

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6466433号
(P6466433)

(45) 発行日 平成31年2月6日 (2019.2.6)

(24) 登録日 平成31年1月18日 (2019.1.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 311/58 (2006.01)

C O 7 C 311/58 C S P

C O 7 D 205/04 (2006.01)

C O 7 D 205/04

C O 7 D 209/08 (2006.01)

C O 7 D 209/08

C O 7 D 209/10 (2006.01)

C O 7 D 209/10

C O 7 D 209/30 (2006.01)

C O 7 D 209/30

請求項の数 4 (全 314 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-525875 (P2016-525875)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月23日 (2014.10.23)
 (65) 公表番号 特表2016-535732 (P2016-535732A)
 (43) 公表日 平成28年11月17日 (2016.11.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/061870
 (87) 国際公開番号 W02015/061518
 (87) 国際公開日 平成27年4月30日 (2015.4.30)
 審査請求日 平成29年5月31日 (2017.5.31)
 (31) 優先権主張番号 61/895,102
 (32) 優先日 平成25年10月24日 (2013.10.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 517435249
 ビーブ・ヘルスケア・ユーケイ・(ナンバ
 ー5)・リミテッド
 V i i V H e a l t h c a r e U K
 (No. 5) L i m i t e d
 英国、ティーダブリュー8・9ジーエス、
 ミドルセックス、ブレントフォード、グレ
 ート・ウエスト・ロード980番
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

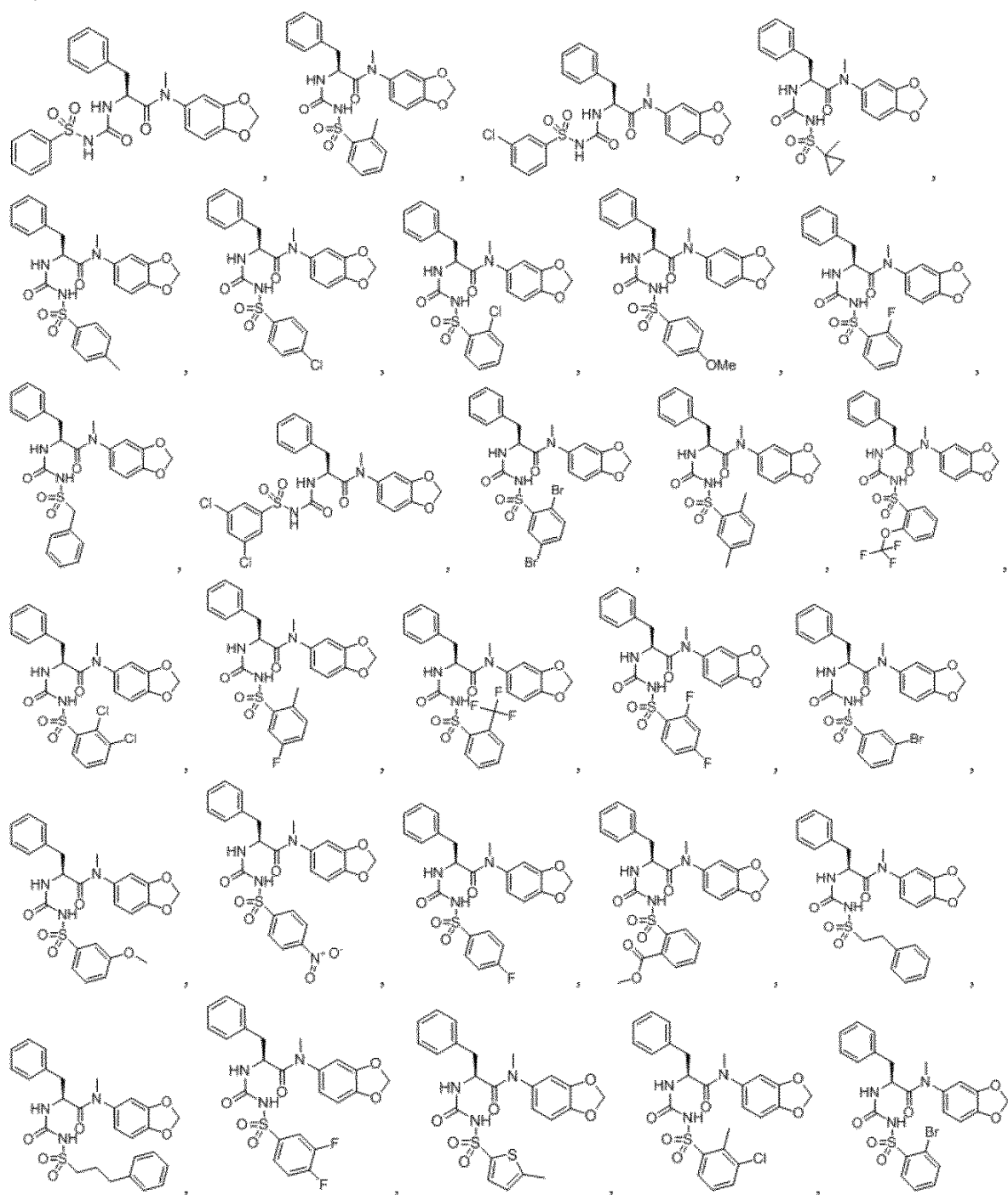
(54) 【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルス複製の阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

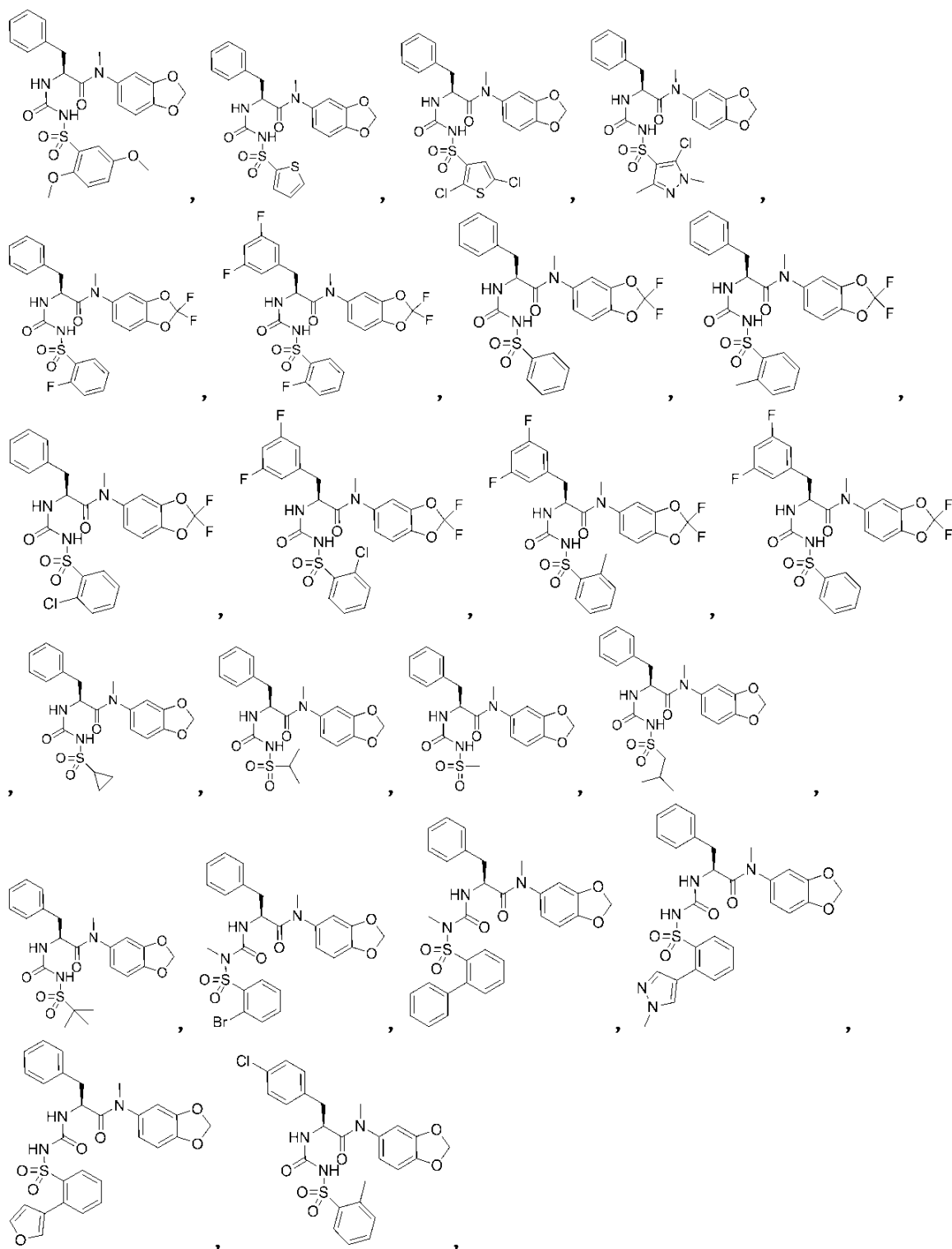
【請求項 1】

以下：

【化 1 - 1】



【化 1 - 2】



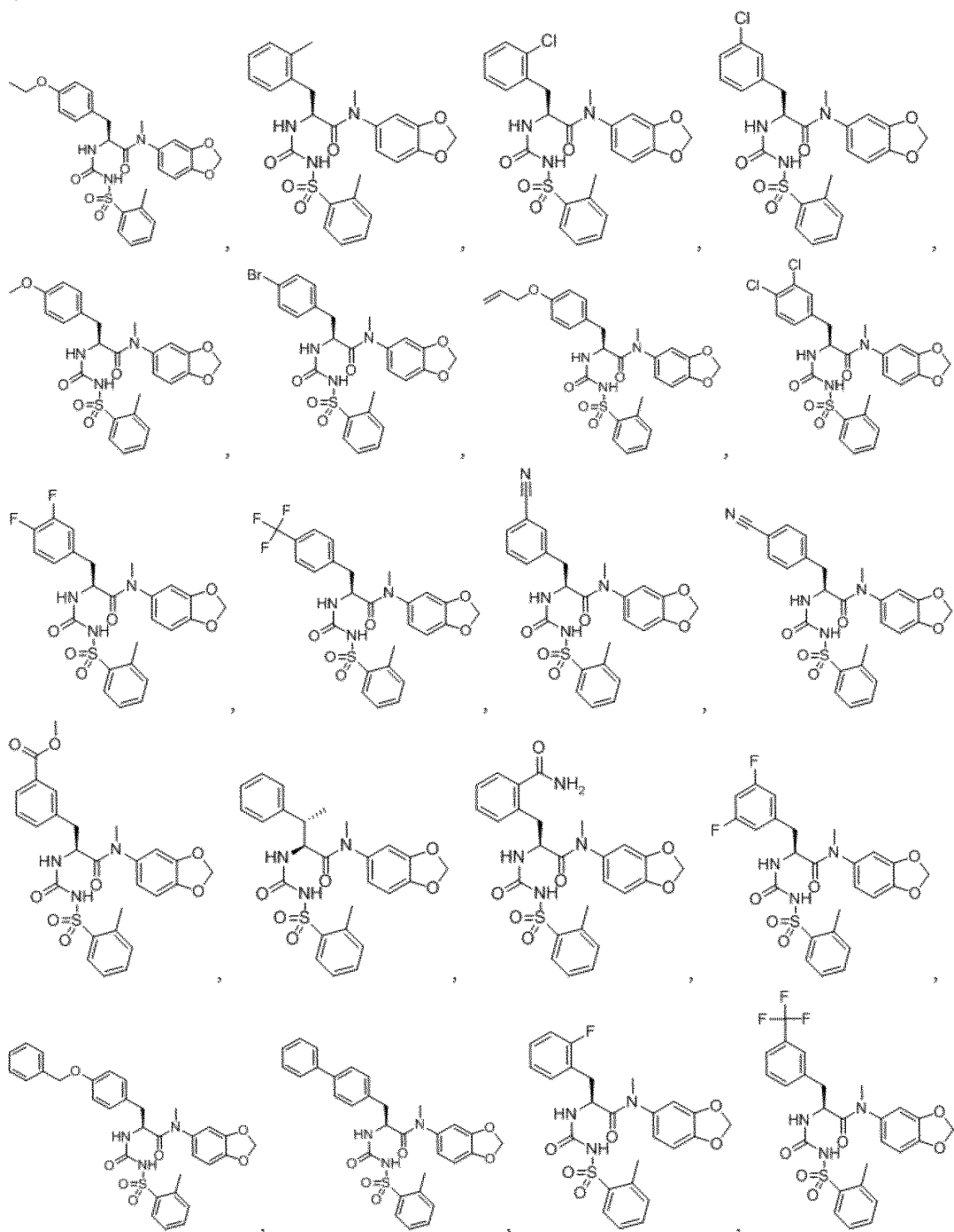
10

20

30

40

【化 1 - 3】



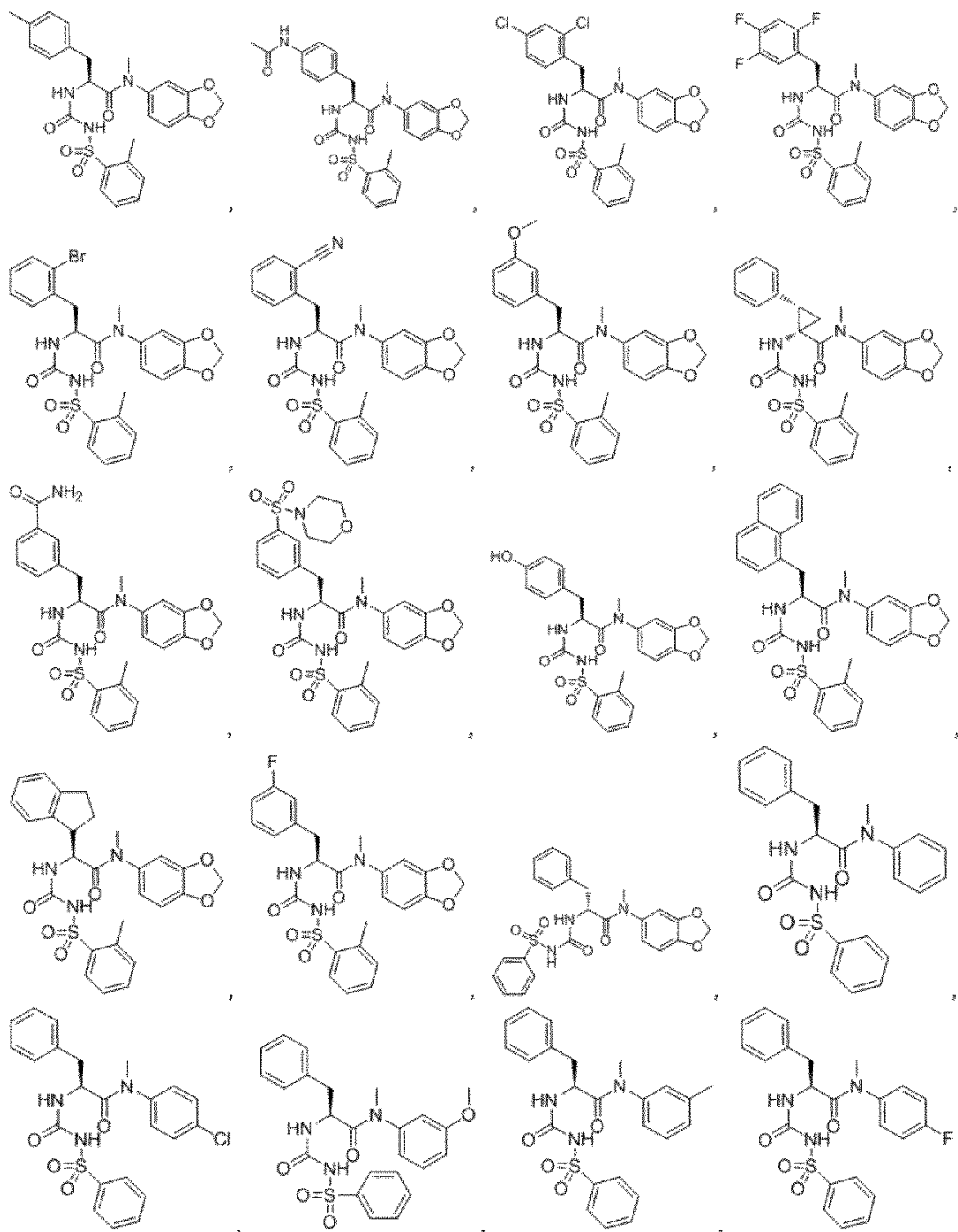
10

20

30

40

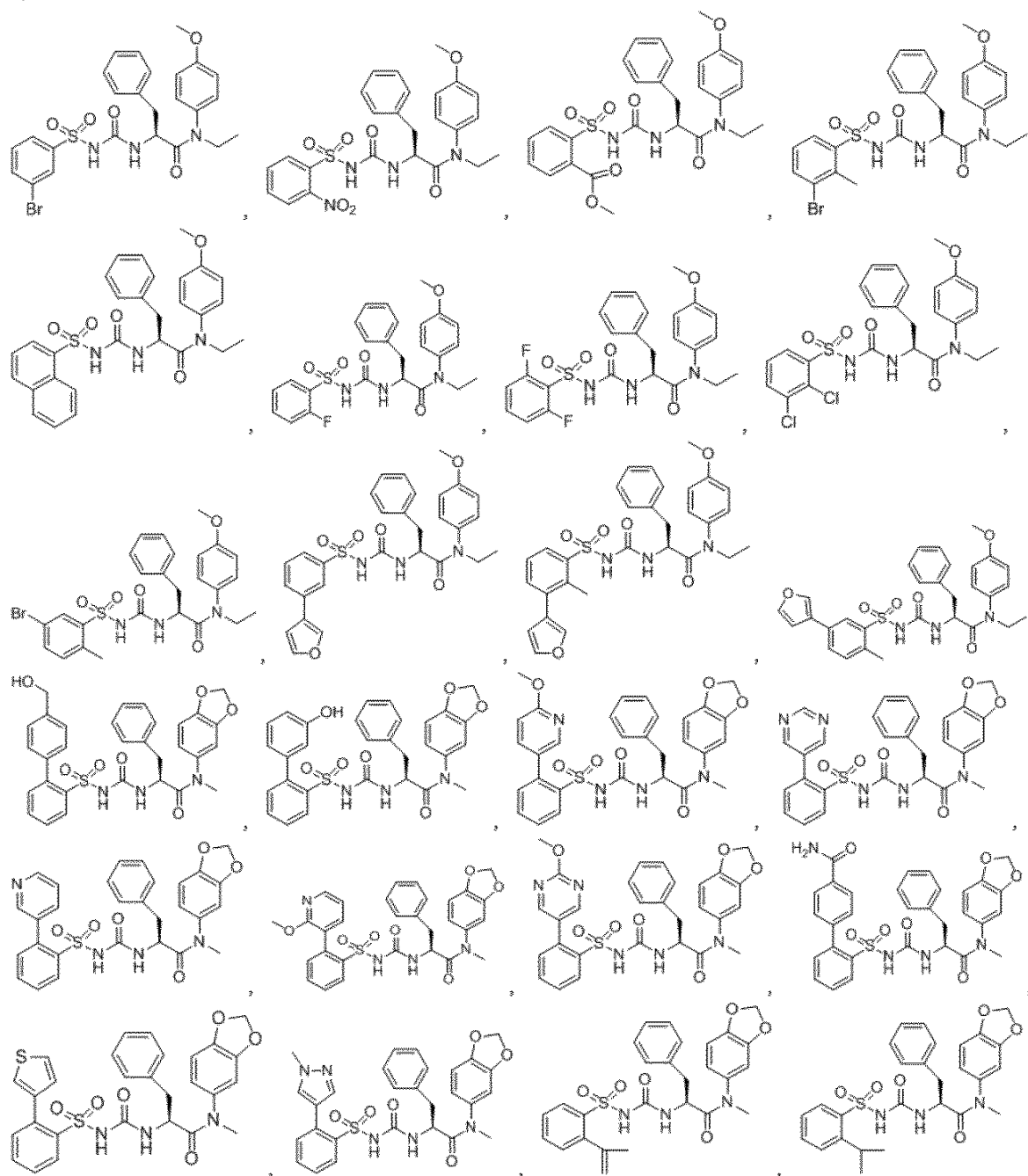
【化 1 - 4】



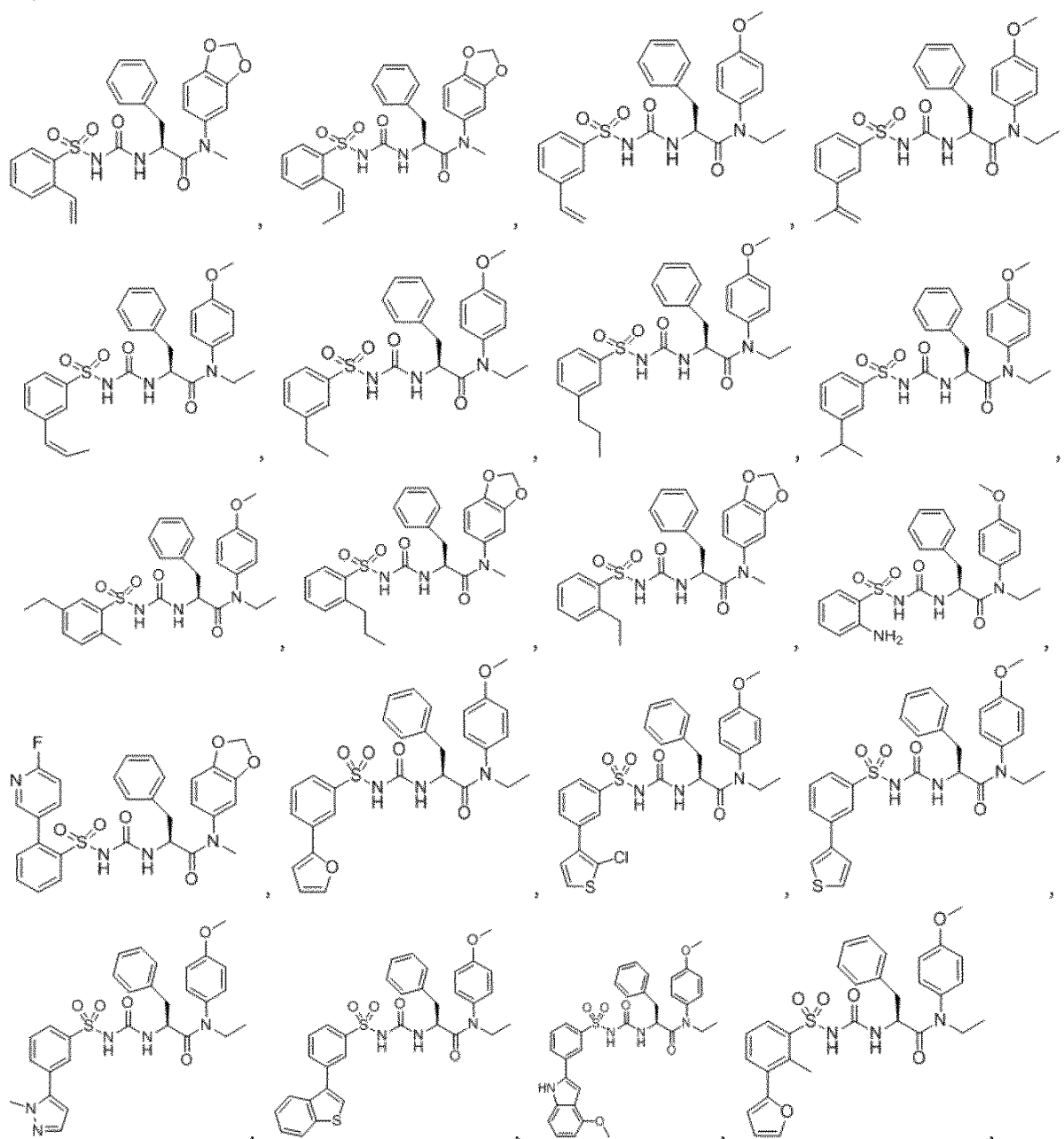
[illegible]

30

【化 1 - 6】



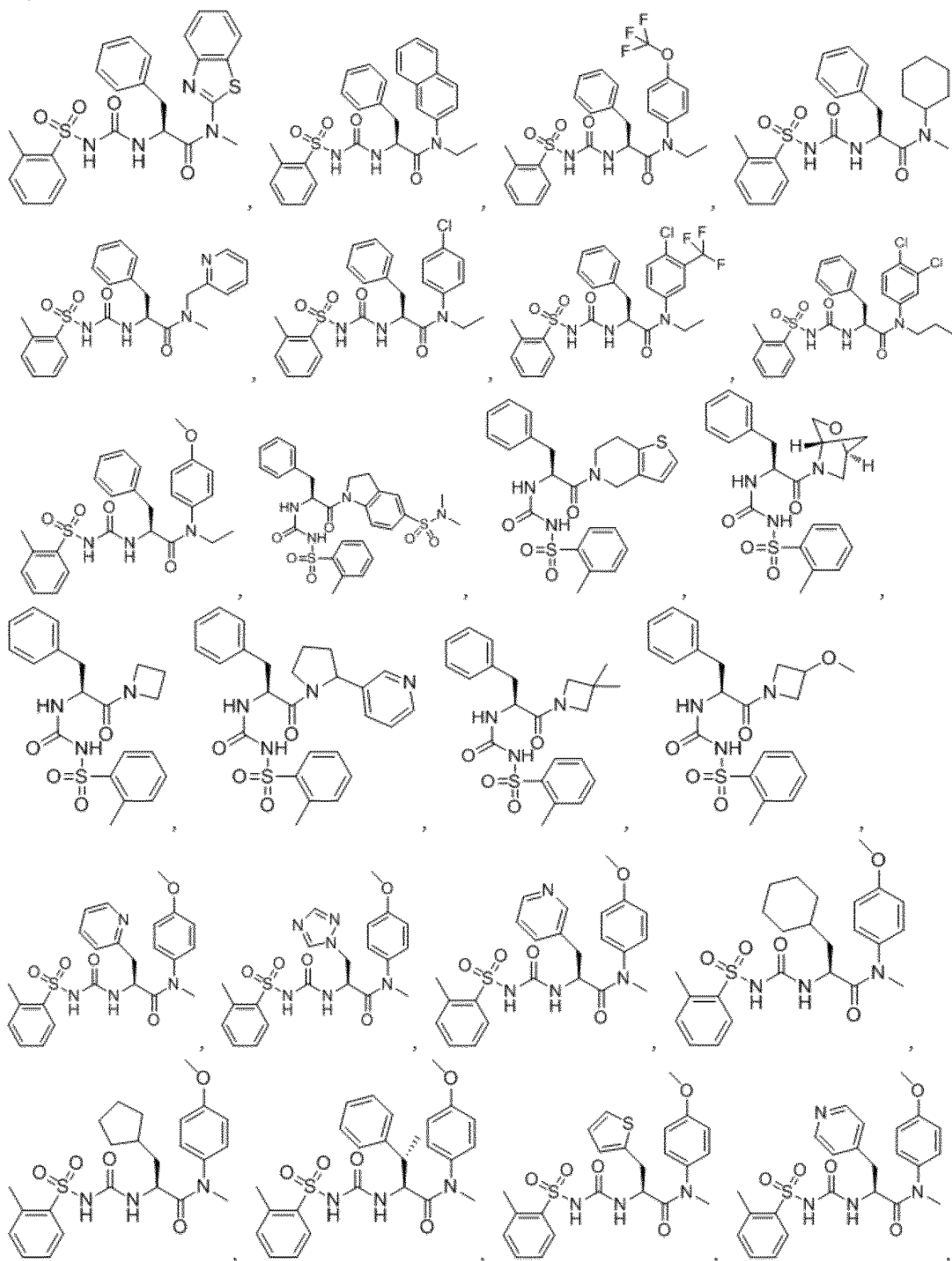
【化 1 - 7】



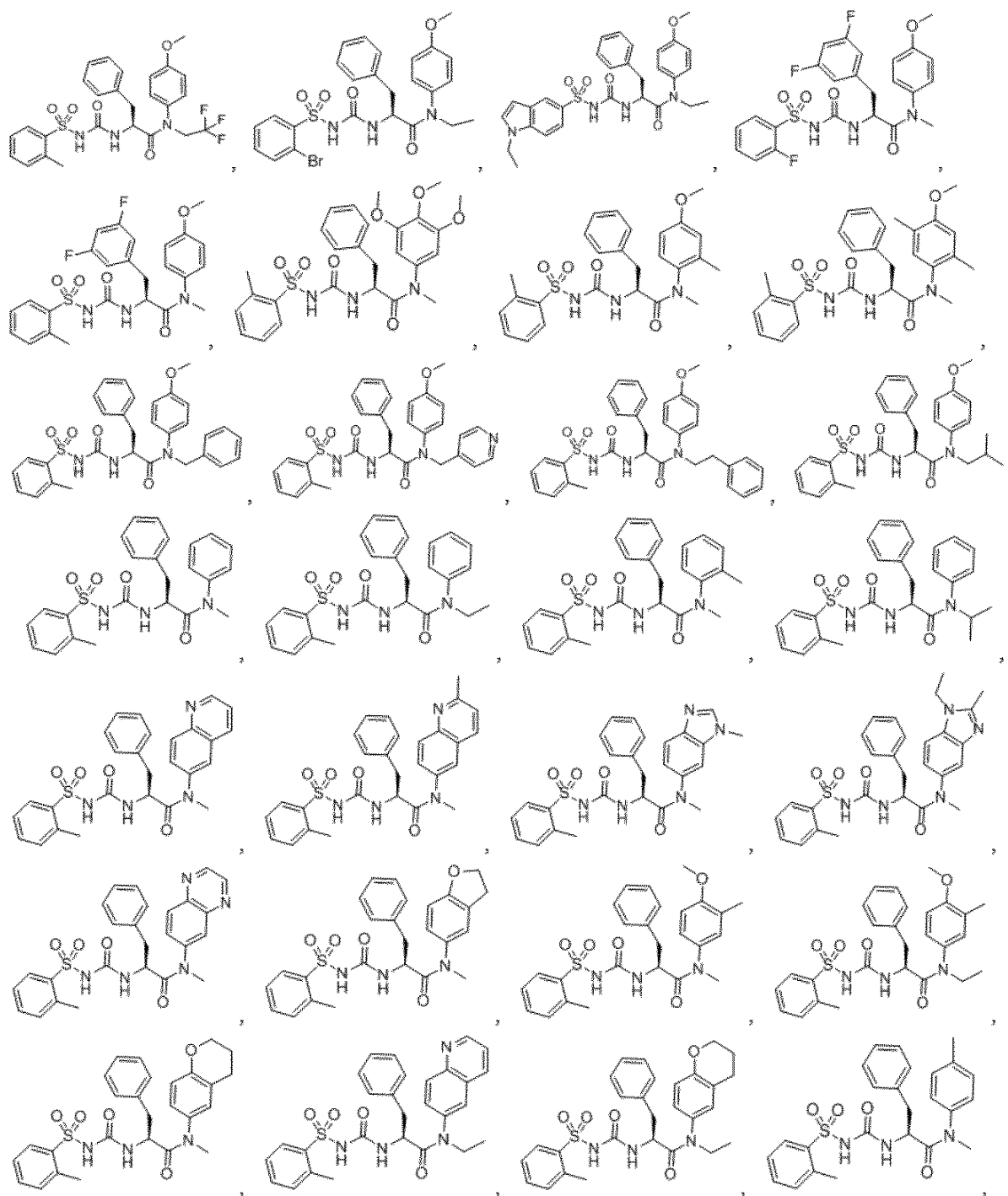
Chemical structures of 15 compounds, numbered 1 to 15, showing various substituted urea and sulfonamide derivatives.

30

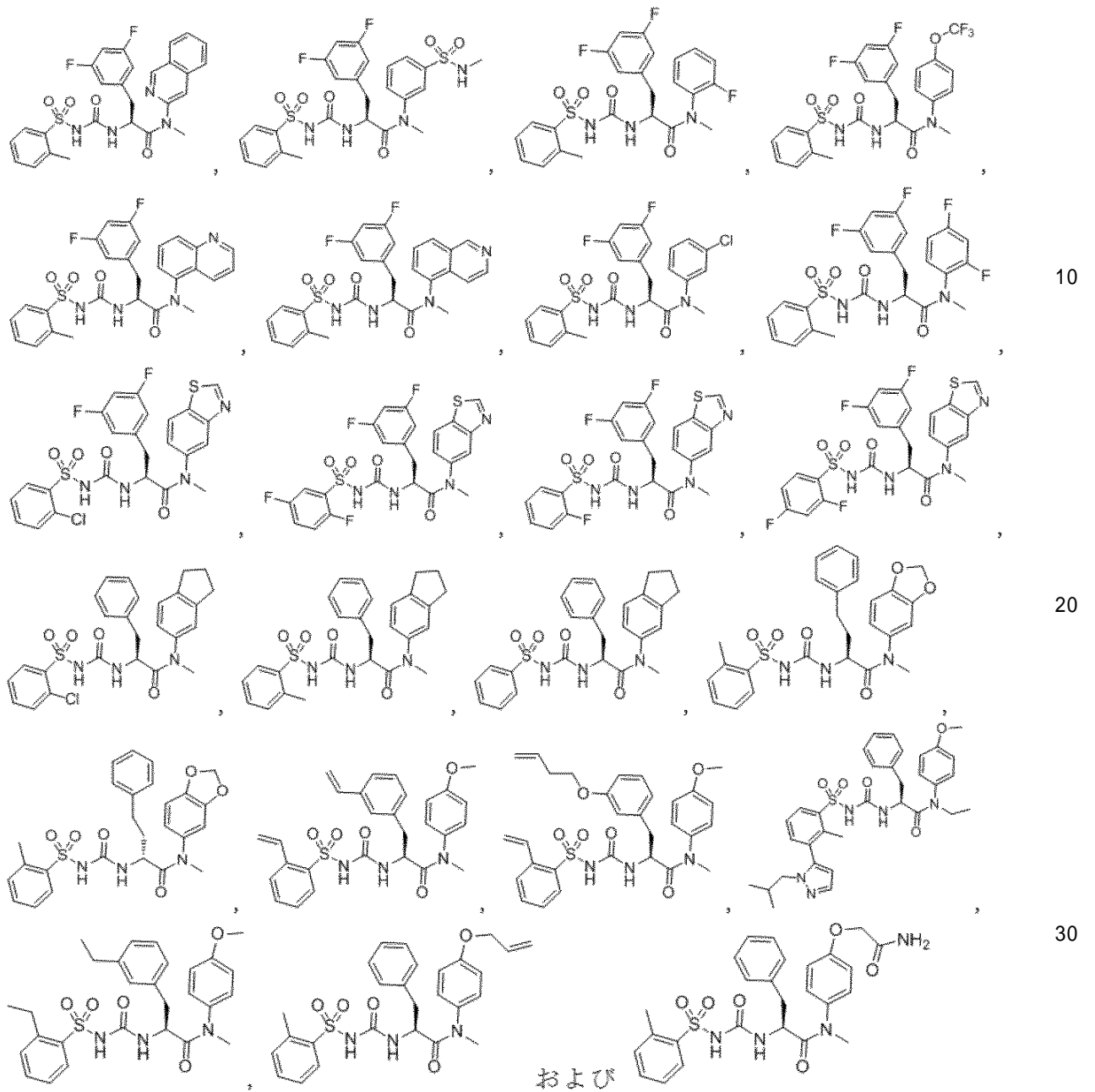
【化 1 - 9】



【化 1 - 10】



【化 1 - 1 2】

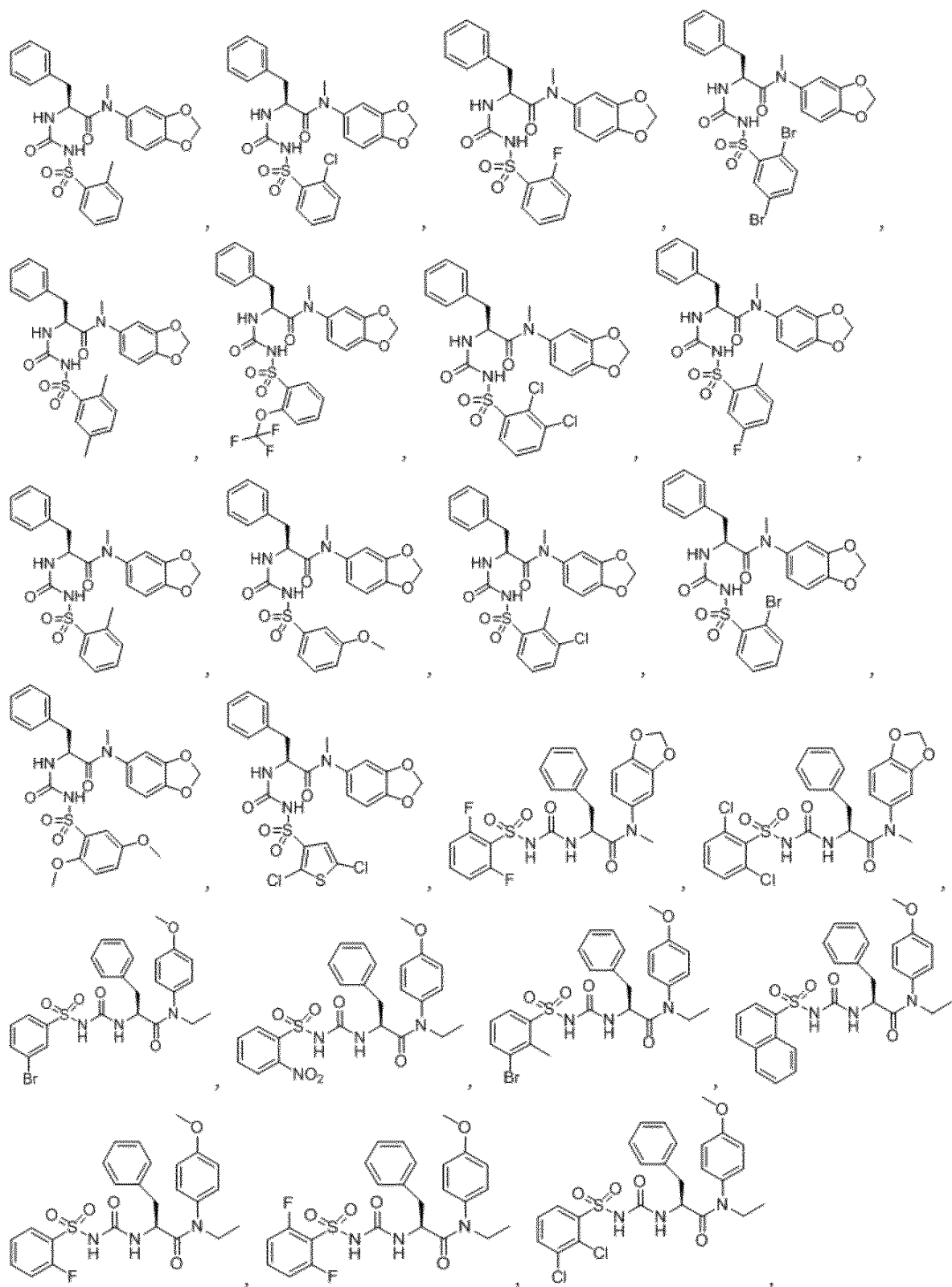


からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

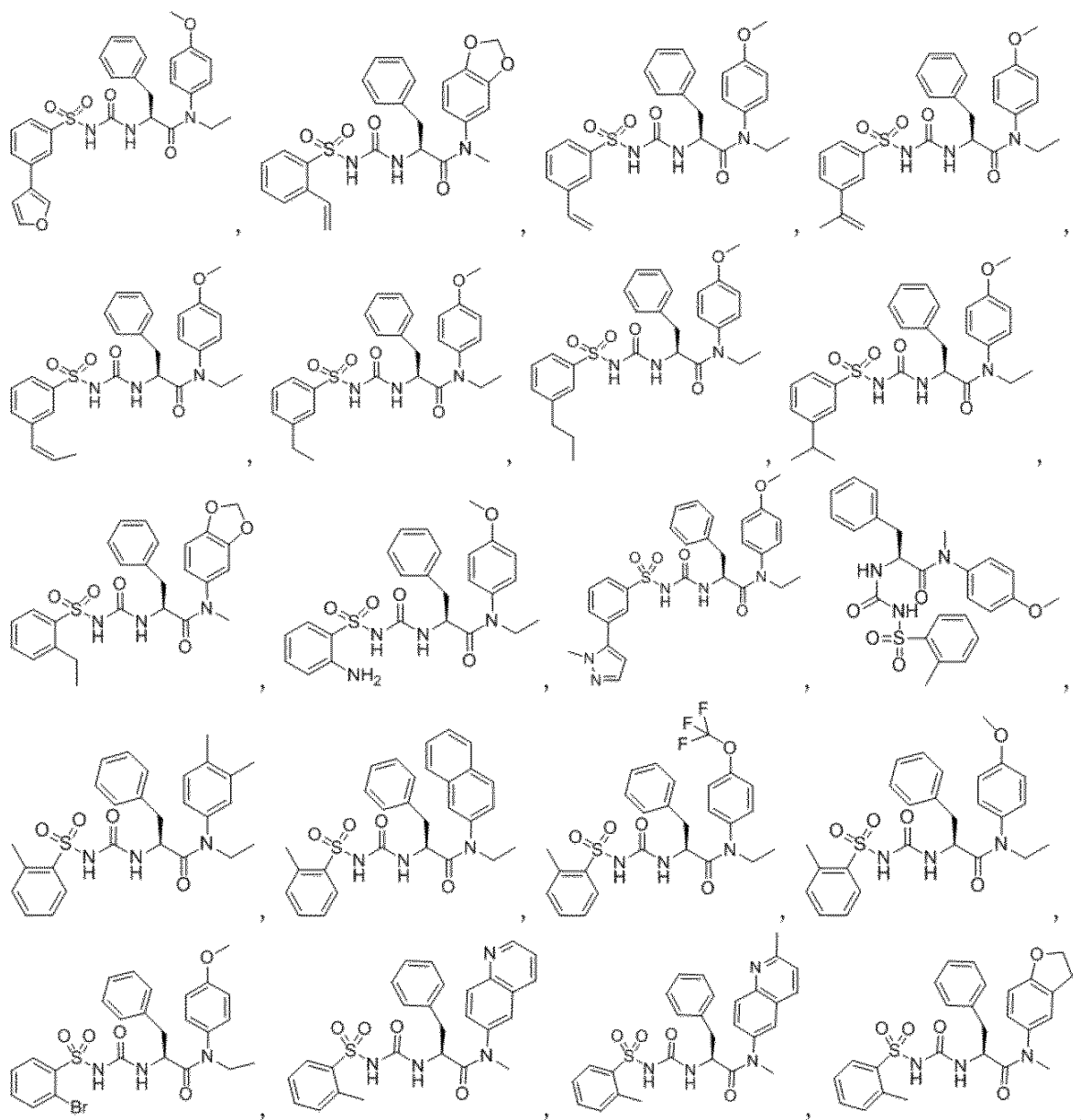
【請求項 2】

以下：

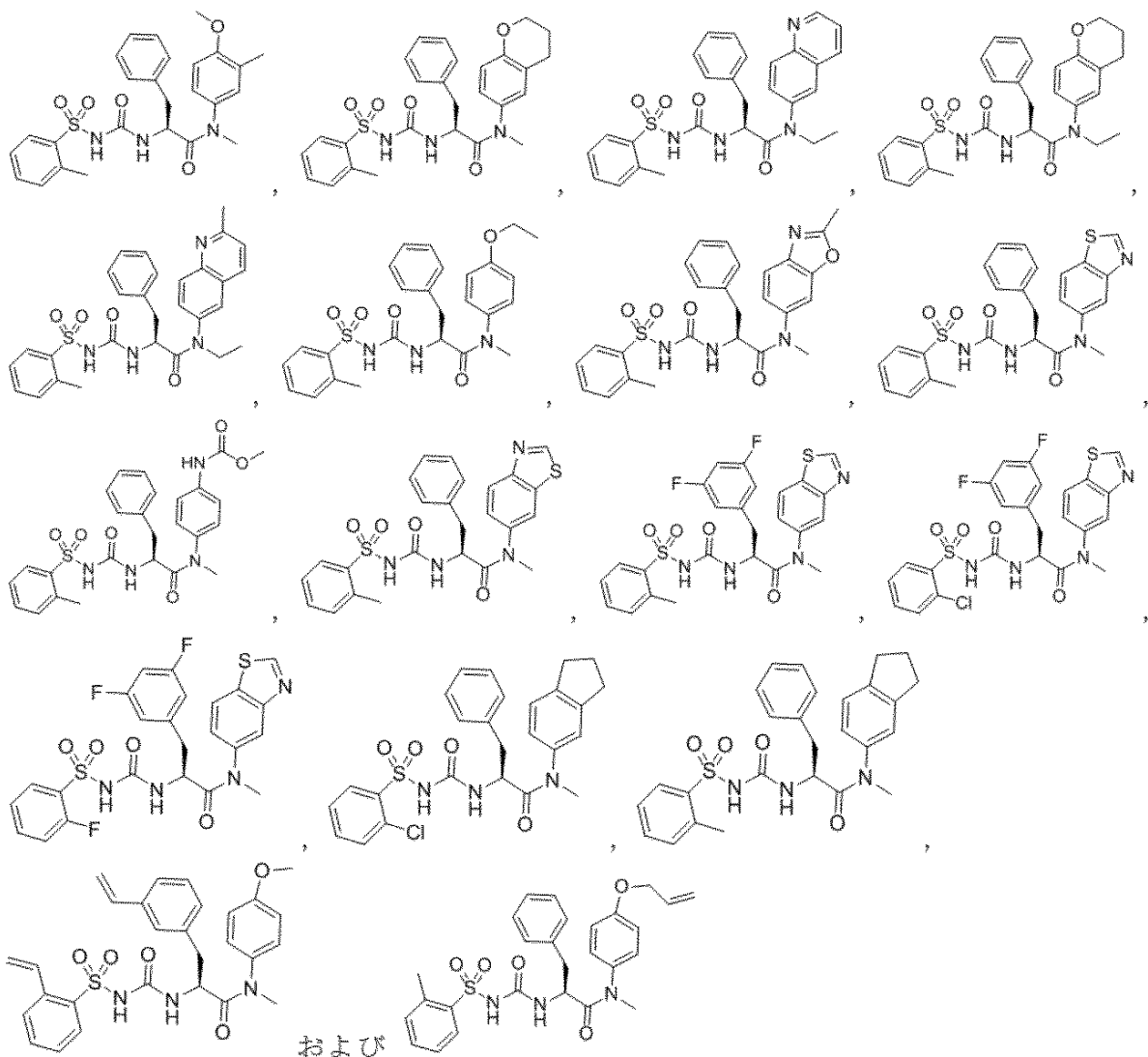
【化 2 - 1】



【化 2 - 2】



【化 2 - 3】



10

20

30

からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、および医薬的に許容される担体、賦形剤および / または希釈剤を含む、H I V 感染を治療するのに有用な組成物。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、H I V 感染症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、出典を明示することによりその全内容が本明細書に組み込まれる、2013年10月24日付け出願の米国仮特許出願番号61/895,102の優先権を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス(H I V)感染を治療するための化合物、組成物および方法に関する。より具体的には、本発明は、H I Vの新規な阻害剤、かかる化合物を含有する医薬組成物、およびこれらの化合物をH I V感染の治療において使用する方法を提供する。

【背景技術】

40

50

【 0 0 0 3 】

H I V (ヒト免疫不全ウイルス) 感染 / 後天性免疫不全症候群 (H I V / A I D S) は H I V が感染した結果である。 2 0 1 1 年の終わりの時点で世界中で推定 3 4 百万人が感染しており、その内の 3 . 3 百万人が 1 5 歳未満であるという、大きな医学的問題が残ったままである。 2 0 1 1 年には、 2 . 5 百万人が新たに感染し、 H I V / A I D S による合併症で 1 . 7 百万人が死亡した。

【 0 0 0 4 】

H I V に感染した個体の近年における療法は承認された抗レトロウイルス剤を組み合わせることからなる。単一薬剤、あるいは多剤混合薬または単一錠剤薬 (後者の 2 つの薬は 2 - 4 種の承認された薬剤を含有した) のいずれかとして、最近、 2 ダースより多くの薬物が H I V 感染用に承認された。これらの薬剤は、ウイルス酵素またはウイルス生活環の間のウイルスタンパク質の機能のいずれかを標的とする、多種多様な部類に属する。かくして、薬剤は、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 (N R T I)、非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 (N N R T I)、プロテアーゼ阻害剤 (P I)、インテグラーゼ阻害剤 (I N I) または侵入阻害剤 (一方は宿主 C C R 5 タンパク質を標的とするマラビロク (maraviroc) であり、他方はウイルス g p 1 6 0 タンパク質の g p 4 1 領域を標的とするペプチドであるエンフビルチド (enfuvirtide) である) のいずれかに分類される。さらには、抗ウイルス活性のない薬物動態エンハンサー (コビシスタット (cobicistat)) が、追加免疫操作を必要とする抗レトロウイルス剤 (A R V) と組み合わせて使用するのに承認された。

【 0 0 0 5 】

一式の薬剤および複合調剤があるにも拘わらず、感染の撲滅には一つには長期間の投与を必要とするため、新たな抗レトロウイルス剤に対する医学的要求が今も存在する。長期毒性と関連付けられる大きな問題が文書で発表され、これらの共存症 (例、 C N C、C V / 代謝性、腎疾患) を処置および防止する必要がでてきた。また、耐性菌が存在または出現すること、あるいは休薬期間に起因するノンコンプライアンスまたは有害な副作用があることが原因で、現在の治療法による高失敗率は問題であり続ける。例えば、治療にも拘わらず、併用療法を受けている対象の 6 3 % は、ウイルス負荷が > 5 0 0 コピー / m l であるため、かれらは依然としてウイルス血症であると評価された (Oette, M., Kaiser, R., Daumer, M. ら、原始的 H I V 薬物耐性および耐性試験により導かれる第一線の抗レトロウイルス療法の効能 (Primary HIV Drug Resistance and Efficacy of First Line Antiretroviral Therapy Guided by Resistance Testing)、J Acq Imm Def Synd 2006; 41 (5): 573-581)。これらの患者の 7 6 % は、 1 または複数の部類の抗レトロウイルス剤に耐性であった。

【 0 0 0 6 】

結果として、摂取が容易で、耐性の発達に対して高い遺伝的障壁があり、現行の薬剤と比べて安全性が改善されている新規な薬物についての要求がある。この種の選択性において、好ましい H A A R T 治療計画の一部として用いることのできる新規な M O A は、現行の薬剤に対するウイルス耐性に拮抗して効果的であるため、なおも大きな役割を果たし得る。

【 0 0 0 7 】

本発明は、例えば、本発明の化合物は新規であり、H I V の治療にて有用であるとの技術的利点を提供する。加えて、本発明の化合物は、医薬的用途に対して、例えば、 1 または複数のその作用機序、すなわち結合性、阻害効能、標的選択性、溶解性、安全特性または生物学的利用能に関して利点を提供する。

【発明の概要】

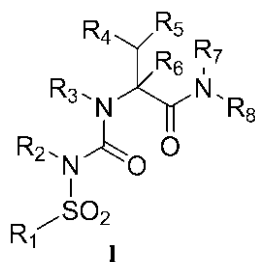
【 0 0 0 8 】

本発明は、式 I で示される化合物 (医薬的に塩を含む)、その医薬組成物、ならびに H I V の阻害、および H I V に感染した、または A I D S である人々の治療におけるその使用を包含する。

【 0 0 0 9 】

本発明の一の態様は、式 I :

【 化 1 】



10

[式中 :

R^1 はアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、ここで該アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールの部分はその個々の炭素原子を通して親分子に連結し、さらには該 R^1 基はアルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキル、アルキルスルホニル、アルキルチオキシ、アミノカルボニル、アルキニル、カルボン酸、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、チオキシ、 $-SO_2$ アルキル、ヘテロアリールおよびニトロの群より独立して選択される 0 - 4 個の基で置換され；

R^2 は $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_3 - C_4$ シクロアルキルであるか；

20

あるいは R^1 および R^2 はそれらが結合する原子と一緒にになって 0 - 2 個のアルキル基で所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^3 は $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_3 - C_4$ シクロアルキルであり；

R^4 は $-H$ 、アルキル、アリール、 $C_5 - C_{10}$ ビシクロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロアリールであり、アルケノキシ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、ベンジルオキシ、カルボアミド、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NHCO$ (アルキル)、 $-SO_2N$ - ヘテロサイクル、 $-OH$ 、ニトロおよび $-CH_2OH$ の群より独立して選択される 0 - 3 個の基で置換されるか；

R^5 および R^6 は、 H またはアルキルより独立して選択されるか、あるいは R^5 および R^4 はそれらが結合する原子と一緒にになってアリール基を形成するか、あるいは R^5 および R^6 はそれらが結合する原子と一緒にになって $C_3 - C_4$ シクロアルキルを形成し；

30

R^7 は $-H$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたはジアルキルアミノアルキルであり、ここで該アリールまたはヘテロアリールは、 $-OH$ 、 $-NHCO$ アルキル、 $-NHCON$ (アルキル) $_2$ 、 $-NHCO_2$ - アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2N$ (アルキル) $_2$ 、アルコキシ、アルキル、ハロ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルの群より独立して選択される 0 - 3 個の基で置換され；および

R^8 は $-H$ 、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキルまたはヘテロアリールアルキルであるか；

あるいは R^7 および R^8 はそれらが結合する窒素原子と一緒にになってアルキル、アルコキシ、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、および $-SO_2N$ (アルキル) $_2$ の群より独立して選択される 0 - 3 個の基で置換されるヘテロ環を形成する]

40

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 1 0 】

式 I の化合物では、可変置換基の例示の範囲はいずれであっても、可変置換基の他のいずれの例示の範囲からも独立して使用され得る。本発明はそれ自体が異なる態様の組み合わせを包含する。

【 0 0 1 1 】

本発明はまた、式 I で示される化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、賦形剤および/または希釈剤を含む、医薬組成物に関する。

50

【 0 0 1 2 】

その上、本発明は、H I V感染を治療する1または複数の方法であって、式Iで示される化合物を治療的に効果的な量で患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

式Iの化合物を製造する1または複数の方法も本発明の一部として提供される。

【 0 0 1 4 】

本発明は、これらの目的、ならびに下記に示される他の重要な目的を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5 】

単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈により複数でないことと示されない限り、複数のリファレンスを包含する。

10

【 0 0 1 6 】

明細書中のいずれかの箇所で明確に示されない限り、以下の用語は次の意味を有するものとする：

【 0 0 1 7 】

「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合を有し、0 - 3個のハロまたはアルコキシ基で所望により置換されてもよい2ないし10個の炭素からなる直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。

【 0 0 1 8 】

「アルケニルオキシ」は酸素原子を通して親構造体に結合するアルケニル基を意味する。

20

【 0 0 1 9 】

「アルコキシ」は酸素原子を通して親構造体に結合するアルキル基を意味する。

【 0 0 2 0 】

「アルコキシカルボニル」は、カルボニル部分を通して親構造体に結合するアルコキシ基を意味する。

【 0 0 2 1 】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、窒素を通して親構造体に結合しており、その窒素がアルキル基で所望により置換されてもよいアルコキシカルボニル基を意味する。

【 0 0 2 2 】

「アルキル」は1ないし10個の炭素、好ましくは1ないし6個の炭素からなる直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素を意味する。

30

【 0 0 2 3 】

「アルキルスルホニル」は - S O₂ - 部分を通して親構造体に結合するアルキル基を意味する。

【 0 0 2 4 】

「アルキルチオキシ」は硫黄原子を通して親構造体に結合するアルキル基を意味する。

【 0 0 2 5 】

「アルキニル」は2ないし10個の炭素からなり、少なくとも1個の三重結合を含有する所望により置換されてもよい直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。

40

【 0 0 2 6 】

「アミノカルボニル」はカルボニル部分を通して親構造体に結合するアミン基であって、1または2個のアルキル基で所望により置換されてもよいアミン基を意味する。

【 0 0 2 7 】

「アリール」は、1 - 3個の環が縮合および/または結合している炭素環基であって、少なくとも1個の環またはその組み合わせが芳香族である炭素環基を意味する。芳香族でない炭素環の部分、あるとすれば、C₃ ~ C₇のアルキル基からなるであろう。芳香族基の例として、フェニル、ピフェニル、ジヒドロインデン、ナフタレン、およびテトラヒドロナフタレンが挙げられる。アリール基はその基中にある置換可能ないずれかの炭素原子を通して親構造体に結合され得る。

50

【 0 0 2 8 】

「アリールアルキル」は、1ないし2個のアリール基に結合した $C_1 - C_5$ アルキル基であり、そのアルキル部分を通して親構造体に連結しており、アリール構成部分はハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはシアノより選択される0 - 4個の基でさらに置換される。一例として、限定されるものではないが、 $-(CH_2)_n Ph$ ($n = 1 - 5$) および $-CH(CH_3)Ph$ が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

「ベンジルオキシ」は酸素原子を通して親構造体に結合するベンジル基を意味する。ベンジル部分のフェニル基は、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびシアノの群より独立して選択される1 - 3個の部分により所望により置換され得る。

10

【 0 0 3 0 】

「 $C_5 - C_{10}$ ビシクロアルキル」は5ないし10個の炭素からなる二環式環系を意味する。一例として、ビシクロ[2.2.2]オクタンが挙げられる。

【 0 0 3 1 】

「 $C_3 - C_4$ シクロアルキル」は3ないし4個の炭素からなる単環式環系を意味する。

【 0 0 3 2 】

「シクロアルキル」はアルキルまたはベンジル基で所望により置換されてもよい1 - 2個の環での炭素環を意味する。

【 0 0 3 3 】

「シアノ」は $-CN$ をいう。

20

【 0 0 3 4 】

「ジアルキルアミノアルキル」は C_2 ないし C_3 アルキル部分を通して親構造体に結合するジアルキルアミノ基を意味する。

【 0 0 3 5 】

「ハロ」または「ハロゲン」は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ をいう。

【 0 0 3 6 】

「ハロアルキル」は、1ないし6個のハロゲン原子のいずれかの組み合わせで置換されるアルキル基を意味する。

【 0 0 3 7 】

「ハロアルコキシ」は、酸素原子を通して親構造体に結合するハロアルキル基を意味する。

30

【 0 0 3 8 】

「ヒドロキシ」は $-OH$ をいう。

【 0 0 3 9 】

「ヘテロアリール」は、下記に定義されるようなヘテロ環基の下位群であり、1 - 3個の環を含み、少なくとも1個の環またはその組み合わせが芳香族であり、その芳香族基が酸素、窒素または硫黄の群より選択される少なくとも1個の原子を含有する。

【 0 0 4 0 】

「ヘテロアリールアルキル」は $C_1 - C_5$ アルキル基を通して親構造体に結合するヘテロアリール部分であり、そのアリール部分はハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはシアノでさらに置換される。一例として、限定されるものではないが、 $-(CH_2)_n$ - ピリジン、 $-(CH_2)_n$ - チアゾール、 $-(CH_2)_n$ - キノリン、 $-(CH_2)_n$ - フェニル - ピラゾール、 $-(CH_2)_n$ - (2 - メチルベンズイミダゾール)、 $-(CH_2)_n$ - (N - メチルイミダゾール)、 $-(CH_2)_n$ - (メチルオキサジアゾール)、 $-CH(CH_3) -$ (ピリジン) が挙げられ、その場合 n は1 - 5である。

40

【 0 0 4 1 】

「ヘテロ環」は、炭素と、酸素、窒素および硫黄の群より独立して選択される少なくとも1個の他の原子とからなる1 - 3個の環の環基を意味する。該環は、直接結合またはス

50

ピロ結合を介して、その1または組み合わせが芳香族であるとの選択肢も付けて、縮合および/または結合され得る。一例として、限定されるものではないが、アザインドール、アザインドリン、アゼチジン、ベンズイミダゾール、ベンゾジオキサソリル、ベンゾキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、クロマン、ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン、ジハロベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフラン、フラニルフェニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、インダゾール、インドール、インドリン、イソキノリン、イソキノリノン、イソチアゾリジン1,1-ジオキシド、モルホリン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、オキサジアゾール-フェニル、ピラゾール-フェニル、ピリジン-フェニル、ピリジニルピロリジン、ピリミジン-フェニル、キナゾリン、キノキサリン、キノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、チオフェン、チオフェン-フェニル、トリアゾールが挙げられる。特記されない限り、ヘテロ環基はその基中のいずれか適当な原子を介して親構造体に結合し、安定した化合物をもたらす。

10

【0042】

化学的描写により、多環系（例えば、二環式環系）の可変位置で結合するように示される置換基は、その置換基が付加するように描写される環に結合するものとする。括弧および複数の括弧でくくられた用語は、結合の関連性を当業者に明らかにするものとする。例えば、((R)アルキル)などの語は、置換基Rでさらに置換されるアルキル置換基を意味する。

【0043】

20

本明細書にて具体的に特定されない用語は、当該分野にて一般的に理解され、許容される意義を有するものとする。

【0044】

本発明はその化合物の医薬的に許容される塩のすべての形態を包含する。医薬的に許容される塩は、その対イオンが化合物の生理学的活性または毒性に有意に寄与せず、かかる作用が薬理学的に等価である塩である。これらの塩は商業的に利用可能な試薬を利用する一般的な有機技法に従って製造され得る。陰イオン塩のいくつかの形態は、酢酸塩、アシストラート(acistrate)、ベシル酸塩、プロミド、クロリド、クエン酸塩、フマル酸塩、グルクロン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨーダイド、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびキシナホ酸塩を包含する。陽イオン塩のいくつかの形態は、アンモニウム、アルミニウム、ベンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛を包含する。

30

【0045】

本発明の化合物のいくつかは立体異性体の形態にて存在する。本発明は該化合物のすべての立体異性体の形態（エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む）を包含する。立体異性体を製造および分離する方法は当該分野で公知である。本発明は該化合物の互変異性体のあらゆる形態を包含する。本発明はアトロプ異性体および回転異性体を包含する。

40

【0046】

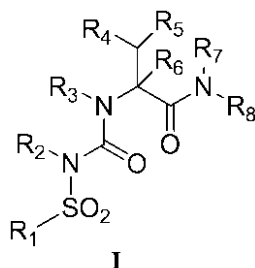
本発明はその化合物に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素および三重水素を含む。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを包含する。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるいは別の方法で使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により調製され得る。かかる化合物は種々の潜在的用途、例えば生物学的活性を測定する際の標体および試薬として使用されてもよい。同位体が安定している場合には、かかる化合物は、生物学的、薬理学的または薬物動態学的特性を好ましくは修飾する可能性がある。

50

【 0 0 4 7 】

上記されるように、本発明は、式 I :

【 化 2 】



10

[式中 :

R^1 はアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、ここで該アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールの部分はその個々の炭素原子を通して親分子に連結し、さらには該 R^1 基はアルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキル、アルキルスルホニル、アルキルチオキシ、アミノカルボニル、アルキニル、カルボン酸、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、チオキシ、 $-SO_2$ アルキル、ヘテロアリールおよびニトロの群より独立して選択される 0 - 4 個の基で置換され ;

R^2 は $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_3 - C_4$ シクロアルキルであるか ;

20

あるいは R^1 および R^2 はそれらが結合する原子と一緒にになって 0 - 2 個のアルキル基で所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し ;

R^3 は $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $C_3 - C_4$ シクロアルキルであり ;

R^4 は $-H$ 、アルキル、アリール、 $C_5 - C_{10}$ ビシクロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロアリールであり、アルケノキシ、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、ベンジルオキシ、カルボアミド、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NHCO$ (アルキル)、 $-SO_2N$ - ヘテロサイクル、 $-OH$ 、ニトロ、および $-CH_2OH$ の群より独立して選択される 0 - 3 個の基で置換されるか ;

R^5 および R^6 は、 H またはアルキルより独立して選択されるか、あるいは R^5 および R^4 はそれらが結合する原子と一緒にになってアリール基を形成するか、あるいは R^5 および R^6 はそれらが結合する原子と一緒にになって $C_3 - C_4$ シクロアルキルを形成し ;

30

R^7 は $-H$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたはジアルキルアミノアルキルであり、ここで該アリールまたはヘテロアリールは、 $-OH$ 、 $-NHCO$ アルキル、 $-NHCON$ (アルキル) $_2$ 、 $-NHCO_2$ - アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2N$ (アルキル) $_2$ 、アルコキシ、アルキル、ハロ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルの群より独立して選択される 0 - 3 個の基で置換され ; および

R^8 は $-H$ 、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキルまたはヘテロアリールアルキルであるか ;

あるいは R^7 および R^8 はそれらが結合する窒素原子と一緒にになってアルキル、アルコキシ、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、および $-SO_2N$ (アルキル) $_2$ の群より独立して選択される 0 - 3 個の基で置換されるヘテロ環を形成する]

40

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を対象とする。

【 0 0 4 8 】

本発明の好ましい実施態様において、 R^1 はアリールである。より好ましくは、 R^1 はフェニル、ピフェニルおよびナフタレニルの群より選択されるアリールである。

【 0 0 4 9 】

さらなる実施態様において、 R^1 はヘテロアリールである。より好ましくは、 R^1 はチオフエン、ピラゾロフェニル、フラニルフェニル、ピリジニルフェニル、ピリミジニルフェニル、チオフエニルフェニル、ベンゾチオフエン、オキサジアゾールフェニル、インド

50

ール、およびアザインドールの群より選択される。

【0050】

さらに好ましい実施態様において、 R^1 と R^2 はヘテロアリール環を形成する。より好ましくは、ヘテロアリール環はイソチアゾリジン1,1-ジオキシドである。

【0051】

R^4 がアリールであることも好ましい。より好ましくは、 R^4 はフェニル、ナフタレニル、またはビアリールである。

【0052】

もう一つ別の実施態様において、 R^4 がヘテロアリールであることが好ましい。より好ましくは、 R^4 がトリアゾールまたはチオフェンである。

10

【0053】

R^7 がアリールであることがさらに好ましい。より好ましくは、 R^7 がフェニルまたはナフタレニルである。

【0054】

もう一つ別の実施態様において、 R^7 がヘテロアリールであることが好ましい。より好ましくは、 R^7 はベンゾジオキサリル、ジハロベンゾジオキサリル、ベンゾチアゾール、キノリン、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、キナゾリン、キノキサリン、ジヒドロベンゾフラン、クロマン、ベンゾキサゾール、イソキノリン、およびイソキノリノンの群より選択される。

【0055】

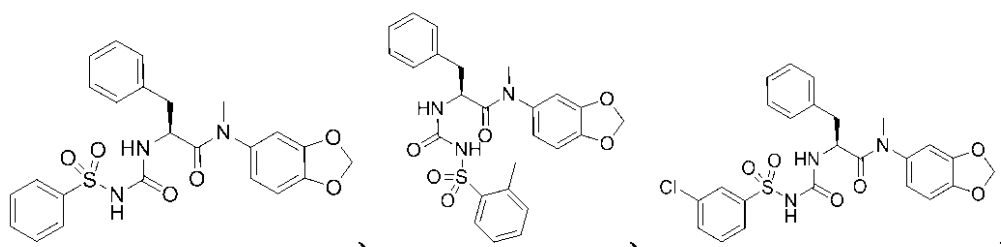
20

本発明のさらなる実施態様において、 R^7 および R^8 はヘテロ環を形成する。より好ましくは、ヘテロ環は、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン、ジヒドロインドール、テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アゼチジン、およびピリジニルピロリジンの群より選択される。

【0056】

本発明の好ましい化合物は、その医薬的に塩を含め、以下：

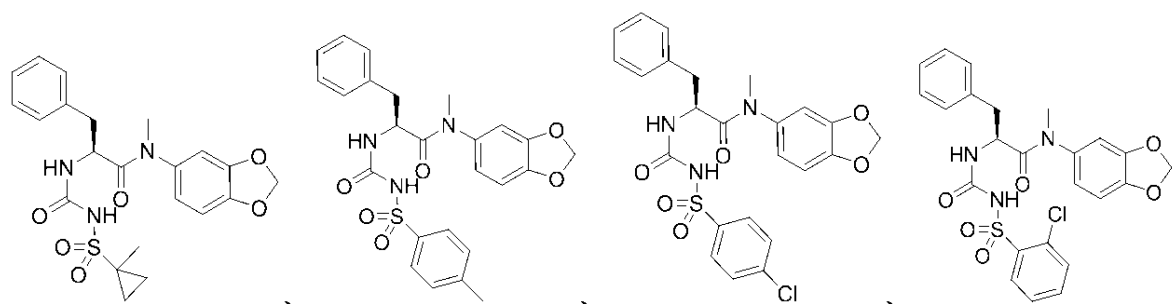
【化3-1】



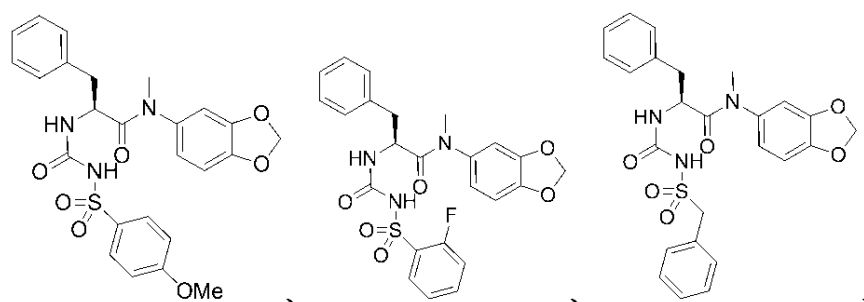
30

【0057】

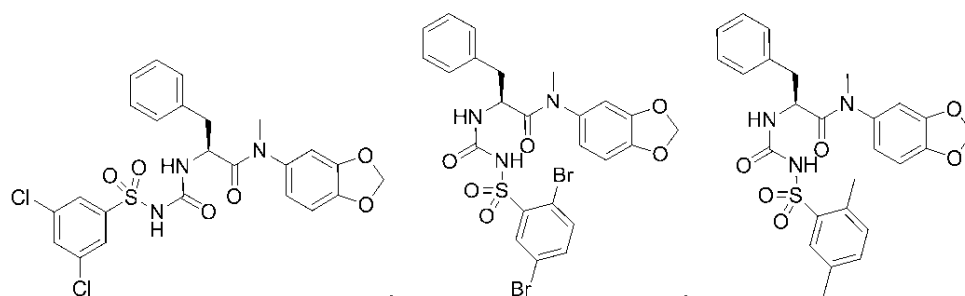
【化 3 - 2】



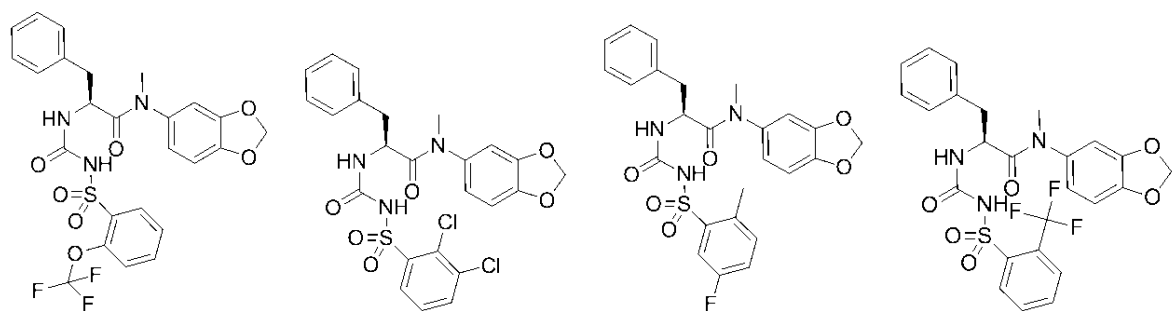
10



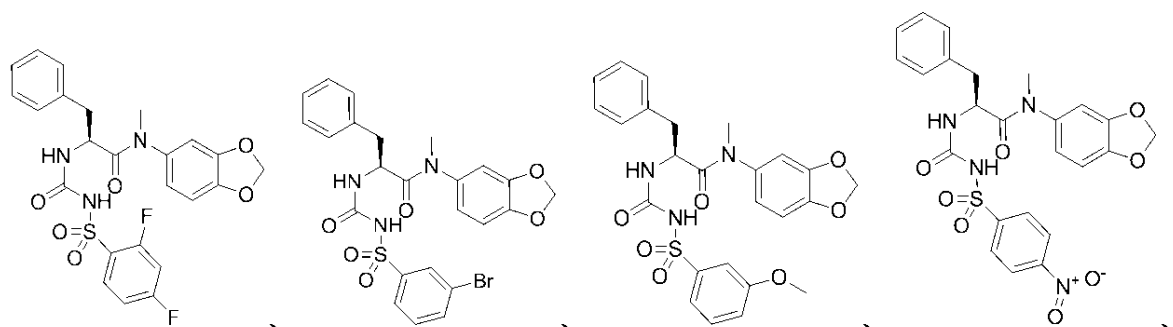
20



30

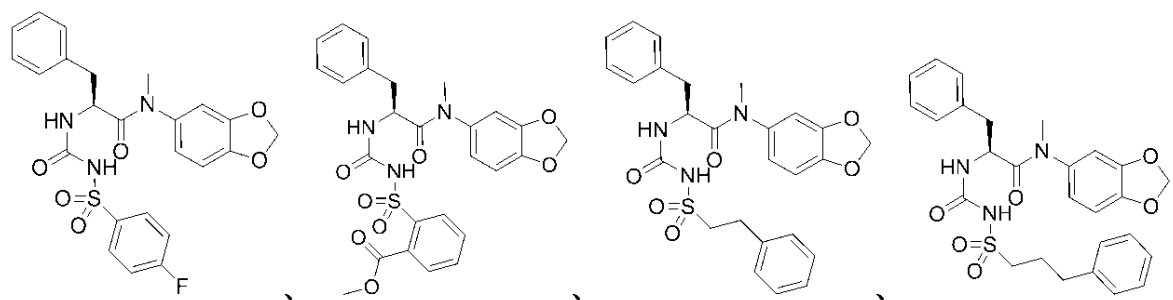


40

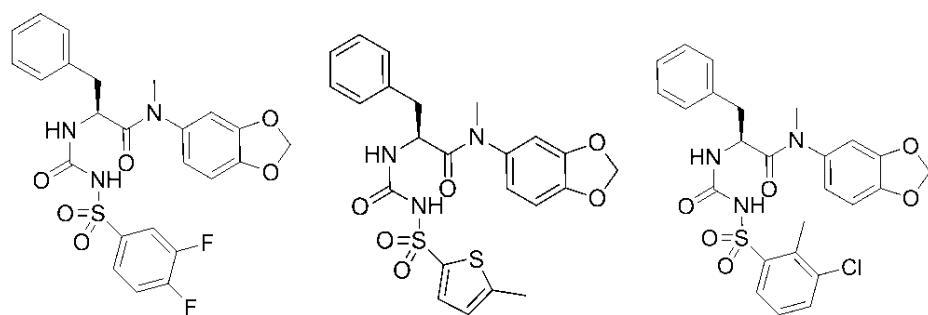


【 0 0 5 8 】

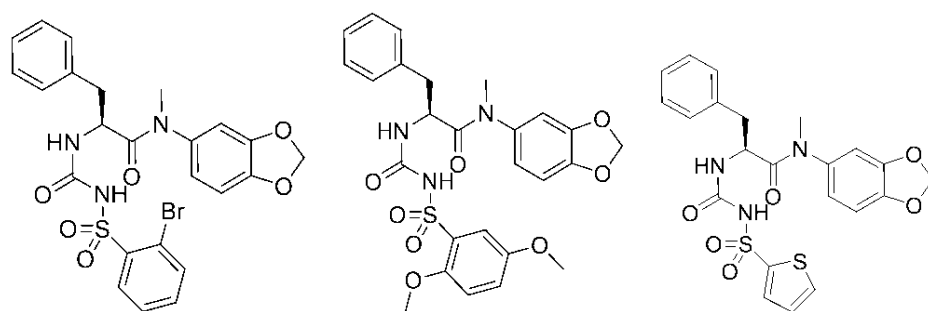
【化 3 - 3】



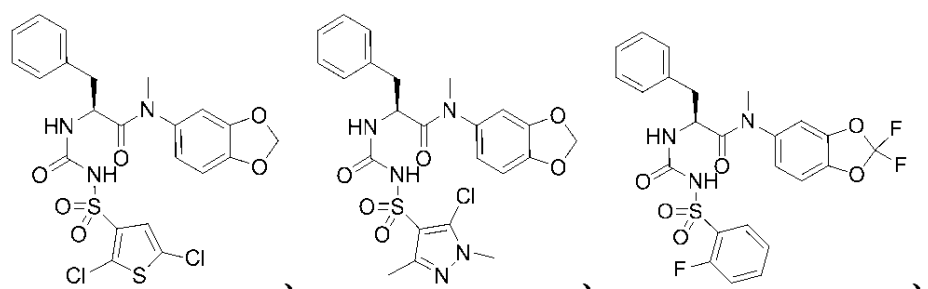
10



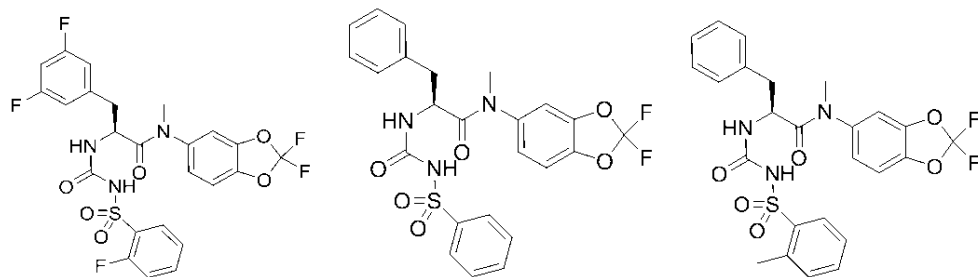
20



30

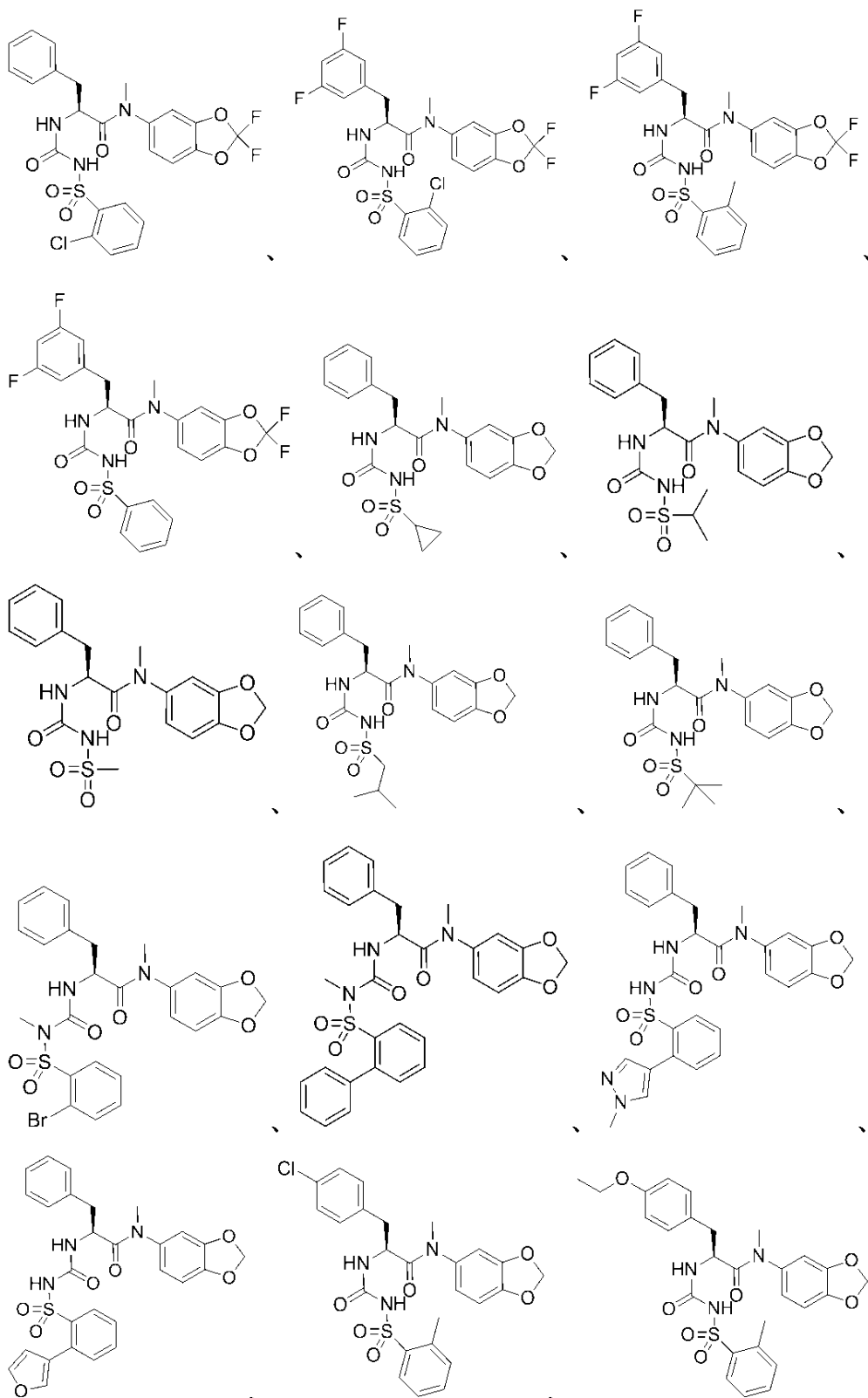


40



【 0 0 5 9 】

【化 3 - 4】



10

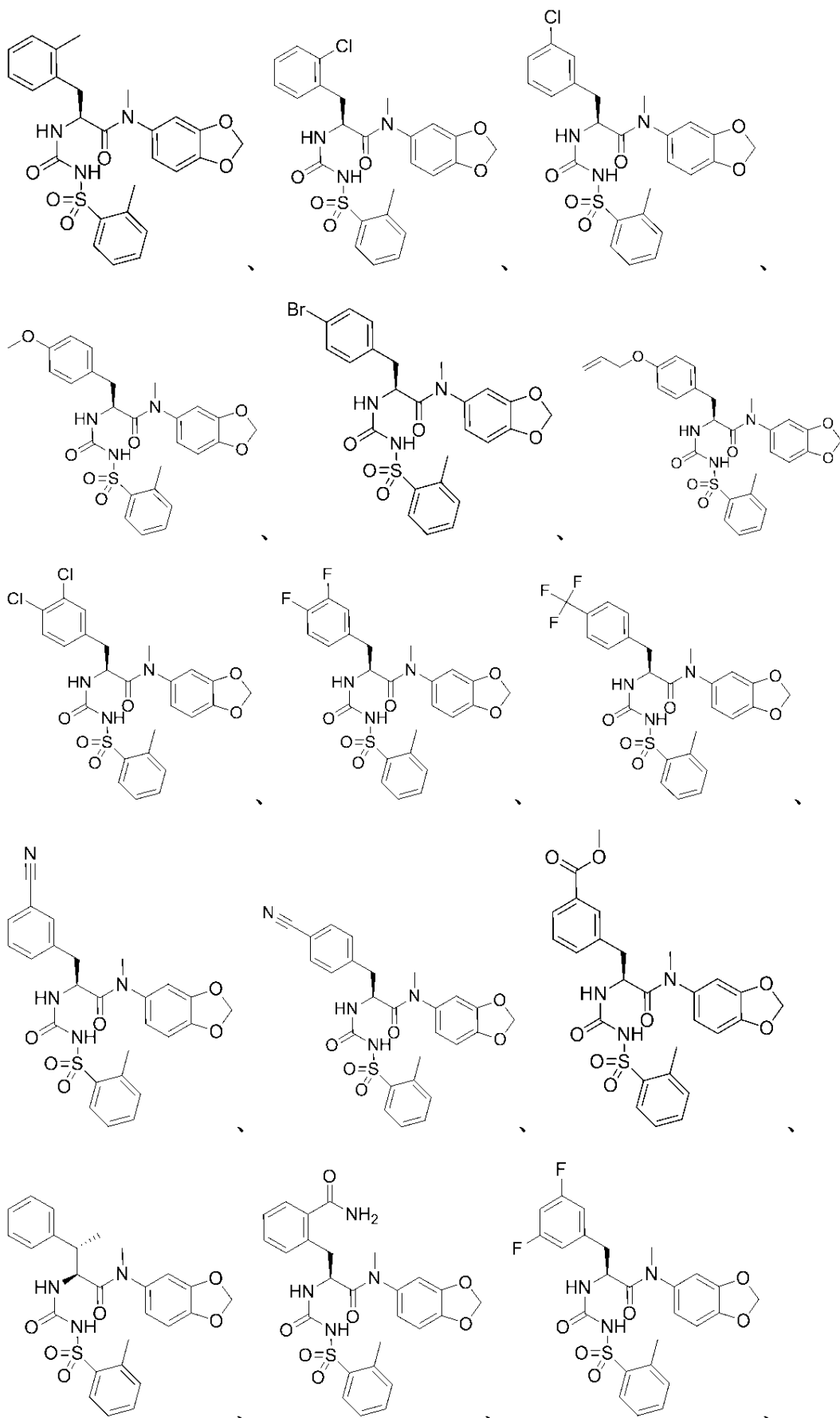
20

30

40

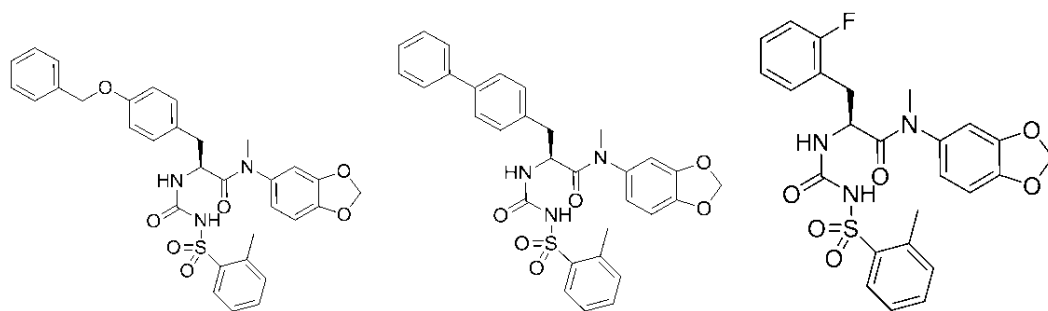
【 0 0 6 0 】

【化 3 - 5】

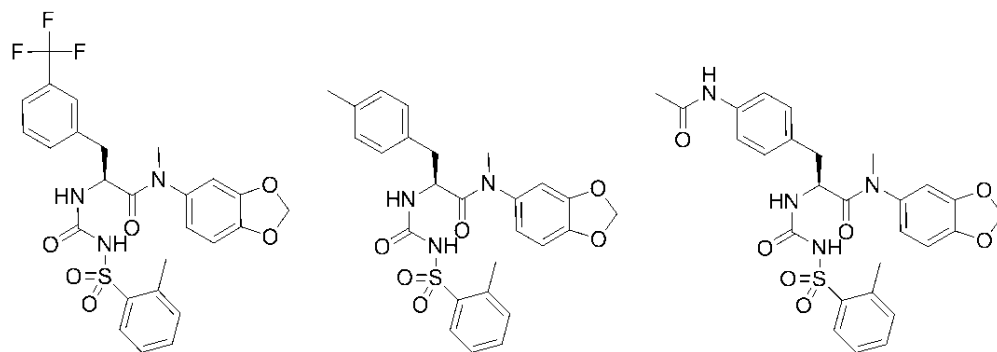


【 0 0 6 1 】

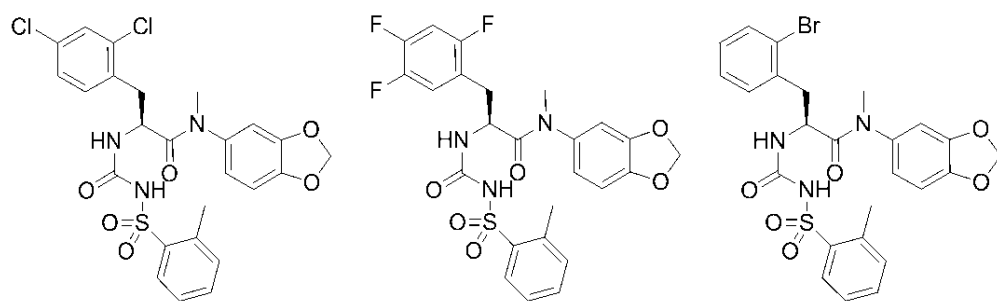
【化 3 - 6】



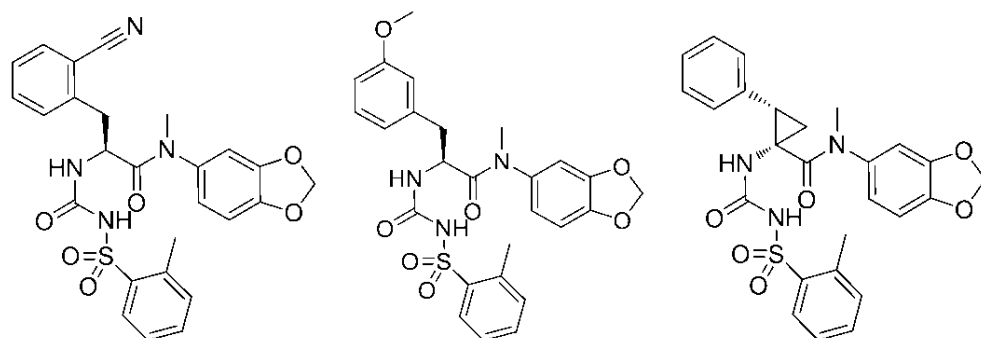
10



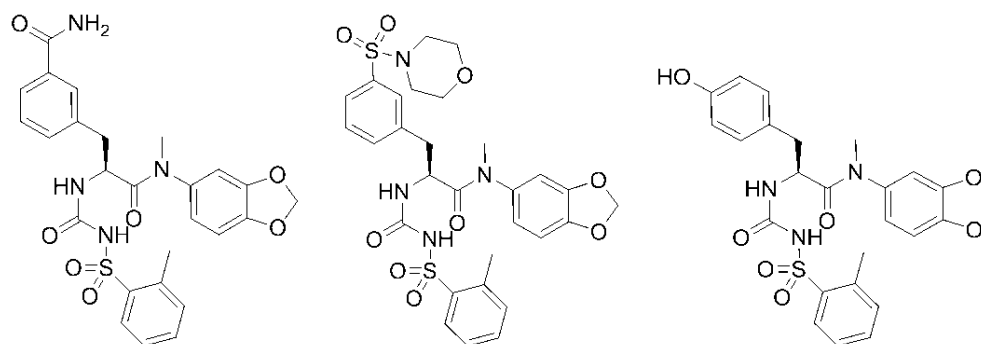
20



30

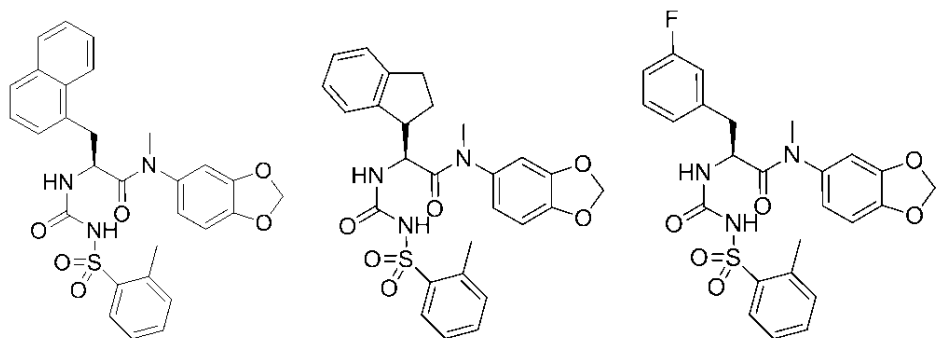


40

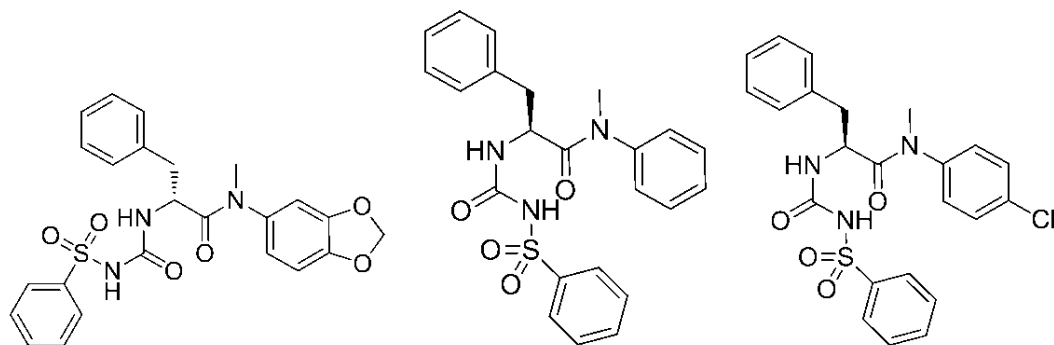


【 0 0 6 2 】

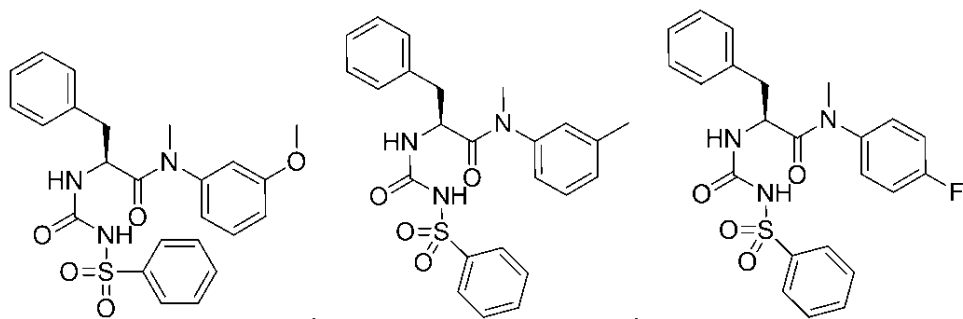
【化 3 - 7】



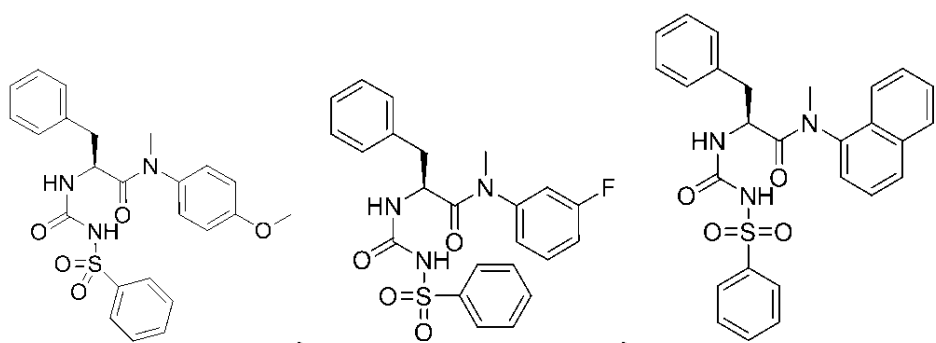
10



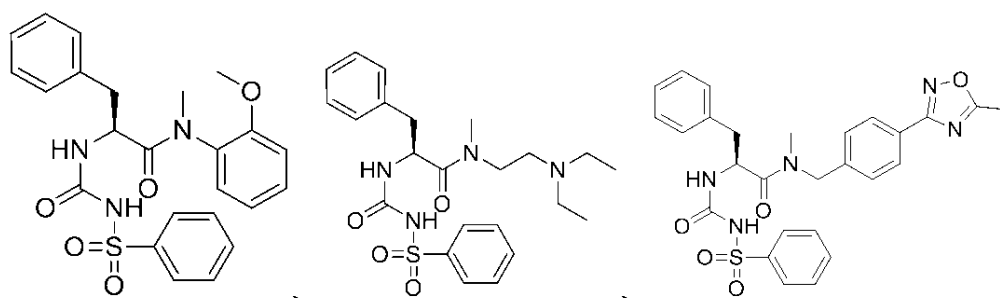
20



30

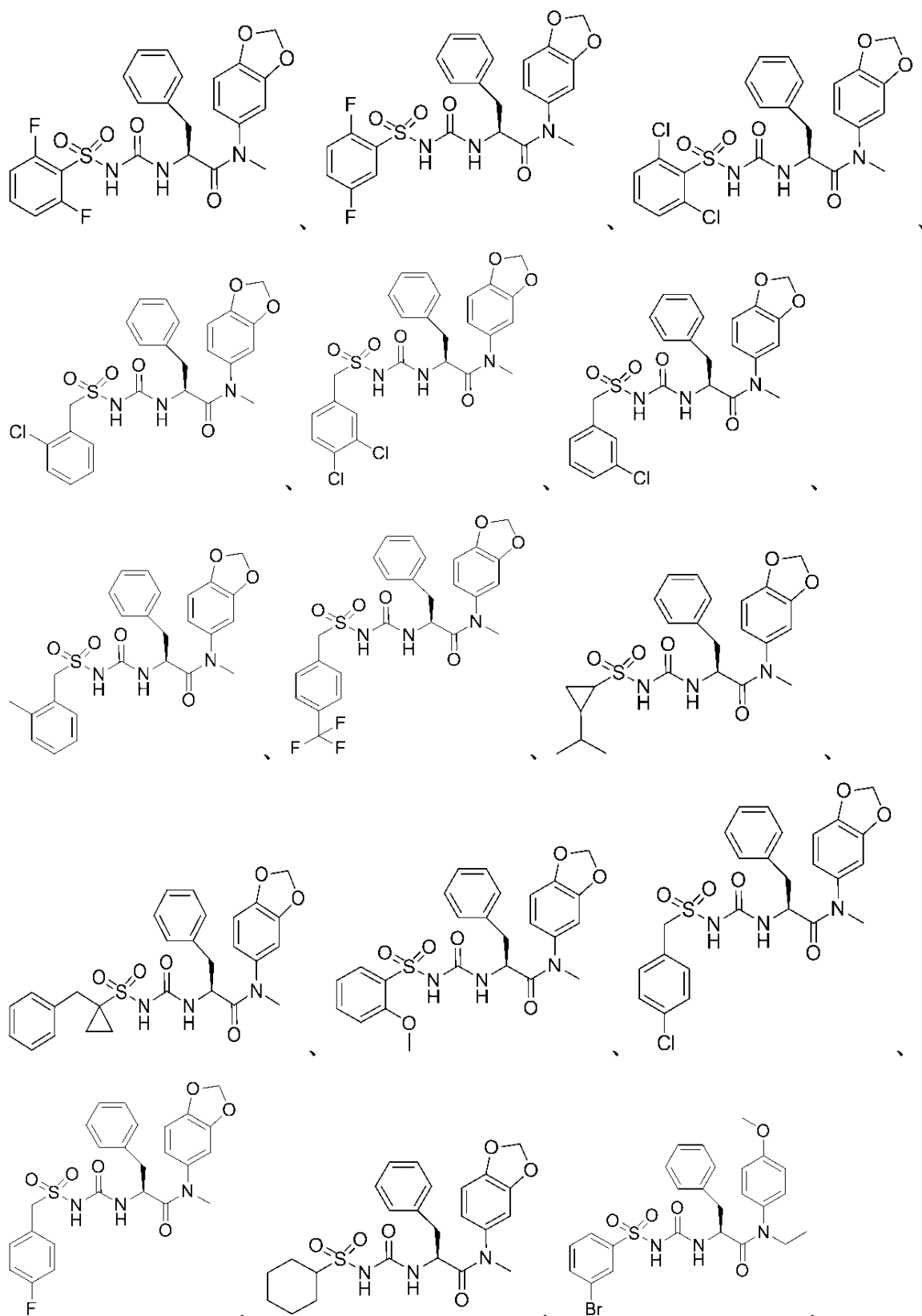


40



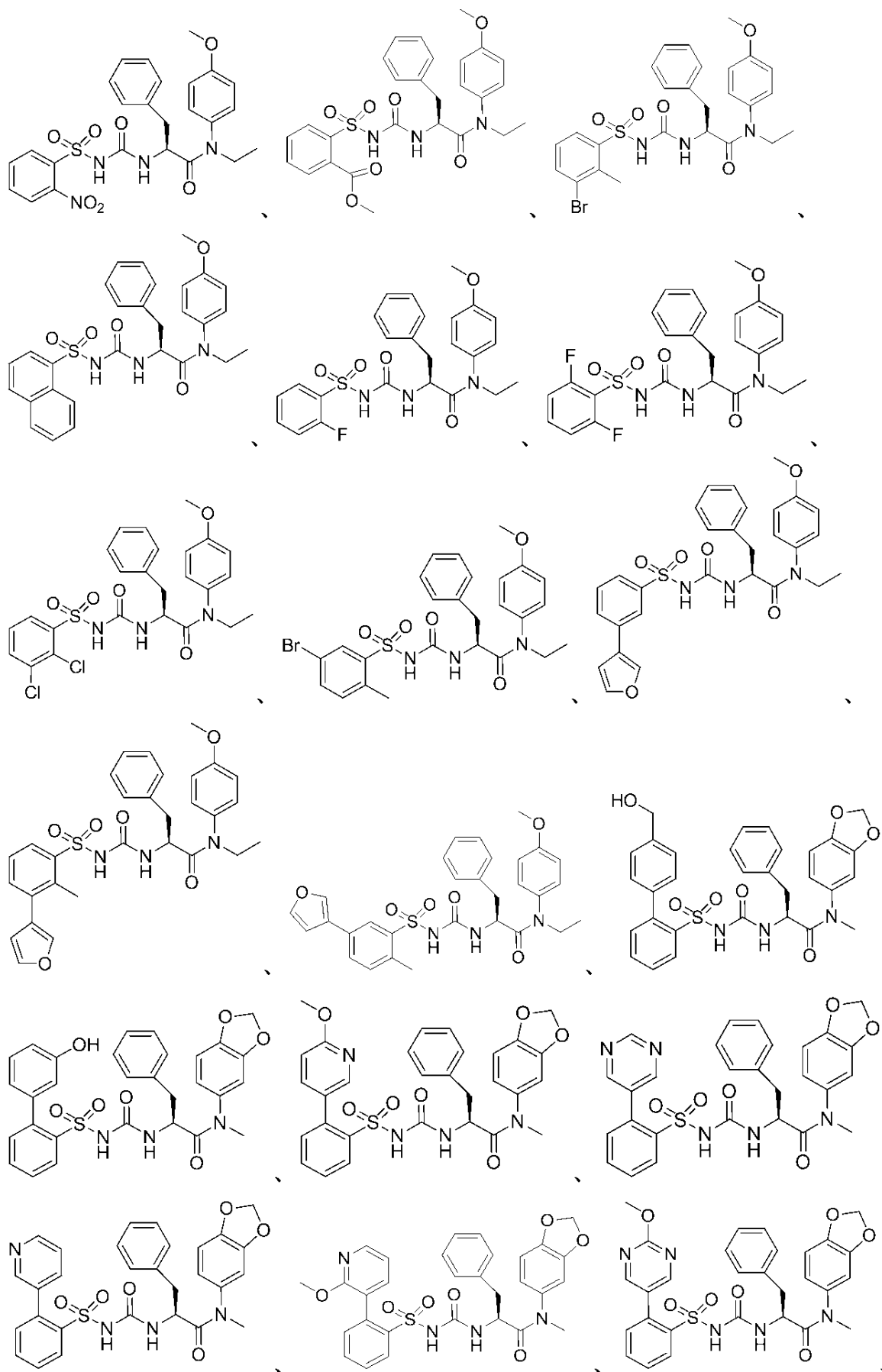
【 0 0 6 3 】

【化 3 - 8】



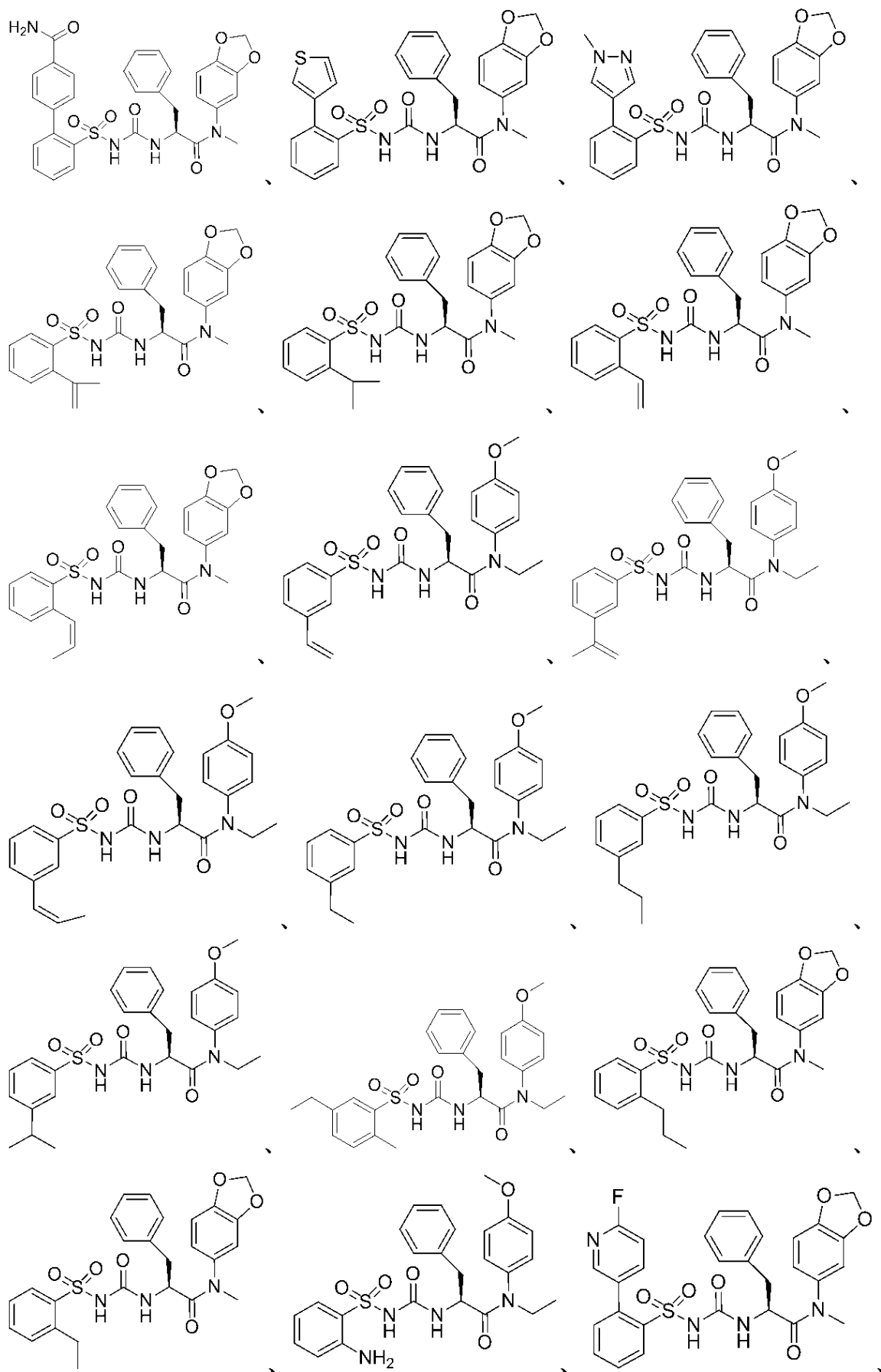
【 0 0 6 4 】

【化 3 - 9】



【 0 0 6 5 】

【化 3 - 1 0】



10

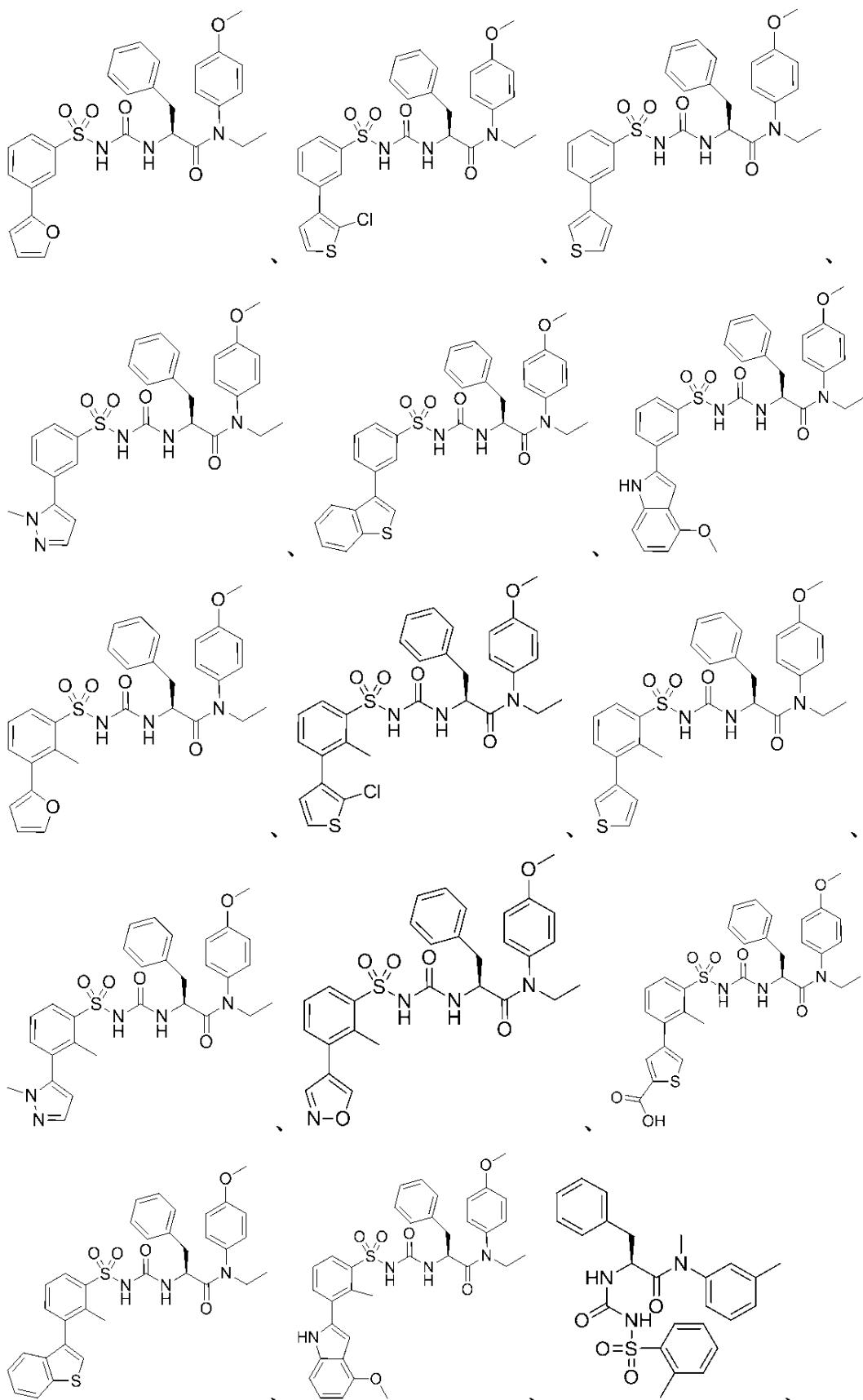
20

30

40

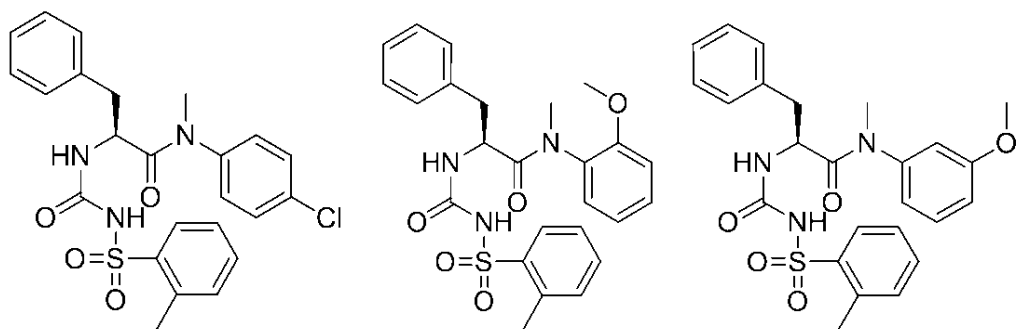
【 0 0 6 6】

【化 3 - 1 1】

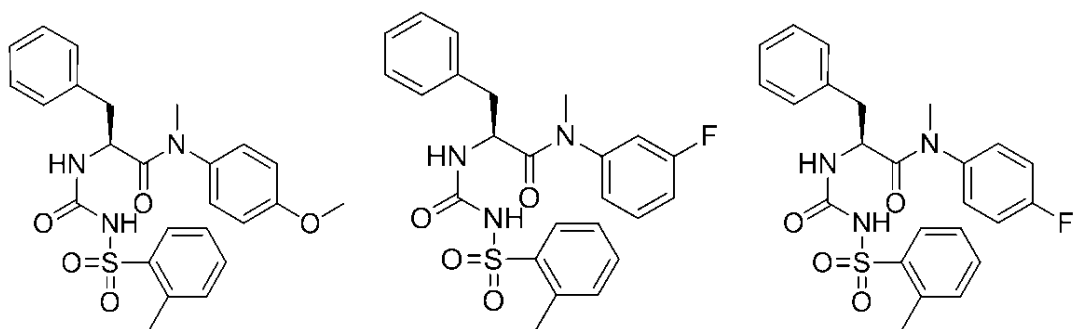


【 0 0 6 7 】

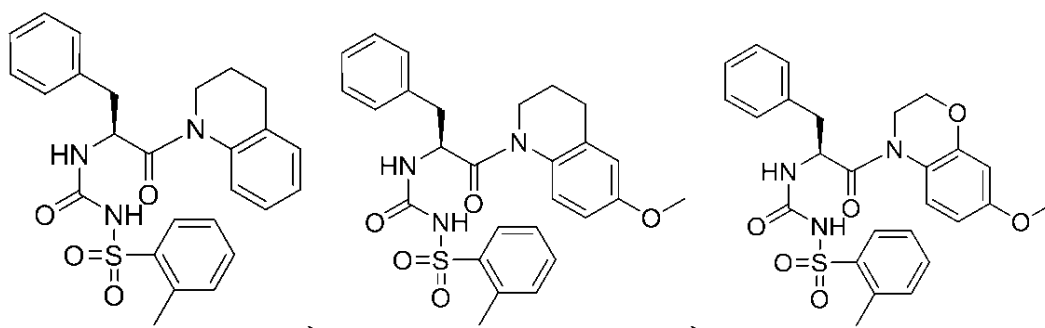
【化 3 - 1 2】



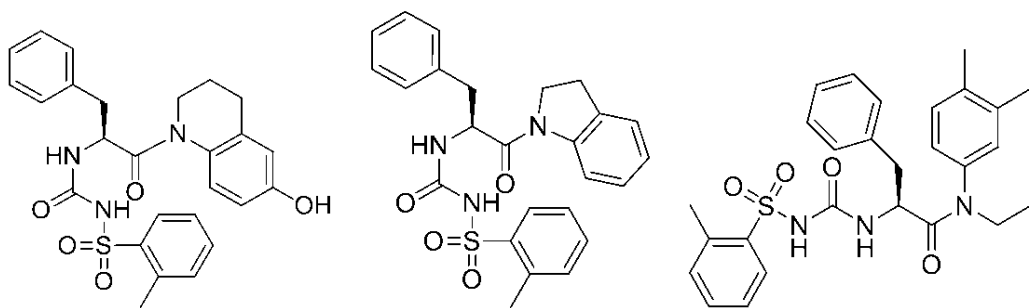
10



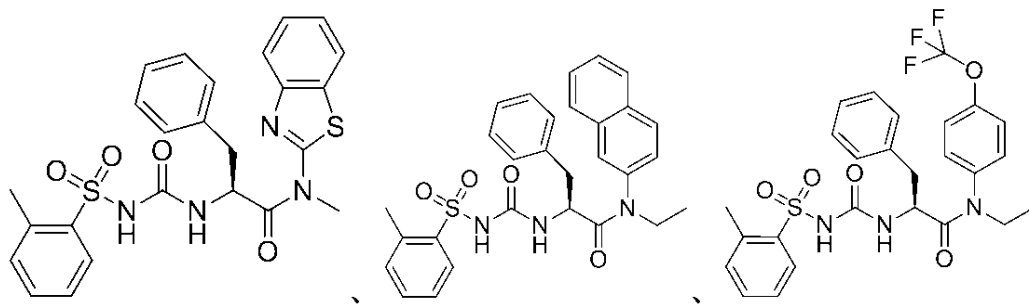
20



30

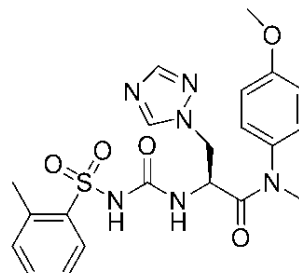
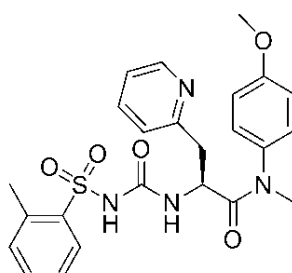
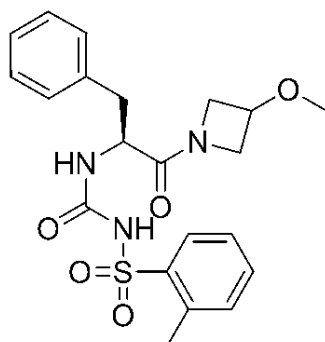
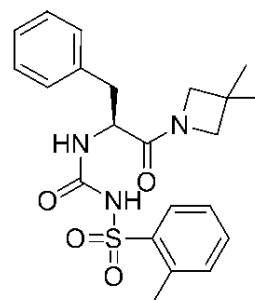
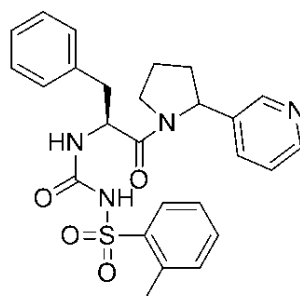
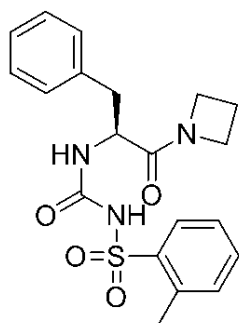
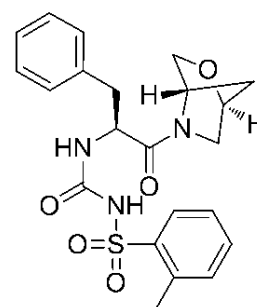
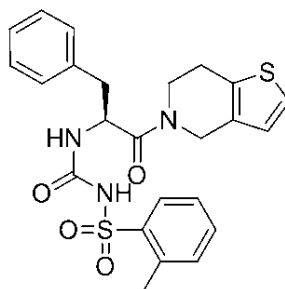
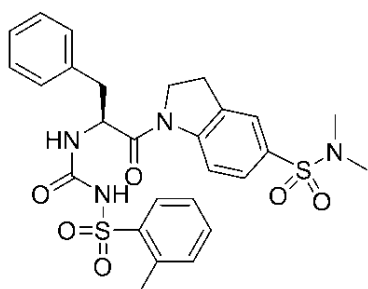
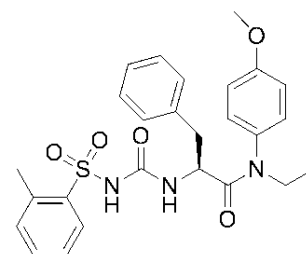
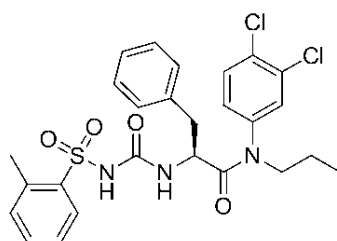
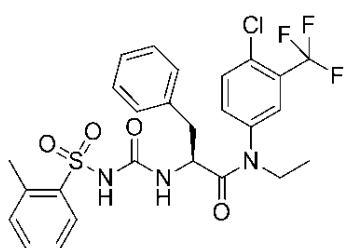
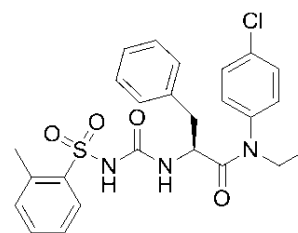
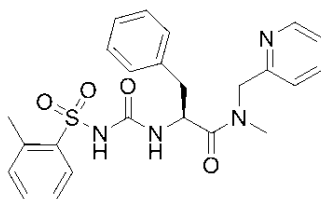
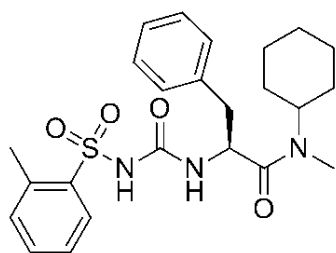


40



【 0 0 6 8】

【化 3 - 1 3】



【 0 0 6 9】

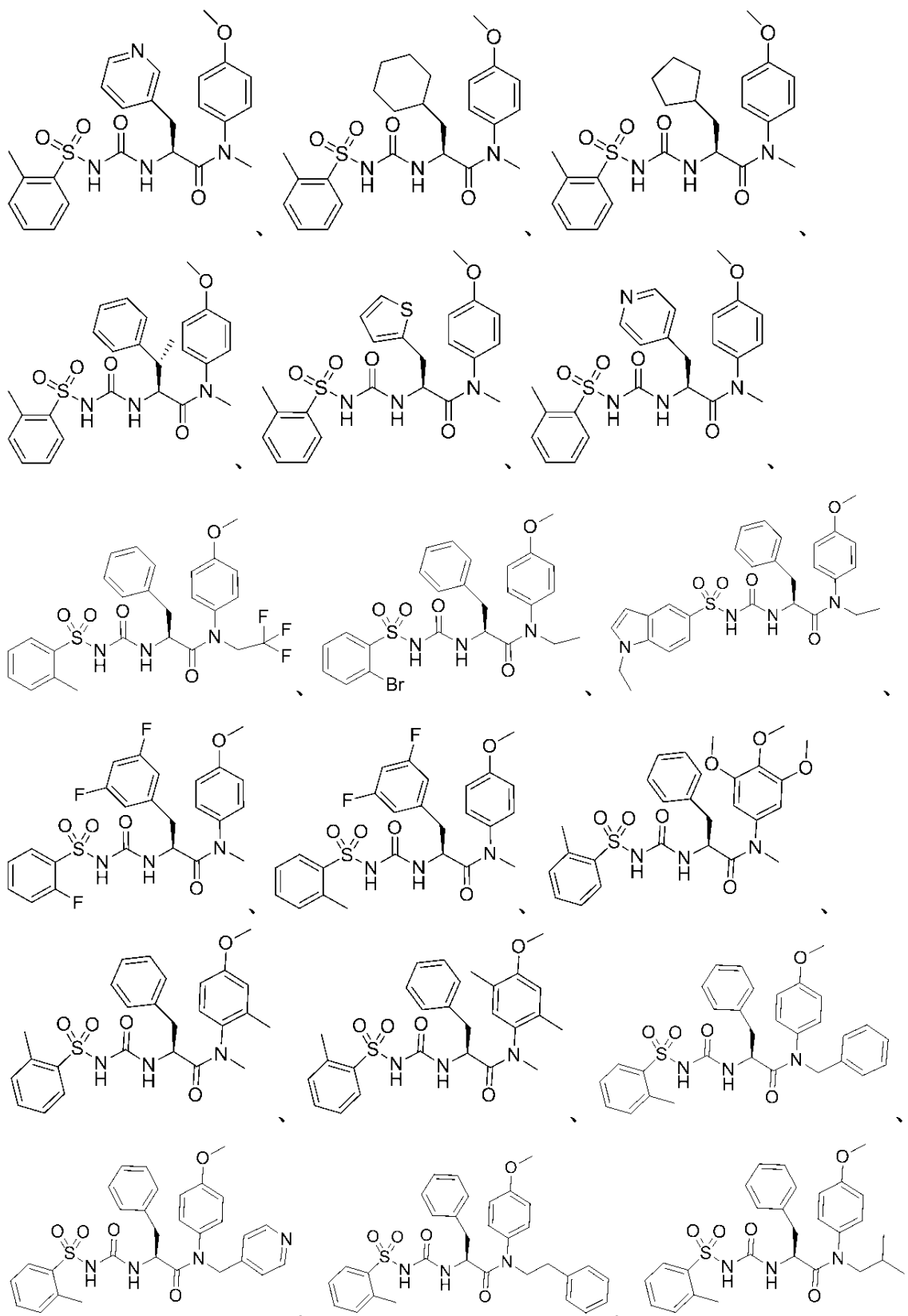
10

20

30

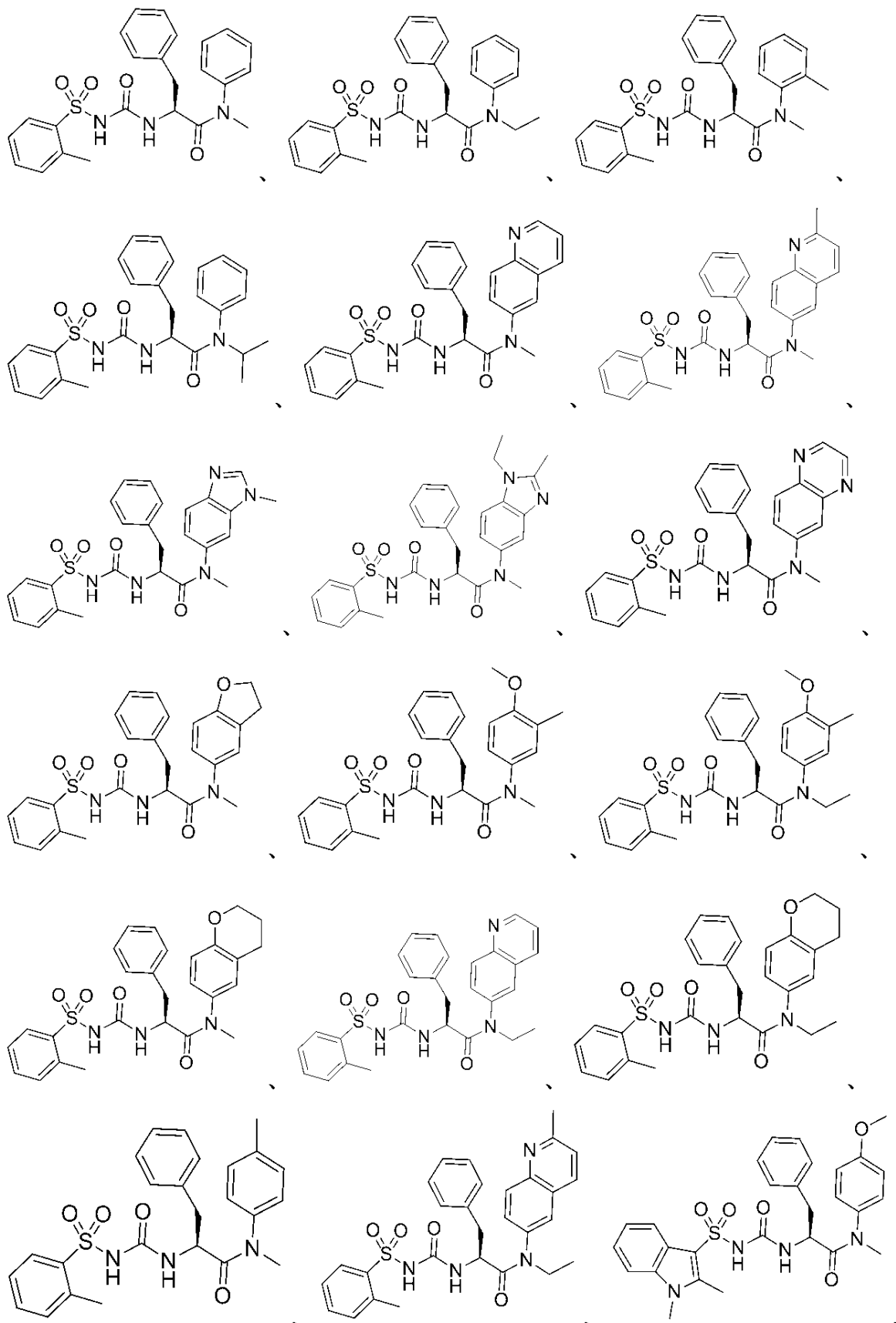
40

【化 3 - 1 4】



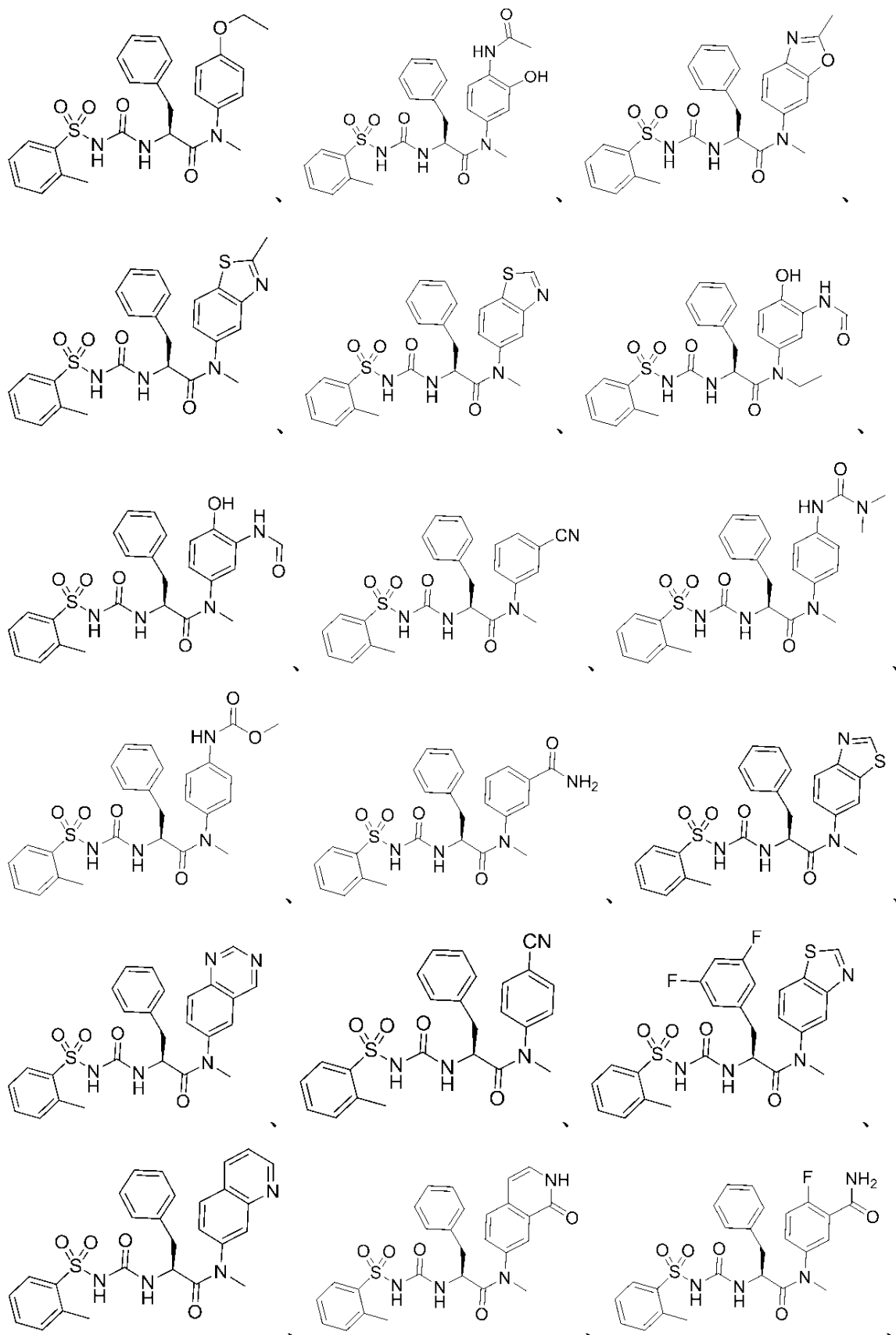
【 0 0 7 0】

【化 3 - 1 5】



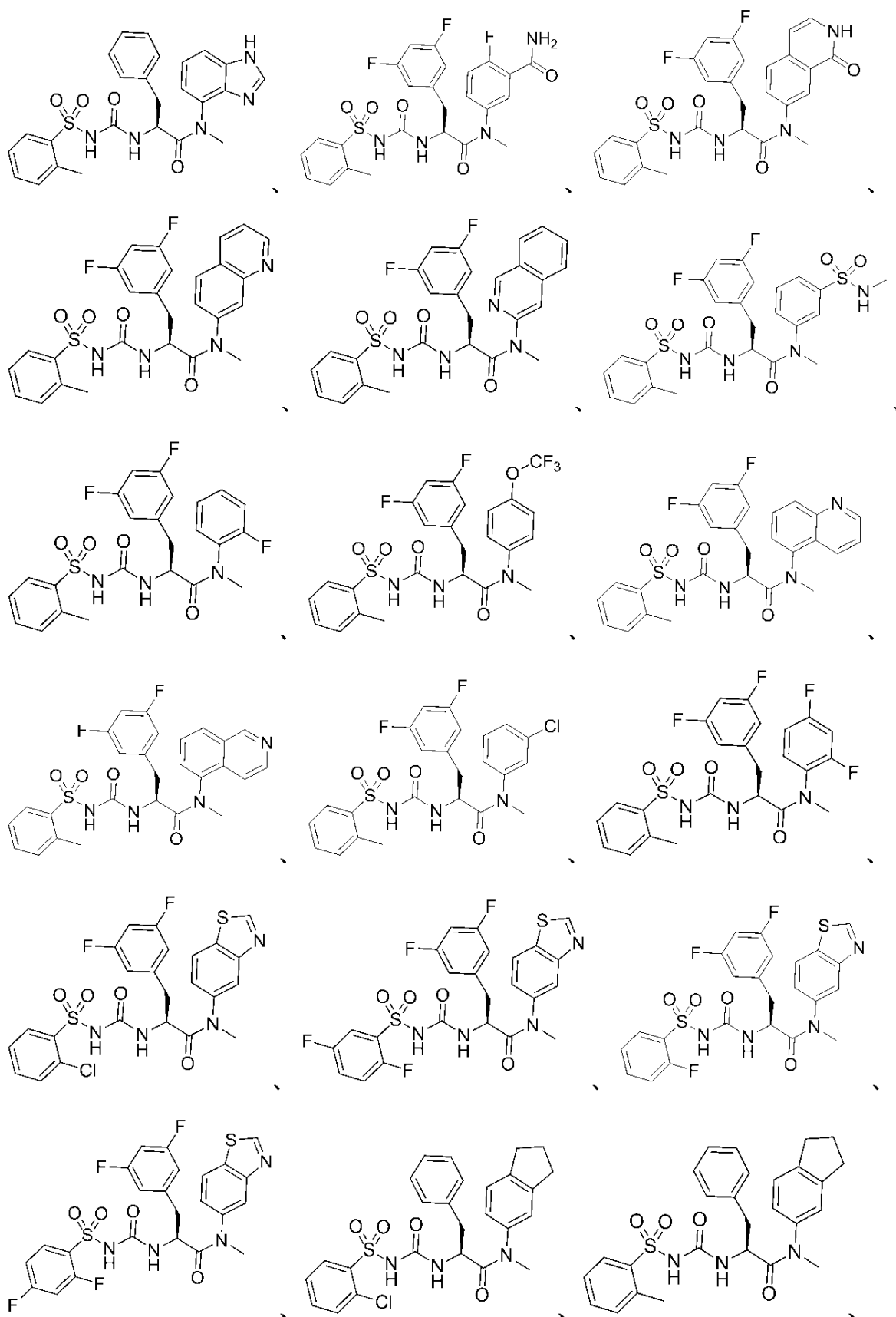
【 0 0 7 1】

【化 3 - 1 6】



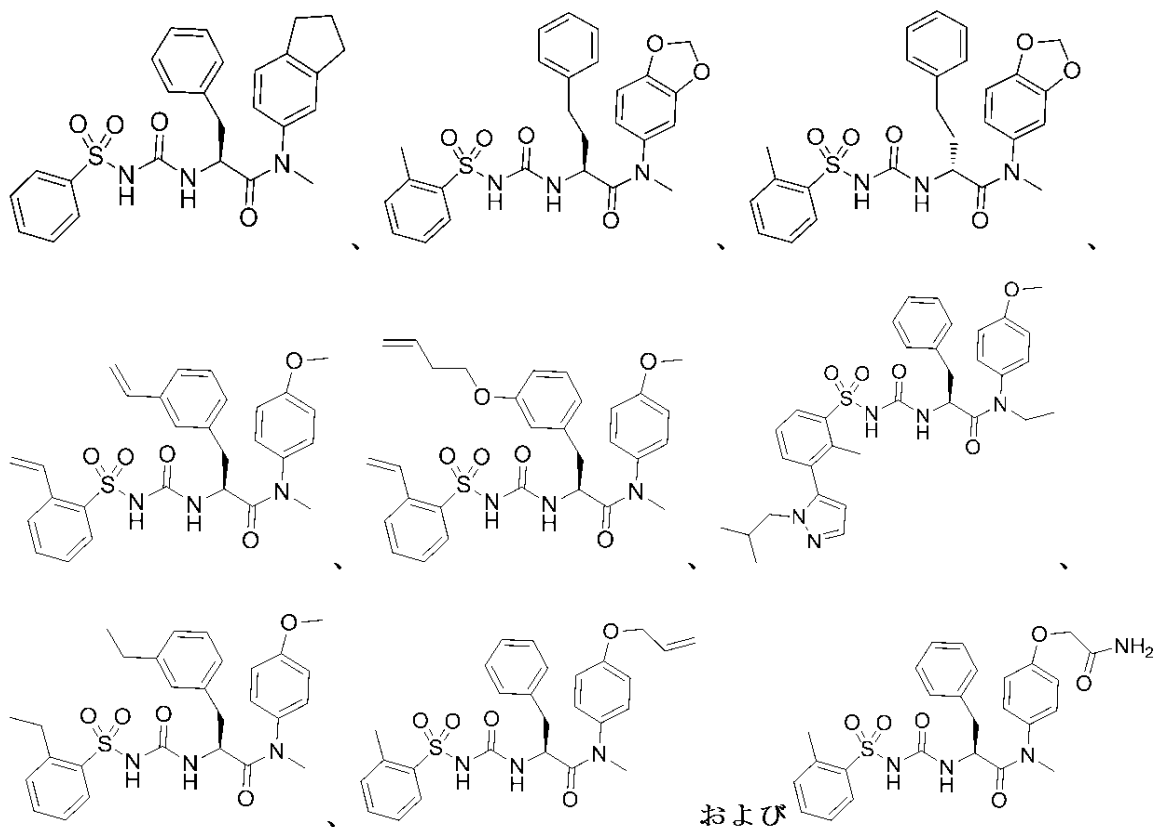
【 0 0 7 2 】

【化 3 - 17】



【0073】

【化3-18】

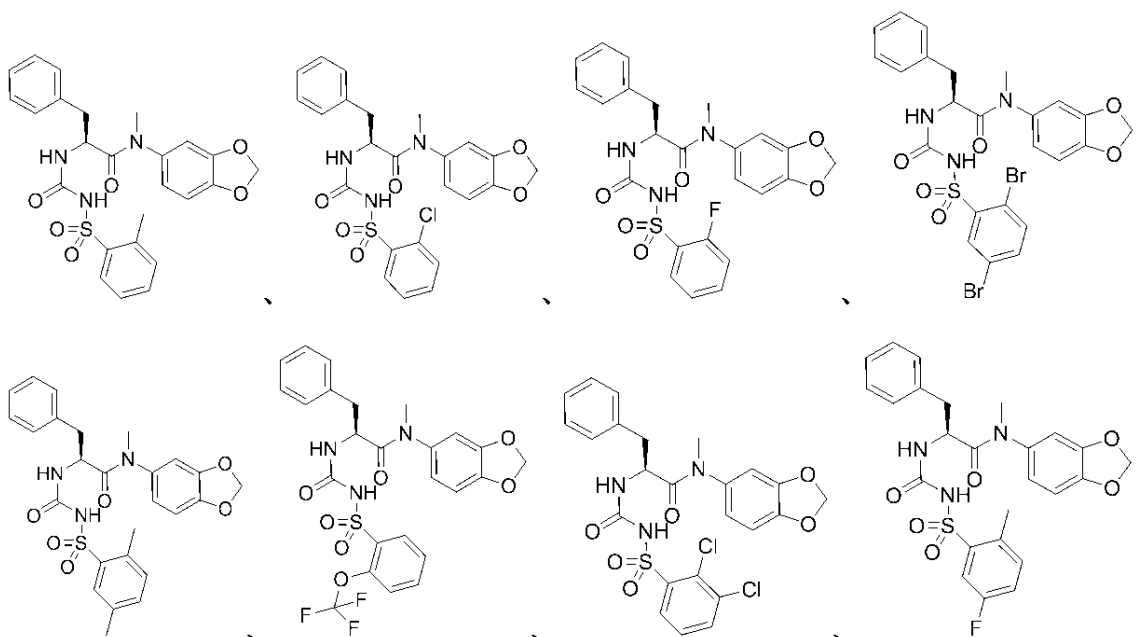


の群より選択される。

【0074】

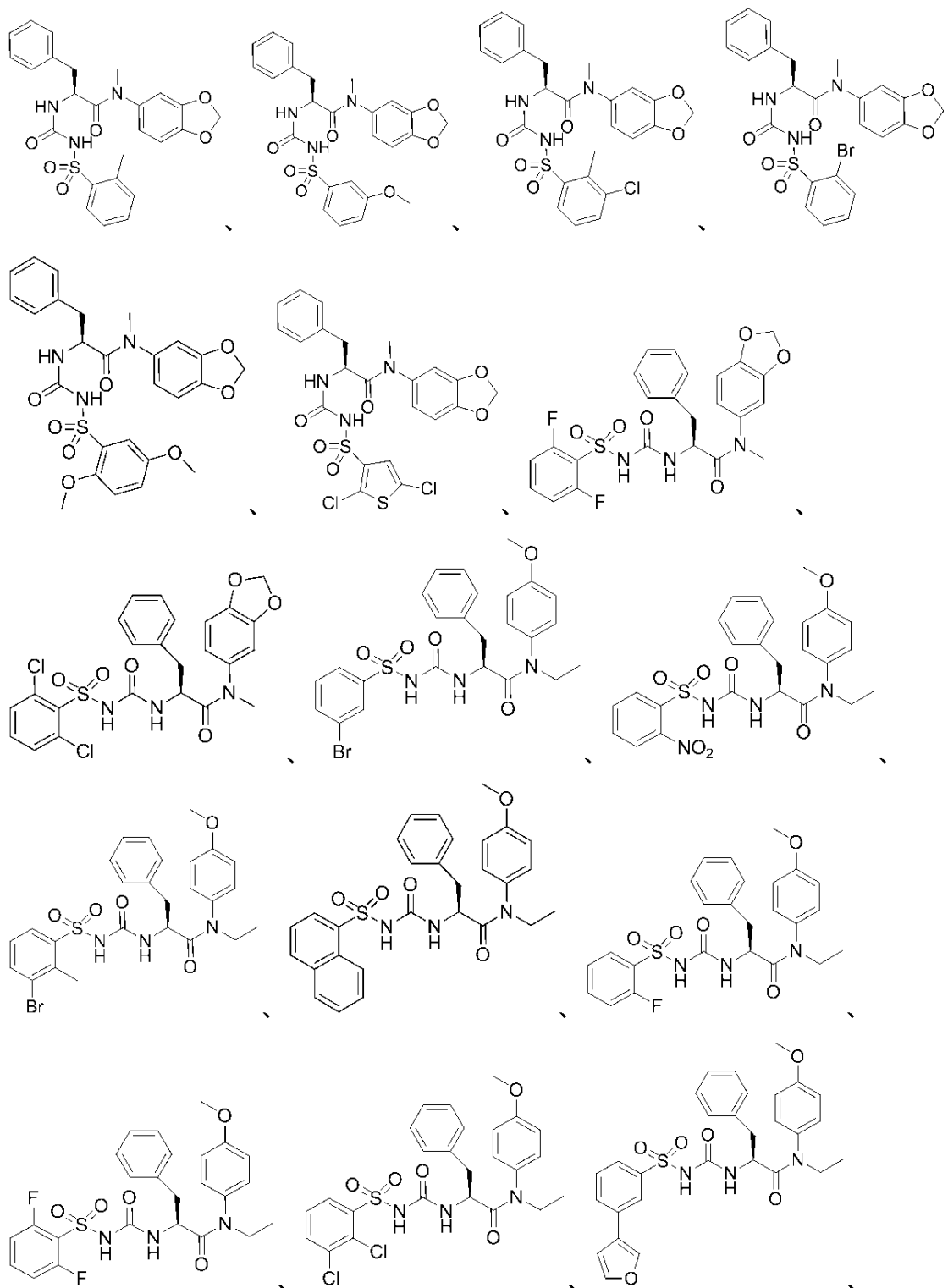
他の好ましい化合物は、その医薬的に許容される塩を含め、以下：

【化4-1】



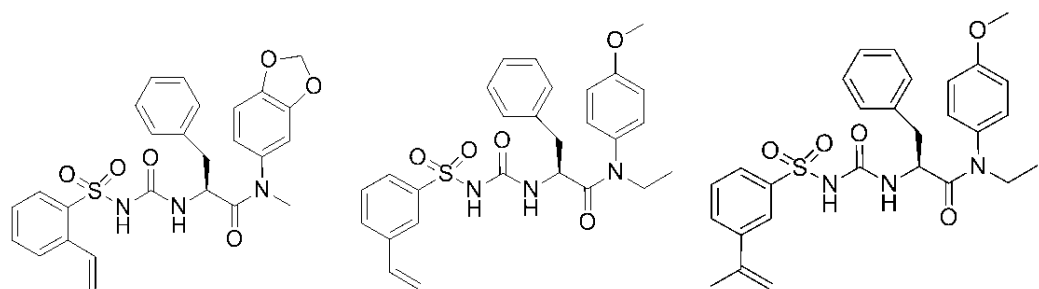
【0075】

【化 4 - 2】

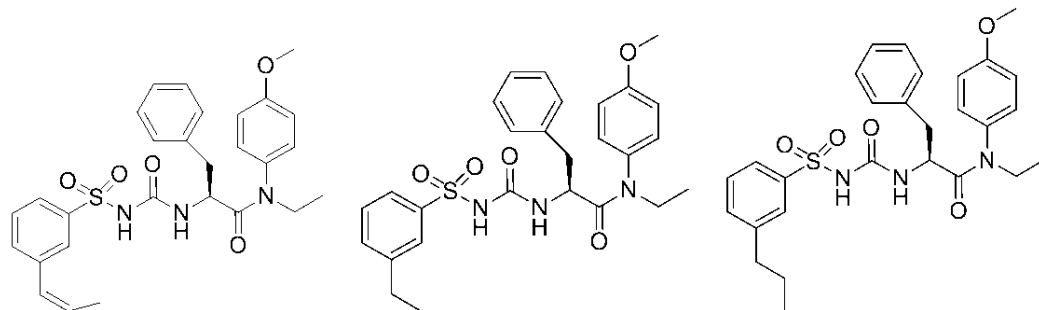


【 0 0 7 6 】

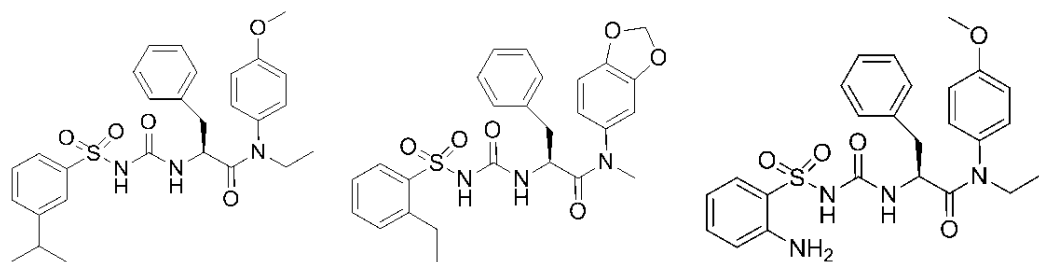
【化 4 - 3】



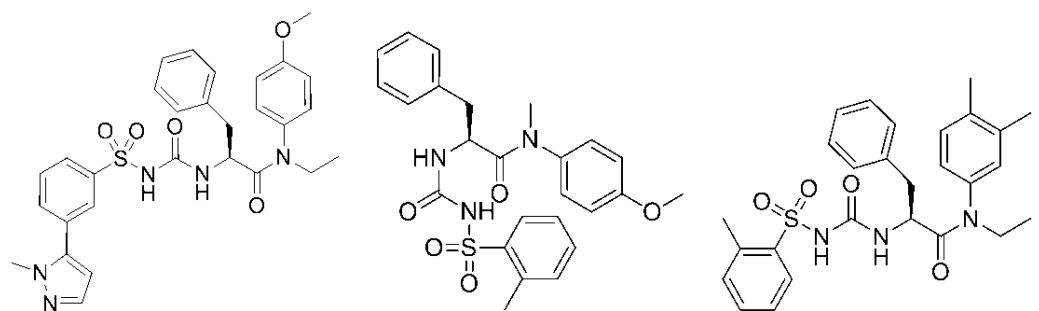
10



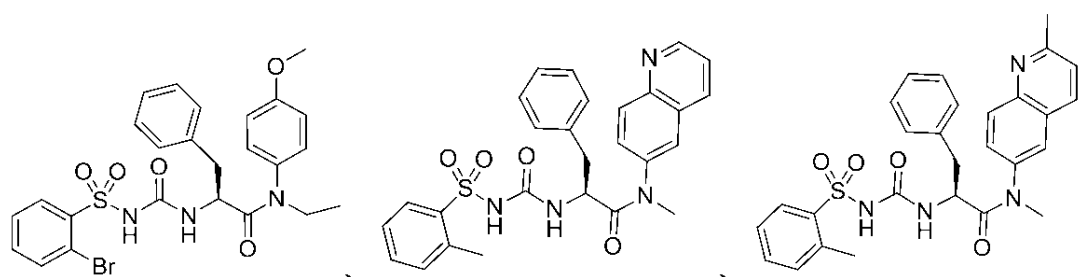
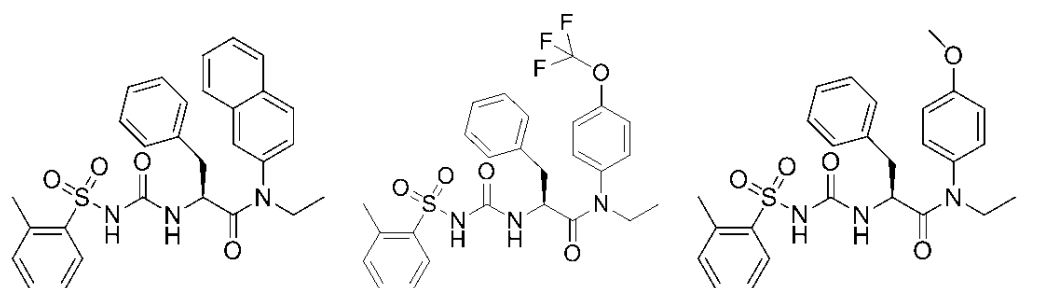
20



30



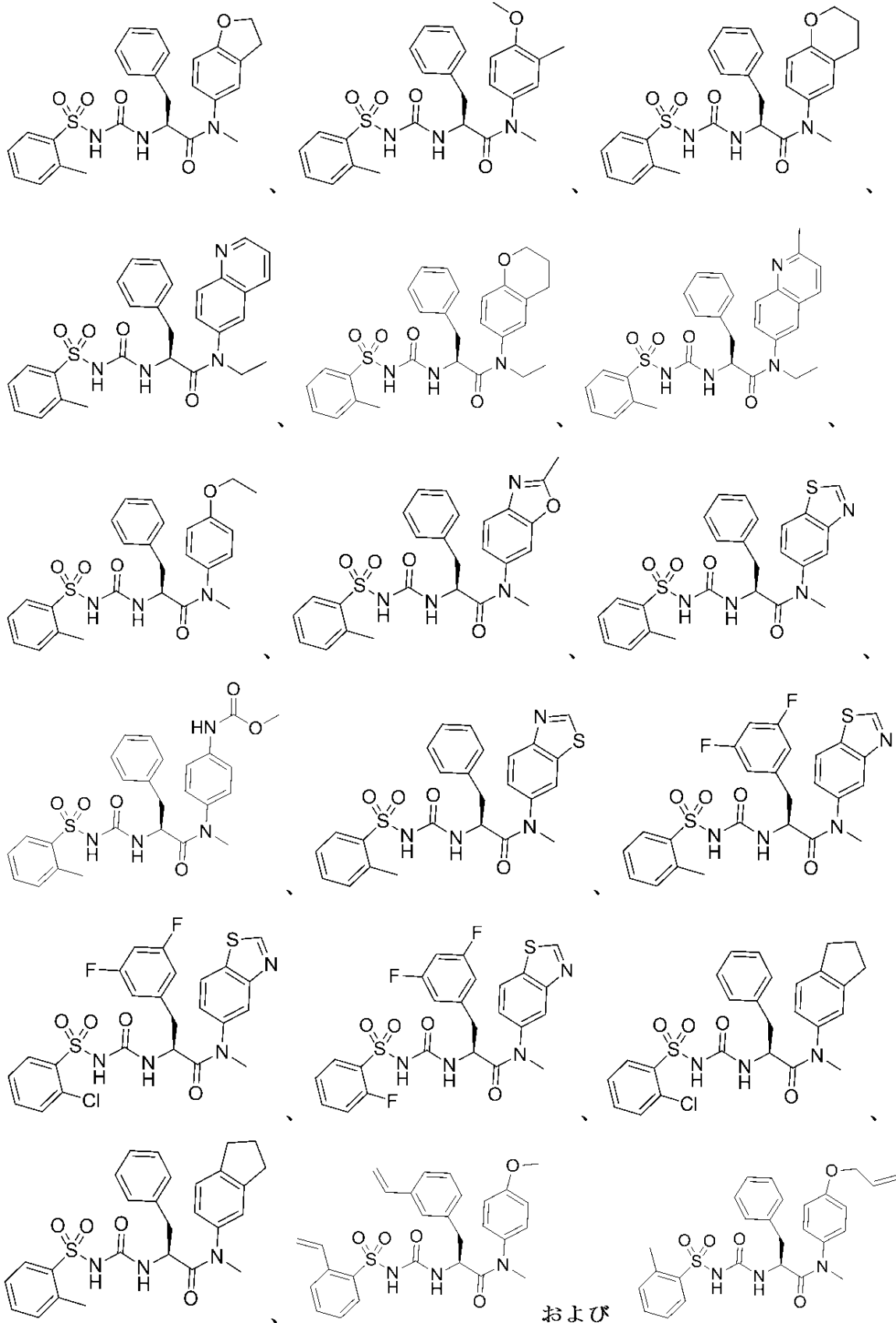
40



【 0 0 7 7 】

50

【化 4 - 4】



の群より選択される。

【 0 0 7 8 】

医薬組成物および使用方法

本明細書に記載および明記される化合物は一般に医薬組成物として提供される。これら

の組成物は、医薬的に効果的な量の式 I で示される化合物またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含み、1または複数の担体、賦形剤および/または希釈剤を含有してもよい。医薬的に効果的な量とは、患者にとって有意義な利益をもたらすのに必要とされる量である。医薬的に許容される担体は、許容される安全性を有する周知の担体である。組成物は、カプセル、錠剤、ロゼンジ、および散剤、ならびに液体懸濁液、シロップ、エリキシルおよび液剤を含む一般的なすべての固体および液体形態を包含する。組成物は利用可能な製剤技法を用いて製造され、利用可能な賦形剤（結合剤および湿潤剤など）およびベヒクル（水およびアルコールなど）が組成物の製造に一般に使用される。例えば、Remingtons Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) を参照のこと。

10

【0079】

固形組成物は通常は投与単位で処方され、用量当たり約 1 ~ 1000 mg の活性成分を提供する組成物が好ましい。投与量のいくつかの例が 1 mg、10 mg、100 mg、250 mg、500 mg、および 1000 mg である。一般に、他の抗レトロウイルス剤は臨床的に使用される部類の薬剤と同様の単位投与量の範囲にて存在するであろう。典型的には、この量は 0.25 - 1000 mg / 単位である。

【0080】

液体組成物は一般に単位投与量の範囲で存在する。一般に、液体組成物は 1 - 100 mg / mL の単位投与量の範囲で存在するであろう。投与量のいくつかの例が 1 mg / mL、10 mg / mL、25 mg / mL、50 mg / mL、および 100 mg / mL である。一般に、他の抗レトロウイルス剤は臨床的に使用される部類の薬剤と同様の単位投与量の範囲にて存在するであろう。典型的には、この量は 1 - 100 mg / mL である。

20

【0081】

本発明は慣用的なすべての投与モードを包含する；経口および非経口方法が好ましい。一般に、投与計画は臨床的に使用される他の抗レトロウイルス剤と同様であろう。典型的には、日用量は一日に体重 1 kg に付き 1 - 100 mg であろう。一般に、経口ではより多量の化合物を必要とし、非経口では少量となる。しかしながら、具体的な投与計画は適切な医学的判断に従って医師により決定されるであろう。

【0082】

本発明の化合物は HIV に拮抗する活性を有する。従って、本発明のもう一つ別の態様は、ヒト患者における HIV 感染を治療する方法であって、治療的に効果的な量の式 I の化合物（その医薬的に許容される塩を含む）を、医薬的に許容される担体、賦形剤および/または希釈剤と一緒に投与することを含む、方法である。

30

【0083】

本発明はまた、該化合物が併用療法にて投与される方法を包含する。すなわち、該化合物は、AIDS および HIV 感染の治療に有用である他の薬剤と、別々ではないが、組み合わせて使用され得る。該化合物はまた、この化合物と 1 または複数の他の薬剤が多剤混合薬（FDC）にて物理的に一緒に存在する併用療法にて使用され得る。これらの薬剤のいくつかは、HIV 結合阻害剤（attachment inhibitor）、CCR5 阻害剤、CXCR4 阻害剤、HIV 細胞融合阻害剤、HIV インテグラーゼ、HIV ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIV 非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤、出芽および成熟阻害剤（budding and maturation inhibitor）、免疫抑制剤、および抗感染剤を包含する。これらの組み合わせ方法において、式 I の化合物は、一日に体重 1 kg に付き 1 - 100 mg の日用量で他の薬剤と併せて投与されるのが一般的である。他の薬剤は、一般に、治療的に使用される量で投与されるであろう。しかしながら、具体的な投与計画は適切な医学的判断に従って医師により決定されるであろう。

40

【0084】

式 I の化合物と、少なくとも 1 つの抗 HIV 薬剤との投与をいう「併用投与」、「共投与」、「同時投与」およびその類似する用語は、AIDS および HIV 感染の分野における医師によって理解されるように、その成分が抗レトロウイルス併用療法または極めて活

50

性な抗レトロウイルス療法（H A A R T）の一部を構成することを意味する。

【 0 0 8 5 】

「治療的に効果的な量」なる語は、A I D S および H I V 感染の分野における医師によって理解されるように、患者に有意義な利益をもたらすのに必要とされる薬剤の量を意味する。一般に、治療の目的は、ウイルス負荷の抑制、免疫性機能の回復および維持、生活の質の改善、および H I V 関連の罹患率および死亡率の減少にある。

【 0 0 8 6 】

「患者」は、H I V ウイルスに感染し、A I D S および H I V 感染の分野における医師によって理解されるように療法に適する人々を意味する。

【 0 0 8 7 】

「治療」、「療法」、「投与計画」、「H I V 感染」、「A R C」、「A I D S」およびそれらの関連する用語は、A I D S および H I V 感染の分野における医師によって理解されるように使用される。

【 0 0 8 8 】

かくして、上記に開示されるように、式 I の化合物と、A I D S の治療にて有用である 1 または複数の薬剤との組み合わせが本明細書にて検討される。例えば、本発明の化合物は、次の非限定的な表に列挙される抗ウイルス剤、免疫調節剤、抗感染剤などの、効果的な量の A I D S 抗ウイルス剤、免疫調整剤、抗感染剤またはワクチンと組み合わせて、暴露前および / または暴露後のいずれかの時期に効果的に投与されてもよい。

【 0 0 8 9 】

10

20

【表 1 - 1】

抗ウイルス剤

薬物の名称	製造業者	症状	
Rilpivirine	Tibotec	HIV 感染, AIDS, ARC (非スクレオシド逆転写酵素 阻害剤)	10
COMPLERA®	Gilead	HIV 感染, AIDS, ARC ; エムトリシタビン、リルピビ リンおよびテノホビルジソプ ロキシル・フマル酸塩との 併用	20
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染, AIDS, ARC (非スクレオシド逆転写酵素 (RT) 阻害剤)	30
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 阻害剤)	40
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC	

【表 1 - 2】

Acyclovir	Burroughs Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC	
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC	
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC	10
Adefovir dipivoxil	Gilead Sciences	HIV 感染	
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL, HIV 陽性, AIDS	
Alpha Interferon	Glaxo Wellcome	カポジ肉腫, HIV レトロビルとの併用	20
Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC	30
不安定な α 異常 インターフェロンの pH を中和する抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC	
AR177	Aronex Pharm	HIV 感染, AIDS, ARC	40
Beta-フルオロ-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-関連性疾患	

【 0 0 9 1 】

【表 1 - 3】

BMS-234475	Bristol-Myers Squibb/	HIV 感染, AIDS, ARC	
(CGP-61755)	Novartis	(プロテアーゼ阻害剤)	
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染	10
Cidofovir	Gilead Science	CMV 網膜炎, ヘルペス, パピローマウイルス	
硫酸 Curdlan	AJI Pharma USA	HIV 感染	
サイトメガロウイルス 免疫グロビン	MedImmune	CMV 網膜炎	20
Cytovene	Syntex	視力を脅かす	
Ganciclovir		CMV 末梢 CMV 網膜炎	30
Darunavir	Tibotec- J & J	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 阻害剤)	40

【 0 0 9 2 】

【表 1 - 4】

硫酸 Dextran	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV 陽性 無症候性	
ddC ジデオキシシチジン	Hoffman-La Roche	HIV 感染, AIDS, ARC	10
ddI ジデオキシイノシン	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC; AZT/d4T との併用	
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	20
Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA®) (-)6-クロロ-4-(S)-シク ロプロピルエチニル- 4(S)-トリフルオロ-メ チル-1,4-ジヒドロ-2H -3,1-ベンゾキサジン- 2-オン, STOCRINE	Bristol Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC (非スクレオシド RT 阻害剤)	30
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染	40

【表 1 - 5】

Etravirine	Tibotec/ J & J	HIV 感染, AIDS, ARC (非スクレオシド逆転写酵素 阻害剤)	
Famciclovir	Smith Kline	帯状疱疹, 単純疱疹	10
GS 840	Gilead	HIV 感染, AIDS, ARC (逆転写酵素阻害剤)	
HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染, AIDS, ARC (非スクレオシド逆転写酵素 阻害剤)	20
Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV 感染, AIDS, ARC	
組換えヒトインター フェロンベータ	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC	30
インターフェロン フェロンアルファ-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS	
Indinavir	Merck	HIV 感染, AIDS, ARC, 無症候性 HIV 陽性, また AZT/ddI/ddC との併用	40
ISIS 2922 【 0 0 9 4 】	ISIS Pharmaceuticals	CMV 網膜炎	

【表 1 - 6】

KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-関連疾患	
Lamivudine, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (逆転写酵素阻害剤) ; また AZT との併用	10
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染	
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	20
Nevirapine	Boeheringer Ingleheim	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 阻害剤)	
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 阻害剤	30
Peptide T 8 個のペプチド配列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS	
ホスホノギ酸 三ナトリウム	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 網膜炎, HIV 感染, 他の CMV 感染	40
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	

【表 1 - 7】

Probucol	Vyrex	HIV 感染, AIDS	
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染, AIDS, ARC	
Ritonavir	Abbott	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	10
Saquinavir	Hoffmann- LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
Stavudine; d4T ジデヒドロデオキシチミジンチミジン	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC	20
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	HIV 感染, AIDS, ARC (プロテアーゼ阻害剤)	
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Genital HSV & CMV 感染	30
Virazole Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	無症候性 HIV 陽性, LAS, ARC	
VX-478	Vertex	HIV 感染, AIDS, ARC	40
Zalcitabine	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC AZT との併用	

【表 1 - 8】

Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC, カポジ肉腫, 他の治療薬との 併用	
フマル酸テノホビル ジソプロポキシル (VIREAD®)	Gilead	HIV 感染, AIDS (逆転写酵素阻害剤)	10
EMTRIVA® (Emtricitabine) (FTC)	Gilead	HIV 感染, AIDS (逆転写酵素阻害剤)	20
COMBIVIR®	GSK	HIV 感染, AIDS (逆転写酵素阻害剤)	
コハク酸Abacavir (または ZIAGEN®)	GSK	HIV 感染, AIDS (逆転写酵素阻害剤)	30
REYATAZ® (または atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS (プロテアーゼ阻害剤)	
FUZEON® (Enfuvirtide または T-20)	Roche / Trimeris	HIV 感染, AIDS ウイルス融合阻害剤	
LEXIVA® (または Fosamprenavir calcium)	GSK/Vertex	HIV 感染, AIDS ウイルスプロテアーゼ阻害剤	40

【表 1 - 9】

SELZENTRY™	Pfizer	HIV感染, AIDS	
Maraviroc; (UK 427857)		(CCR5アンタゴニスト, 開発中)	
TRIZIVIR®	GSK	HIV感染, AIDS	10
		(3種薬物混合)	
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	HIV感染, AIDS	
		(CCR5アンタゴニスト, 開発中)	
TAK-652	Takeda	HIV感染, AIDS	20
		(CCR5アンタゴニスト, 開発中)	
GSK 873140	GSK/ONO	HIV感染, AIDS	
(ONO-4128)		(CCR5アンタゴニスト, 開発中)	30
インテグラーゼ	Merck	HIV感染, AIDS	
阻害剤, MK-0518			
Raltegravir			
TRUVADA®	Gilead	フマル酸テノホビルジソプロ	40
		ボキシル (VIREAD®) と	
		EMTRIVA® (Emtricitabine) と	
		の併用	

【表 1 - 1 0】

インテグラーゼ 阻害剤, GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	HIV 感染, AIDS 開発中	
3 種の薬物の混合物 ATRIPLA [®]	Gilead/ Bristol-Myers Squibb	フマル酸 Tenofovir disoproxil (VIREAD [®]) と、EMTRIVA [®] (Emtricitabine) と、SUSTIVA [®] (Efavirenz) との併用	10
FESTINAVIR [®]	Oncolys BioPharma	HIV 感染, AIDS 開発中	20
CMX-157 ヌクレオチドデノホビル の液体コンジュゲート	Chimerix	HIV 感染, AIDS	
GSK1349572 インテグラーゼ阻害剤	GSK	HIV 感染, AIDS	30
【 0 0 9 9 】			

【表 2 - 1】

免疫調節剤

薬物の名称	製造業者	症状	
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS	
Bropiramine	Pharmacia Upjohn	進行した AIDS	10
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC	
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS, カポジ肉腫	20
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	HIV と CD4+細胞との融合 の遮断	
ガンマー インターフェロン	Genentech	ARC TNF（腫瘍壊死因子）との 併用	30
顆粒球マクロファージ コロニー刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS	
顆粒球マクロファージ コロニー刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS	40

【 0 1 0 0 】

【表 2 - 2】

顆粒球マクロファージ	Schering-Plough	AIDS,	
コロニー刺激因子		AZT との併用	
HIV コア粒子	Rorer	血清陽性 HIV	
免疫刺激剤			10
IL-2	Cetus	AIDS	
インターロイキン-2		AZT との併用	
IL-2	Hoffman-LaRoche	AIDS, ARC, HIV	
インターロイキン-2	Immunex	AZT との併用	20
IL-2	Chiron	AIDS	
インターロイキン-2 (aldeslukin)		CD4 細胞数の増加	
静脈内免疫グロブリン	Cutter Biological	小児 AIDS	
Immune Globulin	(Berkeley, CA)	AZT との併用	30
Intravenous (human)			
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC, PGL	
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, カポジ肉腫, ARC, PGL	40

【 0 1 0 1 】

【表 2 - 3】

ジエチルジチオカルバ ミン酸イムチオール	Merieux Institute	AIDS, ARC	
アルファ-2 インターフェロン	Schering Plough	カポジ肉腫（AZT との併用）, AIDS	10
メチオニン- エンケファリン	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC	
MTP-PE ムラミル-トリペプチド	Ciba-Geigy Corp.	カポジ肉腫	20
顆粒球コロニー刺激 因子	Amgen	AIDS AZT との併用	
Remune	Immune Response Corp.	免疫療法	30
rCD4 組換え可溶性ヒト CD4	Genentech	AIDS, ARC	
rCD4-IgG ハイブリッド		AIDS, ARC	40
組換え可溶性ヒト CD4	Biogen	AIDS, ARC	

【 0 1 0 2 】

【表 2 - 4】

インターフェロン アルファ 2a	Hoffman-La Roche	カポジ肉腫, AIDS, ARC AZT との併用	
SK&F106528 可溶性 T4	Smith Kline	HIV 感染	10
Thymopentin	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV 感染	
腫瘍壊死因子 ; TNF	Genentech	ARC ガンマインターフェロン との併用	20

【 0 1 0 3 】

【表 3 - 1】

抗感染剤

薬物の名称	製造業者	症状	
クリンダマイシン ＋プリマキン	Pharmacia Upjohn	PCP	10
Fluconazole	Pfizer	クリプトコッカス髄膜炎, カンジダ症	
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	口腔カンジダ症の防止	20
Ornidyl Eflornithine	Merrell Dow	PCP	
Pentamidine Isethionate (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 治療	30
Trimethoprim		抗菌性	
Trimethoprim/sulfa		抗菌性	
Piritrexim	Burroughs Wellcome	PCP 治療	40
吸入用イセチオン酸 ペンタミジン	Fisons Corporation	PCP 予防	

【表 3 - 2】

Spiramycin	Rhone-Poulenc	クリプトスポリジウム下痢	
Intraconazole- R51211	Janssen-Pharm.	ヒストプラズマ症； クリプトコッカス髄膜炎	
Trimetrexate	Warner-Lambert	PCP	10
Daunorubicin	NeXstar, Sequus	カポジ肉腫	
組換えヒト エリスロポエチン	Ortho Pharm. Corp.	AZT 療法に伴う重度貧血症	20
組換えヒト成長 ホルモン	Serono	AIDS 関連の消耗、カヘキシー	
酢酸メゲストロール	Bristol-Myers Squibb	AIDS に付随する食欲不振の 治療	30
テストステロン	Alza, Smith Kline	AIDS 関連の消耗	
総合的経腸栄養	Norwich Eaton Pharmaceuticals	下痢および AIDS と関連付け られる吸収障害	

【0105】

合成方法

本発明の化合物は、当該分野にて利用可能な種々の方法（以下のスキームに記載の方法および下記の具体的な実施態様のセクションに記載の方法を含む）により製造され得る。その合成のスキームにて示される構造物の番号付けおよび可変基の番号付けは、特許請求の範囲および明細書の残りの部分における構造物および可変基の番号付けと異なり、混同すべきではない。スキームの可変基は本発明の化合物をどのように製造するかを説明するに過ぎないものとする。

【0106】

スキームにて使用される略語は、一般に、当該分野にて使用される慣習に従う。明細書および実施例にて使用される化学的な略語は、次のように：「DMF」がN,N-ジメチ

40

50

ルホルムアミドに；「MeOH」がメタノールに；「Ar」がアリアルに；「TFA」がトリフルオロ酢酸に；「BOC」がt-ブトキシカルボナートに；「DMSO」がジメチルスルホキシドに；「h」が時間に；「rt」が室温に、または保持時間に（文脈でいずれかを判断する）；「min」が分に；「EtOAc」が酢酸エチルに；「THF」がテトラヒドロフランに；「Et₂O」がジエチルエーテルに；「DMAP」が4-ジメチルアミノピリジンに；「DCE」が1,2-ジクロロエタンに；「ACN」がアセトニトリルに；「DME」が1,2-ジメトキシエタンに；「HATU」が（1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシド・ヘキサフルオロホスファート）に；「DIEA」がジイソプロピルエチルアミンについて定義する。

10

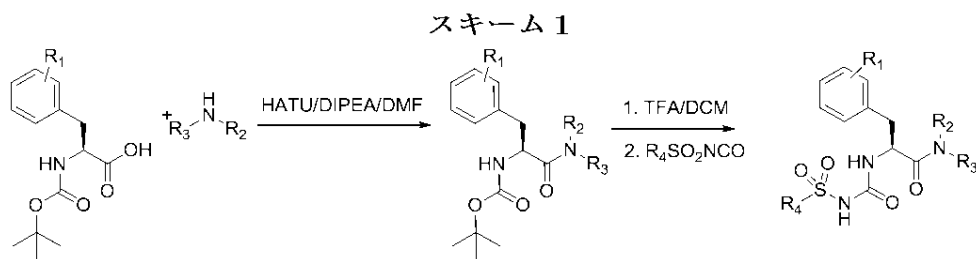
【0107】

本明細書で使用される略語は、次のように：「1x」が1回に、「2x」が2回に、「3x」が3回に、「°」が摂氏温度に、「eq」が当量に、「g」がグラムに、「mg」がミリグラムに、「L」がリットルに、「mL」がミリリットルに、「μL」がマイクロリットルに、「N」が規定に、「M」がモル濃度に、「mmol」がミリモルに、「min」が分に、「h」が時間に、「rt」が室温に、「RT」が保持時間に、「atm」が大気に、「psi」がポンド毎平方インチに、「conc.」が濃縮液に、「sat」または「sat'd」が飽和に、「MW」が分子量に、「mp」が融点に、「ee」がエナンチオマー過剰率に、「MS」または「Mass Spec」が質量分析に、「ESI」がエレクトロスプレーイオン化質量分析に、「HR」が高分解能に、「HRMS」が高分解能質量分析に、「LCMS」が液体クロマトグラフィー質量分析に、「HPLC」が高速液体クロマトグラフィーに、「RP HPLC」が逆相HPLCに、「TLC」または「tlc」が薄層クロマトグラフィーに、「NMR」が核磁気共鳴分光法に、「¹H」がプロトンに、「δ」がデルタに、「s」が一重項に、「d」が二重項に、「t」が三重項に、「q」が四重項に、「m」が多重項に、「br」がブロードに、「Hz」がヘルツに、ならびに「R」、「R₁」、「R₂」、「R₃」、「R₄」、「R₅」および「Z」が当業者に周知の立体化学の名称について定義する。

20

【0108】

【化5】



30

【0109】

実施例

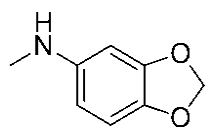
以下の実施例は単なる例示として提供されるものであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

40

【0110】

中間体 1

【化6】



N-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-アミン

【0111】

ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-アミン（1.6 g、12ミリモル）を、25

50

重量%のナトリウムメトキシド(12.6 g、58.3ミリモル)のMeOH中、およびパラホルムアルデヒド(3.50 g、117ミリモル)のMeOH(50 mL)中溶液に添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次に水素化ホウ素ナトリウム(1.32 g、35.0ミリモル)を少しずつ加え、反応物を40℃で3時間加熱し、室温に冷却し、ついで濃縮した。残渣をEtOAc(約60 mL)に溶かし、水(50 mL)および塩水(50 mL)で洗浄し、次に乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮させた。残渣をバイオタージ・ホリゾン(Biotage Horizon)(40 g SiO₂, 10 - 25% EtOAc / ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(1.43 g)をアンバー色油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 6.69(d, J = 8.3 Hz, 1H)、6.26(d, J = 2.5 Hz, 1H)、6.06(dd, J = 8.3、2.5 Hz, 1H)、5.87(s, 2H)、2.80(s, 3H)

10

【0112】

【表4】

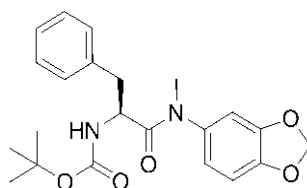
MS (M+H) ⁺ 計算値	152.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	152.2
保持時間	0.298分
LC条件	
溶媒A	10%アセトニトリル：90%水：0.1%TFA
溶媒B	90%アセトニトリル：10%水：0.1%TFA
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	2分
流速	1 mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：TFA
カラム	Phenomenex LUNA C18 30 x 2 mm, 3 μ

20

【0113】

中間体2

【化7】



30

(S)-tert-ブチル(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート

【0114】

HATU(3.02 g、7.94ミリモル)を(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパン酸(1.93 g、7.28ミリモル)およびN-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-アミン(1.0 g、6.6ミリモル)のジイソプロピルエチルアミン(2.3 mL、13ミリモル)およびDMF(35 mL)中攪拌溶液に加え、その反応溶液を室温で18時間攪拌した。反応物を濃縮乾燥させ、1/2飽和のNaHCO₃(水性)(50 mL)とEtOAc(100 mL)の間に分配させた。有機層を塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮させた。残渣をバイオタージ・ホリゾン(80 g SiO₂, 10 - 40% EtOAc)を用いて精製し、標記化合物(2.15 g)を黄褐色の固化した泡沫体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.20(m, 4H)、7.02(br. s., 2H)、6.70(d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.36 - 6.19(m, 1H)、6.01(s, 2H)、5.19(d, J = 7.0 Hz, 1H)、4.53(d, J = 7.0 Hz

40

50

, 1 H)、3.15 (s, 3 H)、2.92 - 2.77 (m, 2 H)、1.40 (s, 9 H)

【0115】

【表5】

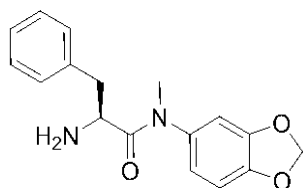
MS (M+H) ⁺	計算値	399.2
MS (M+H) ⁺	測定値	399.3
保持時間		1.68分
	LC条件	
溶媒A		10%アセトニトリル：90%水：0.1%TFA
溶媒B		90%アセトニトリル：10%水：0.1%TFA
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		2分
流速		1 mL/分
波長		220
溶媒対		アセトニトリル：水：TFA
カラム		Phenomenex LUNA C18 30 x 2 mm, 3 μ

10

【0116】

中間体3

【化8】



20

(S)-2-アミノ-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0117】

(S)-tert-ブチル (1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル(メチル)アミノ)-1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート(1070 mg、2.69ミリモル)にDCM中50%TFA(2 mL)を添加した。その反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させて標記化合物(1090 mg)をTFA塩として得た。

30

【0118】

【表6】

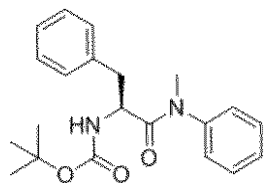
MS (M+H) ⁺	計算値	299.1
MS (M+H) ⁺	測定値	299.2
保持時間		0.99分
	LC条件	
溶媒A		10%アセトニトリル：90%水：0.1%TFA
溶媒B		90%アセトニトリル：10%水：0.1%TFA
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		2分
流速		1 mL/分
波長		220
溶媒対		アセトニトリル：水：TFA
カラム		Phenomenex LUNA C18 30 x 2.0 mm, 3 μ

40

【0119】

中間体4

【化 9】



(S) - tert - ブチル (1 - (メチル(フェニル)アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル)カルバマート

【0120】

10

(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (26.5 mg、0.100ミリモル)、N - メチルアニリン (11.77 mg、0.110ミリモル)、HATU (38 mg、0.100ミリモル) およびDIPEA (0.053 mL、0.300ミリモル) のDMF (1 mL) 中溶液を室温で18時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) と酢酸エチル (20 mL) との間に分配した。有機成分を塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮させた。残渣を精製することなく使用した。

【0121】

【表 7】

MS (M+H)⁺ 計算値 355.2
355.3

20

MS (M+H)⁺ 測定値 1.88
保持時間

LC 条件

溶媒A 10%アセトニトリル：90%水：0.1%TFA

溶媒B 90%アセトニトリル：10%水：0.1%TFA

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 2分

流速 1 mL/分

波長 220

30

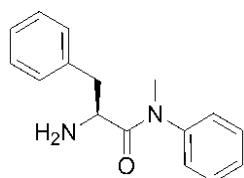
溶媒対 アセトニトリル：水：TFA

カラム Phenomenex LUNA C18 30 x 2 mm, 3 μ

【0122】

中間体 5

【化 10】



40

(S) - 2 - アミノ - N - メチル - N , 3 - ジフェニルプロパンアミド

【0123】

(S) - tert - ブチル (1 - (メチル(フェニル)アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル)カルバマート (20 mg、0.056ミリモル) に、DCM中50%TFA (2 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させて標記化合物 (14.5 mg) をTFA塩として得た。

【0124】

【表 8】

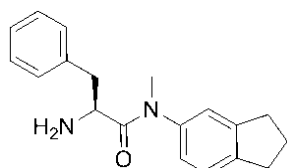
MS (M+H) ⁺ 計算値	255.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	255.2
保持時間	1.19分
LC条件	
溶媒A	10%アセトニトリル：90%水：0.1%TFA
溶媒B	90%アセトニトリル：10%水：0.1%TFA
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	2分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：TFA
カラム	Phenomenex LUNA C18 30 x 2mm, 3μ

10

【0125】

中間体6

【化11】



20

(S)-2-アミノ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0126】

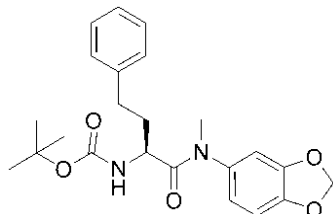
中間体1の調製に使用されるベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-アミンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミンを用い、そしてその後の工程を遂行するところの、中間体1-3の調製と同様の操作を用いて中間体6を調製した。LC-MS保持時間=1.17分；m/z=295.3 [M+H]⁺（カラム：Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30mm 3μm；溶媒A=90%水：10%アセトニトリル：0.1%TFA；溶媒B=10%水：90%アセトニトリル：0.1%TFA；流速=1.0mL/分；開始%B=0；最終%B=最終%B=100；勾配時間=2分；波長=220）

30

【0127】

中間体7

【化12】



40

(S)-tert-ブチル（1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル(メチル)アミノ)-1-オキソ-4-フェニルブタン-2-イル)カルバマート

【0128】

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパン酸の代わりに(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フェニルブタン酸を用いるところの、中間体2の調製と同様の操作を用いて中間体7を調製した。LC-MS保持時間=1.68分；m/z=413.3 [M+H]⁺（カラム：Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30mm 3μm；溶媒A=90%水：10%アセトニトリル：0.1%TFA；溶媒B=10%水：90%アセトニトリル：0.1%TFA；流速=1.0mL/分

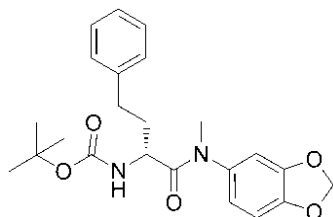
50

; 開始% B = 0 ; 最終% B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 2 分 ; 波長 = 2 2 0)

【 0 1 2 9 】

中間体 8

【 化 1 3 】



10

(R) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 4 - フェニルブタン - 2 - イル) カルバマート

【 0 1 3 0 】

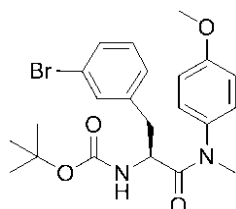
(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸の代わりに (R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - フェニルブタン酸を用いるところの、中間体 2 の調製と同様の操作を用いて中間体 8 を調製した。LC - MS 保持時間 = 1.67 分 ; m / z = 413.3 [M + H] ⁺ (カラム : Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30 mm 3 μ m ; 溶媒 A = 90 % 水 : 10 % アセトニトリル : 0.1 % TFA ; 溶媒 B = 10 % 水 : 90 % アセトニトリル : 0.1 % TFA ; 流速 = 1.0 mL / 分 ; 開始% B = 0 ; 最終% B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 2 分 ; 波長 = 2 2 0)

20

【 0 1 3 1 】

中間体 9

【 化 1 4 】



(S) - tert - ブチル (3 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート

30

【 0 1 3 2 】

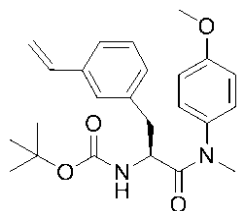
HATU (2.00 g、5.26 ミリモル) を 4 - メトキシ - N - メチルアニリン (0.601 g、4.38 ミリモル)、(S) - 3 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸 (1.508 g、4.38 ミリモル) および DIPEA (2.3 mL、13 ミリモル) の DMF (15 mL) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 40 mL) で抽出し、有機成分を合わせ、濃縮乾燥させて標記化合物 (1.9 g) を得、それをさらに精製することなく使用した。LC - MS 保持時間 = 2.40 分 ; m / z = 363.1 [M + H - Boc] ⁺ (カラム : Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30 mm 3 μ m ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 μ M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 μ M 酢酸アンモニウム ; 流速 = 1.0 mL / 分 ; 開始% B = 0 ; 最終% B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 3 分 ; 波長 = 2 2 0)

40

【 0 1 3 3 】

中間体 10

【化 15】



(S) - tert - ブチル (1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - (3 - ビニルフェニル) プロパン - 2 - イル) カルバマート

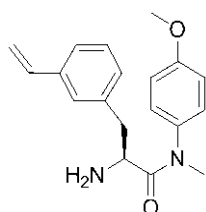
【 0 1 3 4 】

(S) - tert - ブチル (3 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (0.740 g、1.56ミリモル)、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1,3,2 - ジオキサボロラン (0.295 g、1.92ミリモル)、3 M 水性 Na_2CO_3 (2.66 mL、7.99ミリモル) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.117 g、0.160ミリモル) の DMF (2 mL) 中溶液を脱気処理に付し、110 で2時間加熱した。反応混合物を冷却させ、水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。有機成分を合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー (TLC (50 % EtOAc / ヘキサン、Rf 0.66)) に付して精製し、標記化合物 (0.43 g) を得た。LC - MS 保持時間 = 2.38 分; $m/z = 411.3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (カラム : Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30 mm 3 μm ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 μM 酢酸アンモニウム; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 μM 酢酸アンモニウム; 流速 = 1.0 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分; 波長 = 220); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.23 - 7.15 (m, 1 H)、7.01 - 6.55 (m, 7 H)、5.68 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H)、5.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 2 H)、4.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H)、3.81 (s, 3 H)、3.16 (s, 3 H)、2.94 - 2.82 (m, 1 H)、2.72 (dd, $J = 12.6, 6.7$ Hz, 1 H)、1.57 (s, 9 H)

【 0 1 3 5 】

中間体 11

【化 16】



(S) - 2 - アミノ - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - (3 - ビニルフェニル) プロパンアミド

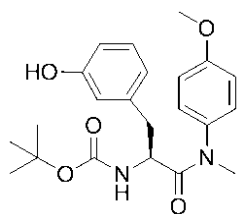
【 0 1 3 6 】

(S) - tert - ブチル (1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - (3 - ビニルフェニル) プロパン - 2 - イル) カルバマート (0.430 g、1.047ミリモル) および TFA (3 mL、38.9ミリモル) の DCM (6 mL) 中溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させて標記化合物の TFA 塩 (0.445 g) を得、それをさらに精製することなく使用した。LC - MS 保持時間 = 1.77 分; $m/z = 311.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (カラム : Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30 mm 3 μm ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 μM 酢酸アンモニウム; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 μM 酢酸アンモニウム; 流速 = 1.0 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分; 波長 = 220)

【 0 1 3 7 】

中間体 1 2

【化 1 7】



(S) - tert - ブチル (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート

10

【 0 1 3 8 】

HATU (0.800 g、2.10 ミリモル) を 4 - メトキシ - N - メチルアニリン (0.240 g、1.75 ミリモル)、(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロパン酸 (0.493 g、1.75 ミリモル) および DIPEA (0.92 mL、5.3 ミリモル) の DMF (5 mL) 中攪拌溶液に加え、その反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 40 mL) で抽出し、有機成分を合わせ、濃縮乾燥させ、精製 (40 g SiO₂、0 - 30 % EtOAc / DCM) して標記化合物 (0.58 g) を得た。LC - MS 保持時間 = 1.99 分 ; m / z = 399.3 [M - H]⁻ (カラム : Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30 mm 3 μm ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 μM 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 μM 酢酸アンモニウム ; 流速 = 1.0 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分 ; 波長 = 220) ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1 H)、6.91 - 6.66 (m, 5 H)、6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、6.46 (s, 1 H)、5.57 (br. s., 1 H)、5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、4.52 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、3.81 (s, 3 H)、3.19 (s, 3 H)、2.84 (dd, J = 13.0, 7.8 Hz, 1 H)、2.68 (dd, J = 12.8, 6.2 Hz, 1 H)、1.40 (br. s., 9 H)

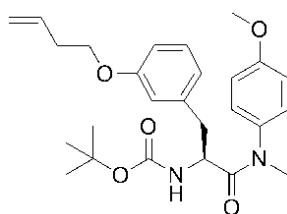
20

【 0 1 3 9 】

中間体 1 3

30

【化 1 8】



(S) - tert - ブチル (3 - (3 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イルオキシ) フェニル) - 1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート

40

【 0 1 4 0 】

(S) - tert - ブチル (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (0.52 g、1.3 ミリモル)、4 - ブロモ - 2 - ブテン (0.26 mL、2.6 ミリモル) および Cs₂CO₃ (0.465 g、1.43 ミリモル) の THF (8 mL)、EtOH (8 mL) および H₂O (8 mL) 中反応混合物を 85 ° で 22 時間攪拌した。反応物を水 (80 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出し、有機成分を合わせ、濃縮乾燥させ、精製 (24 g SiO₂、0 - 40 % EtOAc / DCM) して標記化合物 (0.28 g) を得た。LC - MS 保持時間 = 2.51 分 ; m / z = 355.1 [M + H - Boc]⁺ (カラム : Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30 mm 3 μm ; 溶媒 A = 95 % 水

50

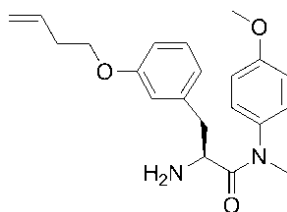
: 5 % アセトニトリル : 10 μ M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 μ M 酢酸アンモニウム ; 流速 = 1.0 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分 ; 波長 = 220) ; ^1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 7.12 (t , J = 7.8 Hz , 1 H)、6.93 - 6.67 (m , 5 H)、6.55 (d , J = 7.3 Hz , 1 H)、6.44 (br . s . , 1 H)、5.91 (d d t , J = 17.1 , 10.4 , 6.7 Hz , 1 H)、5.22 - 5.09 (m , 3 H)、4.52 (d , J = 8.1 Hz , 1 H)、3.90 (t d , J = 6.7 , 3.4 Hz , 2 H)、3.82 (s , 3 H)、3.18 (s , 3 H)、2.89 - 2.80 (m , 1 H)、2.68 (d d , J = 12.6 , 6.0 Hz , 1 H)、2.52 (q , J = 6.6 Hz , 2 H)、1.55 (s , 9 H)

10

【 0 1 4 1 】

中間体 1 4

【 化 1 9 】



(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イルオキシ) フェニル) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチルプロパンアミド

20

【 0 1 4 2 】

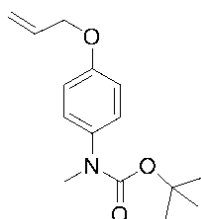
(S) - tert - ブチル (3 - (3 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イルオキシ) フェニル) - 1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (0.280 g、0.616 ミリモル) の TFA (1.0 mL、13 ミリモル) および DCM (2 mL) 中溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去して標記化合物の TFA 塩 (0.445 g) を得、それをさらに精製することなく使用した。LC - MS 保持時間 = 1.87 分 ; m / z = 355.1 [M + H] $^+$ (カラム : Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30 mm 3 μ m ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 μ M 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 μ M 酢酸アンモニウム ; 流速 = 1.0 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分 ; 波長 = 220)

30

【 0 1 4 3 】

中間体 1 5

【 化 2 0 】



40

tert - ブチル (4 - (アリルオキシ) フェニル) (メチル) カルバマート

【 0 1 4 4 】

tert - ブチル (4 - ヒドロキシフェニル) (メチル) カルバマート (1.00 g、4.48 ミリモル)、臭化アリル (0.58 mL、6.7 ミリモル) および Cs₂CO₃ (2.92 g、8.96 ミリモル) のアセトン (40 mL) 中混合物を密封し、加熱して 4 時間にわたって緩やかに還流させた。反応混合物を室温に冷却し、濾過して濃縮させた。残渣を EtOAc に溶かし、5 % クエン酸で、ついで塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を DCM に溶かし、フラッシュカラムクロマトグラフィーに付して精製した。 ^1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 7.14 (d , J

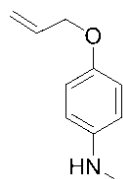
50

= 8.3 Hz, 1H)、6.91 - 6.85 (m, 1H)、6.08 (ddt, J = 17.3, 10.6, 5.3 Hz, 1H)、5.44 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H)、5.34 - 5.28 (m, 1H)、4.54 (dt, J = 5.3, 1.5 Hz, 2H)、3.24 (s, 3H)、1.45 (s, 9H)

【0145】

中間体 16

【化21】



10

4 - (アリルオキシ) - N - メチルアニリン

【0146】

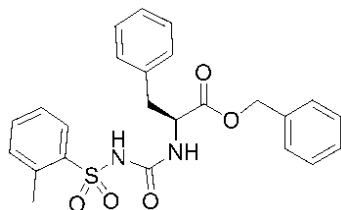
エーテル中 2 M HCl 溶液 (0.949 mL、1.899 ミリモル) を tert - ブチル (4 - (アリルオキシ) フェニル) - (メチル) カルバマート (50 mg、0.190 ミリモル) に添加し、室温で一夜攪拌した。反応物を窒素流下で濃縮して標記化合物を得、それをさらに精製することなく使用した。LC - MS 保持時間 = 0.73 分; m/z = 164.2 [M + H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18, 2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100% 水: 0.05% TFA; 溶媒 B = 100% アセトニトリル: 0.05% TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2; 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220)

20

【0147】

中間体 17

【化22】



30

(S) - ベンジル 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパノアート

【0148】

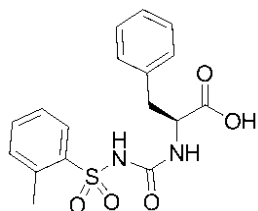
2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (0.52 mL、3.4 ミリモル) を、(S) - ベンジル 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノアート・HCl (1.00 g、3.43 ミリモル) および DIPEA (2.4 mL、14 ミリモル) のアセトニトリル (20 mL) 中の氷浴で冷却した混合物に滴下して加え、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残った油を EtOAc (100 mL) に溶かし、5% クエン酸および塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮させた。残りの油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (80 g シリカゲルカートリッジ、30% ~ 70% の勾配のアセトン - ヘキサンで溶出する) に付して精製し、標記化合物 (1.20 g) を白色固体として得た。LC - MS 保持時間 = 1.28 分; m/z = 453.3 [M + H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18, 2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100% 水: 0.05% TFA; 溶媒 B = 100% アセトニトリル: 0.05% TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2. 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220)

40

【0149】

中間体 18

【化 2 3】



(S) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパン酸

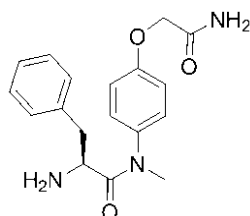
【 0 1 5 0 】

(S) - ベンジル 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパノアート (1.00 g、2.21 ミリモル) および 10 % Pd - C (0.118 g、0.110 ミリモル) の EtOAc (15 mL) および MeOH (15 mL) 中混合物を水素のバルーン下に置き、室温で 2 時間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、濃縮乾燥させ、標記化合物 (750 mg) を白色固体として得た。LC - MS 保持時間 = 0.99 分 ; m / z = 363.0 [M + H] ⁺ (カラム : Waters Aquity BEH 18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 100 % 水 : 0.05 % TFA ; 溶媒 B = 100 % アセトニトリル : 0.05 % TFA ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 開始 % B = 2 ; 最終 % B = 98 ; 勾配時間 = 1.5 分 ; 波長 = 220)

【 0 1 5 1 】

中間体 19

【化 2 4】

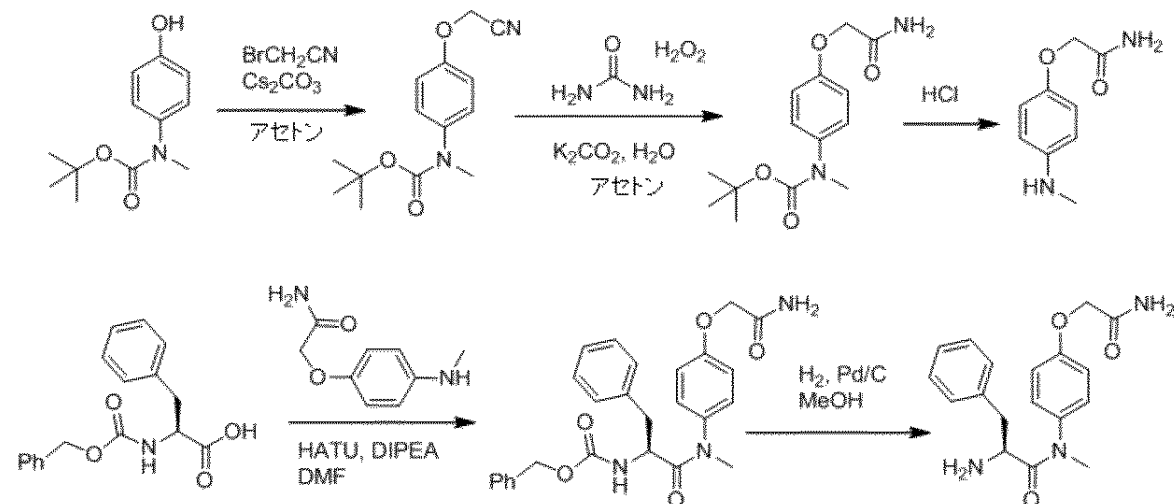


(S) - 2 - アミノ - N - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキシエトキシ) フェニル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 1 5 2 】

中間体 19 は以下のスキームに示される化学操作を用いて調製された :

【化 2 5】



【 0 1 5 3 】

LC - MS 保持時間 = 0.73 分 ; m / z = 328.2 [M + H] ⁺ (カラム : Waters Aquity BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 100 % 水 : 0.05 % TFA ; 溶媒 B = 100 % アセトニトリル : 0.05 % TFA ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 開始

10

20

30

40

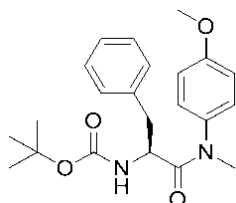
50

% B = 2 ; 最終 % B = 98 ; 勾配時間 = 1.5 分 ; 波長 = 220)

【 0154 】

中間体 J B - 1

【 化 26 】



10

(S) - tert - ブチル (1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート

【 0155 】

H A T U (1.5 g、4.0 ミリモル) を 4 - メトキシ - N - メチルアニリン (500 m g、3.64 ミリモル) および (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (1.06 g、4.0 ミリモル) の D M F (20 m L) および D I P E A (1.3 m L、7.3 ミリモル) 中攪拌溶液に加え、該反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を濃縮し、残りの粗製油を E t O A c (約 60 m L) と 1 / 2 飽和の N a H C O₃ (水性) (約 60 m L) との間に分配した。有機成分を塩水 (約 40 m L) で洗

20

浄し、乾燥 (M g S O₄) させ、濾過し、濃縮してバイオタージ・ホリゾン (80 g S i O₂、10 - 40 % E t O A c / ヘキサン) を用いて精製し、(S) - tert - ブチル (1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (1.34 g) を透明なアンバー色の粘性油として得た。L C - M S 保持時間 = 3.17 分 ; m / z = 385.3 [M + H]⁺ (カラム : Phenon enex-Luna C18 2.0 x 50 mm 3 μ m ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 m M N H₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 m M N H₄ O A c ; 流速 = 0.8 m L / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 4 分 ; 波長 = 220) ; ¹ H N M R (400 M H z , C D C l₃) 7.25 - 7.20 (m , 3 H)、7.03 - 6.64 (m , 6 H)、5.20 (d , J = 8.8 H z , 1 H)、4.53 (q , J = 7.4 H z , 1 H)、3.83 (s , 3 H)、3.18 (s , 3 H)、2.89 (d

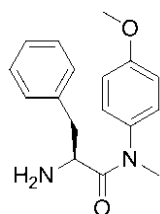
30

d , J = 13.1、7.5 H z , 1 H)、2.71 (d d , J = 13.1 , 6.5 H z , 1 H)、1.39 (s , 9 H)

【 0156 】

中間体 J B - 2

【 化 27 】



40

(S) - 2 - アミノ - N - ((4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0157 】

ジオキサン中 4 M H C l 溶液 (15 m L、60.0 ミリモル) を (S) - tert - ブチル (1 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (中間体 J B - 1) (1.34 g、3.49 ミリモル) の T H F (10 m L) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾燥させ、(S) - 2 - アミノ - N - ((4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミドの H C l 塩 (1.11 g) を固化した泡沫体と

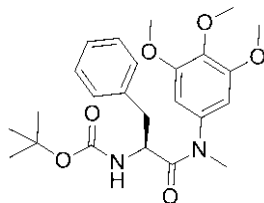
50

して得、それをさらに精製することなく使用した。LC - MS 保持時間 = 2.33 分; $m/z = 285.2$ [M + H]⁺ (カラム: Phenomenex-Luna C18 2.0 × 50 mm 3 μm; 溶媒 A = 95% 水: 5% アセトニトリル: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5% 水: 95% アセトニトリル: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 4 分; 波長 = 220)

【0158】

中間体 JB - 7

【化28】



10

(S) - tert - ブチル (1 - (メチル(3,4,5 - トリメトキシフェニル)アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル)カルバマート

【0159】

HATU (776 mg、2.04 ミリモル) を 3,4,5 - トリメトキシ - N - メチルアニリン (350 mg、1.78 ミリモル) および (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (518 mg、1.95 ミリモル) の DMF (10 mL) および DIPEA (0.62 mL、3.6 ミリモル) 中攪拌溶液に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合液を濃縮し、その粗油状物を EtOAc (約 40 mL) と 1/2 飽和の NaHCO₃ (水性) (約 40 mL) との間に分配した。有機成分を塩水 (約 30 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮させた。次にその粗残渣をパイオタージ・ホリゾン (80 g SiO₂, 10 - 40% EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (メチル(3,4,5 - トリメトキシフェニル)アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル)カルバマート (474 mg) を無色透明な固化油として得た。さらに精製することなく使用した。LC - MS 保持時間 = 1.60 分; $m/z = 385.3$ [M + H]⁺ (カラム: Phenomenex-Luna C18 2.0 × 50 mm 3 μm; 溶媒 A = 90% 水: 10% アセトニトリル: 0.1% TFA; 溶媒 B = 10% 水: 90% アセトニトリル: 0.1% TFA; 流速 = 1.0 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 2 分; 波長 = 220); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.27 - 7.17 (m, 3H)、7.01 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、6.11 (br. s., 2H)、5.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.76 - 4.64 (m, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.77 (br. s., 6H)、3.17 (s, 3H)、3.01 - 2.87 (m, 1H)、2.77 (dd, J = 12.8、6.3 Hz, 1H)、1.40 (s, 9H)

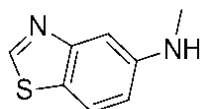
20

30

【0160】

中間体 ZY - 1

【化29】



40

N - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン

【0161】

パラホルムアルデヒド (80 mg、2.7 ミリモル) をベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン (200 mg、1.332 ミリモル) の MeOH (5 mL) 中攪拌溶液に添加した。次にその得られた懸濁液を MeOH 中 25% w / w NaOMe (1.5 mL、6.7 ミリモル) で処理し、その透明な反応混合物を 60 °C で 16 時間攪拌した。反応物を室温に冷

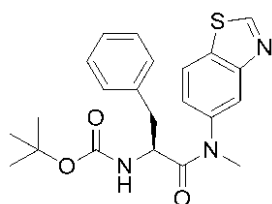
50

却し、ついで NaBH_4 (126 mg、3.33 ミリモル) で処理し、室温で 16 時間攪拌した。該反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、 CHCl_3 (3 x 20 mL) で抽出した。有機成分を合わせ、濃縮し、バイオタージ・ホリゾン (12 g SiO_2 , 0 - 50 % EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、N - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン (217 mg) を黄色ガム状物として得た。LC - MS 保持時間 = 0.67 分; m/z = 165.05 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (カラム: Waters Aquity BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100 % 水: 0.05 % TFA; 溶媒 B = 100 % アセトニトリル: 0.05 % TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2; 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.92 (s, 1H)、7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、6.82 (dd, J = 8.8、2.3 Hz, 1H)、3.93 (br. s., 1H)、2.94 (s, 3H)

【0162】

中間体 ZY - 2

【化30】



(S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 1 - オキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート

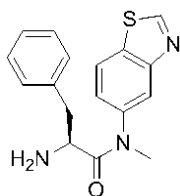
【0163】

HATU (1.90 g、5.01 ミリモル) を N - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン (中間体 ZY - 1) (685 mg、4.17 ミリモル) および (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (1.33 g、5.01 ミリモル) の DMF (20 mL) および DIPEA (2.18 mL、12.5 ミリモル) 中溶液に加え、その反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。その粗反応混合物を NaHCO_3 飽和水溶液 (20 mL) で希釈し、 EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機成分を合わせ、塩水 (約 60 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過して濃縮させた。次にその粗材料をバイオタージ・ホリゾン (12 g SiO_2 , 0 - 40 % - 50 % EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 1 - オキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (1.7 g) を白色固体として得た。LC - MS 保持時間 = 1.19 分; m/z = 412.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (カラム: Waters Aquity BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100 % 水: 0.05 % TFA; 溶媒 B = 100 % アセトニトリル: 0.05 % TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2; 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.07 (s, 1H)、7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.27 - 7.19 (m, 3H)、6.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、5.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.58 - 4.48 (m, 1H)、3.26 (s, 3H)、2.93 (dd, J = 12.9, 8.4 Hz, 1H)、2.78 (dd, J = 12.4, 5.9 Hz, 1H)、1.40 (s, 9H)

【0164】

中間体 ZY - 3

【化 3 1】



(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

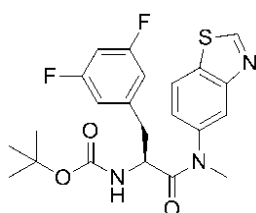
【 0 1 6 5 】

ジオキサン中 4 M HCl (10 mL、40.0 ミリモル) 溶液を (S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (中間体 ZY - 2) (1.7 g、4.13 ミリモル) の THF (10 mL) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、EtOH / トルエンに再び溶かし、次に再び濃縮し (3 x)、(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミドの HCl 塩 (1.7 g、4.42 ミリモル、収率 107%) を桃色の粘着性のある固体として得た。LC - MS 保持時間 = 0.83 分; m/z = 312.0 [M + H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100% 水: 0.05% TFA; 溶媒 B = 100% アセトニトリル: 0.05% TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2; 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220); ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 9.42 (s, 1H)、8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.39 - 7.08 (m, 6H)、6.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、4.10 (dd, J = 8.0、6.5 Hz, 1H)、3.63 - 3.56 (m, 2H)、3.11 (dd, J = 13.4、8.2 Hz, 1H)、2.92 (dd, J = 13.3、6.5 Hz, 1H)、2.87 (s, 3H)

【 0 1 6 6 】

中間体 Z Y - 4

【化 3 2】



(S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ)
- 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート

【 0 1 6 7 】

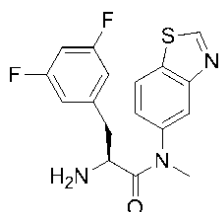
H A T U (5 9 2 m g 、 1 . 5 5 6 ミリモル) を N - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン (中間体 Z Y - 1) (2 1 3 m g 、 1 . 3 0 ミリモル) および (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (4 6 9 m g 、 1 . 5 6 ミリモル) の DMF (7 m L) および D I P E A (0 . 4 5 m L 、 2 . 6 ミリモル) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。その粗反応混合物を飽和水性 N a H C O ₃ (2 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 x 5 0 m L) で抽出した。有機成分を合わせ、塩水 (約 6 0 m L) で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、濾過して濃縮させた。次にその粗材料をバイオタージ・ホリゾン (2 4 g S i O ₂ , 0 - 5 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いて精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (5 8 1 m g) を白色固体として得た。L C - M S 保持時間 = 1 . 2 3 分 ; m / z = 4 4 8 . 0 [M + H] ⁺ (カラム

: Waters Aquity BEH C18、2.0 × 5.0 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100% 水: 0.05% TFA; 溶媒 B = 100% アセトニトリル: 0.05% TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始% B = 2; 最終% B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.10 (s, 1H)、7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.68 (br. s., 1H)、7.05 (br. s., 1H)、6.68 (t, J = 8.9 Hz, 1H)、6.44 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、5.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.54 (q, J = 7.3 Hz, 1H)、2.94 - 2.86 (m, 1H)、2.81 (s, 3H)、2.72 (dd, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H)、1.39 (s, 9H)

【0168】

中間体 ZY - 5

【化33】



(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチルプロパンアミド

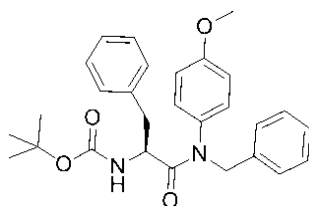
【0169】

TFA (1.0 mL、13 ミリモル) を (S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) カルバマート (中間体 ZY - 4) (0.58 g、1.23 ミリモル) の DCM (2 mL) 中攪拌溶液に添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、その残渣を MeOH / DCM およびジオキサン中 4 M HCl (2 mL) に溶かし、再び濃縮した。残渣を EtOH / トルエンに再び溶かし、次に再び濃縮し (3 x)、(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチルプロパンアミドの HCl 塩 (0.55 g) を白色固体として得た。LC - MS 保持時間 = 0.83 分; m/z = 348.1 [M + H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18、2.0 × 5.0 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100% 水: 0.05% TFA; 溶媒 B = 100% アセトニトリル: 0.05% TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始% B = 2; 最終% B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220)

【0170】

中間体 ZY - 6

【化34】



(S) - tert - ブチル (1 - (ベンジル (4 - メトキシフェニル) アミノ) - 1 - オキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート

【0171】

BOP - Cl (131 mg、0.516 ミリモル) を (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (124 mg、0.469 ミリモル) および N - ベンジル - 4 - メトキシアニリン (100 mg、0.469 ミリモル) の DCM (3 mL) および DIPEA (0.25 mL、1.4 ミリモル) 中攪拌溶液に添加し、該反

10

20

30

40

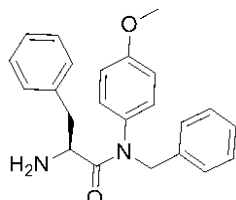
50

応混合物を室温で16時間攪拌した。粗反応混合液を濃縮し、残渣をバイオタージ・ホリゾン(12g SiO₂、0-50% Et₂O/ヘキサン)に付して精製し、標記化合物(125mg)を得た。LC-MS 保持時間=1.43分; m/z=461.4 [M+H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18 2.1×50mm 1.7U; 溶媒A=100%水/0.05% TFA; 溶媒B=100%アセトニトリル/0.05% TFA; 流速=0.8mL/分; 開始%B=2; 最終%B=98; 勾配時間=1.5分; 波長=220)

【0172】

中間体ZY-7

【化35】



(S)-2-アミノ-N-ベンジル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

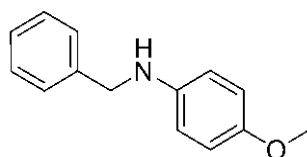
【0173】

ジオキサン中4M HCl溶液(1.3mL、5.2ミリモル)を(S)-tert-ブチル(1-(ベンジル(4-メトキシフェニル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート(中間体ZY-6)(120mg、0.261ミリモル)のTHF(1.3mL)中攪拌溶液に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、標記化合物のHCl塩(117mg)を得た。LC-MS 保持時間=0.99分; m/z=361.2 [M+H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18 2.1×50mm 1.7U; 溶媒A=100%水/0.05% TFA; 溶媒B=100%アセトニトリル/0.05% TFA; 流速=0.8mL/分; 開始%B=2; 最終%B=98; 勾配時間=1.5分; 波長=220)

【0174】

中間体ZY-8

【化36】



N-ベンジル-4-メトキシアニリン

【0175】

ジエチル2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート(0.617g、2.44ミリモル)を、スカンジウムトリフルオロメタンスルホナート(0.024g、0.049ミリモル)、ベンズアルデヒド(0.248mL、2.44ミリモル)および4-メトキシアニリン(0.300g、2.44ミリモル)のDCM(10mL)中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に該反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-20% Et₂O/ヘキサン)に付して精製し、標記化合物(503mg)を黄色油として得た。

【0176】

10

20

30

40

【表 9】

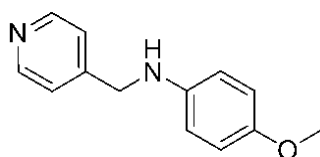
MS (M+H) ⁺ 計算値	214.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	214.1
保持時間	0.824分
LC条件	
溶媒A	100%水：0.05%TFA
溶媒B	100%アセトニトリル：0.05%TFA
開始%B	2
最終%B	98
勾配時間	1.5分
流速	0.8mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：TFA
カラム	Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50mm 1.7U

10

【0177】

中間体ZY-9

【化37】



20

4-メトキシ-N-(ピリジン-4-イルメチル)アニリン

【0178】

ジエチル 2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート (0.617g、2.44ミリモル)を、スカンジウムトリフルオロメタンスルホナート (0.024g、0.049ミリモル)、イソニコチンアルデヒド (0.229mL、2.44ミリモル)および4-メトキシアニリン (0.300g、2.44ミリモル)のDCM (10mL)中攪拌溶液に添加し、その反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に該反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (24g SiO₂、0-100%Et₂O/ヘキサン)に付して精製し、標記化合物 (447mg)を黄色固体として得た。

30

【0179】

【表10】

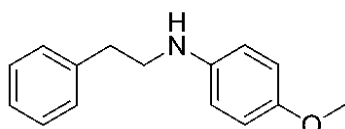
MS (M+H) ⁺ 計算値	215.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	215.1
保持時間	0.719分
LC条件	
溶媒A	100%水：0.05%TFA
溶媒B	100%アセトニトリル：0.05%TFA
開始%B	2
最終%B	98
勾配時間	1.5分
流速	0.8mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：TFA
カラム	Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50mm 1.7U

40

【0180】

中間体ZY-10

【化 3 8】



4 - メトキシ - N - フェネチルアニリン

【0181】

ジエチル 2,6 - ジメチル - 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボキシレート (1.03 g、4.06 ミリモル) を、スカンジウムトリフルオロメタンスルホナート (0.040 g、0.081 ミリモル)、2 - フェニルアセトアルデヒド (0.488 g、4.06 ミリモル) および 4 - メトキシアニリン (0.500 g、4.06 ミリモル) の DCM (10 mL) 中攪拌溶液に添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に 50 °C で 2 時間加熱した。2 - フェニルアセトアルデヒド (0.488 g、4.06 ミリモル) およびジエチル 2,6 - ジメチル - 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボキシレート (1.03 g、4.06 ミリモル) をさらに添加し、50 °C での加熱を 1 時間続けた。ついで反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g SiO₂、0 - 20 % Et₂O / ヘキサン) に付して精製し、不純物で汚染された標記化合物 (2.25 g) を赤色 / 橙色の油状物として得るが、それをさらに精製することなく使用した。

【0182】

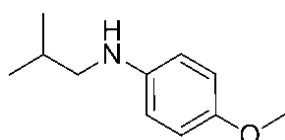
【表 11】

MS (M+H) ⁺ 計算値	228.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	228.1
保持時間	0.867 分
	LC 条件
溶媒 A	100 % 水 : 0.05 % TFA
溶媒 B	100 % アセトニトリル : 0.05 % TFA
開始 % B	2
最終 % B	98
勾配時間	1.5 分
流速	0.8 mL / 分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル : 水 : TFA
カラム	Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm

【0183】

中間体 ZY - 11

【化 3 9】



N - イソブチル - 4 - メトキシアニリン

【0184】

ジエチル 2,6 - ジメチル - 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボキシレート (2.06 g、8.12 ミリモル) を、スカンジウムトリフルオロメタンスルホナート (0.080 g、0.16 ミリモル)、イソブチルアルデヒド (0.74 mL、8.1 ミリモル) および 4 - メトキシアニリン (0.300 g、2.44 ミリモル) の DCM (10 mL) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に該反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g SiO₂、0 - 20 % Et₂O / ヘキサン) に付して精製し、標記化合物 (1.02 g) を無色透明な油状物として得た。

【0185】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

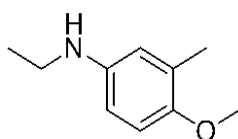
MS (M+H) ⁺ 計算値	180.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	180.1
保持時間	0.774分
LC条件	
溶媒A	100%水：0.05%TFA
溶媒B	100%アセトニトリル：0.05%TFA
開始%B	2
最終%B	98
勾配時間	1.5分
流速	0.8mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：TFA
カラム	Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50mm 1.7U

10

【0186】

中間体ZY-12

【化40】



20

N-エチル-4-メトキシ-3-メチルアニリン

【0187】

酢酸(0.042mL、0.73ミリモル)を4-メトキシ-3-メチルアニリン(100mg、0.729ミリモル)およびアセトアルデヒド(0.054mL、0.948ミリモル)のDCM(3mL)中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で5分間攪拌した。次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(232mg、1.09ミリモル)を該反応混合物に加え、その反応物を室温で16時間攪拌した。反応物を1N水性NaOH(4mL)でクエンチし、クロロホルム(3x10mL)で抽出し、有機成分を合わせ、濃縮し、プレパラティブHPLC(H₂O-MeOH+0.1%TFAバッファー)に付して精製し、標記化合物のTFA塩(27mg)を暗桃色の油状物として得た。

30

【0188】

【表 1 3】

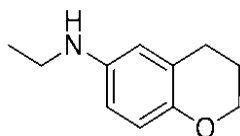
MS (M+H) ⁺ 計算値	166.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	166.1
保持時間	0.787分
LC条件	
溶媒A	100%水：0.05%TFA
溶媒B	100%アセトニトリル：0.05%TFA
開始%B	2
最終%B	98
勾配時間	1.5分
流速	0.8mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：TFA
カラム	Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50mm 1.7U

40

【0189】

中間体ZY-13

【化 4 1】



N - エチルクロマン - 6 - アミン

【 0 1 9 0 】

標記化合物が、4 - メトキシ - 3 - メチルアニリンの代わりにクロマン - 6 - アミンを用い、中間体 Z Y - 1 2 について記載される操作を使用して調製された。

【 0 1 9 1 】

10

【表 1 4】

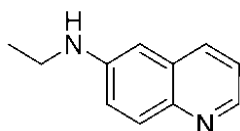
MS (M+H) ⁺	計算値	178.1
MS (M+H) ⁺	測定値	178.1
保持時間		0.774分
	LC条件	
溶媒A		100%水：0.05%TFA
溶媒B		100%アセトニトリル：0.05%TFA
開始%B		2
最終%B		98
勾配時間		1.5分
流速		0.8mL/分
波長		220
溶媒対		アセトニトリル：水：TFA
カラム		Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50mm 1.7U

20

【 0 1 9 2 】

中間体 Z Y - 1 4

【化 4 2】



N - エチルキノリン - 6 - アミン

【 0 1 9 3 】

標記化合物が、4 - メトキシ - 3 - メチルアニリンの代わりにキノリン - 6 - アミンを用い、中間体 Z Y - 1 2 について記載される操作を使用して調製された。

【 0 1 9 4 】

【表 1 5】

MS (M+H) ⁺	計算値	173.1
MS (M+H) ⁺	測定値	173.1
保持時間		0.775分
	LC条件	
溶媒A		100%水：0.05%TFA
溶媒B		100%アセトニトリル：0.05%TFA
開始%B		2
最終%B		98
勾配時間		1.5分
流速		0.8mL/分
波長		220
溶媒対		アセトニトリル：水：TFA
カラム		Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50mm 1.7U

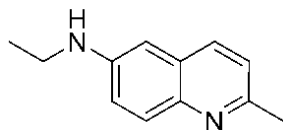
40

50

【 0 1 9 5 】

中間体 Z Y - 1 5

【 化 4 3 】



N - エチル - 2 - メチルキノリン - 6 - アミン

【 0 1 9 6 】

10 % P d - C (0 . 1 3 5 g 、 0 . 1 2 6 ミリモル) を 2 - メチルキノリン - 6 - アミン (0 . 2 0 0 g 、 1 . 2 6 ミリモル) の M e O H (1 0 m L) および M e C N (6 . 6 m L) 中混合物に添加した。該反応混合物を真空下で N₂ (3 x) の、つづいて H₂ (3 x) のフラッシュに供し、次に室温で 2 0 p s i の H₂ 下で 4 時間振盪させた。反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカクロマトグラフィー (1 2 g S i O₂ 、 0 - 3 5 % E t O A c / ヘキサン) に付して精製し、N - エチル - 2 - メチルキノリン - 6 - アミン (1 9 2 m g) を褐色固体として得た。

10

【 0 1 9 7 】

【 表 1 6 】

MS (M + H)⁺ 計算値 1 8 7 . 1MS (M + H)⁺ 測定値 1 8 7 . 1

20

保持時間 0 . 8 0 9 分

L C 条件

溶媒 A 1 0 0 % 水 : 0 . 0 5 % T F A

溶媒 B 1 0 0 % アセトニトリル : 0 . 0 5 % T F A

開始 % B 2

最終 % B 9 8

勾配時間 1 . 5 分

流速 0 . 8 m L / 分

波長 2 2 0

溶媒対 アセトニトリル : 水 : T F A

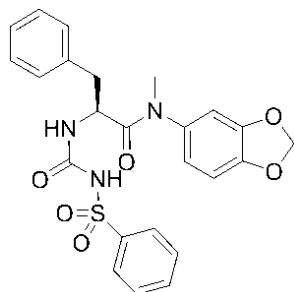
カラム Waters Aquity BEH C18 2 . 1 x 5 0 m m 1 . 7 U

30

【 0 1 9 8 】

実施例 1

【 化 4 4 】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (フェニルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 1 9 9 】

ジオキサン中 2 M H C l (0 . 5 m L 、 1 ミリモル) を (S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 1 - オキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (4 9 m g 、 0 . 1 2 ミリモル) に加え、該反応物を室温で 3 時間攪拌し、次に濃縮した。残渣をアセトニトリル (0 . 5 m L) に溶かし、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 5 4 m L 、 0 . 3 1 ミリモル) で、ついで

50

ベンゼンスルホニルイソシアナート (33.8 mg、0.184 ミリモル) で処理した (発熱反応が観察された)。その反応物を3時間攪拌し、MeOH (0.5 mL) で希釈し、次に濃縮した。その残渣を水 (1.5 mL) と EtOAc (3 x 1 mL) との間に分配した。有機成分を合わせ、濃縮し、MeOH に溶かし、濾過し、プレパラティブ HPLC に付して精製して標記化合物 (45.9 mg) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.71 - 7.62 (m, 1H)、7.61 - 7.52 (m, 2H)、7.20 - 1.14 (m, 3H)、6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.80 (d, J = 3.3 Hz, 2H)、6.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、6.08 (s, 2H)、4.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.83 - 2.77 (m, 1H)、2.58 - 2.52 (m, 1H)

【0200】

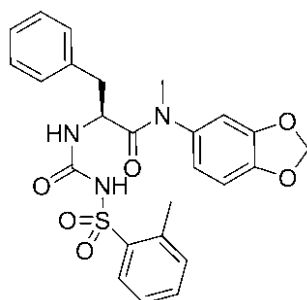
【表17】

MS (M+H) ⁺ 計算値	482.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	482.2
保持時間	1.30分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10 mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10 mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1 mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 粒子

【0201】

実施例2

【化45】



(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0202】

(S)-2-アミノ-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド・TFA (40 mg、0.097 ミリモル) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.051 mL、0.291 ミリモル) と、つづいて2-メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (28.7 mg、0.146 ミリモル) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣をプレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (34.4 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.48 - 7.01 (m, 7H)、6.87 - 6.81 (m, 3H)、6.73 - 6.17 (m, 2H)、6.06 (s, 2H)、4.26 (br. s., 1H)、3.05 (s, 3H)、2.94 - 2.62 (m, 2H)、2.5

1 (s , 3 H)

【 0 2 0 3 】

【表 1 8】

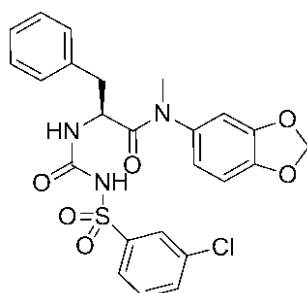
MS (M+H) ⁺	計算値	4 9 6 . 2
MS (M+H) ⁺	測定値	4 9 6 . 3
保持時間		1 . 4 6 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B		0
最終 % B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
溶媒対		アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μ m 粒子

10

【 0 2 0 4 】

実施例 3

【化 4 6】



20

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - ((3 - クロロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド
【 0 2 0 5 】

30

3 - クロロベンゼンスルホンアミド (1 0 0 m g 、 0 . 5 2 2 ミリモル) のトルエン (1 m L) 中溶液に、1 - イソシアナトブタン (5 . 0 5 m g 、 0 . 0 5 1 ミリモル) を、つづいてトリホスゲン (5 2 . 9 m g 、 0 . 1 7 8 ミリモル) を添加した。反応混合物を 1 1 0 で 2 4 時間攪拌した。該反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発させて 3 - クロロベンゼンスルホニルイソシアナートを得、それをその後の工程にてさらに精製することなく使用した。(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド・TFA (3 0 m g 、 0 . 0 7 3 ミリモル) のジクロロメタン (0 . 5 m L) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 2 ミリモル) を、つづいて 3 - クロロベンゼンスルホニルイソシアナート (2 3 . 8 m g 、 0 . 1 1 ミリモル) / ジクロロメタン (0 . 5 m L) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をプレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (1 5 . 2 m g) を得た。¹H NMR (6 0 0 M H z , DMSO - d₆) 7 . 6 8 (b r . s . , 1 H) 、 7 . 6 0 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 5 1 - 7 . 3 5 (m , 2 H) 、 7 . 1 7 - 7 . 1 5 (m , 3 H) 、 6 . 9 0 - 6 . 8 1 (m , 3 H) 、 6 . 7 1 - 6 . 5 0 (m , 2 H) 、 6 . 0 6 - 6 . 0 1 (m , 3 H) 、 4 . 2 6 (b r . s . , 1 H) 、 3 . 0 5 (s , 3 H) 、 2 . 7 3 - 2 . 5 2 (m , 2 H)

40

【 0 2 0 6 】

【表 19】

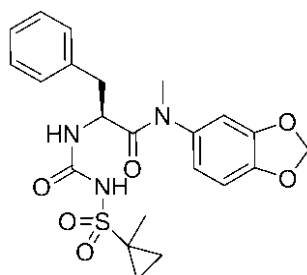
MS (M+H) ⁺ 計算値	516.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	516.4
保持時間	1.36分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0207】

実施例 4

【化 47】



20

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 2 - (3 - ((1 - メチルシクロプロピル)スルホニル)ウレイド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【0208】

1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミド (49.2 mg、0.36ミリモル) のトルエン (1 mL) 中溶液に、1 - イソシアナトブタン (5.05 mg、0.051ミリモル) を、つづいてトリホスゲン (34.5 mg、0.12ミリモル) を添加した。反応混合物を 110 で 20 時間攪拌した。反応混合物 (0.2 mL) を冷却させ、次に (S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド・TFA (30 mg、0.073ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.22ミリモル) のトルエン (0.5 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をプレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (22.4 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.35 - 7.13 (m, 3H)、7.05 - 6.86 (m, 3H)、6.82 - 6.60 (m, 3H)、6.11 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、4.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.11 (s, 3H)、2.96 - 2.55 (m, 2H)、1.34 (s, 3H)、1.27 - 1.11 (m, 2H)、0.91 - 0.69 (m, 2H)

30

40

【0209】

【表 20】

MS (M+H) ⁺ 計算値	460.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	460.3
保持時間	1.43分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

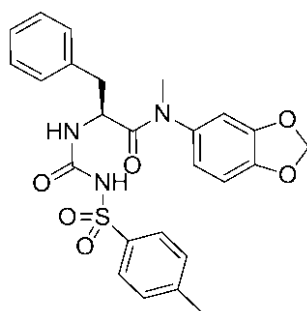
【0210】

実施例5-7は実施例2について上記される操作を用いて合成された。

【0211】

実施例5

【化48】



20

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル-2-(3-トシルウレイド)プロパンアミド

30

【0212】

【表 21】

MS (M+H) ⁺ 計算値	496.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	496.2
保持時間	1.65分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0213】

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.18 - 7.16 (m, 3H)、6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.81 (br. s., 2H)、6.73 - 6.50 (m, 3H)、6.08 (s, 2H)、4.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.07 (s, 3H)

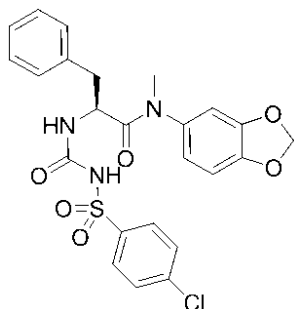
50

)、2.84 - 2.52 (m, 2H)、2.37 (s, 3H)

【0214】

実施例6

【化49】



10

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-((3-((4-クロロフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド)
【0215】

【表22】

MS (M+H)⁺ 計算値 516.1

MS (M+H)⁺ 測定値 516.2

保持時間 1.62分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

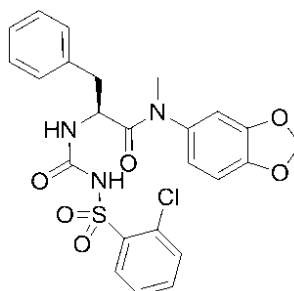
【0216】

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) 7.79 (d, J = 8.1Hz, 2H)、7.63 (d, J = 8.1Hz, 2H)、7.16 - 7.15 (m, 3H)、6.91 (d, J = 8.1Hz, 1H)、6.85 - 6.53 (m, 5H)、6.08 (s, 2H)、4.31 (d, J = 5.5Hz, 1H)、3.08 (s, 3H)、2.85 - 2.53 (m, 2H)

【0217】

実施例7

【化50】



40

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-((2-((4-クロロフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド)

【表 2 3】

MS (M+H) ⁺ 計算値	516.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	516.5
保持時間	1.27分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0218】

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 7.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.66 (br. s., 2H)、7.51 (br. s., 1H)、7.23 - 7.09 (m, 3H)、6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、6.76 - 6.54 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、4.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.08 (s, 3H)、2.83 - 2.52 (m, 2H)

20

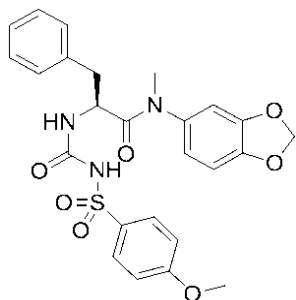
【0219】

実施例 8 - 35 は実施例 3 について上記される操作を用いて合成された。

【0220】

実施例 8

【化 5 1】



30

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - ((4 - メトキシフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0221】

【表 2 4】

MS (M+H) ⁺ 計算値	512.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	512.2
保持時間	1.57分
LC条件	
溶媒A	10%アセトニトリル：90%水：0.1%TFA
溶媒B	90%アセトニトリル：10%水：0.1%TFA
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	2分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：TFA
カラム	Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3 μ

40

50

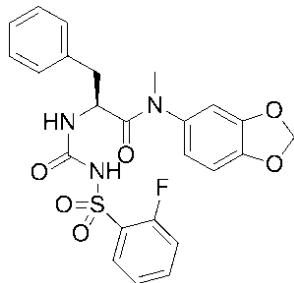
【 0 2 2 2 】

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) 7.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)、7.26 - 7.18 (m, 3H)、7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)、6.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H)、6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、6.37 (br. s., 2H)、6.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H)、4.55 - 4.44 (m, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.13 (s, 3H)、2.97 - 2.62 (m, 2H)

【 0 2 2 3 】

実施例 9

【 化 5 2 】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 - フルオロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 2 4 】

20

【 表 2 5 】

MS (M+H) ⁺ 計算値	500.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	500.2
保持時間	1.48分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【 0 2 2 5 】

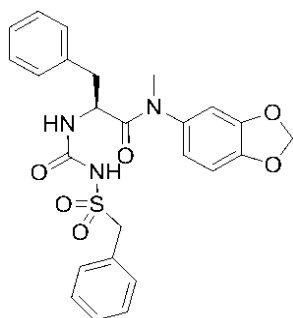
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.95 (s, 1H)、7.81 - 7.55 (m, 2H)、7.46 - 7.02 (m, 5H)、6.94 - 6.74 (m, 3H)、6.72 - 6.37 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、4.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.82 - 2.51 (m, 2H)

【 0 2 2 6 】

40

実施例 10

【化 5 3】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - (ベンジ
ルスルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 2 7 】

【表 2 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	496.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	496.3
保持時間	1.78分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

【 0 2 2 8 】

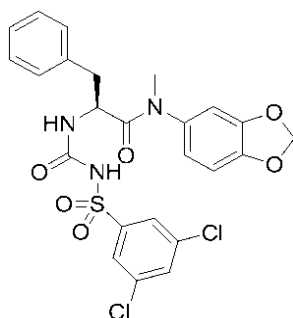
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.35 - 7.31 (m, 3H)、7.26 - 7.22 (m, 3H)、7.16 (d, J = 6.7Hz, 2H)、6.98 - 6.92 (m, 1H)、6.87 (d, J = 6.7Hz, 2H)、6.78 - 6.61 (m, 2H)、6.58 - 6.51 (m, 1H)、6.06 (d, J = 7.6Hz, 2H)、4.49 - 4.44 (m, 3H)、3.10 (s, 3H)、2.90 - 2.54 (m, 2H)

30

【 0 2 2 9 】

実施例 11

【化 5 4】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((3 , 5 -
ジクロロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミ
ド

【 0 2 3 0 】

【表 27】

MS (M+H) ⁺ 計算値	550.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	550.2
保持時間	1.82分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

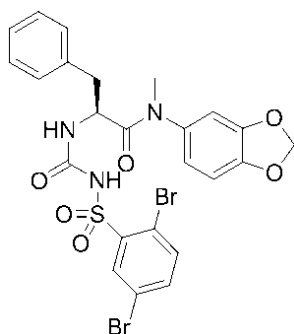
【0231】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.95 (s, 1H)、7.80 - 7.53 (m, 3H)、7.21 - 7.06 (m, 3H)、6.95 - 6.76 (m, 3H)、6.73 - 6.15 (m, 2H)、6.07 (s, 2H)、4.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、3.05 (s, 3H)、2.93 - 2.53 (m, 2H)

【0232】

実施例 12

【化 55】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(2,5-ジブロモフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0233】

【表 28】

MS (M+H) ⁺ 計算値	638.0
MS (M+H) ⁺ 測定値	638.1
保持時間	1.88分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0234】

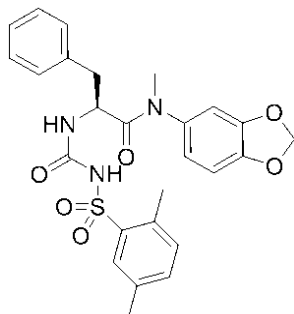
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.00 (s, 1H)、7.73 - 7.55 (m, 2H)、7.16 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H)、6.91 - 6.82 (m, 3H)、6.72 - 6.48 (m, 2H)、6.39 - 6.13 (m, 1H)、6.06 (s, 2H)、4.27 (br. s., 1H)、3.06 (s, 3H)、2.96 - 2.53 (m, 2H)

【0235】

実施例 13

【化56】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 , 5 - ジメチルフエニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

20

【0236】

【表29】

MS (M+H) ⁺	計算値	510.2
MS (M+H) ⁺	測定値	510.3
保持時間		1.75分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
溶媒対		アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【0237】

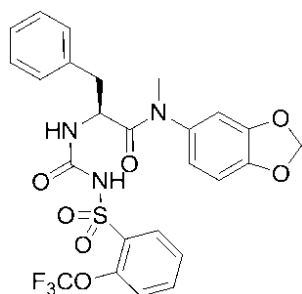
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.62 (s, 1H)、7.38 - 7.07 (m, 5H)、6.93 - 6.74 (m, 3H)、6.71 - 6.48 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、4.28 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.81 - 2.47 (m, 2H)、2.45 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)

40

【0238】

実施例 14

【化 5 7】



(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

10

【 0 2 3 9 】

【表 3 0】

MS (M+H)⁺ 計算値 566.1

MS (M+H)⁺ 測定値 566.2

保持時間 1.78分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

20

開始% B 0

最終% B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【 0 2 4 0 】

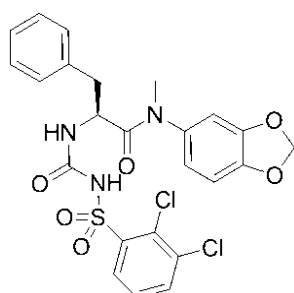
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.82 (br. s., 1H)、7.66 - 7.48 (m, 2H)、7.17 (br. s., 3H)、6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.85 - 6.63 (m, 4H)、6.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.07 (s, 2H)、4.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H)、3.08 (s, 3H)、2.81 - 2.49 (m, 2H)

30

【 0 2 4 1 】

実施例 15

【化 5 8】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 , 3 - ジクロロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 4 2 】

【表 3 1】

MS (M+H) ⁺ 計算値	550.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	550.2
保持時間	1.41分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0243】

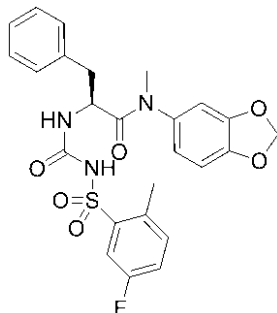
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.92 - 7.79 (m, 2H)、7.46 (br. s., 1H)、7.20 - 7.06 (m, 3H)、6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、6.76 - 6.39 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、4.28 (br. s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.82 - 2.53 (m, 2H)

20

【0244】

実施例 16

【化 59】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-((3-((5-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0245】

【表 3 2】

MS (M+H) ⁺ 計算値	514.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	514.3
保持時間	1.57分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

50

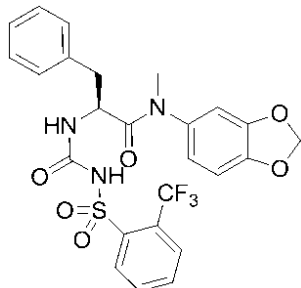
【 0 2 4 6 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H)、7.41 - 7.25 (m, 2 H)、7.22 - 7.06 (m, 3 H)、6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H)、6.83 - 6.27 (m, 5 H)、6.06 (s, 2 H)、4.28 (br. s., 1 H)、3.06 (s, 3 H)、2.78 - 2.48 (m, 2 H)、2.46 (s, 3 H)

【 0 2 4 7 】

実施例 17

【 化 6 0 】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((2 - (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

20

【 0 2 4 8 】

【 表 3 3 】

MS (M+H)⁺ 計算値 550.1MS (M+H)⁺ 測定値 550.3

保持時間 1.61分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始% B 0

最終% B 100

勾配時間 3分

流速 1 mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子

30

【 0 2 4 9 】

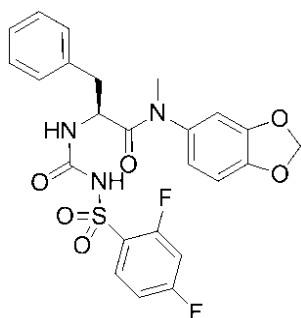
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.06 (br. s., 1 H)、7.93 - 7.68 (m, 3 H)、7.12 (br. s., 3 H)、6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H)、6.83 - 6.40 (m, 5 H)、6.06 (s, 2 H)、4.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H)、3.06 (s, 3 H)、2.77 - 2.48 (m, 2 H)

40

【 0 2 5 0 】

実施例 18

【化 6 1】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 5 1 】

【表 3 4】

MS (M+H)⁺ 計算値 518.1

MS (M+H)⁺ 測定値 518.2

保持時間 1.54分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

20

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

【 0 2 5 2 】

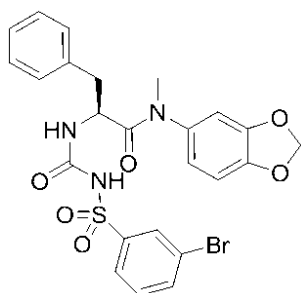
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.71 (br. s., 1H)、7.42 - 6.99 (m, 6H)、6.92 - 6.77 (m, 3H)、6.73 - 6.39 (m, 2H)、6.06 (s, 2H)、4.26 (br. s., 1H)、3.06 (s, 3H)、2.74 - 2.48 (m, 2H)

30

【 0 2 5 3 】

実施例 19

【化 6 2】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((3 - ブロモフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 5 4 】

【表 3 5】

MS (M+H) ⁺ 計算値	560.0
MS (M+H) ⁺ 測定値	560.1
保持時間	1.63分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0255】

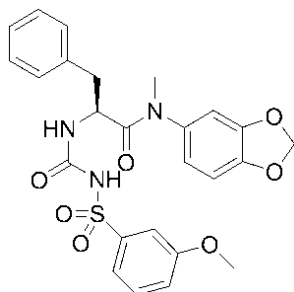
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.87 (br. s., 1H)、7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.44 (br. s., 1H)、7.21 - 7.09 (m, 3H)、6.93 - 6.78 (m, 3H)、6.74 - 6.26 (m, 3H)、6.07 (s, 2H)、4.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.75 - 2.53 (m, 2H)

20

【0256】

実施例 20

【化 6 3】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(3-メトキシフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0257】

【表 3 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	512.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	512.2
保持時間	1.61分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0258】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

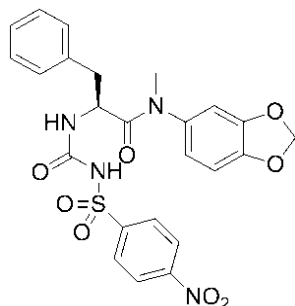
50

)、7.36 - 7.25 (m, 2H)、7.16 (m, 5H)、6.92 - 6.78 (m, 3H)、6.72 - 6.46 (m, 2H)、6.08 (s, 2H)、4.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.07 (s, 3H)、2.77 - 2.53 (m, 2H)

【0259】

実施例 21

【化64】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 2 - (3 - ((4 - ニトロフェニル) スルホニル) ウレイド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【0260】

【表37】

MS (M+H)⁺ 計算値 527.1

MS (M+H)⁺ 測定値 527.2

保持時間 1.61分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

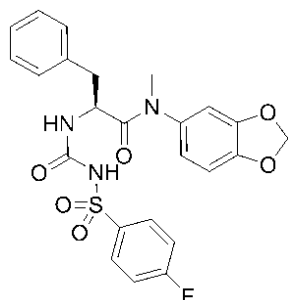
【0261】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H)、7.22 - 7.05 (m, 3H)、6.95 - 6.75 (m, 3H)、6.74 - 6.50 (m, 2H)、6.11 (br. s., 1H)、6.05 (s, 2H)、4.24 (br. s., 1H)、3.04 (s, 3H)、2.70 - 2.52 (m, 2H)

【0262】

実施例 22

【化65】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((4 -

50

フルオロフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド
【0263】

【表38】

MS (M+H) ⁺ 計算値	500.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	500.3
保持時間	1.32分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル:95%水:10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル:5%水:10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル:水:酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

【0264】

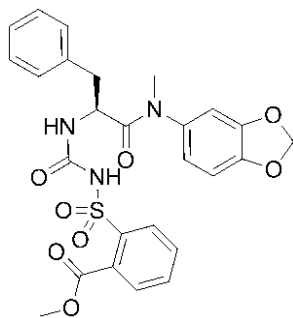
¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) 7.89 (dd, J=8.6, 5.1 Hz, 2H)、7.33-7.11 (m, 6H)、6.91 (br.s., 2H)、6.73 (d, J=8.3 Hz, 1H)、6.59-6.17 (m, 2H)、5.99 (d, J=2.7 Hz, 2H)、4.57-4.40 (m, 1H)、3.11 (s, 3H)、2.93-2.64 (m, 2H)

20

【0265】

実施例23

【化66】



30

(S)-メチル 2-(N-((1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバモイル)スルファモイル)ベンゾアート

【0266】

【表 3 9】

MS (M+H) ⁺ 計算値	540.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	540.4
保持時間	1.32分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0267】

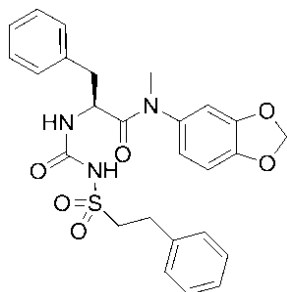
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.69 - 7.42 (m, 3H)、7.36 - 7.08 (m, 3H)、6.99 - 6.80 (m, 3H)、6.64 - 6.41 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、4.30 (br. s., 1H)、3.78 (s, 3H)、3.06 (s, 3H)、2.81 - 2.52 (m, 2H)

20

【0268】

実施例 24

【化 6 7】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-2-(3-(フェネチルスルホニル)ウレイド)-3-フェニルプロパンアミド

【0269】

【表 4 0】

MS (M+H) ⁺ 計算値	510.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	510.3
保持時間	1.57分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0270】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.40 - 7.08 (m, 9H)、7

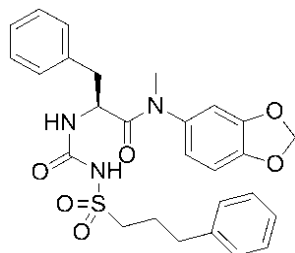
50

. 0 0 - 6 . 8 4 (m , 3 H) 、 6 . 8 1 - 6 . 3 1 (m , 2 H) 、 6 . 0 9 (s , 2 H) 、
4 . 3 9 (b r . s . , 1 H) 、 3 . 1 0 (s , 3 H) 、 2 . 8 8 - 2 . 8 2 (m , 4 H) 、
2 . 6 1 - 2 . 5 2 (m , 2 H)

【 0 2 7 1 】

実施例 2 5

【 化 6 8 】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((3 - フェニルプロピル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 2 7 2 】

【 表 4 1 】

MS (M+H)⁺ 計算値 5 2 4 . 2

MS (M+H)⁺ 測定値 5 2 4 . 3

保持時間 1 . 6 8 分

LC 条件

溶媒 A 5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 m M 酢酸アンモニウム

溶媒 B 9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 m M 酢酸アンモニウム

開始 % B 0

最終 % B 1 0 0

勾配時間 3 分

流速 1 m L / 分

波長 2 2 0

溶媒対 アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 m m , 1 . 7 μ m 粒子

20

30

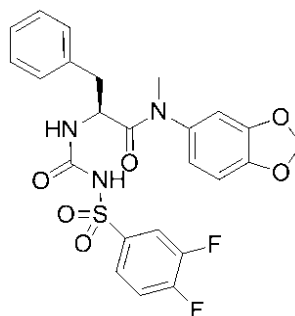
【 0 2 7 3 】

¹ H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 3 3 - 7 . 2 5 (m , 3 H) 、 7 .
. 2 4 - 7 . 1 4 (m , 6 H) 、 6 . 9 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 6 . 9 0 (d , J
= 6 . 6 H z , 2 H) 、 6 . 8 0 - 6 . 6 0 (m , 2 H) 、 6 . 1 1 (s , 2 H) 、 4 . 4 1
(d , J = 5 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 2 3 - 3 . 1 5 (m , 2 H) 、 3 . 1 1 (s , 3 H) 、
2 . 8 7 (d d , J = 1 3 . 6 、 4 . 8 H z , 1 H) 、 2 . 6 8 - 2 . 5 4 (m , 3 H) 、 1 .
9 1 - 1 . 7 9 (m , 2 H)

【 0 2 7 4 】

実施例 2 6

【 化 6 9 】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((3 , 4

50

- ジフルオロフェニル)スルホニル)ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 7 5 】

【表 4 2】

MS (M+H) ⁺	計算値	518.1
MS (M+H) ⁺	測定値	518.2
保持時間		1.37分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
溶媒対		アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【 0 2 7 6 】

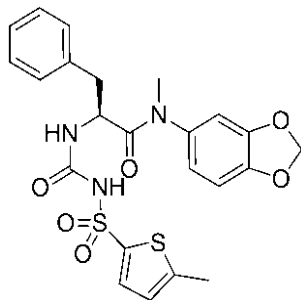
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.78 - 7.42 (m, 3H)、7.22 - 7.11 (m, 3H)、6.90 (d, J = 7.7Hz, 1H)、6.83 (d, J = 5.1Hz, 2H)、6.76 - 6.17 (m, 2H)、6.08 (s, 2H)、4.27 (d, J = 5.1Hz, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.80 - 2.52 (m, 2H)

20

【 0 2 7 7 】

実施例 27

【化 7 0】



30

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 2 - (3 - ((5 - メチルチオフエン - 2 - イル)スルホニル)ウレイド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 7 8 】

【表 4 3】

MS (M+H) ⁺ 計算値	502.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	502.3
保持時間	1.35分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

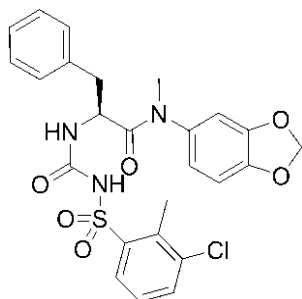
【0279】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.17 (br. s., 4H)、6.97 - 6.80 (m, 3H)、6.76 - 6.53 (m, 3H)、6.22 (br. s., 1H)、6.08 (s, 2H)、4.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.82 - 2.53 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)

【0280】

実施例 28

【化 7 1】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0281】

【表 4 4】

MS (M+H) ⁺ 計算値	530.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	530.4
保持時間	1.53分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0282】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

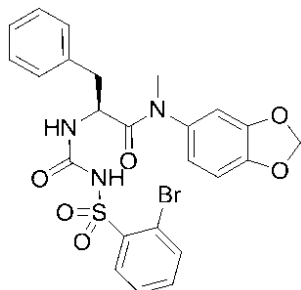
50

)、7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.30 (br. s., 1H)、7.20 - 7.03 (m, 4H)、6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、6.73 - 6.31 (m, 2H)、6.06 (s, 2H)、4.26 (br. s., 1H)、3.06 (s, 3H)、2.80 - 2.55 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)

【0283】

実施例 29

【化72】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - (2 - プロモフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0284】

【表45】

20

MS (M+H)⁺ 計算値 560.0

MS (M+H)⁺ 測定値 560.3

保持時間 1.35分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

30

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【0285】

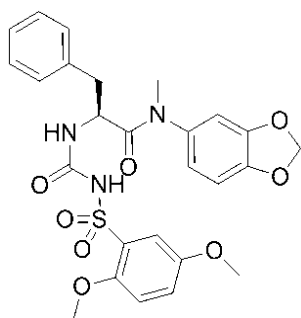
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.77 (d, J = 6.2 Hz, 1H)、7.48 (br. s., 2H)、7.34 - 7.09 (m, 3H)、6.85 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 3H)、6.72 - 6.46 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、4.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.81 - 2.52 (m, 2H)

【0286】

40

実施例 30

【化 7 3】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 , 5 - ジメトキシフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 8 7 】

【表 4 6】

MS (M+H)⁺ 計算値 542.2

MS (M+H)⁺ 測定値 542.5

保持時間 1.50分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

20

【 0 2 8 8 】

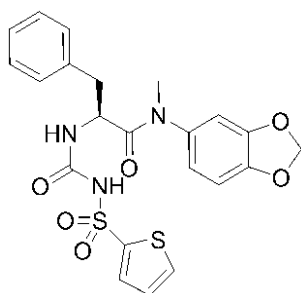
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.30 - 7.10 (m, 7H)、6.92 - 6.77 (m, 3H)、6.75 - 6.47 (m, 3H)、6.07 (s, 2H)、4.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、3.06 (s, 3H)、2.85 - 2.52 (m, 2H)

30

【 0 2 8 9 】

実施例 3 1

【化 7 4】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (チオフェン - 2 - イルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 2 9 0 】

【表 4 7】

MS (M+H) ⁺ 計算値	488.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	488.2
保持時間	1.19分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

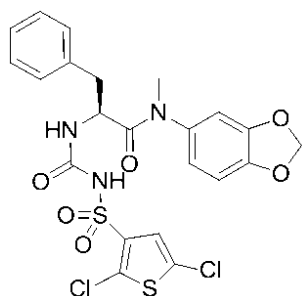
【0291】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.85 (br. s., 1H)、7.52 (br. s., 1H)、7.31 - 7.00 (m, 4H)、6.97 - 6.77 (m, 3H)、6.74 - 6.41 (m, 3H)、6.08 (s, 2H)、4.35 (d, J = 6.1 Hz, 1H)、3.08 (s, 3H)、2.84 - 2.53 (m, 2H)

【0292】

実施例 32

【化 7 5】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0293】

【表 4 8】

MS (M+H) ⁺ 計算値	556.0
MS (M+H) ⁺ 測定値	556.2
保持時間	1.42分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0294】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.25 - 7.08 (m, 4H)、6

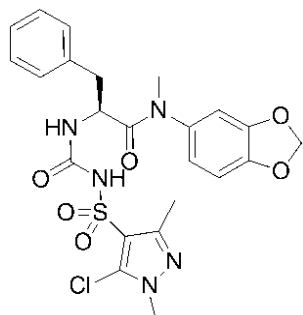
50

. 9 1 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) 、 6 . 8 5 (d , J = 6 . 7 H z , 2 H) 、 6 . 7 7 - 6 . 4 1 (m , 2 H) 、 6 . 0 8 (s , 2 H) 、 4 . 3 2 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 0 8 (s , 3 H) 、 2 . 8 4 - 2 . 5 2 (m , 2 H)

【 0 2 9 5 】

実施例 3 3

【 化 7 6 】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 2 9 6 】

【 表 4 9 】

MS (M+H)⁺ 計算値 534.1

MS (M+H)⁺ 測定値 534.3

保持時間 1.18分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

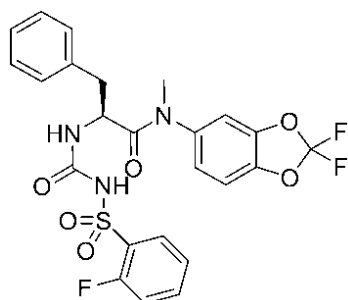
【 0 2 9 7 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 1 8 (b r . s . , 3 H) 、 6 . 9 1 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) 、 6 . 8 4 (d , J = 5 . 2 H z , 2 H) 、 6 . 7 7 - 6 . 3 8 (m , 3 H) 、 6 . 0 8 (s , 2 H) 、 4 . 3 1 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 7 4 (s , 3 H) 、 3 . 0 8 (s , 3 H) 、 2 . 8 4 - 2 . 5 3 (m , 2 H) 、 2 . 2 4 (s , 3 H)

【 0 2 9 8 】

実施例 3 4

【 化 7 7 】



40

50

(S) - N - (2,2 - ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 - フルオロフェニル)スルホニル)ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0299】

【表50】

MS (M+H) ⁺ 計算値	536.1	
MS (M+H) ⁺ 測定値	536.2	
保持時間	2.54分	
	LC条件	
溶媒A	5%メタノール：95%水：10mM酢酸アンモニウム	10
溶媒B	95%メタノール：5%水：10mM酢酸アンモニウム	
開始%B	0	
最終%B	100	
勾配時間	3分	
流速	1mL/分	
波長	220	
溶媒対	メタノール：水：酢酸アンモニウム	
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子	

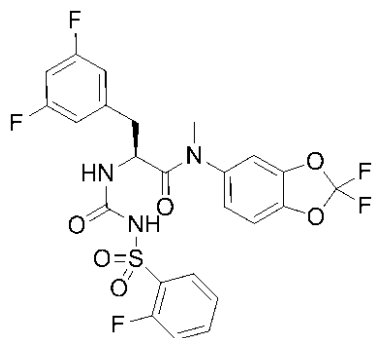
【0300】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.69 (br. s., 1H)、7.51 (br. s., 1H)、7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.30 - 7.00 (m, 6H)、6.95 - 6.77 (m, 2H)、6.30 (br. s., 1H)、4.20 (br. s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.77 - 2.53 (m, 2H)

【0301】

実施例35

【化78】



(S) - N - (2,2 - ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - ((2 - フルオロフェニル)スルホニル)ウレイド) - N - メチルプロパンアミド

【0302】

【表 5 1】

MS (M+H) ⁺ 計算値	572.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	572.4
保持時間	1.61分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

【0303】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.69 (br.s., 1H)、7.55 (br.s., 1H)、7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.36 (br.s., 1H)、7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.10 (br.s., 1H)、6.99 (br.s., 1H)、6.58 - 6.29 (m, 3H)、4.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.11 (s, 3H)、2.83 - 2.56 (m, 2H)

20

【0304】

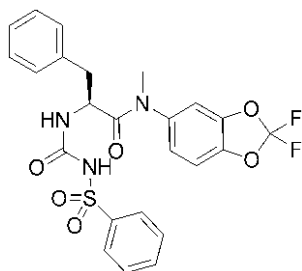
実施例 36 - 41 は実施例 2 について上記される操作を用いて合成された。

【0305】

実施例 36

【化 79】

30



(S) - N - (2,2 - ジフルオロベンゾ [d] [1,3] ジオキソール - 5 - イル) - N -
- メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (フェニルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

40

【0306】

【表 5 2】

MS (M+H) ⁺	計算値	5 1 8. 1
MS (M+H) ⁺	測定値	5 1 8. 3
保持時間		1. 6 5分
	LC条件	
溶媒A		5 %アセトニトリル：9 5 %水：1 0 mM酢酸アンモニウム
溶媒B		9 5 %アセトニトリル：5 %水：1 0 mM酢酸アンモニウム
開始% B		0
最終% B		1 0 0
勾配時間		3分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
溶媒対		アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm粒子

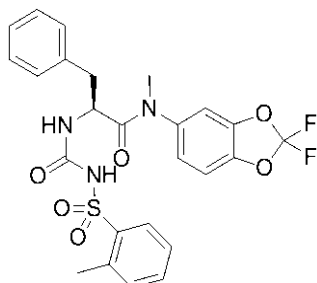
【 0 3 0 7 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.50 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 4H), 6.99 - 6.63 (m, 4H), 4.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.84 - 2.53 (m, 2H).

【 0 3 0 8 】

实施例 37

【化 8 0】



(S) - N - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミ
ド

【 0 3 0 9 】

【表 5 3】

MS (M+H) ⁺	計算値	5 3 2.1
MS (M+H) ⁺	測定値	5 3 2.4
保持時間		1.68分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
溶媒対		アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

【 0 3 1 0 】

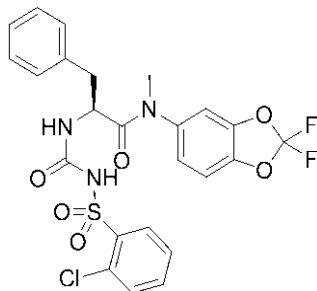
¹ H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 7.81 (d , J = 7.7 Hz , 1 H)

)、7.60 - 7.48 (m, 1H)、7.44 - 7.31 (m, 3H)、7.24 - 7.06 (m, 4H)、6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 3.7 Hz, 2H)、6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、4.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、3.10 (s, 3H)、2.85 - 2.55 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)

【0311】

実施例38

【化81】



10

(S)-2-((3-((2-クロロフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0312】

【表54】

MS (M+H)⁺ 計算値 552.1

MS (M+H)⁺ 測定値 552.4

保持時間 1.59分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

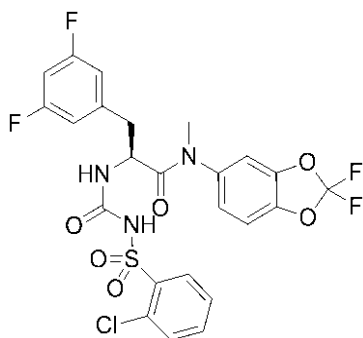
【0313】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、7.50 (br. s., 2H)、7.43 - 7.00 (m, 8H)、6.96 - 6.77 (m, 2H)、6.48 - 6.22 (m, 1H)、4.20 (br. s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.79 - 2.53 (m, 2H)

【0314】

実施例39

【化82】



40

50

(S) - 2 - (3 - ((2 - クロロフェニル)スルホニル)ウレイド) - N - (2,2 - ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチルプロパンアミド

【0315】

【表55】

MS (M+H) ⁺ 計算値	588.1	
MS (M+H) ⁺ 測定値	588.4	
保持時間	1.61分	
	LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム	10
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム	
開始%B	0	
最終%B	100	
勾配時間	3分	
流速	1mL/分	
波長	220	
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム	
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子	

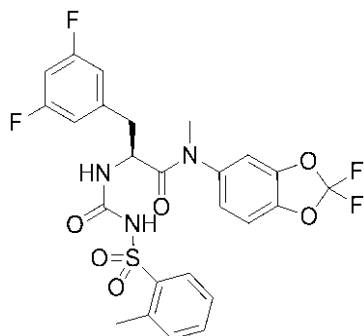
【0316】

¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.88 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.58 - 7.18 (m, 5H), 7.16 - 6.89 (m, 2H), 6.51 (br. s., 3H), 4.25 (br. s., 1H), 3.12 (s, 3H), 2.83 - 2.57 (m, 2H)

【0317】

実施例40

【化83】



(S) - N - (2,2 - ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0318】

【表 5 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 6 8 . 1
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 6 8 . 4
保持時間	1 . 7 1 分
	LC 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B	0
最終 % B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μm 粒子

10

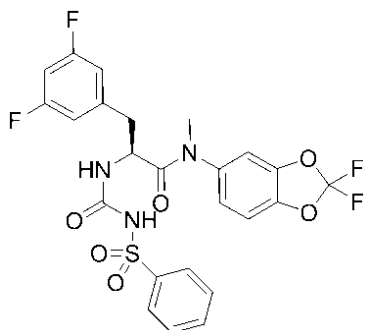
【0 3 1 9】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.29 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.17 - 6.90 (m, 2H), 6.64 - 6.38 (m, 3H), 4.24 (br. s., 1H), 3.12 (s, 3H), 2.85 - 2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)

【0 3 2 0】

実施例 4 1

【化 8 4】



30

(S) - N - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (フェニルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0 3 2 1】

【表 5 7】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 5 4 . 1
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 5 4 . 3
保持時間	1 . 6 2 分
	LC 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B	0
最終 % B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μm 粒子

40

【0 3 2 2】

50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 2 H)、7.70 - 7.62 (m, 1 H)、7.60 - 7.51 (m, 2 H)、7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.39 (br. s., 1 H)、7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1 H)、6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1 H)、6.51 (d, J = 7.0 Hz, 2 H)、4.28 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)、3.13 (s, 3 H)、2.87 - 2.58 (m, 2 H)

【0323】

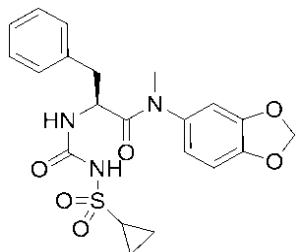
実施例 42 - 46 は実施例 4 について上記される操作を用いて合成された。

【0324】

実施例 42

10

【化85】



(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

20

【0325】

【表58】

MS (M+H) ⁺	計算値	446.1
MS (M+H) ⁺	測定値	446.2
保持時間		1.71分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
溶媒対		アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【0326】

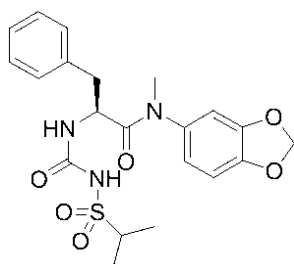
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.29 - 7.14 (m, 3 H)、6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、6.90 (d, J = 7.0 Hz, 2 H)、6.80 - 6.59 (m, 3 H)、6.10 (d, J = 3.4 Hz, 2 H)、4.42 (d, J = 5.8 Hz, 1 H)、3.10 (s, 3 H)、2.87 - 2.54 (m, 3 H)、1.04 - 0.89 (m, 4 H)

40

【0327】

実施例 43

【化 8 6】



(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - (イソプロピルスルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

10

【 0 3 2 8 】

【表 5 9】

MS (M+H)⁺ 計算値 448.2

MS (M+H)⁺ 測定値 448.2

保持時間 1.72分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

20

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

【 0 3 2 9 】

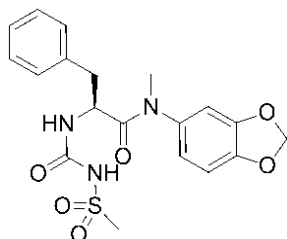
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.25 - 7.20 (m, 3H)、6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、6.83 - 6.58 (m, 3H)、6.11 (s, 2H)、4.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.11 (s, 3H)、2.88 - 2.55 (m, 3H)、1.27 - 1.07 (m, 6H)

30

【 0 3 3 0 】

実施例 4 4

【化 8 7】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 2 - (3 - (メチルスルホニル) ウレイド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 3 3 1 】

【表 6 0】

MS (M+H) ⁺ 計算値	420.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	420.2
保持時間	1.42分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0332】

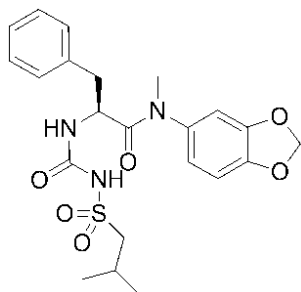
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.31 - 7.15 (m, 3H)、6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、6.81 - 6.56 (m, 3H)、6.11 (d, J = 2.1 Hz, 2H)、4.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H)、3.11 (s, 3H)、3.08 (s, 3H)、2.89 - 2.55 (m, 2H)

20

【0333】

実施例 45

【化 8 8】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(イソブチルスルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0334】

【表 6 1】

MS (M+H) ⁺ 計算値	462.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	462.3
保持時間	1.45分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0335】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.72 (s, 1H)、7.01 - 6

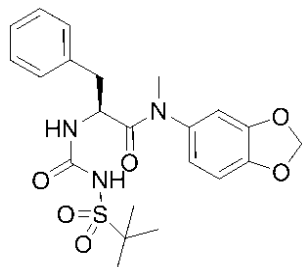
50

. 9 6 (m , 3 H)、 6 . 7 3 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H)、 6 . 6 6 (d , J = 7 . 0 H z , 2 H)、 6 . 5 8 - 6 . 3 1 (m , 3 H)、 5 . 8 7 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H)、 4 . 1 9 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H)、 2 . 8 7 (s , 3 H)、 2 . 7 0 - 2 . 3 0 (m , 4 H)、 1 . 7 4 (d t , J = 1 3 . 0 , 6 . 4 H z , 1 H)、 0 . 7 1 (d d , J = 1 7 . 5 , 6 . 6 H z , 6 H)

【 0 3 3 6 】

実施例 4 6

【 化 8 9 】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - (tert - ブチルスルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 3 3 7 】

【 表 6 2 】

MS (M+H)⁺ 計算値 4 6 2 . 2

MS (M+H)⁺ 測定値 4 6 2 . 3

保持時間 1 . 5 2 分

LC 条件

溶媒 A 5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B 9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム

開始 % B 0

最終 % B 1 0 0

勾配時間 3 分

流速 1 mL / 分

波長 2 2 0

溶媒対 アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μ m 粒子

30

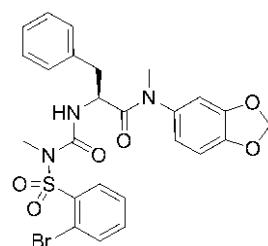
【 0 3 3 8 】

¹ H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7 . 3 4 - 7 . 1 3 (m , 3 H)、 6 . 9 5 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H)、 6 . 9 1 - 6 . 8 1 (m , 3 H)、 6 . 7 7 - 6 . 6 0 (m , 2 H)、 6 . 1 0 (d , J = 4 . 9 H z , 2 H)、 4 . 4 4 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H)、 3 . 0 9 (s , 3 H)、 2 . 9 4 - 2 . 5 4 (m , 2 H)、 1 . 2 1 (s , 9 H)

【 0 3 3 9 】

実施例 4 7

【 化 9 0 】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 - ブロモフェニル) スルホニル) - 3 - メチルウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロ

50

パンアミド

【0340】

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(2-プロモフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド(30mg、0.054ミリモル)のアセトニトリル(1mL)中溶液に、 K_2CO_3 (74.0mg、0.535ミリモル)を、つづいてヨードメタン(76mg、0.535ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を濾過し、蒸発させ、残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、標記化合物(15.7mg)を得た。 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 8.05-7.95(m, 1H)、7.86(d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.66-7.56(m, 2H)、7.53(d, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.27-7.12(m, 3H)、6.92(d, $J=8.1$ Hz, 1H)、6.83(d, $J=6.2$ Hz, 2H)、6.73-6.66(m, 1H)、6.63(d, $J=8.1$ Hz, 1H)、6.08(s, 2H)、4.35(d, $J=3.7$ Hz, 1H)、3.16(s, 3H)、3.09(s, 3H)、2.94-2.66(m, 2H)

【0341】

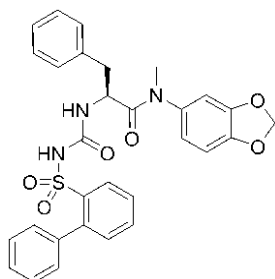
【表63】

MS (M+H) ⁺ 計算値	574.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	574.5
保持時間	1.98分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【0342】

実施例48

【化91】



(S)-2-(3-(2-bromophenyl)sulfonyl)ureido)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0343】

0.5-2mLのマイクロ波管に、(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(2-プロモフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド(17mg、0.030ミリモル)、フェニルボロン酸(7.40mg、0.061ミリモル)、 $Pd(PPh_3)_4$ (3.51mg、3.03マイクロモル)およびDMF(1mL)を、つづいて2M水性 Na_2CO_3 (50μl)を添加した。反応混合物をマイクロ波反応器中125℃で15分間加熱した。反応混合物を濾

過し、濾液をプレパラティブHPLCに付して精製し、標記化合物(8.8mg)を得た。
 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 7.91(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H)、7.56-7.10(m, 12H)、6.87(d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)、6.70-6.49(m, 2H)、6.20-6.11(m, 1H)、6.07(s, 2H)、4.29(br. s., 1H)、3.06(s, 3H)、2.80-2.53(m, 2H)

【0344】

【表64】

MS (M+H) ⁺ 計算値	558.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	558.3
保持時間	1.74分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

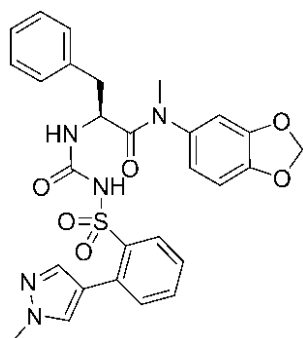
【0345】

実施例49-50は実施例48について上記される操作を用いて合成された。

【0346】

実施例49

【化92】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-2-((3-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)-3-フェニルプロパンアミド

【0347】

【表 6 5】

MS (M+H) ⁺ 計算値	562.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	562.3
保持時間	1.43分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0348】

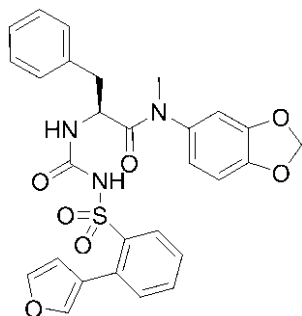
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.00 (br. s., 1H)、7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.62 (br. s., 1H)、7.52 (br. s., 1H)、7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.17 (br. s., 3H)、6.92 - 6.78 (m, 3H)、6.69 - 6.29 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、4.27 (br. s., 1H)、3.88 (s, 3H)、3.06 (s, 3H)、2.73 - 2.47 (m, 2H)

20

【0349】

実施例 50

【化 9 3】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-((3-((2-(フラン-3-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0350】

【表 6 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	548.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	548.3
保持時間	1,58分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0351】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.81 - 7.61 (m, 3H)、7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.27 - 7.11 (m, 3H)、6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、6.69 - 6.48 (m, 4H)、6.07 (s, 2H)、4.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.84 - 2.43 (m, 2H)

20

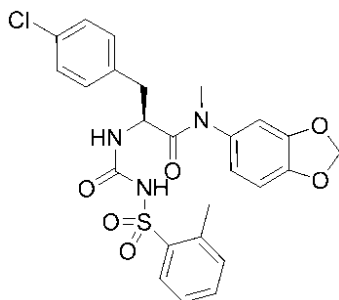
【0352】

実施例 51 - 85 は実施例 2 について上記される操作を用いて合成された。

【0353】

実施例 51

【化 94】



30

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0354】

【表 6 7】

MS (M+H) ⁺ 計算値	530.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	530.3
保持時間	1.60分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

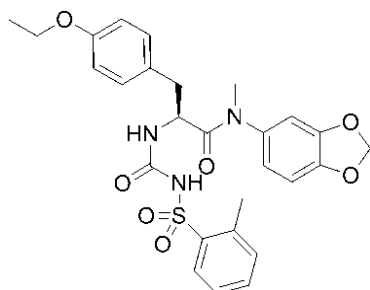
【0355】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.54 - 7.08 (m, 5H)、6.98 - 6.59 (m, 5H)、6.52 - 6.31 (m, 1H)、6.07 (s, 2H)、4.27 (br. s., 1H)、3.07 (s, 3H)、2.73 - 2.54 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)

【0356】

実施例 52

【化 9 5】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-エトキシフェニル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0357】

【表 6 8】

MS (M+H) ⁺ 計算値	540.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	540.3
保持時間	1.55分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0358】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

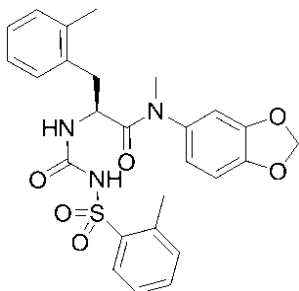
50

)、7.42 (br. s., 1H)、7.29 (br. s., 2H)、6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.76 - 6.26 (m, 6H)、6.07 (s, 2H)、4.22 (br. s., 1H)、3.96 (q, J = 6.7 Hz, 2H)、3.06 (s, 3H)、2.72 - 2.35 (m, 5H)、1.31 (t, J = 6.6 Hz, 3H)

【0359】

実施例 53

【化96】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - (o - トリル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0360】

【表69】

MS (M+H)⁺ 計算値 510.2

20

MS (M+H)⁺ 測定値 510.3

保持時間 1.65分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

30

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

【0361】

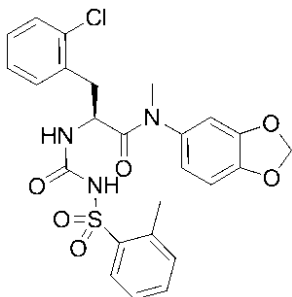
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.43 (br. s., 1H)、7.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.10 - 7.04 (m, 1H)、7.03 - 6.96 (m, 2H)、6.80 (t, J = 8.4 Hz, 2H)、6.40 (br. s., 2H)、6.04 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、4.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、3.02 (s, 3H)、2.77 - 2.48 (m, 5H)、1.82 (s, 3H)

【0362】

40

実施例 54

【化97】



50

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル) - 3 - (2-クロロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド
【0363】

【表70】

MS (M+H) ⁺ 計算値	530.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	530.3
保持時間	1.59分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0364】

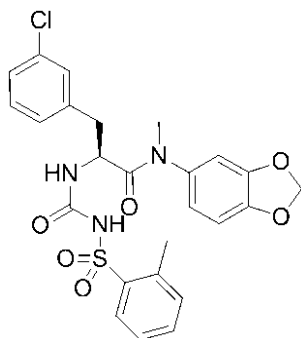
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.72 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.40 (br. s., 1H)、7.32 - 7.08 (m, 6H)、7.01 (br. s., 1H)、6.84 (d, J = 7.3Hz, 1H)、6.73 - 6.27 (m, 2H)、6.04 (d, J = 7.0Hz, 2H)、4.51 (br. s., 1H)、3.06 (s, 3H)、2.89 - 2.60 (m, 2H)、2.50 (s, 3H)

20

【0365】

実施例55

【化98】



30

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル) - 3 - (3-クロロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド
【0366】

【表 7 1】

MS (M+H) ⁺ 計算値	530.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	530.2
保持時間	1.64分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0367】

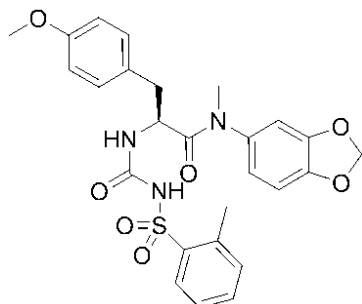
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.44 - 7.32 (m, 1H)、7.31 - 7.12 (m, 4H)、6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.85 - 6.25 (m, 4H)、6.07 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、4.32 - 4.17 (m, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.75 - 2.48 (m, 5H)

20

【0368】

実施例 56

【化 99】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-2-(3-(4-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0369】

【表 7 2】

MS (M+H) ⁺ 計算値	526.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	526.3
保持時間	1.51分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0370】

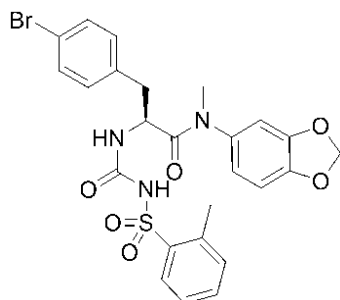
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.77 - 7.69 (m, 1H)、7.45 - 7.17 (m, 3H)、6.90 - 6.83 (m, 1H)、6.71 (s, 4H)、6.66 - 6.31 (m, 2H)、6.04 (s, 2H)、4.29 - 4.12 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.04 (s, 3H)、2.71 - 2.35 (m, 5H)

【0371】

実施例 57

【化100】



10

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-ブロモフェニル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド
【0372】

【表73】

MS (M+H)⁺ 計算値 574.1

20

MS (M+H)⁺ 測定値 574.3

保持時間 1.64分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

30

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

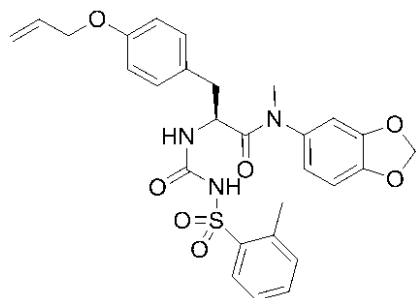
【0373】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.49 - 7.07 (m, 5H)、6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、6.80 - 6.34 (m, 4H)、6.06 (s, 2H)、4.26 (br. s., 1H)、3.06 (s, 3H)、2.79 - 2.34 (m, 5H)

【0374】

実施例 58

【化101】



40

(S)-3-(4-(アリロキシ)フェニル)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロ

50

パンアミド

【 0 3 7 5 】

【 表 7 4 】

MS (M+H) ⁺	計算値	5 5 2. 2
MS (M+H) ⁺	測定値	5 5 2. 4
保持時間		1. 6 4 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B		0
最終 % B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
溶媒対		アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

10

【 0 3 7 6 】

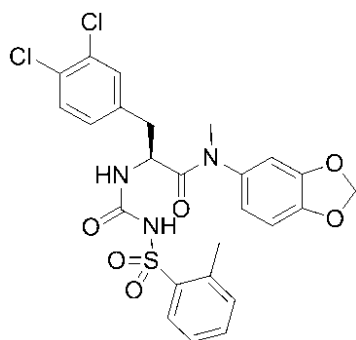
¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7. 7 8 (d , J = 7. 3 Hz , 1 H)
)、7. 5 4 - 7. 2 5 (m , 3 H)、6. 8 9 (d , J = 8. 4 Hz , 1 H)、6. 7 8 -
 6. 6 6 (m , 5 H)、6. 6 3 - 6. 4 5 (m , 2 H)、6. 1 3 - 5. 9 6 (m , 3 H)
 、5. 4 5 - 5. 1 7 (m , 2 H)、4. 5 1 (d , J = 5. 1 Hz , 2 H)、4. 2 4 (d
 , J = 5. 1 Hz , 1 H)、3. 0 7 (s , 3 H)、2. 7 8 - 2. 3 8 (m , 5 H)

20

【 0 3 7 7 】

実施例 5 9

【 化 1 0 2 】



30

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (3 , 4 - ジクロ
 ロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンア
 ミド

【 0 3 7 8 】

【表 7 5】

MS (M+H) ⁺ 計算値	564.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	564.2
保持時間	1.69分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0379】

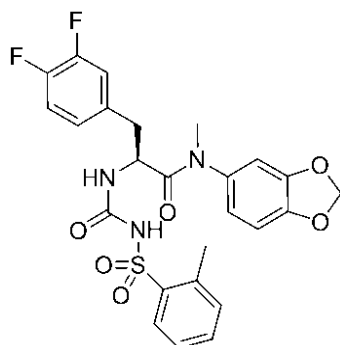
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.51 - 7.06 (m, 5H)、7.00 (br. s., 1H)、6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.85 - 6.66 (m, 3H)、6.42 (br. s., 1H)、6.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、4.29 (br. s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.79 - 2.46 (m, 5H)

20

【0380】

実施例 60

【化 103】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0381】

【表 7 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	532.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	532.2
保持時間	1.71分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

50

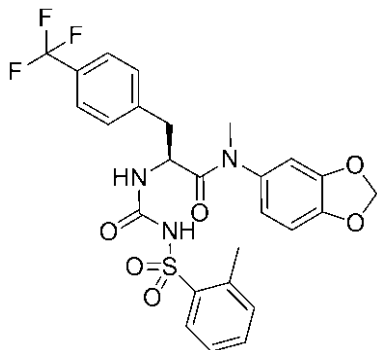
【0382】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、7.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H)、7.40 - 7.29 (m, 2 H)、7.24 - 7.13 (m, 1 H)、6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、6.86 (s, 1 H)、6.82 - 6.47 (m, 4 H)、6.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H)、4.31 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H)、3.09 (s, 3 H)、2.84 - 2.45 (m, 5 H)

【0383】

実施例 6 1

【化104】



10

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-2-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド)

20

【0384】

【表77】

MS (M+H) ⁺ 計算値	564.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	564.2
保持時間	1.69分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【0385】

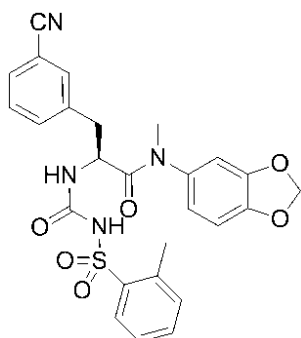
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H)、7.55 - 7.42 (m, 3 H)、7.38 - 7.26 (m, 2 H)、7.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H)、6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、6.83 - 6.55 (m, 3 H)、6.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H)、4.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H)、3.09 (s, 3 H)、2.92 - 2.57 (m, 2 H)、2.50 (s, 3 H)

40

【0386】

実施例 6 2

【化 1 0 5】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (3 - シアノフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【 0 3 8 7】

【表 7 8】

MS (M+H) ⁺ 計算値	521.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	521.3
保持時間	1.35分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

【 0 3 8 8】

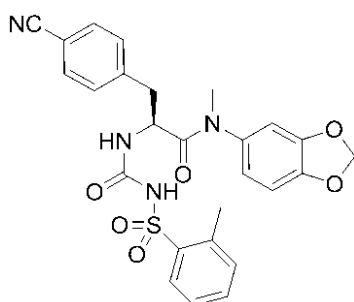
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.45 - 7.04 (m, 6H)、6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.79 - 6.28 (m, 2H)、6.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、4.28 (br. s., 1H)、3.06 (br. s., 3H)、2.83 - 2.55 (m, 2H)、2.48 (s, 3H)

30

【 0 3 8 9】

実施例 63

【化 1 0 6】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (4 - シアノフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【 0 3 9 0】

【表 7 9】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 2 1. 1
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 2 1. 3
保持時間	1. 6 0 分
LC 条件	
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

10

【0 3 9 1】

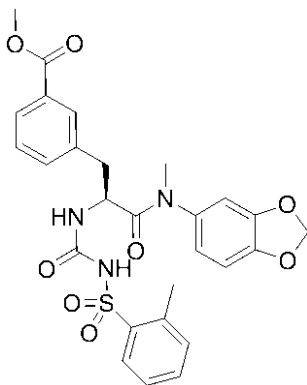
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.75 - 7.51 (m, 3H)、7.41 - 7.07 (m, 3H)、6.98 (d, J = 5.1 Hz, 2H)、6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.78 - 6.17 (m, 2H)、6.06 (br. s., 2H)、4.29 (br. s., 1H)、3.06 (s, 3H)、2.84 - 2.56 (m, 2H)、2.48 (s, 3H)

20

【0 3 9 2】

実施例 6 4

【化 1 0 7】



30

(S) - メチル 3 - (3 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 3 - オキソ - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロピル) ベンゾアート

【0 3 9 3】

【表 8 0】

MS (M+H) ⁺ 計算値	554.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	554.3
保持時間	1.48分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

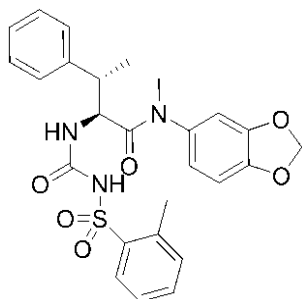
【0394】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.72 (dd, J = 19.6, 7.5 Hz, 2H)、7.42 - 7.04 (m, 6H)、6.91 - 6.24 (m, 3H)、6.05 (d, J = 10.6 Hz, 2H)、4.27 (br. s., 1H)、3.83 (s, 3H)、3.05 (s, 3H)、2.85 - 2.54 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)

【0395】

実施例 65

【化 108】



30

(2S,3S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル-2-(3-(o-トリフルオロメチルスルホニル)ウレイド)ブタンアミド

【0396】

【表 8 1】

MS (M+H) ⁺ 計算値	510.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	510.3
保持時間	1.48分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

40

【0397】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.41 (br. s., 1H)、7.33 - 7.10 (m, 6H)、6.94 (d, J =

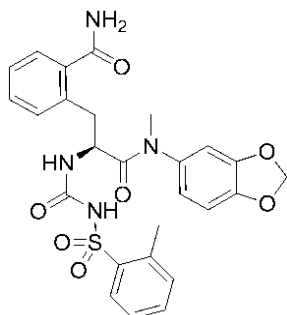
50

6.6 Hz, 2H)、6.90 - 6.57 (m, 3H)、6.08 (s, 2H)、4.45 (br. s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.85 (t, J = 7.0 Hz, 1H)、2.51 (s, 3H)、0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

【0398】

実施例 66

【化109】



10

(S)-2-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(methyl)amino)-3-oxo-2-(3-(o-trifluoromethylsulfonyl)ureido)propyl)benzamide

【0399】

【表82】

MS (M+H)⁺ 計算値 539.2

MS (M+H)⁺ 測定値 539.3

保持時間 1.41分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

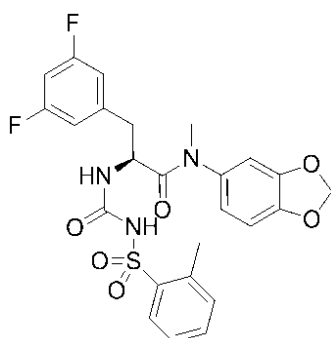
【0400】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.71 (br. s., 2H)、7.54 - 7.03 (m, 7H)、6.99 - 6.78 (m, 1H)、6.64 (br. s., 2H)、6.07 (s, 2H)、4.33 (br. s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.90 - 2.62 (m, 2H)、2.48 (s, 3H)

【0401】

実施例 67

【化110】



40

50

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル) - 3 - (3,5-ジフルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0402】

【表83】

MS (M+H)⁺ 計算値 532.1

MS (M+H)⁺ 測定値 532.2

保持時間 1.52分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0403】

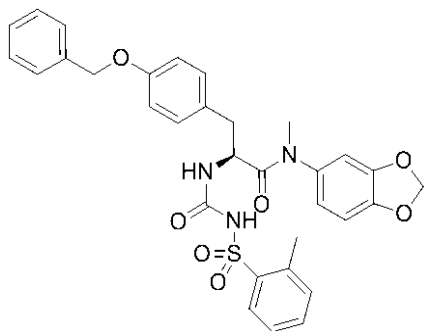
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.73 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.37 (br.s., 1H)、7.23 (br.s., 2H)、7.04 - 6.80 (m, 3H)、6.78 - 6.65 (m, 1H)、6.48 (d, J = 7.0Hz, 2H)、6.36 (br.s., 1H)、6.07 (d, J = 6.6Hz, 2H)、4.29 (br.s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.82 - 2.54 (m, 2H)、2.49 (s, 3H)

20

【0404】

実施例68

【化111】



30

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル) - 3 - (4 - (ベンジロキシ)フェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

40

【0405】

【表 8 4】

MS (M+H) ⁺	計算値	6 0 2 . 2
MS (M+H) ⁺	測定値	6 0 2 . 3
保持時間		1 . 8 1 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始% B		0
最終% B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
溶媒対		アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μm 粒子

10

【0 4 0 6】

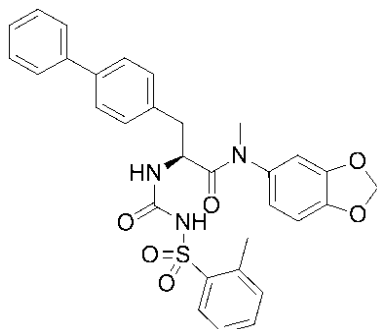
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)、7.53 - 7.22 (m, 8 H)、6.90 - 6.77 (m, 3 H)、6.71 (d, J = 8.4 Hz, 3 H)、6.62 - 6.39 (m, 2 H)、6.07 (s, 2 H)、5.05 (s, 2 H)、4.24 (br. s., 1 H)、3.06 (s, 3 H)、2.75 - 2.35 (m, 5 H)

20

【0 4 0 7】

実施例 6 9

【化 1 1 2】



30

(S)-3-((1,1'-ビフェニル)-4-イル)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0 4 0 8】

【表 8 5】

MS (M+H) ⁺	計算値	5 7 2 . 2
MS (M+H) ⁺	測定値	5 7 2 . 4
保持時間		1 . 8 1 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始% B		0
最終% B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
溶媒対		アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μm 粒子

40

50

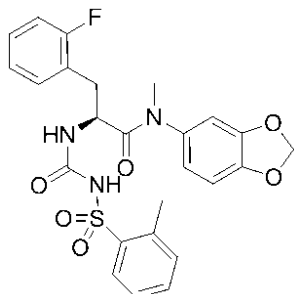
【 0 4 0 9 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H)、7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H)、7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 4 H)、7.41 - 7.18 (m, 4 H)、6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H)、6.79 - 6.38 (m, 3 H)、6.08 (s, 2 H)、4.32 (br. s., 1 H)、3.09 (s, 3 H)、2.86 - 2.42 (m, 5 H)

【 0 4 1 0 】

実施例 7 0

【 化 1 1 3 】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

20

【 0 4 1 1 】

【 表 8 6 】

MS (M+H) ⁺ 計算値	514.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	514.3
保持時間	1.49分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【 0 4 1 2 】

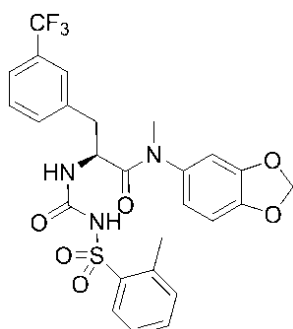
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.41 (br. s., 1 H)、7.33 - 7.16 (m, 3 H)、7.05 - 6.95 (m, 2 H)、6.94 - 6.81 (m, 2 H)、6.77 - 6.25 (m, 3 H)、6.07 (s, 2 H)、4.37 (br. s., 1 H)、3.06 (s, 3 H)、2.80 - 2.54 (m, 2 H)、2.51 (s, 3 H)

40

【 0 4 1 3 】

実施例 7 1

【化 1 1 4】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド

【 0 4 1 4 】

【表 8 7】

MS (M+H)⁺ 計算値 564.1

MS (M+H)⁺ 測定値 564.3

保持時間 1.64分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

【 0 4 1 5 】

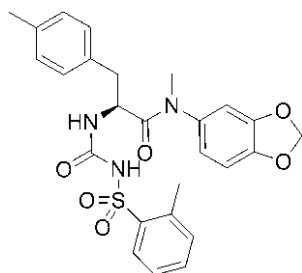
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.72 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.50 (br. s., 1H)、7.39 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.34 (br. s., 1H)、7.27 - 7.02 (m, 5H)、6.86 (d, J = 8.1Hz, 1H)、6.78 - 6.24 (m, 2H)、6.13 - 5.94 (m, 2H)、4.34 - 4.18 (m, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.85 - 2.59 (m, 2H)、2.49 (s, 3H)

30

【 0 4 1 6 】

実施例 7 2

【化 1 1 5】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - (p - トリル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【 0 4 1 7 】

【表 8 8】

MS (M+H) ⁺ 計算値	510.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	510.3
保持時間	1.58分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0418】

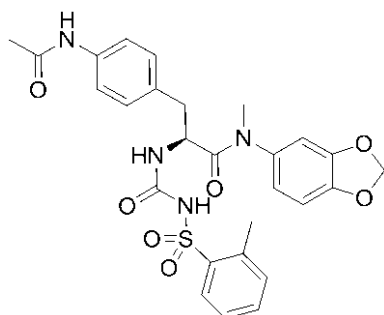
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.37 - 7.24 (m, 2H)、6.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.74 - 6.39 (m, 5H)、6.07 (s, 2H)、4.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.77 - 2.39 (m, 5H)、2.23 (s, 3H)

20

【0419】

実施例 73

【化 116】



30

(S)-3-(4-アセトアミドフェニル)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0420】

【表 8 9】

MS (M+H) ⁺ 計算値	553.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	553.3
保持時間	1.33分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

50

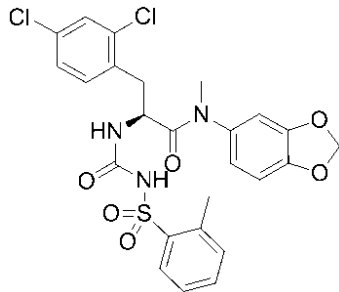
【 0 4 2 1 】

^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) 9 . 8 6 (b r . s . , 1 H) 、 7 . 7 1 (d , $J = 7 . 7$ H z , 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 3 4 (m , 3 H) 、 7 . 2 1 (b r . s . , 2 H) 、 6 . 8 4 (d , $J = 8 . 1$ H z , 1 H) 、 6 . 7 7 - 6 . 1 5 (m , 4 H) 、 6 . 0 3 (s , 2 H) 、 4 . 2 1 (b r . s . , 1 H) 、 3 . 0 3 (s , 3 H) 、 2 . 6 5 - 2 . 4 1 (m , 5 H) 、 2 . 0 1 (s , 3 H)

【 0 4 2 2 】

実施例 7 4

【 化 1 1 7 】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

20

【 0 4 2 3 】

【 表 9 0 】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 6 4 . 1
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 6 4 . 3
保持時間	1 . 7 1 分
	L C 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 m M 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 m M 酢酸アンモニウム
開始 % B	0
最終 % B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 m L / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 m m , 1 . 7 μ m 粒子

30

【 0 4 2 4 】

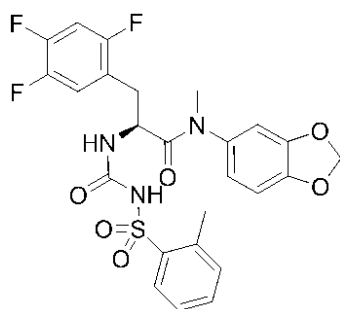
^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) 7 . 7 2 (d , $J = 7 . 7$ H z , 1 H) 、 7 . 4 9 (t , $J = 7 . 2$ H z , 1 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 2 6 (m , 3 H) 、 7 . 1 8 (d , $J = 8 . 1$ H z , 1 H) 、 6 . 9 6 (d , $J = 8 . 1$ H z , 1 H) 、 6 . 9 0 (d , $J = 8 . 1$ H z , 1 H) 、 6 . 8 3 - 6 . 5 2 (m , 3 H) 、 6 . 0 6 (d , $J = 8 . 8$ H z , 2 H) 、 4 . 5 3 (d , $J = 4 . 4$ H z , 1 H) 、 3 . 1 0 (s , 3 H) 、 2 . 9 2 - 2 . 5 6 (m , 2 H) 、 2 . 5 1 (s , 3 H)

40

【 0 4 2 5 】

実施例 7 5

【化 1 1 8】



(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) - 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパンアミド

10

【 0 4 2 6 】

【表 9 1】

MS (M+H) ⁺ 計算値	550.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	550.3
保持時間	1.56分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

【 0 4 2 7 】

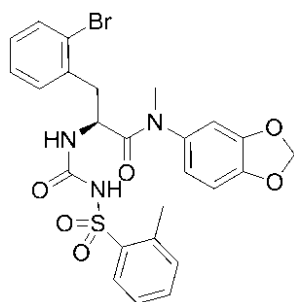
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.73 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.54 - 7.43 (m, 1H)、7.38 - 7.17 (m, 3H)、7.03 - 6.46 (m, 5H)、6.08 (d, J = 7.0Hz, 2H)、4.41 (d, J = 4.0Hz, 1H)、3.11 (s, 3H)、2.87 - 2.52 (m, 2H)、2.49 (s, 3H)

30

【 0 4 2 8 】

実施例 76

【化 1 1 9】



(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (2 - ブロモフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 4 2 9 】

40

【表 9 2】

MS (M+H) ⁺ 計算値	574.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	574.2
保持時間	1.72分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0430】

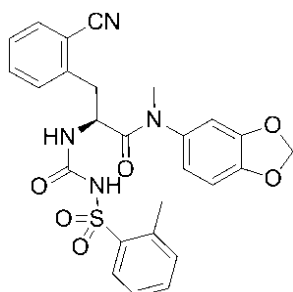
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.38 - 7.29 (m, 1H)、7.20 (br. s., 3H)、7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.77 (br. s., 4H)、6.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、4.54 - 4.38 (m, 1H)、3.02 (s, 3H)、2.81 - 2.66 (m, 2H)、2.49 (br. s., 3H)

20

【0431】

実施例 77

【化 120】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(2-シアノフェニル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0432】

【表 9 3】

MS (M+H) ⁺ 計算値	521.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	521.3
保持時間	1.42分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0433】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.74 - 7.59 (m, 2H)、7

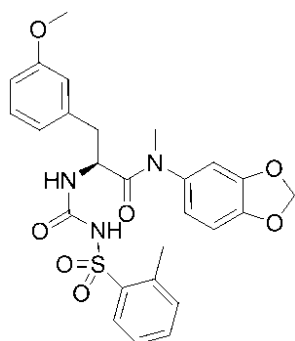
50

. 5 3 - 7 . 3 0 (m , 3 H)、7 . 2 8 - 7 . 1 3 (m , 2 H)、7 . 0 0 - 6 . 7 8 (m , 2 H)、6 . 7 1 (b r . s . , 2 H)、6 . 2 1 - 6 . 0 9 (m , 1 H)、6 . 0 4 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H)、4 . 5 4 - 4 . 3 9 (m , 1 H)、3 . 0 5 (s , 3 H)、2 . 9 3 - 2 . 7 4 (m , 2 H)、2 . 4 9 (s , 3 H)

【 0 4 3 4 】

実施例 7 8

【 化 1 2 1 】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 4 3 5 】

20

【 表 9 4 】

MS (M+H) ⁺	計算値	5 2 6 . 2
MS (M+H) ⁺	測定値	5 2 6 . 3
保持時間		1 . 5 0 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B		0
最終 % B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
溶媒対		アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μm 粒子

30

【 0 4 3 6 】

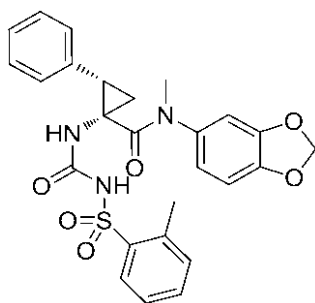
¹ H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7 . 7 2 (d , J = 7 . 7 Hz , 1 H)、7 . 4 8 - 7 . 0 1 (m , 4 H)、6 . 8 6 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H)、6 . 7 7 - 6 . 5 3 (m , 2 H)、6 . 4 2 (d , J = 7 . 3 Hz , 1 H)、6 . 3 2 (b r . s . , 2 H)、6 . 0 3 (s , 2 H)、4 . 2 4 (b r . s . , 1 H)、3 . 6 3 (s , 3 H)、3 . 0 5 (s , 3 H)、2 . 7 8 - 2 . 3 4 (m , 5 H)

40

【 0 4 3 7 】

実施例 7 9

【化 1 2 2】



(1S, 2S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 2 - フェニル - 1 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) シクロプロパンカルボキシアミド 10

【 0 4 3 8 】

【表 9 5】

MS (M+H) ⁺ 計算値	508.2	
MS (M+H) ⁺ 測定値	508.3	
保持時間	1.42分	
	LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム	
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム	20
開始%B	0	
最終%B	100	
勾配時間	3分	
流速	1mL/分	
波長	220	
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム	
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子	

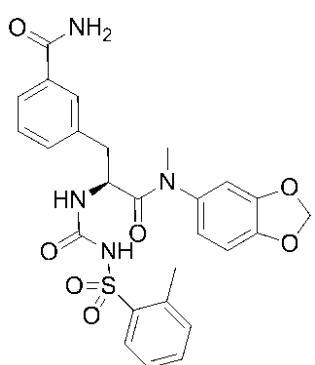
【 0 4 3 9 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.65 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.48 - 7.33 (m, 1H)、7.30 - 7.15 (m, 5H)、7.07 (br. s., 2H)、6.79 - 6.48 (m, 3H)、5.98 (d, J = 17.2Hz, 2H)、3.01 (s, 3H)、2.81 - 2.62 (m, 1H)、2.37 (s, 3H)、1.99 - 1.92 (m, 1H)、1.19 - 1.07 (m, 1H) 30

【 0 4 4 0 】

実施例 80

【化 1 2 3】



(S) - 3 - (3 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 3 - オキソ - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロピル) ベンズアミド 40

【 0 4 4 1 】

50

【表 9 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	539.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	539.3
保持時間	1.30分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0442】

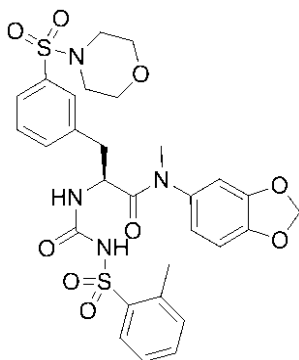
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.93 - 7.55 (m, 3H)、7.47 - 7.04 (m, 6H)、6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.67 - 6.18 (m, 2H)、6.04 (d, J = 9.9 Hz, 2H)、4.28 (br. s., 1H)、3.04 (s, 3H)、2.83 - 2.37 (m, 5H)

20

【0443】

実施例 81

【化 124】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-(3-(モルホリノスルホニル)フェニル)-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0444】

【表 97】

MS (M+H) ⁺ 計算値	645.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	645.3
保持時間	1.37分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

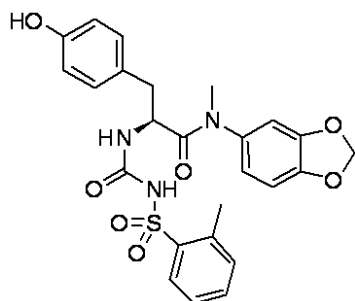
【0445】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.75 - 7.66 (m, 1H)、7.47 (s, 8H)、6.91 - 6.82 (m, 1H)、6.81 - 6.30 (m, 2H)、6.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.62 (br. s., 4H)、3.07 (br. s., 3H)、2.87 - 2.61 (m, 6H)、2.50 - 2.35 (m, 4H)

【0446】

実施例 82

【化125】



(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-2-(3-(4-ヒドロキシフェニル)ウレイド)プロパンアミド

【0447】

【表 98】

MS (M+H) ⁺ 計算値	512.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	512.3
保持時間	1.45分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0448】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H)

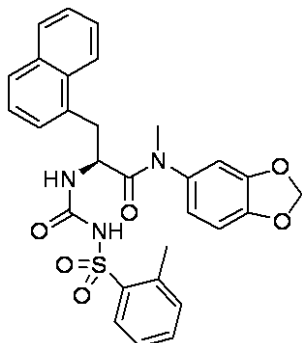
50

)、7.47 - 7.09 (m, 3H)、6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.71 - 6.48 (m, 5H)、6.32 - 6.16 (m, 1H)、6.04 (s, 2H)、4.28 - 4.10 (m, 1H)、3.04 (s, 3H)、2.68 - 2.30 (m, 5H)

【0449】

実施例 83

【化126】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0450】

【表99】

20

MS (M+H)⁺ 計算値 546.2

MS (M+H)⁺ 測定値 546.3

保持時間 1.68分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

30

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【0451】

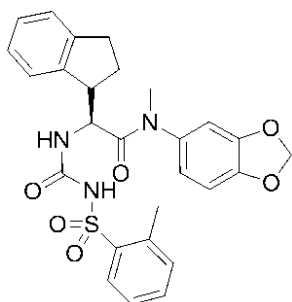
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.67 (br. s., 1H)、7.48 - 7.08 (m, 8H)、6.75 - 6.20 (m, 3H)、6.07 - 5.89 (m, 2H)、4.57 (br. s., 1H)、3.00 (br. s., 4H)、2.48 (s, 3H)、2.37 (br. s., 1H)

【0452】

40

実施例 84

【化127】



50

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル) - 2 - ((S) - 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) - N - メチル - 2 - (3 - (o-トリルスルホニル)ウレイド)アセトアミド

【0453】

【表100】

MS (M+H)⁺ 計算値 522.2

MS (M+H)⁺ 測定値 522.3

保持時間 1.87分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

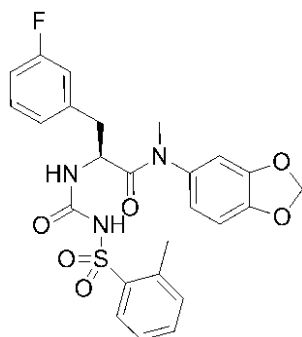
カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0454】

実施例85

【化128】



20

30

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0455】

【表101】

MS (M+H)⁺ 計算値 514.1

MS (M+H)⁺ 測定値 514.2

保持時間 1.51分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

40

【0456】

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) 7.95 (d, J = 7.6Hz, 1H

50

)、7.54 - 7.41 (m, 1H)、7.39 - 7.27 (m, 2H)、7.25 - 7.12 (m, 1H)、6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、6.73 (dd, J = 13.1、7.9 Hz, 2H)、6.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、6.50 - 6.23 (m, 2H)、6.00 (s, 2H)、4.57 - 4.43 (m, 1H)、3.13 (s, 3H)、2.95 - 2.57 (m, 5H)

【0457】

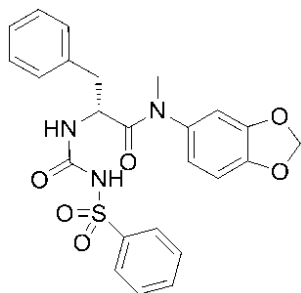
実施例86は実施例2について上記される操作を用い、(R)-tert-ブチル (1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマートより出発して合成された。

【0458】

10

実施例86

【化129】



20

(R)-N-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル2-(3フェニルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0459】

【表102】

MS (M+H) ⁺ 計算値	482.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	482.2
保持時間	1.67分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【0460】

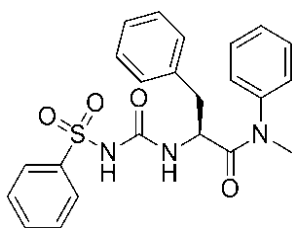
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.66 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H)、7.36 - 7.31 (m, 3H)、7.23 - 7.10 (m, 4H)、6.93 - 6.76 (m, 4H)、6.64 - 6.56 (m, 2H)、6.06 - 5.98 (m, 2H)、4.27 (br.s., 1H)、3.05 (br.s., 3H)、2.76 - 2.51 (m, 2H)

40

【0461】

実施例87

【化 1 3 0】



(S) - N - メチル - N , 3 - ジフェニル - 2 - (3 - (フェニルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 4 6 2 】

10

(S) - tert - ブチル (1 メチル (フェニル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート・TFA (1 2 . 7 m g 、 0 . 0 5 0 ミリモル) のジクロロメタン (2 m L) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 2 6 m L 、 0 . 1 5 ミリモル) を、つづいて 2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (1 3 . 7 m g 、 0 . 0 7 5 ミリモル) のジクロロメタン (2 m L) 中溶液を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をプレパラティブ H P L C に付して精製し、標記化合物 (1 6 . 9 m g) を得た。

【 0 4 6 3 】

^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) 7 . 7 6 (d , J = 6 . 6 H z , 2 H) 、 7 . 6 4 - 7 . 3 3 (m , 6 H) 、 7 . 1 4 (b r . s . , 5 H) 、 6 . 7 2 (b r . s . , 2 H) 、 6 . 5 8 (b r . s . , 1 H) 、 4 . 2 9 (b r . s . , 1 H) 、 3 . 1 3 (s , 3 H) 、 2 . 7 3 (d , J = 6 . 2 H z , 2 H)

20

【 0 4 6 4 】

【表 1 0 3】

MS (M+H)⁺ 計算値 4 3 8 . 1

MS (M+H)⁺ 測定値 4 3 8 . 3

保持時間 1 . 3 6 分

LC 条件

溶媒 A 5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 m M 酢酸アンモニウム

溶媒 B 9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 m M 酢酸アンモニウム

30

開始 % B 0

最終 % B 1 0 0

勾配時間 3 分

流速 1 m L / 分

波長 2 2 0

溶媒対 アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 m m , 1 . 7 μ m 粒子

【 0 4 6 5 】

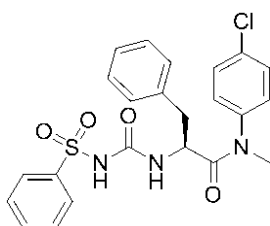
実施例 8 8 - 9 7 は実施例 8 7 について上記される操作を用いて合成された。

【 0 4 6 6 】

40

実施例 8 8

【化 1 3 1】



(S) - N - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 (3 - フェニルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

50

【 0 4 6 7 】

【表 1 0 4】

MS (M+H) ⁺ 計算値	4 7 2. 1
MS (M+H) ⁺ 測定値	4 7 2. 2
保持時間	1. 5 6 分
	LC 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B	0
最終 % B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

10

【 0 4 6 8 】

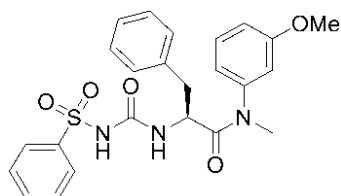
¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7. 7 7 (d , J = 6. 2 Hz , 2 H)、7. 6 0 (d , J = 6. 2 Hz , 1 H)、7. 5 4 (d , J = 7. 0 Hz , 2 H)、7. 4 3 (d , J = 8. 1 Hz , 2 H)、7. 2 3 - 7. 0 5 (m , 5 H)、6. 7 9 (b r . s . , 2 H)、6. 6 3 (b r . s . , 1 H)、4. 2 4 (b r . s . , 1 H)、3. 0 9 (s , 3 H)、2. 8 1 - 2. 6 4 (m , 2 H)

20

【 0 4 6 9 】

実施例 8 9

【化 1 3 2】



30

(S) - N - (3 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - フェニル
スルホニル) ウレイド) - プロパンアミド

【 0 4 7 0 】

【表 1 0 5】

MS (M+H) ⁺ 計算値	4 6 8. 2
MS (M+H) ⁺ 測定値	4 6 8. 3
保持時間	1. 4 4 分
	LC 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B	0
最終 % B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

40

【 0 4 7 1 】

¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7. 7 6 (d , J = 7. 0 Hz , 2 H)、7. 6 2 - 7. 4 3 (m , 3 H)、7. 2 8 (t , J = 7. 9 Hz , 1 H)、7. 1 5 (

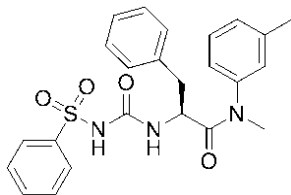
50

br. s., 3 H)、6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)、6.77 (br. s., 3 H)、6.66 - 6.46 (m, 2 H)、4.34 (br. s., 1 H)、3.70 (s, 3 H)、3.11 (s, 3 H)、2.81 - 2.68 (m, 2 H)

【0472】

実施例 90

【化133】



10

(S) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - フェニルスルホニル)ウレイド) - N - (m - トリル)プロパンアミド

【0473】

【表106】

MS (M+H)⁺ 計算値 452.2

MS (M+H)⁺ 測定値 452.3

保持時間 1.50分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

20

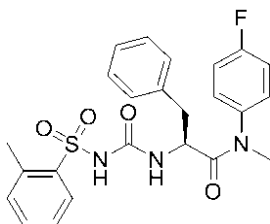
【0474】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2 H)、7.70 - 7.47 (m, 3 H)、7.32 - 7.23 (m, 1 H)、7.17 (br. s., 4 H)、6.91 - 6.72 (m, 4 H)、6.66 (d, J = 7.0 Hz, 1 H)、4.27 (br. s., 4 H)、3.09 (s, 3 H)、2.81 - 2.68 (m, 2 H)、2.51 (s, 3 H)

【0475】

実施例 91

【化134】



(S) - N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 (3 - フェニルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0476】

30

40

【表 107】

MS (M+H) ⁺ 計算値	456.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	456.3
保持時間	1.40分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

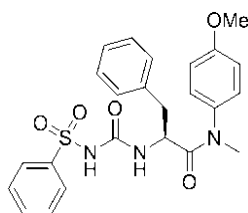
【0477】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.68 - 7.48 (m, 3H)、7.30 - 7.04 (m, 7H)、6.77 (br. s., 2H)、6.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、4.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.10 (s, 3H)、2.82 - 2.67 (m, 2H)

【0478】

実施例 92

【化 135】



(S) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 (3 - フェニル
スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

30

【0479】

【表 108】

MS (M+H) ⁺ 計算値	468.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	468.3
保持時間	1.39分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0480】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.67 - 7.50 (m, 3H)、7.15 (d, J = 2.9 Hz, 3H)、7.07 - 6.89 (m, 4H)、6.76 (br. s., 2H)、6.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、4.27 (br. s., 1H)、3.78 (s, 3H)、3.09 (s, 3H)、2.

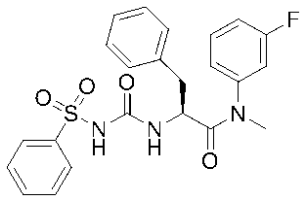
50

8 1 - 2 . 6 6 (m , 2 H)

【 0 4 8 1 】

実施例 9 3

【 化 1 3 6 】



10

(S) - N - (3 - フルオロフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 (3 - フェニル
スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 4 8 2 】

【 表 1 0 9 】

MS (M+H)⁺ 計算値 4 5 6 . 1MS (M+H)⁺ 測定値 4 5 6 . 1

保持時間 1 . 4 1 分

LC 条件

溶媒 A 5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B 9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム

開始 % B 0

最終 % B 1 0 0

勾配時間 3 分

流速 1 mL / 分

波長 2 2 0

溶媒対 アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μ m 粒子

20

【 0 4 8 3 】

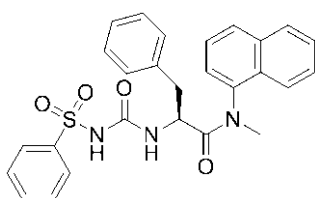
¹ H NMR (4 0 0 MHz , MeOH - d₄) 7 . 8 8 (d , J = 7 . 6 Hz , 2 H)
(m , 3 H)、7 . 6 5 - 7 . 4 6 (m , 3 H)、7 . 3 9 - 7 . 2 9 (m , 1 H)、7 . 2 6 - 7 . 1 7
(m , 3 H)、7 . 0 9 (b r . s . , 1 H)、6 . 9 0 (d , J = 5 . 1 Hz , 2 H)、
6 . 8 1 - 6 . 7 4 (m , 1 H)、6 . 5 9 - 6 . 4 6 (m , 1 H)、4 . 4 7 (b r . s . ,
1 H)、3 . 1 6 (s , 3 H)、2 . 9 6 - 2 . 6 3 (m , 2 H)

30

【 0 4 8 4 】

実施例 9 4

【 化 1 3 7 】



40

(S) - N - メチル - N - (ナフタレン - 1 - イル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (フェ
ニルスルホニル) ウレイド) - プロパンアミド

【 0 4 8 5 】

【表 1 1 0】

MS (M+H) ⁺ 計算値	488.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	488.2
保持時間	1.47分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0486】

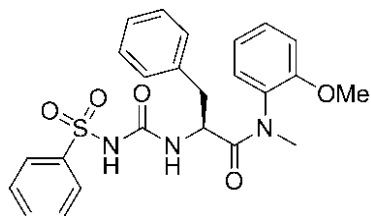
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.09 - 7.76 (m, 3H)、7.68 (br. s., 3H)、7.58 (br. s., 2H)、7.50 - 7.35 (m, 3H)、7.32 - 7.18 (m, 2H)、7.14 - 7.03 (m, 2H)、6.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、4.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、3.23 - 3.08 (m, 3H)、2.86 (br. s., 2H)

20

【0487】

実施例 95

【化 138】



(S) - N - (2 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 (フェニル
スルホニル)ウレイド) - プロパンアミド

30

【0488】

【表 1 1 1】

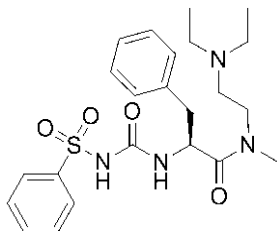
MS (M+H) ⁺ 計算値	468.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	468.2
保持時間	1.48分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0489】

実施例 96

【化 1 3 9】



(S) - N - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (フェニルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

10

【 0 4 9 0】

【表 1 1 2】

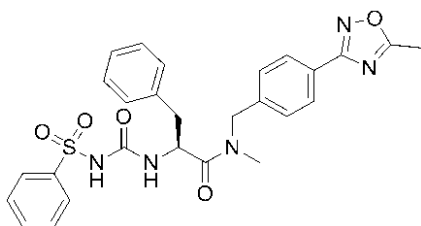
MS (M+H) ⁺	計算値	4 6 1. 2
MS (M+H) ⁺	測定値	4 6 1. 4
保持時間		1. 8 4 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % メタノール : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % メタノール : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B		0
最終 % B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
溶媒対		アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

20

【 0 4 9 1】

実施例 9 7

【化 1 4 0】



(S) - N - メチル - N - (4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (フェニルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

30

【 0 4 9 2】

【表 1 1 3】

MS (M+H) ⁺ 計算値	534.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	534.3
保持時間	2.37分
LC条件	
溶媒A	5%メタノール：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%メタノール：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0493】

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 8.07 - 7.88 (m, 4H)、7.63 - 7.43 (m, 3H)、7.31 - 6.92 (m, 7H)、4.60 - 4.31 (m, 3H)、3.22 - 2.90 (m, 2H)、2.80 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)

【0494】

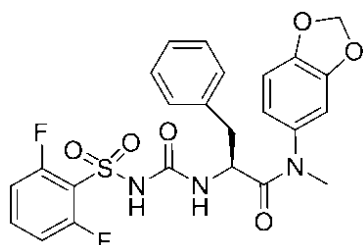
実施例 98 - 120 は実施例 3 について上記される操作を用いて合成された。

20

【0495】

実施例 98

【化 1 4 1】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-((2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0496】

【表 1 1 4】

MS (M+H) ⁺ 計算値	518.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	518.4
保持時間	1.65分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0497】

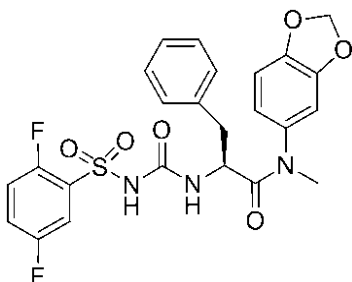
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.41 (br. s., 1H)、7. 50

3.1 - 7.09 (m, 4H)、7.07 - 6.78 (m, 5H)、6.73 - 6.42 (m, 2H)、6.05 (s, 2H)、4.27 (br. s., 1H)、3.18 (s, 3H)、2.73 - 2.52 (m, 2H)

【0498】

実施例 99

【化142】



10

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2,5 - ジフルオロフェニル)スルホニル)ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0499】

【表115】

MS (M+H)⁺ 計算値 518.1

MS (M+H)⁺ 測定値 518.3

保持時間 1.48分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

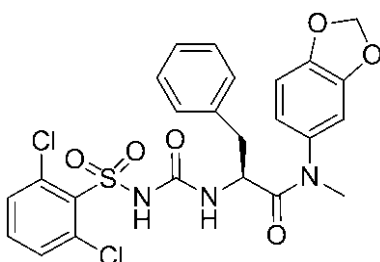
【0500】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.49 - 7.09 (m, 7H)、6.92 - 6.78 (m, 3H)、6.73 - 6.52 (m, 2H)、6.06 (s, 2H)、4.26 (br. s., 1H)、3.06 (s, 3H)、2.79 - 2.53 (m, 2H)

【0501】

実施例 100

【化143】



40

(S) - N - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2,6 - ジクロロフェニル)スルホニル)ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0502】

50

【表 1 1 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	550.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	550.4
保持時間	1.55分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

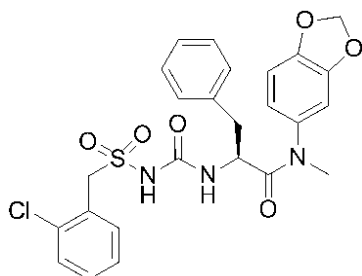
【0503】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.68 - 7.41 (m, 3H)、7.17 (d, J = 7.3 Hz, 4H)、6.96 - 6.79 (m, 3H)、6.75 - 6.47 (m, 2H)、6.07 (s, 2H)、4.30 (br. s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.79 - 2.53 (m, 2H)

【0504】

実施例 101

【化 1 4 4】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(3-クロロベンジル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0505】

【表 1 1 7】

MS (M+H) ⁺ 計算値	530.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	530.4
保持時間	1.39分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0506】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.38 - 7.14 (m, 7H)、7.02 - 6.88 (m, 3H)、6.82 - 6.57

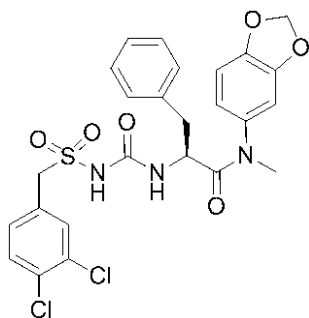
50

(m, 2H)、6.11 (s, 2H)、4.72 - 4.46 (m, 3H)、3.11 (s, 3H)、2.89 - 2.56 (m, 2H)

【0507】

実施例102

【化145】



10

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(3,4-ジクロロベンジル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0508】

【表118】

MS (M+H)⁺ 計算値 564.1

MS (M+H)⁺ 測定値 564.4

保持時間 1.53分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

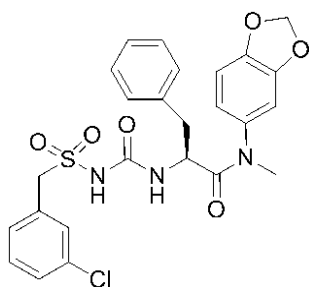
【0509】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.60 - 7.42 (m, 2H)、7.32 - 7.11 (m, 4H)、7.03 - 6.85 (m, 3H)、6.83 - 6.58 (m, 2H)、6.10 (s, 2H)、4.51 - 4.26 (m, 3H)、3.11 (s, 3H)、2.85 - 2.55 (m, 2H)

【0510】

実施例103

【化146】



40

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(3-クロロベンジル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

50

【 0 5 1 1 】

【表 1 1 9】

MS (M+H) ⁺ 計算値	530.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	530.2
保持時間	1.55分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

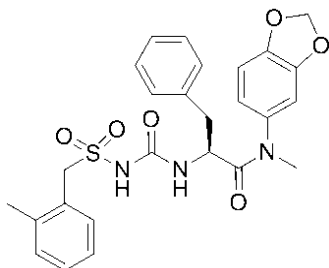
【 0 5 1 2 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.49 - 7.07 (m, 7H)、7.02 - 6.84 (m, 3H)、6.68 - 6.26 (m, 3H)、6.11 (s, 2H)、4.48 (br. s., 3H)、3.11 (s, 3H)、2.88 - 2.56 (m, 2H)

【 0 5 1 3 】

実施例 104

【化 1 4 7】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-2-((3-((2-メチルベンジル)スルホニル)ウレイド)-3-フェニルプロパンアミド

【 0 5 1 4 】

【表 1 2 0】

MS (M+H) ⁺ 計算値	510.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	510.3
保持時間	1.61分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

40

【 0 5 1 5 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.35 - 7.04 (m, 8H)、7.01 - 6.86 (m, 3H)、6.83 - 6.60 (m, 2H)、6.11 (s, 2H)、

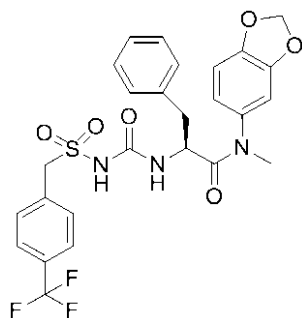
50

4.58 - 4.38 (m, 3H)、3.12 (s, 3H)、2.89 - 2.56 (m, 2H)、
2.31 (s, 3H)

【0516】

実施例105

【化148】



10

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)スルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0517】

【表121】

MS (M+H)⁺ 計算値 564.1

MS (M+H)⁺ 測定値 564.2

保持時間 1.63分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

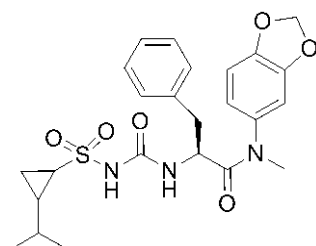
【0518】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.64 (d, J = 6.6Hz, 2H)、7.41 (d, J = 7.7Hz, 2H)、7.27 - 7.21 (m, 3H)、7.03 - 6.64 (m, 5H)、6.11 (br. s., 2H)、4.64 - 4.36 (m, 3H)、3.13 (s, 3H)、2.87 - 2.54 (m, 2H)

【0519】

実施例106

【化149】



40

(2S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-((2-イソプロピルシクロプロピル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

50

【 0 5 2 0 】

【表 1 2 2】

MS (M+H) ⁺ 計算値	488.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	488.5
保持時間	1.60分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【 0 5 2 1 】

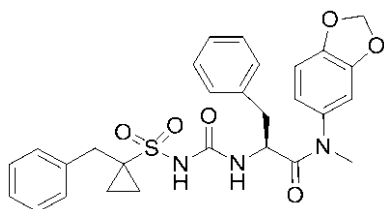
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.31 - 7.16 (m, 3H)、7.00 - 6.83 (m, 3H)、6.80 - 6.52 (m, 3H)、6.10 (s, 2H)、4.43 (br. s., 1H)、3.09 (s, 3H)、2.89 - 2.56 (m, 2H)、1.28 - 1.00 (m, 3H)、0.96 - 0.74 (m, 8H)

20

【 0 5 2 2 】

実施例 107

【化 1 5 0】



(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-((1-ベンジルシクロプロピル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

30

【 0 5 2 3 】

【表 1 2 3】

MS (M+H) ⁺ 計算値	536.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	536.3
保持時間	1.82分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【 0 5 2 4 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.34 - 7.16 (m, 6H)、7.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.00 - 6.85 (m, 3H)、6.81 - 6.55

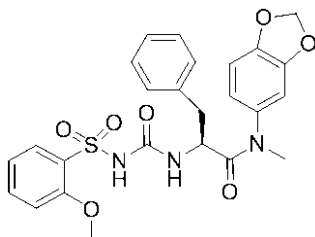
50

(m, 3H)、6.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、4.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H)、3.22 - 3.06 (m, 5H)、2.89 - 2.55 (m, 2H)、1.34 - 1.11 (m, 2H)、0.57 (br. s., 2H)

【0525】

実施例108

【化151】



10

(S)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(3-(2-methoxyphenyl)sulfonyl)ureido-N-methyl-3-phenylpropanamide

【0526】

【表124】

MS (M+H)⁺ 計算値 512.1

MS (M+H)⁺ 測定値 512.2

保持時間 1.51分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

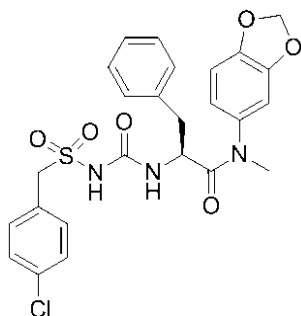
【0527】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.62 - 7.52 (m, 1H)、7.18 (d, J = 7.0 Hz, 4H)、7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、6.91 - 6.77 (m, 3H)、6.70 - 6.45 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、4.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.06 (s, 3H)、2.85 - 2.45 (m, 2H)

【0528】

実施例109

【化152】



40

(S)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(3-(4-chlorophenyl)sulfonyl)ureido-N-methyl-3-phenylpropanamide

50

【 0 5 2 9 】

【表 1 2 5】

MS (M+H) ⁺ 計算値	530.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	530.2
保持時間	1.56分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【 0 5 3 0 】

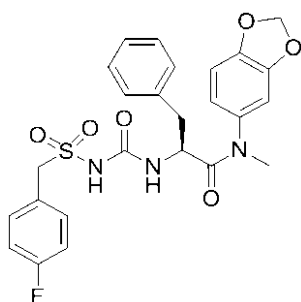
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.40 (d, J = 8.4Hz, 2H)、7.33 - 7.15 (m, 5H)、7.00 (d, J = 8.1Hz, 1H)、6.92 (d, J = 7.0Hz, 2H)、6.85 - 6.49 (m, 3H)、6.13 (d, J = 5.1Hz, 2H)、4.64 - 4.44 (m, 3H)、3.14 (s, 3H)、2.95 - 2.56 (m, 2H)

20

【 0 5 3 1 】

実施例 110

【化 1 5 3】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-((4-フルオロベンジル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【 0 5 3 2 】

【表 1 2 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	514.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	514.2
保持時間	1.49分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

40

【 0 5 3 3 】

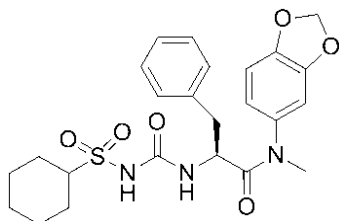
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.23 (d, $J = 5.9$ Hz, 6 H)、7.10 (br. s., 2 H)、7.01 - 6.87 (m, 3 H)、6.85 - 6.61 (m, 2 H)、6.11 (s, 2 H)、4.52 - 4.26 (m, 3 H)、3.12 (s, 3 H)、2.87 - 2.55 (m, 2 H)

【0534】

実施例 111

【化154】



(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-(シクロヘキシルスルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0535】

【表127】

MS (M+H)⁺ 計算値 488.2

MS (M+H)⁺ 測定値 488.5

保持時間 1.54分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

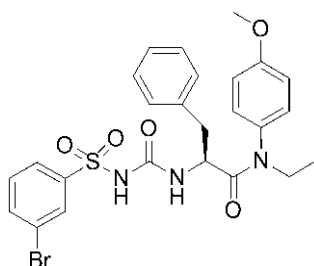
【0536】

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) 7.31 - 7.20 (m, 3 H)、6.97 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 2 H)、6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)、6.59 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 H)、6.04 (s, 2 H)、4.61 (br. s., 1 H)、3.33 (dt, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1 H)、3.19 (s, 3 H)、2.73 (dd, $J = 13.4, 8.3$ Hz, 2 H)、2.09 - 1.17 (m, 10 H)

【0537】

実施例 112

【化155】



(S)-2-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0538】

10

20

30

40

【表 1 2 8】

MS (M+H) ⁺ 計算値	560.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	560.2
保持時間	1.62分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0539】

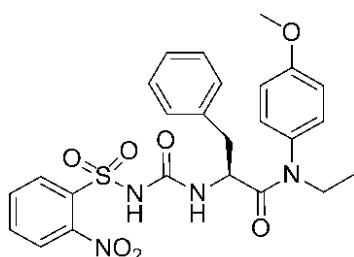
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.90 (br. s., 1H)、7.85 - 7.68 (m, 2H)、7.48 (t, J = 8.3 Hz, 1H)、7.15 (d, J = 2.2 Hz, 3H)、6.93 (br. s., 4H)、6.80 (br. s., 2H)、6.48 (br. s., 1H)、4.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.67 - 3.41 (m, 2H)、2.80 - 2.45 (m, 2H)、0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

20

【0540】

実施例 113

【化 156】



30

(S)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-2-(3-((2-ニトロフェニル)スルホニル)ウレイド)-3-フェニルプロパンアミド

【0541】

【表 1 2 9】

MS (M+H) ⁺ 計算値	527.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	527.2
保持時間	1.49分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0542】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.06 - 7.95 (m, 2H)、7

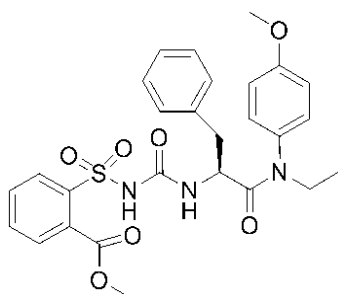
50

. 9 1 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 8 5 - 7 . 7 8 (m , 1 H) 、 7 . 1 8 - 7 . 0 7 (m , 3 H) 、 7 . 0 4 - 6 . 9 0 (m , 4 H) 、 6 . 8 9 - 6 . 7 3 (m , 3 H) 、 4 . 2 6 - 4 . 1 5 (m , 1 H) 、 3 . 7 9 (s , 3 H) 、 3 . 6 8 - 3 . 4 3 (m , 2 H) 、 2 . 8 3 - 2 . 4 4 (m , 2 H) 、 0 . 9 6 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H)

【 0 5 4 3 】

実施例 1 1 4

【 化 1 5 7 】



10

(S) - メチル 2 - (N - ((1 - (エチル (4 - メトキシフェニル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) スルファモイル) ベンゾアート

【 0 5 4 4 】

【 表 1 3 0 】

20

MS (M+H)⁺ 計算値 540.2

MS (M+H)⁺ 測定値 540.2

保持時間 1.50分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

30

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【 0 5 4 5 】

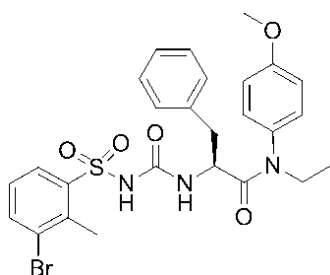
¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 9 3 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 8 0 - 7 . 7 3 (m , 1 H) 、 7 . 6 9 (d , J = 5 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 1 7 - 7 . 0 9 (m , 3 H) 、 7 . 0 3 - 6 . 8 5 (m , 5 H) 、 6 . 8 0 (d , J = 3 . 3 H z , 2 H) 、 4 . 2 4 - 4 . 1 3 (m , 1 H) 、 3 . 8 6 (s , 3 H) 、 3 . 7 8 (s , 3 H) 、 3 . 6 7 - 3 . 4 4 (m , 2 H) 、 2 . 8 2 - 2 . 4 3 (m , 2 H) 、 0 . 9 6 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H)

40

【 0 5 4 6 】

実施例 1 1 5

【化 1 5 8】



(S) - 2 - (3 - ((3 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド 10

【 0 5 4 7 】

【表 1 3 1】

MS (M+H)⁺ 計算値 574.1

MS (M+H)⁺ 測定値 574.2

保持時間 1.70分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

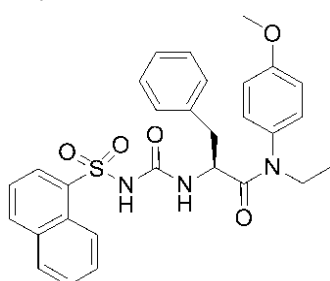
【 0 5 4 8 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.69 (br. s., 1H)、7.14 (br. s., 5H)、7.00 - 6.73 (m, 6H)、4.12 (d, J = 5.9Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.66 - 3.41 (m, 2H)、2.72 - 2.44 (m, 5H)、0.94 (br. s., 3H) 30

【 0 5 4 9 】

実施例 116

【化 1 5 9】



40

(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (3 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) ウレイド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 5 5 0 】

【表 1 3 2】

MS (M+H) ⁺ 計算値	532.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	532.2
保持時間	1.65分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0551】

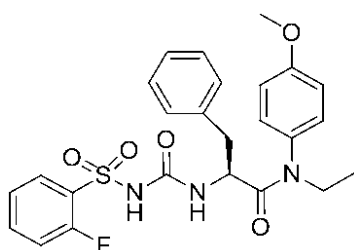
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.78 - 7.54 (m, 3H)、7.12 - 7.04 (m, 1H)、7.03 - 6.95 (m, 2H)、6.81 (br. s., 4H)、6.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.13 - 4.01 (m, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.62 - 3.37 (m, 2H)、2.69 - 2.33 (m, 2H)、0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

20

【0552】

実施例 117

【化 160】



30

(S)-N-エチル-2-((3-((2-フルオロフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0553】

【表 1 3 3】

MS (M+H) ⁺ 計算値	500.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	500.1
保持時間	1.40分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0554】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H)

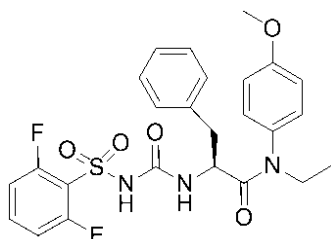
50

)、7.42 (br. s., 1H)、7.22 - 7.08 (m, 6H)、6.93 - 6.78 (m, 6H)、4.15 (br. s., 1H)、3.77 (s, 3H)、3.66 - 3.25 (m, 2H)、2.72 - 2.52 (m, 2H)、0.94 (t, J = 6.2 Hz, 3H)

【0555】

実施例 118

【化161】



10

(S)-2-((3-((2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0556】

【表134】

MS (M+H)⁺ 計算値 518.2

MS (M+H)⁺ 測定値 518.1

保持時間 1.47分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

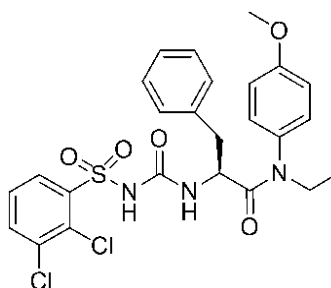
【0557】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.45 (br. s., 1H)、7.22 - 7.11 (m, 4H)、7.04 (br. s., 2H)、6.94 - 6.79 (m, 6H)、4.17 (br. s., 1H)、3.76 (s, 3H)、3.60 - 3.44 (m, 2H)、2.73 - 2.46 (m, 2H)、0.93 (t, J = 5.9 Hz, 3H)

【0558】

実施例 119

【化162】



40

(S)-2-((3-((2,3-ジクロロフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0559】

【表 1 3 5】

MS (M+H) ⁺ 計算値	550.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	550.2
保持時間	1.62分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0560】

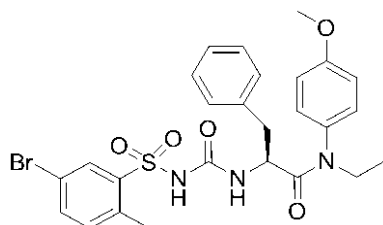
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.74 (br. s., 1H)、7.38 (br. s., 1H)、7.19 - 7.11 (m, 3H)、6.98 - 6.76 (m, 6H)、4.19 - 4.09 (m, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.69 - 3.40 (m, 2H)、2.76 - 2.45 (m, 2H)、0.95 (t, J = 6.6 Hz, 3H)

20

【0561】

実施例 120

【化 1 6 3】



(S)-2-((3-((5-ブromo-2-メチルフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

30

【0562】

【表 1 3 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	574.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	574.2
保持時間	1.76分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0563】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.87 (s, 1H)、7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.15 - 7.14 (m, 3H)、6.93 (br. s., 4H)、6.77 (d, J = 3.3 Hz, 2H)、6.

50

5.0 (br. s., 1H)、4.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.67 - 3.43 (m, 2H)、2.79 - 2.38 (m, 5H)、0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

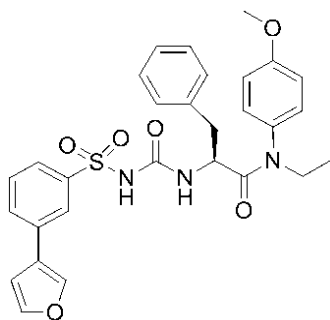
【0564】

実施例121-133は実施例48について上記される操作を用いて合成された。

【0565】

実施例121

【化164】



10

(S)-N-エチル-2-(3-((3-(フラン-3-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0566】

20

【表137】

MS (M+H) ⁺ 計算値	548.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	548.2
保持時間	1.67分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【0567】

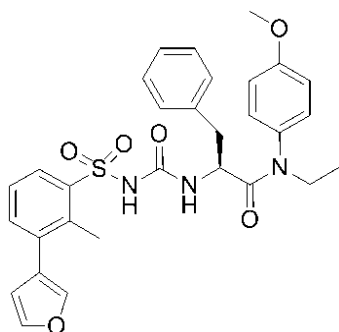
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H)、7.98 (br. s., 1H)、7.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.13 (br. s., 3H)、7.00 (s, 1H)、6.97 - 6.55 (m, 7H)、4.22 - 4.11 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.66 - 3.42 (m, 2H)、2.80 - 2.46 (m, 2H)、0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

40

【0568】

実施例122

【化 1 6 5】



10

(S) - N - エチル - 2 - (3 - ((3 - (フラン - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)
 スルホニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 5 6 9 】

【表 1 3 8】

MS (M+H)⁺ 計算値 562.2

MS (M+H)⁺ 測定値 562.3

保持時間 1.74分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

20

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【 0 5 7 0 】

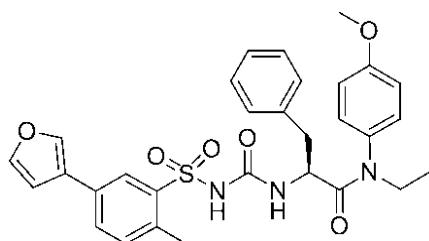
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.88 (s, 1H)、7.83 - 7.76 (m, 2H)、7.54 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.36 (t, J = 7.9Hz, 1H)、7.13 (d, J = 2.6Hz, 3H)、7.02 - 6.86 (m, 4H)、6.82 - 6.43 (m, 4H)、4.21 - 4.09 (m, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.68 - 3.41 (m, 2H)、2.81 - 2.45 (m, 5H)、0.93 (t, J = 7.0Hz, 3H)

30

【 0 5 7 1 】

実施例 1 2 3

【化 1 6 6】



40

(S) - N - エチル - 2 - (3 - ((5 - (フラン - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)
 スルホニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 5 7 2 】

【表 139】

MS (M+H) ⁺ 計算値	562.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	562.3
保持時間	1.87分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0573】

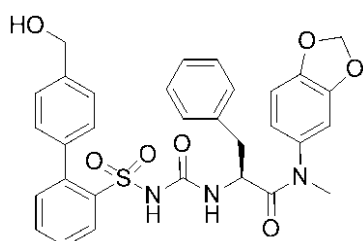
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.26 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.83 - 7.74 (m, 2H)、7.43 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.21 - 7.09 (m, 3H)、7.00 - 6.83 (m, 5H)、6.76 (br. s., 2H)、6.70 (d, J = 8.4Hz, 1H)、4.22 - 4.07 (m, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.67 - 3.41 (m, 2H)、2.80 - 2.42 (m, 5H)、0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H)

20

【0574】

実施例 124

【化 167】



30

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-((4'-
- (ヒドロキシメチル) - [1,1'-ピフェニル] - 2-イル)スルホニル)ウレイド
) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0575】

【表 140】

MS (M+H) ⁺ 計算値	588.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	588.2
保持時間	1.57分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

40

【0576】

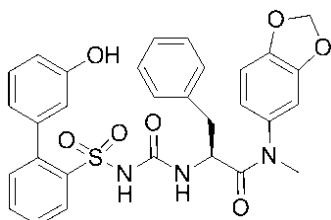
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、7.70 - 7.59 (m, 1 H)、7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H)、7.36 - 7.08 (m, 9 H)、6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、6.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H)、6.71 - 6.48 (m, 3 H)、6.08 (s, 2 H)、4.58 (br. s., 2 H)、4.31 (br. s., 1 H)、3.08 (s, 3 H)、2.98 - 2.77 (m, 2 H)

【0577】

実施例 125

【化168】



(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-((3'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0578】

【表141】

MS (M+H)⁺ 計算値 574.2

MS (M+H)⁺ 測定値 574.2

保持時間 1.56分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

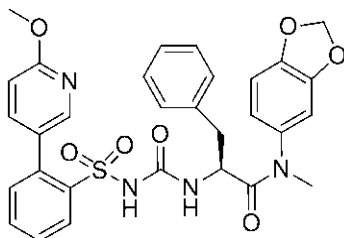
【0579】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H)、7.69 - 7.61 (m, 1 H)、7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H)、7.33 - 7.03 (m, 8 H)、6.94 - 6.75 (m, 3 H)、6.67 (br. s., 2 H)、6.60 - 6.45 (m, 2 H)、6.07 (s, 2 H)、4.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H)、3.06 (s, 3 H)、2.99 - 2.76 (m, 2 H)

【0580】

実施例 126

【化169】



(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-((2-メ

10

20

30

40

50

(6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 5 8 1 】

【 表 1 4 2 】

MS (M+H)⁺ 計算値 589.2

MS (M+H)⁺ 測定値 589.2

保持時間 1.55分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B

0

最終%B

100

勾配時間

3分

流速

1mL/分

波長

220

溶媒対

アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム

Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【 0 5 8 2 】

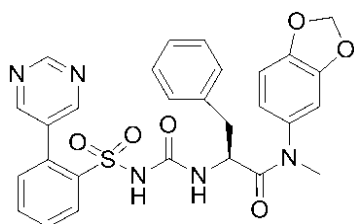
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.00 - 7.92 (m, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.53 - 7.46 (m, 1H)、7.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.23 - 7.18 (m, 6H)、6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.87 - 6.79 (m, 2H)、6.70 - 6.49 (m, 2H)、6.08 (s, 2H)、4.35 - 4.24 (m, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.07 (s, 3H)、2.98 - 2.75 (m, 2H)

20

【 0 5 8 3 】

実施例 127

【 化 1 7 0 】



30

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((2 - (ピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 5 8 4 】

【表 1 4 3】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 6 0.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 6 0.2
保持時間	1.35分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0585】

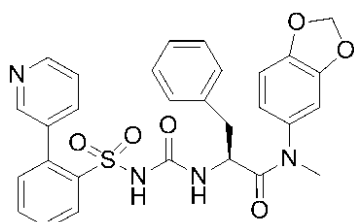
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (s, 1H)、8.65 (b r . s . , 2H)、8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.23 - 7.20 (m, 3H)、6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、6.72 - 6.53 (m, 3H)、6.08 (s, 2H)、4.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.98 - 2.76 (m, 2H)

20

【0586】

実施例 128

【化 171】



30

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((2 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0587】

【表 1 4 4】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 5 9.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 5 9.2
保持時間	1.39分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0588】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H

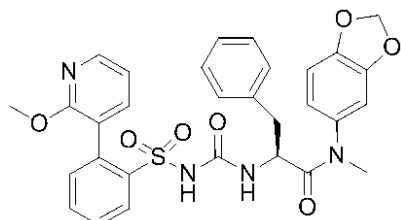
50

)、8.43 (s, 1H)、7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.77 - 7.69 (m, 1H)、7.67 - 7.56 (m, 2H)、7.44 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.24 - 7.19 (m, 3H)、6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、6.71 - 6.54 (m, 3H)、6.08 (s, 2H)、4.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.08 (s, 3H)、2.86 - 2.52 (m, 2H)

【0589】

実施例 129

【化172】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0590】

【表145】

MS (M+H)⁺ 計算値 589.2

MS (M+H)⁺ 測定値 589.2

保持時間 1.63分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

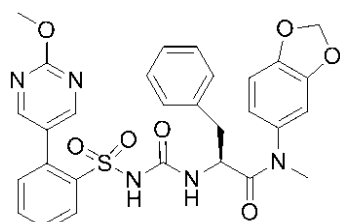
カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【0591】

実施例 130

【化173】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0592】

【表 1 4 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	590.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	590.2
保持時間	1.34分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0593】

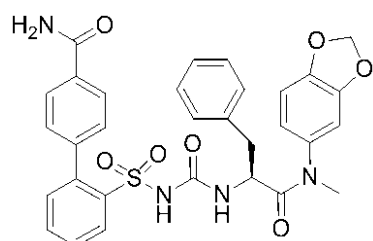
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.41 (s, 2H)、7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.22 - 7.19 (m, 3H)、6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、6.58 (d, J = 7.3 Hz, 3H)、6.08 (s, 2H)、4.35 - 4.21 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.07 (s, 3H)、2.94 - 2.77 (m, 2H)

20

【0594】

実施例 131

【化 174】



30

(S)-2'-((N-((1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバモイル)スルファモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【0595】

【表 1 4 7】

MS (M+H) ⁺ 計算値	601.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	601.3
保持時間	1.36分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0596】

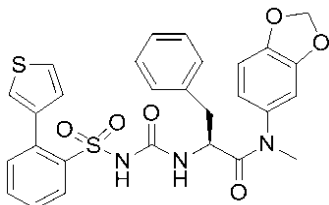
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.08 (br. s., 1H)、7.95 - 7.88 (m, 2H)、7.74 - 7.67 (m, 1H)、7.62 - 7.56 (m, 1H)、7.45 (br. s., 1H)、7.32 - 7.18 (m, 6H)、6.92 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H)、6.86 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H)、6.69 - 6.55 (m, 3H)、6.08 (s, 2H)、4.32 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H)、3.08 (s, 3H)、2.86 - 2.52 (m, 2H)

【0597】

実施例 132

【化175】



(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル-2-((2-(3-(2-(チオフェン-3-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0598】

【表148】

MS (M+H)⁺ 計算値 564.1

MS (M+H)⁺ 測定値 564.2

保持時間 1.63分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

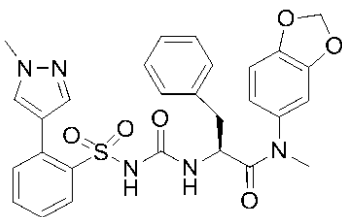
【0599】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.92 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H)、7.68 - 7.63 (m, 1H)、7.60 - 7.51 (m, 2H)、7.38 - 7.03 (m, 6H)、6.91 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H)、6.84 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H)、6.75 - 6.55 (m, $J = 8.1\text{ Hz}$, 3H)、6.08 (s, 2H)、4.30 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H)、3.07 (s, 3H)、2.85 - 2.51 (m, 2H)

【0600】

実施例 133

【化176】



(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-2-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ウレ

10

20

30

40

50

イド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 6 0 1 】

【表 1 4 9】

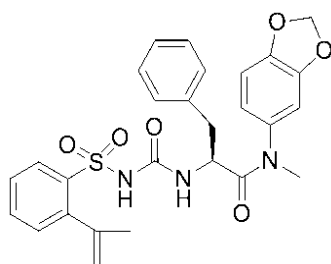
MS (M+H) ⁺	計算値	5 6 2. 2
MS (M+H) ⁺	測定値	5 6 2. 1
保持時間		1. 3 8 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始% B		0
最終% B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
溶媒対		アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム		Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

10

【 0 6 0 2 】

実施例 1 3 4

【化 1 7 7】



20

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((2 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

30

【 0 6 0 3 】

0. 5 - 2 mL のマイクロ波管に、(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 - プロモフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド (3 0 mg 、 0. 0 5 4 ミリモル) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0. 1 mL 、 0. 0 8 0 ミリモル) 、 Pd (PPh₃)₄ (6. 1 9 mg 、 5. 3 5 マイクロモル) 、 DMF (1 mL) を、つづいて 2 M K₂CO₃ (6 0 μl 、 0. 1 2 0 ミリモル) を加えた。反応混合物をマイクロ波反応器中にて 1 2 5 ° で 1 5 分間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液をプレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (1 3. 4 mg) を得た。

40

【 0 6 0 4 】

¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7. 8 1 (d , J = 7. 7 Hz , 1 H) 、 7. 5 0 (br . s . , 1 H) 、 7. 3 6 (br . s . , 1 H) 、 7. 1 6 (br . s . , 4 H) 、 6. 8 8 (d , J = 7. 7 Hz , 1 H) 、 6. 8 2 (d , J = 4. 4 Hz , 2 H) 、 6. 6 9 - 6. 3 9 (m , 3 H) 、 6. 0 6 (s , 2 H) 、 5. 1 2 (br . s . , 1 H) 、 4. 6 7 (br . s . , 1 H) 、 4. 2 7 (d , J = 5. 1 Hz , 1 H) 、 3. 0 6 (s , 3 H) 、 2. 8 2 - 2. 4 3 (m , 2 H) 、 1. 9 9 (s , 3 H)

【 0 6 0 5 】

【表 150】

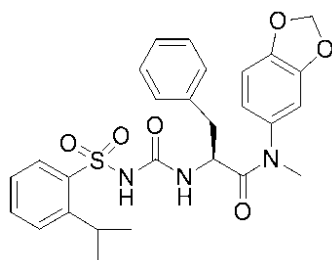
MS (M+H) ⁺ 計算値	522.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	522.2
保持時間	1.79分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0606】

実施例 135

【化 178】



20

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-((2-イソプロピルフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0607】

炭素上10%パラジウム(1.0mg、0.94マイクロモル)のメタノール(1mL)中混合物をH₂バルーン下で5分間攪拌した。(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル-2-(3-((2-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)プロパンアミド(15mg、0.029ミリモル)/メタノール(1mL)を加えた。反応混合物をH₂バルーン下で16時間攪拌した。パラジウム触媒を濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、標記化合物(8.2mg)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 7.74(d, J=7.3Hz, 1H)、7.44(br.s., 2H)、7.29-7.03(m, 5H)、6.90-6.77(m, 3H)、6.64-6.45(m, 2H)、6.05(br.s., 2H)、4.23(d, J=5.9Hz, 1H)、4.01-3.91(m, 1H)、3.14-2.68(m, 5H)、1.20-0.95(m, 6H)

30

40

【0608】

【表 1 5 1】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 2 4. 2
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 2 4. 3
保持時間	1. 7 2 分
	LC 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

10

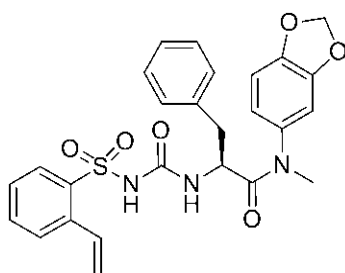
【0 6 0 9】

実施例 1 3 6 - 1 4 0 は実施例 1 3 4 について上記される操作を用いて合成された。

【0 6 1 0】

実施例 1 3 6

【化 1 7 9】



20

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - ((2 - ビニルフェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0 6 1 1】

30

【表 1 5 2】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 0 8. 2
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 0 8. 1
保持時間	1. 5 6 分
	LC 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

40

【0 6 1 2】

¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 7. 7 8 (d , J = 7. 7 Hz , 1 H)、7. 6 8 (b r . s . , 1 H)、7. 6 2 - 7. 4 1 (m , 2 H)、7. 3 9 - 7. 0 5 (m , 5 H)、6. 9 2 - 6. 7 6 (m , 3 H)、6. 7 2 - 6. 4 2 (m , 2 H)、6. 0 5 (s , 2 H)、5. 7 5 (d , J = 1 5. 4 Hz , 1 H)、5. 3 2 (d , J = 1 1. 4 Hz , 1 H)、4. 2 4 (b r . s . , 1 H)、3. 0 5 (s , 3 H)、2. 7 3 - 2. 4 2 (

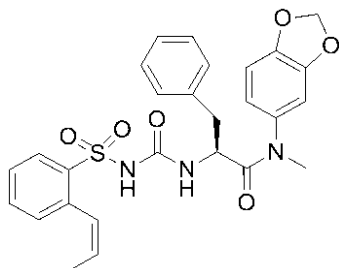
50

m, 2 H)

【0613】

実施例137

【化180】



10

(S,Z)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-メチル-3-フェニル-2-(3-((2-(プロパ-1-エン-1-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0614】

【表153】

MS (M+H)⁺ 計算値 522.2

MS (M+H)⁺ 測定値 522.2

保持時間 1.76分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

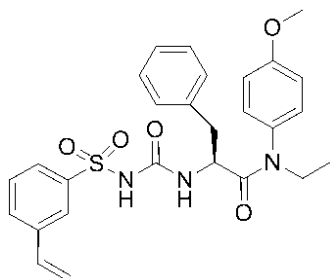
【0615】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.84 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.55 (br.s., 1H)、7.39 (br.s., 1H)、7.32 (d, J = 7.0Hz, 1H)、7.17 (br.s., 3H)、6.91 - 6.76 (m, 4H)、6.64 - 6.37 (m, 3H)、6.06 (s, 2H)、5.83 (dd, J = 11.6, 7.9Hz, 1H)、4.25 (br.s., 1H)、3.05 (s, 3H)、2.80 - 2.38 (m, 2H)、1.60 (d, J = 6.6Hz, 3H)

【0616】

実施例138

【化181】



40

(S)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-(3-((3-ビニルフェニル)スルホニル)ウレイド)プロパンアミド

50

【 0 6 1 7 】

【表 1 5 4】

MS (M+H) ⁺ 計算値	508.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	508.2
保持時間	1.62分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【 0 6 1 8 】

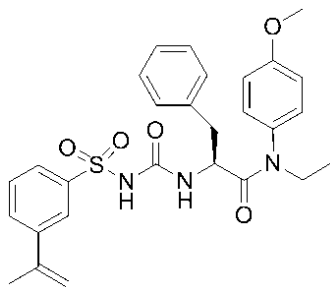
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.85 (s, 1H)、7.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.58 - 7.40 (m, 1H)、7.15 (d, J = 2.9 Hz, 3H)、7.00 - 6.73 (m, 7H)、6.59 (br. s., 1H)、5.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H)、5.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.24 - 4.10 (m, J = 5.9 Hz, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.67 - 3.39 (m, 2H)、2.83 - 2.43 (m, 2H)、0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

20

【 0 6 1 9 】

実施例 139

【化 182】



30

(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((3 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 6 2 0 】

【表 1 5 5】

MS (M+H) ⁺ 計算値	522.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	522.2
保持時間	1.68分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0621】

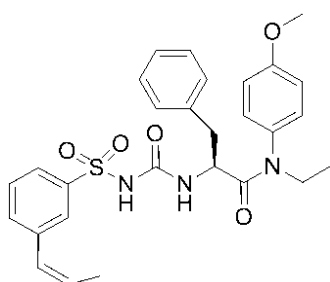
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.91 (s, 1H)、7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.62 - 7.50 (m, 1H)、7.20 - 7.08 (m, 3H)、6.92 (br. s., 4H)、6.83 - 6.66 (m, 3H)、5.52 (s, 1H)、5.26 (s, 1H)、4.24 - 4.12 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.66 - 3.41 (m, 2H)、2.86 - 2.44 (m, 2H)、2.14 (s, 3H)、0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

20

【0622】

実施例 140

【化 183】



30

(S,Z)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-2-(3-(3-(3-(プロパ-1-エン-1-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0623】

【表 1 5 6】

MS (M+H) ⁺ 計算値	522.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	522.2
保持時間	1.70分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

50

【0624】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.76 (s, 1H)、7.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)、7.63 - 7.54 (m, 2H)、7.15 (br. s., 3H)、6.93 (br. s., 4H)、6.82 - 6.64 (m, 3H)、6.51 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H)、5.93 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H)、4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.68 - 3.42 (m, 2H)、2.82 - 2.45 (m, 2H)、1.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)、0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【0625】

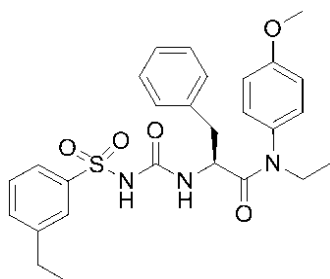
実施例141 - 146は実施例135について上記される操作を用いて合成された。

10

【0626】

実施例141

【化184】



20

(S)-N-エチル-2-(3-((3-エチルフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0627】

【表157】

MS (M+H)⁺ 計算値 510.2

MS (M+H)⁺ 測定値 510.2

保持時間 1.81分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B

0

最終%B

100

勾配時間

3分

流速

1mL/分

波長

220

溶媒対

アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム

Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

30

【0628】

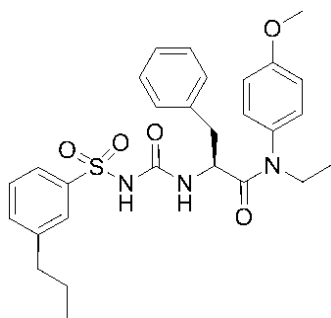
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.66 (s, 1H)、7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H)、7.56 - 7.45 (m, 2H)、7.21 - 7.11 (m, 3H)、6.93 (br. s., 4H)、6.82 - 6.66 (m, 3H)、4.23 - 4.14 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.67 - 3.42 (m, 2H)、2.81 - 2.46 (m, 4H)、1.19 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H)、0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

40

【0629】

実施例142

【化 1 8 5】



10

(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((3 - プロピルフェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 6 3 0】

【表 1 5 8】

MS (M+H)⁺ 計算値 524.2

MS (M+H)⁺ 測定値 524.3

保持時間 1.91分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

20

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【 0 6 3 1】

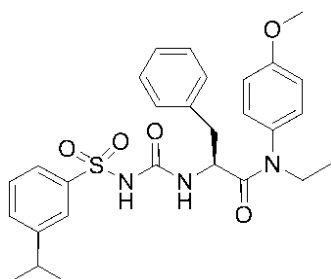
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.66 - 7.57 (m, 2H)、7.54 - 7.45 (m, 2H)、7.16 (d, J = 3.7Hz, 3H)、6.93 (br. s., 4H)、6.77 (d, J = 3.7Hz, 2H)、6.72 (d, J = 8.1Hz, 1H)、4.22 - 4.14 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.65 - 3.46 (m, 2H)、2.81 - 2.42 (m, 4H)、1.65 - 1.52 (m, 2H)、0.94 (t, J = 7.0Hz, 3H)、0.88 (t, J = 7.3Hz, 3H)

30

【 0 6 3 2】

実施例 1 4 3

【化 1 8 6】



40

(S) - N - エチル - 2 - (3 - ((3 - イソプロピルフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 6 3 3】

【表 159】

MS (M+H) ⁺ 計算値	524.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	524.2
保持時間	1.85分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0634】

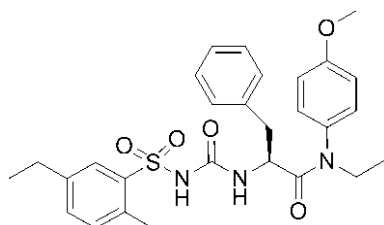
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 7.81 (s, 1H)、7.71 - 7.65 (m, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.24 - 7.15 (m, 3H)、6.93 - 6.83 (m, 6H)、4.41 (s, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.75 - 3.45 (m, 2H)、3.02 (dt, J = 13.9、6.9 Hz, 1H)、2.94 - 2.60 (m, 2H)、1.30 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 6H)、1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

20

【0635】

実施例 144

【化 187】



30

(S)-N-エチル-2-(3-((5-エチル-2-メチルフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0636】

【表 160】

MS (M+H) ⁺ 計算値	524.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	524.3
保持時間	1.89分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0637】

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.40 - 7.24 (m, 2H)、7.21 - 7.12 (m, 3H)、6.89 - 6.79

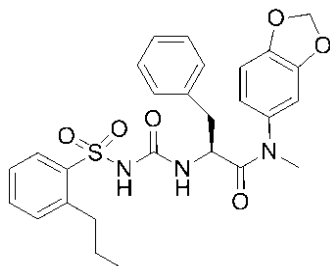
50

(m, 6H)、4.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)、3.73 - 3.47 (m, 2H)、2.70 (d, J = 7.8 Hz, 4H)、1.97 (s, 3H)、1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0638】

実施例 145

【化188】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((2 - プロピルフェニル)スルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0639】

【表161】

MS (M+H)⁺ 計算値 524.2

MS (M+H)⁺ 測定値 524.3

保持時間 1.88分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 粒子

20

30

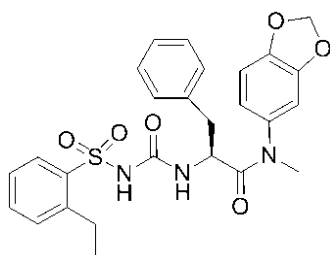
【0640】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.55 - 7.08 (m, 7H)、6.91 - 6.78 (m, 3H)、6.70 - 6.40 (m, 2H)、6.06 (br. s., 2H)、4.27 (d, J = 6.2 Hz, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.94 - 2.69 (m, 2H)、2.58 - 2.41 (m, 2H)、1.62 - 1.42 (m, 2H)、0.94 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

【0641】

実施例 146

【化189】



40

(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 - エチルフェニル)スルホニル)ウレイド) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0642】

50

【表 162】

MS (M+H) ⁺ 計算値	510.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	510.3
保持時間	1.73分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0643】

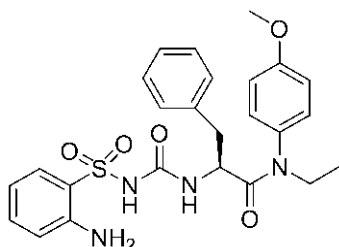
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.56 - 7.07 (m, 7H)、6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.80 (d, J = 2.9 Hz, 2H)、6.71 - 6.35 (m, 2H)、6.06 (s, 2H)、4.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.82 - 2.45 (m, 2H)、1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

20

【0644】

実施例 147

【化 190】



30

(S)-2-((3-((2-アミノフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0645】

炭素上10%パラジウム(4.0mg、3.8マイクロモル)のメタノール(4mL)中混合物をH₂バルーン下で5分間攪拌した。(S)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-2-((3-((2-ニトロフェニル)スルホニル)ウレイド)-3-フェニルプロパンアミド(20mg、0.038ミリモル)/メタノール(1mL)を添加した。反応混合物をH₂バルーン下で3時間攪拌した。パラジウム触媒を濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、標記化合物(14mg)を得た。

40

【0646】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.28 - 7.12 (m, 4H)、6.90 (br. s., 4H)、6.83 - 6.72 (m, 3H)、6.63 - 6.48 (m, 2H)、4.21 - 4.11 (m, J = 6.6 Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.67 - 3.43 (m, 2H)、2.79 - 2.46 (m, 2H)、0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0647】

【表 163】

MS (M+H) ⁺ 計算値	497.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	497.2
保持時間	1.49分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

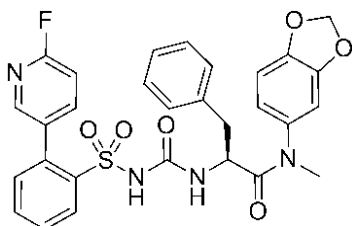
【0648】

実施例148は実施例48について上記される操作を用いて合成された。

【0649】

実施例148

【化191】



20

(S)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-(3-((2-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド

【0650】

【表 164】

MS (M+H) ⁺ 計算値	577.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	577.2
保持時間	1.54分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

30

40

【0651】

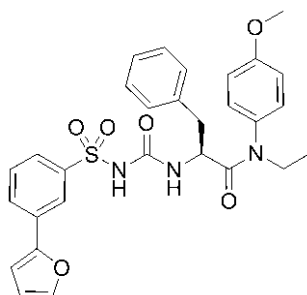
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.08 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.85 (br. s., 1H)、7.68 - 7.51 (m, 2H)、7.34 - 7.08 (m, 6H)、6.95 - 6.80 (m, 3H)、6.71 - 6.48 (m, 2H)、6.07 (s, 2H)、4.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.83 - 2.52 (m, 2H)

【0652】

50

実施例 149

【化 192】



10

(S) - N - エチル - 2 - (3 - ((3 - フラン - 2 - フェニル) スルホニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

【0653】

0.5 - 2 mL のマイクロ波管に、(S) - 2 - (3 - ((3 - ブロモフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド (18.5 mg、0.033 ミリモル)、2 - (フラン - 2 - イル) - 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン (11.6 mg、0.060 ミリモル)、1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) クロリド・ジクロロメタン複合体 (1.23 mg、1.05 マイクロモル)、1,4 - ジオキサン (1 mL) を、つづいて 2 M K_3PO_4 (100 μ L) を添加した。反応混合物をマイクロ波反応器中にて 100 で 15 分間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液をプレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (8.8 mg) を得た。

20

【0654】

【表 165】

MS (M+H)⁺ 計算値 548.1

MS (M+H)⁺ 測定値 548.1

保持時間 1.73 分

LC 条件

溶媒 A 5% アセトニトリル : 95% 水 : 10 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B 95% アセトニトリル : 5% 水 : 10 mM 酢酸アンモニウム

開始% B 0

最終% B 100

勾配時間 3 分

流速 1 mL / 分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子

30

【0655】

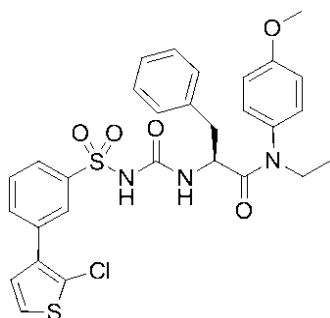
実施例 150 - 154 は実施例 149 について上記される操作を用いて合成された。

【0656】

40

実施例 150

【化 1 9 3】



10

(S) - 2 - (3 - ((3 - (2 - クロロチオフエン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) - N - エチル - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 6 5 7 】

【表 1 6 6】

MS (M+H)⁺ 計算値 598.1

MS (M+H)⁺ 測定値 598.1

保持時間 1.82分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

20

【 0 6 5 8 】

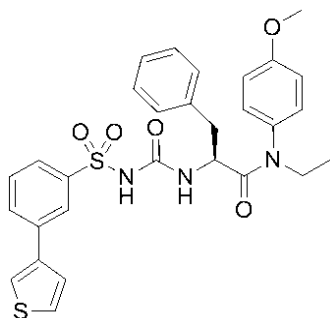
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.02 (br. s., 1H)、7.89 - 7.78 (m, 2H)、7.72 - 7.57 (m, 3H)、7.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、7.12 (br. s., 3H)、6.90 (br. s., 4H)、6.78 (br. s., 2H)、4.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.66 - 3.45 (m, 2H)、2.80 - 2.51 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)、0.93 (t, J = 7.0 Hz, 4H)

30

【 0 6 5 9 】

実施例 151

【化 1 9 4】



40

(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - ((3 - (チオフエン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 6 6 0 】

50

【表 167】

MS (M+H) ⁺ 計算値	564.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	564.2
保持時間	1.75分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0661】

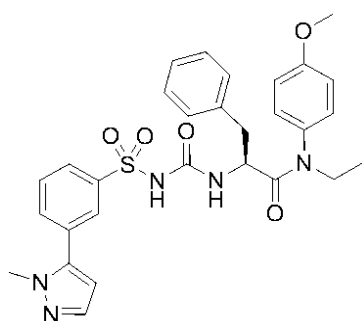
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.08 (br. s., 1H)、8.01 - 7.88 (m, 1H)、7.77 - 7.66 (m, 2H)、7.58 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、7.20 - 7.08 (m, 3H)、6.88 (br. s., 4H)、6.79 (br. s., 2H)、6.58 (br. s., 1H)、4.17 (d, J = 6.2 Hz, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.64 - 3.42 (m, 2H)、2.79 - 2.44 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)、0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

20

【0662】

実施例 152

【化 195】



30

(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (3 - ((3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【0663】

【表 168】

MS (M+H) ⁺ 計算値	562.4
MS (M+H) ⁺ 測定値	562.4
保持時間	1.59分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0664】

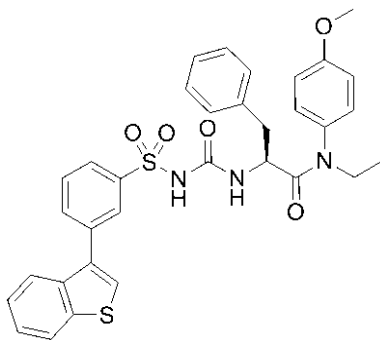
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.90 (br. s., 1H)、7.83 - 7.74 (m, 2H)、7.71 - 7.61 (m, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.21 - 7.09 (m, 3H)、6.91 (br. s., 4H)、6.78 (br. s., 2H)、6.58 - 6.41 (m, 2H)、4.17 (d, J = 5.9Hz, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、3.64 - 3.44 (m, 2H)、2.79 - 2.38 (m, 2H)、0.93 (t, J = 7.2Hz, 3H)

20

【0665】

実施例 153

【化 196】



30

(S)-2-(3-((3-(ベンゾ[*b*]チオフェン-3-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0666】

【表 169】

MS (M+H) ⁺ 計算値	614.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	614.2
保持時間	1.94分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

【0667】

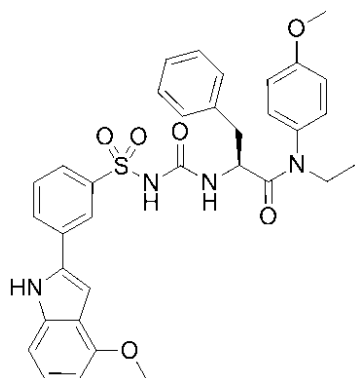
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.12 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.93 - 7.82 (m, 3H)、7.78 - 7.66 (m, 1H)、7.53 - 7.34 (m, 2H)、7.06 (d, J = 3.3 Hz, 3H)、6.95 - 6.83 (m, 4H)、6.76 (d, J = 3.7 Hz, 2H)、6.67 (br. s., 1H)、4.26 - 4.13 (m, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.61 - 3.36 (m, 2H)、2.81 - 2.45 (m, 2H)、0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

20

【0668】

実施例 154

【化 197】



30

(S)-N-エチル-2-(3-((3-(4-メトキシ-1H-インドール-2-イル)フェニル)スルホニル)ウレイド)-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

40

【0669】

【表 170】

MS (M+H) ⁺ 計算値	627.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	627.2
保持時間	2.79分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0670】

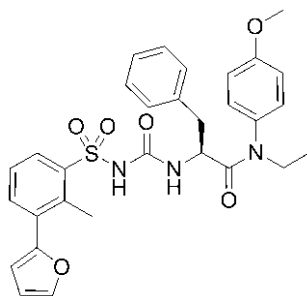
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.75 (br. s., 1H)、8.25 (br. s., 1H)、8.03 (br. s., 1H)、7.70 - 7.45 (m, 3H)、7.11 (br. s., 2H)、7.06 - 7.03 (m, 2H)、6.98 (br. s., 1H)、6.86 - 6.78 (m, 4H)、6.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、4.18 (br. s., 1H)、3.89 (s, 3H)、3.69 (br. s., 3H)、3.62 - 3.37 (m, 2H)、2.82 - 2.45 (m, 2H)、0.90 (br. s., 3H)

20

【0671】

実施例 155

【化 198】



30

(S)-N-エチル-2-((3-((3-フラン-2-フェニル)スルホニル)ウレイド)-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0672】

0.5 - 2 mLのマイクロ波管に、(S)-2-((3-((3-プロモ-2-メチルフエニル)スルホニル)ウレイド)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド(17.3 mg、0.030ミリモル)、2-(フラン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(11.6 mg、0.060ミリモル)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)クロリド・ジクロロメタン複合体(1.2 mg、1.5マイクロモル)、1,4-ジオキサン(1 mL)を、つづいて2 M K₃PO₄(100 μL)を添加した。反応混合物をマイクロ波反応器中にて100 °で15分間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液をプレパラティブHPLCに付して精製し、標記化合物(5.5 mg)を得た。

40

【0673】

【表 171】

MS (M+H) ⁺ 計算値	562.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	562.2
保持時間	1.78分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0674】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.89 - 7.74 (m, 2H)、7.63 (br. s., 1H)、7.30 (br. s., 1H)、7.12 (d, J = 4.0 Hz, 3H)、6.93 - 6.78 (m, 6H)、6.74 - 6.56 (m, 2H)、4.14 (br. s., 1H)、3.75 (br. s., 3H)、3.63 - 3.41 (m, 2H)、2.76 - 2.52 (m, 2H)、2.59 (s, 3H)、0.92 (br. s., 3H)

20

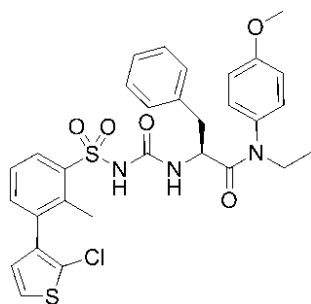
【0675】

実施例 156 - 162 は実施例 149 について上記される操作を用いて合成された。

【0676】

実施例 156

【化 199】



30

(S)-2-((3-((3-(2-クロロチオフェン-3-イル)-2-メチルフェニル)スルホニル)ウレイド)-N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルプロパンアミド

【0677】

【表 172】

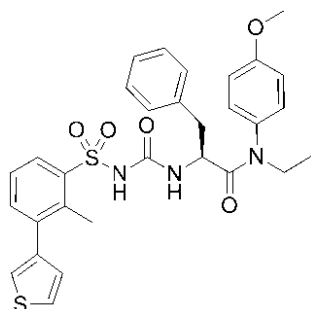
MS (M+H) ⁺ 計算値	612.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	612.3
保持時間	1.93分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0678】

実施例 157

【化200】



20

(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (3 - ((2 - メチル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【0679】

【表 173】

MS (M+H) ⁺ 計算値	578.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	578.3
保持時間	1.93分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

30

40

【0680】

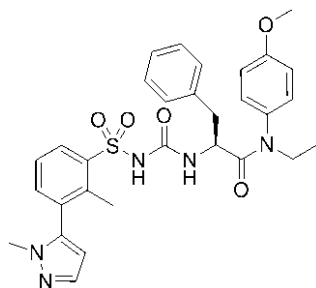
¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.68 (br. s., 1H)、7.58 - 7.48 (m, 2H)、7.36 (br. s., 1H)、7.27 - 7.11 (m, 4H)、7.05 - 6.90 (m, 4H)、6.79 (br. s., 2H)、4.17 (br. s., 1H)、3.77 (s, 3H)、3.67 - 3.43 (m, 2H)、2.79 - 2.48 (m, 2H)、2.57 (s, 3H)、0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

50

【 0 6 8 1 】

実施例 1 5 8

【 化 2 0 1 】



10

(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (3 - ((2 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) スルホニル) ウレイド) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 6 8 2 】

【 表 1 7 4 】

MS (M+H)⁺ 計算値 576.2MS (M+H)⁺ 測定値 576.3

保持時間 1.58分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

20

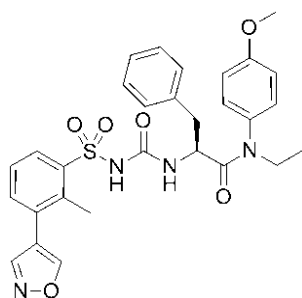
【 0 6 8 3 】

¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 7.88 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) 、 7.51 (s , 1 H) 、 7.33 (br . s . , 2 H) 、 7.14 (br . s . , 3 H) 、 6.97 - 6.88 (m , 4 H) 、 6.80 (br . s . , 2 H) 、 6.23 (br . s . , 1 H) 、 4.15 (br . s . , 1 H) 、 3.78 (s , 3 H) 、 3.51 (s , 3 H) 、 3.51 - 3.45 (m , 2 H) 、 2.76 - 2.47 (m , 2 H) 、 2.51 (s , 3 H) 0.93 (t , J = 7.0 Hz , 3 H)

【 0 6 8 4 】

実施例 1 5 9

【 化 2 0 2 】



40

(S) - N - エチル - 2 - (3 - ((3 - (イソキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチルフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

50

【 0 6 8 5 】

【表 1 7 5】

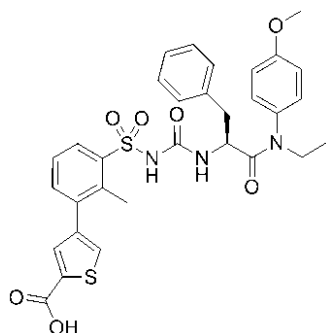
MS (M+H) ⁺	計算値	5 6 3 . 2
MS (M+H) ⁺	測定値	5 6 3 . 3
保持時間		1 . 6 3 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B		0
最終 % B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
カラム		Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μm 粒子

10

【 0 6 8 6 】

実施例 1 6 0

【化 2 0 3】



20

(S) - 4 - (3 - (N - ((1 - (エチル (4 - メトキシフェニル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) スルファモイル) - 2 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - カルボン酸

30

【 0 6 8 7 】

【表 1 7 6】

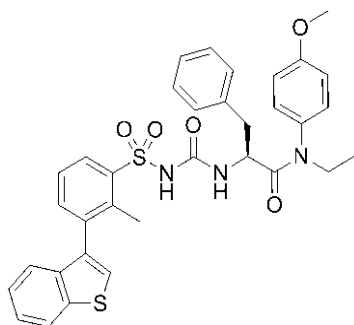
MS (M+H) ⁺	計算値	6 2 2 . 2
MS (M+H) ⁺	測定値	6 2 2 . 3
保持時間		1 . 4 5 分
	LC 条件	
溶媒 A		5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B		9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始 % B		0
最終 % B		1 0 0
勾配時間		3 分
流速		1 mL / 分
波長		2 2 0
カラム		Waters BEH C18, 2 . 0 x 5 0 mm, 1 . 7 μm 粒子

40

【 0 6 8 8 】

実施例 1 6 1

【化 2 0 4】



10

(S) - 2 - ((3 - ((3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 6 8 9 】

【表 1 7 7】

MS (M+H)⁺ 計算値 628.3

MS (M+H)⁺ 測定値 628.3

保持時間 2.05分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

20

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

【 0 6 9 0 】

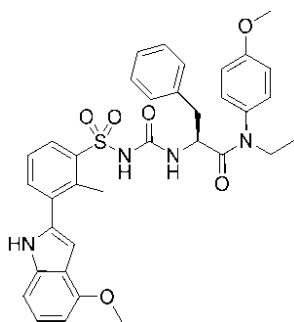
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.76 (br. s., 1H)、7.59 - 7.53 (m, 1H)、7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.46 - 7.40 (m, 1H)、7.26 (d, J = 15.0 Hz, 2H)、7.14 (br. s., 3H)、6.95 (br. s., 4H)、6.81 (br. s., 2H)、6.60 (br. s., 1H)、4.22 (br. s., 1H)、3.78 (s, 3H)、3.69 - 3.46 (m, 2H)、2.82 - 2.53 (m, 2H)、2.31 (s, 3H)、0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

30

【 0 6 9 1 】

実施例 162

【化 2 0 5】



40

(S) - N - エチル - 2 - ((3 - ((3 - (4 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3

50

- フェニルプロパンアミド

【 0 6 9 2 】

【表 1 7 8】

MS (M+H)⁺ 計算値 6 4 1. 2MS (M+H)⁺ 測定値 6 4 1. 3

保持時間 1. 8 8 分

LC 条件

溶媒 A 5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム

溶媒 B 9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム

開始 % B 0

最終 % B 1 0 0

勾配時間 3 分

流速 1 mL / 分

波長 2 2 0

カラム Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

10

【 0 6 9 3 】

¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 1 1. 3 9 (b r . s . , 1 H) 、
 7. 9 6 (s , 1 H) 、 7. 8 7 (d , J = 7. 7 Hz , 1 H) 、 7. 6 9 (d , J = 8. 4
 Hz , 1 H) 、 7. 5 2 - 7. 3 8 (m , 1 H) 、 7. 1 4 (b r . s . , 3 H) 、 7. 0 9
 - 6. 8 7 (m , 5 H) 、 6. 8 0 (d , J = 3. 7 Hz , 2 H) 、 6. 5 8 - 6. 3 9 (m
 , 2 H) 、 4. 1 8 (b r . s . , 1 H) 、 3. 8 7 (s , 3 H) 、 3. 7 7 (s , 3 H)
 、 3. 6 8 - 3. 4 3 (m , 2 H) 、 2. 8 2 - 2. 5 6 (m , 2 H) 、 2. 6 1 (s , 3 H)
) 、 0. 9 4 (t , J = 7. 2 Hz , 3 H)

20

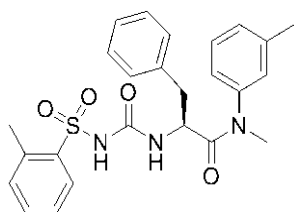
【 0 6 9 4 】

実施例 1 6 3 - 2 0 5 は実施例 8 7 について上記される操作を用いて合成された。

【 0 6 9 5 】

実施例 1 6 3

【化 2 0 6】



30

(S) - N - メチル - 3 - フェニル - N - (m - トリル) - 2 - (3 - (o - トリルスル
 ホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 6 9 6 】

【表 179】

MS (M+H) ⁺ 計算値	466.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	466.2
保持時間	1.47分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0697】

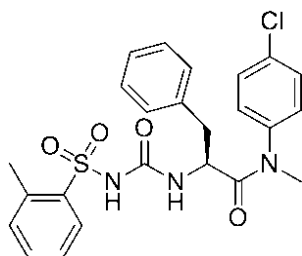
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.79 (d, J = 7.7Hz, 2H)、7.63 (d, J = 7.0Hz, 1H)、7.60 - 7.51 (m, 2H)、7.32 - 7.23 (m, 1H)、7.17 (br. s., 5H)、6.88 (d, J = 6.2Hz, 1H)、6.76 (br. s., 1H)、6.66 (d, J = 7.0Hz, 1H)、4.27 (br. s., 1H)、3.09 (s, 3H)、2.51 (s, 3H)、2.81 - 2.42 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)

20

【0698】

実施例 164

【化207】



30

(S)-N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-3-フェニル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0699】

【表 180】

MS (M+H) ⁺ 計算値	466.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	466.2
保持時間	1.47分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

【0700】

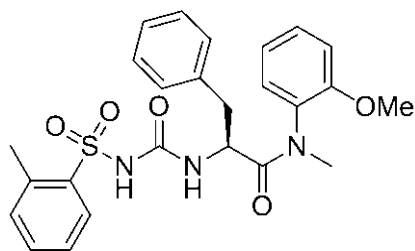
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 5.9 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 7.7 Hz, 4H)、7.29 (br. s., 3H)、7.20 - 7.06 (m, 3H)、6.79 (br. s., 2H)、6.42 (br. s., 1H)、4.22 (br. s., 1H)、3.09 (br. s., 3H)、2.77 - 2.56 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)

20

【0701】

実施例 165

【化208】



30

(S)-N-(2-メトキシフェニル)-N-メチル-3-フェニル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0702】

【表 181】

MS (M+H) ⁺ 計算値	482.5
MS (M+H) ⁺ 測定値	482.5
保持時間	1.49分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0703】

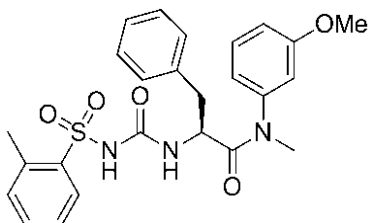
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 2H)、7.59 - 7.08 (m, 5H)、7.04 - 6.98 (m, 2H)、6.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、6.78 - 6.59 (m, 3H)、6.52 (br. s., 1H)、4.28 (br. s., 1H)、3.85 (s, 3H)、3.06 (s, 3H)、2.77 - 2.56 (m, 2H)、2.55 (s, 3H)

20

【0704】

実施例 166

【化 209】



(S)-N-(3-メトキシフェニル)-N-メチル-3-フェニル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

30

【0705】

【表 182】

MS (M+H) ⁺ 計算値	482.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	482.2
保持時間	1.59分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0706】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.37 (br. s., 1H)、7.24 (d, J = 7.7 Hz, 3H)、7.14 (br. s., 3H)、6.90 (br. s., 1H)、6.76 (br. s., 2H)、6.

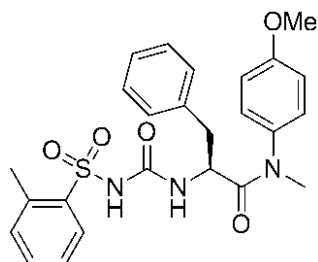
50

5.9 (br. s., 1H)、6.30 (br. s., 1H)、4.30 (br. s., 1H)、3.67 (br. s., 3H)、3.10 (br. s., 3H)、2.79 - 2.34 (m, 2H)、2.51 (br. s., 3H)

【0707】

実施例 167

【化210】



(S) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0708】

【表183】

MS (M+H)⁺ 計算値 482.2

MS (M+H)⁺ 測定値 482.5

保持時間 1.34分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

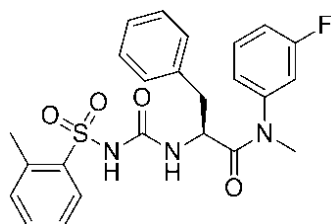
【0709】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.78 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.50 (br. s., 1H)、7.40 - 7.28 (m, 2H)、7.15 (br. s., 3H)、7.05 (d, J = 8.1Hz, 2H)、6.93 (d, J = 8.4Hz, 2H)、6.75 (br. s., 2H)、6.55 (d, J = 7.3Hz, 1H)、4.26 (br. s., 1H)、3.77 (s, 3H)、3.09 (s, 3H)、2.79 - 2.34 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)

【0710】

実施例 168

【化211】



(S) - N - (3 - フルオロフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0711】

【表 184】

MS (M+H) ⁺ 計算値	470.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	470.2
保持時間	1.58分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0712】

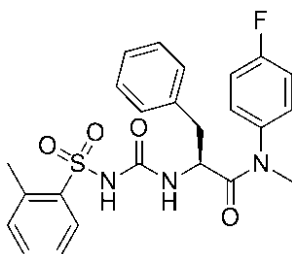
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.52 - 7.38 (m, 3H)、7.36 - 7.29 (m, 2H)、7.26 - 7.10 (m, 4H)、7.03 - 6.92 (m, 2H)、6.77 (br. s., 2H)、6.54 (br. s., 1H)、4.27 (br. s., 1H)、3.12 (br. s., 3H)、2.51 (s, 3H)、2.76 - 2.41 (m, 2H)

20

【0713】

実施例 169

【化 212】



30

(S) - N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0714】

【表 185】

MS (M+H) ⁺ 計算値	470.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	470.3
保持時間	1.50分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

40

【0715】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.45 (br. s., 1H)、7.31 (br. s., 2H)、7.23 - 7.05 (

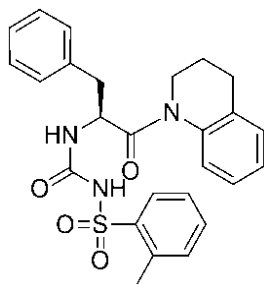
50

m, 7H)、6.77 (br. s., 2H)、6.46 (br. s., 1H)、4.21 (br. s., 1H)、3.10 (s, 3H)、2.51 (s, 3H)、2.76 - 2.41 (m, 2H)

【0716】

実施例 170

【化213】



10

(S) - N - ((1 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

【0717】

【表186】

MS (M+H)⁺ 計算値 478.2

MS (M+H)⁺ 測定値 478.4

保持時間 1.51分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

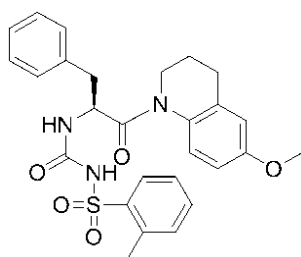
【0718】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.32 (br. s., 2H)、7.21 (br. s., 2H)、7.09 (d, J = 8.8Hz, 5H)、6.77 (br. s., 1H)、6.31 (br. s., 1H)、4.93 (br. s., 1H)、3.91 - 3.81 (m, 2H)、3.39 - 3.27 (m, 2H)、2.61 - 2.35 (m, 2H)、2.54 (br. s., 3H)、1.72 - 1.48 (m, 2H)

【0719】

実施例 171

【化214】



40

(S) - N - ((1 - (6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - メチルベンゼン

50

スルホンアミド

【 0 7 2 0 】

【 表 1 8 7 】

MS (M+H) ⁺	計算値	508.5
MS (M+H) ⁺	測定値	508.5
保持時間		1.48分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

【 0 7 2 1 】

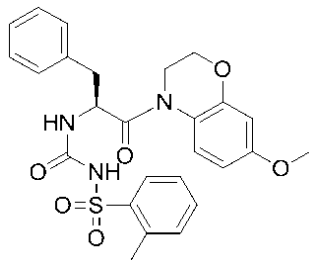
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.45 - 7.34 (m, 2H)、7.27 - 6.98 (m, 4H)、6.81 - 6.51 (m, 4H)、4.92 (br. s., 1H)、3.95 - 3.83 (m, 2H)、3.73 (s, 3H)、3.41 - 3.29 (m, 2H)、2.70 - 2.35 (m, 2H)、2.55 (s, 3H)、1.80 - 1.44 (m, 2H)

20

【 0 7 2 2 】

実施例 172

【 化 2 1 5 】



30

(S)-N-((1-((7-メトキシ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバモイル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

【 0 7 2 3 】

【表 188】

MS (M+H) ⁺ 計算値	510.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	510.2
保持時間	1.52分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0724】

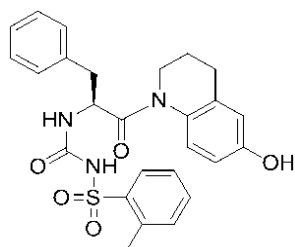
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.85 (br. s., 1H)、7.64 (br. s., 1H)、7.51 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、7.41 - 7.34 (m, 2H)、7.26 - 7.01 (m, 4H)、6.84 (br. s., 1H)、6.74 (br. s., 1H)、6.50 - 6.32 (m, 2H)、4.85 (br. s., 1H)、4.03 (br. s., 2H)、3.70 (br. s., 3H)、3.51 - 3.38 (m, 4H)、2.55 (s, 3H)

20

【0725】

実施例 173

【化 216】



30

(S)-N-((1-((6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバモイル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

【0726】

【表 189】

MS (M+H) ⁺ 計算値	494.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	494.5
保持時間	1.20分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0727】

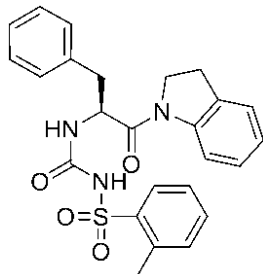
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.82 (br. s., 1H)、7.47 (br. s., 1H)、7.33 (br. s., 3H)、7.25 - 7.08 (m, 2H)、6.94 (br. s., 1H)、6.75 (br. s., 1H)、6.60 - 6.29 (m, 3H)、4.92 (br. s., 1H)、3.91 - 3.36 (m, 2H)、2.54 (s, 3H)、2.70 - 2.35 (m, 2H)、2.45 - 2.29 (m, 2H)、1.74 - 1.48 (m, 2H)

【0728】

実施例 174

【化217】



10

(S)-N-((1-(1-indolyl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)-2-methylbenzenesulfonamide

【0729】

20

【表190】

MS (M+H)⁺ 計算値 464.2

MS (M+H)⁺ 測定値 464.4

保持時間 1.43分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

【0730】

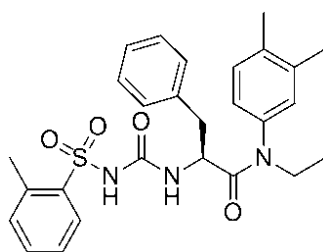
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.53 - 7.29 (m, 2H)、7.25 - 7.09 (m, 7H)、7.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、6.68 (br. s., 1H)、4.58 (br. s., 1H)、4.21 - 3.76 (m, 2H)、3.42 - 2.68 (m, 4H)、2.58 (s, 3H)

40

【0731】

実施例 175

【化218】



50

(S) - N - (3,4 - ジメチルフェニル) - N - エチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0732】

【表191】

MS (M+H) ⁺ 計算値	494.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	494.3
保持時間	1.94分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0733】

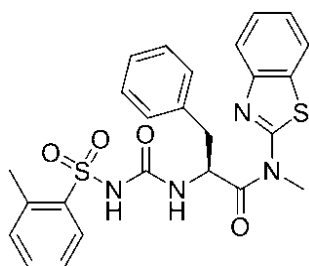
¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.81 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.62 - 7.48 (m, 1H)、7.46 - 7.35 (m, 2H)、7.17 (d, J = 3.3Hz, 3H)、7.11 (d, J = 8.1Hz, 1H)、6.81 - 6.57 (m, 4H)、4.22 - 4.08 (m, 1H)、3.66 - 3.45 (m, 2H)、3.14 - 2.81 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)、0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H)

20

【0734】

実施例176

【化219】



30

(S) - N - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0735】

【表 192】

MS (M+H) ⁺ 計算値	509.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	509.3
保持時間	1.71分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0736】

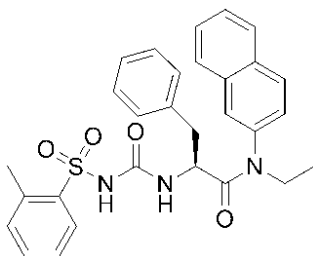
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 8.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.43 - 7.36 (m, 2H)、7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.26 - 7.19 (m, 3H)、7.15 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、4.48 (s, 1H)、3.13 (s, 3H)、3.09 - 2.93 (m, 2H)、2.27 (s, 3H)

20

【0737】

実施例 177

【化 220】



30

(S) - N - エチル - N - (ナフタレン - 2 - イル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0738】

【表 193】

MS (M+H) ⁺ 計算値	516.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	516.3
保持時間	1.82分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0739】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H)

50

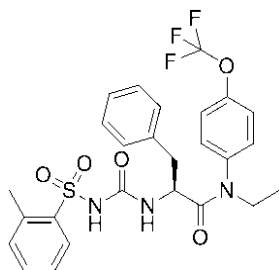
)、7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.44 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H)、7.37 (t, J = 4.2 Hz, 2H)、7.34 (d, J = 9.5 Hz, 2H)、7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.08 - 7.02 (m, 3H)、6.93 (t, J = 9.2 Hz, 1H)、6.33 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、4.7 (s, 1H)、3.81 - 3.6 (m, 2H)、3.01 - 2.70 (m, 2H)、2.51 (br. s., 3H)、1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

【0740】

実施例 178

【化221】

10



(S) - N - エチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) - N - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパンアミド

20

【0741】

【表194】

MS (M+H)⁺ 計算値 550.2

MS (M+H)⁺ 測定値 550.5

保持時間 1.81分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

30

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

【0742】

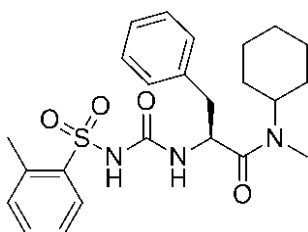
40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.59 - 7.50 (m, 1H)、7.45 - 7.33 (m, 4H)、7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、6.77 - 6.56 (m, 3H)、4.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、3.78 - 3.43 (m, 2H)、2.99 - 2.68 (m, 2H)、2.52 (br. s., 3H)、0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

【0743】

実施例 179

【化 2 2 2】



(S) - N - シクロヘキシル - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

10

【 0 7 4 4 】

【表 1 9 5】

MS (M+H)⁺ 計算値 458.2

MS (M+H)⁺ 測定値 458.5

保持時間 1.54分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

20

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【 0 7 4 5 】

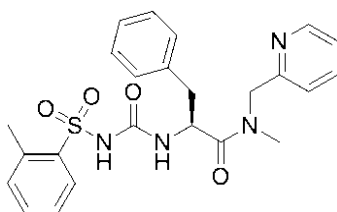
¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) 8.01 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H)、7.62 - 7.53 (m, 1H)、7.46 - 7.38 (m, 2H)、7.30 - 7.17 (m, 3H)、7.15 - 7.05 (m, 2H)、4.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H)、4.28 - 4.17 (m, 1H)、2.97 - 2.80 (m, 2H)、2.64 (s, 3H)、2.60 (s, 3H)、1.84 - 0.80 (m, 10H)

30

【 0 7 4 6 】

実施例 180

【化 2 2 3】



(S) - N - メチル - 3 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

40

【 0 7 4 7 】

【表 196】

MS (M+H) ⁺ 計算値	467.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	467.3
保持時間	1.27分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0748】

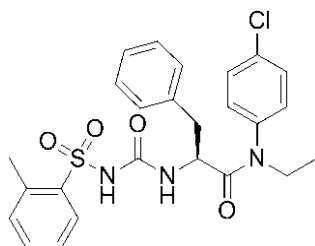
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.75 - 7.60 (m, 2H)、7.36 (br. s., 1H)、7.29 - 7.18 (m, 3H)、7.17 - 7.10 (m, 2H)、7.07 (br. s., 1H)、6.98 (br. s., 1H)、6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.37 (br. s., 1H)、4.93 - 4.64 (m, 1H)、4.60 - 4.29 (m, 2H)、3.18 (s, 3H)、2.87 (br. s., 3H)、2.85 - 2.63 (m, 2H)

20

【0749】

実施例 181

【化 224】



30

(S)-N-(4-クロロフェニル)-N-エチル-3-フェニル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0750】

【表 197】

MS (M+H) ⁺ 計算値	500.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	500.2
保持時間	1.72分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

【0751】

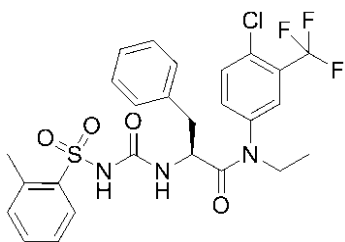
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 7.18 (br. s., 3H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.79 (br. s., 2H), 6.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 2H), 2.83 - 2.56 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

20

【0752】

実施例 182

【化 225】



30

(S) - N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - エチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0753】

【表 198】

MS (M+H) ⁺ 計算値	568.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	568.5
保持時間	1.87分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0754】

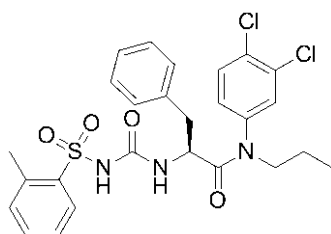
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.60 - 7.50 (m, 1H)、7.45 - 7.33 (m, 3H)、7.20 (br. s., 4H)、6.84 (br. s., 2H)、6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、4.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、3.69 - 3.45 (m, 2H)、2.83 - 2.56 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)、0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

20

【0755】

実施例 183

【化 226】



30

(S) - N - (3,4 - ジクロロフェニル) - 3 - フェニル - N - プロピル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0756】

【表 199】

MS (M+H) ⁺ 計算値	548.11
MS (M+H) ⁺ 測定値	548.5
保持時間	1.91分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0757】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H)

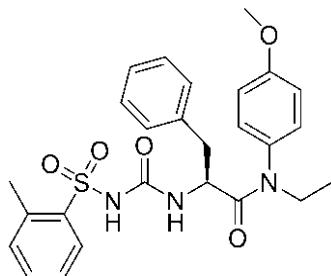
50

)、7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.60 - 7.50 (m, 1H)、7.45 - 7.33 (m, 3H)、7.20 (br. s., 4H)、6.84 (br. s., 2H)、6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、4.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、3.69 - 3.45 (m, 2H)、2.83 - 2.56 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)、1.29 (m, 2H)、0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

【0758】

実施例 184

【化227】



10

(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0759】

【表200】

20

MS (M+H)⁺ 計算値 496.2

MS (M+H)⁺ 測定値 496.3

保持時間 1.54分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

30

【0760】

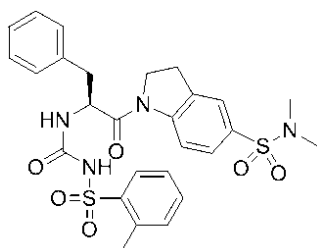
¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.60 - 7.50 (m, 1H)、7.43 - 7.31 (m, 2H)、7.16 - 7.14 (m, 3H)、7.03 - 6.90 (m, 4H)、6.77 - 6.75 (m, 2H)、6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.24 (br. s., 1H)、3.77 (s, 3H)、3.69 - 3.40 (m, 2H)、2.80 - 2.50 (m, 2H)、2.55 (s, 3H)、0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

40

【0761】

実施例 185

【化 2 2 8】



(S) - N,N - ジメチル - 1 - (3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)
ウレイド) プロパノイル) インドリン - 5 - スルホンアミド

10

【 0 7 6 2】

【表 2 0 1】

MS (M+H)⁺ 計算値 571.2

MS (M+H)⁺ 測定値 571.5

保持時間 2.27分

LC条件

溶媒A 5%メタノール：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%メタノール：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

20

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

【 0 7 6 3】

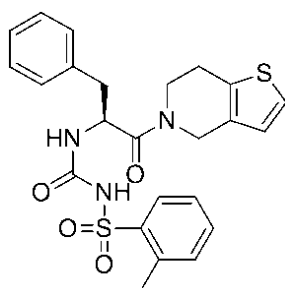
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 8.52 (br. s., 1H)、8.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.95 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、7.64 - 7.53 (m, 2H)、7.47 - 7.37 (m, 3H)、7.29 - 7.26 (m, 3H)、4.75 (br. s., 1H)、4.20 (br. s., 1H)、3.63 (br. s., 1H)、3.16 - 2.87 (m, 4H)、2.70 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.64 (s, 3H)

30

【 0 7 6 4】

実施例 186

【化 2 2 9】



40

(S) - N - ((1 - (6,7 - ジヒドロチエノ [3,2 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イ
ル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - メチルベン
ゼンスルホンアミド

【 0 7 6 5】

【表 202】

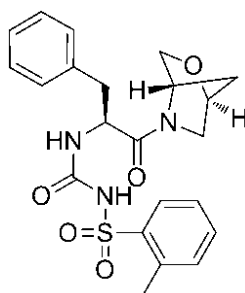
MS (M+H) ⁺	計算値	484.1
MS (M+H) ⁺	測定値	484.2
保持時間		1.73分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0766】

実施例 187

【化 230】



20

N - (((S) - 1 - ((1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘ
 プタン - 5 - イル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) -
 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

【0767】

【表 203】

MS (M+H) ⁺	計算値	444.2
MS (M+H) ⁺	測定値	444.2
保持時間		1.11分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

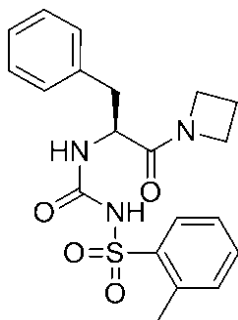
30

40

【0768】

実施例 188

【化 2 3 1】



10

(S) - N - ((1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

【 0 7 6 9 】

【表 2 0 4】

MS (M+H)⁺ 計算値 402.1

MS (M+H)⁺ 測定値 402.2

保持時間 1.14分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

20

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

【 0 7 7 0 】

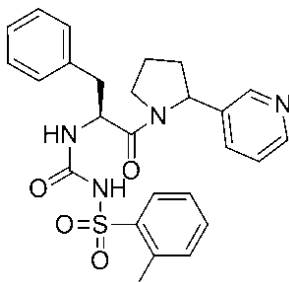
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.48 (br. s., 1H)、7.35 (br. s., 1H)、7.24 - 7.26 (m, 4H)、7.08 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、6.47 (br. s., 1H)、4.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、3.85 - 3.68 (m, 2H)、3.66 - 3.54 (m, 2H)、2.82 - 2.63 (m, 2H)、2.51 (m, 3H)、2.16 - 1.90 (m, 2H)

30

【 0 7 7 1 】

実施例 189

【化 2 3 2】



40

2 - メチル - N - (((2 S) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバモイル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 7 7 2 】

【表 205】

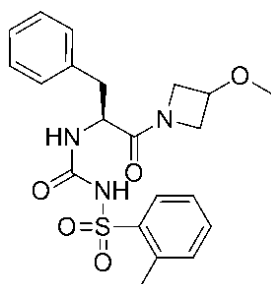
MS (M+H) ⁺	計算値	493.2
MS (M+H) ⁺	測定値	493.2
保持時間		1.28分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0773】

実施例 190

【化 233】



20

(S) - N - ((1 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキシ - 3 - フェニ
ルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

【0774】

【表 206】

MS (M+H) ⁺	計算値	432.2
MS (M+H) ⁺	測定値	432.4
保持時間		1.98分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

30

40

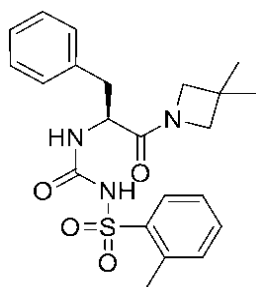
【0775】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H)
)、7.36 - 7.06 (m, 8H)、6.16 (br. s., 1H)、4.15 (br. s.
, 1H)、4.07 - 3.74 (m, 4H)、3.61 - 3.23 (m, 2H)、3.12
(s, 3H)、2.51 (s, 3H)

【0776】

実施例 191

【化 2 3 4】



(S) - N - ((1 - (3 , 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド 10

【 0 7 7 7 】

【表 2 0 7】

MS (M+H)⁺ 計算値 430.2

MS (M+H)⁺ 測定値 430.3

保持時間 1.36分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

溶媒対 アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

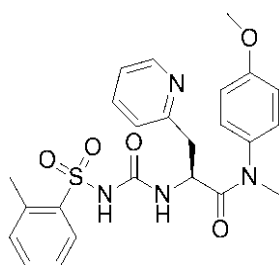
【 0 7 7 8 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.36 - 7.03 (m, 8H)、6.12 (br.s., 1H)、4.12 (br.s., 1H)、3.67 - 3.00 (m, 6H)、2.51 (s, 3H)、1.07 (s, 3H)、0.91 (s, 3H) 30

【 0 7 7 9 】

実施例 192

【化 2 3 5】



(S) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 7 8 0 】

【表 208】

MS (M+H) ⁺ 計算値	483.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	483.2
保持時間	1.22分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0781】

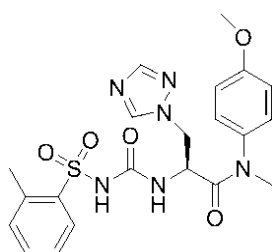
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、7.54 - 7.47 (m, 1H)、7.39 - 7.31 (m, 2H)、7.21 - 7.14 (m, 1H)、7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.97 - 6.82 (m, 3H)、6.61 (br. s., 1H)、4.44 (br. s., 1H)、3.76 (s, 3H)、3.07 (s, 3H)、2.93 - 2.63 (m, 2H)、2.5 (s, J = 13.4 Hz, 3H)

20

【0782】

実施例 193

【化 236】



30

(S)-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド

【0783】

【表 209】

MS (M+H) ⁺ 計算値	473.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	473.1
保持時間	1.85分
	LC条件
溶媒A	5%メタノール：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%メタノール：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

10

【0784】

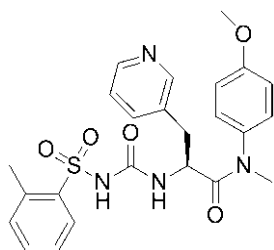
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H)、7.87 - 7.74 (m, 2H)、7.53 (d, J = 6.6Hz, 1H)、7.44 - 7.33 (m, 2H)、7.15 - 7.11 (m, 3H)、6.92 (d, J = 8.4Hz, 2H)、6.83 (br.s., 1H)、4.46 (br.s., 1H)、4.31 - 4.02 (m, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.09 (s, 3H)、2.54 (s, 3H)

20

【0785】

実施例 194

【化 237】



30

(S) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0786】

【表 2 1 0】

MS (M+H) ⁺ 計算値	483.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	483.2
保持時間	1.15分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0787】

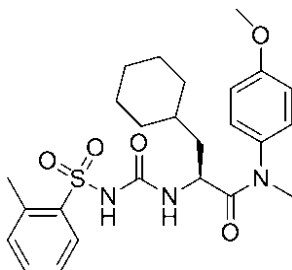
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (br. s., 1H)、7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.36 (br. s., 1H)、7.24 (br. s., 2H)、7.15 - 7.11 (m, 4H)、6.91 - 6.94 (m, 3H)、6.29 (br. s., 1H)、4.25 (br. s., 1H)、3.77 (br. s., 3H)、3.09 (s, 3H)、2.76 - 2.49 (m, 2H)、2.5 (s, 3H)

20

【0788】

実施例 195

【化 2 3 8】



30

(S)-3-シクロヘキシル-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0789】

【表 2 1 1】

MS (M+H) ⁺ 計算値	488.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	488.2
保持時間	1.72分
LC条件	
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
溶媒対	アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0790】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H

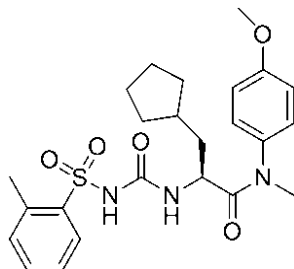
50

)、7.59 - 7.48 (m, 1H)、7.43 - 7.32 (m, 2H)、7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.51 (br. s., 1H)、4.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.09 (s, 3H)、2.56 (s, 3H)、1.54 - 1.37 (m, 2H)、1.35 - 1.17 (m, 4H)、1.06 - 0.85 (m, 7H)

【0791】

実施例 196

【化239】



10

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0792】

【表212】

MS (M+H)⁺ 計算値 474.2

MS (M+H)⁺ 測定値 474.2

保持時間 1.61分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

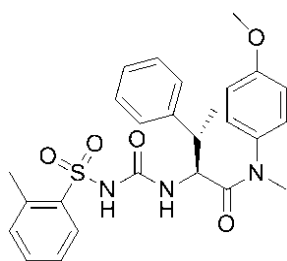
20

30

【0793】

実施例 197

【化240】



(2S,3S) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)ブタンアミド

【0794】

40

【表 2 1 3】

MS (M+H) ⁺ 計算値	496.2
MS (M+H) ⁺ 測定値	496.2
保持時間	1.73分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

10

【0795】

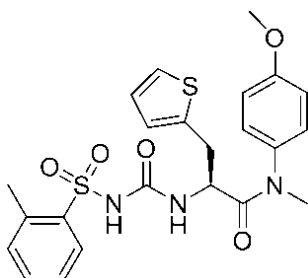
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.59 - 7.52 (m, 1H)、7.42 - 7.34 (m, 2H)、7.21 - 7.12 (m, 4H)、6.98 - 6.81 (m, 4H)、6.38 (br. s., 1H)、4.40 - 4.43 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.11 (s, 3H)、2.84 - 2.87 (m, 1H)、2.46 (s, 3H)、0.90 (d, J = 7.3 Hz, 3H)

20

【0796】

実施例 198

【化 2 4 1】



30

(S)-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-2-(3-(p-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0797】

【表 2 1 4】

MS (M+H) ⁺ 計算値	488.1
MS (M+H) ⁺ 測定値	488.1
保持時間	1.4分
	LC条件
溶媒A	5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B	95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B	0
最終%B	100
勾配時間	3分
流速	1mL/分
波長	220
カラム	Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm粒子

40

【0798】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H)

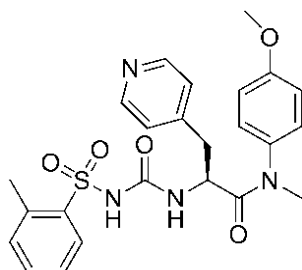
50

)、7.51 (br. s., 1H)、7.42 - 7.32 (m, 2H)、7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.93 (s, 1H)、6.87 - 6.81 (m, 1H)、6.66 - 6.49 (m, 2H)、4.24 (br. s., 1H)、3.76 (s, 3H)、3.09 (s, 3H)、2.99 - 2.67 (m, 2H)、2.55 (s, 3H)

【0799】

実施例199

【化242】



10

(S)-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-3-(ピリジン-4-イル)-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0800】

【表215】

MS (M+H)⁺ 計算値 483.3

MS (M+H)⁺ 測定値 483.1

保持時間 1.09分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

20

30

【0801】

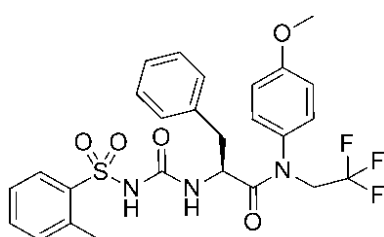
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.43 - 7.22 (m, 3H)、7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.75 (d, J = 5.1 Hz, 2H)、6.36 (br. s., 1H)、4.29 (br. s., 1H)、3.78 (br. s., 3H)、3.10 (s, 3H)、2.74 - 2.54 (m, 2H)、2.5 (s, 3H)

40

【0802】

実施例200

【化243】



50

(S) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)プロパンアミド

【0803】

【表216】

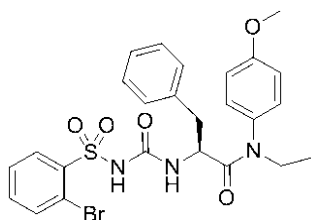
MS (M+H) ⁺	計算値	550.2
MS (M+H) ⁺	測定値	550.3
保持時間		2.0分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

10

【0804】

実施例201

【化244】



(S) - 2 - (3 - ((2 - ブロモフェニル)スルホニル)ウレイド) - N - エチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

【0805】

【表217】

MS (M+H) ⁺	計算値	560.1
MS (M+H) ⁺	測定値	560.1
保持時間		1.61分
	LC条件	
溶媒A		5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム
溶媒B		95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム
開始%B		0
最終%B		100
勾配時間		3分
流速		1mL/分
波長		220
カラム		Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7μm粒子

30

40

【0806】

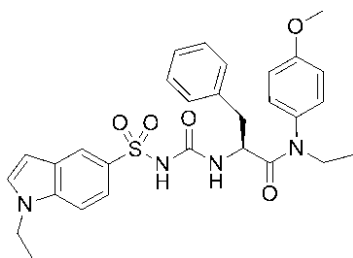
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.89 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.70 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.46 - 7.31 (m, 2H)、7.15 (br.s., 3H)、6.94 - 6.72 (m, 5H)、6.33 (br.s., 1H)、4.15 (br.s., 1H)、3.70 (s, 3H)、3.69 - 3.41 (m, 2H)、2.77 - 2.4 (m, 2H)、0.94 (t, J = 7.0Hz, 3H)

【0807】

50

実施例 203

【化 245】



(S) - N - エチル - 2 - (3 - ((1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル) スルホ
ニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド 10

【 0808】

【表 218】

MS (M+H)⁺ 計算値 549.2

MS (M+H)⁺ 測定値 549.4

保持時間 2.62分

LC条件

溶媒A 5%アセトニトリル：95%水：10mM酢酸アンモニウム

溶媒B 95%アセトニトリル：5%水：10mM酢酸アンモニウム

開始%B 0

最終%B 100

勾配時間 3分

流速 1mL/分

波長 220

カラム Waters BEH C18, 2.0 x 50mm, 1.7 μm粒子

20

【 0809】

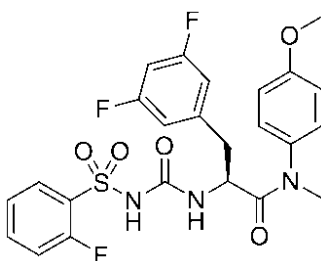
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.00 (br.s., 1H)、7.53 (br.s., 4H)、7.11 (br.s., 4H)、6.91 - 6.74 (m, 6H)、6.59 (br.s., 1H)、6.41 (br.s., 1H)、4.32 - 4.10 (m, 1H)、3.74 (br.s., 3H)、3.35 (br.s., 2H)、2.95 - 2.65 (m, 4H)、1.34 (br.s., 3H)、0.92 (br.s., 3H)

30

【 0810】

実施例 204

【化 246】



(S) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - ((2 - フルオロフェニル)
スルホニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチルプロパンアミド

【 0811】

40

【表 2 1 9】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 2 2. 1
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 2 2. 2
保持時間	1. 6 1 分
	LC 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
カラム	Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

10

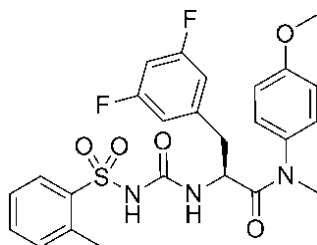
【0 8 1 2】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.74 - 7.50 (m, 2H)、7.32 - 7.15 (m, 4H)、6.96 - 6.97 (m, 3H)、6.41 - 6.43 (m, 3H)、4.28 (br. s., 1H)、3.78 (s, 3H)、3.10 (s, 3H)、2.77 - 2.52 (m, 2H)

【0 8 1 3】

実施例 2 0 5

【化 2 4 7】



(S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (4 - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

30

【0 8 1 4】

【表 2 2 0】

MS (M+H) ⁺ 計算値	5 1 8. 2
MS (M+H) ⁺ 測定値	5 1 8. 2
保持時間	1. 7 3 分
	LC 条件
溶媒 A	5 % アセトニトリル : 9 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	9 5 % アセトニトリル : 5 % 水 : 1 0 mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	1 0 0
勾配時間	3 分
流速	1 mL / 分
波長	2 2 0
溶媒対	アセトニトリル : 水 : 酢酸アンモニウム
カラム	Waters BEH C18, 2. 0 x 5 0 mm, 1. 7 μm 粒子

40

【0 8 1 5】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.97 - 7.00 (m, 3H)、6.68 (d, J =

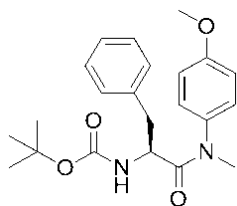
50

8.1 Hz, 1 H)、6.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H)、4.33 - 4.20 (m, 1 H)、3.78 (s, 3 H)、3.12 (s, 3 H)、2.81 - 2.53 (m, 2 H)、2.50 (s, 3 H)

【0816】

中間体 JB - 1

【化248】



10

(S) - tert - ブチル (1 - ((4 - メトキシフェニル)(メチル)アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル)カルバマート

【0817】

HATU (1.5 g、4.0ミリモル)を4 - メトキシ - N - メチルアニリン (500 mg、3.64ミリモル)および(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (1.06 g、4.0ミリモル)のDMF (20 mL)およびDIEA (1.3 mL、7.3ミリモル)中攪拌溶液に加え、該反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応物を濃縮し、残りの粗油状物をEtOAc (約60 mL)と1/2飽和のNaHCO₃ (水性) (約60 mL)の間に分配した。有機成分を塩水 (約40 mL)で洗

20

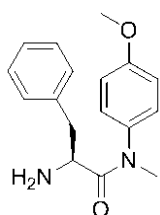
浄し、乾燥 (MgSO₄)させ、濾過し、濃縮し、パイオタージ・ホリゾン (80 g SiO₂、10 - 40 % EtOAc / ヘキサン)を用いて精製し、(S) - tert - ブチル (1 - ((4 - メトキシフェニル)(メチル)アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル)カルバマート (1.34 g)を透明なアンバー色の粘着性油として得た。LC - MS 保持時間 = 3.17分; $m/z = 385.3$ [M + H]⁺ (カラム: Phenomenex-Luna C18 2.0 x 50 mm 3 μm; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 4分; 波長 = 220). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 - 7.20 (m, 3 H)、7.03 - 6.64 (m, 6 H)、5.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H)、4.53 (q, $J = 7.4$ Hz, 1 H)、3.83 (s, 3 H)、3.18 (s, 3 H)、2.89 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1 H)、2.71 (dd, $J = 13.1, 6.5$ Hz, 1 H)、1.39 (s, 9 H)

30

【0818】

中間体 JB - 2

【化249】



40

(S) - 2 - アミノ - N - ((4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【0819】

ジオキサン中4 M HCl溶液 (15 mL、60.0ミリモル)を(S) - tert - ブチル (1 - ((4 - メトキシフェニル)(メチル)アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル)カルバマート (中間体 JB - 1) (1.34 g、3.49ミリモル)のTHF (10 mL)中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で5時間攪拌した。その

50

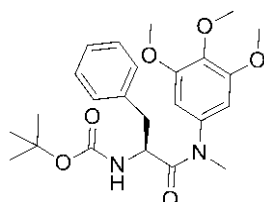
反応混合物を減圧下で濃縮乾燥させ、(S)-2-アミノ-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-3-フェニルプロパンアミドのHCl塩(1.11g)を固化泡沫体として得、それをさらに精製することなく使用した。LC-MS保持時間=2.33分; $m/z = 285.2$ [M+H]⁺ (カラム: Phenomenex-Luna C18 2.0 x 50 mm 3 μ m; 溶媒A = 95%水: 5%アセトニトリル: 10 mM NH₄OAc; 溶媒B = 5%水: 95%アセトニトリル: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.8 mL/分; 開始% B = 0; 最終% B = 100; 勾配時間 = 4分; 波長 = 220)

【0820】

中間体JB-7

【化250】

10



(S)-tert-ブチル (1-(メチル(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート

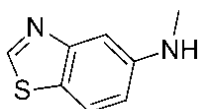
【0821】

HATU (776 mg、2.04ミリモル)を3,4,5-トリメトキシ-N-メチルアニリン (350 mg、1.78ミリモル) および (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパン酸 (518 mg、1.95ミリモル) のDMF (10 mL) およびDIPEA (0.62 mL、3.6ミリモル) 中攪拌溶液に添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合液を濃縮し、その粗油状物をEtOAc (約40 mL) と1/2飽和のNaHCO₃ (水性) (約40 mL) との間に分配した。有機成分を塩水 (約30 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮させた。次に粗残渣をパイオタージ・ホリゾン (80 g SiO₂、10-40% EtOAc/ヘキサン) を用いて精製し、(S)-tert-ブチル (1-(メチル(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)-1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート (474 mg) を透明な無色の固化油として得た。さらに精製することなく使用した。LC-MS保持時間 = 1.60分; $m/z = 385.3$ [M+H]⁺ (カラム: Phenomenex-Luna C18 2.0 x 50 mm 3 μ m; 溶媒A = 90%水: 10%アセトニトリル: 0.1% TFA; 溶媒B = 10%水: 90%アセトニトリル: 0.1% TFA; 流速 = 1.0 mL/分; 開始% B = 0; 最終% B = 100; 勾配時間 = 2分; 波長 = 220); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.27-7.17 (m, 3H)、7.01 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、6.11 (br. s., 2H)、5.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.76-4.64 (m, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.77 (br. s., 6H)、3.17 (s, 3H)、3.01-2.87 (m, 1H)、2.77 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H)、1.40 (s, 9H)

【0822】

中間体ZY-1

【化251】



N-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-アミン

【0823】

パラホルムアルデヒド (80 mg、2.7ミリモル) をベンゾ[d]チアゾール-5-アミン (200 mg、1.332ミリモル) のMeOH (5 mL) 中攪拌溶液に添加した

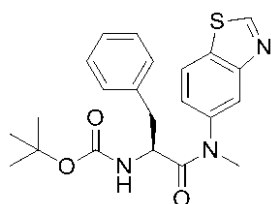
50

。次に得られた懸濁液をMeOH中25%w/w NaOMe(1.5mL、6.7ミリモル)で処理し、その透明な反応混合物を60℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、ついでNaBH₄(126mg、3.33ミリモル)で処理し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、CHCl₃(3×20mL)で抽出した。有機成分を合わせ、濃縮し、バイオタージ・ホリゾン(12g SiO₂、0-50% EtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、N-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-アミン(217mg)を黄色ガム状物として得た。LC-MS保持時間=0.67分;m/z=165.05 [M+H]⁺ (Column:Waters Aquity BEH C18、2.0×50mm、1.7μm粒子;溶媒A=100%水:0.05% TFA;溶媒B=100%アセトニトリル:0.05% TFA;流速=0.8mL/分;開始%B=2;最終%B=98;勾配時間=1.5分;波長=220);¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.92(s, 1H)、7.69(d, J=8.5Hz, 1H)、7.31(d, J=2.3Hz, 1H)、6.82(dd, J=8.8、2.3Hz, 1H)、3.93(br. s., 1H)、2.94(s, 3H)

【0824】

中間体ZY-2

【化252】



(S)-tert-ブチル (1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート

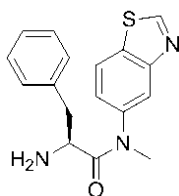
【0825】

HATU(1.90g、5.01ミリモル)をN-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-アミン(中間体ZY-1)(685mg、4.17ミリモル)および(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパン酸(1.33g、5.01ミリモル)のDMF(20mL)およびDIPEA(2.18mL、12.5ミリモル)中溶液に加え、該反応混合物を室温で6時間攪拌した。その粗反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液(20mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。有機成分を合わせ、塩水(約60mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過して濃縮させた。次にその粗材料をバイオタージ・ホリゾン(12g SiO₂、0-40%-50% EtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、(S)-tert-ブチル (1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル(メチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート(1.7g)を白色固体として得た。LC-MS保持時間=1.19分;m/z=412.0 [M+H]⁺ (Column:Waters Aquity BEH C18、2.0×50mm、1.7μm粒子;溶媒A=100%水:0.05% TFA;溶媒B=100%アセトニトリル:0.05% TFA;流速=0.8mL/分;開始%B=2;最終%B=98;勾配時間=1.5分;波長=220);¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 9.07(s, 1H)、7.90(d, J=8.3Hz, 1H)、7.38(d, J=7.5Hz, 1H)、7.27-7.19(m, 3H)、6.94(d, J=6.8Hz, 3H)、5.22(d, J=8.8Hz, 1H)、4.58-4.48(m, 1H)、3.26(s, 3H)、2.93(dd, J=12.9、8.4Hz, 1H)、2.78(dd, J=12.4、5.9Hz, 1H)、1.40(s, 9H)

【0826】

中間体ZY-3

【化 2 5 3】



(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 8 2 7】

10

ジオキサン中 4 M H C l (1 0 m L、4 0.0 ミリモル) 溶液を (S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (中間体 Z Y - 2) (1.7 g、4.13 ミリモル) の T H F (1 0 m L) 中攪拌溶液に加え、その反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。該反応混合液を濃縮し、E t O H / トルエンに再び溶かし、次に再び濃縮し (3 x)、(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド (1.7 g、4.42 ミリモル、収率 1 0 7 %) の H C l 塩を桃色の粘着性固体として得た。L C - M S 保持時間 = 0.83 分 ; m / z = 312.0 [M + H] ⁺ (Column : Waters Aquity BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 100 % 水 : 0.05 % T F A ; 溶媒 B = 100 % アセトニトリル : 0.05 % T F A ; 流速 = 0.8 mL / 分 ; 開始 % B = 2 ; 最終 % B = 98 ; 勾配時間 = 1.5 分 ; 波長 = 220) ; ¹ H N M R (400 M H z , M e O H - d ₄) 9.42 (s , 1 H)、8.10 (d , J = 8.3 H z , 1 H)、7.39 - 7.08 (m , 6 H)、6.91 (d , J = 7.0 H z , 2 H)、4.10 (d d , J = 8.0、6.5 H z , 1 H)、3.63 - 3.56 (m , 2 H)、3.11 (d d , J = 13.4、8.2 H z , 1 H)、2.92 (d d , J = 13.3、6.5 H z , 1 H)、2.87 (s , 3 H)

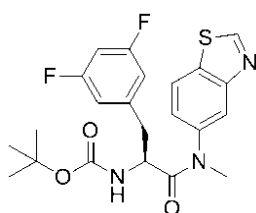
20

【 0 8 2 8】

中間体 Z Y - 4

【化 2 5 4】

30



(S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート

【 0 8 2 9】

H A T U (592 mg、1.556 ミリモル) を N - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - アミン (中間体 Z Y - 1) (213 mg、1.30 ミリモル) および (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン酸 (469 mg、1.56 ミリモル) の D M F (7 m L) および D I P E A (0.45 mL、2.6 ミリモル) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。その粗反応混合物を N a H C O ₃ 飽和水溶液 (20 mL) で希釈し、E t O A c (3 x 50 mL) で抽出した。有機成分を合わせ、塩水 (約 60 mL) で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、濾過して濃縮させた。ついでその粗材料をバイオタージ・ホリゾン (24 g S i O ₂ , 0 - 50 % E t O A c / ヘキサン) を用いて精製し、(S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (581 mg) を白色固体として得た。L C - M S 保持時間 = 1.23 分 ; m / z = 448.0 [M + H] ⁺ (Co

40

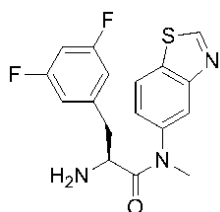
50

lumn: Waters Aquity BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100 % 水 : 0.05 % TFA; 溶媒 B = 100 % アセトニトリル : 0.05 % TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2; 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.10 (s, 1H)、7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.68 (br. s., 1H)、7.05 (br. s., 1H)、6.68 (t, J = 8.9 Hz, 1H)、6.44 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、5.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.54 (q, J = 7.3 Hz, 1H)、2.94 - 2.86 (m, 1H)、2.81 (s, 3H)、2.72 (dd, J = 13.1、6.5 Hz, 1H)、1.39 (s, 9H)

【0830】

中間体 ZY - 5

【化255】



(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチルプロパンアミド

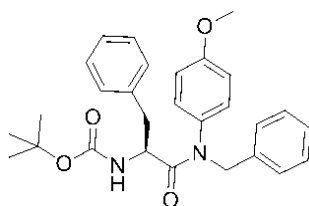
【0831】

TFA (1.0 mL、13 ミリモル) を (S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル(メチル)アミノ) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)カルバマート(中間体 ZY - 4) (0.58 g、1.23 ミリモル) の DCM (2 mL) 中攪拌溶液に添加し、その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。その粗反応混合物を濃縮し、残渣を MeOH / DCM およびジオキサン中 4 M HCl (2 mL) に溶かし、再び濃縮した。残渣を EtOH / トルエンに再び溶かし、ついで再び濃縮し (3 ×)、(S) - 2 - アミノ - N - (ベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチルプロパンアミドの HCl 塩 (0.55 g) を白色固体として得た。LC - MS 保持時間 = 0.83 分; m/z = 348.1 [M + H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 100 % 水 : 0.05 % TFA; 溶媒 B = 100 % アセトニトリル : 0.05 % TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2; 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220)

【0832】

中間体 ZY - 6

【化256】



(S) - tert - ブチル (1 - (ベンジル(4 - メトキシフェニル)アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル)カルバマート

【0833】

BOP - C1 (131 mg、0.516 ミリモル) を (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (124 mg、0.469 ミリモル) および N - ベンジル - 4 - メトキシアニリン (100 mg、0.469 ミリモル) の DCM (3 mL) および DIPEA (0.25 mL、1.4 ミリモル) 中攪拌溶液に添加し、その

10

20

30

40

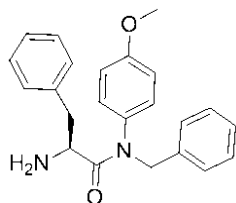
50

反応混合物を室温で16時間攪拌した。該粗反応混合液を濃縮し、該残渣をバイオタージ・ホリゾン(12g SiO₂、0-50% Et₂O/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物(125mg)を得た。LC-MS 保持時間 = 1.43分; m/z = 461.4 [M+H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50mm 1.7 U; 溶媒 A = 100% 水 / 0.05% TFA; 溶媒 B = 100% アセトニトリル / 0.05% TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2; 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220)

【0834】

中間体 ZY - 7

【化257】



(S) - 2 - アミノ - N - ベンジル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルプロパンアミド

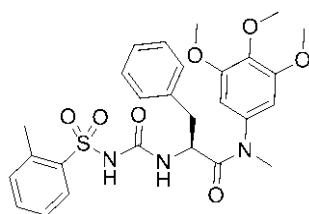
【0835】

ジオキサン中 4 M HCl 溶液 (1.3 mL、5.2 ミリモル) を (S) - tert - ブチル (1 - (ベンジル (4 - メトキシフェニル) アミノ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (中間体 ZY - 6) (120 mg、0.261 ミリモル) の THF (1.3 mL) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、標記化合物の HCl 塩 (117 mg) を得た。LC-MS 保持時間 = 0.99分; m/z = 361.2 [M+H]⁺ (カラム: Waters Aquity BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 U; 溶媒 A = 100% 水 / 0.05% TFA; 溶媒 B = 100% アセトニトリル / 0.05% TFA; 流速 = 0.8 mL / 分; 開始 % B = 2; 最終 % B = 98; 勾配時間 = 1.5 分; 波長 = 220)

【0836】

実施例 JB - 82

【化258】



(S) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド) - N - (3,4,5 - トリメトキシフェニル)プロパンアミド

【0837】

ジオキサン中 4 M HCl 溶液 (1 mL、4.0 ミリモル) を中間体 JB - 7 (77 mg、0.17 ミリモル) の THF (1 mL) に溶かした攪拌溶液に加え、その反応物を室温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮乾燥させ、CH₃CN (1 mL) およびヒューニッヒ塩基 (0.11 mL、0.61 ミリモル) に溶かし、次に2-メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (51 mg、0.26 ミリモル) で処理し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を MeOH (5 mL) でクエンチし、5 分間攪拌し、次に濃縮乾燥させた。残渣を EtOAc (10 mL) と水 (5 mL) の間に分配し、有機成分をさらに塩水 (5 mL) で洗浄し、濃縮した。残渣を MeOH に溶かし、プレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (50.3 mg) を得た。LC-MS 保持時間 = 1.98 分; m/z = 542.2 [M+H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子;

溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)
 【 0838 】

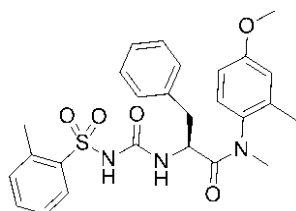
実施例 JB - 83 および JB - 84 は、中間体 JB - 7 の調製にて使用される 3,4,5 - トリメトキシ - N - メチルアニリンの代わりに適切なアミンを利用し、実施例 JB - 82 について詳述される操作を用いて調製された。

【 0839 】

実施例 JB - 83

【 化 259 】

10



(S) - N - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (4 - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0840 】

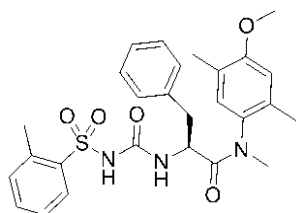
LC - MS 保持時間 = 1.97 分 ; $m/z = 496.3$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

20

【 0841 】

実施例 JB - 84

【 化 260 】



30

(S) - N - (4 - メトキシ - 2,5 - ジメチルフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (4 - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0842 】

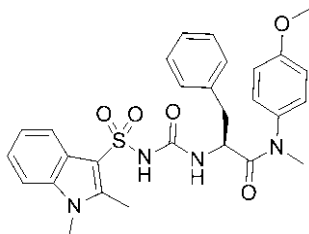
LC - MS 保持時間 = 2.03 分 ; $m/z = 510.3$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

40

【 0843 】

実施例 JB - 85

【化 2 6 1】



(S) - 2 - (3 - ((1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) スルホニル)
ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド
【 0 8 4 4 】

10

イソシアン酸クロルスルホニル (0 . 0 4 8 m L 、 0 . 5 6 ミリモル) の D C M (1 . 5
m L) 中溶液を中間体 J B - 2 (1 4 0 m g 、 0 . 3 7 ミリモル) の D C M (約 1 m L)
中攪拌溶液に 0 で滴下して加えた。次に T E A (0 . 1 7 m L 、 1 . 2 ミリモル) / D C
M (0 . 6 m L) を添加し、反応混合物を 0 で 3 分間攪拌した。この粗反応混合物の一
部 (約 0 . 8 m L 、 2 5 %) を 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール (4 3 . 1 m g 、 0 . 2
9 7 ミリモル) の D C M (1 m L) 中攪拌溶液に添加し、室温で 2 時間攪拌した。該反応
物を濃縮し、E t O A c (約 2 m L) で希釈し、N a H C O ₃ (飽和水溶液) (1 m L)
および塩水 (1 m L) で洗浄した。有機成分を濃縮し、M e O H に溶かし、濾過し、プレ
パラティブ H P L C に付して精製し、標記化合物 (1 0 . 8 m g) を得た。L C - M S 保
持時間 = 1 . 7 4 分 ; m / z = 5 3 5 . 4 [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2
. 0 x 5 0 m m 、 1 . 7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 9 5 % 水 : 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N
H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 9 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 流速 =
0 . 5 m L / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 3 分、次に 1 0 0 % B で
0 . 5 分間保持 ; 波長 = 2 2 0) ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆)
7 . 7 8 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 5 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 2 9
- 7 . 2 4 (m , 1 H) 、 7 . 2 4 - 7 . 2 0 (m , 1 H) 、 7 . 1 1 - 7 . 0 7 (m , 1 H)
) 、 7 . 0 4 - 6 . 9 9 (m , 2 H) 、 6 . 9 8 - 6 . 9 4 (m , 2 H) 、 6 . 8 8 (d , J
= 8 . 8 H z , 2 H) 、 6 . 6 4 (d , J = 7 . 3 H z , 2 H) 、 6 . 5 7 (d , J = 8 . 1
H z , 1 H) 、 4 . 2 6 - 4 . 1 9 (m , 1 H) 、 3 . 7 5 (s , 3 H) 、 3 . 7 2 (s , 3
H) 、 3 . 0 6 (s , 3 H) 、 2 . 6 9 (d d , J = 1 3 . 8 、 5 . 3 H z , 1 H) 、 2 . 6
1 (s , 3 H) 、 2 . 4 1 (d d , J = 1 3 . 4 , 7 . 5 H z , 1 H)

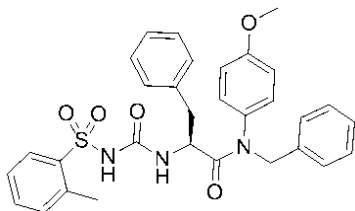
20

30

【 0 8 4 5 】

実施例 Z Y - 3

【化 2 6 2】



40

(S) - N - ベンジル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o
- トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 8 4 6 】

中間体 Z Y - 7 (3 2 m g 、 0 . 0 8 1 ミリモル) の C H ₃ C N (1 m L) および D I
P E A (0 . 0 4 2 m L 、 0 . 2 4 2 ミリモル) 中攪拌溶液に、2 - メチルベンゼンスルホ
ニルイソシアナート (2 4 m g 、 0 . 1 2 ミリモル) を添加し、該反応混合物を室温で 1
6 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、M e O H に溶かし、濾過し、プレパラティブ H P
L C に付して精製し、標記化合物 (4 4 . 6 m g) を得た。L C - M S 保持時間 = 1 . 9 1
分 ; m / z = 5 5 8 . 3 [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2 . 0 x 5 0 m m 、

50

1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95 % 水：5 % アセトニトリル：10 mM NH_4OAc ；溶媒 B = 5 % 水：95 % アセトニトリル：10 mM NH_4OAc ；流速 = 0.5 mL / 分；開始 % B = 0；最終 % B = 100；勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持；波長 = 220）； ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)、7.38 - 7.31 (m, 2H)、7.27 - 7.12 (m, 7H)、7.06 (br. s., 2H)、6.79 (br. s., 6H)、4.87 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H)、4.63 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H)、4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)、3.71 (s, 3H)、2.81 (dd, $J = 13.6, 5.1$ Hz, 1H)、2.59 - 2.53 (m, 4H)

【0847】

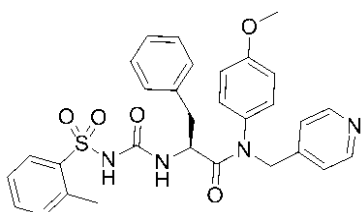
10

実施例 ZY - 4 ~ ZY - 6 は、中間体 ZY - 6 の調製にて使用される N - ベンジル - 4 - メトキシアニリンの代わりに適切なアミンを利用し、実施例 ZY - 3 について詳述される操作を用いて調製された。

【0848】

実施例 ZY - 4

【化263】



20

(S) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0849】

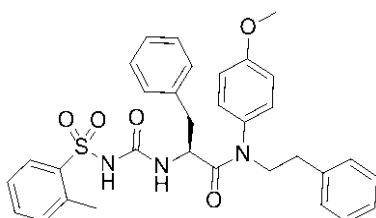
LC - MS 保持時間 = 1.48 分； $m/z = 559.2$ [$M + H$] $^+$ (カラム：Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95 % 水：5 % アセトニトリル：10 mM NH_4OAc ；溶媒 B = 5 % 水：95 % アセトニトリル：10 mM NH_4OAc ；流速 = 0.5 mL / 分；開始 % B = 0；最終 % B = 100；勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持；波長 = 220)

30

【0850】

実施例 ZY - 5

【化264】



(S) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - フェネチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

40

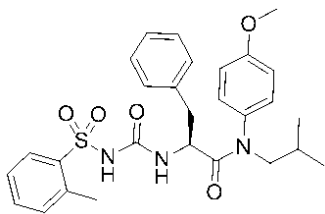
【0851】

LC - MS 保持時間 = 1.87 分； $m/z = 572.3$ [$M + H$] $^+$ (カラム：Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95 % 水：5 % アセトニトリル：10 mM NH_4OAc ；溶媒 B = 5 % 水：95 % アセトニトリル：10 mM NH_4OAc ；流速 = 0.5 mL / 分；開始 % B = 0；最終 % B = 100；勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持；波長 = 220)

【0852】

実施例 ZY - 6

【化 2 6 5】



(S) - N - イソブチル - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

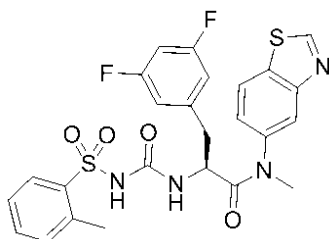
【 0 8 5 3】

LC - MS 保持時間 = 1.84 分 ; $m/z = 524.4$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220) ; 1H NMR (600 MHz , $DMSO-d_6$) 7.76 (d , $J = 7.7$ Hz , 1 H)、7.47 (d , $J = 6.6$ Hz , 1 H)、7.36 - 7.27 (m , 2 H)、7.17 - 6.86 (m , 7 H)、6.80 - 6.53 (m , 3 H)、4.18 (d , $J = 5.9$ Hz , 1 H)、3.76 (s , 3 H)、3.58 - 3.16 (m , 2 H)、2.78 - 2.72 (m , 2 H)、1.58 - 1.49 (m , 1 H)、0.76 (dd , $J = 17.8$, 6.4 Hz , 6 H)

【 0 8 5 4】

実施例 ZY - 7

【化 2 6 6】



(S) - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 8 5 5】

2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (28.4 mg、0.144 ミリモル) を中間体 ZY - 5 の HCl 塩 (55 mg、0.131 ミリモル) の CH_3CN (1 mL) および DIPEA (0.11 mL、0.65 ミリモル) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を室温で一晩攪拌した。さらなる 2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (20 mg) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、MeOH に溶かし、濾過し、プレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (49.8 mg) を得た。

【 0 8 5 6】

LC - MS 保持時間 = 2.33 分 ; $m/z = 545.1$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220) ; 1H NMR (500 MHz , $DMSO-d_6$) 9.49 (s , 1 H)、8.23 (d , $J = 8.4$ Hz , 1 H)、8.04 (s , 1 H)、7.78 (d , $J = 7.7$ Hz , 1 H)、7.54 - 7.48 (m , 1 H)、7.41 - 7.30 (m , 3 H)、6.95 (t , $J = 9.2$ Hz , 1 H)、6.74 (d , $J = 8.1$ Hz , 1 H)、6.35 (d , $J = 6.6$ Hz , 2 H)、4.31 (d , $J = 4.4$ Hz , 1 H)、3

. 2 3 (s , 3 H) 、 2 . 9 0 - 2 . 8 0 (m , 1 H) 、 2 . 6 0 (d d , J = 1 3 . 6 、 8 . 8 H z , 1 H) 、 2 . 5 0 (b r . s . , 3 H)

【 0 8 5 7 】

実施例 C A - 6 7 ~ C A - 1 0 1 については、次の操作を用いた：

P O C l ₃ (0 . 1 5 ミリモル) のピリジン (0 . 5 m L) 中溶液を適切なアニリン (0 . 1 1 モル) および (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン酸 (0 . 1 0 ミリモル) の 0 でのピリジン (0 . 5 m L) 中溶液に添加した。反応混合物を一夜にわたって振盪させながら室温にまで加温した。

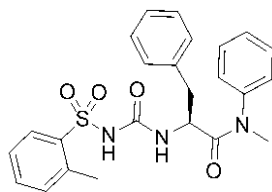
【 0 8 5 8 】

反応物を氷浴を用いて冷却し、M e O H (0 . 5 m L) でクエンチさせ、濃縮乾燥させた。その粗残渣を D C M (0 . 5 m L) および T F A (0 . 5 m L) で処理し、反応混合物を室温で 4 時間振盪させた。反応混合液を濃縮乾燥させ、その粗残渣を D I P E A (0 . 3 ミリモル) / D C M (0 . 5 m L) に溶かし、2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (0 . 1 5 ミリモル) の D C M (0 . 5 m L) 中溶液で処理した。反応混合物を室温で 2 時間振盪させ、M e O H (0 . 5 m L) で希釈し、濃縮乾燥させた。その粗残渣を D M F (1 m L) に溶かし、濾過し、プレパラティブ H P L C に付して精製し、標記化合物を得た。

【 0 8 5 9 】

実施例 C A - 6 7

【 化 2 6 7 】



(S) - N - メチル - N , 3 - ジフェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

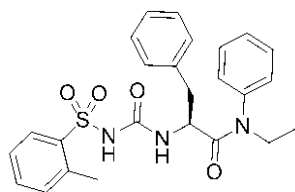
【 0 8 6 0 】

L C - M S 保持時間 = 2 . 4 2 分 ; m / z = 4 5 2 . 2 [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2 . 0 × 5 0 mm、1 . 7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 9 5 % 水 : 5 % M e O H : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 9 5 % M e O H : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 流速 = 0 . 5 m L / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 3 分、次に 1 0 0 % B で 0 . 5 分間保持 ; 波長 = 2 2 0)

【 0 8 6 1 】

実施例 C A - 6 8

【 化 2 6 8 】



(S) - N - エチル - N , 3 - ジフェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 8 6 2 】

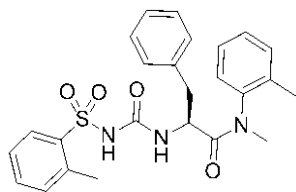
L C - M S 保持時間 = 1 . 5 4 分 ; m / z = 4 6 6 . 2 [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2 . 0 × 5 0 mm、1 . 7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 9 5 % 水 : 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 9 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 流速 = 0 . 5 m L / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 3 分、次に

100% Bで0.5分間保持；波長 = 220)

【0863】

実施例CA-69

【化269】



10

(S)-N-メチル-3-フェニル-N-(o-トリル)-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

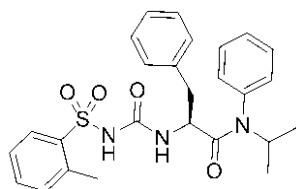
【0864】

LC-MS 保持時間 = 1.52分； $m/z = 466.2$ [M+H]⁺ (カラム：Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95% 水：5% アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；溶媒 B = 5% 水：95% アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；流速 = 0.5 mL/分；開始% B = 0；最終% B = 100；勾配時間 = 3分、次に100% Bで0.5分間保持；波長 = 220)

【0865】

実施例CA-70

【化270】



20

(S)-N-イソプロピル-N,3-ジフェニル-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

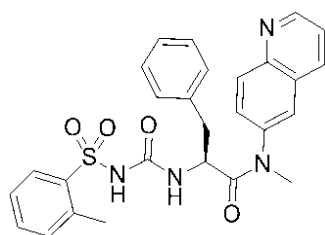
【0866】

LC-MS 保持時間 = 3.06分； $m/z = 480.2$ [M+H]⁺ (カラム：Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95% 水：5% MeOH：10 mM NH₄OAc；溶媒 B = 5% 水：95% MeOH：10 mM NH₄OAc；流速 = 0.5 mL/分；開始% B = 0；最終% B = 100；勾配時間 = 3分、次に100% Bで0.5分間保持；波長 = 220)

【0867】

実施例CA-71

【化271】



40

(S)-N-メチル-3-フェニル-N-(キノリン-6-イル)-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0868】

LC-MS 保持時間 = 2.22分； $m/z = 503.1$ [M+H]⁺ (カラム：Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95% 水：5% MeOH：10 mM

50

(S) - N - (1 - エチル - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0874】

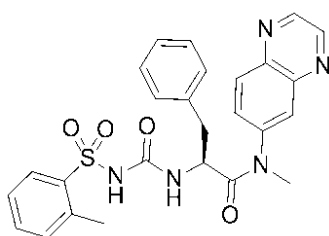
LC - MS 保持時間 = 2.23 分; $m/z = 534.2$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

【0875】

10

実施例 CA - 75

【化275】



(S) - N - メチル - 3 - フェニル - N - (キノキサリン - 6 - イル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド 20

【0876】

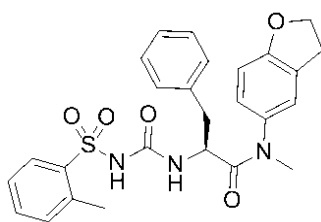
LC - MS 保持時間 = 2.15 分; $m/z = 504.2$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

【0877】

実施例 CA - 76

【化276】

30



(S) - N - (2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0878】

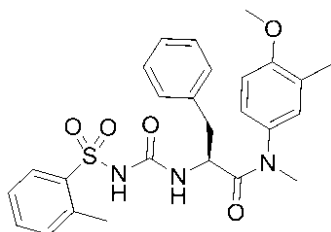
LC - MS 保持時間 = 2.38 分; $m/z = 494.2$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

40

【0879】

実施例 CA - 77

【化 2 7 7】



(S) - N - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

10

【 0 8 8 0】

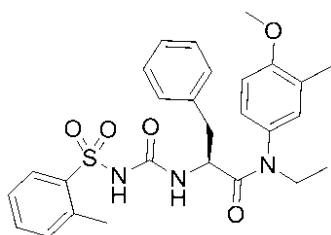
LC - MS 保持時間 = 2.56 分 ; $m/z = 496.2$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【 0 8 8 1】

実施例 CA - 7 8

【化 2 7 8】

20



(S) - N - エチル - N - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 8 8 2】

LC - MS 保持時間 = 2.67 分 ; $m/z = 510.2$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

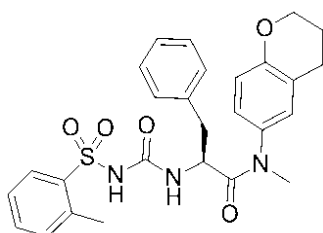
30

【 0 8 8 3】

実施例 CA - 7 9

【化 2 7 9】

40



(S) - N - (クロマン - 6 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 8 8 4】

LC - MS 保持時間 = 1.65 分 ; $m/z = 508.1$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH_4O

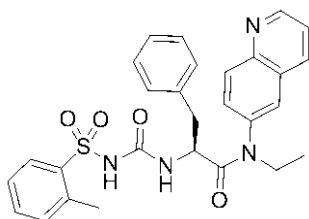
50

A c ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【0885】

実施例 CA - 80

【化280】



10

(S) - N - エチル - 3 - フェニル - N - (キノリン - 6 - イル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0886】

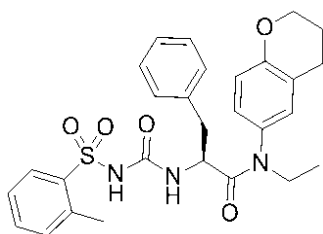
LC - MS 保持時間 = 1.48 分 ; $m/z = 517.1$ [M + H]⁺ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【0887】

20

実施例 CA - 81

【化281】



(S) - N - (クロマン - 6 - イル) - N - エチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

30

【0888】

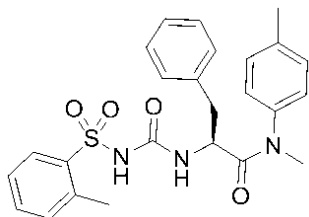
LC - MS 保持時間 = 2.66 分 ; $m/z = 522.3$ [M + H]⁺ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【0889】

実施例 CA - 82

【化282】

40



(S) - N - メチル - 3 - フェニル - N - (p - トリル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0890】

LC - MS 保持時間 = 1.76 分 ; $m/z = 466.3$ [M + H]⁺ (カラム : Waters

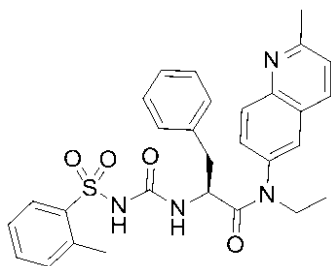
50

BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95 % 水：5 % アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；溶媒 B = 5 % 水：95 % アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；流速 = 0.5 mL / 分；開始 % B = 0；最終 % B = 100；勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持；波長 = 220)

【0891】

実施例 CA - 83

【化283】



10

(S) - N - エチル - N - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0892】

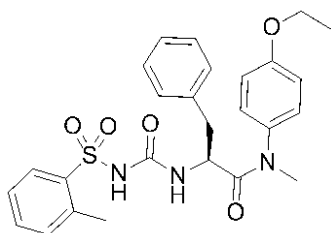
LC - MS 保持時間 = 1.66 分；m/z = 531.2 [M + H]⁺ (カラム：Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95 % 水：5 % アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；溶媒 B = 5 % 水：95 % アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；流速 = 0.5 mL / 分；開始 % B = 0；最終 % B = 100；勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持；波長 = 220)

20

【0893】

実施例 CA - 84

【化284】



30

(S) - N - (4 - エトキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0894】

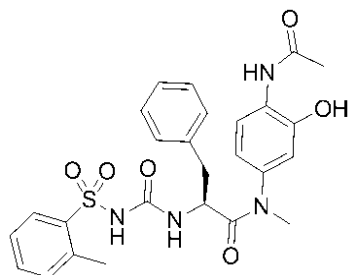
LC - MS 保持時間 = 2.54 分；m/z = 496.3 [M + H]⁺ (カラム：Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95 % 水：5 % MeOH：10 mM NH₄OAc；溶媒 B = 5 % 水：95 % MeOH：10 mM NH₄OAc；流速 = 0.5 mL / 分；開始 % B = 0；最終 % B = 100；勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持；波長 = 220)

40

【0895】

実施例 CA - 85

【化 2 8 5】



(S) - N - (4 - アセトアミド - 3 - ヒドロキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニ
ル - 2 - (3 - (オ - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド 10

【 0 8 9 6】

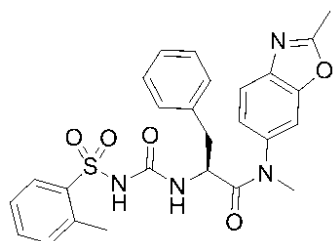
LC - MS 保持時間 = 2.43 分 ; $m/z = 525.2$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters
BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM
NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 流速 =
0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で
0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【 0 8 9 7】

実施例 CA - 86

【化 2 8 6】

20



(S) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 3 - フェ
ニル - 2 - (3 - (オ - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 8 9 8】

30

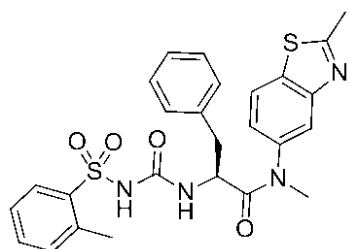
LC - MS 保持時間 = 1.49 分 ; $m/z = 507.1$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters
BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル :
10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄O
Ac ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に
100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【 0 8 9 9】

実施例 CA - 87

【化 2 8 7】

40



(S) - N - メチル - N - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 3 - フェ
ニル - 2 - (3 - (オ - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 9 0 0】

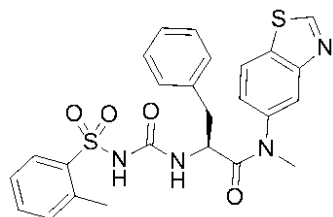
LC - MS 保持時間 = 1.69 分 ; $m/z = 523.3$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters
BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 50

10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【0901】

実施例 CA - 88

【化288】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (4 - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0902】

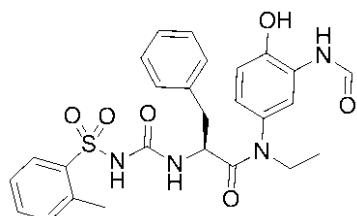
LC - MS 保持時間 = 2.22 分 ; m / z = 509.3 [M + H]⁺ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

20

【0903】

実施例 CA - 89

【化289】



(S) - N - エチル - N - (3 - ホルムアミド - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (4 - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

30

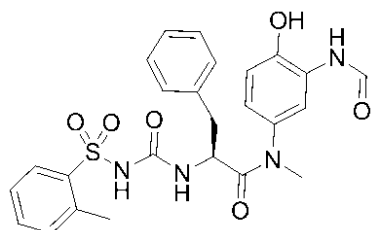
【0904】

LC - MS 保持時間 = 1.31 分 ; m / z = 525.1 [M + H]⁺ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【0905】

実施例 CA - 90

【化290】



40

(S) - N - (3 - ホルムアミド - 4 - ヒドロキシフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (4 - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0906】

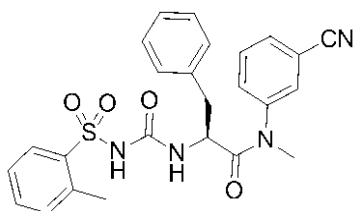
50

LC - MS 保持時間 = 1.96 分; $m/z = 511.3$ $[M+H]^+$ (カラム: Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子; 溶媒 A = 95% 水: 5% MeOH: 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5% 水: 95% MeOH: 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL/分; 開始% B = 0; 最終% B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100% B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

【0907】

実施例 CA - 91

【化291】



10

(S) - N - (3 - シアノフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0908】

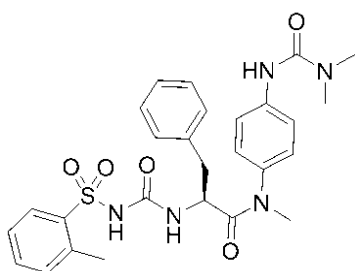
LC - MS 保持時間 = 2.28 分; $m/z = 477.3$ $[M+H]^+$ (カラム: Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子; 溶媒 A = 95% 水: 5% MeOH: 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5% 水: 95% MeOH: 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL/分; 開始% B = 0; 最終% B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100% B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

20

【0909】

実施例 CA - 92

【化292】



30

(S) - N - (4 - (3,3 - ジメチルウレイド)フェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0910】

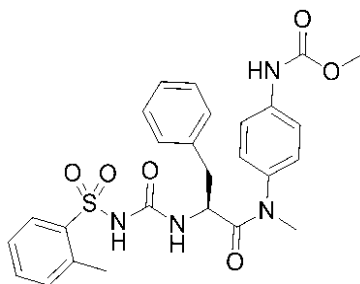
LC - MS 保持時間 = 2.08 分; $m/z = 538.4$ $[M+H]^+$ (カラム: Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子; 溶媒 A = 95% 水: 5% MeOH: 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5% 水: 95% MeOH: 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL/分; 開始% B = 0; 最終% B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100% B で 0.5 分間保持; 波長 = 220); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.41 (br. s., 1H)、7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H)、7.30 (br. s., 2H)、7.15 (br. s., 3H)、6.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H)、6.78 (br. s., 2H)、6.45 (br. s., 1H)、4.29 (br. s., 1H)、3.08 (s, 3H)、2.93 (s, 6H)、2.73 - 2.69 (m, 1H)、2.55 - 2.46 (m, 4H)

40

【0911】

実施例 CA - 93

【化 2 9 3】



(S) - メチル (4 - (N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド) フェニル) カルバマート 10

【 0 9 1 2 】

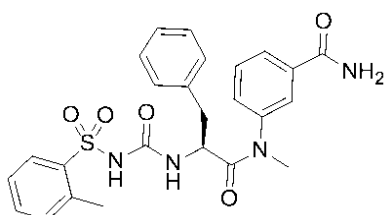
LC - MS 保持時間 = 2.73 分 ; $m/z = 525.1$ $[M+H]^+$ (カラム : Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220) ; 1H NMR (500 MHz , $DMSO-d_6$)

9.81 (s , 1 H)、7.79 (d , $J = 7.7$ Hz , 1 H)、7.57 - 7.51 (m , 1 H)、7.48 - 7.34 (m , 4 H)、7.15 (d , $J = 4.0$ Hz , 3 H)、7.02 (d , $J = 8.4$ Hz , 2 H)、6.74 (d , $J = 4.0$ Hz , 2 H)、6.65 (d , $J = 8.1$ Hz , 1 H)、4.32 - 4.24 (m , 1 H)、3.68 (s , 3 H)、3.09 (s , 3 H)、2.78 - 2.71 (m , 1 H)、2.50 (s , 3 H)、2.50 - 2.45 (m , 1 H) 20

【 0 9 1 3 】

実施例 CA - 9 4

【化 2 9 4】



(S) - 3 - (N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド) ベンズアミド 30

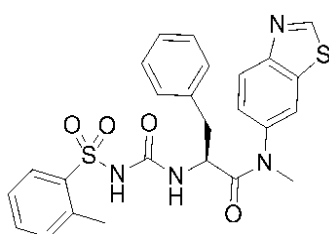
【 0 9 1 4 】

LC - MS 保持時間 = 2.05 分 ; $m/z = 495.3$ $[M+H]^+$ (カラム : Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220) 40

【 0 9 1 5 】

実施例 CA - 9 5

【化 2 9 5】



(S) - N - (ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0916】

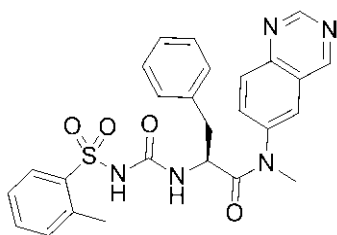
LC - MS 保持時間 = 2.19 分; $m/z = 509.3$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220); ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.46 (s, 1H)、8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.72 (br. s., 1H)、7.51 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、7.42 - 7.32 (m, 2H)、7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、6.73 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、6.65 (br. s., 1H)、4.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.18 (s, 3H)、2.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、2.57 - 2.47 (m, 4H)

10

【0917】

実施例 CA - 96

【化296】



20

(S) - N - メチル - 3 - フェニル - N - (キナゾリン - 6 - イル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0918】

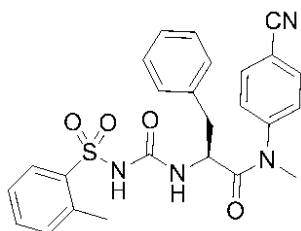
LC - MS 保持時間 = 2.00 分; $m/z = 504.4$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

30

【0919】

実施例 CA - 97

【化297】



40

(S) - N - (4 - シアノフェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0920】

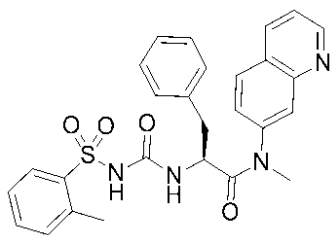
LC - MS 保持時間 = 2.61 分; $m/z = 476.9$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

50

【 0 9 2 1 】

実施例 C A - 9 8

【 化 2 9 8 】



10

(S) - N - メチル - 3 - フェニル - N - (キノリン - 7 - イル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

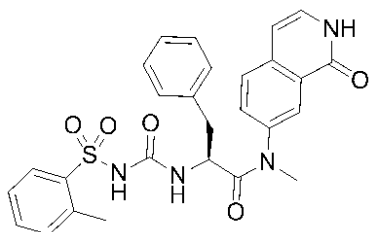
【 0 9 2 2 】

L C - M S 保持時間 = 2.22 分 ; $m/z = 503.1$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【 0 9 2 3 】

実施例 C A - 9 9

【 化 2 9 9 】



20

(S) - N - メチル - N - (1 - オキソ - 1,2 - ジヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

30

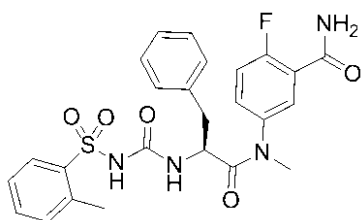
【 0 9 2 4 】

L C - M S 保持時間 = 2.48 分 ; $m/z = 519.0$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【 0 9 2 5 】

実施例 C A - 1 0 0

【 化 3 0 0 】



40

(S) - 2 - フルオロ - 5 - (N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド) ベンズアミド

【 0 9 2 6 】

L C - M S 保持時間 = 1.23 分 ; $m/z = 513.0$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル ;

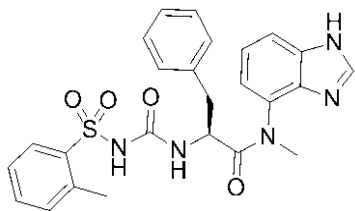
50

10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【0927】

実施例 CA - 101

【化301】



10

(S) - N - (1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ウレイド)プロパンアミド

【0928】

LC - MS 保持時間 = 1.26 分 ; m / z = 492.0 [M + H]⁺ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

20

【0929】

実施例 CA - 102 ~ CA - 112 については、次の操作を利用した :

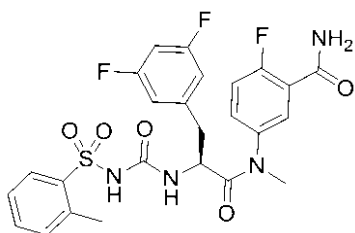
POCl₃ (0.15 ミリモル) のピリジン (0.5 mL) 中溶液を、適切なアニリン (0.11 モル) および (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパン酸 (0.10 ミリモル) の 0 でのピリジン (0.5 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を振盪させながら一夜にわたって室温にまで加温した。反応物を氷浴を用いて冷却し、MeOH (0.5 mL) でクエンチし、濃縮乾燥させた。その粗残渣を DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) で処理し、反応混合物を室温で 4 時間振盪させた。該反応混合液を濃縮乾燥させ、その粗残渣を DIPEA (0.3 ミリモル) / DCM (0.5 mL) に溶かし、2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (0.15 ミリモル) の DCM (0.5 mL) 中溶液で処理した。反応混合物を室温で 2 時間振盪させ、MeOH (0.5 mL) で希釈し、濃縮乾燥させた。その粗残渣を DMF (1 mL) に溶かし、濾過し、プレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物を得た。

30

【0930】

実施例 CA - 102

【化302】



40

(S) - 5 - (3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ウレイド)プロパンアミド) - 2 - フルオロベンズアミド

【0931】

(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパン酸 (30.1 mg、100 マイクロモル) および HATU (41.8 mg、110 マイクロモル) の DMF (0.5 mL) 中溶液を、2 - フルオロ - 5 - (メチル

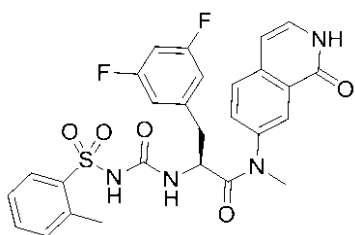
50

アミノ)ベンズアミド(16.8 mg、100マイクロモル)のDIEA(0.044 mL、250マイクロモル)およびDMF(0.5 mL)中溶液に添加し、その反応混合物を室温で一夜振盪させた。反応混合液を濃縮乾燥させ、DCM(0.5 mL)およびTFA(0.5 mL)に溶かし、その反応混合物を室温で4時間振盪させた。該反応混合液を濃縮乾燥させた。その粗残渣をDCM(1.0 mL)に溶かし、DIEA(0.052 mL、300マイクロモル)および2-メチルベンゼンスルホニルイソシアナート(0.023 mL、150マイクロモル)で処理し、次に該反応混合物を室温で2時間振盪し、濃縮乾燥させた。その粗残渣をDMF(1 mL)に溶かし、濾過し、プレパラティブHPLCに付して精製して標記化合物(19.4 mg)を得た。LC-MS保持時間=1.14分; $m/z = 549.2$ $[M+H]^+$ (カラム: Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子; 溶媒A = 95%水: 5%アセトニトリル: 10 mM NH_4OAc ; 溶媒B = 5%水: 95%アセトニトリル: 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL/分; 開始%B = 0; 最終%B = 100; 勾配時間 = 3分、次に100%Bで0.5分間保持; 波長 = 220)

【0932】

実施例CA-103

【化303】



(S)-3-((3,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-N-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

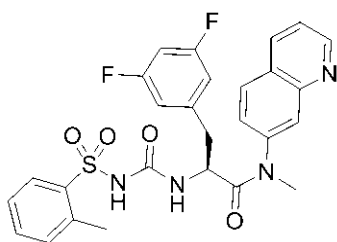
【0933】

LC-MS保持時間=2.11分; $m/z = 555.4$ $[M+H]^+$ (カラム: Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子; 溶媒A = 95%水: 5%MeOH: 10 mM NH_4OAc ; 溶媒B = 5%水: 95%MeOH: 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL/分; 開始%B = 0; 最終%B = 100; 勾配時間 = 3分、次に100%Bで0.5分間保持; 波長 = 220)

【0934】

実施例CA-104

【化304】



(S)-3-((3,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-N-(キノリン-7-イル)-2-(3-(o-トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0935】

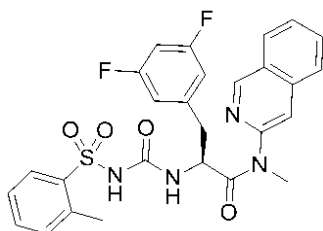
LC-MS保持時間=1.32分; $m/z = 539.2$ $[M+H]^+$ (カラム: Waters BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子; 溶媒A = 95%水: 5%アセトニトリル: 10 mM NH_4OAc ; 溶媒B = 5%水: 95%アセトニトリル: 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL/分; 開始%B = 0; 最終%B = 100; 勾配時間 = 3分、次に

100% Bで0.5分間保持；波長 = 220)

【0936】

実施例CA - 105

【化305】



10

(S) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - (イソキノリン - 3 - イル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

【0937】

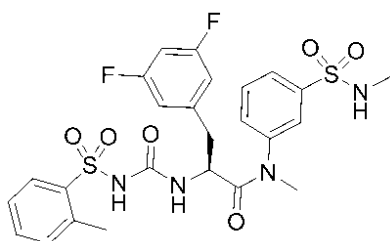
LC - MS 保持時間 = 1.46 分； $m/z = 539.3$ [M + H]⁺ (カラム：Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95% 水：5% アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；溶媒 B = 5% 水：95% アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；流速 = 0.5 mL / 分；開始% B = 0；最終% B = 100；勾配時間 = 3 分、次に 100% B で 0.5 分間保持；波長 = 220)

【0938】

20

実施例CA - 106

【化306】



(S) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - N - (3 - (N - メチルスルファモイル)フェニル) - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

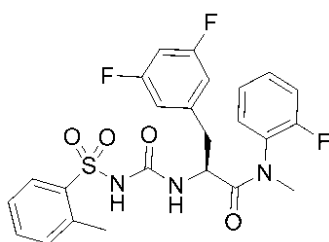
【0939】

LC - MS 保持時間 = 1.32 分； $m/z = 581.3$ [M + H]⁺ (カラム：Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子；溶媒 A = 95% 水：5% アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；溶媒 B = 5% 水：95% アセトニトリル：10 mM NH₄OAc；流速 = 0.5 mL / 分；開始% B = 0；最終% B = 100；勾配時間 = 3 分、次に 100% B で 0.5 分間保持；波長 = 220)

【0940】

実施例CA - 107

【化307】



(S) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル)ウレイド)プロパンアミド

50

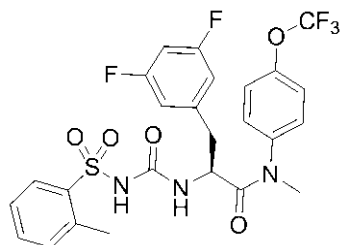
【 0 9 4 1 】

LC - MS 保持時間 = 1.47 分; $m/z = 506.3$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % アセトニトリル: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % アセトニトリル: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

【 0 9 4 2 】

実施例 CA - 108

【 化 3 0 8 】



10

(S) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル)プロパンアミド

【 0 9 4 3 】

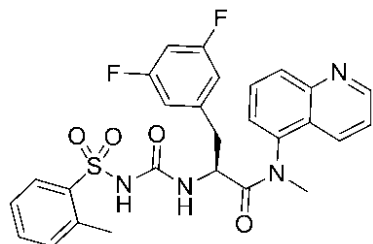
LC - MS 保持時間 = 1.83 分; $m/z = 572.1$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % アセトニトリル: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % アセトニトリル: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

20

【 0 9 4 4 】

実施例 CA - 109

【 化 3 0 9 】



30

(S) - 3 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - N - (キノリン - 5 - イル) - 2 - (3 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル)プロパンアミド

【 0 9 4 5 】

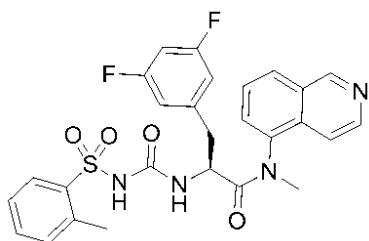
LC - MS 保持時間 = 2.36 分; $m/z = 539.1$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 × 50 mm、1.7 μm 粒子; 溶媒 A = 95 % 水: 5 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水: 95 % MeOH: 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

40

【 0 9 4 6 】

実施例 CA - 110

【化 3 1 0】



(S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - (イソキノリン - 5 - イル) - N -
メチル - 2 - (3 - (4 - トリフルメチルフェニル) ウレイド) プロパンアミド

10

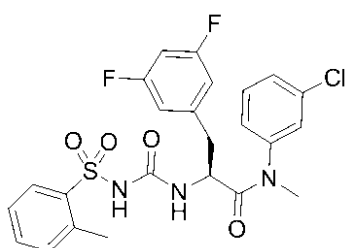
【 0 9 4 7】

LC - MS 保持時間 = 2.34 分 ; $m/z = 539.2$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters
BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM
NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 流速 =
0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で
0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【 0 9 4 8】

実施例 CA - 111

【化 3 1 1】



20

(S) - N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチ
ル - 2 - (3 - (4 - トリフルメチルフェニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 9 4 9】

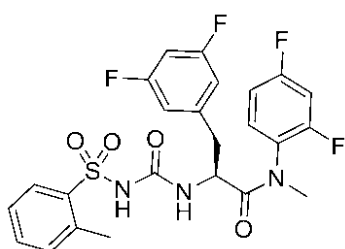
LC - MS 保持時間 = 2.66 分 ; $m/z = 522.3$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters
BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM
NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 流速 =
0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で
0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

30

【 0 9 5 0】

実施例 CA - 112

【化 3 1 2】



40

(S) - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N -
メチル - 2 - (3 - (4 - トリフルメチルフェニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 9 5 1】

LC - MS 保持時間 = 1.56 分 ; $m/z = 524.1$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters
BEH C18、 2.0×50 mm、 $1.7 \mu m$ 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル :
10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄O

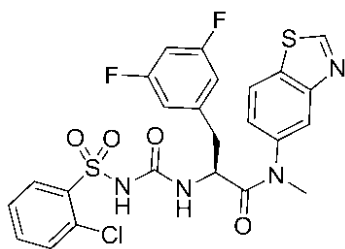
50

A c ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【0952】

実施例 ZY - 13

【化313】



10

(S) - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - ((2 - クロロフェニル) スルホニル) ウレイド) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチルプロパンアミド

【0953】

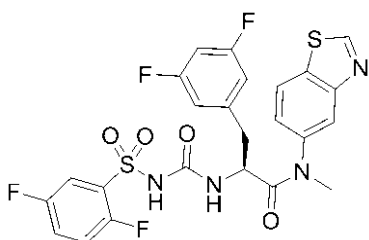
実施例 ZY - 7 について記載される操作を利用し、2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナートの代わりに 2 - クロロベンゼンスルホニルイソシアナートを用いて調製した。LC - MS 保持時間 = 2.23 分 ; $m/z = 565.1$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

20

【0954】

実施例 ZY - 14

【化314】



30

(S) - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - ((2, 5 - ジフルオロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチルプロパンアミド

【0955】

トリホスゲン (0.051 g、0.17 ミリモル) を 2, 5 - ジフルオロベンゼンスルホニアミド (0.10 g、0.52 ミリモル) および 1 - イソシアナトブタン (5.8 μ l、0.052 ミリモル) のトルエン (2 mL) 中攪拌懸濁液に添加し、該反応混合物を 110 で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、その粗溶液の半分 (1 mL) を中間体 ZY - 5 の HCl 塩 (30 mg、0.071 ミリモル) の CH_3CN (1 mL) および DIPEA (0.050 mL、0.29 ミリモル) 中溶液に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、MeOH に溶かし、濾過し、プレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (23.1 mg) を得た。LC - MS 保持時間 = 2.61 分 ; $m/z = 566.9$ [$M + H$] $^{+}$ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH_4OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

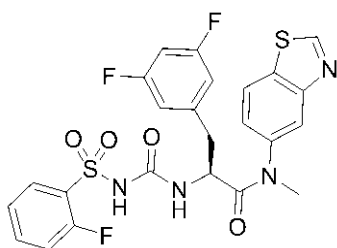
40

【0956】

50

実施例 Z Y - 1 6

【化 3 1 5】



(S) - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニ
ル) - 2 - (3 - ((2 - フルオロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチルプロ
パンアミド

10

【 0 9 5 7 】

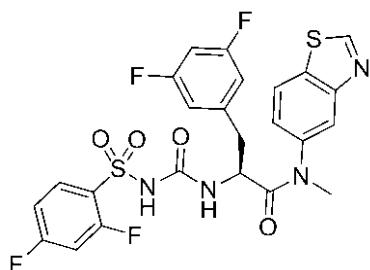
実施例 Z Y - 1 4 について記載される操作を利用し、2,5-ジフルオロベンゼンスル
ホンアミドの代わりに2-フルオロベンゼンスルホンアミドを用いて調製した。L C - M
S 保持時間 = 1.28 分 ; m / z = 549.1 [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18
、 2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM
N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM N H ₄ O A c ; 流
速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 %
B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

20

【 0 9 5 8 】

実施例 Z Y - 1 7

【化 3 1 6】



30

(S) - N - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニ
ル) - 2 - (3 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - メチ
ルプロパンアミド

【 0 9 5 9 】

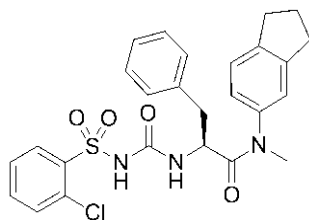
実施例 Z Y - 1 4 について記載される操作を利用し、2,5-ジフルオロベンゼンスル
ホンアミドの代わりに2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミドを用いて調製した。L
C - M S 保持時間 = 2.23 分 ; m / z = 567.1 [M + H] ⁺ (カラム : Waters B
EH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 1
0 mM N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM N H ₄ O A
c ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 1
00 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

40

【 0 9 6 0 】

実施例 2 0 6

【化 3 1 7】



(S) - 2 - (3 - ((2 - クロロフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド

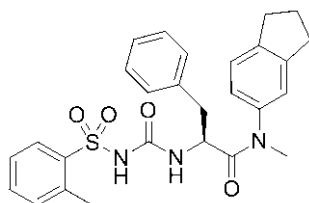
【 0 9 6 1】

2 - クロロベンゼンスルホニルイソシアナート (2 1 m g 、 0 . 0 9 8 ミリモル) の D C M (0 . 5 m L) 中溶液を、(S) - 2 - アミノ - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド (中間体 6) の T F A 塩 (4 0 m g 、 0 . 0 9 8 ミリモル) およびトリエチルアミン (4 0 m g 、 0 . 3 9 ミリモル) の D C M (1 m L) 中攪拌溶液に室温にて滴下して加え、該反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、D M F に溶かし、濾過し、プレパラティブ H P L C に付して精製して標記化合物 (2 3 . 6 m g) を得た。L C - M S 保持時間 = 1 . 5 7 分 ; m / z = 5 1 2 . 5 [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2 . 0 x 5 0 m m 、 1 . 7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 9 5 % 水 : 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 9 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 流速 = 0 . 5 m L / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 3 分、次に 1 0 0 % B で 0 . 5 分間保持 ; 波長 = 2 2 0)

【 0 9 6 2】

実施例 2 0 7

【化 3 1 8】



(S) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

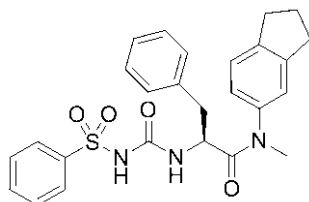
【 0 9 6 3】

2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (1 9 m g 、 0 . 0 9 8 ミリモル) の D C M (0 . 5 m L) 中溶液を (S) - 2 - アミノ - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド (中間体 6) の T F A 塩 (4 0 m g 、 0 . 0 9 8 ミリモル) およびトリエチルアミン (4 0 m g 、 0 . 3 9 ミリモル) の室温での D C M (1 m L) 中攪拌溶液に滴下して加え、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、D M F に溶かし、濾過し、プレパラティブ H P L C に付して精製し、標記化合物 (3 6 . 5 m g) を得た。L C - M S 保持時間 = 1 . 9 0 分 ; m / z = 4 9 2 . 3 [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2 . 0 x 5 0 m m 、 1 . 7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 9 5 % 水 : 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 9 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 流速 = 0 . 5 m L / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 3 分、次に 1 0 0 % B で 0 . 5 分間保持 ; 波長 = 2 2 0)

【 0 9 6 4】

実施例 2 0 8

【化 3 1 9】



(S) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (フェニルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

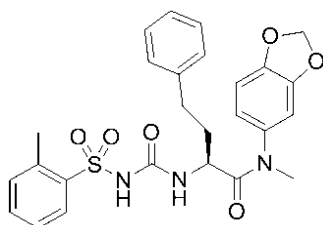
【 0 9 6 5】

ベンゼンスルホニルイソシアナート (1 8 m g 、 0 . 0 9 8 ミリモル) の D C M (0 . 5 m L) 中溶液を (S) - 2 - アミノ - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド (中間体 6) の T F A 塩 (4 0 m g 、 0 . 0 9 8 ミリモル) およびトリエチルアミン (4 0 m g 、 0 . 3 9 ミリモル) の室温での D C M (1 m L) 中攪拌溶液に滴下して加え、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、D M F に溶かし、濾過し、プレパラティブ H P L C に付して精製し、標記化合物 (3 4 . 4 m g) を得た。L C - M S 保持時間 = 1 . 8 1 分 ; $m/z = 478.3$ [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2 . 0 x 5 0 m m 、 1 . 7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 9 5 % 水 : 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 9 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 流速 = 0 . 5 m L / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 3 分、次に 1 0 0 % B で 0 . 5 分間保持 ; 波長 = 2 2 0)

【 0 9 6 6】

実施例 2 0 9

【化 3 2 0】



(S) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 4 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) ブタンアミド

【 0 9 6 7】

ジオキサン中 4 M H C l 溶液 (0 . 6 7 m L 、 2 . 7 ミリモル) を (S) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 4 - フェニルブタン - 2 - イル) カルバマート (中間体 7) (1 1 0 m g 、 0 . 2 6 7 ミリモル) のジオキサン (0 . 6 7 m L) 中攪拌溶液に添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その粗反応混合液を濃縮乾燥させ、残渣をアセトニトリル (1 . 1 m L) および D I P E A (0 . 1 1 6 m L 、 0 . 6 6 7 ミリモル) に溶かし、次に 2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (7 9 m g 、 0 . 4 0 ミリモル) で処理し、室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応物を M e O H (約 5 m L) でクエンチし、濃縮して残渣を E t O A c (約 8 m L) と水 (約 5 m L) の間に分配させた。有機成分を塩水 (5 m L) で洗浄し、濃縮し、M e O H に溶かし、濾過し、プレパラティブ H P L C に付して精製して標記化合物 (6 3 . 1 m g) を得た。L C - M S 保持時間 = 1 . 8 8 分 ; $m/z = 510.3$ [M + H] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2 . 0 x 5 0 m m 、 1 . 7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 9 5 % 水 : 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 9 5 % アセトニトリル : 1 0 m M N H ₄ O A c ; 流速 = 0 . 5 m L / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0 ; 勾配時間 = 3 分、次に 1 0 0 % B で 0 . 5 分間保持 ; 波長 = 2 2 0)

【 0 9 6 8】

10

20

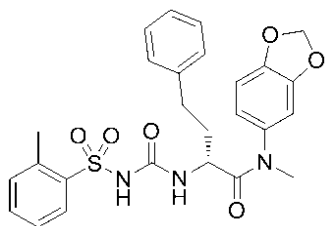
30

40

50

実施例 210

【化321】



(R) - N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - メチル - 4 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) ブタンアミド

10

【0969】

ジオキサン中 4 M HCl 溶液 (0.54 mL、2.2 ミリモル) を (R) - tert - ブチル (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル (メチル) アミノ) - 1 - オキソ - 4 - フェニルブタン - 2 - イル) カルバマート (中間体 8) (89 mg、0.22 ミリモル) のジオキサン (0.54 mL) 中攪拌溶液に添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その粗反応混合液を濃縮乾燥させ、残渣をアセトニトリル (1 mL) および DIPEA (0.094 mL、0.54 ミリモル) に溶かし、次に 2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (64 mg、0.32 ミリモル) で処理し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応物を MeOH (約 5 mL) でクエンチし、濃縮して残渣を EtOAc (約 8 mL) と水 (約 5 mL) の間に分配させた。有機成分を塩水 (5 mL) で洗浄し、濃縮して MeOH に溶かし、濾過し、プレパラティブ HPLC に付して精製し、標記化合物 (58.7 mg) を得た。LC - MS 保持時間 = 2.44 分 ; $m/z = 510.2$ [$M + H$] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % MeOH : 10 mM NH₄OAc ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

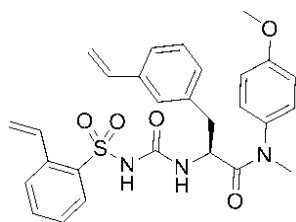
20

【0970】

実施例 212

【化322】

30



(S) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - (3 - ビニルフェニル) - 2 - (3 - ((2 - ビニルフェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【0971】

8 mL のガラスバイアル中、2 - ビニルベンゼンスルホンアミド (77.4 mg、0.422 ミリモル) のトルエン (1 mL) 中懸濁液を、ブチルイソシアナート (4.2 mg、0.042 ミリモル) およびトリホスゲン (44 mg、0.15 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 115 ° で一夜攪拌した。その粗反応混合液を濃縮乾燥させ、DCM (1 mL) に溶かし、(S) - 2 - アミノ - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 3 - (3 - ビニルフェニル) プロパンアミド・TFA (中間体 11) (179 mg、0.422 ミリモル) の DIPEA (0.368 mL、2.11 ミリモル) および DCM (5 mL) 中懸濁液に滴下して加え、その反応溶液を室温で 1 時間攪拌した。該反応液を濃縮し、プレパラティブ HPLC (0.1 % TFA、MeOH / H₂O) に付して精製し、標記化合物 (76 mg) を得た。LC - MS 保持時間 = 1.97 分 ; $m/z = 520.2$ [$M + H$] ⁺ (カラム : Phenomenex-Luna C18 2.0 x 30 mm 3 μ m

40

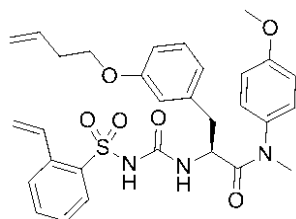
50

；溶媒 A = 95 % 水：5 % アセトニトリル：10 μ M 酢酸アンモニウム；溶媒 B = 5 % 水：95 % アセトニトリル：10 μ M 酢酸アンモニウム；流速 = 1.0 mL / 分；開始 % B = 0；最終 % B = 100；勾配時間 = 3 分；波長 = 220）； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.66 (s, 1H)、7.82 (dd, J = 7.8、1.0 Hz, 1H)、7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.49 - 7.43 (m, 1H)、7.35 (dd, J = 17.4、11.0 Hz, 1H)、7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.75 (s, 1H)、6.71 - 6.54 (m, 3H)、5.83 (d, J = 17.1 Hz, 1H)、5.67 (d, J = 17.4 Hz, 1H)、5.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H)、5.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H)、4.23 (td, J = 8.0、5.3 Hz, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.08 (s, 3H)、2.74 (dd, J = 13.4、5.1 Hz, 1H)、2.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

【0972】

実施例 213

【化 323】



(S) - 3 - (3 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イロキシ)フェニル) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 2 - (3 - ((2 - ビニルフェニル)スルホニル)ウレイド)プロパンアミド

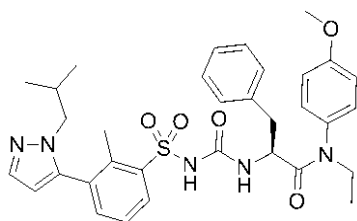
【0973】

8 mL のガラスバイアル中、2 - ビニルベンゼンスルホンアミド (121 mg、0.66 ミリモル) のトルエン (1.4 mL) 中懸濁液をブチルイソシアナート (6.6 mg、0.066 ミリモル) およびトリホスゲン (69 mg、0.23 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 115 で一夜攪拌した。その粗反応混合物を窒素流下で濃縮し、DCM (1 mL) に溶かし、(S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - (ブタ - 3 - エン - 1 - イロキシ)フェニル) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチルプロパンアミド・TFA (136 mg、0.290 ミリモル) (中間体 14) のDIEP (0.253 mL、1.45 ミリモル) およびDCM (5 mL) 中懸濁液に滴下して加え、その得られた反応溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、プレパラティブ HPLC (0.1 % TFA、MeOH / H_2O) に付して精製し、標記化合物 (96 mg) を得た。LC - MS 保持時間 = 2.11 分； m/z = 564.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (カラム：Phenomenex - Luna C18 2.0 \times 30 mm 3 μ m；溶媒 A = 95 % 水：5 % アセトニトリル：10 μ M 酢酸アンモニウム；溶媒 B = 5 % 水：95 % アセトニトリル：10 μ M 酢酸アンモニウム；流速 = 1.0 mL / 分；開始 % B = 0；最終 % B = 100；勾配時間 = 3 分；波長 = 220）； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.56 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.60 - 7.53 (m, 1H)、7.08 - 7.01 (m, 3H)、6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.90 - 6.68 (m, 3H)、6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.24 (s, 1H)、6.00 - 5.80 (m, 2H)、5.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、5.22 - 5.05 (m, 2H)、4.28 (td, J = 8.2、5.1 Hz, 1H)、3.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.78 (s, 3H)、3.09 (s, 3H)、2.75 (dd, J = 13.6、5.0 Hz, 1H)、2.48 - 2.41 (m, 3H)

【0974】

実施例 2 1 4

【化 3 2 4】



(S) - N - エチル - 2 - (3 - ((3 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イ
ル) - 2 - メチルフェニル) スルホニル) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) -
3 - フェニルプロパンアミド

【 0 9 7 5 】

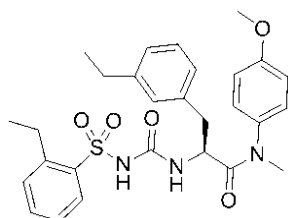
実施例 2 1 4 は実施例 1 4 9 について上記された操作を用いて合成された。

LC - MS 保持時間 = 1.64 分; $m/z = 618.1$ [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

【 0 9 7 6 】

実施例 2 1 5

【化 3 2 5】



(S) - 3 - (3 - エチルフェニル) - 2 - (3 - ((2 - エチルフェニル) スルホニル
) ウレイド) - N - (4 - メトキシフェニル) - N - メチルプロパンアミド

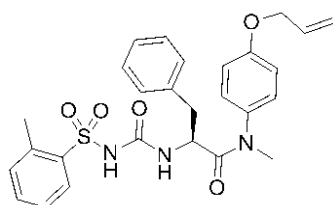
【 0 9 7 7 】

炭素上 10 % パラジウム (7.4 mg、6.9 マイクロモル) を (S) - N - (4 - メト
キシフェニル) - N - メチル - 3 - (3 - ビニルフェニル) - 2 - (3 - (2 - ビニル
フェニル) スルホニル) ウレイド) プロパンアミド (1.8 mg、0.035 ミリモル) の
MeOH (4 mL) および DCM (3 mL) 中溶液に添加し、その反応混合物を、水素バ
ルーン下、室温で 1 時間攪拌した。濾過で触媒を除去し、反応混合液を濃縮乾燥させた。
反応混合液を濃縮し、MeOH に溶かし、濾過し、プレパラティブ HPLC に付して精製
し、標記化合物 (8.2 mg) を得た。LC - MS 保持時間 = 2.13 分; $m/z = 524$
.4 [M + H]⁺ (カラム: Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子; 溶
媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B = 5 % 水 : 95
% アセトニトリル : 10 mM NH₄OAc; 流速 = 0.5 mL / 分; 開始 % B = 0; 最
終 % B = 100; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持; 波長 = 220)

【 0 9 7 8 】

実施例 2 1 6

【化 3 2 6】



10

20

30

40

50

(S) - N - (4 - (アリルオキシ) フェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 9 7 9 】

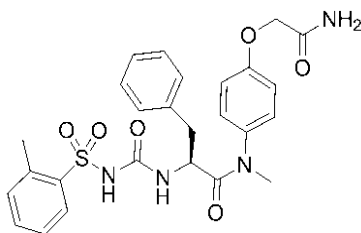
H A T U (6 3 . 5 m g 、 0 . 1 6 7 ミリモル) を 4 - (アリルオキシ) - N - メチルアニリン・H C l (3 6 . 4 m g 、 0 . 1 8 2 ミリモル) 、 (S) - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパン酸 (5 5 m g 、 0 . 1 5 ミリモル) および D I P E A (0 . 1 1 m L 、 0 . 6 1 ミリモル) の D M F (1 . 4 m L) 中溶液に添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をマイクロ波バイアルに移し、マイクロ波システムにて 6 5 ° で 2 時間加熱した。反応混合物を濾過し、プレパラティブ H P L C に付して精製し、標記化合物 (8 . 3 m g) を得た ; L C - M S 保持時間 = 1 . 4 8 分 ; $m/z = 508.4$ [$M + H$] ⁺ (カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM N H ₄ O A c ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

10

【 0 9 8 0 】

実施例 2 1 7

【 化 3 2 7 】



20

(S) - N - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキシエトキシ) フェニル) - N - メチル - 3 - フェニル - 2 - (3 - (o - トリルスルホニル) ウレイド) プロパンアミド

【 0 9 8 1 】

2 - メチルベンゼンスルホニルイソシアナート (0 . 0 1 5 m L 、 0 . 1 0 ミリモル) を氷浴にて冷却した (S) - 2 - アミノ - N - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキシエトキシ) フェニル) - N - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド (3 3 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) および D I P E A (0 . 0 7 0 m L 、 0 . 4 0 ミリモル) のアセトニトリル (1 m L) 中攪拌溶液に滴下して加え、得られた反応溶液を室温で一夜攪拌した。反応混合液を濃縮し、M e O H に溶かし、濾過し、プレパラティブ H P L C に付して精製し、標記化合物 (1 7 . 6 m g) を得た。L C - M S 保持時間 = 1 . 0 4 分 ; $m/z = 525.4$ [$M + H$] ⁺

30

(カラム : Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 溶媒 A = 95 % 水 : 5 % アセトニトリル : 10 mM N H ₄ O A c ; 溶媒 B = 5 % 水 : 95 % アセトニトリル : 10 mM N H ₄ O A c ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 100 ; 勾配時間 = 3 分、次に 100 % B で 0.5 分間保持 ; 波長 = 220)

【 0 9 8 2 】

40

生物学的方法

H I V 細胞培養アッセイ - M T - 2 細胞、293 T 細胞および N L ₄ - 3 ウイルスのプロウイルス D N A クローンを、エヌ・アイ・エッチ エイズ リサーチおよびリファレンス・リージェント・プログラム (N I H A I D S R e s e a r c h および R e f e r e n c e R e a g e n t P r o g r a m) より入手した。M T - 2 細胞を、10 % 熱不活化ウシ胎児血清 (F B S) 、100 μ g / m l のペニシリン G、および 100 単位 / m l までのストレプトマイシンを補足した、R P M I 1640 培地で増殖させた。293 細胞を、10 % 熱不活化 F B S 、100 μ g / m l のペニシリン G、および 100 μ g / m l までのストレプトマイシンを補足した、D M E M 培地で増殖させた。n e f 遺伝子のセクションがレニラ (R e n i l l a) ルシフェラーゼ遺伝子と置き換えられる、組換え N L ₄ - 3 プロウイルスクローンをを用いて、これら

50

の研究に使用される標準ウイルスを産生した。組換えウイルスは、Mirus Bio LLC (Madison, WI) から由来のトランシット - 293 トランスフェクション試薬 (Transit-293 Transfection Reagent) を用いて、組換え NL4 - 3 プロウイルスクローンを 293 T 細胞にトランスフェクトすることで調製された。トランスフェクトしてから 2 - 3 日後に上澄を採取し、ルシフェラーゼ酵素活性をマーカーとして用いて MT - 2 細胞中に存在するウイルスの力価を測定した。ルシフェラーゼ活性はプロメガ (Promega) (Madison, WI) から由来のエンデュレン・ライブ・セル・サブストレート (EnduRen Live Cell Substrate) を用いて定量化された。化合物の組換えウイルスに対する抗ウイルス活性は、一連に希釈した化合物の存在下で、組換えウイルスで 4 - 5 日間感染させた MT - 2 細胞中のルシフェラーゼ活性を測定することにより定量された。

10

【0983】

50%有効濃度 (EC_{50}) は、 $(Fa) = 1 / [1 + (ED_{50} / \text{薬物濃度})^m]$ である、指数関数の形態の中央効果式 (median effect equation) を用いることで算定された (Johnson VA, Byington RT, Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. A Idovini A, Walker BD. 編、71-76, New York: Stockton Press. 1990)。

【0984】

化合物の細胞毒性および対応する CC_{50} 値は、感染していない細胞が使用されることを除いて、抗ウイルスアッセイに記載のプロトコルと同じ方法を用いて測定された。細胞毒性は、XTT をベースとする、(2,3 - ビス [2 - メトキシ - 4 - ニトロ - 5 - スルホフェニル] - 2 H - テトラゾリウム - 5 - カルボキシアニリド内塩) をベースとする比色分析 (Sigma-Aldrich, St Louis, Mo) を用いることにより感染していない MT 2 細胞で 4 日目に評価した。

20

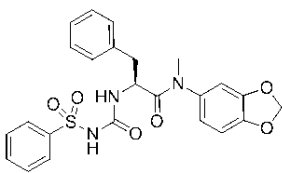
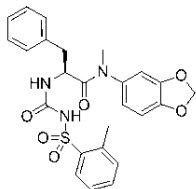
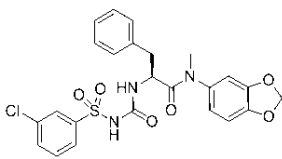
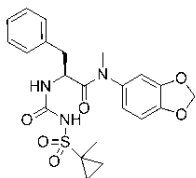
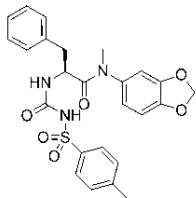
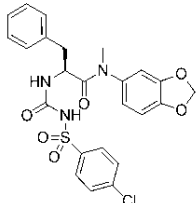
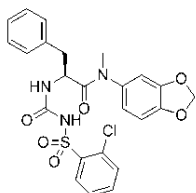
【0985】

化合物は、以下の表に示されるように、抗ウイルス活性を示した。A で示される活性は EC_{50} 値が $< 0.1 \mu M$ である化合物をいい、B は 0.1 から $< 1.0 \mu M$ であり、C は 1.0 から $< 10 \mu M$ であり、D は 10 から $< 100 \mu M$ である。

【0986】

【表 2 2 1 - 1】

表 1

実施例	構造式	活性	EC ₅₀ (μM)
1		B	0.26
2		A	0.07
3		B	
4		C	1.11
5		B	
6		B	
7		A	

【 0 9 8 7 】

10

20

30

40

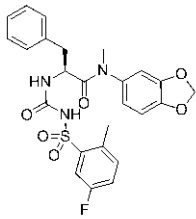
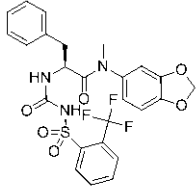
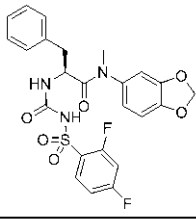
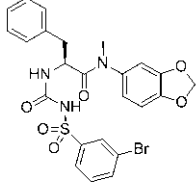
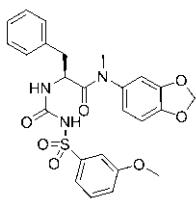
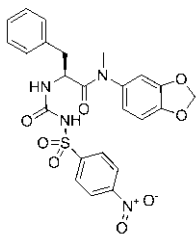
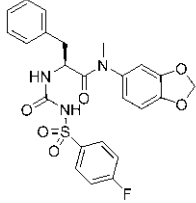
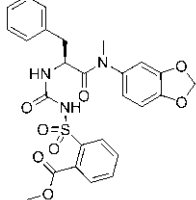
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 3】

16		A	
17		B	
18		B	0.20
19		B	
20		A	0.09
21		C	
22		B	
23		C	

10

20

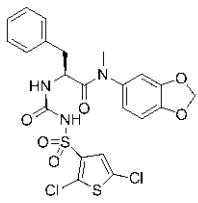
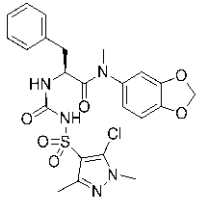
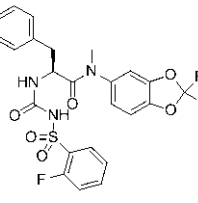
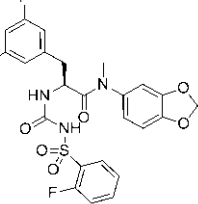
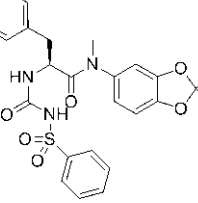
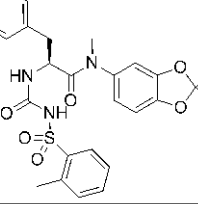
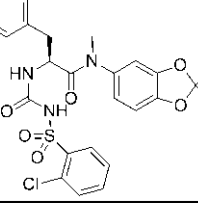
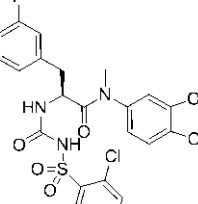
30

40

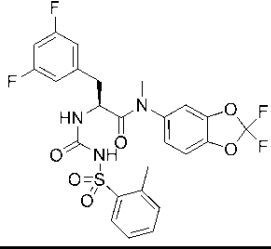
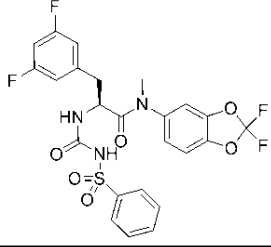
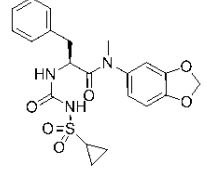
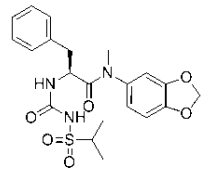
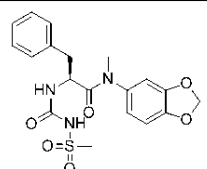
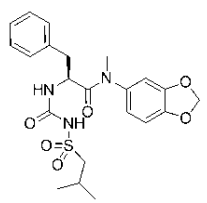
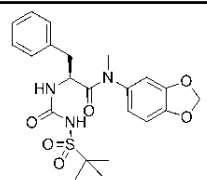
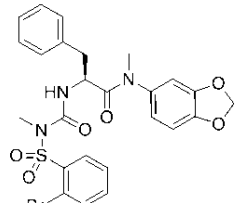
【表 2 2 1 - 4】

24		B	
25		B	0.93
26		B	
27		B	
28		A	
29		A	
30		A	
31		B	

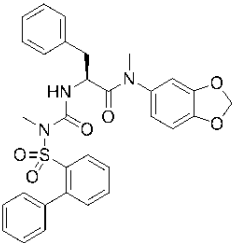
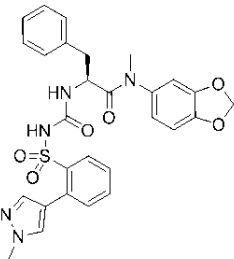
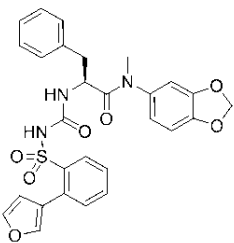
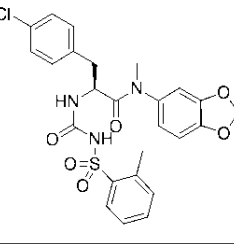
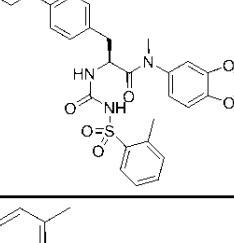
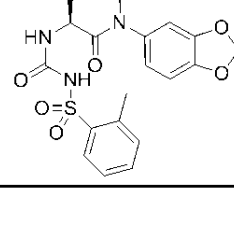
【表 2 2 1 - 5】

32		A	0.07
33		B	0.21
34		B	
35		B	
36		C	
37		B	
38		B	0.31
39		B	

【表 2 2 1 - 6】

40		B	
41		B	
42		B	0.48
43		B	
44		C	2.48
45		B	
46		C	
47		C	

【表 2 2 1 - 7】

48		C	
49		C	1.34
50		B	
51		B	0.49
52		C	6.23
53		B	

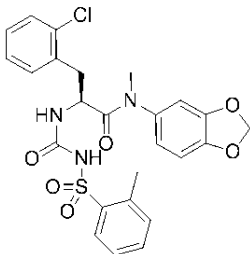
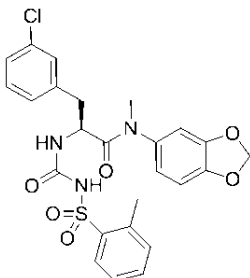
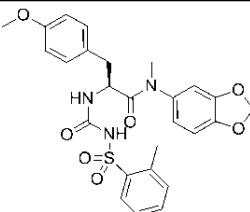
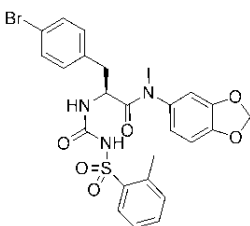
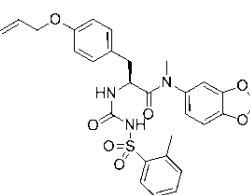
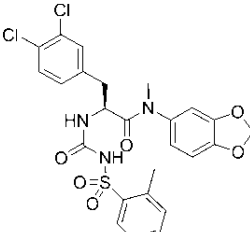
10

20

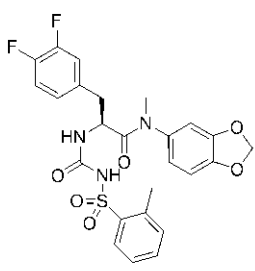
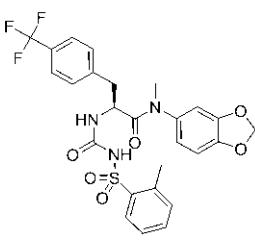
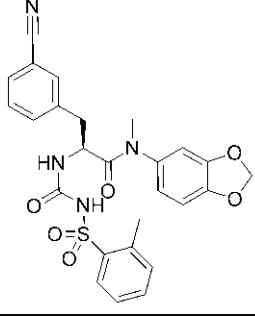
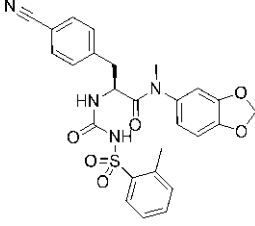
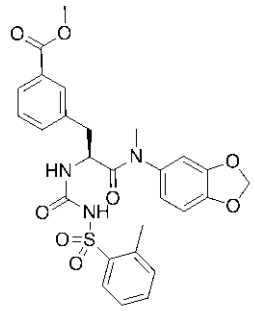
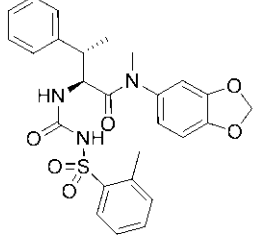
30

40

【表 2 2 1 - 8】

54		B	
55		B	
56		C	
57		C	
58		C	
59		C	1.04

【表 2 2 1 - 9】

60		B	0.23
61		C	6.62
62		C	
63		C	
64		C	
65		C	6.83

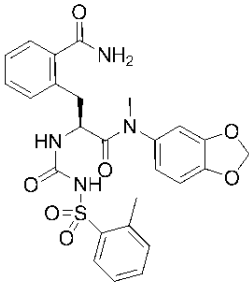
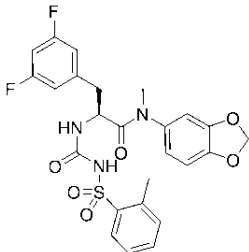
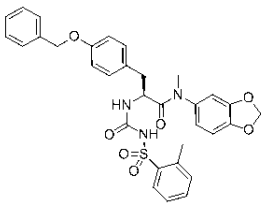
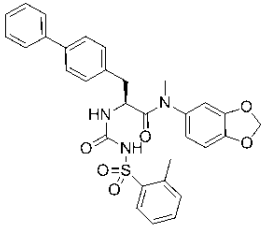
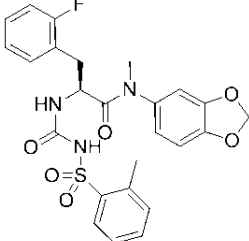
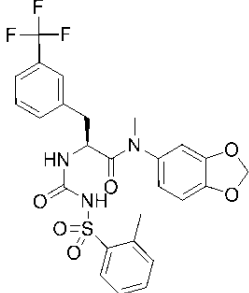
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 1 0】

66			>100
67		B	
68		D	16.0
69		D	
70		B	
71		B	

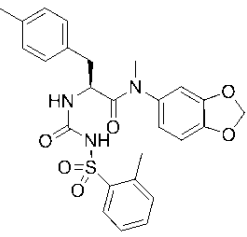
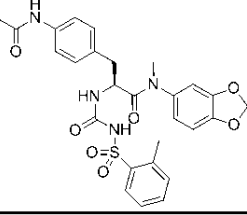
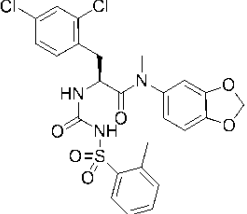
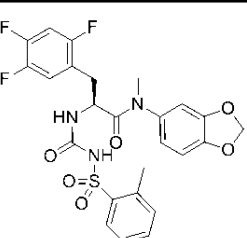
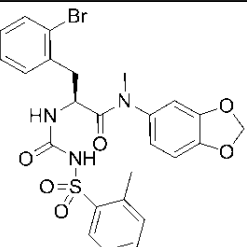
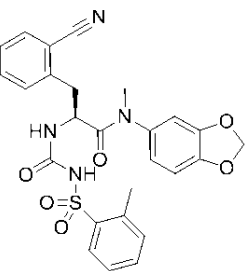
10

20

30

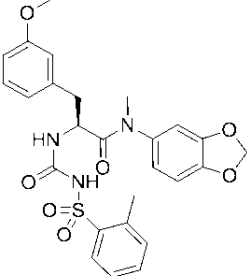
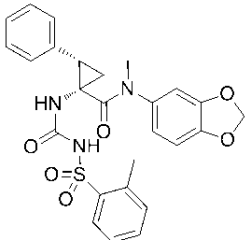
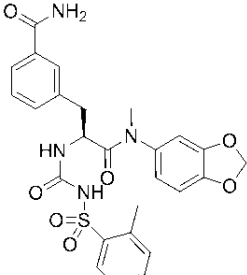
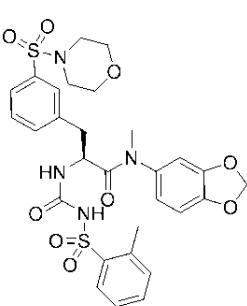
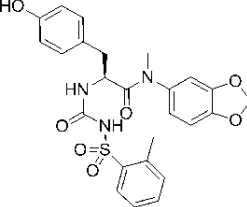
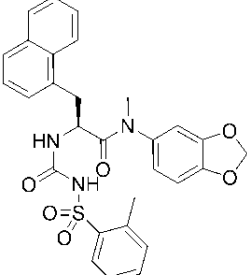
40

【表 2 2 1 - 1 1】

72		B	0.58
73			>100
74		C	3.88
75		B	0.29
76		C	
77		C	

【 0 9 9 7 】

【表 2 2 1 - 1 2】

78		B	
79		D	
80			>100
81		D	
82		C	
83		C	4.28

【 0 9 9 8 】

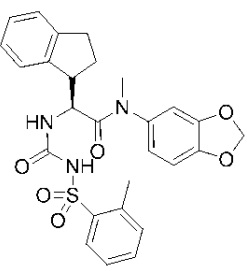
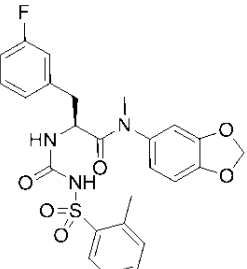
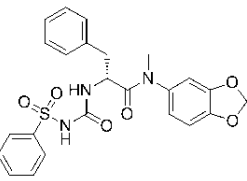
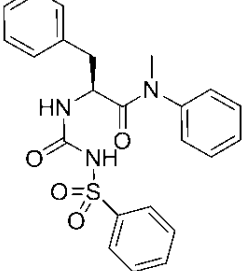
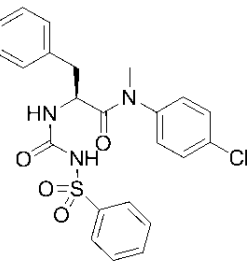
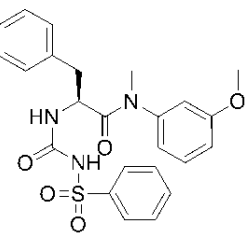
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 1 3】

84		D	22.1
85		B	
86		D	
87		B	
88		B	0.45
89		B	

10

20

30

40

【表 2 2 1 - 1 4】

90		B	
91		B	
92		B	
93		C	1.59
94		D	
95		C	

【 1 0 0 0 】

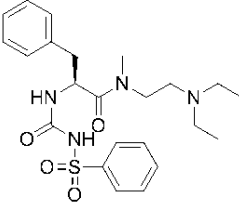
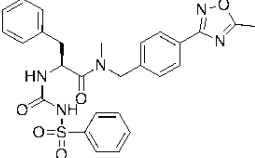
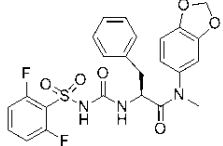
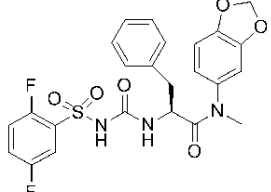
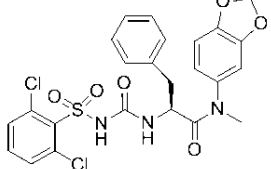
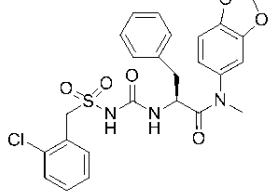
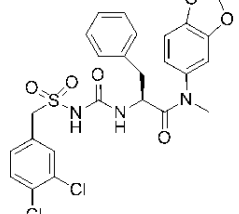
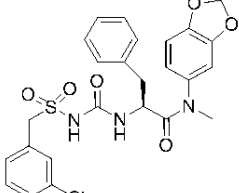
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 1 5】

96			>100
97		C	
98		A	0.09
99		B	0.15
100		A	
101		B	
102		B	
103		B	

【 1 0 0 1 】

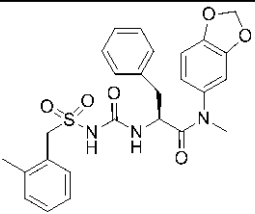
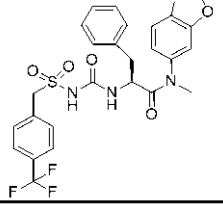
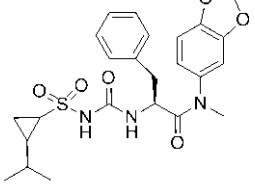
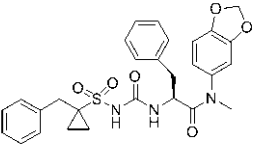
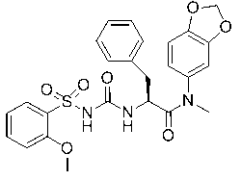
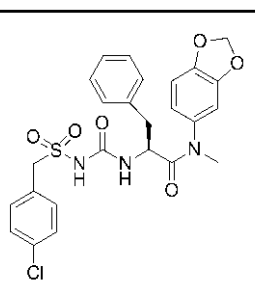
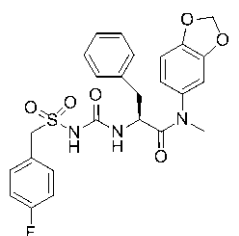
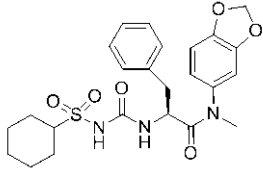
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 1 6】

104		B	0.62
105		B	
106		B	
107		C	
108		B	
109		B	
110		B	0.16
111		B	

【 1 0 0 2 】

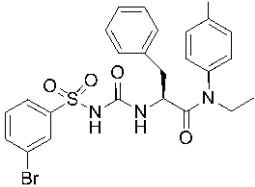
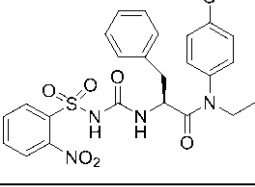
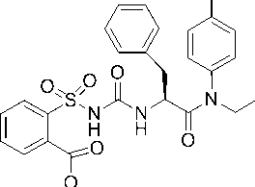
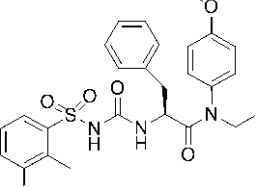
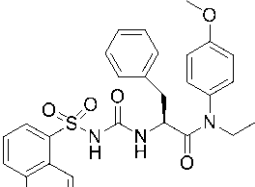
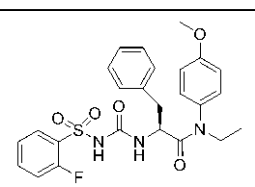
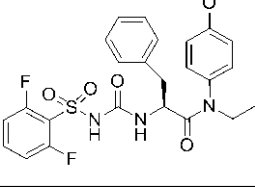
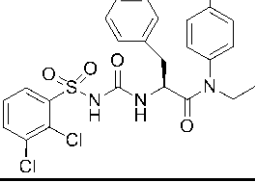
10

20

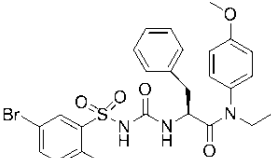
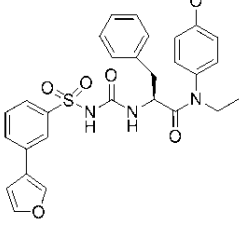
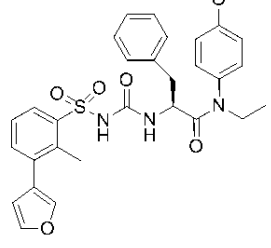
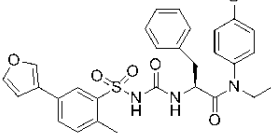
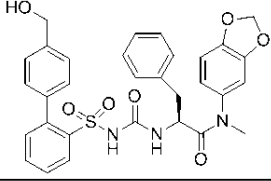
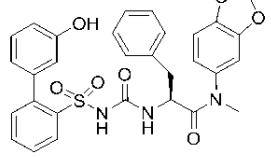
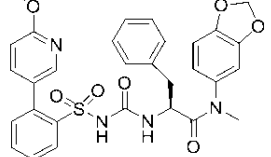
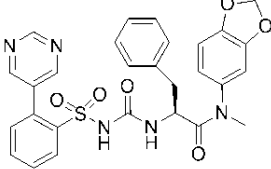
30

40

【表 2 2 1 - 1 7】

112		A	
113		A	
114		C	1.06
115		A	
116		A	
117		A	
118		A	0.04
119		A	

【表 2 2 1 - 1 8】

120		B	
121		A	
122		B	
123		B	0.66
124		C	
125		C	
126		D	
127		D	21.74

【 1 0 0 4】

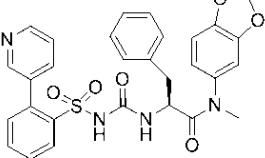
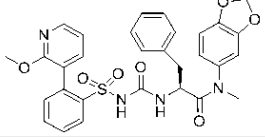
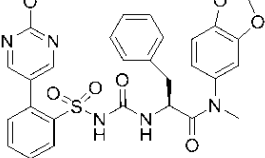
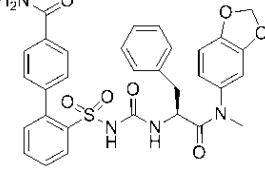
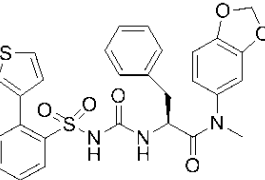
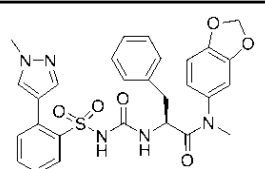
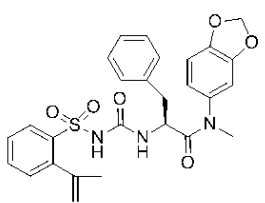
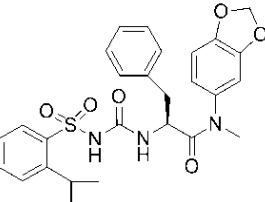
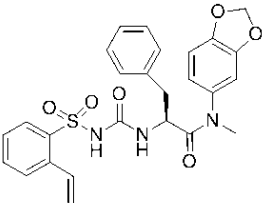
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 1 9】

128		C	
129		C	5.52
130		C	
131		D	
132		D	
133		B	
134		C	
135		B	
136		A	

【 1 0 0 5 】

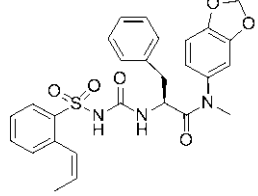
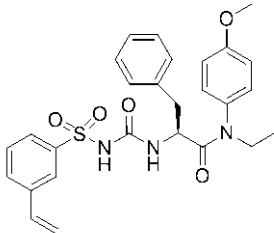
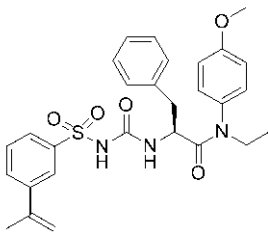
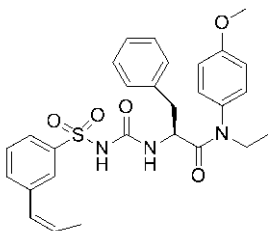
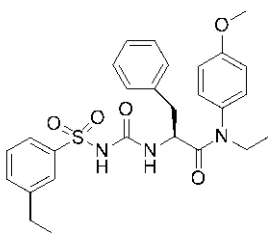
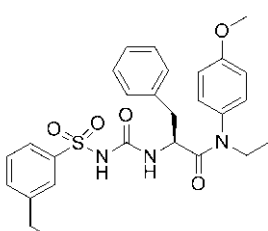
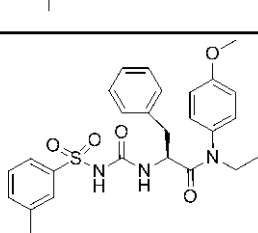
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 2 0】

137		B	
138		A	0.05
139		A	
140		A	
141		A	
142		A	0.06
143		A	

【 1 0 0 6 】

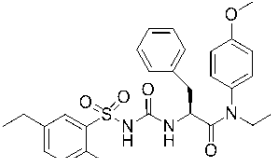
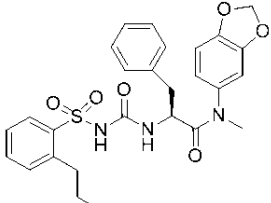
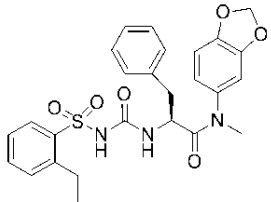
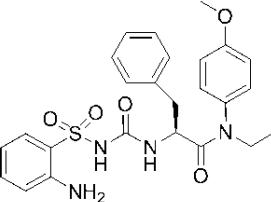
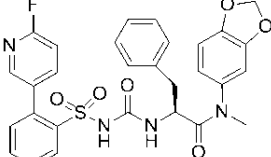
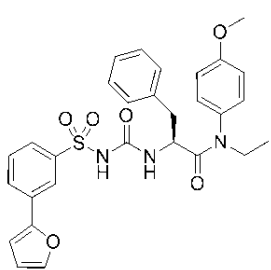
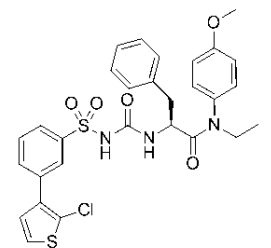
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 2 1】

144		B	0.62
145		B	
146		A	
147		A	
148		C	
149		B	
150		B	

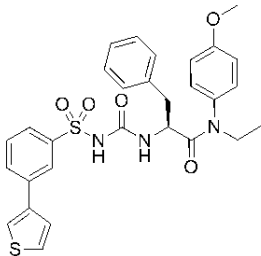
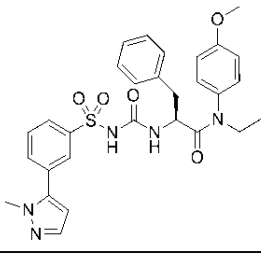
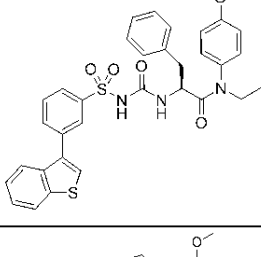
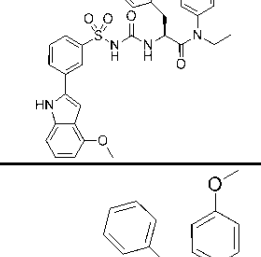
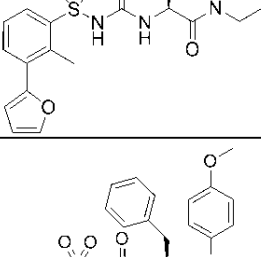
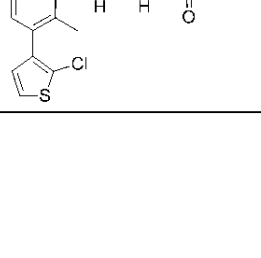
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 2 2】

151		B	0.11
152		A	0.09
153		B	
154		B	0.67
155		C	
156		B	

【 1 0 0 8 】

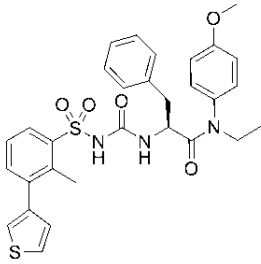
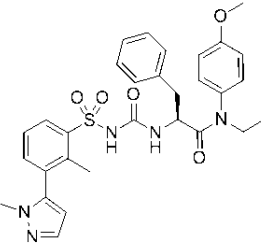
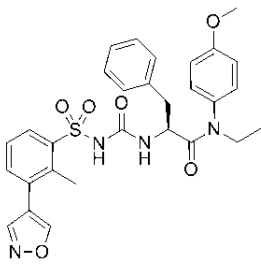
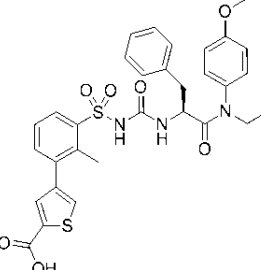
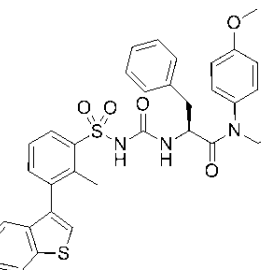
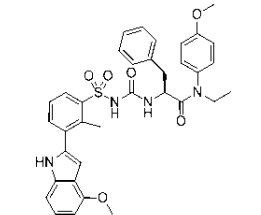
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 2 3】

157		B	
158		B	0.23
159		B	
160		C	5.64
161		C	
162		C	

【 1 0 0 9 】

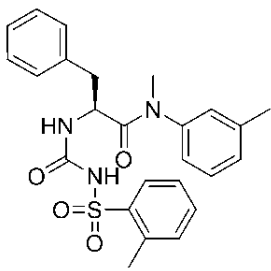
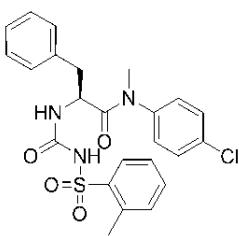
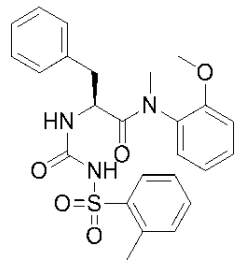
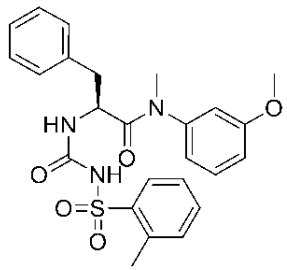
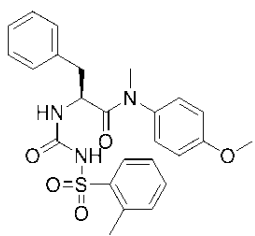
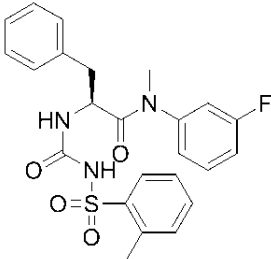
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 2 4】

163		B	
164		B	
165		C	
166		B	0.24
167		A	
168		B	

【 1 0 1 0 】

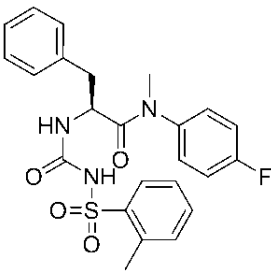
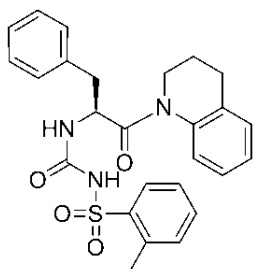
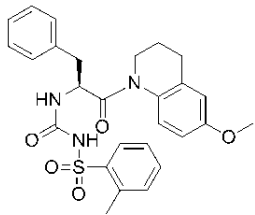
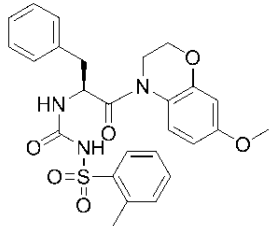
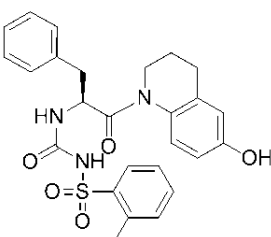
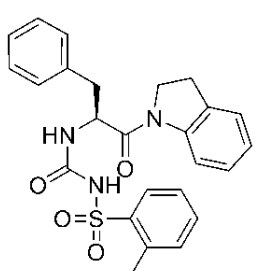
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 2 5】

169		B	
170		C	
171		B	
172		B	0.27
173		B	
174		C	3.84

【 1 0 1 1 】

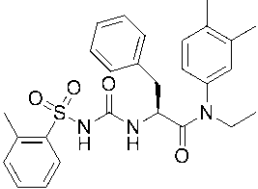
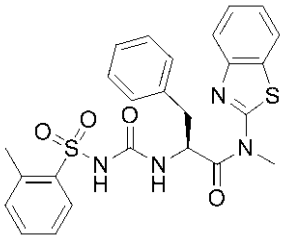
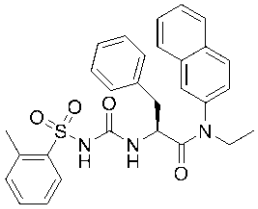
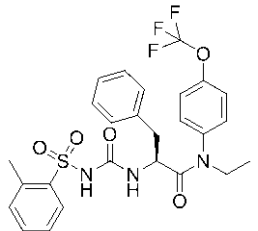
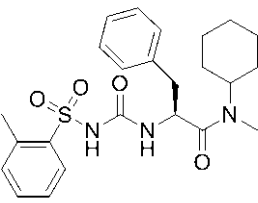
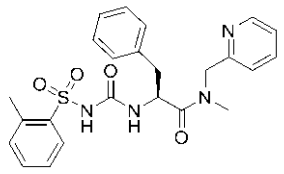
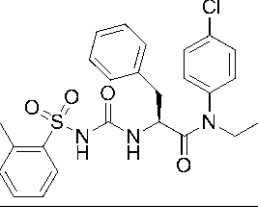
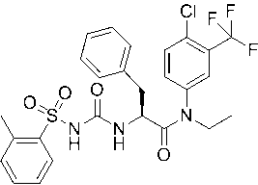
10

20

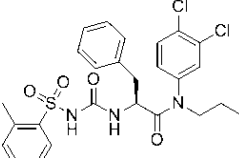
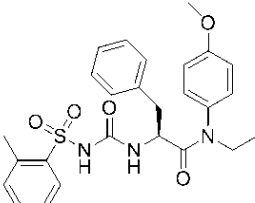
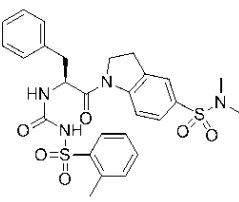
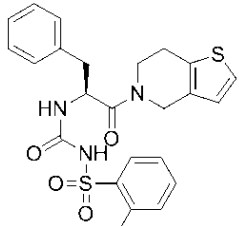
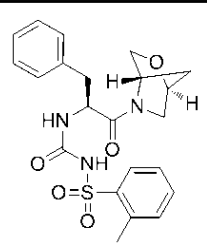
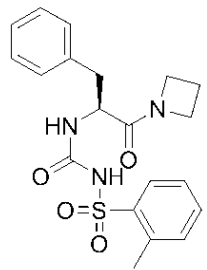
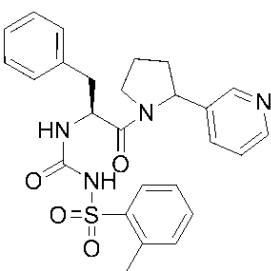
30

40

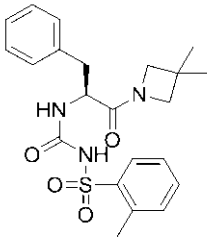
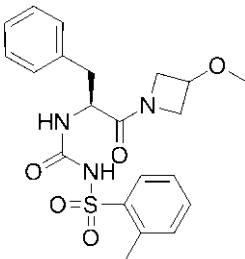
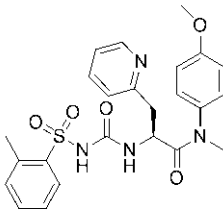
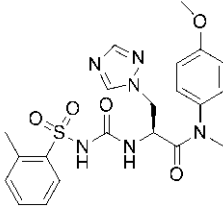
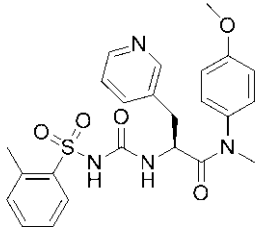
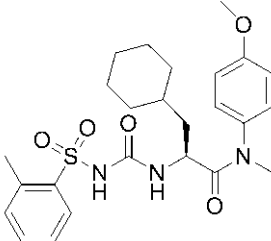
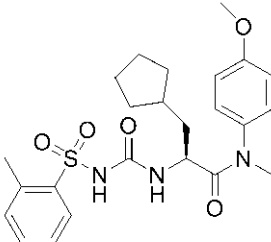
【表 2 2 1 - 2 6】

175		A	
176		D	
177		A	
178		A	0.08
179		C	
180		C	
181		B	
182		B	

【表 2 2 1 - 2 7】

183		B	0.31
184		A	
185		C	
186		C	3.59
187			>33.3
188		D	27.5
189		C	

【表 2 2 1 - 2 8】

190			>100
191			>100
192		D	
193			>100
194		D	
195		C	
196		D	

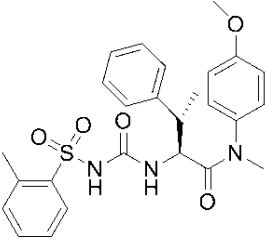
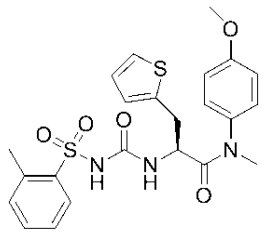
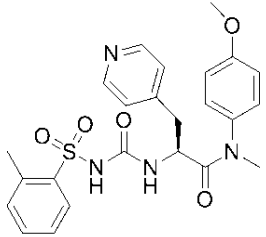
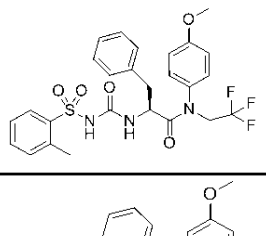
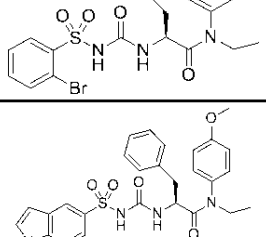
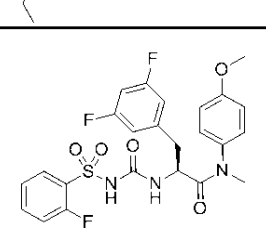
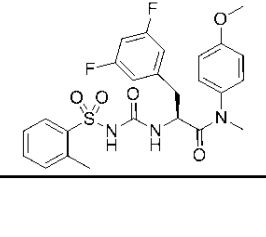

10

20

30

40

【表 2 2 1 - 2 9】

197		D	11.5
198		B	0.27
199		D	
200		B	
201		A	
203		B	
204		B	
205		B	0.11

【 1 0 1 5 】

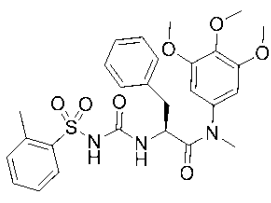
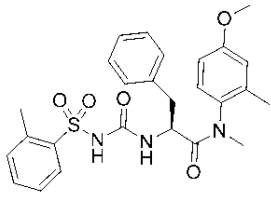
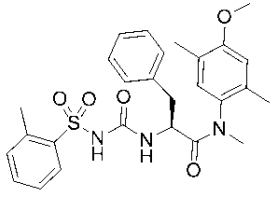
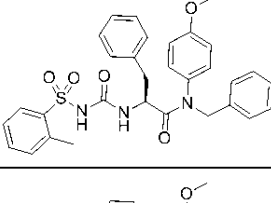
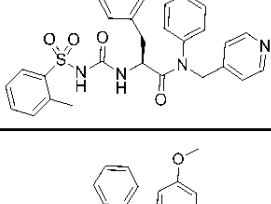
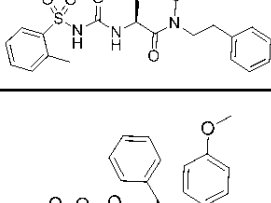
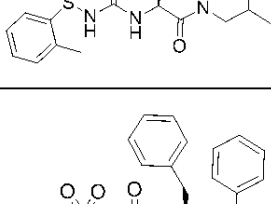
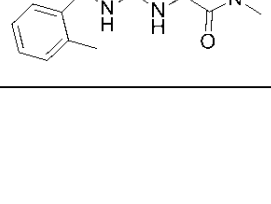
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 3 0】

JB-82		C	
JB-83		B	
JB-84		B	
ZY-3		C	3.61
ZY-4		C	
ZY-5		D	11.42
ZY-6		C	
CA-67		B	0.49

【 1 0 1 6 】

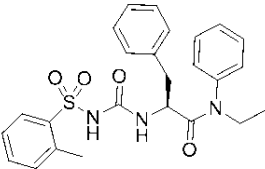
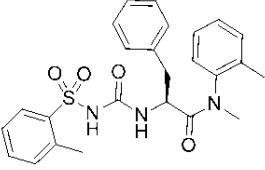
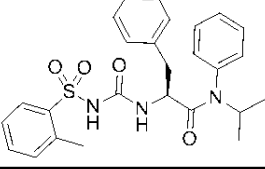
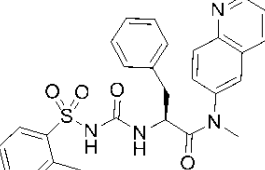
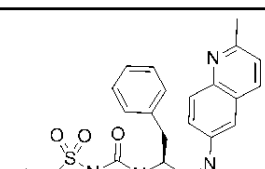
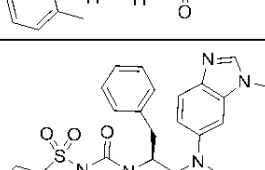
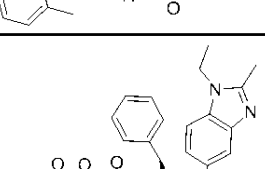
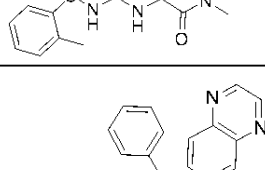
10

20

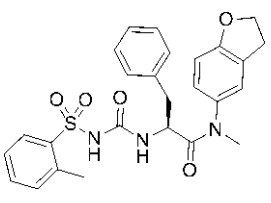
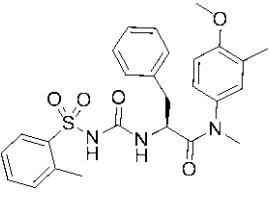
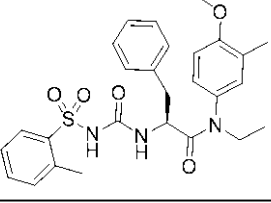
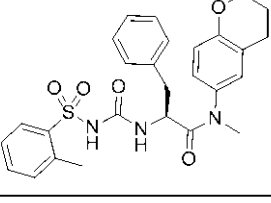
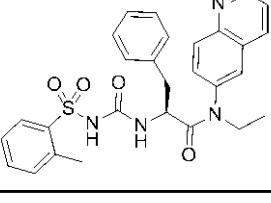
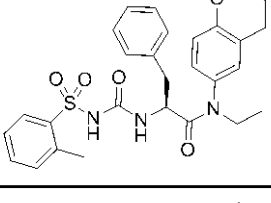
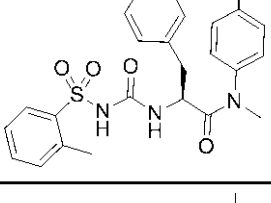
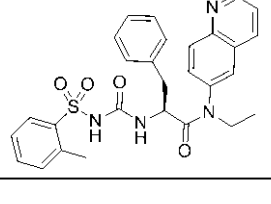
30

40

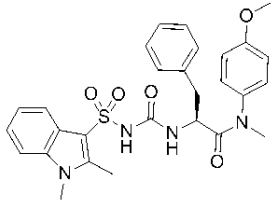
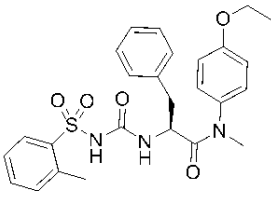
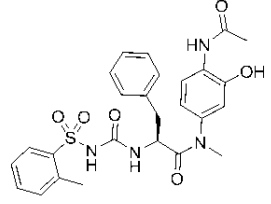
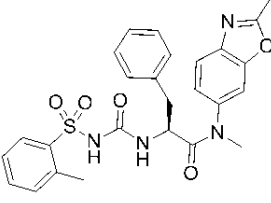
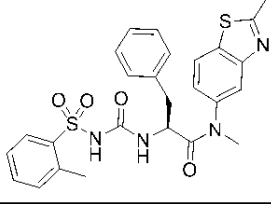
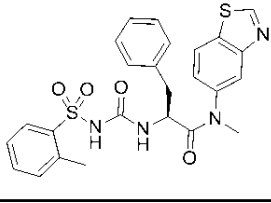
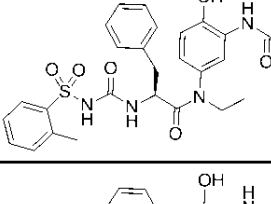
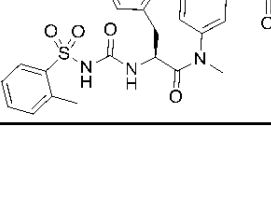
【表 2 2 1 - 3 1】

CA-68		B	
CA-69		C	
CA-70		B	
CA-71		A	
CA-72		A	0.03
CA-73		B	
CA-74		C	2.03
CA-75		B	

【表 2 2 1 - 3 2】

CA-76		A	
CA-77		A	
CA-78		B	0.12
CA-79		A	
CA-80		A	0.03
CA-81		A	0.04
CA-82		B	
CA-83		A	

【表 2 2 1 - 3 3】

JB-85		B	
CA-84		A	
CA-85		C	
CA-86		A	
CA-87		B	
CA-88		A	0.06
CA-89		B	0.60
CA-90		C	

【 1 0 1 9 】

10

20

30

40

【表 2 2 1 - 3 4】

CA-91		B	
CA-92		C	
CA-93		A	
CA-94		C	3.26
CA-95		A	
CA-96		B	
CA-97		B	
ZY-7		A	

【 1 0 2 0 】

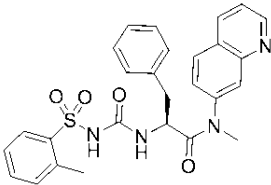
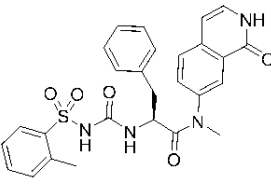
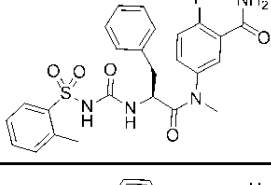
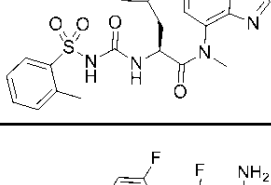
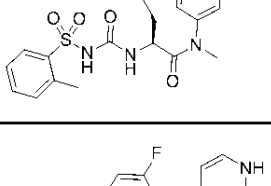
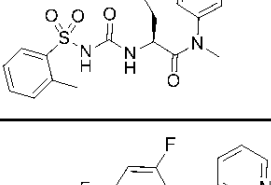
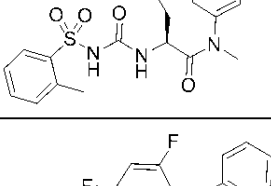
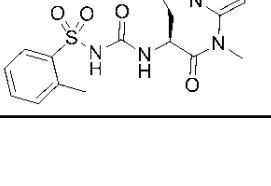
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 3 5】

CA-98		B	0.12
CA-99		C	
CA-100		C	
CA-101		C	
CA-102		C	2.58
CA-103		C	1.33
CA-104		B	
CA-105		B	

【 1 0 2 1 】

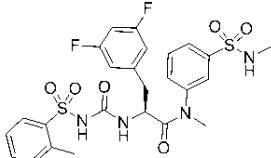
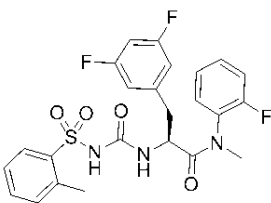
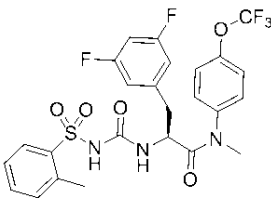
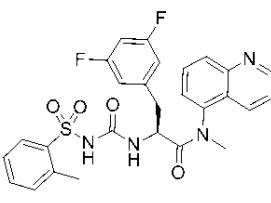
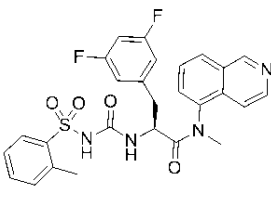
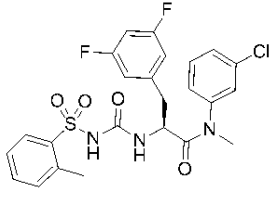
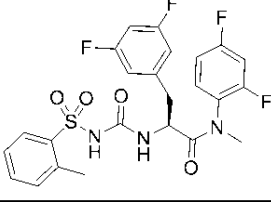
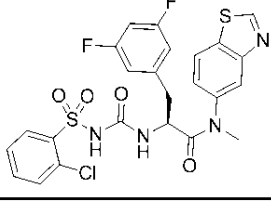
10

20

30

40

【表 2 2 1 - 3 6】

CA-106		C	
CA-107		C	
CA-108		B	
CA-109		B	0.37
CA-110		B	
CA-111		C	
CA-112		C	1.29
ZY-13		A	0.03

【 1 0 2 2 】

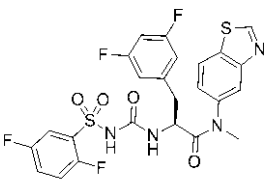
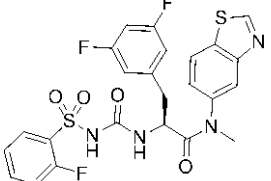
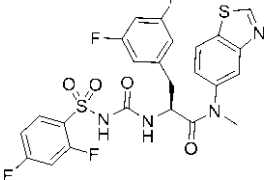
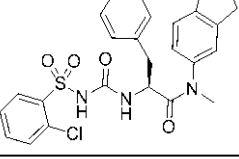
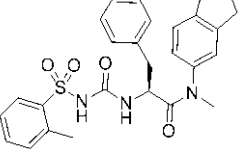
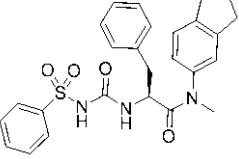
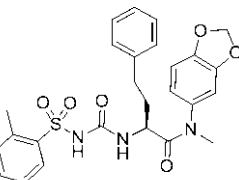
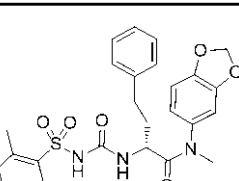
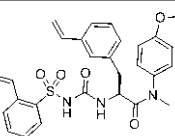
10

20

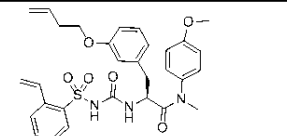
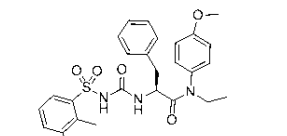
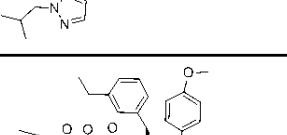
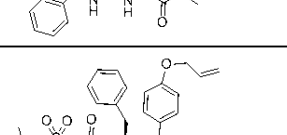
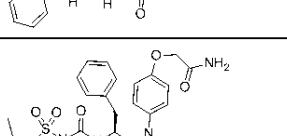
30

40

【表 2 2 1 - 3 7】

ZY-14		B	
ZY-16		A	
ZY-17		B	
206		A	
207		A	
208		B	
209		D	
210		D	
212		A	0.058

【表 2 2 1 - 3 8】

213		C	5.07
214		B	0.87
215		B	
216		A	
217		B	

10

20

【 1 0 2 4 】

本発明の開示が、上記の説明としての実施例に限定されるものではなく、その本質的な属性から逸脱することなく他の具体的な形態にて具現化され得ることは、当業者に明らかであろう。従って、実施例は、あらゆる点で例示であり、限定するものではないと考えるのが望ましく、上記の実施例よりもむしろ添付の特許請求の範囲と照会されるべきであって、かくしてその特許請求の範囲の意義および均等の範囲内にある変形はすべてその範囲内に含まれるものとする。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 213/56	(2006.01)	C 0 7 D 213/56	
C 0 7 D 215/08	(2006.01)	C 0 7 D 215/08	
C 0 7 D 215/20	(2006.01)	C 0 7 D 215/20	
C 0 7 D 215/38	(2006.01)	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 217/02	(2006.01)	C 0 7 D 217/02	
C 0 7 D 217/22	(2006.01)	C 0 7 D 217/22	
C 0 7 D 217/24	(2006.01)	C 0 7 D 217/24	
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	C
C 0 7 D 235/06	(2006.01)	C 0 7 D 235/06	
C 0 7 D 239/74	(2006.01)	C 0 7 D 239/74	
C 0 7 D 241/42	(2006.01)	C 0 7 D 241/42	
C 0 7 D 249/08	(2006.01)	C 0 7 D 249/08	5 3 3
C 0 7 D 261/08	(2006.01)	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 263/56	(2006.01)	C 0 7 D 263/56	
C 0 7 D 265/36	(2006.01)	C 0 7 D 265/36	
C 0 7 D 271/06	(2006.01)	C 0 7 D 271/06	
C 0 7 D 277/62	(2006.01)	C 0 7 D 277/62	
C 0 7 D 277/64	(2006.01)	C 0 7 D 277/64	
C 0 7 D 277/82	(2006.01)	C 0 7 D 277/82	
C 0 7 D 307/38	(2006.01)	C 0 7 D 307/38	
C 0 7 D 307/79	(2006.01)	C 0 7 D 307/79	
C 0 7 D 311/04	(2006.01)	C 0 7 D 311/04	
C 0 7 D 317/46	(2006.01)	C 0 7 D 317/46	
C 0 7 D 317/66	(2006.01)	C 0 7 D 317/66	
C 0 7 D 333/18	(2006.01)	C 0 7 D 333/18	
C 0 7 D 333/24	(2006.01)	C 0 7 D 333/24	
C 0 7 D 333/28	(2006.01)	C 0 7 D 333/28	
C 0 7 D 333/40	(2006.01)	C 0 7 D 333/40	
C 0 7 D 333/54	(2006.01)	C 0 7 D 333/54	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	C 0 7 D 407/12	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 491/08	(2006.01)	C 0 7 D 491/08	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/64	(2006.01)	A 6 1 K 31/64	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 アンナブルナ・ペンドリ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ

- リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
 (72)発明者 グオ・リー
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
 リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
 (72)発明者 ジョン・エイ・ベンダー
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
 リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
 (72)発明者 ジョン・ヤン
 アメリカ合衆国 0 6 4 8 9 コネチカット州サジントン、ニコロ・ウェイ 2 8 番
 (72)発明者 アラン・シャンドン・ワン
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
 リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
 (72)発明者 ブレット・アール・ベノ
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
 リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
 (72)発明者 ロバート・エイ・フリデル
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
 リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
 (72)発明者 マコネン・ベレマ
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
 リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
 (72)発明者 ニコラス・エイ・ミーンウェル
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
 リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
 (72)発明者 ロバート・ジー・ジェントルズ
 アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
 リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 西澤 龍彦

- (56)参考文献 特表平 0 9 - 5 0 3 5 0 1 (J P , A)
 特表 2 0 0 2 - 5 3 9 1 9 1 (J P , A)
 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 2 1 4 3 4 (U S , A 1)
 特表 2 0 0 4 - 5 0 4 4 0 4 (J P , A)
 特表 2 0 0 8 - 5 0 5 9 6 3 (J P , A)
 ANDREA SCOZZAFAVA; CLAUDIU T SUPURAN, CARBONIC ANHYDRASE ACTIVATORS, EUROPEAN JOURNAL
 OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, ELSEVIER, 2 0 0 0 年 3 月 1 日, VOL:10, NR:1, PAGE(S):29
 - 41, U R L , [http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987\(99\)00086-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00086-X)
 SCOZZAFAVA ANDREA; IORGA BOGDAN; SUPURAN CLAUDIU T, CARBONIC ANHYDRASE ACTIVATORS: PAR
 T 22. SYNTHESIS OF HIGH AFFINITY ISOZYMES I, II AND IV 以下備考, JOURNAL OF ENZYME INH
 IBITION, 米国, HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS, 2 0 0 0 年, VOL:15, NR:2, PAGE(S):139 - 16
 1, ACTIVATORS, DERIVATIVES OF 4-(4-TOSYLUREIDO-AMINO ACYL)ETHYL-1H-IMIDAZOLE (HISTAMIN
 E DERIVATIVES), U R L , <http://dx.doi.org/10.1080/14756360009030347>
 CAS REGISTRY NO. 1214713-29-7, DATABASE REGISTRY, [online], 2 0 1 0 年 3 月 2 5 日, [2 0 1 8 年 2 月 2 0 日検索], Retrieved from: STN
 CAS REGISTRY NO. 1323210-53-2, DATABASE REGISTRY, [online], 2 0 1 1 年 8 月 2 5 日, [2 0 1 8 年 2 月 2 0 日検索], Retrieved from: STN
 CAS REGISTRY NO. 1217623-75-0, DATABASE REGISTRY, [online], 2 0 1 0 年 4 月 9 日, [2 0 1 8 年 2 月 2 0 日検索], Retrieved from: STN
 CAS REGISTRY NO. 292628-04-7, DATABASE REGISTRY, [online], 2 0 0 0 年 1 0 月 4 日, [2

018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321814-97-4, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321702-76-4, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321682-09-0, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321669-48-0, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321664-07-6, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1217857-41-4, DATABASE REGISTRY, [online], 2010年 4月 9日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1217603-17-2, DATABASE REGISTRY, [online], 2010年 4月 9日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1097723-92-6, DATABASE REGISTRY, [online], 2009年 1月29日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1007919-48-3, DATABASE REGISTRY, [online], 2008年 3月14日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1322299-39-7, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月24日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1322021-53-3, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321895-85-5, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321832-09-0, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321806-34-1, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321796-97-7, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN
CAS REGISTRY NO. 1321734-36-4, DATABASE REGISTRY, [online], 2011年 8月23日, [
2018年 2月20日検索], Retrieved from: STN

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

C07D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)