=6.8Hz), 1.35-1.41 (1H, m), 1.66-1.74 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.94-2.00 (1H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.72-2.79 (3H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.42-3.55 (3H, m), 4.12-4.17 (1H, m), 4.89-4.94 (1H, m), 5.55 (1H, s), 6.73-6.78 (1H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3Hz), 7.33 (1H, t, J=7.9Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.4, 2.3Hz), 8.28 (1H, d, J=2.0Hz).

MS (ESI) m/z : 699 [(M+H)⁺].

実施例 34

[0264] [化49]



[0265] 4-アセチル-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-エチル-L-プロリル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例32の工程2で得た化合物を、実施例4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

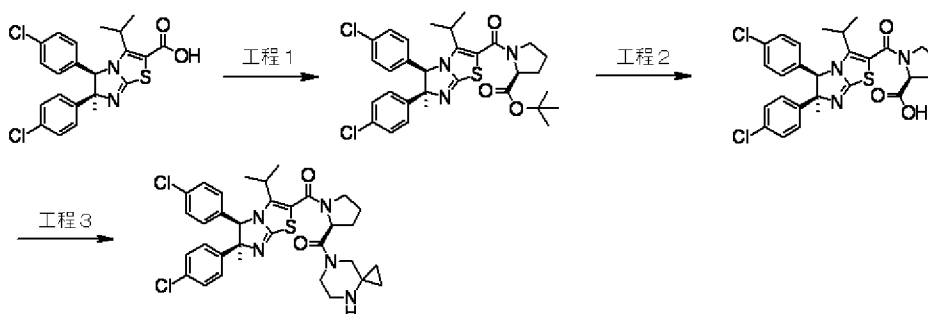
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.82-0.95 (10H, m), 1.01 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.36-1.40 (1H, m), 1.63-1.71 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.95-2.01 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.21-2.27 (1H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 3.05-3.09 (2H, m), 3.36-3.71 (4H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 5.56 (1H, s), 6.72-6.76 (1H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=8.2, 2.6\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 727 [(M+H) $^+$].

実施例35

[0266]

[化50]



[0267] 工程1: *tert*-ブチル-1- { [(5*R*, 6*S*)-5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-*b*] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -*L*-プロリナート

実施例1の工程4で得た化合物を、実施例1の工程5の反応における参考例1の工程2で得た化合物の代わりに、*tert*-ブチル *L*-プロリナート塩酸塩を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.81 (3H, s), 1.93-2.04 (3H, m), 2.23-2.28 (1H, m), 2.58-2.63 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 4.96 (1H, s), 6.70 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

$\text{MS (ESI)} m/z$: 600 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

工程2: 1- { [(5*R*, 6*S*)-5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-*b*] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -*L*-プロリン

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程6と同様に反応させ、標記化

化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.88 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.92 (3H, s), 1.93–2.00 (3H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.63–2.70 (1H, m), 3.59 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.42–4.46 (1H, m), 5.79 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 544 [(M+H) $^+$].

工程3: 7-(1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-L-プロリル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

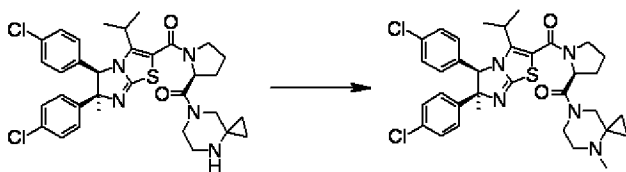
上記工程2で得た化合物を、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.45–0.51 (4H, m), 0.85–0.91 (6H, m), 1.62–1.67 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.74–1.79 (1H, m), 1.82–1.86 (1H, m), 1.89–1.94 (1H, m), 2.20–2.25 (1H, m), 2.57–2.63 (1H, m), 2.74–2.78 (1H, m), 3.30–3.33 (2H, m), 3.42–3.49 (2H, m), 3.55–3.59 (2H, m), 4.82–4.86 (1H, m), 5.38 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 638 [(M+H) $^+$].

実施例 36

[0268] [化51]



[0269] 7-((1-([[(5R, 6S)-5, 6-bis(4-chlorophenyl)-3-isopropyl-6-methyl-5, 6-dihydroimidazo[2, 1-b][1, 3]thiazol-2-yl]carbonyl)-L-prolinyl)-4-methyl-4, 7-diazaspiro[2.5]octan-2-yl)

実施例 35 の工程 3 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

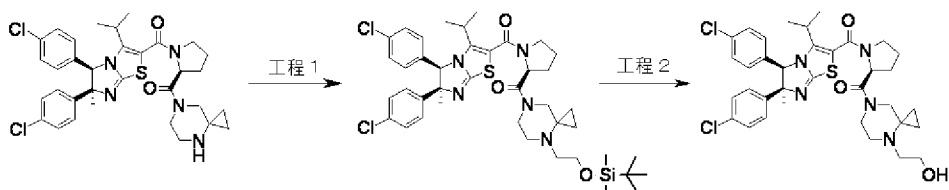
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.42–0.47 (2 H, m), 0.57–0.63 (2 H, m), 0.82–0.90 (6 H, m), 1.72 (3 H, s), 1.73–1.80 (1 H, m), 1.81–1.86 (1 H, m), 1.88–1.94 (1 H, m), 2.21–2.26 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.55–2.61 (1 H, m), 2.73–2.79 (2 H, m), 3.28–3.33 (2 H, m), 3.49–3.60 (4 H, m), 4.79–4.85 (1 H, m), 5.37 (1 H, s), 6.87 (2 H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.05 (2 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.10 (2 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.23 (2 H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

$\text{MS (ESI)} m/z$: 652 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例 37

[0270]

[化52]



[0271] 工程1：7-（1- { [（5R，6S）-5，6-ビス（4-クロロフェニル）-3-イソプロピル-6-メチル-5，6-ジヒドロイミダゾ [2，1-b] [1，3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -L-プロリル）-4-（2- { [tert-ブチル（ジメチル）シリル] オキシ} エチル）-4，7-ジアザスピロ [2.5] オクタン

実施例35で得た化合物を、実施例3の工程1と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ ：0.04（9H，s），0.86-0.93（7H，m），0.89（6H，s），0.96（3H，d， $J=6.6\text{Hz}$ ），1.80（3H，s），1.90-1.96（2H，m），2.10-2.18（2H，m），2.60-2.66（1H，m），2.81-2.86（1H，m），2.94-3.00（1H，m），3.40-3.78（10H，m），4.79-4.84（1H，m），4.94（1H，s），6.69（2H，d， $J=7.8\text{Hz}$ ），7.00-7.03（4H，m），7.10（2H，d， $J=8.8\text{Hz}$ ）。

工程2：2- [7-（1- { [（5R，6S）-5，6-ビス（4-クロロフェニル）-3-イソプロピル-6-メチル-5，6-ジヒドロイミダゾ [2，1-b] [1，3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -L-プロリル）-4，7-ジアザスピロ [2.5] オクター4-イル] エタノール

上記工程1で得た化合物を、実施例3の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

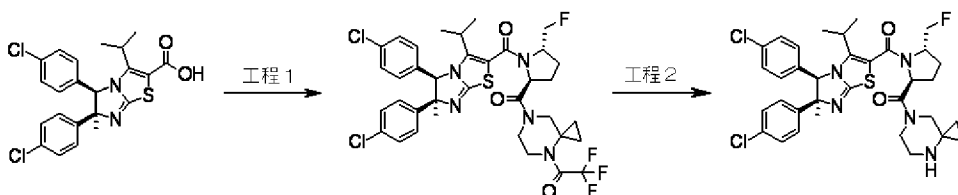
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：0.48-0.50（2H，m），0.56-0.58（2H，m），0.86（3H，d， $J=7$

. 1 Hz), 0. 87 (3H, d, J=6. 6 Hz), 1. 72 (3H, s), 1. 76–1. 80 (1H, m), 1. 83–1. 86 (1H, m), 1. 90–1. 94 (1H, m), 2. 20–2. 26 (1H, m), 2. 56–2. 63 (1H, m), 2. 74–2. 78 (1H, m), 2. 85–2. 90 (1H, m), 3. 17–3. 20 (2H, m), 3. 27–3. 31 (2H, m), 3. 38–3. 42 (2H, m), 3. 50–3. 52 (1H, m), 3. 55–3. 59 (2H, m), 4. 00–4. 04 (1H, m), 4. 81–4. 84 (1H, m), 5. 37 (1H, s), 6. 87 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 05 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 10 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 23 (2H, d, J=8. 8 Hz).

MS (ESI) m/z : 682 [(M+H)⁺].

実施例 38

[0272] [化53]



[0273] 工程1: 7-[(5S)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-(フルオロメチル)-L-プロリル]-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

実施例1の工程4で得た化合物を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに参考例10の工程4で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 85 (3H, d, J=6. 8 Hz), 0. 90–1. 06 (4H, m), 0. 93 (3H, d,

$J=6.8\text{ Hz}$), 1.71 (3H, s), 1.78–1.93 (2H, m), 2.01–2.10 (1H, m), 2.24–2.32 (1H, m), 2.62–2.69 (1H, m), 3.42–3.80 (6H, m), 4.37–4.52 (3H, m), 4.97–5.03 (1H, m), 5.44 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 766 [(M+H)⁺].

工程2: 7-[(5S)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-(フルオロメチル)-L-プロリル]-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

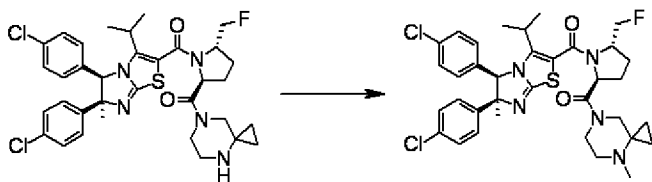
上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.42–0.53 (4H, m), 0.82 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.71 (3H, s), 1.76–1.80 (1H, m), 1.87–1.92 (1H, m), 1.99–2.03 (1H, m), 2.30–2.33 (1H, m), 2.64–2.79 (3H, m), 3.21–3.54 (4H, m), 4.37–4.54 (3H, m), 4.94–5.00 (1H, m), 5.43 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 670 [(M+H)⁺].

実施例39

[0274] [化54]



[0275] 7-[(5S)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-(フルオロメチル)-L-プロリル]-4-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

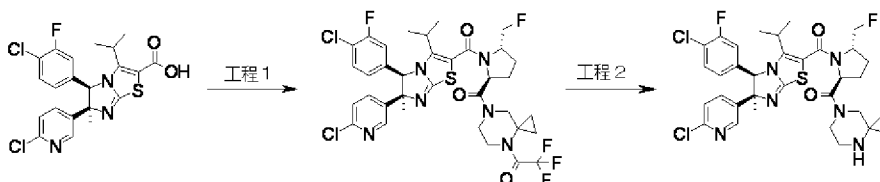
実施例38の工程2で得た化合物を、実施例2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.38-0.62 (4H, m), 0.83 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 1.71 (3H, s), 1.77-1.82 (1H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.64-2.70 (1H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 3.22-3.56 (4H, m), 4.36-4.55 (3H, m), 4.93-4.99 (1H, m), 5.44 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 684 [(M+H) $^+$].

実施例40

[0276] [化55]



[0277] 工程1: 7-[(5S)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-(フルオロメチル)-L-プロリル]-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-カルボン酸を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに参考例10の工程4で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0. 86 (3H, d, $J=5. 9\text{ Hz}$), 0. 94-1. 08 (4H, m), 0. 99 (3H, d, $J=7. 1\text{ Hz}$), 1. 75 (3H, s), 1. 78-1. 84 (1H, m), 1. 87-1. 96 (1H, m), 2. 02-2. 11 (1H, m), 2. 27-2. 34 (1H, m), 2. 68-2. 75 (1H, m), 3. 46-3. 53 (2H, m), 3. 59-3. 83 (4H, m), 4. 21 (1H, dd, $J=47. 7, 6. 0\text{ Hz}$), 4. 36-4. 54 (2H, m), 4. 97-5. 04 (1H, m), 5. 55 (1H, s), 6. 71-6. 76 (1H, m), 6. 86-6. 91 (1H, m), 7. 19 (1H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$), 7. 32 (1H, t, $J=7. 9\text{ Hz}$), 7. 66 (1H, dd, $J=8. 2, 2. 3\text{ Hz}$), 8. 27 (1H, d, $J=2. 2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 785 [(M+H) $^+$].

工程2: 7-[(5S)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソ

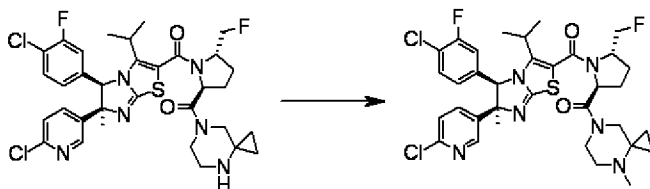
プロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-(フルオロメチル)-L-プロリル] -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.40-0.58 (4H, m), 0.84 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.75 (3H, s), 1.76-1.82 (1H, m), 1.87-1.93 (1H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 2.30-2.34 (1H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.25-3.54 (4H, m), 4.37-4.55 (3H, m), 4.93-5.00 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.68-6.74 (1H, m), 6.91-6.98 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 689 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例41

[0278] [化56]



[0279] 7-[(5S)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-(フルオロメチル)-L-プロリル] -4-メチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

実施例40の工程2で得た化合物を、実施例2と同様に反応させ、標記化

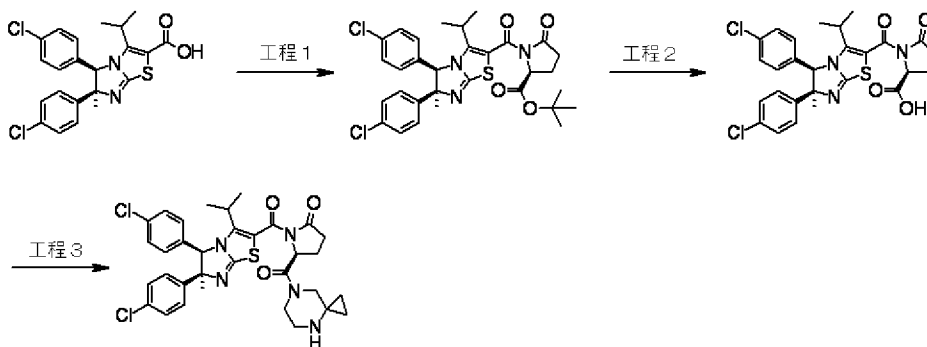
化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.38–0.61 (4H, m), 0.83–0.87 (3H, m), 0.99 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.75 (3H, s), 1.79–1.82 (1H, m), 1.89–1.93 (2H, m), 2.01–2.04 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.67–2.72 (1H, m), 2.74–2.80 (2H, m), 3.23–3.59 (4H, m), 4.38–4.56 (3H, m), 4.94–5.00 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.72–6.76 (1H, m), 6.89–6.95 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 703 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例 4 2

[0280] [化57]



[0281] 工程1: tert-ブチル 1- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル } -5-オキソ-6-プロリナート

実施例 1 の工程 4 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに tert-ブチル 5-オキソ-6-プロリナートを用いて、実施例 1

の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 1.82 (3H, s), 2.02–2.11 (1H, m), 2.34–2.43 (1H, m), 2.49–2.57 (1H, m), 2.63–2.72 (1H, m), 2.82–2.89 (1H, m), 4.65 (1H, dd, $J=8.7, 5.2\text{ Hz}$), 4.99 (1H, s), 6.73 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

工程2: 1- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-オキソ- π -プロリン

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程6と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.91 (3H, s), 1.99–2.05 (1H, m), 2.38–2.44 (1H, m), 2.59–2.64 (2H, m), 2.81–2.88 (1H, m), 4.71 (1H, dd, $J=9.0, 4.4\text{ Hz}$), 5.93 (1H, s), 6.92–6.95 (2H, m), 7.15–7.19 (4H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

工程3 (5S) -1- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5- (4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イルカルボニル) ピロリジン-2-オ

ン

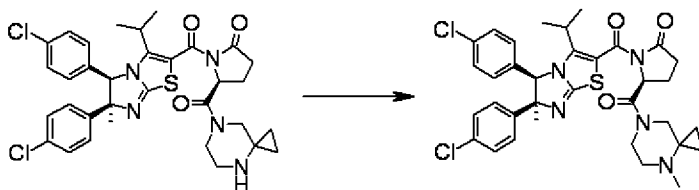
上記工程 2 で得た化合物を、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.43–0.48 (4H, m), 0.84 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.73 (3H, s), 1.77–1.82 (1H, m), 2.28–2.41 (1H, m), 2.46–2.56 (2H, m), 2.70–2.77 (1H, m), 2.82–2.91 (2H, m), 3.30–3.53 (4H, m), 5.12–5.22 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 652 [(M+H) $^+$].

実施例 43

[0282] [化58]



[0283] (5S)-1-{[(5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-[(4-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクター-7-イル)カルボニル]ピロリジン-2-オン

実施例 42 の工程 3 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

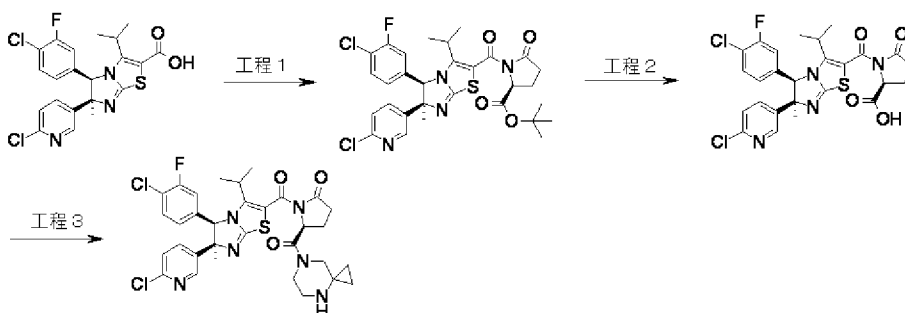
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.40–0.59 (4H, m), 0.84 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d,

$J=7.1\text{ Hz}$), 1.73 (3 H , s), $1.78-1.84$ (1 H , m), 2.30 (3 H , s), $2.33-2.39$ (1 H , m), $2.51-2.56$ (2 H , m), $2.72-2.78$ (1 H , m), $2.83-2.90$ (2 H , m), $3.30-3.34$ (2 H , m), $3.38-3.44$ (1 H , m), $3.54-3.58$ (1 H , m), $5.13-5.23$ (1 H , m), 5.54 (1 H , s), 6.92 (2 H , d , $J=8.3\text{ Hz}$), 7.08 (2 H , d , $J=8.5\text{ Hz}$), 7.11 (2 H , d , $J=8.8\text{ Hz}$), 7.25 (2 H , d , $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 666 [$(M+H)^+$].

実施例 44

[0284] [化59]



[0285] 工程 1: *tert*-ブチル 1- { [(5*R*, 6*S*) -5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6- (6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-*b*] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-オキソ- Δ^2 -プロリナート (5*R*, 6*S*) -5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6- (6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-*b*] [1, 3] チアゾール-2-カルボン酸を用いて、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに *tert*-ブチル 5-オキソ- Δ^2 -プロリナートを用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ : 0.98 (6 H , t , $J=6$

. 6 Hz), 1. 49 (9H, s), 1. 86 (3H, s), 2. 07–2. 12 (1H, m), 2. 39–2. 45 (1H, m), 2. 57–2. 62 (1H, m), 2. 67–2. 71 (1H, m), 2. 82–2. 87 (1H, m), 4. 66 (1H, dd, J=8. 8, 5. 4 Hz), 5. 04 (1H, s), 6. 58 (1H, d, J=8. 0 Hz), 6. 63 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 03 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 15–7. 19 (1H, m), 7. 50–7. 53 (1H, m), 8. 21 (1H, d, J=2. 4 Hz).

MS (ESI) m/z : 633 [(M+H)⁺].

工程2 : 1- { [(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-オキソ-L-プロリン

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程6と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0. 89 (3H, d, J=7. 1 Hz), 0. 94 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 85 (3H, s), 1. 98–2. 04 (1H, m), 2. 38–2. 45 (1H, m), 2. 58–2. 62 (2H, m), 2. 85–2. 92 (1H, m), 4. 70 (1H, dd, J=9. 0, 4. 9 Hz), 5. 80 (1H, s), 6. 77–6. 82 (1H, m), 6. 94–7. 01 (1H, m), 7. 23 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 37 (1H, t, J=8. 1 Hz), 7. 67 (1H, dd, J=8. 4, 2. 6 Hz), 8. 27 (1H, d, J=2. 0 Hz).

MS (ESI) m/z : 577 [(M+H)⁺].

工程3 : (5S)-1- { [(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フル

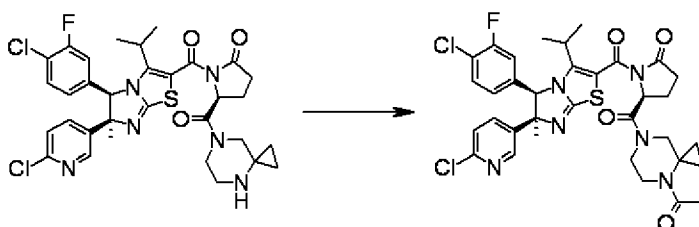
オロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル] - 5 - (4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イルカルボニル) ピロリジン-2-オン

上記工程2で得た化合物を、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.43-0.52 (4H, m), 0.87 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.77 (3H, s), 1.79-1.83 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 2.69-2.77 (2H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.46-3.53 (2H, m), 5.17-5.23 (1H, m), 5.63 (1H, s), 6.76-6.80 (1H, m), 6.92-6.96 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).
MS (ESI) m/z : 671 [(M+H) $^+$].

実施例45

[0286] [化60]



[0287] (5S) - 5 - [(4-アセチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イル) カルボニル] - 1 - { [(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1,

3] チアゾール-2-イル] カルボニル} ピロリジン-2-オン

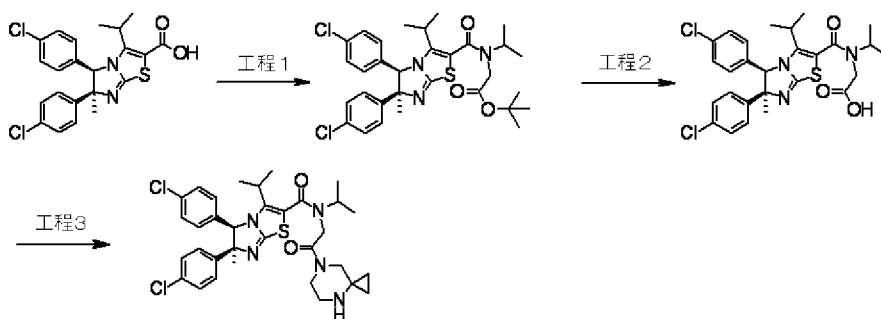
実施例 44 の工程 3 で得た化合物を、実施例 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.92–1.00 (4H, m), 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 1.81–1.85 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.32–2.37 (1H, m), 2.52–2.57 (2H, m), 2.85–2.89 (1H, m), 3.04–3.08 (2H, m), 3.36–3.44 (2H, m), 3.59–3.75 (2H, m), 5.18–5.25 (1H, m), 5.64 (1H, s), 6.76–6.80 (1H, m), 6.92–6.97 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 713 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例 46

[0288] [化61]



[0289] 工程 1: tert-ブチル N- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル } -N-イソプロピルグリシナート

実施例 1 の工程 4 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わ

りに *tert*-ブチル N-イソプロピルグリシナートを用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.18 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.23 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 1.82 (3H, s), 2.40–2.49 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.40–4.49 (1H, m), 4.95 (1H, s), 6.71 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.01–7.06 (4H, m), 7.08–7.12 (2H, m).

工程 2: N- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -N-イソプロピルグリシン

上記工程 1 で得た化合物を、実施例 1 の工程 6 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82–0.88 (3H, m), 1.10 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.15–1.23 (6H, m), 2.09 (3H, s), 2.47–2.57 (1H, m), 4.00–4.18 (2H, m), 4.61–4.73 (1H, m), 5.50 (1H, s), 6.65–6.89 (2H, m), 7.02–7.16 (6H, m).

工程 3: (5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -N- [2- (4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イル) -2-オキソエチル] -N, 3-ジイソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキサミド

上記工程 2 で得た化合物を、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化

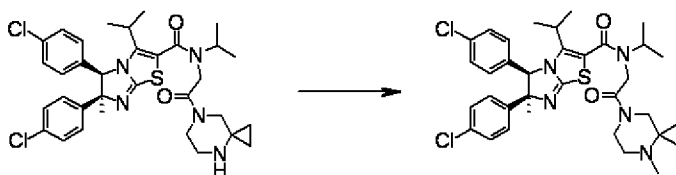
化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.54–0.73 (4H, m), 0.93–1.02 (6H, m), 1.16–1.27 (6H, m), 1.82 (3H, s), 2.46–2.57 (1H, m), 2.89–4.14 (8H, m), 4.43–4.51 (1H, m), 4.96 (1H, s), 6.69–6.74 (2H, m), 7.01–7.05 (4H, m), 7.09–7.13 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 640 [(M+H) $^+$].

実施例 47

[0290] [化62]



[0291] (5R, 6S)-5, 6-ビス(4-クロロフェニル)-N, 3-ジイソプロピルー6-メチルーN-[2-(4-メチルー4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクター-7-イル)-2-オキソエチル]-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-カルボキサミド

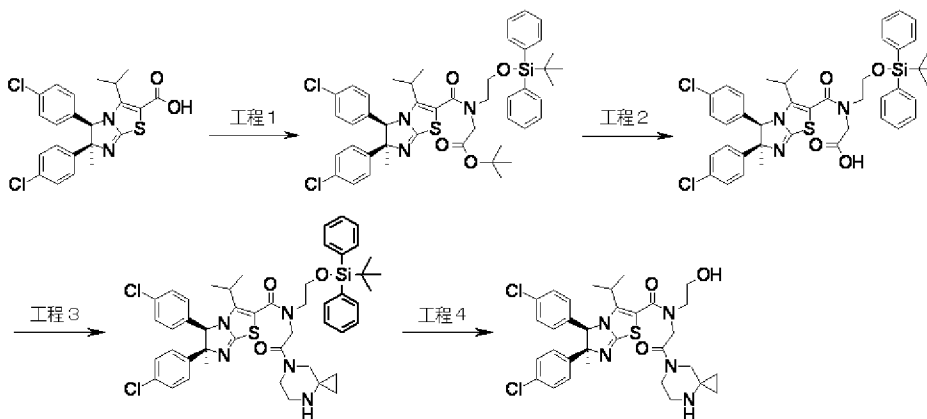
実施例 46 の工程 3 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.49–0.82 (4H, m), 0.93–1.02 (6H, m), 1.19 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.82 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.45–2.58 (1H, m), 2.86–4.07 (8H, m), 4.42–4.51 (1H, m), 4.95 (1H, s), 6.69–6.73 (2H, m), 7.01–7.05 (4H, m), 7.08–7.12 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 654 [(M+H) $^+$].

実施例 48

[0292] [化63]



[0293] 工程1: *tert*-ブチル N- { [(5*R*, 6*S*) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-*b*] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -N- (2- { [*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) グリシナート

実施例1の工程4で得た化合物を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに *tert*-ブチル N- (2- { [*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) グリシナートを用いて、実施例1の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.06 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.80 (3H, s), 2.41-2.51 (1H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.82-3.87 (2H, m), 4.15-4.40 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.65-6.73 (2H, m), 7.02 (4H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.36-7.47 (6H, m), 7.63 (4H, d, $J=6.6\text{ Hz}$).

工程2: N- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -N- (2- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) グリシン

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程6と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01 (9H, s), 1.06 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.43-2.53 (1H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 3.78-3.92 (3H, m), 4.30 (1H, d, $J=18.0\text{ Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=18.0\text{ Hz}$), 5.42 (1H, s), 6.59-6.88 (2H, m), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08-7.16 (4H, m), 7.31-7.43 (6H, m), 7.58-7.63 (4H, m).

工程3: (5R, 6S) -N- (2- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} エチル) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -N- [2- (4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクター-7-イル) -2-オキソエチル] -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキサミド

上記工程2で得た化合物を、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.44-0.67 (4H, m), 0.90-1.00 (7H, m), 1.05-1.09 (9H, m), 1.80 (3H, s), 2.46-2.61 (1H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 3.64-3.78 (2H, m), 3.86-3.93 (2H

, m), 4.21–4.51 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.64–6.72 (2H, m), 6.98–7.03 (4H, m), 7.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.37–7.48 (6H, m), 7.61–7.67 (4H, m).

工程4: (5R, 6S)–5, 6–ビス(4–クロロフェニル)–N–[2–(4, 7–ジアザスピロ[2. 5]オクター7–イル)–2–オキシエチル]–N–(2–ヒドロキシエチル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ[2, 1–b][1, 3]チアゾール–2–カルボキサミド

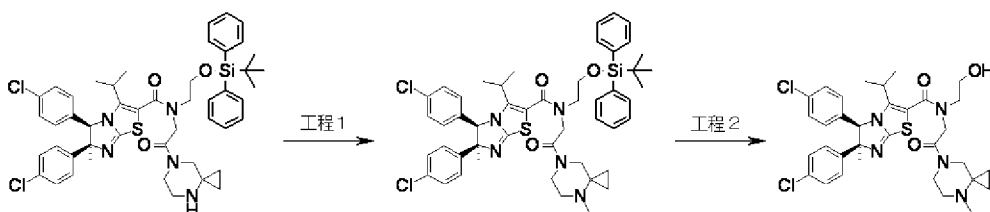
上記工程3で得た化合物を、実施例3の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.53–0.60 (4H, m), 0.92–0.98 (6H, m), 1.80 (3H, s), 2.48–2.59 (1H, m), 2.89–3.02 (2H, m), 3.27–3.76 (8H, m), 4.09–4.24 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.97–7.03 (4H, m), 7.09 (2H, d, J=8.3 Hz).

MS (ESI) m/z : 642 [(M+H) $^+$].

実施例49

[0294] [化64]



[0295] 工程1: (5R, 6S)–N–(2–{[tert–ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}エチル)–5, 6–ビス(4–クロロフェニル)–3–イ

ソプロピル-6-メチル-N-[2-(4-メチル-4,7-ジアザスピロ
[2.5]オクター-7-イル)-2-オキソエチル]-5,6-ジヒドロイ
ミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボキサミド

実施例48の工程3で得た化合物を、実施例2と同様に反応させ、標記化
化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.38-0.51 (2H, m), 0.63-0.74 (2H, m), 0.92 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 0.95 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.08 (9H, s), 1.79 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.51-2.62 (1H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.06-3.63 (4H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 4.26-4.45 (2H, m), 4.92 (1H, s), 6.67 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.97-7.02 (4H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.33-7.45 (6H, m), 7.61-7.67 (4H, m).

工程2: (5R, 6S)-5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-イソプロピル-6-メチル-N-[2-(4-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクター-7-イル)-2-オキソエチル]-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボキサミド

上記工程1で得た化合物を、実施例3の工程2と同様に反応させ、標記化
化合物を無色固体として得た。

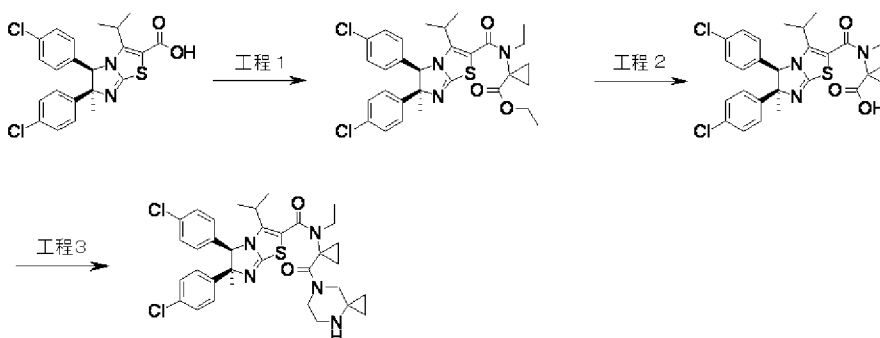
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.49-0.53 (2H, m), 0.64-0.82 (2H, m), 0.97 (6H, d, $J=7.1$ Hz), 1.81 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.26-3.76 (8H, m), 4.09-4.41 (3H, m), 4.94 (1H, s), 6

. 70 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.99–7.04 (4H, m),
7.09 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 656 $[(M+H)^+]$.

実施例 50

[0296] [化65]



[0297] 工程 1: エチル 1- [{ [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] シクロプロパンカルボキシレート

実施例 1 の工程 4 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 11 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.24–1.35 (2H, m), 1.50–1.66 (2H, m), 1.71 (3H, s), 2.50–2.58 (1H, m), 3.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.45 (1H, s), 6.86–6.92 (2H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

工程2：1- [{ [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] シクロプロパンカルボン酸

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.09-1.15 (3H, m), 1.19-1.32 (2H, m), 1.24 (6H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.75-1.83 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.66-2.75 (1H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 5.67-5.78 (1H, m), 6.73-6.83 (2H, m), 7.07-7.18 (6H, m).

工程3：(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -N- [1- (4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イルカルボニル) シクロプロピル] -N-エチル-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキサミド

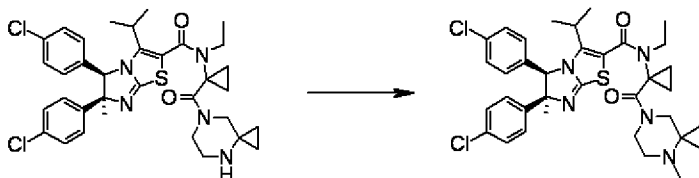
上記工程2で得た化合物を、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.51-0.61 (4H, m), 0.93 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.23-1.36 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.39-1.50 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.43-2.54 (1H, m), 2.90 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.43-3.54 (2H, m), 3.62-3.83 (4H, m), 4.92 (1H, s), 6.68 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.98-7.03 (4H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 652 [(M+H)⁺].

実施例 5 1

[0298] [化66]



[0299] (5R, 6S) - 5, 6 - ビス (4 - クロロフェニル) - N - エチル - 3 - イソプロピル - 6 - メチル - N - { 1 - [(4 - メチル - 4, 7 - ジアザスピロ [2. 5] オクター - 7 - イル) カルボニル] シクロプロピル } - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 2 - カルボキサミド

実施例 5 0 の工程 3 で得た化合物を、実施例 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

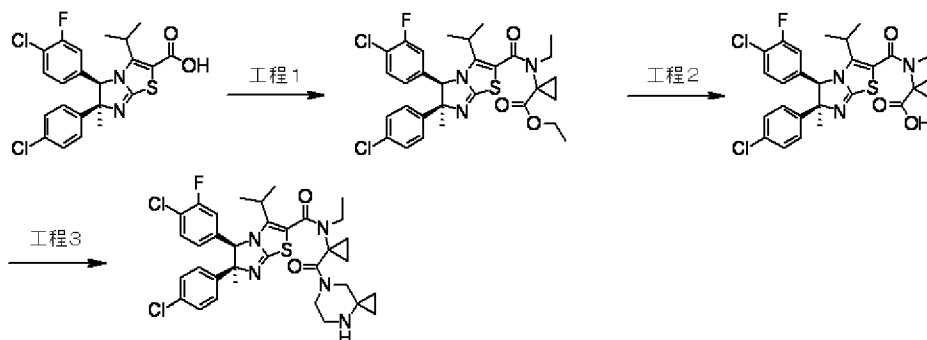
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.46-0.56 (2H, m), 0.63-0.72 (2H, m), 0.93 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.96 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.22-1.27 (2H, m), 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.41-1.50 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.45-2.54 (1H, m), 2.83 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.42-3.53 (2H, m), 3.62-3.91 (4H, m), 4.92 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.99-7.12 (6H, m).

MS (ESI) m/z : 666 [(M+H)⁺].

実施例 5 2

[0300]

[化67]



[0301] 工程1：エチル 1- [{ [(5R, 6S) -5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6- (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] シクロプロパンカルボキシラート

実施例5の工程7で得た化合物を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに参考例11の工程2で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.24-1.32 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.63-1.77 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.55-2.63 (1H, m), 3.53 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.91 (1H, s), 6.51 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=9.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.02-7.15 (5H, m).

工程2：1- [{ [(5R, 6S) -5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6- (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] シクロプロパンカルボン酸

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化

化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.04–1.13 (3H, m), 1.17–1.24 (2H, m), 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.63–1.83 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.60–2.72 (1H, m), 3.39–3.62 (2H, m), 5.32 (1H, s), 6.53–6.64 (2H, m), 7.08–7.25 (5H, m).

工程3: (5R, 6S)–5–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–6–(4–クロロフェニル)–N–[1–(4, 7–ジアザスピロ[2.5]オクター–7–イルカルボニル)シクロプロピル]–N–エチル–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ[2, 1–b][1, 3]チアゾール–2–カルボキサミド

上記工程2で得た化合物を、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

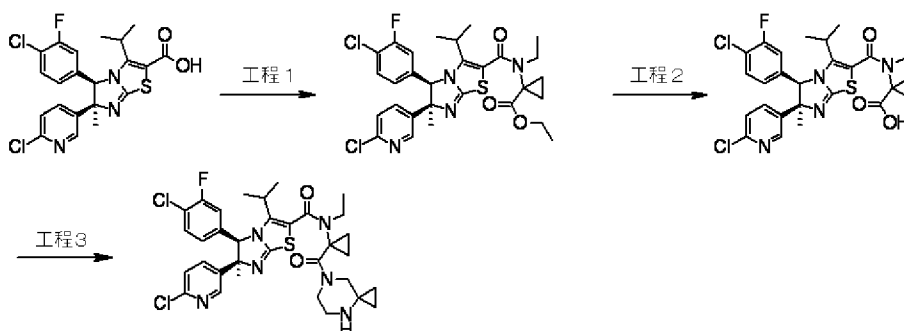
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.52–0.62 (4H, m), 0.96 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.22–1.37 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.41–1.48 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.44–2.52 (1H, m), 2.90 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.43–3.54 (2H, m), 3.64–3.83 (4H, m), 4.89 (1H, s), 6.47–6.56 (2H, m), 7.02–7.13 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 670 [(M+H) $^+$].

実施例53

[0302]

[化68]



[0303] 工程 1 : エチル 1- [{ [(5R, 6S) -5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6-(6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} (エチル) アミノ] シクロプロパンカルボキシラート

(5R, 6S) -5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6-(6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボン酸を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 11 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.22-1.32 (8H, m), 1.65-1.78 (2H, m), 1.82 (3H, s), 2.55-2.66 (1H, m), 3.53 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.98 (1H, s), 6.52-6.61 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

工程 2 : 1- [{ [(5R, 6S) -5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6-(6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-

メチルー 5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル] (エチル) アミノ] シクロプロパンカルボン酸

上記工程 1 で得た化合物を、実施例 1 の工程 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.00–1.27 (8H, m), 1.62–1.86 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.59–2.73 (1H, m), 3.38–3.64 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.55–6.67 (2H, m), 7.05–7.22 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

工程 3: (5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[1-(4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イルカルボニル) シクロプロピル]-N-エチルー 3-イソプロピルー 6-メチルー 5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキサミド

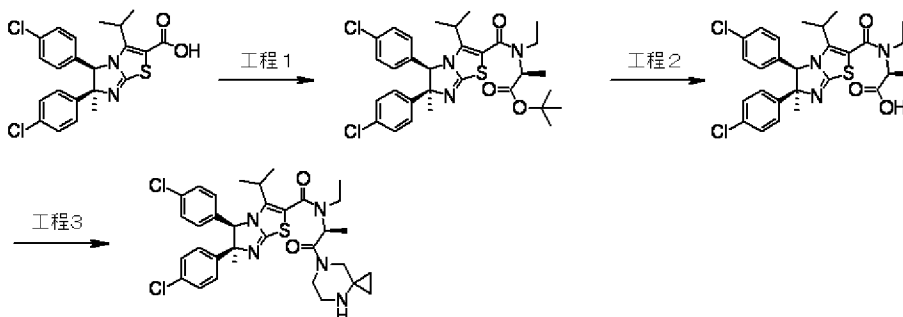
上記工程 2 で得た化合物を、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.53–0.60 (4H, m), 0.97 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.23–1.37 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.42–1.51 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.45–2.54 (1H, m), 2.90 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.46–3.53 (2H, m), 3.62–3.83 (4H, m), 4.95 (1H, s), 6.50–6.58 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 671 $[(M+H)^+]$.

実施例 54

[0304] [化69]



[0305] 工程 1 : *tert*-ブチル N- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル } -N-エチル-L-アラニナート

実施例 1 の工程 4 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 12 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.39-1.51 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.81 (3H, s), 2.43-2.52 (1H, m), 3.21-3.32 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 4.92 (1H, s), 6.70 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.99-7.11 (6H, m).

工程 2 : N- { [(5R, 6S) -5, 6-ビス (4-クロロフェニル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル } -N-エチル-L-アラニン

上記工程 1 で得た化合物を、実施例 1 の工程 6 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.82 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.43 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.90 (3H, s), 2.50–2.57 (1H, m), 3.26–3.58 (2H, m), 4.43–4.51 (1H, m), 5.74 (1H, s), 6.90–6.98 (2H, m), 7.09–7.18 (4H, m), 7.21–7.25 (2H, m), 8.24 (1H, s).

工程 3: (5R, 6S)–5, 6–ビス(4–クロロフェニル)–N–[(1S)–2–(4, 7–ジアザスピロ[2.5]オクター–7–イル)–1–メチル–2–オキソエチル]–N–エチル–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ[2, 1–b][1, 3]チアゾール–2–カルボキサミド

上記工程 2 で得た化合物を、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

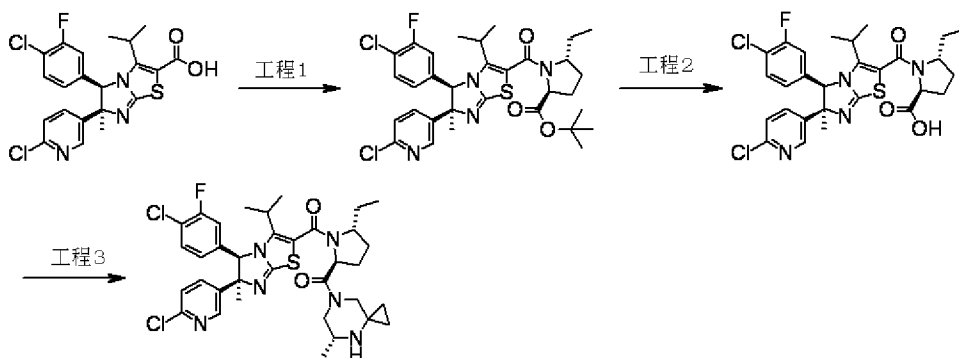
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.53–0.63 (4H, m), 0.86–1.05 (6H, m), 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.34–1.39 (3H, m), 1.81 (3H, s), 2.43–2.58 (1H, m), 2.88–2.95 (2H, m), 3.26–3.66 (6H, m), 4.91–4.95 (1H, m), 5.33–5.43 (1H, m), 6.66–6.72 (2H, m), 6.98–7.12 (6H, m).

MS (ESI) m/z : 640 [(M+H) $^+$].

実施例 55

[0306]

[化70]



[0307] 工程1: *tert*-ブチル (5*R*)-1- { [(5*R*, 6*S*)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-*b*] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-エチル- γ -ブチロリナート

参考例13の工程13で得た化合物を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに参考例30で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.35-1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.70-1.81 (2H, m), 1.82 (3H, s), 1.94-2.01 (1H, m), 2.07-2.23 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 4.27-4.31 (1H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 4.98 (1H, s), 6.50-6.56 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.12 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 647 [(M+H) $^+$].

工程2 (5*R*)-1- { [(5*R*, 6*S*)-5-(4-クロロ-3-フルオ

ロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル
 - 6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾ
 ール-2-イル] カルボニル} - 5-エチル- ϵ -プロリン

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程6と同様に反応させ、標記化
 化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.83-0.90 (6
 H, m), 1.03 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.38-1.45 (
 1H, m), 1.61-1.69 (1H, m), 1.75-1.81 (1H
 , m), 1.88 (3H, s), 1.92-2.06 (2H, m), 2.2
 6-2.34 (1H, m), 2.74-2.81 (1H, m), 4.09-
 4.16 (1H, m), 4.51-4.56 (1H, m), 5.78 (1H
 , s), 6.71-6.76 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m
), 7.25 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=7$
 . 9 Hz), 7.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$), 8.29
 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 591 [(M+H) $^+$].

工程3: (5R) - 7 - [(5R) - 1 - { [(5R, 6S) - 5 - (4-
 クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル)
 - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b
] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} - 5-エチル- ϵ -プロ
 リル] - 5-メチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程2で得た化合物を、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩
 酸塩の代わりに参考例3の工程7で得た化合物を用いて、実施例1の工程7
 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

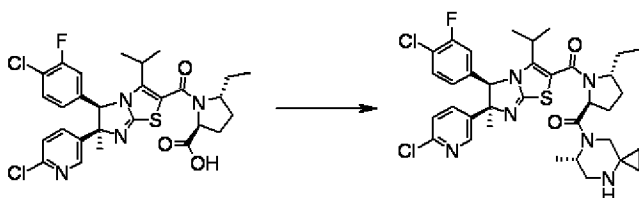
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 70°C) δ : 0.47-0.
 54 (2H, m), 0.62-0.69 (2H, m), 0.84 (6H, t
 , $J=7.4\text{ Hz}$), 1.03 (6H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.37-

1. 41 (1H, m), 1. 64–1. 73 (3H, m), 1. 74 (3H, s), 1. 96–2. 03 (1H, m), 2. 24–2. 29 (1H, m), 2. 74–2. 85 (2H, m), 3. 33–3. 46 (2H, m), 3. 56–3. 65 (1H, m), 3. 82–3. 91 (1H, m), 4. 10–4. 18 (1H, m), 4. 88–4. 95 (1H, m), 5. 56 (1H, s), 6. 70–6. 78 (1H, m), 6. 87–6. 95 (1H, m), 7. 20 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 32–7. 40 (1H, m), 7. 68 (1H, dd, J=8. 3, 2. 4 Hz), 8. 28 (1H, d, J=2. 2 Hz).

MS (ESI) m/z : 699 [(M+H)⁺].

実施例 56

[0308] [化71]



[0309] (6S)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-chloro-3-fluorophenyl)-6-(6-chloropyridin-3-yl)-3-isopropyl-6-methyl-5, 6-dihydroimidazo[2, 1-b][1, 3]thiazol-2-yl]carbonyl}-5-ethyl-L-prolinyl]-6-methyl-4, 7-diazaspiro[2. 5]octan

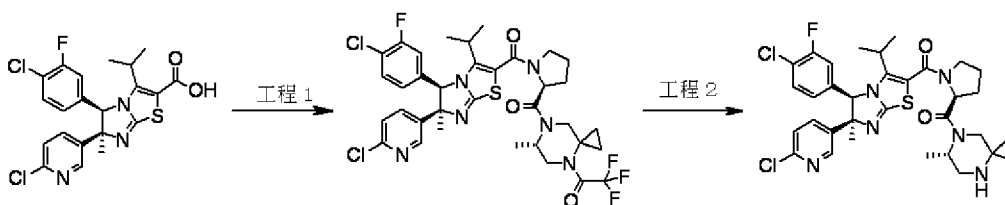
実施例 55 の工程 2 で得た化合物を、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 5 の工程 4 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70°C) δ : 0. 40–0. 46 (2H, m), 0. 55–0. 65 (2H, m), 0. 80–0. 89 (6H, m), 1. 02 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 09–1. 17 (3H, m), 1. 33–1. 41 (1H, m), 1. 64–1. 73 (

3 H, m), 1.74 (3 H, s), 1.99–2.07 (1 H, m), 2.22–2.28 (1 H, m), 2.66–2.76 (2 H, m), 2.85–2.90 (1 H, m), 3.47–3.63 (2 H, m), 4.11–4.19 (1 H, m), 4.31–4.38 (1 H, m), 4.72–4.78 (1 H, m), 5.55 (1 H, s), 6.71–6.79 (1 H, m), 6.87–6.93 (1 H, m), 7.19 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.68 (1 H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz), 8.28 (1 H, d, $J=2.4$ Hz).
 MS (ESI) m/z : 699 [(M+H)⁺].

実施例 57

[0310] [化72]



[0311] 工程 1: (6S)-7-(1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-L-プロリン)-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

参考例 13 の工程 13 で得た化合物 (200 mg, 0.43 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (58.0 mg, 0.43 mmol) を加えた後、参考例 15 の工程 2 で得た化合物 (151 mg, 0.48 mmol) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (100 mg, 0.52 mmol) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合液を水に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー [クロロホルム：メタノール＝20：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (270mg, 82%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.72–0.74 (2H, m), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.11 (3H, brd, $J=6.1\text{Hz}$), 1.29 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.80–1.89 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.58–3.63 (5H, m), 3.92 (1H, brs), 4.68 (1H, m), 4.81 (1H, brs), 5.49 (1H, s), 6.75 (1H, brd, $J=7.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, brd, $J=7.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.3, 0.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.26 (1H, dd, $J=2.4, 0.7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 767 [(M+H) $^+$].

工程2: (6S)–7–(1–{[(5R, 6S)–5–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–6–(6–クロロピリジン–3–イル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] [1, 3] チアゾール–2–イル] カルボニル}–L–プロリル)–6–メチル–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

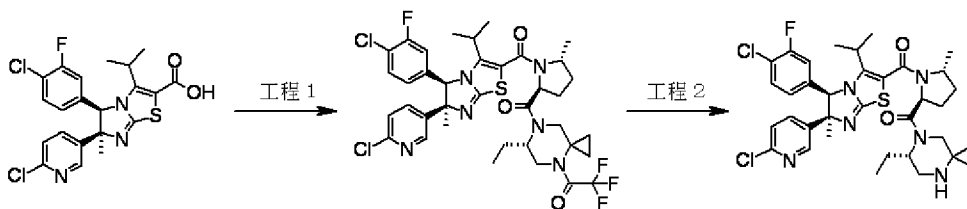
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.38–0.39 (2H, m), 0.55–0.57 (2H, m), 0.92 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.22 (3H, brd, $J=6.1\text{Hz}$), 1.28 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.82–1.87 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.

2.2 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.67 (1H, m), 3.23 (1H, brs), 3.42 (1H, brs), 3.56–3.59 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.78 (1H, m), 5.49 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.3, 0.7 Hz), 7.33 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J=2.6, 0.7 Hz).

MS (ESI) m/z : 671 [(M+H)⁺].

実施例 58

[0312] [化73]



[0313] 工程 1 : (6S) - 7 - [(5R) - 1 - { [(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} - 5-メチル-L-プロリル] - 6-エチル-4- (トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 17 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.72–0.77 (2H, m), 0.80–0.87 (3H, m), 0.90 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.01 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.18 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.23–1.30 (1H, m), 1.43–1.5

3 (2H, m), 1.60–1.66 (1H, m), 1.71–1.76 (2H, m), 1.77 (3H, s), 2.22–2.31 (2H, m), 2.66–2.74 (1H, m), 3.41–4.04 (4H, m), 4.31–4.46 (2H, m), 4.83–5.02 (1H, m), 5.54 (1H, s), 6.74–6.80 (1H, m), 6.88–6.95 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 795 [(M+H)⁺].

工程2: (6S)–7–[(5R)–1–{[(5R, 6S)–5–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–6–(6–クロロピリジン–3–イル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] [1, 3] チアゾール–2–イル] カルボニル}–5–メチル–L–プロリル]–6–エチル–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

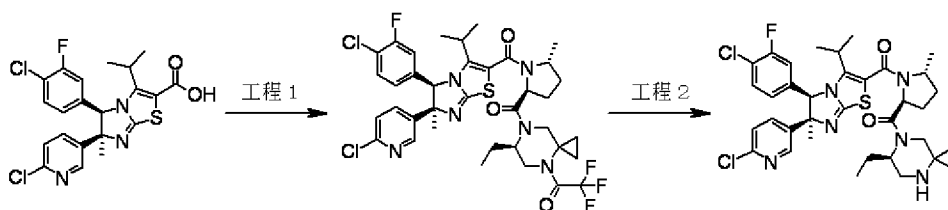
¹H–NMR (400MHz, DMSO–d₆, 90°C) δ : 0.43–0.50 (2H, m), 0.56–0.63 (2H, m), 0.77–0.85 (3H, m), 0.88 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.16 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.58–1.64 (2H, m), 1.71–1.75 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.18–2.32 (2H, m), 2.66–2.75 (1H, m), 2.81–2.87 (2H, m), 3.51–3.60 (2H, m), 4.09–4.20 (1H, m), 4.29–4.38 (1H, m), 4.80–4.88 (1H, m), 5.52 (1H, s), 6.73–6.80 (1H, m), 6.88–6.95 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.67 (1

H, dd, $J=8.4, 2.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 699 $[(M+H)^+]$.

実施例 59

[0314] [化74]



[0315] 工程 1: (6R)-7-[(5R)-1- { [(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル } -5-メチル-L-プロリル] -6-エチル-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 19 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.60-0.83 (2 H, m), 0.85-0.92 (3 H, m), 0.97-1.03 (3 H, m), 0.98 (3 H, d, $J=7.1$ Hz), 1.13-1.22 (3 H, m), 1.29-1.39 (1 H, m), 1.43-1.80 (5 H, m), 1.76 (3 H, s), 2.00-2.10 (1 H, m), 2.19-2.29 (1 H, m), 2.64-2.74 (1 H, m), 3.19-3.43 (2 H, m), 3.63-3.73 (1 H, m), 4.06-4.20 (1 H, m), 4.30-4.38 (1 H, m), 4.55-4.64 (1 H, m), 4.91-5.01 (1 H, m), 5.51 (1 H, s), 6.

7.2–6.78 (1H, m), 6.85–6.92 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.62–7.69 (1H, m), 8.23–8.28 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 795 [(M+H)⁺].

工程2 : (6R)–7–[(5R)–1–{[(5R, 6S)–5–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–6–(6–クロロピリジン–3–イル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] [1, 3] チアゾール–2–イル] カルボニル}–5–メチル–L–プロリル]–6–エチル–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

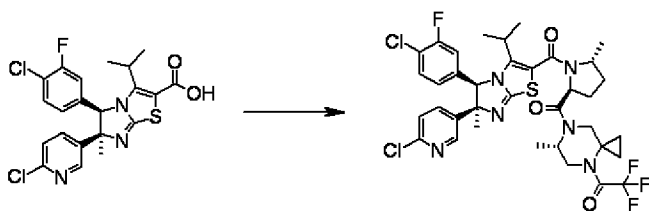
¹H–NMR (400MHz, DMSO–d₆, 90°C) δ : 0.26–0.44 (2H, m), 0.48–0.62 (2H, m), 0.76–0.82 (3H, m), 0.88 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.13–1.17 (3H, m), 1.23–1.31 (1H, m), 1.51–1.67 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.97–2.08 (1H, m), 2.22–2.30 (1H, m), 2.65–2.88 (3H, m), 3.46–3.64 (2H, m), 4.20–4.34 (2H, m), 4.85–4.92 (1H, m), 5.49 (1H, s), 6.69–6.76 (1H, m), 6.86–6.95 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.26–7.35 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=2.2 Hz).

MS (ESI) m/z : 699 [(M+H)⁺].

実施例60

[0316]

[化75]



[0317] (6S)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-chloro-3-fluorophenyl)-6-(6-chloropyridin-3-yl)-3-isopropyl-6-methyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-2-yl]carbonyl}-5-methyl-L-propan-2-yl]-6-methyl-4-(trifluoroacetyl)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-5-one

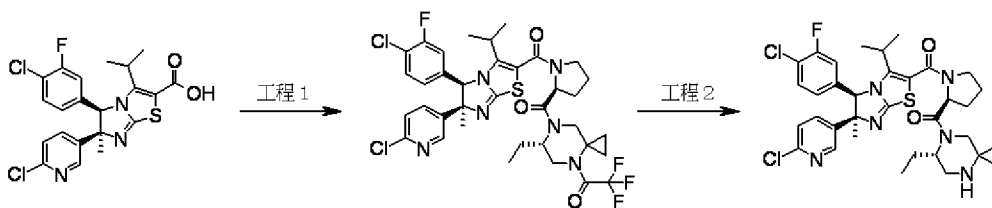
参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 21 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.74 (2H, s), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.09 (2H, s), 1.18 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.28 (1H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.49 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.60–1.64 (1H, m), 1.72–1.77 (4H, m), 2.24 (2H, ddt, $J=33.0, 15.7, 5.7\text{ Hz}$), 2.67–2.74 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.91 (1H, s), 4.34 (1H, dd, $J=10.1, 3.8\text{ Hz}$), 4.63 (1H, s), 4.86 (1H, s), 5.52 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 781 [(M+H) $^+$].

実施例 6 1

[0318] [化76]



[0319] 工程 1 : (6S) - 7 - (1 - { [(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -L-プロリル) - 6-エチル-4-(トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 22 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 57 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.70-0.74 (2H, m), 0.81-0.87 (3H, m), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.24-1.31 (1H, m), 1.44-1.55 (3H, m), 1.77 (3H, s), 1.79-1.91 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 3.29-3.71 (7H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.72-6.77 (1H, m), 6.90-6.98 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 781 [(M+H) $^+$].

工程 2 : (6S) - 7 - (1 - { [(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3

ーフルオロフェニル)ー6ー(6ークロロピリジンー3ーイル)ー3ーイソ
 プロピルー6ーメチルー5, 6ージヒドロイミダゾ[2, 1ーb][1, 3
]チアゾールー2ーイル]カルボニル}ーLープロリル)ー6ーエチルー4
 , 7ージアザスピロ[2. 5]オクタン

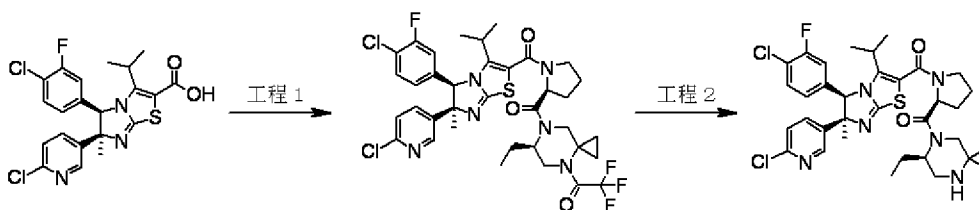
上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記
 化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.35–0.
 40 (2H, m), 0.51–0.57 (2H, m), 0.80–0.86
 (3H, m), 0.92 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.65–1.7
 2 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.78–1.87 (2H, m)
 , 1.98–2.06 (1H, m), 2.16–2.23 (1H, m), 2.
 30–2.37 (1H, m), 2.59–2.66 (1H, m), 2.7
 2–2.88 (2H, m), 3.39–3.73 (4H, m), 4.10–
 4.20 (1H, m), 4.71–4.78 (1H, m), 5.50 (1H
 , s), 6.71–6.77 (1H, m), 6.89–6.98 (1H, m
), 7.17 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8$
 . 1 Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.26
 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 685 [(M+H) $^+$].

実施例62

[0320] [化77]



[0321] 工程1: (6R)ー7ー(1ー{ [(5R, 6S)ー5ー(4ークロロー3
 ーフルオロフェニル)ー6ー(6ークロロピリジンー3ーイル)ー3ーイソ

プロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -L-プロリル) -6-エチル-4- (トリフルオロアセチル) -4, 7-ジアザスピロ [2, 5] オクタン

参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 23 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 57 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.68–0.74 (1 H, m), 0.76–0.83 (1 H, m), 0.88–0.98 (9 H, m), 1.27–1.35 (1 H, m), 1.46–1.56 (3 H, m), 1.65–1.71 (1 H, m), 1.77 (3 H, s), 1.81–1.93 (2 H, m), 2.14–2.26 (1 H, m), 2.61–2.70 (1 H, m), 3.19–3.73 (5 H, m), 4.01–4.16 (1 H, m), 4.59–4.65 (1 H, m), 4.86–4.91 (1 H, m), 5.51 (1 H, s), 6.72–6.76 (1 H, m), 6.90–6.95 (1 H, m), 7.17 (1 H, dd, $J=8.4, 0.6$ Hz), 7.34 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.65 (1 H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz), 8.26 (1 H, d, $J=2.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 781 [(M+H) $^+$].

工程 2: (6R) -7- (1- { [(5R, 6S) -5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6- (6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -L-プロリル) -6-エチル-4, 7-ジアザスピロ [2, 5] オクタン

上記工程 1 で得た化合物を、実施例 27 の工程 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

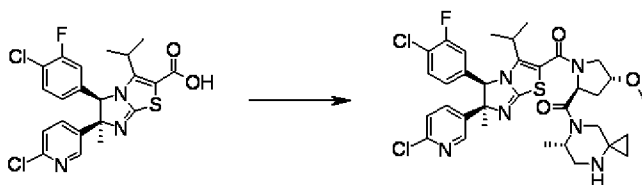
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ : 0.30–0.40 (2 H, m), 0.51–0.60 (3 H, m), 0.78–0.84

(1H, m), 0.90 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.93 (1H, m), 0.94 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.63–1.70 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.79–1.90 (3H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.29–2.40 (1H, m), 2.61–2.68 (1H, m), 2.73–2.86 (2H, m), 3.48–3.69 (4H, m), 4.23–4.29 (1H, m), 4.81–4.87 (1H, m), 5.49 (1H, s), 6.70–6.77 (1H, m), 6.89–6.96 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.33 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=2.4 Hz).

MS (ESI) m/z : 685 [(M+H)⁺].

実施例 63

[0322] [化78]



[0323] (6S)-7-[(4R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-4-メトキシ-レプロリル]-6-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

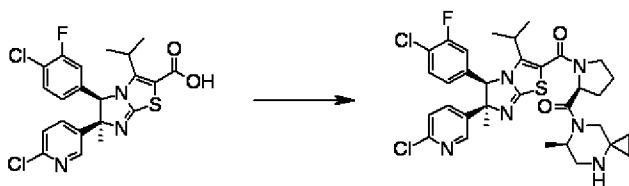
参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 24 の工程 3 で得た化合物を用いて、実施例 57 の工程 1 と同様に反応させた後、実施例 27 の工程 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ : 0.49 (1H, s), 0.58 (1H, s), 0.73 (2H, t, J=7.6 Hz)

, 0.91 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.95 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.25 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.78 (3H, s), 2.00 (1H, ddd, J=17.3, 7.8, 4.2 Hz), 2.28 (1H, t, J=11.2 Hz), 2.56–2.63 (1H, m), 2.83 (2H, d, J=12.0 Hz), 2.98 (2H, s), 3.20 (3H, s), 3.45 (1H, d, J=56.9 Hz), 3.64 (1H, ddd, J=11.8, 4.3 Hz), 3.74 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.06 (1H, s), 4.45 (1H, s), 4.86 (1H, s), 5.50 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.94 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.33 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.66 (1H, ddd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=2.2 Hz).
MS (ESI) m/z : 701 [(M+H)⁺].

実施例 64

[0324] [化79]



[0325] (6R)-7-(1-[[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル]-L-プロリン)-6-メチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

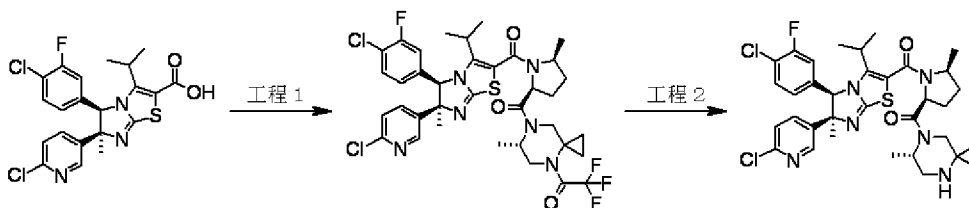
参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 25 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 57 の工程 1 と同様に反応させた後、実施例 27 の工程 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.47 (1H, m), 0.64 (2H, m), 0.90 (1H, m), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.20–1.38 (4H, m), 1.77 (3H, s), 1.78–1.98 (3H, m), 2.27 (1H, m), 2.62–2.69 (1H, m), 2.77 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.20–3.50 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.20 (1H, m), 4.82 (1H, dd, $J=8.4, 4.5\text{Hz}$), 5.49 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 671 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例 65

[0326] [化80]



[0327] 工程1: (6S)-7-[(5S)-1- { [(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル } -5-メチル-4-プロピル]-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

参考例13の工程13で得た化合物を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに参考例26の工程2で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同

様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.72–0.79 (2H, m), 0.89 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.09–1.15 (3H, m), 1.25–1.32 (1H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.46–1.52 (1H, m), 1.65–1.71 (1H, m), 1.76 (3H, s), 1.82–1.89 (1H, m), 1.98–2.04 (1H, m), 2.12–2.20 (1H, m), 2.56–2.63 (1H, m), 3.19–3.66 (4H, m), 4.10–4.17 (1H, m), 4.62–4.69 (1H, m), 4.74–4.83 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.73–6.76 (1H, m), 6.92–6.95 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 781 [(M+H) $^+$].

工程2: (6S)–7–[(5S)–1–{[(5R, 6S)–5–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–6–(6–クロロピリジン–3–イル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ[2, 1–b][1, 3]チアゾール–2–イル]カルボニル}–5–メチル–L–プロリル]–6–メチル–4, 7–ジアザスピロ[2. 5]オクタン

上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

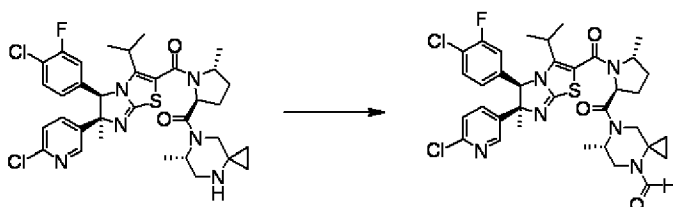
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) δ : 0.39–0.44 (2H, m), 0.54–0.58 (2H, m), 0.88 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.20–1.28 (3H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.59–1.68 (1H, m), 1.76 (3H, s), 1.79–1.87 (1

H, m), 1.95–2.04 (1H, m), 2.11–2.19 (1H, m), 2.56–2.62 (1H, m), 2.64 (1H, d, $J=12.7$ Hz), 2.89–2.94 (1H, m), 3.31–3.45 (2H, m), 4.08–4.14 (1H, m), 4.26–4.31 (1H, m), 4.72–4.77 (1H, m), 5.50 (1H, s), 6.71–6.77 (1H, m), 6.91–6.96 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=8.3, 2.7$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 685 $[(M+H)^+]$.

実施例 66

[0328] [化81]



[0329] (6S)-7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリン]-6-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-カルバルデヒド

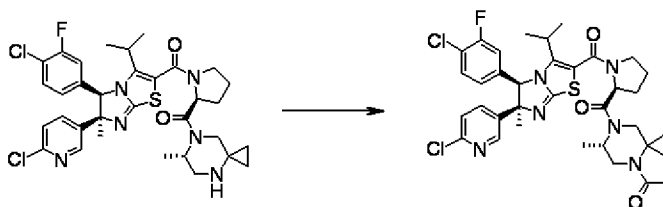
実施例 21 で得た化合物 (0.60 g, 0.88 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、1H-ベンゾトリアゾール-1-カルバルデヒド (0.19 g, 1.31 mmol) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さを NH-シリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、標記化合物（0.37 g, 59%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.50–0.56 (1H, m), 0.63–0.68 (1H, m), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.04–1.14 (3H, m), 1.18 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.48–1.54 (1H, m), 1.58–1.64 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.76 (3H, s), 2.15–2.21 (1H, m), 2.26–2.34 (1H, m), 2.64–2.77 (1H, m), 2.85–3.02 (2H, m), 3.37–3.52 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$), 4.31–4.37 (1H, m), 4.52–4.59 (1H, m), 4.85–4.91 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 713 $[(M+H)^+]$.

実施例 67

[0330] [化82]



[0331] (6S)-4-アセチル-7-(1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-L-プロリル)-6-メチ

ルー 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

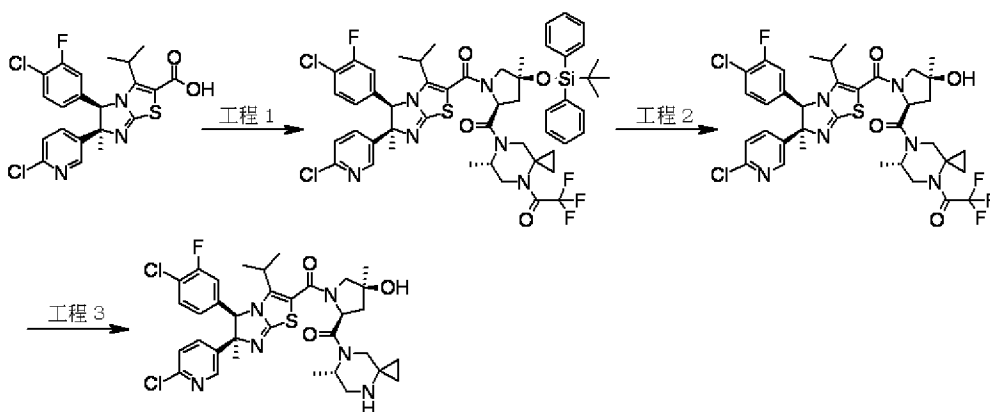
実施例 57 の工程 2 で得た化合物を、実施例 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.51–0.66 (2H, m), 0.92 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.08 (3H, brs), 1.19–1.22 (1H, m), 1.44–1.46 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.79–1.88 (2H, m), 1.99–2.02 (1H, m), 2.09 (3H, brs), 2.21–2.24 (1H, m), 2.62–2.63 (1H, m), 3.09–3.66 (5H, m), 4.09–4.11 (1H, m), 4.48–4.51 (1H, m), 4.78–4.81 (1H, m), 5.49 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

MS (ESI) m/z : 713 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例 68

[0332] [化83]



[0333] 工程 1: (6S)-7-[(4S)-4-{ [tert-ブチル (ジフェニ

ル) シリル] オキシ} - 1 - { [(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} - 4-メチル-L-プロリル] - 6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 27 の工程 5 で得た化合物を用いて、実施例 57 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.57-0.60 (1H, m), 0.67-0.70 (1H, m), 0.85 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.03 (12H, brs), 1.20 (3H, s), 1.24-1.28 (1H, m), 1.46-1.49 (1H, m), 1.80 (3H, s), 2.02 (1H, dd, $J=12.0, 8.8\text{ Hz}$), 2.19 (1H, dd, $J=12.0, 8.5\text{ Hz}$), 2.53-2.60 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 3.53 (3H, brs), 3.62 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 3.87 (1H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.71 (1H, brs), 5.49 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.42-7.50 (6H, m), 7.66-7.71 (5H, m), 8.29 (1H, dd, $J=2.4, 1.2\text{ Hz}$).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 1035 [(M+H) $^+$].

工程 2: (3S, 5S) - 1 - { [(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3]

] チアゾール-2-イル] カルボニル} -3-メチル-5- { [(6S)-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクター-7-イル] カルボニル} ピロリジン-3-オル

上記工程1で得た化合物を、実施例3の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ : 0.66-0.77 (2H, m), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.96 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.12 (3H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 1.26 (3H, s), 1.30-1.32 (1H, m), 1.48-1.52 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=12.8, 6.0\text{ Hz}$), 2.24 (1H, dd, $J=12.8, 9.2\text{ Hz}$), 2.56-2.63 (1H, m), 3.51 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 3.61 (3H, brs), 3.92 (1H, brs), 4.70-4.72 (1H, m), 4.85 (1H, brs), 5.30 (1H, s), 5.50 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 797 [(M+H) $^+$].

工程3: (3S, 5S)-1- { [(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] [1,3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -3-メチル-5- { [(6S)-6-メチル-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクター-7-イル] カルボニル} ピロリジン-3-オル

上記工程2で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記

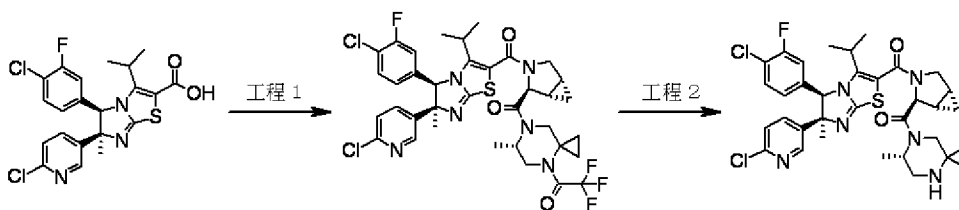
化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.36–0.37 (2H, m), 0.56–0.58 (2H, m), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.22 (3H, brd, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.25 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.82 (1H, dd, $J=12.8, 5.5\text{ Hz}$), 2.23 (1H, dd, $J=12.8, 9.2\text{ Hz}$), 2.34 (1H, dd, $J=10.0, 3.4\text{ Hz}$), 2.59–2.64 (2H, m), 3.20 (1H, brs), 3.45 (1H, brs), 3.49 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 4.35 (1H, brs), 4.81 (1H, brs), 5.50 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 701 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

実施例 69

[0334] [化84]



[0335] 工程 1: (6S)–7–{ [(1S, 2S, 5R)–3–{ [(5R, 6S)–5–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–6–(6–クロロピリジン–3–イル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] [1, 3] チアゾール–2–イル] カルボニル}–3–アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ–2–イル] カルボニル}–6–メチル–

4-（トリフルオロアセチル）-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 28 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 57 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 779 [(M+H)⁺].

工程 2 : (6S) -7- { [(1S, 2S, 5R) -3- { [(5R, 6S) -5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -6- (6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル } -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イル] カルボニル } -6-メチル-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

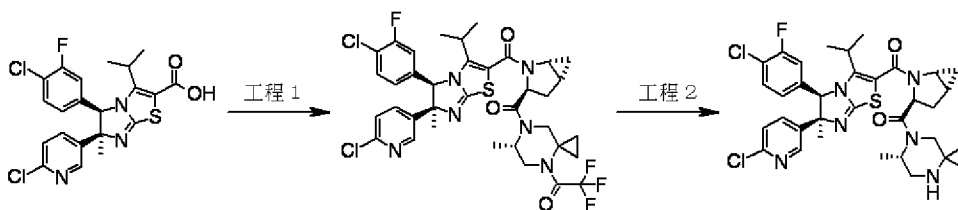
上記工程 1 で得た化合物を、実施例 27 の工程 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ : 0. 13-0. 14 (1H, m), 0. 40 (2H, brs), 0. 57 (2H, brs), 0. 75-0. 80 (1H, m), 0. 88-0. 92 (6H, m), 1. 25 (3H, s), 1. 48-1. 51 (1H, m), 1. 64 (1H, brs), 1. 75 (3H, s), 2. 36 (1H, brs), 2. 52-2. 59 (1H, m), 2. 65 (1H, d, J=12. 3Hz), 2. 92 (1H, s), 3. 30 (1H, br), 3. 45 (1H, br), 3. 67 (1H, d, J=10. 5Hz), 3. 75 (1H, brs), 4. 31 (1H, brs), 4. 82 (1H, brs), 5. 47 (1H, s), 6. 73 (1H, d, J=6. 5Hz), 6. 94 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 16 (1H, dd, J=8. 2, 0. 5Hz), 7. 33 (1H, t, J=8. 0Hz), 7. 63 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0Hz), 8. 24 (1H, d, J=2. 0Hz).

MS (ESI) m/z : 683 [(M+H)⁺].

実施例 70

[0336] [化85]



[0337] 工程 1 : (6S) - 7 - { [(1R, 3S, 5R) - 2 - { [(5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} - 2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル] カルボニル} - 6-メチル-4- (トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

参考例 13 の工程 13 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 29 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 57 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.57-0.61 (1H, m), 0.67-0.74 (2H, m), 0.92 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.95-0.96 (1H, m), 1.10 (3H, brd, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.23-1.27 (1H, m), 1.47-1.50 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.84-1.87 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.25 (1H, dd, $J=12.5, 9.5\text{ Hz}$), 2.67-2.74 (1H, m), 3.58 (3H, brs), 3.61 (1H, dq, $J=7.4, 2.3\text{ Hz}$), 3.90 (1H, brs), 4.59-4.71 (2H, m), 5.53 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.3, 0.5\text{ Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$)

, 7.66 (1H, dd, $J=8.3, 2.7$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

工程2: (6S)-7-{[(1R, 3S, 5R)-2-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-イル]カルボニル}-6-メチル-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

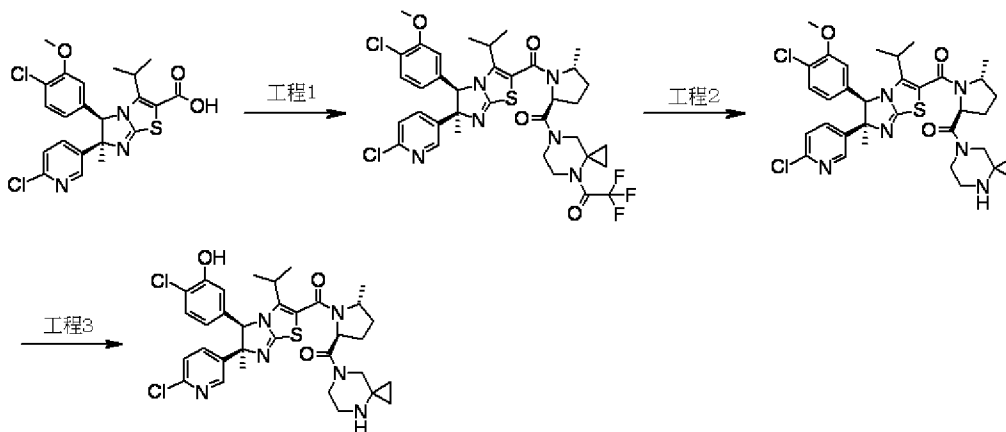
上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.32-0.40 (2H, m), 0.50-0.59 (3H, m), 0.92 (1H, m), 0.93 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.19 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.78 (3H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.23 (1H, ddd, $J=13.1, 8.9, 1.3$ Hz), 2.27-2.33 (1H, m), 2.62 (1H, dd, $J=12.8, 1.8$ Hz), 2.67-2.74 (1H, m), 2.91-2.92 (1H, m), 3.10 (1H, brs), 3.41 (1H, brs), 3.59 (1H, dq, $J=7.5, 2.3$ Hz), 4.27 (1H, brs), 4.64 (1H, brs), 5.52 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 8.27 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 683 [(M+H) $^+$].

実施例 7 1

[0338] [化86]



[0339] 工程 1 : 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

参考例 31 の工程 9 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 8 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 70°C) δ : 0.90-1.31 (4H, m), 0.99 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.24 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.48-1.72 (2H, m), 1.78-1.85 (1H, m), 1.82 (3H, s), 2.12-2.30 (1H, m), 2.34-2.48 (1H, m), 2.69-2.82 (1H, m), 3.38-3.75 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.75-3.97 (2H, m), 4.44-4.55 (1H, m), 4.85-4.97 (1H, m), 4.98 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.29 (1H, s), 6.35 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{ Hz}$)

, 8.24 (1H, d, J=2.3 Hz).

MS (ESI) m/z : 779 [(M+H)⁺].

工程2 : 7-[(5R) -1- { [(5R, 6S) -5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル) -6-(6-クロロピリジン-3-イル) -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル] カルボニル} -5-メチル- ϵ -プロリル] -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ : 0.39-0.57 (4H, m), 0.81-0.94 (1H, m), 0.88 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.16 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.49-1.87 (1H, m), 1.76 (3H, s), 1.99-2.16 (1H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.41-2.52 (2H, m), 2.64-2.83 (2H, m), 2.87-2.99 (1H, m), 3.21-3.55 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.25-4.36 (1H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 5.41 (1H, s), 6.33-6.46 (1H, m), 6.64-6.79 (1H, m), 7.05-7.18 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 8.27 (1H, d, J=2.2 Hz).

MS (ESI) m/z : 683 [(M+H)⁺].

工程3 : 2-クロロ-5-[(5R, 6S) -6-(6-クロロピリジン-3-イル) -2- { [(2S, 5R) -2-(4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イルカルボニル) -5-メチルピロリジン-1-イル] カルボニル} -3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [

2, 1-b] [1, 3] チアゾール-5-イル] フェノール

上記工程2で得た化合物 (62.3 mg, 0.09 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、 -10°C にて三臭化ホウ素 (1 M ジクロロメタン溶液; 0.46 ml, 0.46 mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌後、さらに室温で5時間攪拌した。氷冷下、水を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12 とし、クロロホルムおよびクロロホルム:メタノール [10:1 (v/v)] にて洗浄した。水層を1規定塩酸水にて pH 8 とし、クロロホルム:メタノール [10:1 (v/v)] にて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲル薄層クラマトグラフィー [CHCl₃:メタノール=10:1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (25.3 mg, 42%) を無色固体として得た。

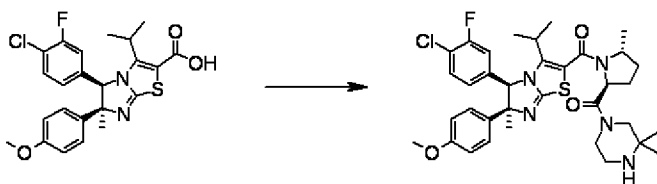
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ : 0.47–0.57 (4H, m), 0.86–0.98 (6H, m), 1.15 and 1.24 (total 3H, each d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.52–1.67 (1H, m), 1.72 (3H, br s), 1.78–1.86 (1H, m), 1.96–2.36 (1H, m), 2.52–2.85 (4H, m), 3.27–3.55 (4H, m), 4.14–4.39 (1H, m), 4.76–4.93 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.32–6.44 (1H, m), 6.48–6.54 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J=8.1, 1.7\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.59–7.67 (1H, m), 8.25 (1H, dd, $J=5.9, 2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 669 [(M+H)⁺].

実施例 72

[0340]

[化87]



[0341] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-レ-プロリル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

参考例32の工程8で得た化合物を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに参考例8の工程2で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同様に反応させた後、実施例27の工程4と同様に反応させ、表記化合物を淡黄色固体として得た。

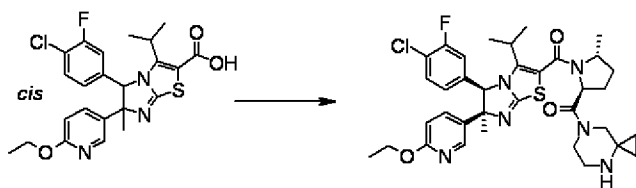
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.41-0.59 (4H, m), 0.89 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.18 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.54-1.64 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.73 (3H, s), 2.04-2.17 (1H, m), 2.25-2.39 (1H, m), 2.64-2.85 (3H, m), 3.25-3.56 (5H, m), 3.64 (3H, s), 4.27-4.39 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.36 (1H, s), 6.62 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 666 [(M+H) $^+$].

実施例73

[0342]

[化88]



[0343] 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-エトキシピリジン-3-イル)-3-イソプロピルー6-メチルー5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチルーL-プロリル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

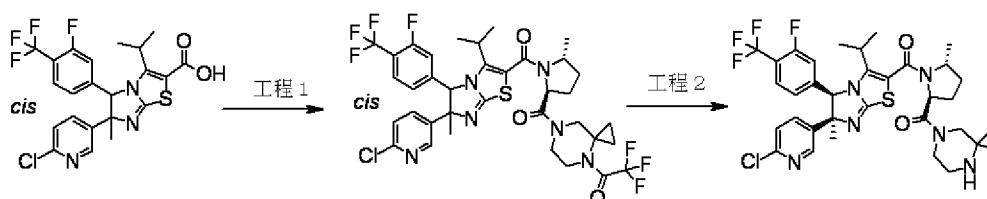
参考例33の工程6で得た化合物を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに参考例8の工程2で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同様に反応させた後、実施例27の工程4と同様に反応させ、得られたジアステレオ異性体混合物を光学活性カラム[CHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業)]にて分離精製し、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ : 0.42-0.60 (4H, m), 0.89 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.18 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.53-1.64 (1H, m), 1.71-1.81 (1H, m), 1.75 (3H, s), 2.03-2.18 (1H, m), 2.24-2.38 (1H, m), 2.65-2.85 (4H, m), 3.23-3.60 (4H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.28-4.38 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 5.41 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 681 [(M+H) $^+$].

実施例 7 4

[0344] [化89]



[0345] 工程 1 : 7-[(5R)-1-({(5R*, 6S*)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル}カルボニル)-5-メチル-4-プロピル]-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

参考例 3 4 の工程 5 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 8 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 802 [(M+H)⁺].

工程 2 : 7-[(5R)-1-({(5R, 6S)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル}カルボニル)-5-メチル-4-プロピル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

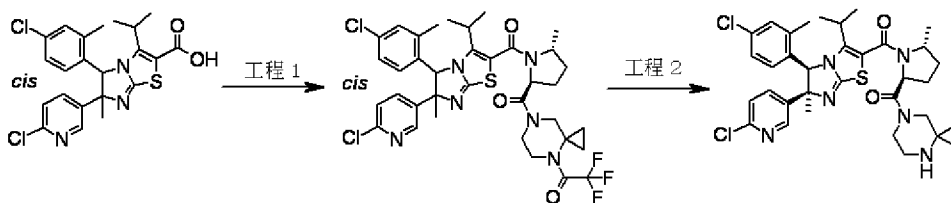
上記工程 1 で得た化合物を、実施例 2 7 の工程 4 と同様に反応させ、得られたジアステレオ異性体混合物を光学活性カラム [CHIRALCEL OD-H (ダイセル化学工業)] にて分離精製し、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.81-0.87 (2H, m), 0.90 (3H, d, J=7.1Hz), 0.93-0.94 (

2 H, m), 1.00 (3 H, d, $J=7.1$ Hz), 1.18 (3 H, d, $J=6.3$ Hz), 1.61–1.64 (1 H, m), 1.80–1.82 (4 H, m), 2.12–2.14 (1 H, m), 2.29–2.31 (1 H, m), 2.68–2.75 (1 H, m), 3.13–3.20 (2 H, m), 3.58–3.84 (4 H, m), 4.35 (1 H, t, $J=5.7$ Hz), 4.92–4.95 (1 H, m), 5.62 (1 H, s), 6.92 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J=10.7$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.26–7.34 (1 H, m), 7.53 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.66 (1 H, dd, $J=8.4, 2.6$ Hz), 8.27 (1 H, d, $J=2.0$ Hz).
 MS (ESI) m/z : 705 [(M+H)⁺].

実施例 75

[0346] [化90]



[0347] 工程 1: 7-[(5R)-1-{[(5R*, 6S*)-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-L-プロリル]-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

参考例 35 の工程 8 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 8 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 763 [(M+H)⁺].

工程 2: 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-2

ーメチルフェニル)ー6ー(6ークロロピリジンー3ーイル)ー3ーイソプロピルー6ーメチルー5, 6ージヒドロイミダゾ[2, 1ーb][1, 3]チアゾールー2ーイル]カルボニル]ー5ーメチルーLープロリル]ー4, 7ージアザスピロ[2. 5]オクタン

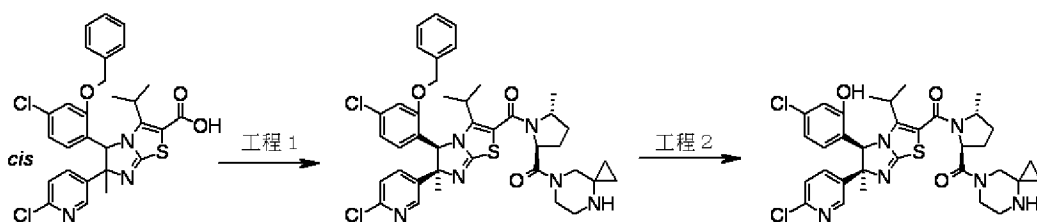
上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、得られたジアステレオ異性体混合物を光学活性カラム[CHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業)]にて分離精製し、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0. 42ー0. 54 (4H, m), 0. 81ー0. 96 (1H, m), 0. 89 (3H, d, $J=7. 1\text{ Hz}$), 0. 92 (3H, d, $J=7. 3\text{ Hz}$), 1. 16 (3H, d, $J=6. 3\text{ Hz}$), 1. 23ー1. 32 (1H, m), 1. 51ー1. 61 (1H, m), 1. 70ー1. 78 (1H, m), 1. 82 (3H, s), 2. 00ー2. 14 (1H, m), 2. 22ー2. 35 (1H, m), 2. 26 (3H, s), 2. 48ー2. 58 (1H, m), 2. 73ー2. 82 (2H, m), 3. 26ー3. 55 (3H, m), 4. 31 (1H, s), 4. 87ー4. 95 (1H, m), 5. 40 (1H, s), 6. 58 (1H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$), 7. 00ー7. 06 (2H, m), 7. 11 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 60 (1H, dd, $J=8. 4, 2. 4\text{ Hz}$), 8. 21 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 667 [(M+H) $^+$].

実施例76

[0348] [化91]



[0349] 工程1: 7-[(5R)-1-{[(5R, 6S)-5-[2-(ベンジルオキシ)-4-クロロフェニル]-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル]カルボニル}-5-メチル-1-プロピル]-4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン

参考例36の工程6で得た化合物を、参考例1の工程2で得た化合物の代わりに参考例8の工程2で得た化合物を用いて、実施例1の工程5と同様に反応させた後、実施例27の工程4と同様に反応させ、得られたジアステレオ異性体混合物を、光学活性カラム[CHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業)]にて分離精製し、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 70°C) δ : 0.47-0.70 (4H, m), 0.90 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.24 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.59-1.68 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.82-1.91 (1H, m), 2.17-2.44 (2H, m), 2.78-2.85 (1H, m), 2.88-3.10 (2H, m), 3.30 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 3.38-3.64 (3H, m), 4.48-4.57 (1H, m), 4.86-5.03 (1H, m), 4.92 (2H, dd, $J=25.1, 11.2\text{ Hz}$), 5.57 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=8.3, 1.8\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.37-7.48 (6H, m), 8.20 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 759 [(M+H) $^+$].

工程2: 5-クロロ-2-[(5R, 6S)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-{[(2S, 5R)-2-(4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクター-7-イルカルボニル)-5-メチルピロリジン-1-イル]カ

ルボニル} - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-5-イル] フェノール

上記工程1で得た化合物 (260mg, 0.34mmol) のジクロロメタン (20ml) 溶液に、氷冷下、無水塩化アルミニウム (233mg, 1.71mmol) を加え、徐々に室温に戻しながら18時間攪拌した。反応液に水を加えた後、炭酸カリウムを加え、混合液を塩基性とし、クロロホルム：メタノール [9 : 1 (v/v)] で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム：メタノール=4 : 1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (93.0mg, 41%) を淡黄色固体として得た。

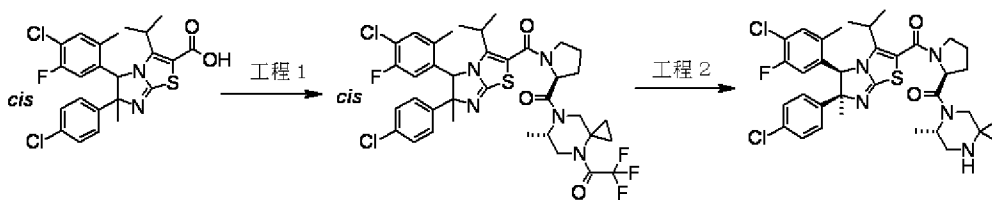
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 70°C) δ : 0.36-0.58 (4H, m), 0.85 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.17 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.50-1.63 (1H, m), 1.66-1.82 (1H, m), 1.75 (3H, s), 2.00-2.16 (1H, m), 2.24-2.44 (1H, m), 2.64-2.85 (3H, m), 2.93-3.21 (1H, m), 3.22-3.56 (4H, m), 4.23-4.38 (1H, m), 4.88-4.99 (1H, m), 5.59 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.59-6.68 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.19 (1H, br s) .

MS (ESI) m/z : 669 [(M+H) $^+$] .

実施例77

[0350]

[化92]



[0351] 工程 1 : (6 S) - 7 - (1 - { [(5 R*, 6 S*) - 5 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 2 - イル] カルボニル} - レープロリル) - 6 - メチル - 4 - (トリフルオロアセチル) - 4, 7 - ジアザスピロ [2. 5] オクタン

参考例 3 7 の工程 6 で得た化合物を、実施例 5 7 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 781 [(M+H)⁺].

工程 2 : (6 S) - 7 - (1 - { [(5 R, 6 S) - 5 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 2 - イル] カルボニル} - レープロリル) - 6 - メチル - 4, 7 - ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程 1 で得た化合物を、実施例 2 7 の工程 4 と同様に反応させ、得られたジアステレオ異性体混合物を光学活性カラム [CHIRALCEL IC-H (ダイセル化学工業)] にて分離精製し、標記化合物を無色固体として得た。

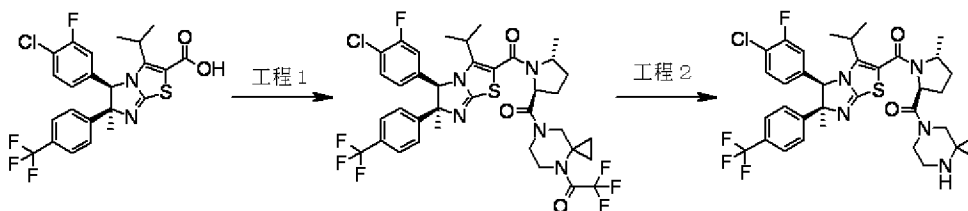
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ : 0.37 (2 H, t, J=7.6 Hz), 0.54-0.59 (2 H, m), 0.86 (3 H, t, J=7.1 Hz), 0.95 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.20 (3 H, d, J=6.1 Hz), 1.75-1.81 (1 H, m), 1.82 (3 H, s), 1.88-1.99 (1 H, m), 2.17-2.

2.4 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.35 (1H, brs), 2.64 (1H, d, J=12.9 Hz), 2.92 (2H, brs), 3.20 (1H, brs), 3.41 (1H, brs), 3.49–3.61 (2H, m), 4.29 (1H, brs), 4.76 (1H, brs), 5.42 (1H, s), 6.42 (1H, d, J=10.5 Hz), 7.14–7.20 (2H, m), 7.60–7.64 (1H, m), 8.18–8.22 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 685 [(M+H)⁺].

実施例 78

[0352] [化93]



[0353] 工程 1: 7-[(5R)-1-({(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-2-イル}カルボニル)-5-メチル-L-プロリン]-4-(トリフルオロアセチル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

参考例 38 の工程 10 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 8 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ: 0.91 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.00 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.05–1.12 (4H, m), 1.18 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.60–1.63 (1H, m), 1.78 (3H, s), 2.10–2.1

4 (1H, m), 2.31–2.32 (1H, m), 2.66–2.74 (1H, m), 2.91–2.92 (1H, m), 3.45–3.81 (6H, m), 4.34–4.36 (1H, m), 4.96 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.51 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.0 Hz).

MS (ESI) m/z : 800 [(M+H)⁺].

工程2: 7-[(5R)-1-({ (5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-イル) カルボニル)-5-メチル- ϵ -プロリル]-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

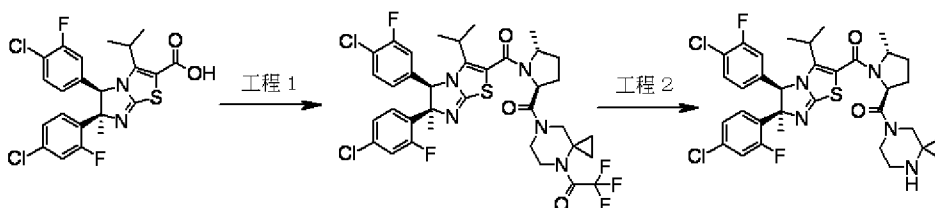
上記工程1で得た化合物を、実施例27の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ : 0.47 (4H, brs), 0.87 (3H, d, J=7.1 Hz), 0.98 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.15 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.26 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.77 (3H, s), 2.08 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.76 (1H, m), 3.29–3.32 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.31 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.47 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.3 Hz).

MS (ESI) m/z : 704 [(M+H)⁺].

実施例 7 9

[0354] [化94]



[0355] 工程 1 : 7 - [(5 R) - 1 - { [(5 R , 6 S) - 6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 2 - イル] カルボニル } - 5 - メチル - L - プロリル] - 4 - (トリフルオロアセチル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン

参考例 3 9 の工程 7 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 8 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6 , 1 0 0 ° C) δ : 0 . 8 1 (3 H , d , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 0 . 9 4 (3 H , d , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 0 . 9 8 - 1 . 1 0 (4 H , m) , 1 . 2 0 (3 H , d , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 5 7 (1 H , m) , 1 . 7 1 (3 H , d , $J = 1 . 2 \text{ Hz}$) , 1 . 7 7 (1 H , m) , 2 . 0 7 (1 H , m) , 2 . 3 3 (1 H , m) , 2 . 8 7 (1 H , m) , 3 . 4 6 - 3 . 7 9 (6 H , m) , 4 . 2 2 (1 H , m) , 4 . 9 5 (1 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 5 . 4 9 (1 H , d , $J = 2 . 9 \text{ Hz}$) , 6 . 8 3 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 9 6 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 0 1 - 7 . 0 4 (2 H , m) , 7 . 3 2 (1 H , t , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 6 1 (1 H , t , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) .

MS (E S I) m/z : 7 8 4 [(M + H) $^+$] .

工程 2 : 7 - [(5 R) - 1 - { [(5 R , 6 S) - 6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 2 - イル] カルボニル } - 5 - メチル - レ - プロリル] - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン

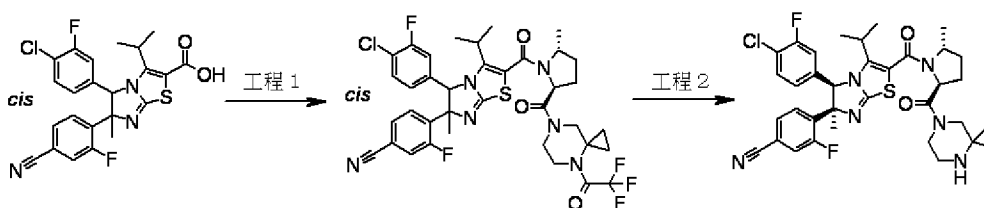
上記工程 1 で得た化合物を、実施例 27 の工程 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0 . 49 - 0 . 51 (4 H , m) , 0 . 79 (3 H , d , $J=7.1$ Hz) , 0 . 94 (3 H , d , $J=7.1$ Hz) , 1 . 19 (3 H , d , $J=6.3$ Hz) , 1 . 55 (1 H , m) , 1 . 72 (3 H , d , $J=1.2$ Hz) , 1 . 77 (1 H , m) , 2 . 04 (1 H , m) , 2 . 20 - 2 . 38 (2 H , m) , 2 . 80 - 2 . 85 (3 H , m) , 3 . 25 - 3 . 52 (4 H , m) , 4 . 21 (1 H , m) , 4 . 91 (1 H , d , $J=6.8$ Hz) , 5 . 47 (1 H , d , $J=2.9$ Hz) , 6 . 83 (1 H , d , $J=7.6$ Hz) , 6 . 97 (1 H , d , $J=7.6$ Hz) , 7 . 01 - 7 . 05 (2 H , m) , 7 . 32 (1 H , t , $J=8.4$ Hz) , 7 . 62 (1 H , t , $J=8.4$ Hz) .

MS (ESI) m/z : 688 [(M + H) $^+$] .

実施例 80

[0356] [化95]



[0357] 工程 1 : 4 - [(5 R* , 6 S*) - 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - { [(2 R , 5 S) - 2 - メチル - 5 - { [4 - (トリフルオロアセチル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 .

5] オクターフーイル] カルボニル] ピロリジン-1-イル] カルボニル]-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-6-イル]-3-フルオロベンゾニトリル

参考例 40 の工程 11 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 で得た化合物の代わりに参考例 8 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.92-0.93 (3H, m), 0.97 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01-1.06 (4H, m), 1.13-1.20 (3H, m), 1.60-1.62 (1H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 1.78 (1H, brs), 2.08-2.19 (1H, m), 2.27-2.30 (1H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 3.56-3.77 (4H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 5.52-5.55 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.30-7.32 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.78-7.83 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 775 [(M+H) $^+$].

工程 2: 4-[(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-{[(2S, 5R)-2-(4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクターフーイルカルボニル)-5-メチルピロリジン-1-イル]カルボニル}-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-6-イル]-3-フルオロベンゾニトリル

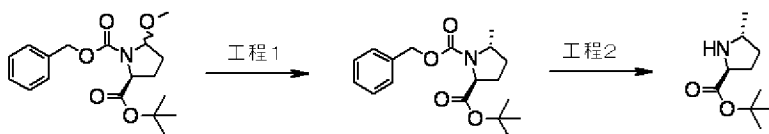
上記工程 1 で得た化合物を、実施例 27 の工程 4 と同様に反応させ、得られたジアステレオ異性体混合物を光学活性カラム [CHIRALCEL IC-H (ダイセル化学工業)] にて分離精製し、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.47 (4H, brs), 0.93 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.14 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.27–1.32 (1H, m), 1.55–1.60 (1H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 1.76–1.78 (1H, m), 2.06–2.11 (1H, m), 2.29–2.31 (1H, m), 2.69–2.72 (1H, m), 2.75–2.76 (2H, m), 3.29 (2H, brs), 3.38–3.40 (1H, m), 3.45–3.48 (1H, m), 4.29–4.31 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.50 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42–7.45 (2H, m), 7.84 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 679 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

参考例 1

[0358] [化96]



[0359] 工程1: 1-ベンジル 2-tert-ブチル (2S, 5R)-5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

窒素雰囲気下、 -78°C で臭化銅・ジメチルスルフィド複合体 (11.7g, 58.0mmol) のジエチルエーテル (100ml) 混合液に、メチルリチウム (0.98Mジエチルエーテル溶液) (59ml, 58.0mmol) を滴下した。同温30分間攪拌後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (7.35ml, 58.0mmol) を滴下後、1-ベンジル 2-tert-ブチル (2S)-5-メトキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (Synlett, 1996, 441) (9.6g, 29.0mmol)

o l) のジエチルエーテル (30 ml) 溶液を滴下した。徐々に室温まで昇温し、16時間攪拌後、反応混合液をろ過し、ろ液に1規定塩酸水 (100 ml) を加え、30分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 (v/v)]にて精製し、標記化合物 (8.68 g, 94%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 and 1.23 (total 3H, each d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.33 and 1.44 (total 9H, each s), 1.51–1.57 (1H, m), 1.89–1.95 (1H, m), 2.09–2.29 (2H, m), 4.13–4.28 (2H, m), 5.02–5.22 (2H, m), 7.22–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 342 [$(\text{M}+\text{Na}^+)$].

工程2: tert-ブチル (5R)-5-メチル- γ -プロピオラート

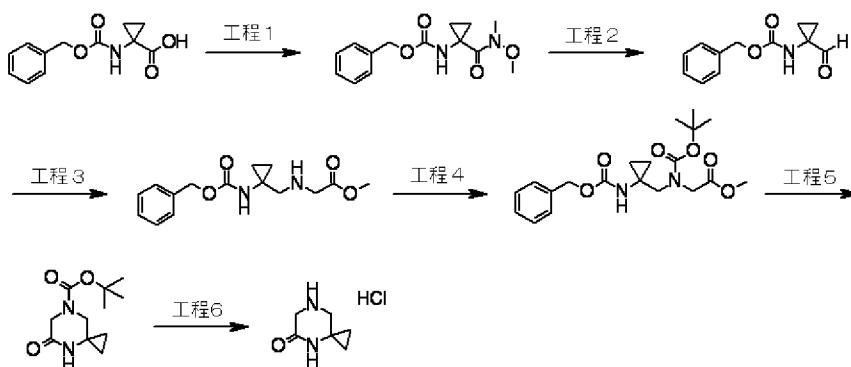
上記工程1で得た化合物 (4.0 g, 13.0 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (400 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム: メタノール = 30 : 1 (v/v)]にて精製し、標記化合物 (2.17 g, 90%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.38–1.43 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.80–1.88 (1H, m), 1.89–1.95 (1H, m), 2.23–2.31 (1H, m), 3.38–3.46 (1H, m), 3.87 (1H, dd, $J=8.7, 6.2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 186 [$(\text{M}+\text{H}^+)$].

参考例 2

[0360] [化97]



[0361] 工程 1 : ベンジル {1- [メトキシ (メチル) カルバモイル] シクロプロピル} カルバマート

1- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } シクロプロパンカルボン酸を、4, 7-ジアザスピロ [2, 5] オクタン塩酸塩の代わりにN, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (2H, brs), 1.47-1.50 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.65 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.48 (1H, br), 7.30-7.39 (5H, m).

工程 2 : ベンジル (1-ホルミルシクロプロピル) カルバマート

上記工程 1 で得た化合物 (8.00 g, 28.7 mmol) のテトラヒドロフラン (160 ml) 溶液を氷冷した。次いで、水素化リチウムアルミニウム (1.65 g, 43.5 mmol) を少しずつ加え、同温にて 30 分攪拌した。水 (1.65 ml), 15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.65 ml), 水 (4.95 ml) の順に加え室温に戻し 1 時間攪拌した。不溶物をろ去、濃縮することにより、標記化合物 (5.60 g, 89%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.29–1.55 (4H, m), 5.16 (2H, s), 5.45 (1H, brs), 7.27–7.38 (5H, m), 9.13 (1H, s).

工程3: メチル N-[(1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロプロピル)メチル]グリシナート

メチル グリシナート塩酸塩を、37%ホルムアルデヒド水溶液の代わりに上記工程2で得た化合物を用い、実施例2と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.68–0.71 (2H, m), 0.81–0.84 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.71 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.39 (1H, br), 7.30–7.36 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 293 [(M+H) $^+$].

工程4: メチル N-[(1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロプロピル)メチル]-N-(tert-ブチルオキシカルボニル)グリシナート

上記工程3で得た化合物 (3.50g, 12mmol) をテトラヒドロフラン (70ml) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (3.0ml, 13mmol) を加え室温にて18時間攪拌した。濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4 (v/v)]にて精製し、標記化合物 (4.26g, 90%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.64–0.81 (4H, m), 1.43, 1.56 (total 9H, each s), 3.41, 3.45 (total 2H, each s), 3.72, 3.74 (total 3H, each s), 3.90, 3.96 (total 2H

, each s), 5.76, 5.97 (total 1H, each br), 7.30–7.40 (5H, m).

工程5: tert-ブチル 5-オキソ-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-カルボキシレート

上記工程4で得た化合物 (4.25 g, 10.8 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液に、5%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え水素雰囲気下、室温にて4時間撹拌した。不溶物をセライトろ過後、得られた残さをトルエン (100 ml) に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (0.80 ml, 5.36 mmol) を加え100℃にて4時間撹拌した。放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ去、溶媒を減圧濃縮した。得られた残さにジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (1.58 g, 65%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.79–0.99 (4H, m), 1.52 (9H, s), 3.47 (2H, s), 4.14 (2H, s), 6.96 (1H, br).

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

工程6: 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-5-オン塩酸塩

上記工程5で得た化合物 (1.50 g, 6.63 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を室温にて滴下、1時間撹拌した。濃縮後、得られた残さを1規定塩酸/エタノールにて共沸後、減圧乾固させることにより、標記化合物 (1.05 g, 定量的) を無色固体として得た。

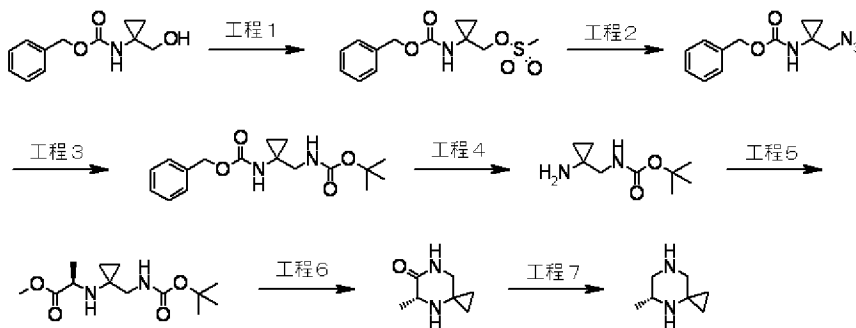
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.80–0.88 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.66 (2H, s), 8.47 (1H

, s), 10.04 (2H, br).

MS (ESI) m/z : 127 [(M+H)⁺].

参考例 3

[0362] [化98]



[0363] 工程 1: (1-[[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] シクロプロピル) メチルメタンスルホナート

氷冷下、ベンジル [1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] カルバマート (US 2001/827292) (5.4 g, 25.0 mmol) およびトリエチルアミン (5.2 ml, 38.0 mmol) の 1, 2-ジクロロメタン (80 ml) 溶液に、塩化メタンスルホン (2.3 ml, 30.0 mmol) を滴下した。室温にて 1 時間攪拌後、クロロホルムで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物を淡橙色油状物質として得た。本化合物は、精製せず次の反応に付した。

[0364]

工程 2: ベンジル [1- (アジドメチル) シクロプロピル] カルバマート

上記工程 1 で得た化合物のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、アジ化ナトリウム (3.26 g, 50.0 mmol) を加え、70°C で 2 日間加熱攪拌した。放冷後、反応液をに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (v/v)] にて精製し、標記化

合物 (4.26 g, 69%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.81–0.85 (2H, m), 0.87–0.92 (2H, m), 3.40 (2H, s), 5.10 (2H, brs), 5.26 (1H, brs), 7.31–7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 269 [(M+H) $^+$].

工程3: ベンジル (1-[[*tert*-ブチルオキシカルボニル]アミノ]メチル]シクロプロピル)カルバマート

上記工程2で得た化合物 (4.2 g, 17.0 mmol) のテトラヒドロフラン (60 ml) および水 (30 ml) の混合溶液に、トリフェニルホスフィン (8.9 g, 34.0 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。次に、トリエチルアミン (4.7 ml, 34.0 mmol) および二炭酸ジ-*tert*-ブチル (5.9 ml, 26.0 mmol) を室温で加え、2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (v/v)]により精製し、標記化合物 (4.63 g, 85%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.82 (4H, s), 1.43 (9H, s), 3.24 (2H, brs), 5.08 (2H, brs), 5.19 (1H, brs), 5.31 (1H, brs), 7.32–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 221 [(M-99) $^+$].

工程4: *tert*-ブチル [(1-アミノシクロプロピル)メチル]カルバマート

上記工程3で得た化合物を、参考例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.49–0.51 (2H, m), 0.59–0.62 (2H, m), 1.46 (9H, s), 3.12 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.80 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 187 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

工程5: メチル N-(1-{[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]メチル}シクロプロピル)-D-アラニナート

氷冷下、メチル L-(+)-ラクタート (1.6 ml, 17.0 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、無水トリフラート (3.1 ml, 18.0 mmol)、2,6-ルチジン (3.56 ml, 20.0 mmol) を滴下し、10分間攪拌した。次に、tert-ブチル [(1-アミノシクロプロピル)メチル]カルバマートおよびトリエチルアミン (2.86 ml, 21.0 mmol) のジクロロメタン (30 ml) 溶液を同温で滴下し、1時間攪拌後、さらに、室温にて6時間攪拌した。クロロホルムで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1 (v/v)]により精製し、標記化合物を粗生成物として得た。

[0365]

工程6: (5R)-5-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-6-オン

上記工程5で得た化合物 (4.6 g) のクロロホルム (10 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエンを加えて共沸した。得られた残さを1,2-ジクロロエタン (50 ml) に溶解し、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。この混合液に炭酸カリウム (20 g) を加え、さらに室温で30分間攪拌した。不溶物をろ過した後、ろ液を減圧留去し、得られた残さをジエチルエーテルにて固化させ、標記化合物 (1.03 g

、52%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.58–0.65 (2H, m), 0.74–0.78 (1H, m), 0.83–0.88 (1H, m), 1.39 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.74 (1H, brs), 2.81–2.85 (1H, m), 3.57 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 6.39 (1H, brs).
MS (ESI) m/z : 141 [(M+H) $^+$].

工程7: (5R)-5-メチルー4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン二塩酸塩

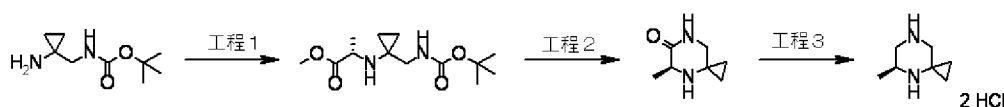
窒素雰囲気下、上記工程6で得た化合物(1.0g, 7.13mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)懸濁液に、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(0.93Mテトラヒドロフラン溶液)(39ml)を滴下し、室温にて20時間攪拌した。反応液を氷冷後、メタノール(20ml)を徐々に加え、同温で20分間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残さをエタノール(30ml)に溶解し、水(5ml)およびトリエチルアミン(10ml)を加え、90℃で3時間加熱攪拌した。放冷後、反応溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム:メタノール=20:1(v/v)]により精製した。得られた精製物を、1規定塩酸/エタノールにて共沸後、減圧乾固させることにより、標記化合物(660mg, 46%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.93–1.06 (2H, m), 1.16–1.22 (1H, m), 1.25–1.30 (1H, m), 1.32 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.98 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 3.09 (1H, t, $J=12.5\text{ Hz}$), 3.47 (1H, dd, $J=13.7, 2.9\text{ Hz}$), 3.59 (2H, d, $J=13.7\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 126 [(M+Na) $^+$].

参考例 4

[0366] [化99]



[0367] 工程 1 : メチル N- (1- { [(tert-ブチルオキシカルボニル) アミノ] メチル} シクロプロピル) -L-アラニナート

参考例 3 の工程 4 で得た化合物を、メチル L- (-) -ラクタートの代わりにメチル D- (+) -ラクタートを用い、参考例 3 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.45–0.66 (4H, m), 1.25 (3H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 2.04 (1H, brs), 2.93–3.09 (2H, m), 3.49–3.58 (1H, m), 3.73 (3H, s), 5.07 (1H, brs)

工程 2 : (5S) -5-メチルー4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-6-オン

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 3 の工程 6 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.57–0.66 (2H, m), 0.72–0.79 (1H, m), 0.82–0.88 (1H, m), 1.39 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.84 (1H, brs), 2.84 (1H, dd, $J=12.0, 3.4\text{ Hz}$), 3.56 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 7.04 (1H, brs).

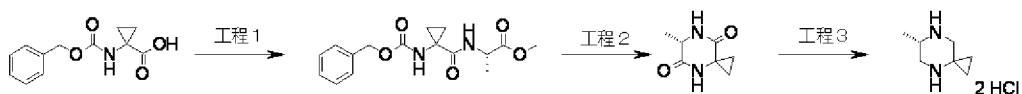
工程 3 : (5S) -5-メチルー4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン二塩酸塩

上記工程 2 で得た化合物を、参考例 3 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.91–1.06 (2H, m), 1.16–1.30 (2H, m), 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.99 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 3.09 (1H, t, $J=12.6\text{ Hz}$), 3.45–3.52 (1H, m), 3.53–3.63 (2H, m), 9.53–10.76 (4H, m).

参考例 5

[0368] [化100]



[0369] 工程 1: メチル N-[(1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロプロピル)カルボニル]-L-アラニナート

1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロプロパンカルボン酸を、4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩の代わりに L-アラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.00–1.12 (2H, m), 1.29–1.41 (2H, m), 1.53–1.66 (3H, m), 3.73 (3H, s), 4.51–4.60 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.31 (1H, br s), 6.90 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.31–7.38 (5H, m).

工程 2: メチル N-[(1-アミノシクロプロピル)カルボニル]-L-アラニナート

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 2 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ [400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (1:1, v/v)] δ : 1.01–1.11 (2H, m), 1.39–1.49 (2H, m), 1.51 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.11 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$).

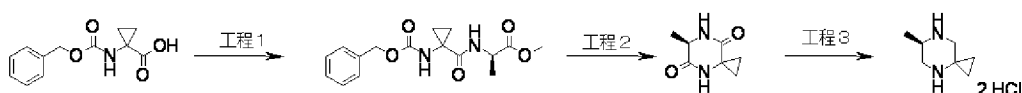
工程3: (6S)-6-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン二塩酸塩

上記工程2で得た化合物を、参考例3の工程7と同様に反応させた後、4規定塩酸/ジオキサンにて共沸後、減圧乾固させることにより、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.93–1.05 (2H, m), 1.13–1.25 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.97–3.06 (2H, m), 3.51 (1H, dd, $J=13.2, 2.9\text{ Hz}$), 3.55–3.66 (2H, m), 9.58 (1H, brs), 10.12 (3H, brs).

参考例6

[0370] [化101]



[0371] 工程1: メチル N-[(1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロプロピル)カルボニル]-D-アラニナート

1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロプロパンカルボン酸を、4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩の代わりにD-アラニンメチルエステル塩酸塩を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.00–1.12 (2H, m), 1.30–1.42 (3H, m), 1.53–1.66 (2H, m)

, 3.73 (3H, s), 4.51–4.60 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.30 (1H, brs), 6.85–6.94 (1H, m), 7.32–7.40 (5H, m).

工程2：メチル N-[(1-アミノシクロプロピル)カルボニル]-D-アラニナート

上記工程1で得た化合物を、参考例2の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (10:1, v/v))
 δ : 1.00–1.10 (2H, m), 1.42–1.52 (2H, m),
 1.52 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.12 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$).

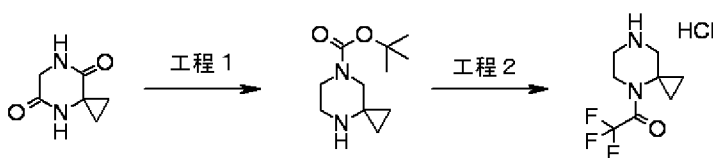
工程3：(6R)-6-メチルー4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン二塩酸塩

上記工程2で得た化合物を、参考例5の工程3と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.95–1.05 (2H, m), 1.12–1.28 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.98–3.07 (2H, m), 3.50 (1H, dd, $J=13.3, 3.0\text{ Hz}$), 3.56–3.68 (2H, m), 9.71 (1H, brs), 10.33 (3H, brs).

参考例7

[0372] [化102]



[0373] 工程1: *tert*-ブチル 4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-7-カルボキシレート

4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-5,8-ジオン (WO 2004/094407) を、参考例3の工程7と同様に反応させた後、参考例2の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.55–0.59 (4 H, m), 1.46 (9 H, s), 2.88–2.92 (2 H, m), 3.25 (2 H, s), 3.37–3.41 (2 H, m).

工程2: 4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩

上記工程1で得た化合物 (1.0 g, 4.70 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、ピリジン (500 μl) および無水トリフルオロ酢酸 (786 μl , 5.64 mmol) を加え、15分間攪拌した。反応終了後、トリフルオロ酢酸 (6 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、トルエン共沸した。クロロホルムで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム: メタノール = 40:1 (v/v)] により精製し、得られた残さを4規定塩酸/ジオキサンにて共沸後、減圧乾固させることにより、標記化合物 (751 mg, 65%) を無色固体として得た。

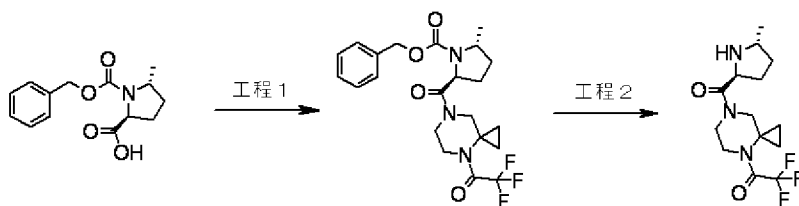
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15–1.21 (4 H, m), 3.14–3.19 (2 H, m), 3.24 (2 H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.84–3.91 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 209 [(M+H) $^+$].

参考例8

[0374]

[化103]



[0375] 工程 1 : ベンジル (2R, 5S) - 2-メチル-5- { [4-(トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イル] カルボニル} ピロリジン-1-カルボキシレート

(5R) - 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 5-メチル- ϵ -プロリンを、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 7 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.88-1.28 (7H, m), 1.53-1.57 (1H, m), 1.70-1.77 (1H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 3.35-3.80 (6H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 4.53-4.73 (1H, m), 5.08 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 7.27-7.35 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 454 [(M+H) $^+$].

工程 2 : 7- [(5R) - 5-メチル- ϵ -プロリル] - 4- (トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

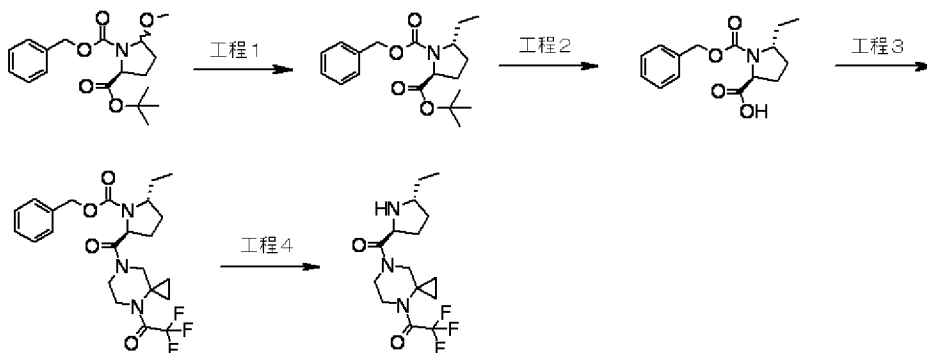
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.99-1.17 (4H, m), 1.26 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.47-1.55 (1H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.30-2.36 (1H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 3.60-3.69 (2H, m), 3.70-3.81 (3H, m),

4. 39–4. 47 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 320 [(M+H)⁺].

参考例 9

[0376] [化104]



[0377] 工程 1: 1-ベンジル 2-tert-ブチル (2S, 5R)-5-エチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

1-ベンジル 2-tert-ブチル (2S)-5-メトキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートを、メチルリチウムの代わりにエチルリチウムを用いて、参考例 1 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.83 and 0.89 (total 3H, each t, J=7.4Hz), 1.33 and 1.44 (total 9H, each s), 1.66–1.73 (2H, m), 1.83–1.94 (2H, m), 1.99–2.07 (1H, m), 2.15–2.23 (1H, m), 3.92–3.99 (1H, m), 4.24 (1H, t, J=7.8Hz), 5.06–5.20 (2H, m), 7.27–7.36 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 356 [(M+Na)⁺].

工程 2: (5R)-1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-5-エチル-
L-プロリン

上記工程 1 で得た化合物を、実施例 1 の工程 6 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.85 and 0.89 (total 3H, each t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.31–1.48 (2H, m), 1.76 and 1.86 (total 1H, each m), 2.02–2.32 (3H, m), 3.91 and 3.99 (total 1H, each m), 4.41 (1H, dd, $J=13.5, 8.9\text{Hz}$), 5.06–5.23 (2H, m), 7.20–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 278 [$(\text{M}+\text{Na}^+)$].

工程 3: ベンジル (2R, 5S)–2–エチルー5–{ [4–(トリフルオロアセチル)–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクター7–イル] カルボニル} ピロリジン–1–カルボキシラート

上記工程 2 で得た化合物を、4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 7 の工程 2 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.83–0.93 (4H, m), 1.01–1.21 (3H, m), 1.36–1.41 (1H, m), 1.67–1.75 (3H, m), 2.09–2.26 (2H, m), 3.35–3.89 (6H, m), 3.97–4.11 (1H, m), 4.48–4.75 (1H, m), 5.03–5.21 (2H, m), 7.28–7.34 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 468 [$(\text{M}+\text{H}^+)$].

工程 4: 7–[(5R)–5–エチルーL–プロリル]–4–(トリフルオロアセチル)–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程 3 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 と同様に反応させ、標記化

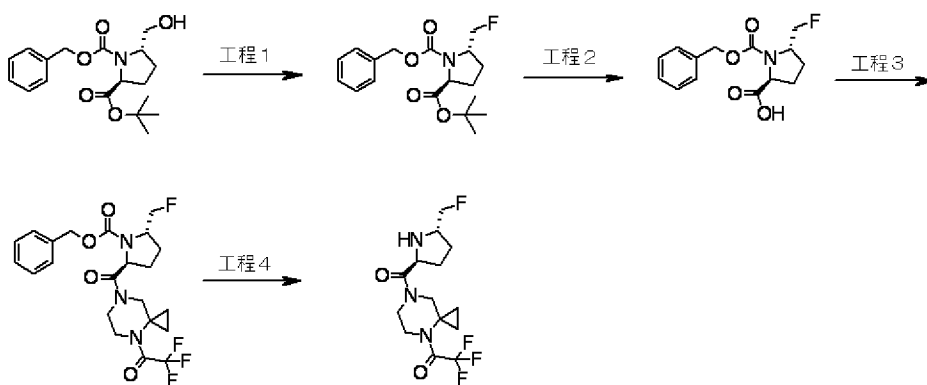
合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.94–1.12 (7H, m), 1.70–1.78 (3H, m), 1.85–1.92 (1H, m), 2.06–2.12 (1H, m), 2.31–2.47 (1H, m), 3.37–4.06 (7H, m), 4.46–4.64 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 334 [(M+H) $^+$].

参考例 10

[0378] [化105]



[0379] 工程1: 1-ベンジル 2-tert-ブチル (2S, 5S)-5-(フルオロメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

氷冷下、1-ベンジル 2-tert-ブチル (2S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (WO 97 48 706) (1.44 g, 4.29 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.2 ml, 8.58 mmol) および塩化メタンスルホニル (500 μ l, 6.44 mmol) を 0°C で加え、30 分間攪拌した。クロロホルムで希釈し、有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (1 M テトラヒドロフラン溶液) (50 ml, 50.0 mmol) に溶解し、70°C で 16 時間加熱還流した。放冷後、反応溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1 (v/v)]により精製し、標記化合物 (1.14 g, 79%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 and 1.44 (total 9H, each s), 1.90–1.99 (2H, m), 2.11–2.32 (2H, m), 4.22–4.44 (3H, m), 4.54 and 4.67 (total 1H, each m), 5.07–5.20 (2H, m), 7.27–7.35 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 360 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

工程2: (5S)–1–[(ベンジルオキシ)カルボニル]–5–(フルオロメチル)–L–プロリン

上記工程1で得た化合物を、実施例1の工程6と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.85–1.94 (2H, m), 1.99–2.09 (1H, m), 2.19–2.32 (1H, m), 4.07–4.55 (4H, m), 5.04–5.13 (2H, m), 7.29–7.37 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 304 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

工程3: ベンジル (2S, 5S)–2–(フルオロメチル)–5–{[4–(トリフルオロアセチル)–4,7–ジアザスピロ[2.5]オクター7–イル]カルボニル}ピロリジン–1–カルボキシラート

上記工程2で得た化合物を、4,7–ジアザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩の代わりに参考例7の工程2で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68–1.23 (4H, m), 1.69–1.79 (1H, m), 1.94–2.01 (1H, m)

, 2. 18–2. 38 (2H, m), 3. 29–3. 91 (4H, m), 4. 23–4. 47 (2H, m), 4. 51–4. 88 (2H, m), 5. 02–5. 24 (2H, m), 7. 27–7. 36 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 472 [(M+H)⁺].

工程4: 7-[(5S)-5-(フルオロメチル)-L-プロリル]-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

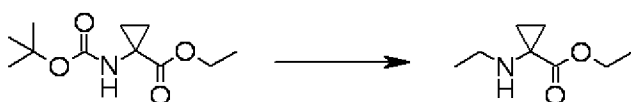
上記工程3で得た化合物を、参考例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.95–1.16 (4H, m), 1.64–1.76 (2H, m), 1.96–2.05 (1H, m), 2.23–2.37 (1H, m), 3.47–3.56 (2H, m), 3.59–3.94 (5H, m), 4.36–4.43 (1H, m), 4.53 (2H, dd, J=47.2, 5.0Hz).

MS (ESI) m/z : 338 [(M+H)⁺].

参考例11

[0380] [化106]



[0381] エチル 1-(エチルアミノ)シクロプロパンカルボキシレート

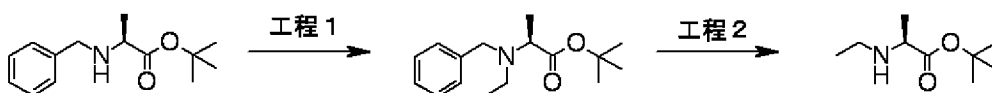
エチル 1-[(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロプロパンカルボキシレート (J. Med. Chem., 1988, 31, 2004) (1.0g, 21.8mmol) のジメチルホルムアミド (50ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (55%油状) (1.90g) を加え、室温で30分間攪拌した。次いで、p-トルエンスルホン酸エチルエステル (18.6ml, 109mmol) を滴下し、0℃で30分間、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水

および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1 (v/v)]にて精製した。得られたエチル体 (9.0 g) をジクロロメタン (90 ml) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (13.5 ml, 175 mmol) を加えて、室温で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して標記化合物 (3.15 g, 定量的) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.48–1.53 (2H, m), 1.67–1.71 (2H, m), 3.27 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz).

参考例 12

[0382] [化107]



[0383] 工程1: tert-ブチル N-ベンジル-L-アラニナート
tert-ブチル N-ベンジル-L-アラニナート (WO2007/26920) を、37%ホルムアルデヒド水溶液の代わりにアセトアルデヒドを用いて、実施例2と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.24 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.49 (10H, d, $J=0.7$ Hz), 2.52–2.61 (1H, m), 2.64–2.74 (1H, m), 3.42 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 3.64 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 3.88 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 7.19–7.39 (5H, m).

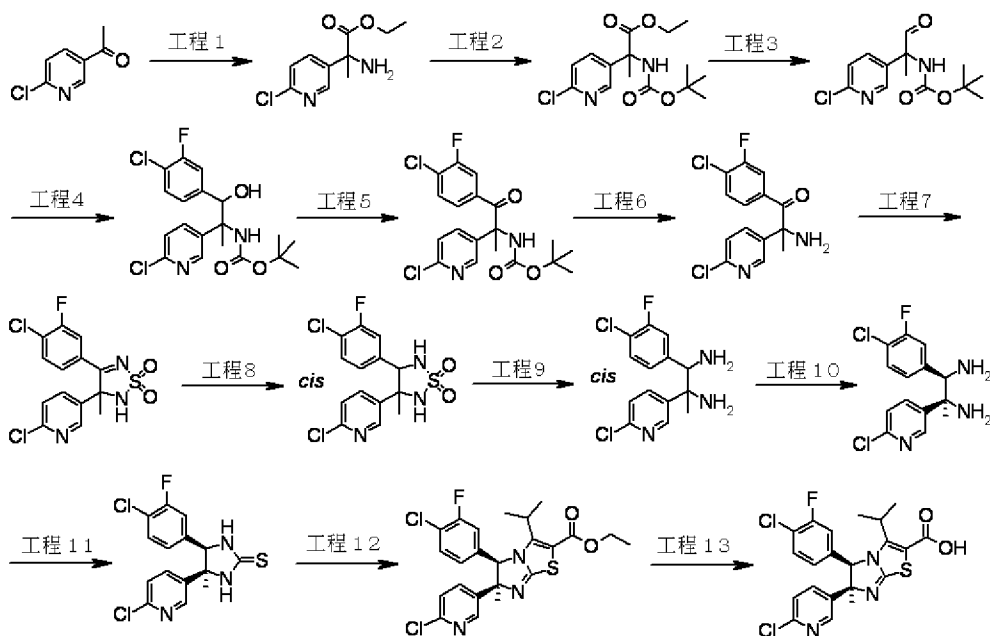
工程 2 : *tert*-ブチル N-エチル-L-アラニナート

上記工程 1 で得た化合物 (2.40 g, 9.11 mmol) のエタノール (48 ml) 溶液に、5%パラジウム炭素 (1.20 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 16 時間攪拌した。触媒をろ去した後、溶媒を減圧濃縮し、標記化合物 (681 mg, 43%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.47 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.49 (9H, s), 2.74–2.83 (1H, m), 2.83–2.92 (1H, m), 3.47 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 5.72 (1H, br s).

参考例 13

[0384] [化108]



[0385] 工程 1 : エチル 2-(6-クロロピリジン-3-イル) プロパナート

氷冷下、シアン化カリウム (10.7 g, 161 mmol) の濃アンモニア水溶液 (100 ml) に、塩化アンモニウム (6.88 g, 129 mmol) および 1-(6-クロロピリジン-3-イル) エタノン (10.0 g, 64.3 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液を加え、徐々に室温に

戻しながら3日間攪拌した。反応混合液を半量程減圧濃縮し、残さをジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。氷冷下、得られた残さに濃塩酸（100ml）を加えた後、2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、トルエン共沸し、得られた残さのエタノール（100ml）溶液に、氷冷下、塩化チオニル（10ml）を滴下した。3時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジクロロメタンで希釈後、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（7.24g, 49%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ : 1.25（3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ）, 1.70（3H, s）, 1.98（2H, brs）, 4.19（2H, q, $J=7.1\text{Hz}$ ）, 7.30（1H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ）, 7.85（1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ）, 8.56（1H, d, $J=2.4\text{Hz}$ ）。

工程2：エチル 2-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-2-（6-クロロピリジン-3-イル）プロパナート

上記工程1で得た化合物（1.00g, 4.37mmol）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液に、トリエチルアミン（1.22ml, 8.75mmol）および二炭酸ジ-tert-ブチル（1.12ml, 4.81mmol）を加え、18時間加熱還流した。更に二炭酸ジ-tert-ブチル（0.51ml, 2.19mmol）を加え、18時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、得られた残さを酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔n-ヘキサン：酢酸エチル=2：18（v/v）〕にて精製し、標記化合物（1.20g, 84%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.38 (9H, br s), 1.99 (3H, s), 4.08–4.26 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

工程3: tert-ブチル [1-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチルー2-オキソエチル] カルバマート

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (1.43 g, 34.7 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に、上記工程2で得た化合物 (5.70 g, 17.3 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加え、析出した不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルスルホキシド (100 ml) に溶解し、室温でトリエチルアミン (60 ml) および三酸化硫黄ピリジン錯体 (5.52 g, 34.7 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を水に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (2.77 g, 56%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.79 (3H, s), 5.73 (1H, br s), 7.36 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s), 9.34 (1H, s).

工程4: tert-ブチル [2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] カルバマート

氷冷下、4-クロロ-3-フルオロフェニルマグネシウムブロミド（0.5 Mテトラヒドロフラン溶液）（100 ml, 50.0 mmol）に、上記工程3で得た化合物（6.47 g, 22.7 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残さにn-ヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒を加え、生じた固体をろ取、乾燥させ、標記化合物（7.92 g, 84%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ : 1.45（9H, brs）, 1.56（3H, brs）, 5.08（2H, brs）, 6.86（1H, brs）, 7.09（1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.31–7.35（2H, m）, 7.68（1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$ ）, 8.44（1H, s）.

MS（API） m/z : 415 [（M+H） $^+$].

工程5 : tert-ブチル [2-（4-クロロ-3-フルオロフェニル）-1-（6-クロロピリジン-3-イル）-1-メチル-2-オキソエチル] カルバマート

氷冷下、上記工程4で得た化合物（1.14 g, 2.75 mmol）のジメチルスルホキシド（8 ml）溶液に、無水酢酸（2.3 ml, 24.7 mmol）を加え、徐々に室温に戻しながら18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、6%過塩素酸ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1（v/v）] にて精製し、標記化合物（1.10 g, 97%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ : 1.31（9H, s）, 2.03（3H, s）, 6.28（1H, brs）, 7.26–7.37（3H

, m), 7.49 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.71 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.45 (1H, s).

工程6: 2-アミノ-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1-オン

氷冷下、4規定塩酸/ジオキサン溶液(5ml)に、上記工程5で得た化合物(1.23g, 2.55mmol)のジオキサン(1ml)溶液を加え、徐々に昇温し、室温にて2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、n-ヘキサン/酢酸エチル[1:1(v/v)]の混合溶媒で洗浄後、水層を15%水酸化ナトリウム水を加えアルカリ性とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1(v/v)]にて精製し、標記化合物(0.75g, 95%)を淡黄色固体として得た。

MS (API) m/z: 313 [(M+H)⁺].

工程7: 2-クロロ-5-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-メチル-1,1-ジオキド-2,3-ジヒドロ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]ピリジン

上記工程6で得た化合物(2.99g, 9.55mmol)のジオキサン(60ml)溶液に、モレキュラーシーブ(4A, 4.5g)、スルファミド(2.75g, 28.6mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.45g, 9.52mmol)を加え、95℃にて18時間加熱攪拌した。スルファミド(2.75g, 28.6mmol)を更に加え、24時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残さを酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残さにジイソプロピルエーテル/酢酸エチルからなる混合溶媒を加え、生じた固体をろ取、乾燥し

、標記化合物（2.86 g, 80%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：2.25（3H, s）, 7.29–7.47（3H, m）, 7.59（1H, dd, $J=9.5, 2.0\text{ Hz}$ ）, 7.68（1H, dd, $J=8.5, 2.9\text{ Hz}$ ）, 8.53（1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$ ）。

工程8：2-クロロ-5-[(3R*, 4S*)-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル]ピリジン

氷冷下、上記工程7で得た化合物（7.13 g, 19.1mmol）のエタノール（63ml）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（1.00 g, 26.4mmol）を徐々に加え、同温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残さを酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2（v/v）]にて精製し、標記化合物（4.36 g, 59%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：1.85（3H, s）, 3.23–3.32（4H, m）, 4.92（1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$ ）, 6.74–6.76（1H, m）, 6.80–6.83（1H, m）, 7.23–7.26（2H, m）, 7.55–7.60（1H, m）, 7.94–7.95（1H, m）。

工程9：(1R*, 2S*)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1,2-ジアミン

上記工程8で得た化合物（4.15 g, 11.0mmol）のジオキサン（80ml）溶液に、エチレンジアミン（7.40ml, 111mmol）を加え、100℃にて18時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られ

た残さをクロロホルムで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝93：7（v/v）〕にて精製し、標記化合物（3.35 g, 97%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, s), 1.58 (4H, brs), 4.08 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=10.3, 2.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$), 8.36 (1H, dd, $J=2.7, 0.7\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 314 [(M+H) $^+$].

工程10: (1R, 2S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1, 2-ジアミン

上記工程9で得た化合物を用い、実施例1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 314 [(M+H) $^+$].

工程11: (4S, 5R)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-メチルイミダゾリジン-2-チオン

上記工程10で得た化合物を、実施例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.94 (3H, s), 5.00 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.68 (1H, brs), 6.75 (1H, dd, $J=9.5, 2.0\text{ Hz}$), 7.10 (1H, brs), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.21 (

^1H , t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 356 [(M+H)⁺].

工程12: エチル (5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキシラート

上記工程11で得た化合物を、実施例1の工程3と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.83 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.10 (1H, s), 6.51-6.62 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.16 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.51-7.55 (1H, m), 8.20-8.22 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 494 [(M+H)⁺].

工程13: (5R, 6S) - 5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 6 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボン酸

上記工程12で得た化合物を、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

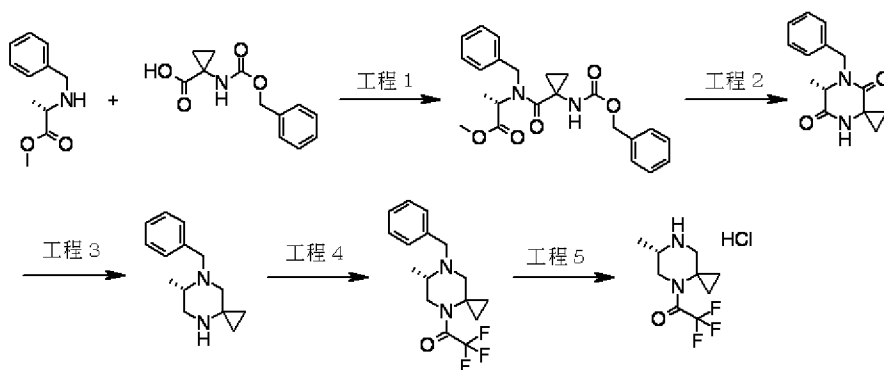
^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.79 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.73 (3H, s), 3.32-3.40 (1H, m), 5.71 (1H, s), 6.3

8-6. 48 (1H, m), 7. 23 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 34-7. 46 (2H, m), 7. 66 (1H, dd, J=8. 3, 2. 4 Hz), 8. 25 (1H, d, J=2. 4 Hz).

MS (ESI) m/z : 466 [(M+H)⁺].

参考例 14

[0386] [化109]



[0387] 工程 1 : メチル N-ベンジル-L-アラニナート (5. 20 g, 26. 9 mmol) および 1-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノシクロプロパンカルボン酸 (6. 30 g, 26. 7 mmol) のジクロロメタン (150 ml) 溶液に N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (6. 0 g, 29. 0 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルにて希釈し、不溶物をろ去した後、ろ液を 1 規定塩酸水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (7. 80 g, 71%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 70°C) δ : 1. 03-1. 11 (2H, m), 1. 37 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 43-1. 47 (2H, m), 3. 72 (3H, s), 4. 48 (1H, brs), 4.

6.1 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 4.99 (2H, s), 5.20 (1H, br s), 7.20–7.34 (10H, m).

工程2: (6S)-7-ベンジル-6-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-5,8-ジオン

上記工程1で得た化合物 (33.5 g, 78.9 mmol) のエタノール (500 ml) 溶液に、5%パラジウム炭素 (5.0 g) を加え水素雰囲気下、8時間接触還元を行った。触媒をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (18.6 g, 96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98–1.07 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.47 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.85 (1H, m), 3.91 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 4.06 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.21 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 7.26–7.37 (5H, m).

工程3: (6S)-7-ベンジル-6-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

氷冷下、上記工程2で得た化合物 (5.80 g, 23.7 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (0.93 M テトラヒドロフラン溶液) (102 ml, 95.0 mmol) を加え6時間加熱還流した。放冷後、氷冷にてメタノール (35 ml) を加え30分間攪拌後、減圧濃縮した。得られた残さに、エタノール (180 ml), 水 (60 ml), トリエチルアミン (60 ml) を加え2時間加熱還流した。減圧濃縮した後、得られた残さを酢酸エチルで希釈、飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム: メタノール = 50:1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (2.5

0 g, 49%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.30–0.34 (1H, m), 0.36–0.40 (1H, m), 0.48–0.53 (1H, m), 0.55–0.61 (1H, m), 1.16 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.12 (1H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 2.26–2.33 (2H, m), 2.74 (1H, dd, $J=13.2, 9.3\text{ Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=13.2, 3.4\text{ Hz}$), 3.15 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 7.20–7.34 (6H, m).

工程4: (6S)–7–ベンジル–6–メチル–4–(トリフルオロアセチル)–4,7–ジアザスピロ[2.5]オクタン

氷冷下、上記工程3で得た化合物 (2.50 g, 11.5 mmol) およびトリエチルアミン (4.20 ml, 30 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (2.00 ml, 14.3 mmol) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n–ヘキサン: 酢酸エチル = 1:9 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (3.30 g, 92%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (1H, m), 0.79 (1H, m), 0.93 (1H, m), 1.21 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.33 (1H, m), 2.17 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 2.49 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 2.59 (1H, m), 3.16 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 3.33 (1H, dd, $J=13.4, 9.3\text{ Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 7.23–7.34 (5H, m).

工程 5 : (6S)-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩

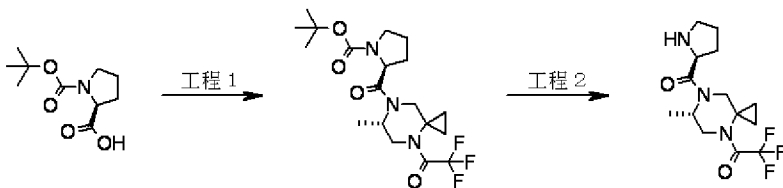
上記工程 4 で得た化合物 (3. 25 g, 10. 4 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液に、1 規定塩酸／エタノール (21 ml, 21 mmol) および 5 % パラジウム炭素 (0. 65 g) を加え、水素雰囲気下、15 時間攪拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残さにエタノール／エーテルを加え析出した固体をろ取、乾燥させ、標記化合物 (2. 57 g, 96 %) を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.95 (1H, br s), 1.12 (1H, br s), 1.27 (1H, m), 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 1.41 (1H, br s), 2.90 (1H, m), 3.38–3.59 (3H, m), 4.03 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 223 $[(M+H)^+]$.

参考例 15

[0388] [化110]



[0389] 工程 1 : t e r t - ブチル (2 S) - 2 - { [(6 S) - 6 - メチル - 4 - (トリフルオロアセチル) - 4, 7 - ジアザスピロ [2. 5] オクタ - 7 - イル] カルボニル} ピロリジン - 1 - カルボキシレート

1- (tert-ブトキシカルボニル) -L-プロリンを、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 14 の工程 5 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta : 0.67-0.73 (2\text{H, m}), 1.11 (3\text{H, d, } J=6.8\text{ Hz}), 1.25-1.31 (2\text{H, m}), 1.$$

. 36 (9H, s), 1.46–1.52 (1H, m), 1.67–1.82 (2H, m), 1.85–1.88 (1H, m), 2.15–2.18 (1H, m), 2.90–2.93 (1H, m), 3.31–3.40 (3H, m), 3.52–3.54 (3H, m), 3.89 (1H, brs), 4.55 (1H, brs), 4.64 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 442 [(M+Na)⁺].

工程2: (6S)-6-メチル-7-エプロリル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

上記工程1で得た化合物(1.00g, 2.38mmol)のクロロホルム(10ml)溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸(5ml)を加え室温に戻し1時間攪拌した。減圧濃縮後、飽和重曹水にて中和し、酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し標記化合物(0.71g, 93%)を無色油状物として得た。

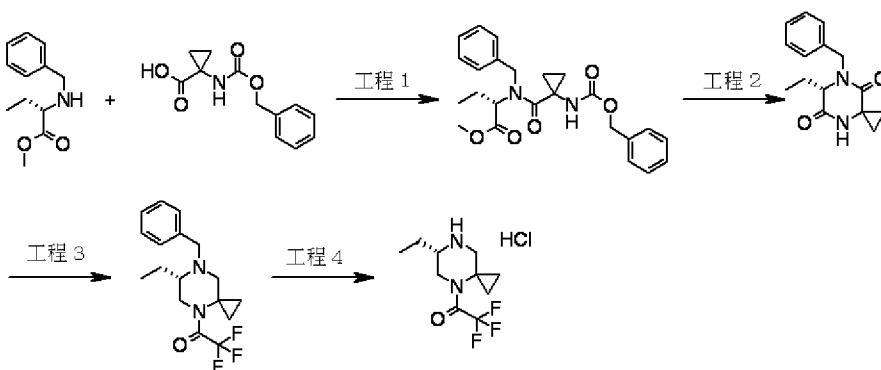
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ : 0.67–0.75 (2H, m), 1.11 (3H, d, J=6.8Hz), 1.25–1.29 (1H, m), 1.47–1.50 (1H, m), 1.61–1.71 (3H, m), 1.87–1.95 (1H, m), 2.66–2.72 (1H, m), 2.91–2.98 (1H, m), 3.42–3.55 (3H, m), 3.75–3.78 (1H, m), 3.81–3.92 (1H, m), 4.63–4.68 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 320 [(M+H)⁺].

参考例16

[0390]

[化111]



[0391] 工程 1 : メチル (2S) - 2 - {ベンジル [(1 - { [(ベンジロキシ)カルボニル] アミノ} シクロプロピル) カルボニル] アミノ} ブタナート
 メチル N-ベンジル-L-アラニナートの代わりにメチル (2S) - 2 - (ベンジルアミノ) ブタナート (J. Org. Chem., 1995, 60, 6776) を用いて、参考例 14 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

[0392] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 0.83-0.89 (1H, m), 1.00-1.06 (1H, m), 1.09-1.16 (1H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.58-1.68 (1H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.48 (3H, s), 4.50-4.56 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 5.00 (2H, q, $J=12.1\text{ Hz}$), 7.17-7.33 (10H, m), 7.76 (1H, brs).
 MS (ESI) m/z : 425 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

工程 2 : (6S) - 7 - ベンジル - 6 - エチル - 4, 7 - ジアザスピロ [2.5] オクタン - 5, 8 - ジオン

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 14 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.93-0.98 (2H,

m), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.35–1.40 (1H, m), 1.79–1.86 (1H, m), 1.91–1.97 (2H, m), 3.90 (1H, t, J=5.4 Hz), 3.94 (1H, d, J=14.9 Hz), 5.35 (1H, d, J=14.9 Hz), 7.25–7.36 (5H, m), 7.39 (1H, br s).
MS (ESI) m/z : 259 [(M+H)⁺].

工程3 : (6S)–7–ベンジル–6–エチル–4–(トリフルオロアセチル)–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程2で得た化合物を、参考例14の工程3と同様に反応させた後、参考例14の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H–NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ : 0.65–0.70 (1H, m), 0.85–0.90 (2H, m), 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.18–1.23 (1H, m), 1.46–1.53 (1H, m), 1.66–1.75 (1H, m), 2.31–2.36 (1H, m), 2.38–2.45 (2H, m), 3.32 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.40–3.47 (1H, m), 3.84 (1H, d, J=11.7 Hz), 3.97 (1H, d, J=13.9 Hz), 7.18–7.23 (1H, m), 7.27–7.31 (4H, m).
MS (ESI) m/z : 327 [(M+H)⁺].

工程4 : (6S)–6–エチル–4–(トリフルオロアセチル)–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩

上記工程3で得た化合物を、参考例14の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

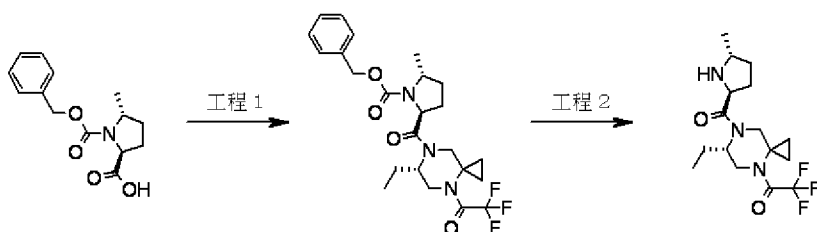
¹H–NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ : 0.89–0.94 (1H, m), 0.99 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.16–1.21 (

1 H, m), 1.25–1.31 (1 H, m), 1.41–1.48 (1 H, m), 1.66–1.74 (1 H, m), 1.77–1.85 (1 H, m), 2.86 (1 H, d, $J=12.9$ Hz), 3.24–3.32 (1 H, m), 3.37–3.44 (1 H, m), 3.45 (1 H, d, $J=12.9$ Hz), 4.06–4.14 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 237 [(M+H)⁺].

参考例 17

[0393] [化112]



[0394] 工程1: ベンジル (2S, 5R)–2–{ [(6S)–6–エチル–4–(トリフルオロアセチル)–4,7–ジアザスピロ[2.5]オクター–7–イル] カルボニル}–5–メチルピロリジン–1–カルボキシレート

氷冷下、(5R)–1–[(ベンジルオキシ)カルボニル]–5–メチル–L–プロリン (520 mg, 1.98 mmol) のジクロロメタン (7 ml) 溶液に、1–クロロ–N,N,2–トリメチル–1–プロペニルアミン (0.32 ml, 2.40 mmol) を加えた。同温度にて1時間攪拌した後、参考例16の工程4で得た化合物 (648 mg, 2.38 mmol) およびトリエチルアミン (0.78 ml, 5.58 mmol) を加え、室温にてさらに3時間攪拌した。クロロホルムで希釈し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n–ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (690 mg, 77%) を無色固体として得た。

¹H–NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ : 0.64–0.87 (5

H, m), 1.18 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.19–1.27 (2H, m), 1.40–1.55 (3H, m), 1.66–1.74 (1H, m), 2.17–2.31 (2H, m), 3.26–3.64 (3H, m), 3.92–4.00 (1H, m), 4.01–4.11 (1H, m), 4.30–4.41 (1H, m), 4.68–4.81 (1H, m), 4.91–5.01 (1H, m), 5.04–5.14 (1H, m), 7.25–7.40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 482 [(M+H)⁺].

工程2: (6S)-6-エチル-7-[(5R)-5-メチル-L-プロリル]-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

上記工程1で得た化合物を、参考例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

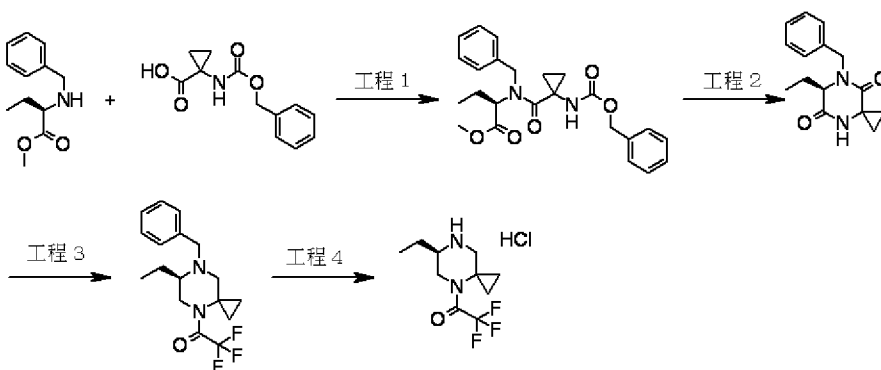
¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.67–0.77 (2H, m), 0.81–0.89 (3H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.28–1.36 (1H, m), 1.39–1.53 (4H, m), 1.73–1.84 (1H, m), 1.93–2.03 (1H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.93–3.78 (5H, m), 4.15–4.55 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 348 [(M+H)⁺].

参考例18

[0395]

[化113]



[0396] 工程1：メチル (2R)-2-〔ベンジル〔(1-〔〔(ベンジルオキシ)カルボニル〕アミノ〕シクロプロピル)カルボニル〕アミノ〕ブタナート
メチル N-ベンジル-L-アラニナートの代わりにメチル (2R)-2-〔ベンジルアミノ〕ブタナートを用いて、参考例14の工程1と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

[0397] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.71 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 0.85-0.90 (1H, m), 1.02-1.08 (1H, m), 1.11-1.16 (1H, m), 1.32-1.38 (1H, m), 1.59-1.68 (1H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 3.49 (3H, s), 4.30-4.38 (1H, m), 4.49-4.57 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J=16.1\text{ Hz}$), 5.01 (2H, q, $J=12.2\text{ Hz}$), 7.18-7.34 (10H, m), 7.77 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 425 [(M+H) $^+$].

工程2：(6R)-7-ベンジル-6-エチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-5,8-ジオン

上記工程1で得た化合物を、参考例14の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.93-0.98 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.35-1.40 (1H

, m), 1.80–1.86 (1H, m), 1.91–1.98 (2H, m), 3.89 (1H, t, J=5.2 Hz), 3.94 (1H, d, J=14.9 Hz), 5.35 (1H, d, J=14.9 Hz), 7.25–7.35 (5H, m), 7.51 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 259 [(M+1)⁺].

工程3 : (6R)–7–ベンジル–6–エチル–4–(トリフルオロアセチル)–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程2で得た化合物を、参考例14の工程3と同様に反応させた後、参考例14の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

¹H–NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ : 0.65–0.70 (1H, m), 0.85–0.90 (2H, m), 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.18–1.23 (1H, m), 1.46–1.53 (1H, m), 1.66–1.75 (1H, m), 2.31–2.36 (1H, m), 2.38–2.45 (2H, m), 3.32 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.40–3.47 (1H, m), 3.84 (1H, d, J=11.7 Hz), 3.97 (1H, d, J=13.9 Hz), 7.18–7.23 (1H, m), 7.27–7.31 (4H, m).

MS (ESI) m/z : 327 [(M+H)⁺].

工程4 : (6S)–6–エチル–4–(トリフルオロアセチル)–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩

上記工程3で得た化合物を、参考例14の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

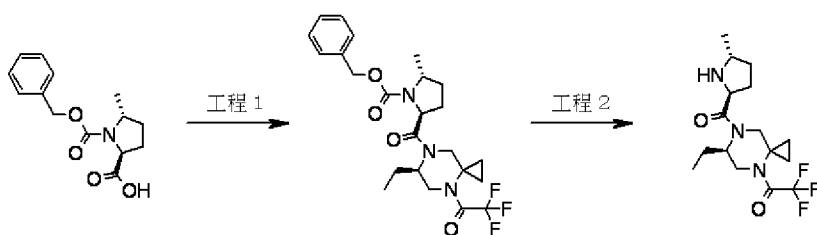
¹H–NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ : 0.89–0.94 (1H, m), 0.99 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.16–1.21 (1H, m), 1.25–1.31 (1H, m), 1.41–1.48 (1H

, m), 1.66–1.74 (1H, m), 1.77–1.85 (1H, m), 2.86 (1H, d, J=12.9 Hz), 3.24–3.32 (1H, m), 3.37–3.44 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=12.9 Hz), 4.06–4.14 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 237 [(M+H)⁺].

参考例 19

[0398] [化114]



[0399] 工程 1 : ベンジル (2S, 5R) - 2 - { [(6R) - 6 - エチル - 4 - (トリフルオロアセチル) - 4, 7 - ジアザスピロ [2. 5] オクター - 7 - イル] カルボニル} - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラート

(5R) - 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 5 - メチル - L - プロリンを、参考例 16 の工程 4 で得た化合物の代わりに参考例 18 の工程 4 で得た化合物を用いて、実施例 17 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.64–0.84 (5H, m), 1.17 (3H, d, J=5.4 Hz), 1.18–1.30 (2H, m), 1.37–1.61 (4H, m), 1.97–2.06 (1H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 3.18–3.67 (3H, m), 3.93–4.09 (2H, m), 4.52–4.61 (1H, m), 4.68–4.76 (1H, m), 4.89–4.99 (1H, m), 5.02–5.12 (1H, m), 7.24–7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 482 [(M+H)⁺].

工程 2 : (6R) - 6 - エチル - 7 - [(5R) - 5 - メチル - L - プロリル] - 4 - (トリフルオロアセチル) - 4, 7 - ジアザスピロ [2. 5] オクタン

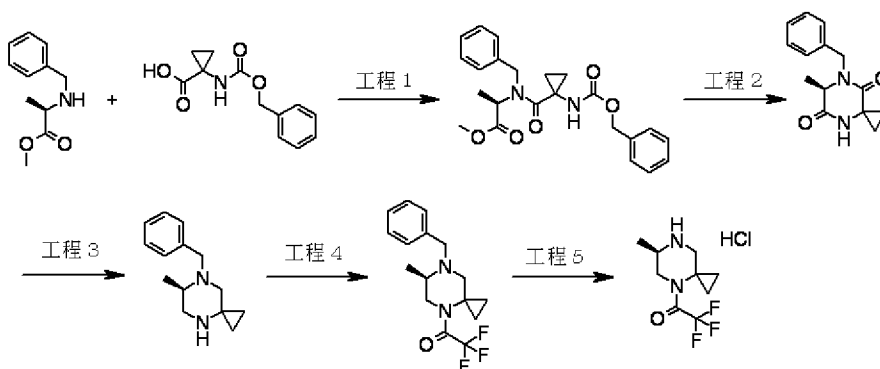
上記工程 1 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0. 57 - 0. 62 (1 H, m), 0. 70 - 0. 77 (2H, m), 0. 80 (3H, t, $J=7. 3\text{ Hz}$), 0. 92 - 0. 96 (1H, m), 1. 37 (3H, d, $J=6. 6\text{ Hz}$), 1. 45 - 1. 53 (2H, m), 1. 58 - 1. 65 (2 H, m), 2. 04 - 2. 10 (1H, m), 2. 40 - 2. 46 (1H, m), 2. 86 - 3. 03 (2H, m), 3. 34 (1H, d, $J=13. 9\text{ Hz}$), 3. 63 - 3. 76 (2H, m), 4. 60 - 4. 67 (1H, m), 4. 73 (1H, t, $J=8. 2\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 348 [(M+H) $^+$].

参考例 20

[0400] [化115]



[0401] 工程 1 : メチル N - ベンジル - N - [(1 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } シクロプロピル) カルボニル] - D - アラニナート

メチル N - ベンジル - L - アラニナートの代わりにメチル N - ベンジル - D - アラニナートを用いて、参考例 14 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (2H, brs), 1.36 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.43 (2H, brs), 3.61 (3H, s), 4.48–4.52 (1H, m), 4.61 (1H, d, $J=17.4\text{ Hz}$), 4.87 (1H, d, $J=17.4\text{ Hz}$), 4.98 (2H, s), 5.12 (1H, brs), 7.20–7.32 (10H, m).

MS (ESI) m/z : 411 [(M+H) $^+$].

工程2: (6R)-7-ベンジルー6-メチルー4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-5,8-ジオン

上記工程1で得た化合物を、参考例14の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.97–1.03 (2H, m), 1.34–1.41 (2H, m), 1.47 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.81–1.88 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 5.19 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 6.74 (1H, brs), 7.25–7.37 (5H, m).

工程3: (6R)-7-ベンジルー6-メチルー4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

上記工程2で得た化合物を、参考例14の工程3と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.30–0.40 (2H, m), 0.48–0.61 (2H, m), 1.16 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.58 (1H, brs), 2.12 (1H, d, $J=11.5\text{ Hz}$), 2.25–2.33 (2H, m), 2.73 (1H, dd, $J=13.1, 9.3\text{ Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=13.1, 3.0\text{ Hz}$), 3.15 (1H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=1$

3. 4 Hz), 7. 20–7. 33 (5H, m).

工程4: (6R)–7–ベンジル–6–メチル–4–(トリフルオロアセチル)–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程3で得た化合物を、参考例14の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0. 64–0. 92 (3H, m), 1. 20 (3H, d, $J=6. 1\text{ Hz}$), 1. 30–1. 36 (1H, m), 2. 16 (1H, d, $J=12. 0\text{ Hz}$), 2. 48 (1H, d, $J=12. 0\text{ Hz}$), 2. 58 (1H, brs), 3. 15 (1H, d, $J=13. 4\text{ Hz}$), 3. 31 (1H, dd, $J=13. 4, 9. 5\text{ Hz}$), 3. 76 (1H, d, $J=13. 4\text{ Hz}$), 4. 02 (1H, d, $J=13. 4\text{ Hz}$), 7. 23–7. 33 (5H, m).

工程5: (6R)–6–メチル–4–(トリフルオロアセチル)–4, 7–ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩

上記工程4で得た化合物を、参考例14の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

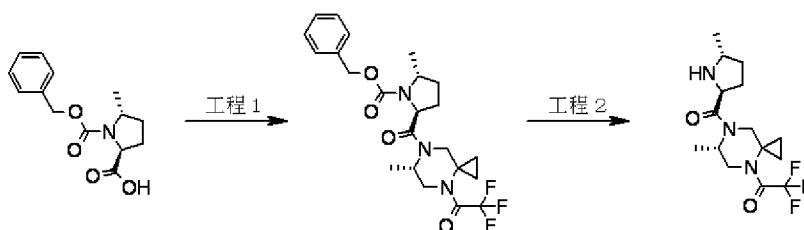
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 70°C) δ : 0. 93 (1H, brs), 1. 17 (1H, brs), 1. 24–1. 30 (1H, m), 1. 34 (3H, d, $J=6. 3\text{ Hz}$), 1. 40 (1H, brs), 2. 89 (1H, d, $J=12. 0\text{ Hz}$), 3. 14 (1H, brs), 3. 40–3. 46 (2H, m), 4. 04 (1H, brs), 9. 84 (2H, brs).

MS (ESI) m/z : 223 [(M+H) $^+$].

参考例21

[0402]

[化116]



[0403] 工程1：ベンジル (2R, 5S) - 2-メチル-5- { [(6S) - 6-メチル-4- (トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イル] カルボニル} ピロリジン-1-カルボキシラート

(5R) - 1- [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 5-メチル- L-プロリンを、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例14の工程5で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.63 (2H, s), 1.02-1.08 (3H, m), 1.18-1.25 (4H, m), 1.45-1.53 (2H, m), 1.69 (1H, ddd, $J=8.9, 5.4, 3.5\text{ Hz}$), 2.20 (2H, dd, $J=25.3, 17.7\text{ Hz}$), 3.45 (3H, brs), 3.84 (1H, s), 4.05 (1H, dt, $J=15.1, 4.7\text{ Hz}$), 4.65 (2H, d, $J=51.0\text{ Hz}$), 5.00-5.04 (2H, m), 7.28-7.31 (5H, m).
 $\text{MS (ESI)} m/z$: 468 [(M+H) $^+$].

工程2：(6S) - 6-メチル-7- [(5R) - 5-メチル- L-プロリン] - 4- (トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程1で得た化合物を、参考例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

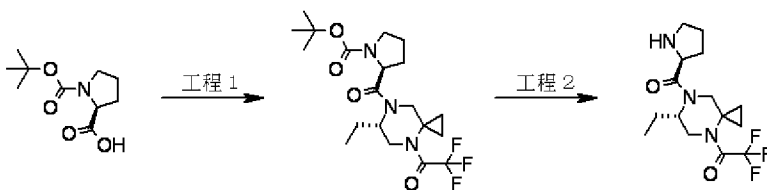
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 70°C) δ : 0.63 (1H, brs), 0.79-0.82 (1H, m), 1.14 (3H, d, $J=6.$

3 Hz), 1.18–1.28 (4H, m), 1.41 (1H, ddd, $J = 18.4, 10.4, 6.5$ Hz), 1.65–1.67 (1H, m), 1.78 (1H, ddd, $J = 18.4, 9.9, 6.0$ Hz), 1.93–2.01 (1H, m), 2.06–2.15 (1H, m), 2.36 (1H, brs), 3.40–3.48 (1H, m), 3.50–3.72 (2H, m), 3.94 (1H, brs), 4.59 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 334 [(M+H)⁺].

参考例 22

[0404] [化117]



[0405] 工程 1: tert-ブチル (2S)-2-[[(6S)-6-エチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクター-7-イル] カルボニル] ピロリジン-1-カルボキシラート

1-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンを、参考例 14 の工程 5 で得た化合物の代わりに参考例 16 の工程 4 を用いて、参考例 17 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 456 [(M+Na)⁺]

工程 2: (6S)-6-エチル-7-L-プロリル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

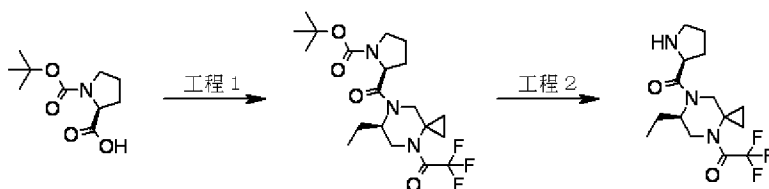
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.68–0.75 (2H, m), 0.79–0.86 (3H, m), 1.24–1.32 (1H, m), 1.42–1.55 (3H, m), 1.63–1.69 (2H, m)

, 1.69–1.75 (1H, m), 1.84–1.91 (1H, m), 2.67–2.73 (1H, m), 2.89–2.95 (1H, m), 3.29–3.94 (5H, m), 4.53–4.62 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 334 [(M+H)⁺].

参考例 23

[0406] [化118]



[0407] 工程 1: tert-ブチル (2S)-2-{ [(6R)-6-エチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクター-7-イル] カルボニル} ピロリジン-1-カルボキシレート

1-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンを、参考例 14 の工程 5 で得た化合物の代わりに参考例 18 の工程 4 で得た化合物を用いて、参考例 17 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 456 [(M+Na)⁺].

工程 2: (6R)-6-エチル-7-L-プロリル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

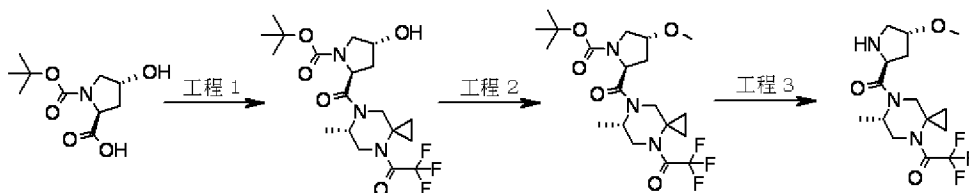
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.67–0.73 (1H, m), 0.75–0.91 (4H, m), 1.24–1.32 (1H, m), 1.39–1.71 (6H, m), 1.87–1.98 (1H, m), 2.62–2.70 (1H, m), 2.93–3.05 (2H, m), 3.24–3.34 (1H, m), 3.52–3.62 (1H, m), 3.7

5-3. 83 (1H, m), 4. 07-4. 18 (1H, m), 4. 58-4. 68 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 334 [(M+H)⁺].

参考例 24

[0408] [化119]



[0409] 工程 1: tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[[[(6S)-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクター-7-イル] カルボニル] ピロリジン-1-カルボキシラート

(4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-プロリンを、4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 14 の工程 5 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0. 67-0. 72 (2H, m), 1. 12 (3H, d, J=6. 3Hz), 1. 27-1. 31 (2H, m), 1. 38 (9H, s), 1. 50 (1H, dd, J=17. 3, 7. 1Hz), 1. 85-1. 91 (1H, m), 2. 11 (1H, s), 2. 74 (1H, s), 2. 90 (1H, s), 3. 31 (1H, d, J=9. 8Hz), 3. 43-3. 50 (3H, m), 4. 30 (1H, s), 4. 66 (2H, d, J=3. 9Hz).

MS (ESI) m/z : 458 [(M+Na)⁺].

工程 2: tert-ブチル (2S, 4R)-4-メトキシ-2-[[[(6S)-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ

[2. 5] オクター７－イル] カルボニル} ピロリジン－１－カルボキシラート

上記工程１で得た化合物（２１０ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）のアセトン（５ｍｌ）溶液に、ヨウ化メチル（０．３０ｍｌ，４．８０ｍｍｏｌ）、酸化銀（５５６ｍｇ，２．４０ｍｍｏｌ）を加え、６０℃にて１９時間攪拌した。放冷後、不溶物をセライトろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム：メタノール＝３０：１（ｖ／ｖ）〕にて精製し、標記化合物（１５８ｍｇ，７３％）を黄色油状物として得た。

MS（ESI） m/z ：４５０〔（ $M+H$ ）⁺〕。

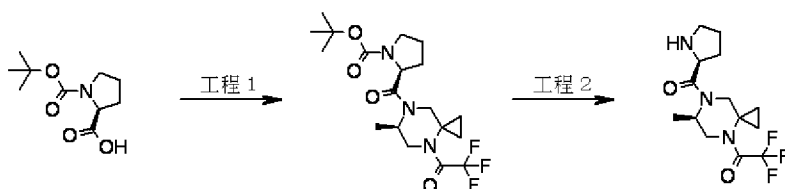
工程３：（６Ｓ）－７－〔（４Ｒ）－４－メトキシ－Ｌ－プロリン〕－６－メチル－４－（トリフルオロアセチル）－４，７－ジアザスピロ〔２．５〕オクタン

上記工程２で得た化合物を、参考例１５の工程２と同様に反応させ、標記化合物を黄色油状物として得た。

MS（ESI） m/z ：３５０〔（ $M+H$ ）⁺〕。

参考例２５

[0410] [化120]



[0411] 工程１：tert-ブチル（２Ｓ）－２－〔〔（６Ｒ）－６－メチル－４－（トリフルオロアセチル）－４，７－ジアザスピロ〔２．５〕オクター７－イル] カルボニル} ピロリジン－１－カルボキシラート

１－（tert-ブトキシカルボニル）－Ｌ－プロリンを、４，７－ジアザスピロ〔２．５〕オクタン塩酸塩の代わりに参考例２０の工程５で得た化

合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.73 (2H, dd, $J=10.1, 5.2$ Hz), 1.12 (3H, s), 1.29 (1H, dd, $J=14.9, 7.1$ Hz), 1.37 (9H, s), 1.49 (1H, dd, $J=17.2, 7.0$ Hz), 1.66 (1H, s), 1.79 (2H, s), 2.19 (1H, s), 3.36 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 3.56–3.68 (2H, m), 3.93 (1H, s), 4.54 (2H, d, $J=5.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 420 [(M+H) $^+$].

工程 2: (6R)-6-メチル-7-エプロリル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

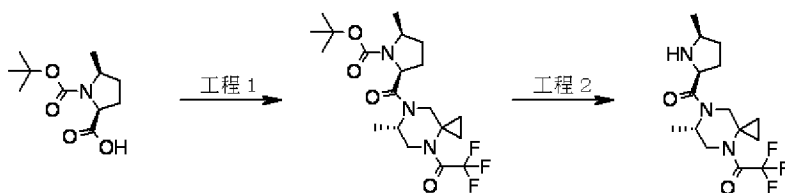
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.68–0.73 (1H, m), 0.80 (1H, s), 1.10 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.27 (1H, dt, $J=12.5, 4.9$ Hz), 1.48 (1H, dt, $J=12.5, 5.2$ Hz), 1.58–1.72 (4H, m), 1.96 (1H, s), 2.68 (1H, dt, $J=12.5, 5.2$ Hz), 3.53 (4H, s), 3.76 (1H, dd, $J=8.2, 6.0$ Hz), 3.92 (1H, s), 4.63 (1H, s).

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

参考例 26

[0412]

[化121]



[0413] 工程 1 : *tert*-ブチル (2*S*, 5*S*)-2-メチル-5-{ [(6*S*)-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクター-7-イル] カルボニル} ピロリジン-1-カルボキシラート

(5*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル- ϵ -プロリンを、4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 14 の工程 5 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.67-0.76 (2H, m), 1.11 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.22 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.26-1.33 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.45-1.53 (1H, m), 1.54-1.60 (1H, m), 1.72-1.79 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.06-2.16 (1H, m), 3.44-3.60 (3H, m), 3.82-3.93 (2H, m), 4.55 (1H, br s), 4.67 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 434 [($M+H$) $^+$].

工程 2 : (6*S*)-6-メチル-7-[(5*S*)-5-メチル- ϵ -プロリン]-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ [2.5] オクタン

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

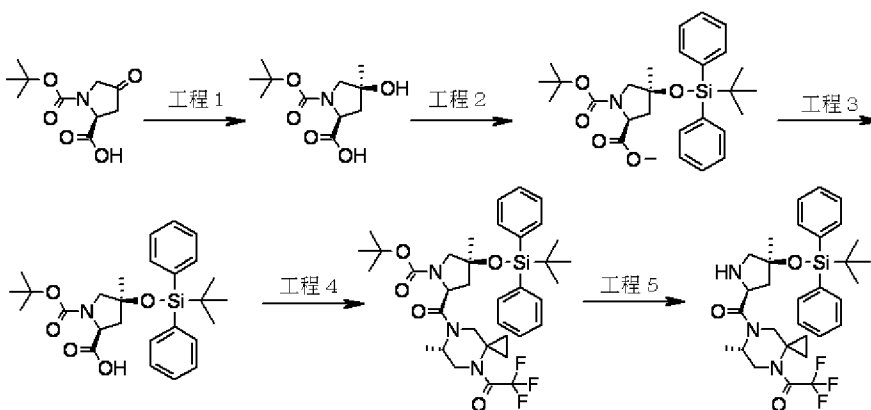
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.66-0.75 (2

H, m), 1.10 (6H, d, $J=5.6$ Hz), 1.14–1.20 (1H, m), 1.24–1.30 (1H, m), 1.43–1.52 (1H, m), 1.70–1.78 (1H, m), 1.79–1.96 (2H, m), 3.40–3.60 (4H, m), 3.73–3.95 (2H, m), 4.61–4.67 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 334 $[(M+H)^+]$.

参考例 27

[0414] [化122]



[0415] 工程1: (4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-パイペリン

窒素雰囲気下、 -20°C にて1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソ-パイペリン (6.70 g, 29.2 mmol) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、臭化メチルマグネシウム (3.0 M ジエチルエーテル溶液) (24.5 ml, 73.1 mmol) を滴下した。同温にて1時間攪拌後、さらに室温にて10時間攪拌した。氷冷下、1規定塩酸水 (100 ml) の中に反応液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 (4.44 g, 62%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, s), 1.47 (9H, s), 2.15–2.18 (1H, m), 2.31–2.33

(1H, m), 3.28 (1H, d, J=11.2 Hz), 3.56 (1H, d, J=11.2 Hz), 4.40 (1H, d, J=9.5 Hz), 5.23 (1H, brs).

工程2: 1-tert-ブチル 2-メチル (2S, 4S)-4-{[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ}-4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

上記工程1で得た化合物 (1.20 g, 4.89 mmol) のベンゼン (50 ml) およびメタノール (5 ml) の懸濁液に、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液) (3.00 ml, 6.00 mmol) を滴下した。1時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、得られた残さをジメチルホルムアミド (3 ml) で希釈し、イミダゾール (0.90 g, 13.2 mmol) および tert-ブチルジフェニルクロロシラン (1.50 ml, 5.77 mmol) を加え、60℃に加熱し、24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (0.95 g, 39%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体混合物) δ: 0.99 and 1.01 (total 9H, each s), 1.13 and 1.14 (total 3H, each s), 1.39 and 1.42 (total 9H, each s), 2.04–2.25 (2H, m), 3.19 and 3.39 (total 1H, each d, J=10.7 Hz), 3.45 and 3.54 (total 1H, each d, J=10.7 Hz), 3.70 and 3.71 (total 3H, each s), 4.07–4.18 (1H, m), 7.37–7.45 (6H, m), 7.69–7.75 (4H, m).

工程3: (4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} - 4 - メチル-L-プロリン

上記工程2で得た化合物 (0.95 g, 1.91 mmol) のジオキサン (10 ml) 溶液に、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加えた。室温にて18時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残さを水で希釈し、氷冷下0.5 規定塩酸水にて酸性とし、析出した固体をろ取、乾燥し、標記化合物 (0.92 g, 99%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 70°C) δ : 1.05 (9H, s), 1.18 (3H, s), 1.49 (9H, s), 2.06–2.09 (1H, m), 2.66 (1H, brs), 3.25–3.28 (1H, m), 3.46–3.48 (1H, m), 4.27–4.29 (1H, m), 7.42–7.46 (6H, m), 7.75–7.76 (4H, m).

MS (ESI) m/z : 506 [(M+Na) $^+$].

工程4: tert-ブチル (2S, 4S) - 4 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} - 4 - メチル-2 - { [(6S) - 6 - メチル-4 - (トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクター-7-イル] カルボニル} ピロリジン-1-カルボキシラート

上記工程3で得た化合物を、4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例14の工程5で得た化合物を用いて、実施例1の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.56 (1H, brs), 0.69 (1H, brs), 1.00 (9H, s), 1.05 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.20 (3H, s), 1.24–1.26 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.47–1.49 (1H, m), 1.92 (1H, brs), 2.09 (1H, brs), 3.23–3.56 (4H, m), 3.87 (1H, brs), 4.43 (1H, brs), 4.59 (1H, brs), 7.41–7.49 (6H, m), 7.6

4-7. 67 (4H, m).

工程5: (6S)-7-[(4S)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-4-メチル-L-プロリル]-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

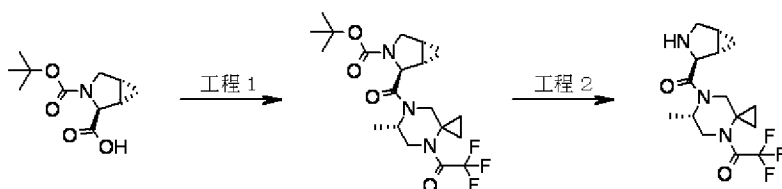
上記工程4で得た化合物を、参考例15の工程2と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.62-0.64 (1H, m), 0.68-0.71 (1H, m), 0.98 (9H, s), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.25 (1H, dt, $J=12.6, 4.9\text{ Hz}$), 1.48 (1H, dt, $J=12.6, 5.2\text{ Hz}$), 1.90 (1H, dd, $J=12.6, 8.7\text{ Hz}$), 2.01 (1H, dd, $J=12.6, 7.7\text{ Hz}$), 2.46 (1H, brs), 2.97-3.00 (1H, m), 3.20-3.98 (5H, m), 4.55 (1H, brs), 7.41-7.44 (6H, m), 7.65-7.68 (4H, m).

MS (ESI) m/z : 588 [(M+H) $^+$].

参考例28

[0416] [化123]



[0417] 工程1: tert-ブチル (1S, 2S, 5R)-2-{[(6S)-6-メチル-4-(トリフルオロアセチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクター-7-イル]-カルボニル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

(1S, 2S, 5R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ア

ザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボン酸を、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 14 の工程 5 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 432 [(M+H)⁺].

工程 2 : (6S) -7- [(1S, 2S, 5R) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イルカルボニル] -6-メチル-4- (トリフルオロアセチル) -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

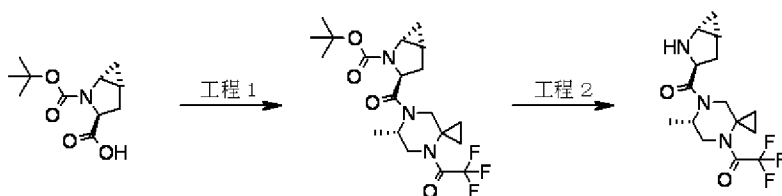
上記工程 1 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 90°C) δ : 0.26-0.29 (1H, m), 0.47-0.52 (1H, m), 0.72 (2H, brs), 1.09 (3H, d, J=6.1Hz), 1.16-1.52 (5H, m), 2.64-2.66 (1H, m), 2.77-2.80 (2H, m), 3.49 (3H, brs), 3.86 (1H, brs), 4.67 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 332 [(M+H)⁺].

参考例 29

[0418] [化124]



[0419] 工程 1 : tert-ブチル (1R, 3S, 5R) -3- { [(6S) -6-メチル-4- (トリフルオロアセチル) -4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクター-7-イル] カルボニル} -2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボキシレート

(1R, 3S, 5R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボン酸を、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩の代わりに参考例 14 の工程 5 で得た化合物を用いて、実施例 1 の工程 7 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ : 0. 41 (1H, td, $J=4. 9, 2. 5\text{ Hz}$), 0. 67-0. 78 (3H, m), 1. 11 (3H, d, $J=6. 8\text{ Hz}$), 1. 23-1. 30 (1H, m), 1. 39 (9H, s), 1. 50 (1H, dt, $J=12. 7, 5. 0\text{ Hz}$), 1. 55-1. 62 (1H, m), 1. 99-2. 06 (1H, m), 2. 26 (1H, dd, $J=12. 6, 9. 6\text{ Hz}$), 3. 33 (1H, dq, $J=7. 3, 2. 2\text{ Hz}$), 3. 48-3. 58 (3H, m), 3. 90 (1H, brs), 4. 37 (1H, brs), 4. 60 (1H, brs).

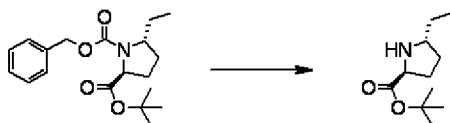
工程 2: (6S) - 7 - [(1R, 3S, 5R) - 2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イルカルボニル] - 6-メチル-4-(トリフルオロアセチル) - 4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 15 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 : 100°C) δ : 0. 33-0. 39 (2H, m), 0. 71 (2H, t, $J=8. 7\text{ Hz}$), 1. 10 (3H, d, $J=6. 8\text{ Hz}$), 1. 27 (1H, dd, $J=15. 1, 8. 5\text{ Hz}$), 1. 31-1. 37 (1H, m), 1. 49 (1H, dd, $J=15. 1, 8. 3\text{ Hz}$), 1. 75-1. 82 (1H, m), 1. 97 (1H, dd, $J=12. 0, 7. 6\text{ Hz}$), 2. 73 (1H, brs), 2. 83 (1H, td, $J=5. 9, 3. 4\text{ Hz}$), 3. 38-3. 62 (4H, m), 3. 88 (1H, brs), 4. 62 (1H, brs).

参考例 30

[0420] [化125]

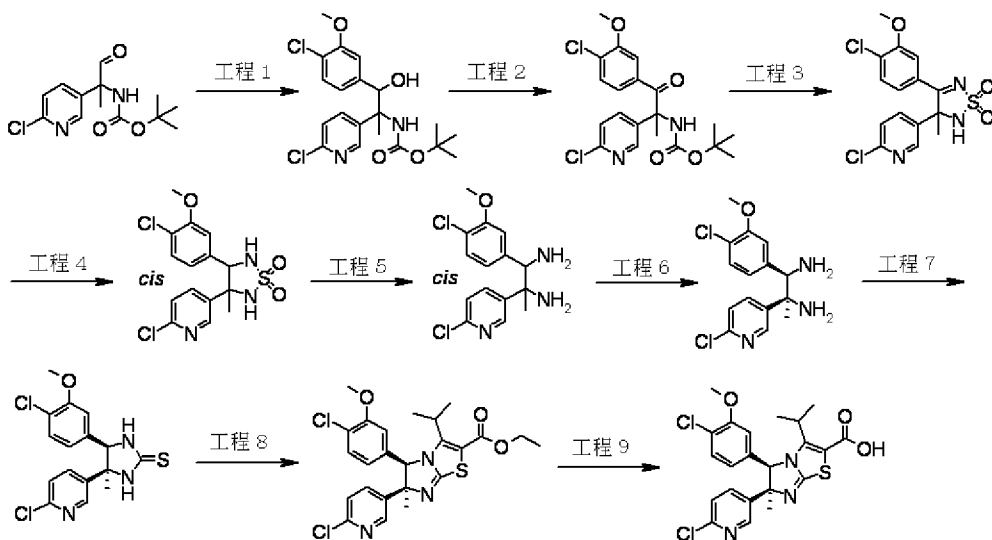


[0421] 参考例 9 の工程 1 で得た化合物を、参考例 1 の工程 2 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.49 (9H, s), 1.85–2.03 (3H, m), 2.12–2.24 (2H, m), 2.50–2.54 (1H, m), 3.50–3.54 (1H, m), 4.49 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$).

参考例 31

[0422] [化126]



[0423] 工程 1: *tert*-ブチル [2-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシー-1-メチルエチル] カルバマート

マグネシウム (削状) (1.07 g, 43.9 mmol) およびヨウ素 (10 mg) のテトラヒドロフラン (50 ml) 懸濁液に、5-ブロモ-2-

クロロアニソール (11.7 g, 52.7 mmol) を徐々に加えた。1時間攪拌した後、氷冷し、tert-ブチル [1-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル] カルバマート (5.00 g, 17.6 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下した。同温にて2時間攪拌後、1規定塩酸水を加え、酢酸エチルにて抽出、飽和重曹水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (6.89 g, 91.8%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (9H, s), 1.54 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.88 (1H, s), 5.58–5.63 (1H, m), 6.19–6.22 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J=8.3, 1.7$ Hz), 7.18–7.25 (2H, m), 7.37–7.43 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=2.4$ Hz) .

MS (ESI) m/z : 427 [$(\text{M}+\text{H})^+$] .

工程2: tert-ブチル [2-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル] カルバマート

上記工程1で得た化合物を、参考例13の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (9H, brs), 2.07 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.46 (1H, brs), 6.98–7.04 (1H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J=8.4, 0.6$ Hz), 7.65–7.76 (1H, m), 8.45–8.50 (1H, m) .

工程3：2-クロロ-5-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]ピリジン

上記工程2で得た化合物を、参考例13の工程6と同様に反応させた後、参考例13の工程7と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.12 (3H, s), 3.82 (1H, br s), 3.90 (3H, s), 6.92 (1H, dd, $J=8.3, 2.1\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.5, 0.7\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

工程4：2-クロロ-5-[(3S*, 4R*)-4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル]ピリジン

上記工程3で得た化合物を、参考例13の工程8と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.89 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.65 (2H, br s), 4.97 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.20-6.22 (1H, m), 6.57 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.25-7.29 (1H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

工程5：(1R*, 2S*)-1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1,2-ジアミン

上記工程4で得た化合物を、参考例13の工程9と同様に反応させ、標記化合物を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, s), 1.59 (4H, brs), 3.70 (3H, s), 4.07 (1H, s), 6.46–6.48 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J=8.3, 2.1$ Hz), 7.21 (2H, dd, $J=8.2, 3.5$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.4, 2.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

工程6: (1R, 2S)–1–(4–クロロ–3–メトキシフェニル)–2–(6–クロロピリジン–3–イル)プロパン–1, 2–ジアミン

上記工程5で得た化合物を、実施例1の工程1と同様の操作により、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, s), 1.62 (4H, brs), 3.71 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.46–6.48 (1H, m), 6.64 (1H, dd, $J=8.1, 1.7$ Hz), 7.21 (2H, dd, $J=8.2, 2.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.3, 2.6$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

工程7: (4S, 5R)–5–(4–クロロ–3–メトキシフェニル)–4–(6–クロロピリジン–3–イル)–4–メチルイミダゾリジン–2–チオン

上記工程6で得た化合物を、実施例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.91 (3H, s), 3.66 (3H, s), 5.00 (1H, s), 6.29 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J=8.0, 1.8$ Hz), 6.73 (1H, brs), 7.11 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.4, 2.6$ Hz).

), 7.32 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J=2.6 Hz).

工程8: エチル(5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボキシラート

上記工程7で得た化合物を、実施例1の工程3と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.04 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.84 (3H, s), 3.31-3.46 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.21-4.31 (2H, m), 5.10 (1H, s), 6.06-6.66 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=2.4 Hz).

工程9: (5R, 6S)-5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボン酸

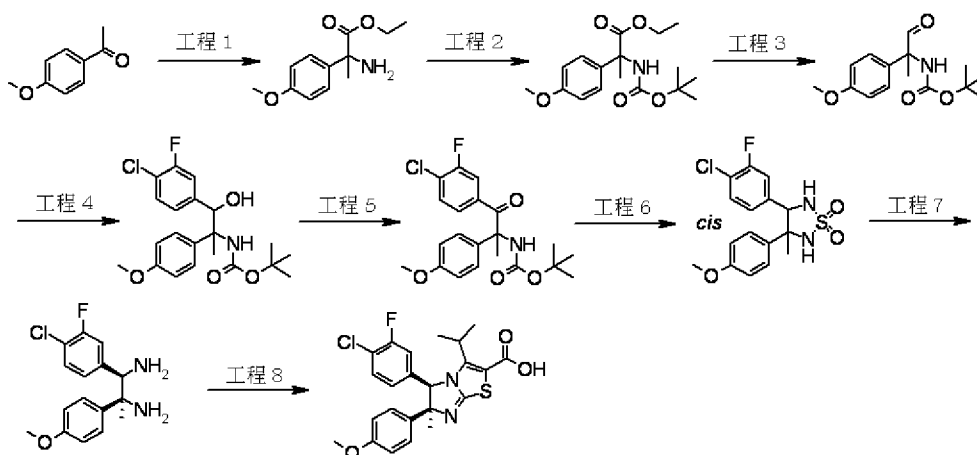
上記工程8で得た化合物を、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.07 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.95 (3H, s), 3.37-3.50 (1H, m), 3.72 (3H, br s), 5.27 (1H, s), 6.03-6.60 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.25-7

. 27 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J=8.3, 2.1$ Hz),
8.26 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

参考例 3 2

[0424] [化127]



[0425] 工程 1 : エチル 2-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)プロパネート
1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタノンの代わりに、4-メトキシ
シアセトフェノンを用いて、参考例 13 の工程 1 と同様に反応させ、標記化
合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7$
. 3 Hz), 1.68 (3H, s), 1.92 (2H, brs), 3.80
(3H, s), 4.08-4.23 (2H, m), 6.87 (2H, dt,
 $J=9.5, 2.6$ Hz), 7.41 (2H, dt, $J=9.4, 2.6$ H
z) .

工程 2 : エチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-
(4-メトキシフェニル)プロパネート

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 13 の工程 2 と同様に反応させ、標記
化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7$
. 1 Hz), 1.39 (9H, s), 1.96 (3H, s), 3.80 (3

H, s), 4.11–4.21 (2H, m), 5.75 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.8 Hz).

工程3: tert-ブチル [1-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル] カルバマート

上記工程2で得た化合物を、参考例13の工程3と同様に反応させ、標記化合物を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.82 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.64 (1H, br s), 6.91 (2H, dt, J=9.7, 2.7 Hz), 7.30 (2H, dt, J=9.7, 2.7 Hz), 9.26 (1H, s).

工程4: tert-ブチル [2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシー-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル] カルバマート

上記工程3で得た化合物を、参考例13の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 1.31 (9H, s), 1.47 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.79 (1H, d, J=4.6 Hz), 5.80 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.25 (1H, s), 6.71–6.77 (1H, m), 6.78–6.82 (3H, m), 7.09–7.12 (2H, m), 7.31 (1H, t, J=7.9 Hz).

工程5: tert-ブチル [2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル] カルバマート

上記工程4で得た化合物を、参考例13の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (9H, s), 1.93 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.09 (1H, s), 6.88–7.01 (3H, m), 7.22–7.50 (4H, m).

工程6: (3R*, 4S*)-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1,2,5-チアゾリジン1,1-ジオキソド

上記工程5で得た化合物を、参考例13の工程6から工程8まで順次同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.58 (1H, brs), 4.67 (1H, s), 4.88 (1H, s), 6.60 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{ Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=9.6, 2.1\text{ Hz}$), 6.74 (2H, dt, $J=9.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.03 (2H, dt, $J=9.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$).

工程7: (1R, 2S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)プロパン-1,2-ジアミン

上記工程6で得た化合物を、参考例13の工程9と同様に反応させた後、実施例1の工程1と同様の操作により、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.05 (1H, s), 6.76 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 6.81 (2H, dt, $J=9.5, 2.6\text{ Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=10.5, 2.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.20–7.30 (2H, m).

工程 8 : (5 R, 6 S) - 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 2 - カルボン酸

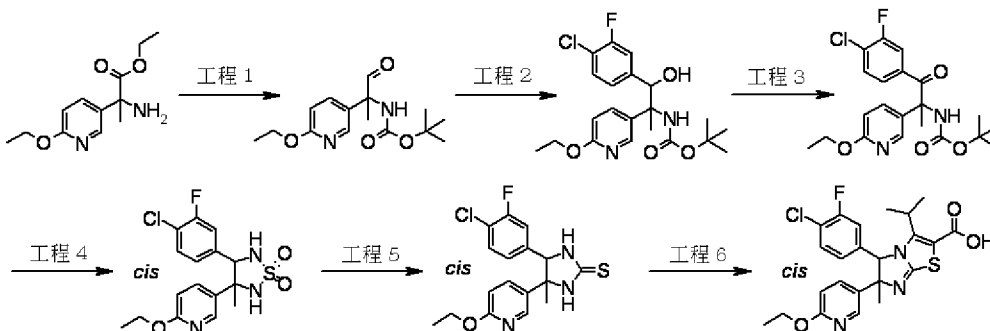
上記工程 7 で得た化合物を、実施例 1 の工程 2 から工程 4 まで順次同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 0.92 (3 H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.01 (3 H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.79 (3 H, s), 3.29-3.45 (1 H, m), 3.64 (3 H, s), 5.65 (1 H, s), 6.64 (2 H, dt, $J=9.5, 2.6\text{ Hz}$), 6.72 (1 H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.86-6.94 (1 H, m), 7.12 (2 H, dt, $J=9.5, 2.6\text{ Hz}$), 7.27 (1 H, t, $J=8.1\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 461 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

参考例 3 3

[0426] [化128]



[0427] 工程 1 : tert-ブチル [1 - (6 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 2 - オキソエチル] カルバマート

エチル 2 - アミノ - 2 - (6 - エトキシピリジン - 3 - イル) プロパナート (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 3525) を用いて参考例 13 の工程 2 と同様に反応させた後、参考例 13 の工程 3 と同様に反応させ、標記化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.81 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.69 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.28 (1H, s).

工程2: *tert*-ブチル [2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(6-エトキシピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] カルバマート

上記工程1で得た化合物を参考例13の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 70°C) δ : 1.38 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.47 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.56-4.78 (1H, m), 4.98-5.10 (2H, m), 6.67 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.77-6.85 (1H, m), 7.00 (1H, dd, $J=10.1, 2.1\text{ Hz}$), 7.17-7.30 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

工程3: *tert*-ブチル [2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(6-エトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル] カルバマート

上記工程2で得た化合物を、参考例13の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.98 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.18 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.28-7.40 (2H, m), 7.47 (1H, d

, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

工程4: 5-[(3R*, 4S*)-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル]-2-エトキシピリジン

上記工程3で得た化合物を、参考例13の工程6から工程8まで順次同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.87 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.79 (1H, s), 4.84 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=9.5, 2.0\text{ Hz}$), 7.20-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

工程5: (4R*, 5S*)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(6-エトキシピリジン-3-イル)-4-メチルイミダゾリジン-2-チオン

上記工程4で得た化合物を、参考例13の工程9と同様に反応させた後、実施例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.90 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.94 (1H, s), 6.23 (1H, brs), 6.38 (1H, brs), 6.50 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=9.5, 2.0\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.19 (1

H, t, J=7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J=2.4 Hz).

工程6: (5R*, 6S*)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(6-エトキシピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボン酸

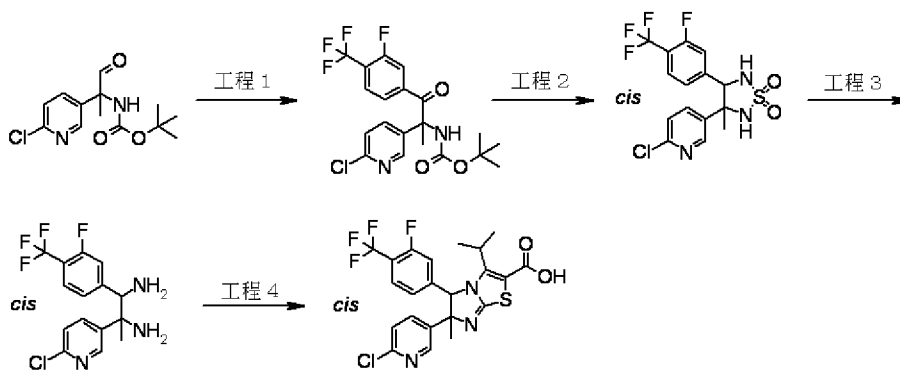
上記工程5で得た化合物を、実施例1の工程3と同様に反応させた後、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.74 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.01 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.19 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.68 (3H, s), 3.52-3.67 (1H, m), 4.14 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.57 (1H, s), 6.18-6.68 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4 Hz).

MS (ESI) m/z : 476 [(M+H) $^+$].

参考例34

[0428] [化129]



[0429] 工程1: tert-ブチル {1-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチル-2-オキソエチル} カルバマート

5-ブロモ-2-クロロアニソールの代わりに4-ブロモ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用いて、参考例31の工程1と同様に反応させた後、参考例13の工程5と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.01 (3H, s), 6.13 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=8.5, 0.5$ Hz), 7.44–7.46 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

工程2: 2-クロロ-5-[4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル]ピリジン

上記工程1で得た化合物を、参考例13の工程6から工程8まで順次同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.83 (3H, s), 5.08 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=8.5, 2.7$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.15 (2H, d, $J=7.3$ Hz).

工程3: 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1,2-ジアミン

上記工程2で得た化合物を、参考例13の工程9と同様に反応させ、標記化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (3H, s), 1.

6.2 (4H, s), 4.15 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.04 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.42 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.5, 2.7 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.0 Hz).

工程4: 6-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルボン酸

上記工程3で得た化合物を、実施例1の工程2から工程4まで順次同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

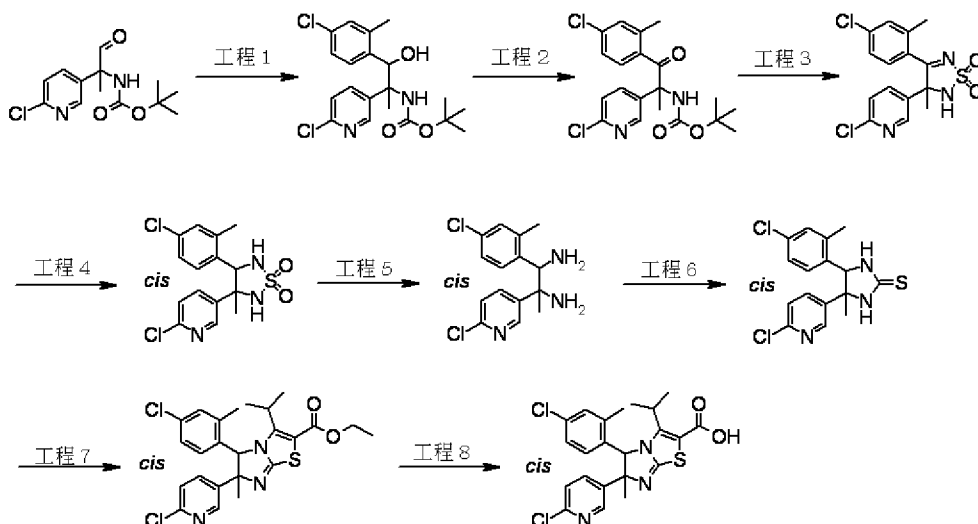
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.02 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.92 (3H, s), 3.32-3.39 (1H, m), 5.96 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=2.7 Hz).

MS (ESI) m/z : 500 [(M+H) $^+$].

参考例35

[0430]

[化130]



[0431] 工程 1 : *tert*-ブチル [2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] カルバマート

5-ブロモ-2-クロロアニソールの代わりに2-ブロモ-5-クロロトルエンを用いて、参考例 31 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, *brs*), 1.55 (3H, *s*), 1.94 (3H, *s*), 4.27 (1H, *brs*), 5.18-5.47 (2H, *m*), 7.04-7.08 (1H, *m*), 7.20-7.27 (2H, *m*), 7.44 (1H, *d*, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.51-7.60 (1H, *m*), 8.38 (1H, *s*).

工程 2 : *tert*-ブチル [2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル] カルバマート

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 13 の工程 5 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (9H, *s*), 1.96 (3H, *s*), 2.19 (3H, *s*), 6.33-6.52 (2H, *m*)

), 6.97 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.19–7.22 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.6 Hz).

工程3: 2-クロロ-5-[4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-メチル-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]ピリジン

上記工程2で得た化合物を、参考例13の工程6と同様に反応させた後、参考例13の工程7と同様に反応させ、標記化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.16 (3H, s), 4.89 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 8.28 (1H, d, J=2.7 Hz).

工程4: 2-クロロ-5-[(3R*, 4S*)-4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-メチル-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル]ピリジン

上記工程3で得た化合物を、参考例13の工程8と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=5.9 Hz), 4.63 (1H, s), 5.32 (1H, d, J=6.1 Hz), 6.34 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 7.19–7.24 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.5, 2.

7 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.7 Hz).

工程5: (1R*, 2S*)-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1,2-ジアミン

上記工程4で得た化合物を、参考例13の工程9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (4H, brs), 1.58 (3H, s), 2.13 (3H, s), 4.28 (1H, s), 7.04-7.12 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J=2.6 Hz).

工程6: (4R*, 5S*)-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-4-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-メチルイミダゾリジン-2-チオン

上記工程5で得た化合物を、実施例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.99 (3H, s), 2.17 (3H, s), 5.25 (1H, s), 6.24 (1H, brs), 6.44 (1H, brs), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.4, 0.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.0 Hz).

工程7: エチル (5R*, 6S*)-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] [1,3] チアゾール-2-カルボキシラート

上記工程 6 で得た化合物を、実施例 1 の工程 3 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.88 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.19–3.30 (1H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.34 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.95–7.01 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 490 [(M+H) $^+$].

工程 8: (5R*, 6S*)-5-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボン酸

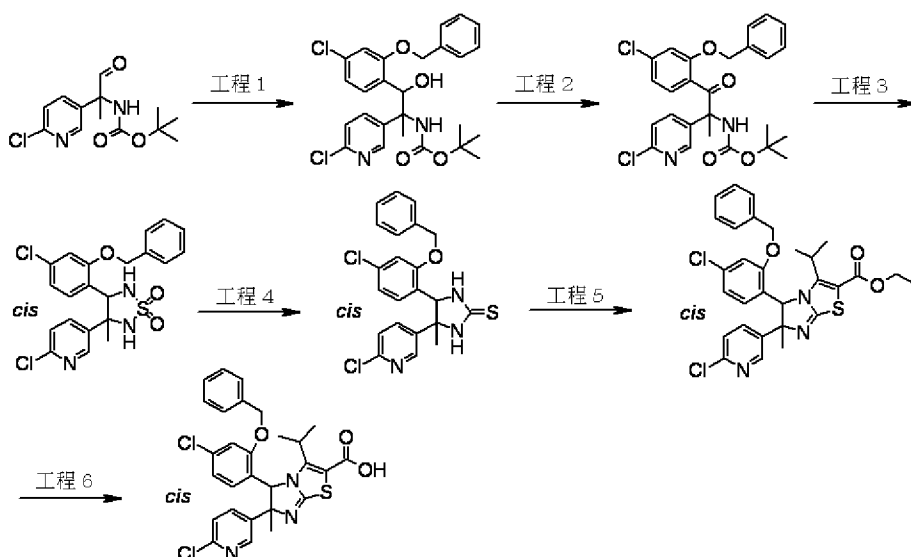
上記工程 7 で得た化合物を、実施例 1 の工程 4 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.02 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.25–3.39 (1H, m), 5.49 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.98–7.06 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 462 [(M+H) $^+$].

参考例 36

[0432] [化131]



[0433] 工程 1 : tert-ブチル {2- [2- (ベンジルオキシ) -4-クロロフェニル] -1- (6-クロロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-1-メチルエチル} カルバマート

5-ブロモ-2-クロロアニソールの代わりに2- (ベンジルオキシ) -1-ブロモ-4-クロロベンゼン (WO 2004/039753) を用いて、参考例 31 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 70°C) δ : 1.37 (9H, s), 1.60 (3H, s), 3.54 (1H, brs), 4.95 (2H, dd, $J=13.9, 11.2\text{ Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.59 (1H, s), 6.89-6.97 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.32-7.47 (6H, m), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

工程 2 : tert-ブチル {2- [2- (ベンジルオキシ) -4-クロロフェニル] -1- (6-クロロピリジン-3-イル) -1-メチル-2-オキソエチル} カルバマート

上記工程 1 で得た化合物を、参考例 13 の工程 5 と同様に反応させ、標記

化合物を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 501 [(M+H)⁺].

工程3: 5-[(3R*, 4S*)-4-[2-(ベンジルオキシ)-4-クロロフェニル]-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾリジン-3-イル]-2-クロロピリジン

上記工程2で得た化合物を、参考例13の工程6から工程8まで順次同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.77 (3H, s), 4.43 (1H, d, J=10.7Hz), 4.57 (1H, s), 4.77 (1H, d, J=10.7Hz), 4.95 (1H, d, J=10.5Hz), 5.92 (1H, d, J=10.5Hz), 6.84 (1H, d, J=2.0Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.4, 0.6Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.71 (1H, d, J=2.4Hz).

工程4: (4R*, 5S*)-5-[2-(ベンジルオキシ)-4-クロロフェニル]-4-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-メチルイミダゾリジン-2-チオン

上記工程3で得た化合物を、参考例13の工程9と同様に反応させた後、実施例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.65 (3H, s), 4.93 (1H, d, J=11.7Hz), 5.02 (1H, d, J=11.7Hz), 5.17 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.3Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3Hz), 6.93 (1H, d, J=1.7Hz), 7.24 (1H, d, J=8.4Hz), 7.29 (1H, d

d, $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.45 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.73 (1H, s), 8.87 (1H, s).

工程5: エチル (5R*, 6S*)-5-[2-(ベンジルオキシ)-4-クロロフェニル]-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキシラート

上記工程4で得た化合物を、実施例1の工程3と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.69 (3H, s), 3.14-3.30 (1H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.72 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.29-7.57 (6H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

工程6: (5R*, 6S*)-5-[2-(ベンジルオキシ)-4-クロロフェニル]-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボン酸

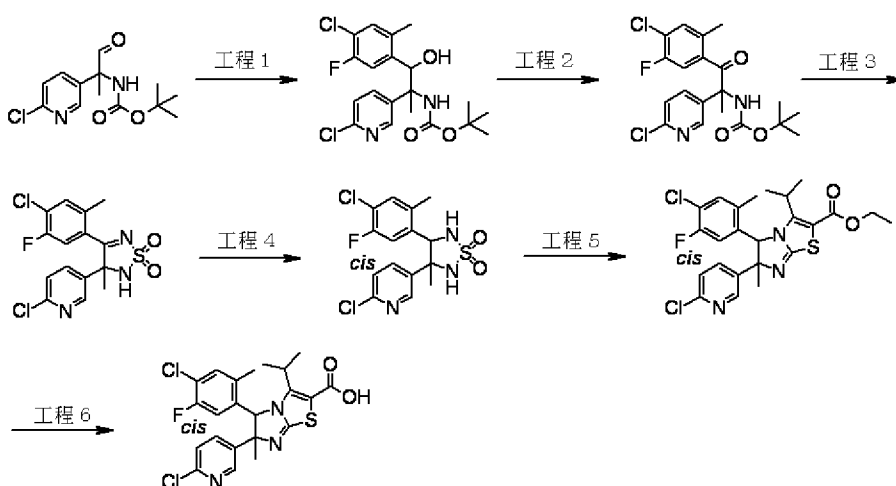
上記工程5で得た化合物を、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.81 (3H, d, J

=7.1 Hz), 0.94 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.67 (3H, s), 5.03 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.16 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.71 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.18–7.55 (8H, m), 8.11 (1H, d, J=2.4 Hz).

参考例 37

[0434] [化132]



[0435] 工程 1: tert-ブチル [2-(4-クロロ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] カルバマート

5-ブロモ-2-クロロアニソールの代わりに1-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロ-2-メチルベンゼン (WO 2008/119744) を用いて、参考例 31 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, brs), 1.56 (3H, s), 2.00 (3H, s), 4.95 (1H, br), 5.30 (1H, br), 7.12 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.27–7.36 (2H, m), 7.63–7.68 (1H, m), 8.41–

8. 43 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 429 [(M+H)⁺].

工程2: tert-ブチル [2-(4-クロロ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル] カルバマート

上記工程1で得た化合物を、参考例13の工程5と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.13 (3H, s), 6.20 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 7.24 (1H, d, J=7.4Hz), 7.35 (1H, d, J=8.5Hz), 7.67 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.41 (1H, d, J=2.5Hz).

MS (ESI) m/z : 427 [(M+H)⁺].

工程3: 2-クロロ-5-[4-(4-クロロ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]ピリジン

上記工程2で得た化合物を、参考例13の工程6と同様に反応させた後、参考例13の工程7と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 5.05 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=9.0Hz), 7.34 (1H, d, J=7.3Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 8.28 (1H, d, J=2.5Hz).

工程4: 2-クロロ-5-[(3R*, 4S*) 4-(4-クロロ-5-

フルオロ-2-メチルフェニル)-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-イル] ピリジン

上記工程3で得た化合物を、参考例13の工程8と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.85 (3H, s), 2.21 (3H, s), 5.02 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 7.31-7.36 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.5, 2.6\text{ Hz}$), 8.09 (2H, br), 8.15 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 390 [(M+H) $^+$].

工程5: エチル (5R*, 6S*)-5-(4-クロロ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-6-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキシレート

上記工程4で得た化合物を、参考例13の工程9と同様に反応させ、実施例1の工程2と同様に反応させた後、さらに実施例1の工程3と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.88 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.28-3.36 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.30 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 508 [(M+H) $^+$].

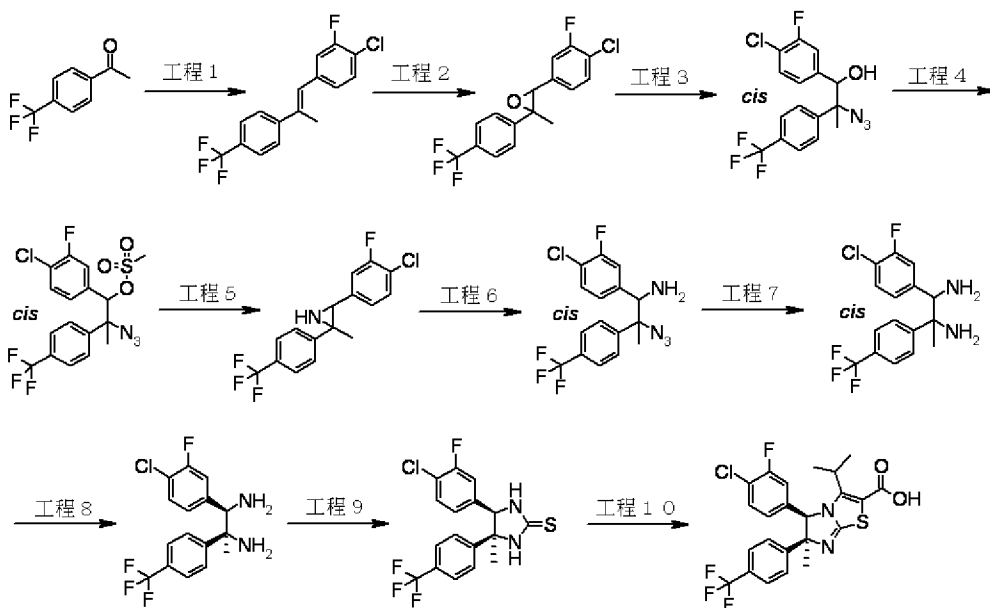
工程 6 : (5 R*, 6 S*) - 5 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチル
フェニル) - 6 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル -
6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] チアゾール
ル - 2 - カルボン酸

上記工程 5 で得た化合物を、実施例 1 の工程 4 と同様に反応させ、標記
化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85 (3H, d, J
= 7.1 Hz), 1.12 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.08 (3H,
s), 2.27 (3H, s), 2.80 - 2.84 (1H, m), 6.08
(1H, s), 6.83 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.31 - 7.
35 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz),
8.36 (1H, d, J = 2.7 Hz).

参考例 38

[0436] [化133]



[0437] 工程 1 : 1 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - { (1 E) - 2 - [4 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] プロパー 1 - エン - 1 - イル} ベンゼン

氷冷下、ジエチル（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ホスホナート（ 7.07 g , 25.2 mmol ）のジメチルホルムアミド（ 20 ml ）溶液に水素化ナトリウム（ 55% 含有粉末）（ 1.20 g , 72.4 mmol ）を徐々に加え、 50 分間攪拌後、 1 －[4 －（トリフルオロメチル）フェニル]エタノン（ 4.31 g , 22.9 mmol ）のジメチルホルムアミド（ 5 ml ）溶液を加えた。室温にて 18 時間攪拌後、氷冷 1 規定塩酸水（ 50 ml ）の中に反応液を加えた。酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧留去後、得られた残さにメタノールを加え、析出した固体をろ取、乾燥し、標記化合物（ 4.15 g , 58% ）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ） δ : 2.28 （ 3 H , d , $J=1.2\text{ Hz}$ ）, 6.76 （ 1 H , s ）, 7.08 （ 1 H , dd , $J=8.3$, 1.7 Hz ）, 7.15 （ 1 H , dd , $J=8.3$, 1.7 Hz ）, 7.40 （ 1 H , t , $J=8.3\text{ Hz}$ ）, 7.59 （ 2 H , d , $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.63 （ 2 H , d , $J=8.8\text{ Hz}$ ）.

工程 2 : (2 R^* , 3 R^*)－ 3 －（ 4 －クロロ－ 3 －フルオロフェニル）－ 2 －メチルー 2 －[4 －（トリフルオロメチル）フェニル]オキシラン

上記工程 1 で得た化合物（ 4.15 g , 13.2 mmol ）のジクロロメタン（ 60 ml ）溶液にリン酸水素二ナトリウム（ 5.62 g , 39.6 mmol ）および m －クロロ過安息香酸（ 70% 含有）（ 3.90 g , 15.8 mmol ）を加え、室温にて 20 時間攪拌した。ジクロロメタンにて希釈後、 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え攪拌した。有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、標記化合物（ 4.87 g , 99% ）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ） δ : 1.49 （ 3 H , s ）, 3.89 （ 1 H , s ）, 7.11 （ 1 H , dd , $J=8.2$, 1.8 Hz ）, 7

. 1.8 (1H, dd, $J=9.6, 1.8$ Hz), 7.44 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

工程3: (1R*, 2S*)-2-アジド-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

上記工程2で得た化合物 (4.97 g, 15.0 mmol) のエタノール (120 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (4.90 g, 75.4 mmol)、塩化アンモニウム (2.10 g, 39.3 mmol) および水 (40 ml) を加え72時間加熱還流した。反応液を放冷後、反応液を減圧濃縮した。残さを水で希釈後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (4.20 g, 75%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79 (3H, s), 2.30 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 4.73 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=10.1, 1.8$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

工程4: (1R*, 2S*)-2-アジド-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルメタンスルホナート

上記工程3で得た化合物を、参考例3の工程1と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.92 (3H, s), 2.71 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.74 (1H, dd, $J=8.2, 1.8\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=9.5, 2.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

工程5: (2R*, 3R*)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アジリジン

上記工程4で得た化合物 (3.65g, 8.08mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (80ml) に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (0.61g, 16.2mmol) を徐々に加えた。1時間攪拌後、硫酸ナトリウム・10水和物 (5.25g) を徐々に加えた。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (2.71g, 99%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, brs), 1.44 (1H, brs), 3.32 (1H, brs), 7.13-7.14 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

工程6: (1R*, 2S*)-2-アジド-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-アミン

上記工程5で得た化合物 (2.71g, 8.21mmol) のエタノール (60ml) 溶液にアジ化ナトリウム (2.67g, 41.0mmol)、塩化アンモニウム (1.11g, 21.0mmol) および水 (20ml) を加え21時間加熱還流した。反応液を放冷後、反応液を減圧濃縮した。残さを水で希釈後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (1.64 g, 54%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.77 (3H, s), 4.11 (1H, s), 6.84 (1H, dd, $J=8.3, 1.7$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=10.3, 2.0$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8.3$ Hz) .

工程7: (1R*, 2S*)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1, 2-ジアミン

上記工程6で得た化合物 (1.64 g, 4.40 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) に、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (0.34 g, 8.80 mmol) を徐々に加えた。30分間攪拌後、硫酸ナトリウム・10水和物を加え攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (1.47 g, 96%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, s), 4.12 (1H, s), 6.73 (1H, dd, $J=8.2, 1.8$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=10.2, 2.0$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.3$ Hz) .

工程8: (1R, 2S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1, 2-ジアミン

上記工程7で得た化合物を、実施例1の工程1と同様の操作により、標記化合物を無色油状物として得た。

[0438]

工程9: (4S, 5R)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4

ーメチルー４－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕イミダゾリジン－
２－チオン

上記工程８で得た化合物を、実施例１の工程２と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.94 (3H, s), 4.98 (1H, s), 6.33 (1H, brs), 6.59 (1H, brs), 6.62 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=9.5, 2.0\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

工程１０：(5R, 6S)－５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－
３－イソプロピルー６－メチルー６－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕－
５, ６－ジヒドロイミダゾ〔２, １－b〕〔１, ３〕チアゾール－
２－カルボン酸

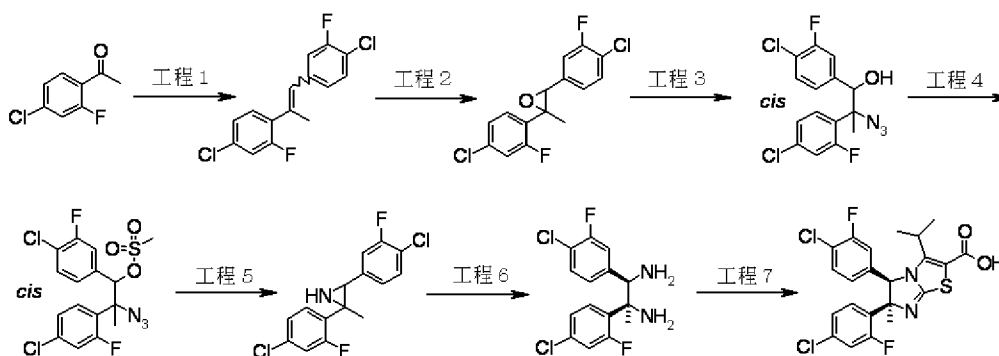
上記工程９で得た化合物を、実施例１の工程３と同様に反応させた後、実施例１の工程４と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 70°C) δ : 0.96 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.97 (3H, s), 3.32－3.34 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.81 (1H, brs), 7.03 (1H, brs), 7.31 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

参考例３９

[0439]

[化134]



[0440] 工程 1 : 4-クロロ-1-[(E)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-メチルビニル]-2-フルオロベンゼン および 4-クロロ-1-[(Z)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-メチルビニル]-2-フルオロベンゼン

1-(4-クロロフェニル)エタノンの代わりに、1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エタノンを用いて、実施例 5 の工程 1 と同様に反応させ、標記混合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.17 and 2.22 (total 3H, each s), 6.50 and 6.54 (total 1H, each s), 6.64 (0.5H, dd, $J=8.3$, 1.5Hz), 6.69 (0.5H, dd, $J=10.6$, 1.8Hz), 7.00 (0.5H, t, $J=8.0$ Hz), 7.07-7.17 (total 4H, m), 7.27-7.38 (1H, m).

工程 2 : (2R*, 3R*)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルオキシラン

上記工程 1 で得た立体異性体混合物を、参考例 38 の工程 2 と同様に反応させた後、得られた立体異性体混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン:クロロホルム=10:1 (v/v)] にて分離し、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, s), 3.

9.3 (1H, s), 7.10–7.19 (4H, m), 7.42 (2H, t, J=8.2 Hz).

工程3: (1R*, 2S*)-2-アジド-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

上記工程2で得た化合物を、参考例38の工程3と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.94 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.40 (1H, d, J=4.6 Hz), 5.11 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.99–7.02 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=12.0, 2.0 Hz), 7.12–7.19 (2H, m).

工程4: (1R*, 2S*)-2-アジド-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)プロピルメタンスルホナート

上記工程3で得た化合物を、参考例3の工程1と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.84 (3H, s), 5.93 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J=4.4, 2.0 Hz), 7.14 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.19 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.3, 7.6 Hz).

工程5: (2R*, 3R*)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルアジリジン

上記工程 4 で得た化合物を、参考例 38 の工程 5 と同様に反応させ標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (3H, brs), 1.43 (1H, brs), 3.32 (1H, brs), 7.12–7.40 (6H, m).

工程 6: (1R, 2S)–2–(4–クロロ–2–フルオロフェニル)–1–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)プロパン–1, 2–ジアミン

上記工程 5 で得た化合物を、参考例 38 の工程 6 から工程 8 まで順次同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.57 (3H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 4.46 (1H, s), 6.74 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.05–7.16 (3H, m).

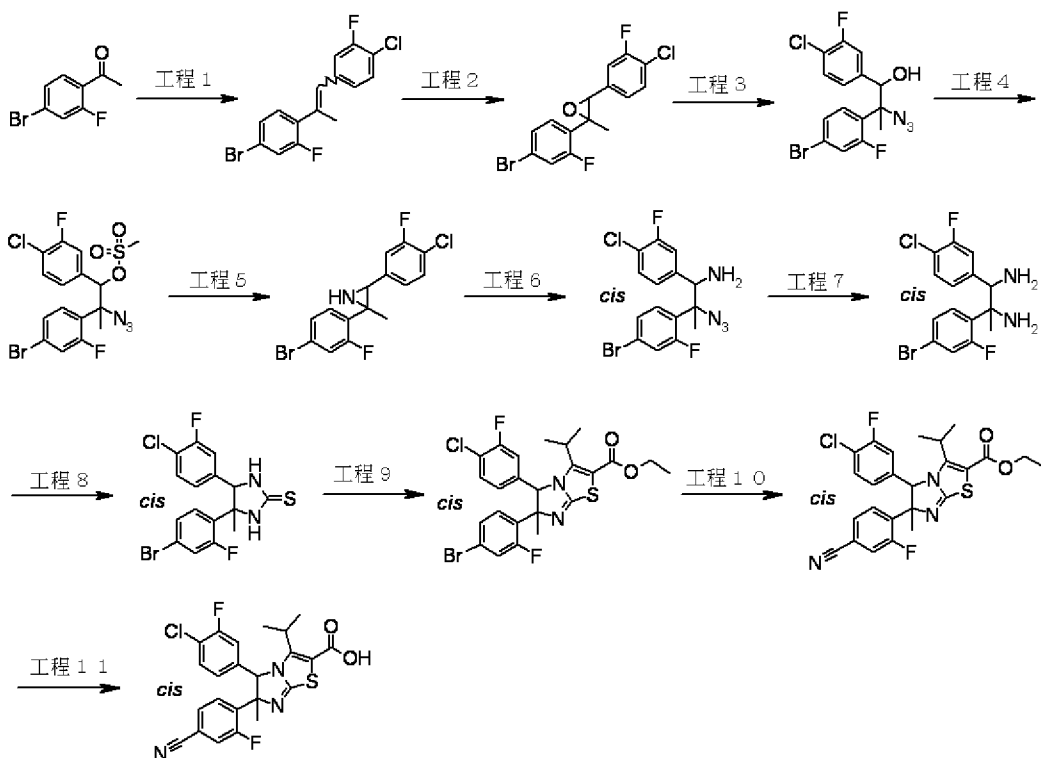
工程 7: (5R, 6S)–6–(4–クロロ–2–フルオロフェニル)–5–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–3–イソプロピル–6–メチル–5, 6–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] [1, 3] チアゾール–2–カルボン酸

上記工程 6 で得た化合物を、実施例 1 の工程 2 から工程 4 まで順次同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.92 (3H, s), 3.43–3.50 (1H, m), 5.45 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.71 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 6.82 (1H, dd, $J=11.2, 2.0\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$).

参考例 40

[0441] [化135]



[0442] 工程 1 : 4-ブロモ-1- [(E) -2- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -1-メチルビニル] -2-フルオロベンゼン および 4-ブロモ-1- [(Z) -2- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -1-メチルビニル] -2-フルオロベンゼン

1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エタノンの代わりに 1- (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) エタノンを用いて、参考例 38 の工程 1 と同様に反応させ、標記混合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.15 and 2.13 (total 3H, each d, $J=1.5\text{Hz}$), 6.49 and 6.55 (total 1H, each d, $J=1.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=10.5, 2.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.07-7.417 (total 3H, m).

工程 2 : (2 R*, 3 R*) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルオキシラン

上記工程 1 で得た立体異性体混合物を、参考例 38 の工程 2 と同様に反応させ後、得られた立体異性体混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n - ヘキサン : クロロホルム = 10 : 1 (v / v)] にて分離し、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3 H, d, $J = 1.0$ Hz), 3.95 (1 H, s), 7.14 (1 H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.19 (1 H, dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz), 7.27 - 7.40 (3 H, m), 7.44 (1 H, t, $J = 7.8$ Hz).

工程 3 : (1 R*, 2 S*) - 2 - アジド - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - オール

上記工程 2 で得た化合物を、参考例 38 の工程 3 と同様に反応させ、標記化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.95 (3 H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.41 (1 H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.12 (1 H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02 - 7.26 (5 H, m).

工程 4 : (1 R*, 2 S*) - 2 - アジド - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) プロピルメタンスルホナート

上記工程 3 で得た化合物を、参考例 3 の工程 1 と同様に反応させ、標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00 (3 H, d, $J = 1$

. 0 Hz), 2. 82 (3 H, s), 5. 92 (1 H, s), 6. 86 (1 H, dd, J=8. 3, 1. 7 Hz), 7. 09–7. 17 (3 H, m), 7. 21–7. 28 (2 H, m).

工程5: (2 R*, 3 R*)–2–(4–ブロモ–2–フルオロフェニル)–3–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)–2–メチルアジリジン

上記工程4で得た化合物を、参考例38の工程5と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z: 358, 360 [(M+H)⁺].

工程6: (1 R*, 2 S*)–2–アジド–2–(4–ブロモ–2–フルオロフェニル)–1–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)プロパン–1–アミン

上記工程5で得た化合物を、参考例38の工程6と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1. 91 (3 H, d, J=1. 7 Hz), 4. 36 (1 H, s), 6. 78 (1 H, dd, J=7. 9, 1. 8 Hz), 6. 96–7. 07 (2 H, m), 7. 09–7. 16 (2 H, m), 7. 21 (1 H, dd, J=11. 5, 2. 0 Hz).

工程7: (1 R*, 2 S*)–2–(4–ブロモ–2–フルオロフェニル)–1–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)プロパン–1, 2–ジアミン

上記工程6で得た化合物を、参考例38の工程7と同様に反応させ、標記化合物を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1. 58 (3 H, d, J=1. 7 Hz), 4. 47 (1 H, s), 6. 74 (1 H, dd, J=8. 3, 2. 0 Hz), 6. 94–7. 08 (2 H, m), 7. 13–7. 16 (2 H, m), 7. 22 (1 H, dd, J=11. 7, 2. 0 Hz).

MS (ESI) m/z : 375, 377 $[(M+H)^+]$.

工程8 : (4R*, 5S*)-4-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-メチルイミダゾリジン-2-チオン

上記工程7で得た化合物を、実施例1の工程2と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93 (3H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 6.52 (1H, brs), 6.62 (1H, brs), 6.77-6.90 (3H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.09-7.26 (2H, m).

工程9 : エチル (5R*, 6S*)-6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキシラート

上記工程8で得た化合物を、実施例1の工程3と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.75 (4H, s), 3.38-3.41 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.72-6.75 (2H, m), 6.94-6.96 (1H, m), 7.03-7.13 (2H, m), 7.58 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$).

工程10 : エチル (5R*, 6S*)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-

6-メチルー5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボキシレート

上記工程9で得た化合物 (13.2 g, 23.8 mmol) の1-メチル2-ピロリドン (100 ml) 溶液にシアン化銅 (4.25 g, 47.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下 140°C にて 30 時間加熱した。放冷後、反応混合液をアンモニア水に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 (v/v)] にて精製し、標記化合物 (8.68 g, 73%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.33 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.78 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 3.38–3.40 (1H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.26 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.74 (2H, brs), 7.06 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 7.13 (1H, brs), 7.30 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 7.87 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

工程11: (5R*, 6S*)-5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピルー6-メチルー5, 6-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-2-カルボン酸

上記工程10で得た化合物を、実施例1の工程4と同様に反応させ、標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.72 (3H, s), 3.26–3.30 (1H, m), 5.72 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

9 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.09 (1H, brs), 7.33–7.35 (1H, m), 7.48–7.50 (2H, m), 7.74–7.82 (1H, m).

(試験例1 Mdm2/p53結合アッセイ)

蛋白質緩衝液 (20mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.1% BSA) を用いて、His-p53 (p53の1~132番目のアミノ酸からなるp53部分蛋白質とヒスチジン蛋白質との融合蛋白質) およびGST-Mdm2 (Mdm2の25~108番目のアミノ酸であって、33番目のロイシン残基をグルタミン酸に変換したMdm2部分蛋白質とグルタチオントランスフェラーゼとの融合蛋白質) の蛋白質をそれぞれ6.25nM含む蛋白質希釈溶液を作成した。この蛋白質希釈溶液を、384ウェルプレート (384-well low volume NBC, Corning、カタログ番号3676) の各ウェルに8μLずつ添加した。

[0443] 次に、10%DMSOを含む蛋白質緩衝液を用いて試験化合物を希釈し、この試験化合物希釈溶液を各ウェルに4μLずつ添加した。

[0444] 続いて、抗体希釈緩衝液 (20mM HEPES pH7.4, 150mM NaCl, 0.1% BSA, 0.5M KF) を用いて、XL665標識抗His抗体 (HTRF monoclonal anti-6HIS antibody labeled with XL665 (カタログ番号61HISXL)、Schering) およびユーロピウム (Eu) 標識抗GST抗体 (HTRF monoclonal anti-GST antibody labeled with europium cryptate、Schering、カタログ番号61GSTKL) をそれぞれ2.5μg/mLおよび0.325μg/mLの濃度で含む希釈溶液を作製した。これらの希釈溶液を各ウェルに8μLずつ添加した (反応液総量: 20μL/ウェル)。その後、プレートを25℃で1時間放置した。

[0445] 励起波長320nmにおける620nmおよび665nmの時間分解蛍光

をプレートリーダー（ARVOsx、PerkinElmer）を用いて測定した。計測値（cps 620nmとcps 665nm）を用いて、以下の式にてRatio（R）を算出した。

$$R = (\text{cps } 665\text{nm} - \text{BI} - C \times \text{cps } 620\text{nm}) / \text{cps } 620\text{nm}$$

BI：各蛋白質、化合物、および抗体を添加していない反応液（各緩衝液のみ）の665nmの計測値

$$C (\text{補正係数}) = (A - \text{BI}) / D$$

AおよびDは、Eu標識抗GST抗体溶液のみを添加した反応液の665nmおよび620nmの各計測値

Hisp53、GST-Mdm2、試験化合物および各抗体を添加したウェルから算出したR値をR（sample）とし、Hisp53、GST-Mdm2および各抗体を添加したが試験化合物を添加していないウェルから算出したR値をR（control）とし、GST-Mdm2、試験化合物および各抗体を添加したがHisp53を添加していないウェルから算出したR値をR（background）として、下記の式からT/Cを算出し、Prism（GraphPad）によりシグモイドフィッティングを行い、Mdm2/p53結合に対するIC₅₀値を算出した。結果を表1に示す。

[0446]
$$T/C = (R(\text{sample}) - R(\text{background})) / (R(\text{control}) - R(\text{background}))$$

実施例1～80の化合物は、IC₅₀（μM）＜0.2のMdm2/p53結合阻害活性を示した。

（試験例2 抗細胞試験）

野性型p53を有するヒト肺癌由来細胞株NCI-H460を用いて抗細胞試験を実施した。実施例1、5、8、11～14、16～26、30～34、38～41、53～66、69、70、72～74、77～79の化合物について試験を実施した。

[0447] NCI-H460細胞を、培地（10%牛胎児血清を含むRPMI 1640培地）に懸濁し、96ウェルのマルチウェルプレートにそれぞれ500細胞／150 μ L／ウェルで播種した。試験化合物をDMSOに溶解し、これを培地で希釈して検体溶液とした（DMSO濃度 1%以下）。播種の翌日、試験化合物を添加していないDMSO入り培地（以下、DMSO希釈液と称する。DMSO濃度 1%以下）または検体溶液を、各ウェルに50 μ Lずつ添加した。MTTアッセイを、検体溶液またはDMSO希釈液を細胞に添加した直後と、検体溶液またはDMSO希釈液を細胞に添加し、37℃、5% CO₂で72時間培養した後に実施した。MTTアッセイは以下のよう
に実施した。

[0448] リン酸緩衝液（Dulbecco's Phosphate-buffered Salines）を用いて5mg/mLのMTT（3-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2, 5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド, Sigma, M-2128）溶液を作製し、このMTT溶液を20 μ Lずつ各ウェルに添加した。その後、プレートを37℃、5% CO₂下で4時間培養した。プレートを1200 rpmで5分間遠心処理した後、培養上清をディスペンサーにて吸引除去した。DMSOを各ウェルに150 μ Lずつ添加し、生成されたフォルマザンを溶解した。プレートミキサーを用いてプレートを攪拌することにより、各ウェルの発色を均一にした。各ウェルの吸光度をOD 540 nm、reference 660 nmの条件下、プレートリーダー（SpectraMax PLUS 384, Molecular Devices, CA USA）を用いて測定した。

[0449] 検体溶液添加の直後に測定したOD値をSとし、検体溶液添加の72時間後に測定したOD値をTとし、DMSO希釈液添加の72時間後に測定したOD値をCとし、下記の計算式より各濃度におけるT/C（%）を求めて用量反応曲線を描き、50%増殖抑制濃度（GI₅₀値）を算出した。

[0450] $T/C (\%) = (T - S) / (C - S) \times 100$

試験を実施した化合物はGI₅₀（ μ M）<4の抗細胞効果を示した。

(試験例 3 代謝安定性試験)

100 mM pH 7.4 リン酸緩衝液、30 mM グルコース 6 リン酸、10 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 、3 unit/mL グルコース 6 リン酸 1-デヒドロゲナーゼ、0.3-1.5 mg P/mL のヒト肝ミクロソームを含む反応液 100 μ L に 3 μ M の試験化合物を含む 100 mM pH 7.4 リン酸緩衝液 100 μ L を添加し、37°C で 20 分間インキュベートした後、3 mM の $NADP^+$ を含む 100 mM pH 7.4 リン酸緩衝液 70 μ L を加え、37°C で 30 分間インキュベートすることによりミクロソーム代謝試験を実施した。代謝安定性は、次式

$$T/C (\%) = (NADP^+ \text{ を添加し } 30 \text{ 分間インキュベート後の試験化合物濃度}) / (NADP^+ \text{ 添加前の試験化合物濃度}) \times 100$$

により算出した。

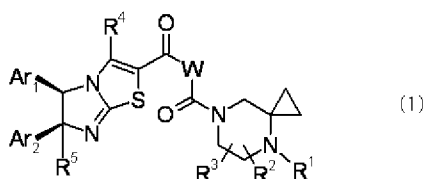
[0451] 実施例 1~3、5~14、16~28、30~33、38~42、44、45、50、52~65、68~74 の化合物は、ヒト由来肝ミクロソームを用いた試験において、 $T/C\% \geq 50$ の代謝安定性を示した。

請求の範囲

[請求項1]

一般式 (1)

[化1]



[式 (1) 中、

Ar_1 および Ar_2 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基を示し、

R^1 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、水素原子、または水酸基を示し、

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、または水素原子を示すか、あるいは、 R^2 と R^3 は、一緒になってオキソ基を形成してもよく、また、 R^2 および R^3 がそれぞれ結合する炭素原子とともにスピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形

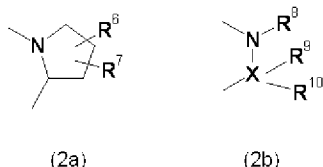
成してもよく、

R^4 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

R^5 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示し、

Wは、下記一般式(2a)または(2b)

[化2]



で表される基を示し、

一般式(2a)中、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基または置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、または水素原子を示すか、あるいは、 R^6 と R^7 は、一緒になってオキソ基を形成してもよく、また、 R^6 および R^7 がそれぞれ結合する炭素原子とともに縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよく、

一般式(2b)中、 R^8 は、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基または置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基を示し、Xは、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を示し、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、置換基を有していてもよいカルバ

モイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはシアノ基を示すか、あるいは、 R^9 および R^{10} は、 R^9 および R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子とともに、スピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩。

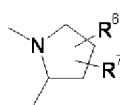
[請求項2]

A_{r1} および A_{r2} が、それぞれ独立して、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基または下記B群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基であり、

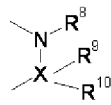
R^1 が、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、下記D群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアミノ基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記F群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアラルキル基、下記B群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、水素原子、または水酸基であり、 R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記

C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₂～C₆アルケニル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₂～C₆アルキニル基、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記F群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアラルキル基、下記B群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、または水素原子であるか、あるいは、R²とR³が、一緒になってオキソ基を形成しているか、または、R²およびR³がそれぞれ結合する炭素原子とともにスピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成しており、R⁴が、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基であり、R⁵が、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基であり、Wは、下記一般式(2a)または(2b)

[化3]



(2a)



(2b)

で表される基を示し、

一般式(2a)中、R⁶およびR⁷が、それぞれ独立して、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₂～C₆アルケニル基または下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₂～C₆アルキニル基、または水素原子であるか、あるいは、R⁶とR⁷が、一緒になってオキソ基を形成しているか、または、R⁶およびR⁷がそれぞれ

れ結合する炭素原子とともに縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成しており、

一般式(2b)中、 R^8 が、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基または下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基を示し、Xは、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン基を示し、 R^9 および R^{10} が、それぞれ独立して、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、下記C群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基、下記F群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアラルキル基、下記B群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい5もしくは6員の芳香族複素環基、下記G群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、下記D群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアミノ基、下記E群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、下記H群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイル基、下記H群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、またはシアノ基であるか、あるいは、 R^9 および R^{10} が、 R^9 および R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子とともに、スピロ型若しくは縮合型の3～5員の飽和炭化水素環を形成している。]

で表される請求項1に記載の化合物またはその塩。

A群：ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、シアノ基

B群：ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基

C群：ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、シアノ基

D群： $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル基

E群：ハロゲン原子、水酸基

F群：ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基

G群：ハロゲン原子

H群： $C_1 \sim C_6$ アルキル基

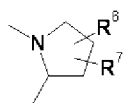
[請求項3] R^1 が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、水素原子、または水酸基である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] Wが、下記一般式（2 a）

[化4]

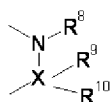


(2a)

であり、一般式（2 a）中、R⁶およびR⁷が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、C₁～C₆アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、または水素原子である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項7] Wが、下記一般式（2 b）

[化5]

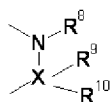


(2b)

であり、一般式（2 b）中、R⁸が、ハロゲン原子、水酸基、C₁～C₆アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、C₁～C₆アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項8] Wが、下記一般式（2 b）

[化6]



(2b)

であり、一般式（2 b）中、R⁹およびR¹⁰が、それぞれ独立して、

ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または水素原子であるか、あるいは、 R^9 および R^{10} が、それぞれ結合する炭素原子とともにスピロ型もしくは縮合型に結合するシクロプロパン環を形成している請求項1～5および7のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項9] A_{r1} が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項10] A_{r2} が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、カルバモイル基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル基およびシアノ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいフェニル基、または、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、アミノ基および $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい6員の芳香族複素環基である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項11] R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項12] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、Mdm2阻害剤。

[請求項13] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、Mdm2ユビキチンリガーゼ阻害剤。

[請求項14] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、p53とMdm2の結合阻害剤。

[請求項15] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、

p 5 3 転写活性抑制の阻害剤。

- [請求項16] 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を含む、
p 5 3 分解の阻害剤。
- [請求項17] 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。
- [請求項18] 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。
- [請求項19] 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩、および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。
- [請求項20] 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を投与することを特徴とする癌の治療方法。
- [請求項21] 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩の、医薬製造のための使用。
- [請求項22] 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩の、抗腫瘍剤製造のための使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/060575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D513/04 (2006.01) i, A61K31/496 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i,
A61P43/00 (2006.01) i

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)

C07D513/04

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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 2006-508906 A (Cyclacel Ltd.), 16 March, 2006 (16.03.06), & WO 2004/005278 A1 & EP 1519932 A1 & US 2005/0215548 A1 & CA 2488816 A & CN 1665802 A & AT 374763 T	1-19, 21, 22
P, A	WO 2008/072655 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 19 June, 2008 (19.06.08)	1-19, 21, 22

☐ 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
16 July, 2009 (16.07.09)Date of mailing of the international search report
28 July, 2009 (28.07.09)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/060575

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 20 includes the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D513/04(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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. C07D513/04

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 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 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 2006-508906 A（サイクラセル・リミテッド）2006.03.16, & WO 2004/005278 A1 & EP 1519932 A1 & US 2005/0215548 A1 & CA 2488816 A & CN 1665802 A & AT 374763 T	1-19, 21, 22
PA	WO 2008/072655 A1（第一三共株式会社）2008.06.19	1-19, 21, 22

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

1 6 . 0 7 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 8 . 0 7 . 2 0 0 9

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 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

大宅 郁治

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

8 8 2 9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 20 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。